第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 6
本概要内での取り決め 7
生物薬剤学的試験及び関連する分析法の要約 8
要旨 8
2.7.1.1　背景及び概観 10
2.7.1.1.1　緒言 10
2.7.1.1.1.1　物理化学的特性及び生物薬剤学的特性 10
2.7.1.1.1.2　臨床試験で使用した製剤及びその比較 10
2.7.1.1.2　カプセル剤の *in vitro* 試験 13
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験（第 I 相試験） 14
2.7.1.1.4　分析法 16
2.7.1.1.4.1　製剤の分析方法 16
2.7.1.1.4.2　生体試料中濃度分析法 16
2.7.1.1.4.2.1　セルメチニブ及び代謝物のヒト生体試料中濃度分析法 16
2.7.1.1.4.2.2　その他の化合物のヒト血漿中濃度分析法 21
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 23
2.7.1.2.1　臨床試験の要約表 23
2.7.1.2.2　試験結果の要約 23
2.7.1.2.2.1　D1532C00005 試験 23
2.7.1.2.2.2　D1532C00020 試験 24
2.7.1.2.2.3　D1532C00066 試験 24
2.7.1.2.2.4　D1532C00069 試験 25
2.7.1.2.2.5　D1532C00071 試験 26
2.7.1.2.2.6　D1532C00077 試験 26
2.7.1.2.2.7　D1532C00078 試験 26
2.7.1.2.2.8　D1532C00080 試験 27
2.7.1.2.2.9　D1532C00085 試験 27
2.7.1.2.2.10　D1532C00086 試験 27
2.7.1.2.2.11　D1532C00089 試験 27
2.7.1.2.3　溶出試験 28
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.1.3.1　セルメチニブの生物薬剤学的性質 28
2.7.1.3.2　セルメチニブカプセル投与後のバイオアベイラビリティ 30
2.7.1.3.2.1　セルメチニブカプセルに関する臨床用製剤と市販予定製剤のブリッジング 31
2.7.1.3.2.2　セルメチニブカプセルの *in vitro-in vivo* 関連性 37
2.7.1.3.3　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響 42

2.7.1.3.4　胃内 pH に影響を及ぼす薬剤 46
2.7.1.4　付録 47
2.7.1.4.1　第 I 相生物薬剤学試験の要約表 47
2.7.1.4.2　関連する *in vitro* 溶出試験の要約表 51
2.7.1.4.3　分析法に関する要約表 52
参考文献 55

表目次

表 1　臨床試験で用いたセルメチニブ製剤の要約 11
表 2　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 13
表 3　セルメチニブ及び N-脱メチル体の生体試料中濃度分析法 17
表 4　セルメチニブ及び N-脱メチル体のヒト血漿中濃度測定法に関するバリデーション結果（真度、精度及び安定性）の要約 19
表 5　セルメチニブ及び N-脱メチル体のヒト生体試料中濃度測定法に関するバリデーション結果（真度、精度及び安定性）の要約 20
表 6　セルメチニブ及び代謝物の他に測定した化合物の分析法 21
表 7　その他の化合物のヒト血漿中濃度測定法に関するバリデーション（真度、精度及び安定性）の結果 22
表 8　健康被験者にセルメチニブカプセル 25 mg を投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00066 試験） 32
表 9　セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータの試験間比較 35
表 10　セルメチニブカプセル 25 mg の溶出挙動に関するマハラノビス距離による比較 36
表 11　セルメチニブカプセル 10 mg の溶出挙動に関するマハラノビス距離による比較 37
表 12　健康被験者にセルメチニブカプセル 25 mg（対照製剤）及びその variant カプセルを投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00078 試験） 41
表 13　患者にセルメチニブ白色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で高脂肪食摂取後に投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00020 試験） 43
表 14　健康被験者にセルメチニブ青色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で高脂肪食摂取後に投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00069 試験） 43

表 15　健康被験者にセルメチニブ青色カプセルを 50 mg（2×25 mg）の用量で低脂肪食摂取後に投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00089 試験）..... 43
表 16　セルメチニブの臨床生物薬剤学試験..... 48
表 17　セルメチニブカプセル 25 mg を用いて 75 mg の用量で投与した第 I 相生物薬剤学試験及び臨床薬理試験における血漿中濃度の測定時点..... 50
表 18　使用した分析法、試験バリデーション報告書及び試験内 ISR の要約に関する概観（プロトコール別）..... 52

図目次

図 1　セルメチニブ製剤及びブリッジング試験の要約..... 10
図 2　臨床試験で使用したバッチのセルメチニブカプセル 10 mg（n=16）及びセルメチニブカプセル 25 mg（n=30）の 0.5% w/v ポリソルベート 80 試験液（pH 6.5）における溶出挙動..... 14
図 3　pH [redacted] 試験液におけるセルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg の溶出挙動（平均値±95%信頼区間、n=12）..... 29
図 4　小児の臨床試験で使用したセルメチニブ製剤の製造所とブリッジング試験の要約..... 31
図 5　セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの C_{max} の個体値及び幾何平均値（■）の試験間比較..... 33
図 6　セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの AUC の個体値及び幾何平均値（■）の試験間比較..... 34
図 7　[redacted] 及び Patheon で製造されたセルメチニブカプセル 25 mg の溶出挙動（0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液、平均値±95%信頼区間、n=12）..... 36
図 8　[redacted] 及び Patheon で製造されたセルメチニブカプセル 10 mg の溶出挙動（0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液、平均値±95%信頼区間、n=12）..... 37
図 9　D1532C00078 試験で投与したセルメチニブカプセル 25 mg と variant カプセルの pH [redacted] 試験液における溶出挙動（平均値±95%信頼区間）..... 38
図 10　D1532C00078 試験で投与したセルメチニブカプセル 25 mg と variant カプセルの pH [redacted] 試験液における溶出挙動（平均値±95%信頼区間）..... 39
図 11　D1532C00078 試験で投与したセルメチニブカプセル 25 mg と variant カプセルの 0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液における溶出挙動（平均値±95%信頼区間）..... 40
図 12　セルメチニブカプセル及びその variant カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で投与したときの血漿中濃度推移（D1532C00078 試験）..... 41

図 13　食後及び空腹時にセルメチニブ青色カプセルを投与したときの投与後 12 時間までの血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値±標準偏差、D1532C00069 試験）..... 44
図 14　食後及び空腹時にセルメチニブ青色カプセル投与したときの血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差、D1532C00089 試験）..... 45
図 15　生理学的 pH におけるセルメチニブカプセル 25 mg の溶出挙動（平均値±95%信頼区間、n=12）..... 46

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
AUC／$AUC_{(0-\infty)}$	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity：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
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration-time curve calculated from 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BID	Twice daily (Bis in Die)：1 日 2 回
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
Free base variant	セルメチニブ青色カプセル 25 mg の有効成分であるセルメチニブ硫酸塩の一部にセルメチニブ遊離塩基（[redacted]% w/w）を添加したカプセル剤
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IS	Internal standard：内標準物質
ISR	Incurred sample reproducibility
MS/MS	Tandem mass spectrometry：タンデム質量分析
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐用量
NA	Not applicable：適用せず
NF1	Neurofibromatosis type 1：神経線維腫症 1 型
P-gp	P-glycoprotein (also known as multidrug resistant protein 1; MDR-1)：P-糖蛋白質
PN	Plexiform neurofibroma(s)：叢状神経線維腫
PPI	Proton pump inhibitors：プロトンポンプ阻害薬
Q	The amount of dissolved active ingredient specified in the individual monograph
QTPP	Quality Target Product Profile：目標製品品質プロファイル
t_{max}	Time to maximum plasma concentration；最高血漿中濃度到達時間
TPGS	Vitamin E polyethylene glycol succinate：コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール
TPGS variant	セルメチニブ青色カプセル 25 mg の添加剤として低品質の TPGS（[redacted]が[redacted]の規格に不適合）を使用したカプセル剤
w/v	Weight per volume：質量対容量

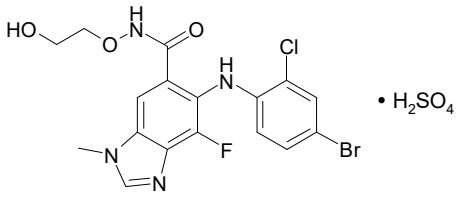
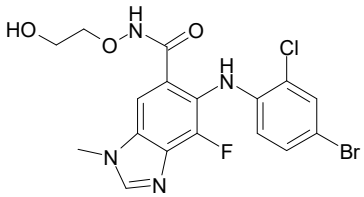
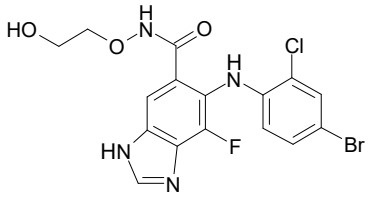
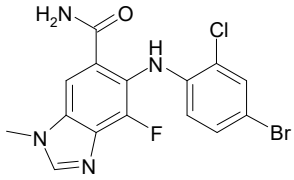
本概要内での取り決め

試験名及び試験番号

本概要では、臨床試験を D コードで表記するが、D1532C00057 試験については試験名と相を用い、「SPRINT 試験」、「SPRINT 試験第 I 相パート」又は「SPRINT 試験第 II 相パート」と記載する。

原薬

市販予定製剤の原薬はセルメチニブ硫酸塩であり、その遊離塩基であるセルメチニブのコード名は AZD6244 又は ARRY-142886 である。臨床に関する概括評価、臨床概要、及び治験総括報告書を通して、原薬に言及する際は一般名であるセルメチニブ硫酸塩を用いる。セルメチニブとその代謝物である N-脱メチル体（AZ12442942）及びアミド体（AZ12791138）の構造式を以下に示す。

名称	構造式
セルメチニブ硫酸塩	
セルメチニブ （AZD6244、ARRY-142886）	
N-脱メチル体（AZ12442942）	
アミド体（AZ12791138）	

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。

生物薬剤学的試験及び関連する分析法の要約

要旨

年齢 3 歳以上の小児における手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 を適応症とし、セルメチニブカプセルの医薬品製造承認を申請するものである。市販予定製剤は 10 mg 及び 25 mg の力価のセルメチニブカプセルであり、コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール（TPGS）中に分散させたセルメチニブ硫酸塩をヒプロメロースカプセルに充填したものである。本剤の用量は 25 mg/m^2 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。実投与量は、患者の体表面積に基づいて、10 mg カプセルと 25 mg カプセルの組み合わせで最も 25 mg/m^2 に近いものとする（表 2 参照）。なお、10 mg カプセルと 25 mg 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。

評価資料である全ての臨床試験において市販予定製剤であるセルメチニブカプセルを使用し、参考資料として提出する臨床薬理試験でも市販予定のセルメチニブカプセルを使用している。初期の進行固形癌成人患者を対象とする臨床試験では、セルメチニブ遊離塩基の懸濁液が使用されたが、それによって得られたセルメチニブの曝露量は低かった。セルメチニブの曝露量はセルメチニブ硫酸塩のカプセル剤を使用することによって改善し、カプセル投与時の曝露量は遊離塩基懸濁液の 2～3 倍であった。

手術不能な PN を有する NF1 小児患者（登録時の年齢 3～18 歳）に本薬を単回及び反復投与し、セルメチニブ及び活性代謝物である N-脱メチル体（*in vitro* 活性はセルメチニブの 3～5 倍であるが循環血中濃度はセルメチニブの 10%未満）の体内動態を検討した。また、申請用量の裏付けとするために、種々の臨床薬理試験においてセルメチニブの吸収及びその後の体内動態を検討した。この中には、健康成人被験者や進行固形癌成人患者において得られたデータが含まれている。セルメチニブの体内動態は、小児患者、健康成人被験者及び成人患者において類似していることから、成人の試験を含めて本概要書に記載するデータは、小児集団に直接適用できると考えられた。その詳細については臨床概要 2.7.2 項を参照のこと。

生物薬剤学試験で得られた主な結論を以下に記載する。

- 健康成人被験者、成人患者及び小児患者（3 歳以上）にセルメチニブカプセルを投与したときの吸収は速やかであった。成人に 25～75 mg の用量で投与したときの t_{max} の中央値は 1～1.5 時間であり、小児に 20～30 mg/m^2 の用量で投与したときの t_{max} の中央値は 1 時間であった。このことから、小児患者における吸収速度は成人患者と同様であると考えられ、セルメチニブカプセルの溶出性能や吸収も小児と成人の間で類似していると推察された。
- 成人に 75 mg の用量でセルメチニブカプセル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、吸収率は少なくとも 72%であると見積もられた。
- 成人癌患者におけるセルメチニブの曝露量は、25～100 mg の範囲で概して用量比例性を示し、健康成人被験者における 25～75 mg での用量比例性と一致するものであった。小児患者における曝露量は、20～30 mg/m^2 の範囲で概して用量比例性を示した。これらのことから、セルメチニブの吸収は良好であり、上記の用量範囲で膜透過性や溶出性に制限されないと考えられた。

- セルメチニブ青色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で投与したときの C_{max} の個体内変動は中程度であり（変動係数：34.0%）、AUC の個体内変動は小さかった（変動係数：16.9%）。また、C_{max} 及び AUC の個体間変動は、それぞれ 47.8%及び 32.5%であった。小児患者の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{(0-6)}$の個体間変動は、それぞれ 52%及び 41%であった（SPRINT 試験第 II 相パート）。
- 通常のセルメチニブカプセルに比べてバイオアベイラビリティが劣る variant カプセル（free base variant 及び TPGS variant）を用いて、出荷時の品質管理に使用する溶出試験法（0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液）とその規格が *in vivo* 性能と関連性を示すことを確認した。
- 食事（高脂肪食）の影響を検討するために、健康被験者にセルメチニブカプセルを 75 mg の用量で投与したところ、空腹時投与に比べて C_{max} は 50%低下し、AUC は 16%低下した。悪性腫瘍成人患者における結果も同様であった（高脂肪食によって C_{max} が 62%低下し、AUC は 19%低下）。また、健康被験者において低脂肪食の影響を検討したところ、50 mg 投与後の C_{max} は 60%低下し、AUC は 38%低下した。SPRINT 試験及び D1346C00013 試験では、セルメチニブ投与前 2 時間から投与後 1 時間までの飲食を禁止している。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りないことから、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。
- セルメチニブカプセルは pH 依存的な溶解性を示さないことから、胃内 pH の変動に起因するヒスタミン H2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬（PPI）との薬物相互作用を受けないと考えられる。

セルメチニブ及び N-脱メチル体のヒト試料中濃度を測定するために、バリデーションされた適切な分析法を使用した。これらの分析法は、各試験での測定において必要な性能基準を満たすものであった。試料採取、保存、処理及び分析条件は、臨床試験で使用するために適切にバリデーションされたものである。

2.7.1.1　背景及び概観

年齢 3 歳以上の小児における手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 を適応症とし、セルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg について医薬品製造承認を申請するものである。

本項「生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」には、臨床試験で用いたセルメチニブ製剤、生体試料中濃度分析法及び *in vitro* 及び *in vivo* における本剤の性能について詳述する。臨床試験で使用した製剤と市販予定製剤との類似性を保証するため検討した結果を要約する。

使用した分析法の概観、分析法バリデーション及び品質管理についても要約する。

2.7.1.1.1　緒言

セルメチニブは分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ（mitogen-activated protein kinase kinase：MEK）の強力で選択的な非競合阻害薬である。セルメチニブは小児における手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 の治療薬として開発され、その年齢に適した即放性カプセルの経口製剤である。

製剤開発プログラムを計画するにあたり、目標製品品質プロファイル（Quality Target Product Profile：QTPP）を明確化した。QTPP の主目的は年齢に適した製剤の開発であり、小児患者集団のニーズを満たすことである。また、重要品質特性（critical quality attributes）を一貫して満たし、保存期間中の物理化学的安定性が良好な製品とするために、頑健な製剤処方及び製造工程を確立した。詳細については、品質に関する概括評価 2.3.P.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.1.1　物理化学的特性及び生物薬剤学的特性

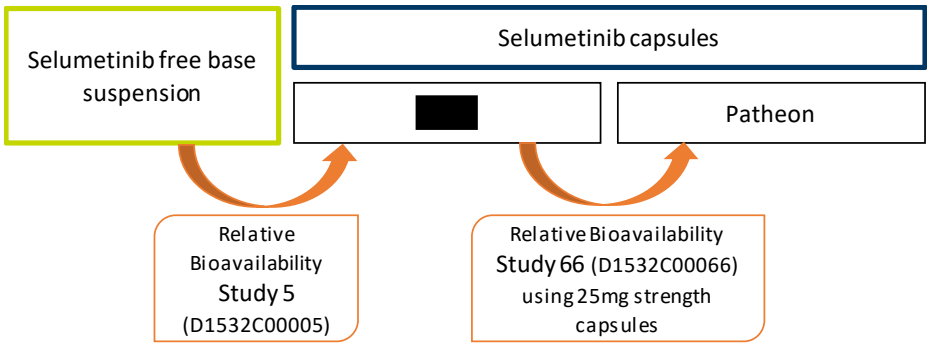
セルメチニブの物理化学的特性及び生物薬剤学的特性については、品質に関する概括評価 2.3.P.2.1.1 項に詳述したとおりである。

セルメチニブは Biopharmaceutics Classification System（BCS）で定義される低溶解性で低膜透過性の化合物であり、クラス IV に分類される。しかしながら、溶出試験及び薬物動態試験の成績に基づいて、臨床用量のセルメチニブカプセルを投与して得られる曝露量は溶出性や膜透過性によって制限されないと考えられ、良好なバイオアベイラビリティを示した。セルメチニブの生物薬剤学的特性については、本概要 2.7.1.3.1 に記載する。

2.7.1.1.1.2　臨床試験で使用した製剤及びその比較

臨床試験に用いた製剤を表 1 に要約し、製剤間の比較について図 1 に示す。製剤開発に関する詳細な情報や製剤組成については品質に関する概括評価 2.3.P 項に記載するとおりである。

図 1　　セルメチニブ製剤及びブリッジング試験の要約



'[redacted]' refers to [redacted] Ltd, [redacted], UK and is the development manufacturing site of selumetinib capsules. 'Patheon' refers to Patheon Pharmaceuticals Inc, Cincinnati, USA and is the commercial manufacturing site of selumetinib capsules.

表 1　　臨床試験で用いたセルメチニブ製剤の要約

Formulation name (alias)	Formulation description	Drug substance form	Clinical dose range	Studies presented in this submission using formulation
Selumetinib free base suspension 100 mg (selumetinib free base mix and drink)	100 mg selumetinib in 15 mL of 25% w/v Captisol aqueous solution reconstituted immediately prior to administration to form a suspension	Free base	50~300 mg Typical clinical dose of 100 mg	ARRY-0401 D1532C00005 Part B (relative BA)
Selumetinib white capsule 25 mg	25 mg (fbe) selumetinib suspended in TPGS (119.75 mg) in white hypromellose capsule with band	Hydrogen sulfate	25~100 mg Typical clinical dose of 75 mg	D1532C00057 (SPRINT) Phase I[a] D1532C00005 D1532C00020 D1532C00066
Selumetinib blue capsule 25 mg	25 mg (fbe) selumetinib suspended in TPGS (119.75 mg) in blue hypromellose capsule with band	Hydrogen sulfate	(10)[a] 25~75 mg Typical clinical dose of 75 mg	D1346C00013[a] D1532C00057 (SPRINT) Phase I and Phase II[a] D1532C00066 D1532C00069 D1532C00071 D1532C00077 D1532C00078 D1532C00080 D1532C00081 D1532C00082 D1532C00083 D1532C00085 D1532C00086 D1532C00089
Selumetinib white capsule 10 mg	10 mg (fbe) selumetinib suspended in TPGS (107.90 mg) in white hypromellose capsule with band	Hydrogen sulfate	10~50 mg	D1346C00013[a] D1532C00057 (SPRINT) Phase I and Phase II[a] D1532C00082 D1532C00086

[a] Studies D1532C00057 and D1346C00013 are in paediatrics and have doses in the range of 10 to 50 mg using a combination of selumetinib capsules 10 and 25 mg.

BA bioavailability; fbe free base equivalent; TPGS vitamin E polyethylene glycol succinate; w/v weight per volume.

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。この遊離塩基の懸濁液は、進行固形癌に対する単独療法を評価する第 I 相及び第 II 相試験において使用したが、懸濁液でセルメチニブを投与したときの曝露量は低かった。

塩スクリーニングを行い、原薬としてセルメチニブ硫酸塩を選択した。セルメチニブ硫酸塩は動力学的溶解度に優れ、イヌに投与したときのバイオアベイラビリティは遊離塩基懸濁液よりも高かった（*in vivo* 試験：0391KD）。本剤は、TPGS に懸濁したセルメチニブ硫酸塩（遊離塩基として 25 mg）をヒプロメロースカプセルに充填したものであり、物理化学的に安定で生理的 pH における溶出性が良好である。

セルメチニブ硫酸塩を用いてセルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg を開発し、D1532C00005 試験において安全性及び相対バイオアベイラビリティを検討した。セルメチニブカプセルを投与することによって、ヒトにおける曝露量は遊離塩基の懸濁液に比べて増大した。成人における最大耐用量（MTD）は 75 mg BID（3×25 mg）であり、その後の進行固形癌患者における臨床試験ではセルメチニブカプセル 25 mg を使用した。

手術不能な PN を有する NF1 小児患者では、用量漸増試験（SPRINT 試験第 I 相パート）を実施し、セルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg を用いて 25 mg/m^2 の用量で投与することとした。投与量の上限は、成人における典型的な体表面積（1.8 m^2）を想定して 50 mg とした。手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象とする臨床試験（評価資料）では、市販予定製剤の処方及び工程で製造されたセルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg を用いている。

D1532C00005 試験及び SPRINT 試験第 I 相パートではセルメチニブ白色カプセル 25 mg を使用したが、その後、カプセル外殻の色素及び[redacted]に軽微な変更が加えられた。また、成人での臨床開発プログラムにおける必要数量が増加したため、製造所を [redacted] から Patheon に変更し、[redacted] における市販予定製剤の製造工程を Patheon に移管して、セルメチニブ青色カプセル 25 mg を製造することとした。[redacted] 及び Patheon で製造されたセルメチニブカプセルの特性を種々の *in vitro* 試験で評価し、製剤性能の類似性を確認した。また、相対バイオアベイラビリティ試験（D1532C00066 試験）において、両者のセルメチニブカプセルから得られる曝露量の類似性を確認し、SPRINT 試験第 I 相パートの途中から用量を調節することなくセルメチニブ青色カプセル 25 mg を使用することとした。

セルメチニブカプセル 10 mg は [redacted] にて製造され、SPRINT 試験第 II 相パート（評価資料）で使用された。詳細は本概要 2.7.1.3.2.1 項を参照のこと。

表 2 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。実投与量 50 mg については、10 mg カプセルを使用しても投与可能であるが、10 mg カプセルと 25 mg カプセルの外形は同じ 4 号カプセルであり、25 mg カプセル 2 個の代用として 10 mg カプセル 5 個を投与することは現実的ではない。したがって、10 mg カプセルと 25 mg 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。なお、次項に記載するとおり、溶出試験の結果に基づいて、10 mg カプセルと 25 mg カプセルの *in vivo* 性能は類似すると推察されている。

表 2　　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^2)	BSA (m^2)	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

2.7.1.1.2　　カプセル剤の *in vitro* 試験

本剤の開発において一連の溶出試験を実施し、種々の生理学的条件（pH、容量及び流体力学（hydrodynamics）等）における *in vitro* 溶出性能を評価した。セルメチニブカプセルの臨床試験バッチ及びその variant カプセル（2.7.1.3.2.2 項参照）を用いて、溶出試験及び臨床薬物動態試験を実施し、*in vitro* 溶出性と *in vivo* バイオアベイラビリティの定性的関連性を検討した。

セルメチニブカプセル 25 mg の臨床開発において、臨床試験バッチの品質管理に pH [redacted] 試験液を用いる溶出試験を使用した（品質に関する概括評価 2.3.P.2.2.1.2 項参照）。本法は、臨床開発中に一貫した性能を保証するための規格に最適な方法であると考えられた。また、SPRINT 試験で使用したバッチを出荷するために本法を使用した。

溶出試験の臨床的関連性を理解するために、相対バイオアベイラビリティ試験（D1532C00078 試験）を実施し、セルメチニブカプセル 25 mg の variant カプセルと標準的な臨床試験バッチの *in vivo* 性能を比較した。なお、この variant カプセルは溶出メカニズムが破綻することを意図して製造されたものである。D1532C00078 試験の結果に基づいて、pH 6.5 での溶出試験法は pH [redacted] の方法よりも *in vivo* との関連性をより明確に反映すると考えられた。日常的な出荷に用いる方法の頑健性を保証するために、pH 6.5 の試験液には界面活性剤（0.5% w/v ポリソルベート 80）を加えたが、その詳細については第 3 部 P.2.2 Attachment 1 を参照のこと。

市販後の品質管理では、0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 の試験液を用いたときの規格を 45 分で Q=[redacted] とすることで、完全な放出を管理し、臨床的に問題となる差異を識別して日常の出荷の頑健性を提供し、適切な製剤間比較が可能となる。

SPRINT 試験で用いた全ての臨床試験バッチを 0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 の試験液にて評価した。その結果、全てのバッチは良好で一貫した溶出性を示し、pH [redacted] の方法で得られた初期データと一致する結果であると考えられた（図 2）。

図 2　　臨床試験で使用したバッチのセルメチニブカプセル 10 mg（n=16）及びセルメチニブカプセル 25 mg（n=30）の 0.5% w/v ポリソルベート 80 試験液（pH 6.5）における溶出挙動



相対バイオアベイラビリティ試験（D1532C00078 試験）において、不良の状態にある variant カプセルの *in vivo* 挙動を評価した。その結果に基づき、臨床的に問題となる差異を適切に識別する頑健な出荷条件を提供するために、市販後の品質管理法を開発した。セルメチニブカプセルの溶出挙動については、第 3 部 P.2.2 Attachment 1 に詳述する。

セルメチニブ青色カプセル 10 mg 及び 25 mg の溶出挙動を比較するために、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2）」（以下、「含量違い BE ガイドライン」）に従って溶出試験を実施した。その結果、品質に関する概括評価 2.3.P.2.2.3 項に示すように、平均溶出率は全ての試験条件（pH 1.2、pH [redacted]、pH 6.8 及び水）で含量違い BE ガイドラインの判定基準に適合したものの、個々の溶出率は、[redacted]、判定基準に適合しなかった。本試験の詳細は第 3 部 P.2 Pharmaceutical Development, Attachment 2 に示す。この結果は、本剤の溶出試験における初期の薬物の放出段階で認められる本剤に固有のばらつきに起因すると考えられた（品質に関する概括評価 2.3.P.2.2.1 項参照）。なお、このばらつきは本剤 10 mg 及び 25 mg のいずれにおいても認められた。本剤の溶出においては初期の溶出率よりも本薬が完全に溶出することが重要であると考えられるため、本剤 10 mg 及び 25 mg の *in vivo* 性能は類似すると推察された。

2.7.1.1.3　　生物薬剤学試験（第 I 相試験）

セルメチニブカプセル 25 mg の生物薬剤学試験プログラムは以下に示す第 I 相試験で構成される。

- D1532C00005 試験及び D1532C00066 試験では、成人患者における臨床開発で用いられた製剤間の比較を行った。

- 品質管理のための溶出試験法が臨床的に問題となる差異を検出できるか否か検討するために、variant カプセルを用いる D1532C00078 試験を実施した。
- D1532C00080 試験において、セルメチニブカプセルの絶対バイオアベイラビリティを検討した。
- D1532C00020 試験、D1532C00069 試験及び D1532C00089 試験において、セルメチニブカプセル投与後の吸収に及ぼす食事の影響を検討した。

図 1 に示したとおり、本薬の臨床開発において 2 回の製剤間比較を行ったが、本申請の評価資料となる全ての臨床試験では市販予定製剤であるセルメチニブ青色カプセル 25 mg（Patheon）を使用した。セルメチニブ白色カプセル 25 mg（[redacted]）を導入する際には、成人患者における用量漸増試験（D1532C00005 試験）で相対バイオアベイラビリティを評価した。本試験の用量漸増パート A において、成人患者での MTD は 75 mg と判断され、この用量でセルメチニブ白色カプセルの相対バイオアベイラビリティを検討するために、初期の臨床試験で使用した遊離塩基の懸濁剤 100 mg と比較した（パート B）。用量補正した薬物動態パラメータの比較に基づいて、遊離塩基の懸濁液に対する白色カプセルの相対バイオアベイラビリティを求めたところ、$AUC_{(0\text{-}24)}$ の比較に基づく相対バイオアベイラビリティは 263%（90%信頼区間：214%～322%）であり、C_{max} の比較に基づく相対バイオアベイラビリティは 336%（90%信頼区間：242%～465%）であった。この結果から、経口投与したときのバイオアベイラビリティは、遊離塩基の懸濁液に比べて白色カプセルの方が大きく上回ることが明らかとなり、その後の臨床試験ではセルメチニブ白色カプセル 25 mg を使用した。

セルメチニブカプセル 10 mg と 25 mg の識別を容易にするため、25 mg カプセルの外殻色を白から青に変更し、市販用の製造所及びスケールで製造工程を確立した。この変更による影響を検討するために、セルメチニブ白色カプセル 25 mg とセルメチニブ青色カプセル 25 mg を比較する薬物動態試験（D1532C00066 試験）を実施した。その結果、両カプセルの性能は類似していると結論され、このことは *in vitro* 溶出試験の比較結果と一致するものであった。成人の主要な臨床試験及び SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、用量を調節することなくセルメチニブ青色カプセル 25 mg の投与を開始した。

市販時の品質管理で使用する溶出試験法及び規格を臨床的に関連性があるものとするために、セルメチニブ青色カプセル 25 mg 及び溶出挙動が異なる variant カプセル（free base variant 及び TPGS variant）を用いて臨床試験を実施し、これらカプセル剤の *in vivo* 性能を比較した。セルメチニブ青色カプセルの free base variant は pH [redacted] の試験液中では完全に溶解したが、pH [redacted] の試験液中では溶出率が低下し、pH [redacted] 及び pH [redacted] における溶出挙動に差がみられた。したがって、臨床試験の結果は、*in vivo* での相対バイオアベイラビリティを適切に識別する溶出試験を決定するために利用できると考えられた。セルメチニブ青色カプセルと比較して、variant カプセルを投与して得られる AUC は 1/4 程度に低下した。また、pH [redacted] の試験液及び pH 6.5 のポリソルベート 80 溶液において、variant カプセルは不完全な溶出を示した。これらの結果に基づいて、品質管理法における *in vitro* の溶出性能と *in vivo* 性能との間に関連性がみられ、選択された溶出試験法は臨床的関連性を示すものであると考えられた。

健康被験者に経口投与したときの t_{max}（1.5 時間）付近の時点にセルメチニブの放射能標識体 80 µg を静脈内投与するマイクロドーズ試験を実施し、セルメチニブカプセルを 75 mg の用量（3×25 mg）で経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価した（D1532C00080 試験）。健康成人に投与した最高用量は 75 mg であるが、健康成人におけるセルメチニブの体内動態は 75 mg までの用量で線形性を示し、患者では 100 mg までの範囲で線形性を示した。絶対バイオアベイラビリティは 62.1%（90%信頼区間：60.1%～64.1%）であったことから、セルメチニ

ブの吸収は良好であり、大きな初回通過効果は受けないと考えられた。試験結果の詳細は2.7.1.2.2.8 及び 2.7.1.3.2 項に記載するとおりである。

D1532C00020 試験は、進行固形癌の成人患者 30 例を対象とする第 I 相、多施設、非盲検、単回投与、無作為化クロスオーバー試験であり、セルメチニブ白色カプセル 25 mg を用いてセルメチニブを 75 mg の用量で投与したときの吸収に及ぼす食事（FDA ガイダンス［FDA Guidance 2002］に準ずる高脂肪食）の影響を検討した。更に、D1532C00069 試験では、健康成人被験者 34 例を対象として、セルメチニブ青色カプセル 25 mg を用いてセルメチニブを 75 mg の用量で投与したときの吸収に及ぼす食事（FDA ガイダンス［FDA Guidance 2002］に準ずる高脂肪食）の影響を検討した。両試験において、高脂肪食摂取後にセルメチニブカプセルを投与したところ、空腹時投与に比べて C_{max} 及び AUC の平均値が低下した。C_{max} の低下率は 50%（D1532C00069 試験）及び 62%（D1532C00020 試験）であり、AUC の低下率は 16%（D1532C00069 試験）及び 19%（D1532C00020 試験）であった。D1532C00069 試験では、食後及び空腹時に投与したときの t_{max} は、それぞれ 2.50 時間及び 1.00 時間であり、食事による遅延がみられ、その差の中央値は 1.49 時間（90%信頼区間：1.00～1.75 時間）であった。一方、D1532C00020 試験において食事とともにセルメチニブを 75 mg の用量で投与したとき、t_{max} の中央値には約 3 時間の遅れがみられた。また、健康成人におけるセルメチニブの吸収に対する低脂肪食の影響を検討したところ、C_{max} は 60%の低下を示し、AUC の低下は 38%であった（D1532C00089 試験）。食事の影響については 2.7.1.3.3 項に詳述する。

個々の試験結果の要約、更に詳しい考察及びセルメチニブカプセル 25 mg の生物薬剤学的性質について 2.7.1.2.2 項及び 2.7.1.3 項に記載する。

2.7.1.1.4 分析法

2.7.1.1.4.1 製剤の分析方法

本製剤の分析方法については、品質に関する概括評価 2.3.P.5 項に記載するとおりである。

2.7.1.1.4.2 生体試料中濃度分析法

2.7.1.1.4.2.1 セルメチニブ及び代謝物のヒト生体試料中濃度分析法

セルメチニブ及びその代謝物である N-脱メチル体のヒト生体試料中濃度測定法は、Array Biopharma（Colorado、米国）及び AstraZeneca からの委託を受けて、[redacted] Ltd（[redacted]、英国）、[redacted]（旧称：[redacted]（[redacted]）及び [redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]、英国）並びに [redacted] Inc（[redacted]、米国）において初期の開発やバリデーションが実施された。分析法の中には、セルメチニブの代謝物であるアミド体の測定を含むものもあるが、本概要書ではアミド体の体内動態に関する試験成績を記載していないことから、その分析法のバリデーションや実試料の分析で得られた分析性能に関するデータを本概要書（付録を含む）には記述していない。

セルメチニブ及び N-脱メチル体を測定するためにバリデーションした生体試料中濃度分析法を表 3 に要約する。

表 3　　セルメチニブ及び N-脱メチル体の生体試料中濃度分析法

Method	Analyte	Matrix (assay volume)	Report No [a]	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL) [weighting]
WMTD070	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma (25 µL)	[redacted]100362, [redacted]101034 and 100363	2.00 2.00	2-2000 [$1/x^2$] 2-500 [$1/x^2$]
WMTD133	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma (25 µL)	[redacted]101378	2.00 2.00	2-2000 [$1/x^2$] 2-500 [$1/x^2$]
244HPP	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma (25 µL)	8260247	2.00 2.00	2.00-2000 [$1/x^2$] 2.00-500 [$1/x^2$]
ANAHPP	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma (50 µL)	8277095	2.00 2.00	2.00-2000 [$1/x^2$] 2.00-500 [$1/x^2$]
AZPUFP	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma ultra-filtrate[b] (50 µL)	8297322	5.00 1.00	5.00-5000 [$1/x^2$] 1.00-1250 [$1/x^2$]
AZ6PUFP	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma ultrafiltrate[b] (50 µL)	8307806	0.500 0.500	0.500-250 [$1/x^2$] 0.500-250 [$1/x^2$]
244HUP	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	Urine[b] (50 µL)	8297321	10.0 2.00	10-10000 [$1/x^2$] 2-2500 [$1/x^2$]
AZ6HDP	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	Dialysate[b] (300 µL)	8298084	1.00 0.200	1.00-1000 [$1/x^2$] 0.200-250 [$1/x^2$]

[a] Refers to Method Validation Report, located in Module 5.3.1.4.

[b] Actual matrix includes 0.1% Triton X-100.

EDTA ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ Lower Limit of Quantification.

個々の分析法とそのバリデーション結果を以下に記述する。臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の概要を表 4 及び表 5 に示す。臨床試験で用いた分析法の性能は、各測定バッチにおいて、実試料と同時に QC 試料を測定して評価した。QC 試料の測定結果は、各臨床試験の総括報告書の添付資料に記載している。また、ISR（Incurred samples reanalysis）を実施した試験については、ISR の結果も総括報告書の添付資料に記載している。臨床試験における性能評価の結果は、本概要書の付録の表 18 に要約するとおりである。

検量線用試料、QC 試料及び実試料（25～400 µL）に内標準物質（IS）である $^{13}C_6$-セルメチニブ及び $^{13}C_6$-N-脱メチル体を添加し、蛋白沈殿法、固相抽出法（血漿試料）又は溶媒抽出法（限外ろ過血漿、尿及び透析液の試料）で前処理した後、ターボイオンスプレイ®タンデム質量分析（MS/MS）を用いる逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にてセルメチニブ及び N-脱メチル体を同時定量した。標準試料を測定したときの IS に対するピーク面積比を用いて、1/x 又は $1/x^2$ の重み付けを行う最小二乗回帰直線を求めて検量線とした。実試料のピーク面積比を検量線と比較して、セルメチニブ及び N-脱メチル体の濃度を求めた。

全ての分析法のバリデーションにおいて、マトリックス由来の内因性成分による妨害は認められなかった。すなわち、マトリックス試料のクロマトグラム上には、分析対象物質の保持時間付近に定量を妨害するような成分は検出されなかった。また、全ての分析法は十分な選択性を示し、検討した濃度範囲で得られたマトリックスファクターの平均値（補正値）は 1.00±0.10 であった。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の安定性を検討したところ、全てのマトリックス中において少なくとも 3 回の凍結融解に対して安定であった（設定温度：-20℃又は-80℃、あるいは両者）。分析法バリデーションにおける真度、精度及び安定性の結果を表 4 及び表 5 に要約する。

表 4　　セルメチニブ及び N-脱メチル体のヒト血漿中濃度測定法に関するバリデーション結果（真度、精度及び安定性）の要約

	Analyte	Method WMTD070	Method WMTD133	Method ANAHPP	Method 244HPP
Between-run accuracy (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	93.5–105.5[a], 94.7–102.5[b] 93.6–105.5[a], 99.8–103.5[b]	96.0–104.2 98.0–103.0	92.7–100.0 98.3–103.5	99.5–105.0 95.5–98.3
Between-run precision (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	3.9–10.3[a], 1.4–7.1[b] 3.7–12.1[a], 1.7–11.1[b]	3.4–8.7 5.0–10.8	5.1–7.0 3.2–10.1	2.7–12.5 3.8–11.2
Within-run accuracy (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	90.9–109.5[a], 88.0–103.0[b] 88.7–113.0[a], 87.7–111.1[b]	94.0–108.7 95.1–111.3	89.3–98.8 93.1–112.0	96.5–107.3 92.5–100.5
Within-run precision (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	1.0–13.2[a], 1.2–11.8[b] 0.8–14.4[a], 1.0–2.4[b]	1.5–10.6 2.8–13.6	1.5–8.6 1.4–11.8	0.8–18.4 1.8–14.9
Stability in whole blood[c]	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	-	-	2 hours	-
Plasma stability on wet ice	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	-	-	at least 6 hours	24 hours (at room temp)
Processed sample stability/viability (2 to 8°C)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	NA/3 days (36 hours at room temp)	NA/ 4 days (5 days at room temp)	at least 96/177 hours	115 hours stability
Freeze/thaw cycle stability (-10°C to-30°C and -60°C to -80°C)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	-	-	at least 5 cycles	-
Long term stability acceptable up to	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	24 months [d] 9 months [d]	-	337 days [e]	-

[a] Report reference [redacted]100362.

[b] Report reference [redacted]101227.

[c] At 37°C left to cool at room temperature and on wet ice under white or yellow light.

[d] At a nominal -20°C & -80°C (report references [redacted]104081/1, [redacted]101034, 8260247)

[e] At -10 to -30°C.　Additionally, some samples from clinical study D1532C00057 were assayed beyond this timeframe (637 days).　Therefore, stability experiments were conducted retrospectively, in spiked and incurred samples, indicating acceptable stability for both selumetinib and N-desmethyl selumetinib following storage for ≥ 927 days (validation report reference 8277095).

表 5　　セルメチニブ及び N-脱メチル体のヒト生体試料中濃度測定法に関するバリデーション結果（真度、精度及び安定性）の要約

	Analyte	Method 244HUP (urine)	Method AZ6HDP (Dialysate)	Method AZPUFP (plasma ultrafiltrate)	Method AZ6PUFP (plasma ultrafiltrate)
Between-run accuracy (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	94.3–98.0 96.5–98.2	82.9–102.8 86.0–104.0	94.0–98.0 95.4–101.7	91.9–97.4 92.8–100.4
Between-run precision (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	1.7–13.5 1.9–6.6	2.6–8.0 0.2–9.4	3.6–8.4 3.2–11.0	6.9–13.3 5.7–12.7
Within-run accuracy (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	80.4–107.0 91.0–102.0	77.8–103.8 75.5–106.0	88.4–102.7 92.0–113.7	79.4–122.8 83.9–108.4
Within-run precision (%)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	1.3–7.7 1.4–6.0	1.2–9.0 1.6–9.1	1.2–10.0 0.9–9.1	1.3–32.8 2.2–35.0
Sample collection stability[a]	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	24 hours	25 hours on wet ice	28 hours	25 hours
Processed sample stability/viability	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	96/98 hours	163/159 hours	115/123 hours[a]	121/128 hours[a]
Freeze/thaw cycle stability[b]	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	7 cycles	4 cycles (and -10°C to -30°C)	3 cycles (and -10°C to -30°C)	3 cycles (and -10°C to -30°C)
Stock and working solution stability[c]	Selumetinib (200 µg/mL) N-desmethyl selumetinib (50 µg/mL)	6 hours (59 days at 2°C to 8°C)	40 & 8.0 ng/mL 6 hours	-	-
Long term stability[d]	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	390 days 390 days	259 days	at least 25 days	at least 29 days -

[a] At 2°C to 8°C or on wet ice.

[b] At -60°C to -80 °C, thawed on wet ice.

[c] At room temperature.

[d] At -10°C to -30°C and -60°C to -80°C.

2.7.1.1.4.2.2　その他の化合物のヒト血漿中濃度分析法

セルメチニブの未変化体及び代謝物の他に臨床試験で測定した化合物について、ヒト血漿中濃度分析法及びその対象となる臨床試験を本概要書の付録の表 18 に要約する。これらの分析法は、AstraZeneca からの委託を受けて、[redacted] Ltd（[redacted] 及び [redacted]、英国）、[redacted] Inc（[redacted]、米国）及び [redacted] Inc（[redacted]、米国）において開発及びバリデーションが実施された。

表 6 に分析法を要約する。

表 6　　セルメチニブ及び代謝物の他に測定した化合物の分析法

Method	Analyte	Report No [a]	Assay volume (µL)	LLOQ (ng/mL)	Linear range (ng/mL)
MXNHPC	moxifloxacin	8225508	50	25.0	25.0 to 5000
FCZHPC	fluconazole	8278345	50	10.0	10.0 to 5000
ITRHPC	itraconazole	8294126	100	2.00	2.00 to 1000
RIFHPC	rifampicin	8251203	25	50.0	50.0 to 35000
ACEHPC	acetaminophen	8226219	50	50.0	50.0 to 50000
AS-BA-0145	4-β hydroxy cholesterol (4-β OHC) & [D4]-4-β OHC [b]	8254671	400	4.00	4.00 to 100

[a] Refers to Method Validation Reports, located in Module 5.3.1.4.

[b] [D4]-4-β OHC is used as a surrogate standard in calibration and QC samples since 4-β OHC is an endogenous analyte found in control plasma.

LLOQ Lower Limit of Quantification

個々の分析法とそのバリデーション結果を以下に記述する。臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の概要を表 7 に示す。臨床試験で用いた分析法の性能は、各測定バッチにおいて、実試料と同時に QC 試料を測定して評価した。QC 試料の測定結果は、各臨床試験の総括報告書の添付資料に記載している。また、ISR を実施した試験については、ISR の結果も総括報告書の添付資料に記載している。臨床試験における性能評価の結果は、本概要書の付録の表 18 に要約するとおりである。

検量線用試料、QC 試料及び実試料に IS を添加し、各分析法で定めた方法を用いて試料を前処理した。すなわち、分析法 ITRHPC では固相抽出法を、分析法 MXNHPC、RIFHPC 及び ACEHPC では蛋白沈殿法を、分析法 FCZHPC では溶媒抽出法を用いて試料を前処理し、分析法 AS-BA-0145 では試料をけん化後、液液抽出及び固相抽出にて処理した。その後、ターボイオンスプレイ®MS/MS を用いる逆相 HPLC にて分析対象物質を定量した。IS に対する分析対象物質のピーク面積比を用いて、1/x（分析法 ITRHPC）又は $1/x^2$（他の分析法）の重み付けを行う最小二乗回帰直線を求めて検量線とした。実試料のピーク面積比を検量線と比較して、分析対象物質の濃度を求めた。

全ての分析法のバリデーションにおいて、マトリックス由来の内因性成分による妨害は認められなかった。すなわち、ヒト血漿試料のクロマトグラム上には、分析対象物質の保持時間付近に定量を妨害するような成分は検出されなかった。

分析対象物質の血漿中安定性を検討したところ、少なくとも 3 回の凍結融解に対して安定であった。分析法バリデーションにおける真度、精度及び安定性の結果を表 7 に要約する。

表 7　　その他の化合物のヒト血漿中濃度測定法に関するバリデーション（真度、精度及び安定性）の結果

	Itraconazole and OH-itraconazole (method ITRHPC)[f]	Fluconazole (method FCZHPC)	Rifampicin (method RIFHPC)	4-β OHC (method AS-BA-0145)	Acetaminophen (method ACEHPC)	Moxifloxacin (method MXNHPC)
Between-run accuracy (%)	Itraconazole=95.3–101.1 OH-itraconazole=90.3–100.7	98.7–101.9	NA	90.7–103.0	102.1–108.7	NA
Between-run precision (%)	itraconazole =11.3-13.2 OH-itraconazole=9.9-14.5	2.3–4.3	NA	1.0–6.8	4.5–5.1	NA
Within-run accuracy (%)	Itraconazole=87.3–97.2 OH-itraconazole=83.0–99.8	97.6–104.3	97.8–107.0	84.8–104.3	98.4–110.7	98.7–104.6
Within-run precision (%)	Itraconazole=5.9–14.3 OH-itraconazole=4.7–9.6	1.1–4.6	1.9–8.6	1.8–5.2	1.9–6.1	2.2–5.7
Stability in whole blood, acceptable up to [a]	NA	2 hours	2 hours	1 hour [b]	2 hours	2 hours
Stability at room temperature acceptable up to at least	24 hours	27 hours	24 hours	24 hours	24 hours	26 hours
Long term stability acceptable up to [c]	206 days [d]	328 days [d, e]	1886 days	225 days	646 days [d] 638 days [e]	419 days [e]

[a] At ~37°C left to cool at room temperature and on wet ice.

[b] Stability at room temperature.

[c] At ~-80 °C.

[d] At ~-20 °C.

[e] Stored between ~-60°C and ~-80°C.

[f] Following changes to the way itraconazole internal standard was prepared and used a partial validation ([redacted] report reference 8303343) was performed involving a single accuracy and precision batch. The observed within batch accuracy and precision ranged from 104.8% to 111.0% and 2.7% to 7.4% for itraconazole and from 87.5% to 101.3% and 2.1% to 12.8% for hydroxy-itraconazole.

NA not applicable.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験の要約表

セルメチニブの開発において完了した臨床生物薬剤学試験は、本概要書の付録 2.7.1.4.1 項に要約するとおりである。

2.7.1.2.2 試験結果の要約

本項には、健康被験者を対象とする生物薬剤学試験（D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験及び D1532C00089 試験）、並びに患者を対象とする試験（D1532C00005 試験及び D1532C00020 試験）の概要を記載する。また、セルメチニブの生物薬剤学的性質を考察するために参考となる臨床薬理試験（D1532C00071 試験、D1532C00077 試験、D1532C00085 試験及び D1532C00086 試験）については、臨床概要 2.7.2 項に各試験の概要を記載する。

2.7.1.2.2.1 D1532C00005 試験

進行固形癌患者を対象にセルメチニブ固形経口製剤（カプセル）の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、第 I 相試験

試験デザイン及び目的：

本試験は、標準的治療法で効果がなかったか標準的治療法がない進行固形癌成人患者を対象として、セルメチニブ及び N-脱メチル体の安全性、忍容性及び体内動態を検討する多施設、非盲検、第 I 相試験であり、セルメチニブ遊離塩基の懸濁液に対するセルメチニブ硫酸塩カプセルの相対バイオアベイラビリティを評価した。

本試験はパート A 及び B で構成されている。

パート A（用量漸増段階）：セルメチニブ硫酸塩カプセルを投与したときの MTD を明らかにすることを目的とし、パート B で用いる適切な用量を決めるためにデータを収集した。Day 1 にセルメチニブ硫酸塩カプセルを単回投与し、Day 2 から 1 日 2 回反復投与を開始した（25、50、75 及び 100 mg）。

パート B（相対バイオアベイラビリティ評価と安全性評価の拡大投与）：セルメチニブ硫酸塩カプセル（75 mg）を経口投与したときの遊離塩基懸濁液（100 mg）に対する相対バイオアベイラビリティを評価することを目的とし、クロスオーバーによるその評価が完了した後にセルメチニブ硫酸塩カプセル 1 日 2 回投与を継続して安全性及び体内動態を評価した。

結果：

パート A 及び B には、それぞれ 30 例及び 29 例の患者が登録され、安全性及び体内動態の解析には両パートともに 28 例のデータが用いられた。セルメチニブ硫酸塩カプセルの MTD は 75 mg であった。

セルメチニブの曝露量は、25～100 mg の範囲で概して用量比例性を示した。用量換算した $AUC_{(0-24)}$を用いて求めたセルメチニブ硫酸塩カプセル（n=26）の相対バイオアベイラビリティは、遊離塩基懸濁液（n=28）の 263%（90%信頼区間：214%～322%）であった。

セルメチニブ硫酸塩カプセルの MTD（75 mg）における $AUC_{(0-24)}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均値は、遊離塩基懸濁液の MTD（100 mg）との比較において統計的に有意に高かった。

N-脱メチル体の体内動態特性にはセルメチニブとの類似点がみられたが、N-脱メチル体のC_{max}及びAUCの平均値はセルメチニブの15%以下（最大29%）であった。

結論：

セルメチニブ硫酸塩カプセルを経口投与したときの相対バイオアベイラビリティは、遊離塩基懸濁液よりも統計的に有意に高く、遊離塩基懸濁液の263%（90%信頼区間：214%～322%）であった。

2.7.1.2.2.2　D1532C00020 試験

進行固形癌患者を対象に食後及び空腹時にセルメチニブを投与したときの影響を評価する非盲検、第 I 相試験

試験デザイン及び目的：

本試験は、第I相、多施設、非盲検、無作為化クロスオーバー試験であり、進行固形癌成人患者において、セルメチニブの体内動態に及ぼす高脂肪食（FDAガイダンス［FDA Guidance 2002］参照）の影響を検討した。セルメチニブを75 mg（3×25 mg）の用量でDay 1及びDay 8に単回投与し、それぞれの投与条件を食後及び空腹（少なくとも10時間の絶食）又は空腹及び食後とした。また、セルメチニブ75 mgの1日2回空腹時反復投与をDay 10から開始し、病勢が進行して治療のベネフィットが得られなくなるまでセルメチニブの投与を継続できることとした。

結果：

本試験には34例の患者を登録し、食事の影響を検討するために、投与順序で分けた2群（食後／空腹又は空腹／食後）のどちらかに患者31例を割り付けた。空腹／食後の群に割り付けられた患者で投与を受けなかった1例は除外され、安全性及び体内動態の解析には30例のデータを用いた。患者集団は、ベースライン及び患者背景の特徴に基づいて、進行固形癌患者の広い臨床集団を代表するものであると考えられた。

空腹時及び高脂肪食摂取後に得られたセルメチニブの曝露量を評価したところ、食事の影響が認められた。セルメチニブ75 mgを食後投与したときのC_{max}及びAUCの幾何最小二乗平均値は、空腹時投与に比べて、それぞれ62%及び19%の低下を示した。また、セルメチニブ75 mgを食後投与したときのt_{max}には約3時間の遅延がみられ、セルメチニブの吸収速度は食事によって低下すると考えられた。

結論：

進行固形癌患者におけるセルメチニブ（硫酸塩カプセル）の曝露量には、高脂肪食摂取による有意な影響が認められた。食事によってC_{max}及びAUCの幾何最小二乗平均値はそれぞれ62%及び19%の低下を示し、t_{max}には約3時間の遅延がみられた。

2.7.1.2.2.3　D1532C00066 試験

男性健康被験者を対象にセルメチニブの白色カプセルと青色カプセルを比較する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験

試験デザイン及び目的：

本試験は単施設、非盲検、無作為化、単回投与、4期クロスオーバー第I相試験であり、セルメチニブ白色カプセル25 mgを単回経口投与したときの薬物動態特性を市販用セルメチニブ青色カプセルと比較した。

本試験の第 1～3 期では、セルメチニブ白色カプセル（投与 A）、市販用セルメチニブ青色カプセル 25 mg（投与 B）及びセルメチニブ経口液剤（投与 C）を無作為に投与し、第 4 期には個体内変動を評価するために市販用セルメチニブ青色カプセル 25 mg を再び投与した（投与 D）。投与 A、B 及び D の用量は 75 mg（3×25 mg）であり、投与 C の用量は 35 mg とした。被験者 28 例を無作為に割り付け、空腹時に 240 mL の水とともにセルメチニブを投与した。投与 A 及び C に対する投与 B の相対バイオアベイラビリティを評価した。

結果：

合計 27 例の成人被験者を無作為に割り付け、26 例が全ての試験期を完了した。

投与 A（セルメチニブ白色カプセル）と投与 B（セルメチニブ青色カプセル）の比較において、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（B/A）は、それぞれ 90.01%（90%信頼区間：81.74%～99.11%）及び 81.97%（90%信頼区間：69.01%～97.36%）であった。また、投与 B（セルメチニブ青色カプセル）と投与 C（セルメチニブ経口液剤）の比較では、用量補正した AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（B/C）は、それぞれ 108.59%（90%信頼区間：98.58%～119.62%）及び 133.19%（90%信頼区間：112.00%～158.40%）であった。

市販用セルメチニブ青色カプセルを投与したときのセルメチニブの AUC 及び C_{max} における個体内変動（CV%）は、それぞれ 16.9%及び 34.0%であった。

結論：

セルメチニブ白色カプセル及び市販用セルメチニブ青色カプセルを投与したときの薬物動態特性は、概して類似するものであった。

2.7.1.2.2.4　D1532C00069 試験

18～45 歳の男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブの吸収に対する食事の影響を検討する単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験

試験デザイン及び目的：

本試験は単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー第 I 相試験であり、セルメチニブの吸収に及ぼす食事の影響を検討した。投与製剤には 25 mg の青色カプセルを用い、健康男性被験者にセルメチニブ 75 mg（3×25 mg）を食後又は空腹時に単回経口投与し、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。FDA ガイダンス（FDA Guidance 2002）に従って、食後投与群の被験者には高脂肪の朝食を提供した。

結果：

合計 34 例の被験者を無作為に割り付け、32 例が試験を完了したが、2 例は追跡不能となった。

高カロリー、高脂肪の食事を摂取した被験者にセルメチニブを投与したところ、セルメチニブの吸収率に低下がみられ、未変化体及び代謝物の最高血漿中濃度は空腹時投与よりも低かった。セルメチニブ 75 mg（青色カプセル 25 mg×3）を投与して得られた AUC 及び C_{max}（最小二乗平均値）について、空腹時投与に対する食後投与の比率とその 90%信頼区間を算出したところ、AUC は 84.08%（80.72%～87.59%）であり、C_{max} は 49.76%（43.82%～56.51%）であった。また、食後投与時には t_{max} の遅延がみられ、空腹時投与の t_{max} は 1 時間（中央値）であったのに対して、食後投与の t_{max} は 2.5 時間（中央値）であった。一方、単回投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体の消失は食事の有無に関係なく同様であり、セルメチニブ及び N-脱メチル体の半減期はそれぞれ約 8 及び 7 時間（算術平均値）であった。

結論：

セルメチニブの AUC 及び C_{max} は、食事によってそれぞれ 16%及び 50%の低下を示し、t_{max} は 2.5 時間に遅延した。同様に、N-脱メチル体の AUC 及び C_{max} にも低下がみられた。

2.7.1.2.2.5　D1532C00071 試験

18 歳以上 45 歳以下の男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの QTc に対する影響をプラセボ（陽性対照としてモキシフロキサシン）と比較検討する、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.2.2.2.2 項の記述を参照のこと。

2.7.1.2.2.6　D1532C00077 試験

男性健康被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを評価する単施設、非盲検、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.2.2.2.1 項の記述を参照のこと。

2.7.1.2.2.7　D1532C00078 試験

18～45 歳の男性健康被験者を対象にセルメチニブ青色カプセルに対する variant カプセルの生物学的同等性又は相対バイオアベイラビリティを評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー第 I 相試験

試験デザイン及び目的：

本試験は単施設、無作為化、非盲検、3 期、3 剤、6 投与順、クロスオーバー第 I 相試験であり、市販用セルメチニブ青色カプセル 25 mg の variant を 75 mg の用量で単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価した。試験に用いる variant カプセルは free base variant（投与 B）及び TPGS variant（投与 C）であり、対照製剤である市販用セルメチニブ青色カプセル 25 mg（投与 A）と比較した。健康男性被験者 48 例を投与 A、B 及び C に無作為に割り付け、75 mg の用量で各製剤を単回経口投与した。

結果：

合計 48 例の被験者が無作為に割り付けられた。セルメチニブの variant カプセルを投与したときの AUC 及び C_{max} は対照製剤よりも低く、free base variant 及び TPGS variant を投与したときの AUC は対照製剤の約 1/4 であり、C_{max} は対照製剤の約 1/10 であった。free base variant（投与 B）と対照製剤（投与 A）との比較において、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（B/A）は、それぞれ 24.26%（90%信頼区間：22.62%～26.03%）及び 9.32%（90%信頼区間：8.25%～10.53%）であった。一方、TPGS variant（投与 C）と対照製剤（投与 A）との比較では、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（C/A）とその 90%信頼区間は、それぞれ 26.20%（90%信頼区間：24.44%～28.09%）及び 12.93%（90%信頼区間：11.42%～14.65%）であった。

結論：

本試験の結果に基づき、セルメチニブの variant カプセル 25 mg の *in vivo* 性能は、臨床試験バッチである対照製剤に比較して著しく劣ることが明らかとなった。この結果は、セルメチニブカプセル 25 mg 出荷時の品質管理に用いる溶出試験及び規格の臨床的関連性を支持するものであると考えられた。

2.7.1.2.2.8　D1532C00080 試験

男性健康被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価するための[^{14}C]-セルメチニブの静脈内投与（マイクロドーズ）試験

試験デザイン及び目的：

本試験は健康男性被験者 12 例を対象とする単施設、非盲検、単回投与、第 I 相試験であり、セルメチニブ硫酸塩カプセルを 75 mg の用量で単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価した。被験者には、セルメチニブ青色カプセル 75 mg（3×25 mg）を単回経口投与するとともに、マイクロトレーサ量（80 μg）の[^{14}C]-セルメチニブ硫酸塩溶液を 15 分かけて静脈内投与した。経口投与後 1 時間 15 分に静脈内投与を開始し、15 分の注入終了時点が経口投与後の t_{max}（中央値：1.5 時間）と一致するように計画された。

結果：

合計 12 例の被験者が組み入れられ、全例が試験を完了した。セルメチニブ青色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 62.1%（90%信頼区間：60.1%～64.1%）であった。

結論：

セルメチニブ青色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 62.1%（90%信頼区間：60.1%～64.1%）であった。

2.7.1.2.2.9　D1532C00085 試験

18～45 歳の健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 誘導剤リファンピシンの影響を検討する単施設、非盲検、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.2.2.2.1 項の記述を参照のこと。

2.7.1.2.2.10　D1532C00086 試験

日本人、日本人以外のアジア人、及びインド人男性健康被験者を対象にセルメチニブを経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.2.2.2.1 項の記述を参照のこと。

2.7.1.2.2.11　D1532C00089 試験

男性健康被験者を対象にセルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルを投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験

試験デザイン及び目的：

本試験は 2 つのパートで構成される非盲検、単施設、無作為化クロスオーバー試験であり、患者年齢に適した製剤（顆粒剤）の相対バイオアベイラビリティをカプセル剤との比較で評価するとともに、食事の影響を検討した。主要目的は、新規顆粒剤（患者年齢に適した製剤）を経口投与したときのセルメチニブの体内動態をカプセル剤と比較することである。なお、顆粒剤は今回の申請製剤ではないことから、ここでは顆粒剤に関する詳細を記述していない。本試験の副次的目的として、カプセル剤を空腹時経口投与したときのセルメチニブの体内動態を低脂肪食摂取後

と比較した。被験者は年齢が 18～45 歳の健康男性 24 例であり、同じ被験者を対象として本試験の 2 つのパートが実施された。以下の条件で被験者にセルメチニブを投与した。

- 投与 A：顆粒剤（患者年齢に適した製剤）25 mg を空腹時投与
- 投与 B：セルメチニブ青色カプセル 50 mg（2×25 mg）を空腹時投与
- 投与 C：顆粒剤（患者年齢に適した製剤）25 mg を食後投与
- 投与 D：セルメチニブ青色カプセル 50 mg（2×25 mg）を食後投与

全ての投与期において、セルメチニブの投与と同時にアセトアミノフェン 500 mg を胃内容排出時間のマーカーとして被験者に単回投与した。

結果：

カプセル剤を食後及び空腹時に投与したときのセルメチニブの吸収はともに速やかであったが、低脂肪食摂取後の t_{max} の中央値は空腹時に比べて 0.9 時間の遅延を示し、低脂肪食摂取後の吸収は空腹時よりも緩やかであった。カプセル剤を低脂肪食摂取後に投与したときのセルメチニブの曝露量は空腹時投与に比べて低く、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.401（90%信頼区間：0.334～0.481）及び 0.623（90%信頼区間：0.554～0.701）であった。

アセトアミノフェンを空腹時に併用投与したときの吸収は速やかであったが、食後投与したときの t_{max} の中央値には約 1.2 時間の遅延がみられた。この結果は、カプセル剤を食後投与したときにみられたセルメチニブの吸収の遅延（t_{max} の中央値で 0.9 時間）と同程度であった。

結論：

カプセル剤を低脂肪食摂取後に投与したときのセルメチニブの吸収は空腹時よりも緩やかであり、t_{max} の中央値には 0.9 時間の遅延がみられた。カプセル剤を低脂肪食摂取後に投与したときのセルメチニブの曝露量は空腹時投与に比べて低く、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 0.401（90%信頼区間：0.334～0.481）及び 0.623（90%信頼区間：0.554～0.701）であった。

2.7.1.2.3　溶出試験

セルメチニブカプセルの製剤開発及び生物薬剤学的試験に関連する溶出試験の結果は、品質に関する概括評価 2.3.P.2.2 項及び第 3 部 P.2.2 Attachment 1 に詳述したとおりであり、SPRINT 試験で使用した全てのバッチが許容基準に適合した。その他全ての溶出試験については、第 3 部を参照のこと。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　セルメチニブの生物薬剤学的性質

セルメチニブは弱い塩基性物質（pKa 2.8）であり、生理的 pH における溶解性は低い。そこで、セルメチニブ硫酸塩を開発し、動力学的溶解度を改善した。高濃度の飽和溶液が得られ、遊離塩基が解離するまでの時間が延長されて高濃度が維持される。したがって、セルメチニブ硫酸塩の平衡溶解度は測定できない。

セルメチニブをカプセル剤としたときの溶解性は pH や力価に依存せず、原薬そのものに比べて、高濃度の過飽和溶液を長く維持することができる。

セルメチニブの膜透過性は、高膜透過性のマーカーに比べて低いと考えられる。TPGS はセルメチニブ製剤に含まれる主要な添加剤であり、主に P-gp を阻害することによって薬物のバイオ

アベイラビリティを増加させることが知られている。しかしながら、セルメチニブカプセルに含まれる TPGS は、膜透過性やバイオアベイラビリティに対する臨床的影響を期待して使用したものではない。更に詳しい情報については、品質に関する概括評価 2.3.P.2.1 項を参照のこと。

セルメチニブは BCS クラス IV（低溶解性、低膜透過性）に分類される化合物であるが、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、セルメチニブカプセルから得られる曝露量は溶解性や膜透過性に制限されるものではなく、経口投与後のバイオアベイラビリティは良好であることが示されている。セルメチニブカプセルを 75 mg の用量で投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 62.1%（90%信頼区間：60.1%～64.1%）であり、セルメチニブの吸収率は少なくとも 72%であると見積もられた。したがって、セルメチニブカプセルに関する生物薬剤学的リスクは低いと考えられた。

セルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg の組成は質的に同一であり、溶出放出挙動の制御メカニズムは同じである。したがって、図 3（セルメチニブの溶解性に基づいて最も不利な条件である pH [redacted] の試験液における 10 mg 及び 25 mg カプセルの溶出挙動）に示すとおり、セルメチニブカプセルの溶出は力価に依存していない。

図 3　　pH [redacted] 試験液におけるセルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg の溶出挙動（平均値±95%信頼区間、n=12）



本概要 2.7.1.1.2 項に記載したとおり、セルメチニブ青色カプセル 10 mg 及び 25 mg の溶出挙動を比較するために、含量違い BE ガイドラインに従って溶出試験を実施したところ、平均溶出率は全ての試験条件で判定基準に適合したが、個々の溶出率は水を試験液に用いた場合を除き判定基準に適合しなかった（品質に関する概括評価 2.3.P.2.2.3 項参照）。しかしながら、この結果は本剤の溶出試験における初期の薬物放出段階で認められる本剤に固有のばらつきに起因すると考えられ（品質に関する概括評価 2.3.P.2.2.1 項参照）、このばらつきは本剤 10 mg 及び 25 mg のい

ずれにおいても認められた。本剤の溶出においては初期の溶出率よりも本薬が完全に溶出することが重要であると考えられるため、本剤 10 mg 及び 25 mg の *in vivo* 性能は類似すると推察された。更に、表 2 に示したとおり、本剤は 10 mg 及び 25 mg のセルメチニブカプセルを組み合わせて投与するものであり、一方の力価のカプセルを他の力価のカプセルで代用することはない。これらのことから、ヒトでの生物学的同等性試験を実施して、10 mg カプセルと 25 mg カプセルの同等性を確認する必要はないと判断した。

セルメチニブ硫酸塩をセルメチニブカプセルとして製剤化したとき、セルメチニブの完全溶解が得られ、消化管の生理的 pH の範囲内で pH が変化しても完全溶解が維持された。このことは、*in vivo* において溶解律速の吸収を示すリスクが低いことを支持するものである。セルメチニブカプセルの溶出挙動が *in vivo* の吸収挙動に反映される。セルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg の溶出メカニズムは同様であることから、一方の力価のカプセルを用いる *in vivo* 試験の結果は両力価のセルメチニブカプセルを特徴づけるものであると考えられる。すなわち、食事の影響に関する臨床試験はセルメチニブカプセル 25 mg のみを用いて実施したが、セルメチニブカプセル 10 mg を用いて実施しても同様の結果が得られると推察される。

2.7.1.3.2　セルメチニブカプセル投与後のバイオアベイラビリティ

セルメチニブは BCS クラス IV（低溶解性、低膜透過性）に分類される化合物であるが、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施したところ、セルメチニブカプセルから得られる曝露量は溶解性や膜透過性に制限されるものではないと考えられた。

セルメチニブカプセルを 25、50 及び 75 mg の用量で単回投与したところ、欧米人の健康成人被験者において曝露量の用量比例性が認められた（D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験及び D1532C00085 試験）。また、成人患者の試験（D1532C00005 試験）及び小児患者の試験（SPRINT 試験第 I 相及び第 II 相）において、概ね用量比例性が示唆される結果が得られた。これら結果は、セルメチニブの曝露量が溶解性や溶出性に制限されないことを裏付けるものであると考えられた。なお、日本人小児患者におけるセルメチニブの曝露量は、外国人小児患者と概ね類似していることが示されている（臨床概要 2.7.2.3.4.1.2 項参照）。

健康成人被験者における結果と同様に、成人患者にセルメチニブカプセルを投与したときの吸収は速やかであり、25～100 mg の用量における t_{max} の中央値は 1～1.5 時間であった。したがって、成人集団におけるセルメチニブの吸収は類似していると考えられた。一方、小児患者における単回投与（SPRINT 試験）において、セルメチニブカプセル 10 mg、20 mg 又はそれらの組み合わせで経口投与したところ、20～30 mg/m^2 の用量における t_{max} の中央値は 1 時間（範囲：0.98～3 時間）であった。このことから、小児患者における吸収速度は成人患者と同様であり、健康成人被験者で得られた生物薬剤学的結論は小児患者にも適用できると考えられた。

セルメチニブを 75 mg（カプセル 25 mg×3）の用量で経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価するために、D1532C00080 試験において、経口投与後の t_{max} の時点にマイクロトレーサ量（80 µg）の[^{14}C]-セルメチニブを静脈内投与した。絶対バイオアベイラビリティは 62.1%（90%信頼区間：60.1%～64.1%）であり、その個体間変動は小さかったことから、セルメチニブの吸収率は被験者間で一貫したものであると考えられた。

D1532C00080 試験の静脈内投与後に得られた全身クリアランスから D1532C00081 試験で得られた腎クリアランスを差し引くことにより、各被験者の肝クリアランスを求め、更に肝抽出率（E_h）を算出した。ここで、吸収率を控えめに見積もるために消化管での抽出率が無視できると仮定し、肝臓における消失を回避する比率（1 − E_h）でバイオアベイラビリティを除して吸収率

を求めた。その結果、セルメチニブカプセルを投与したときの吸収率は少なくとも 72%であると考えられた。このことは、用量比例性を要約したデータとともに、セルメチニブカプセルの *in vivo* 性能が良好であること、吸収が膜透過性や溶出速度に制限されない用量範囲において一貫して良好な吸収率を示すことを示唆するものであると考えられた。したがって、セルメチニブカプセルに関する生物薬剤学的リスクは小さいと判断した。

2.7.1.3.2.1　セルメチニブカプセルに関する臨床用製剤と市販予定製剤のブリッジング

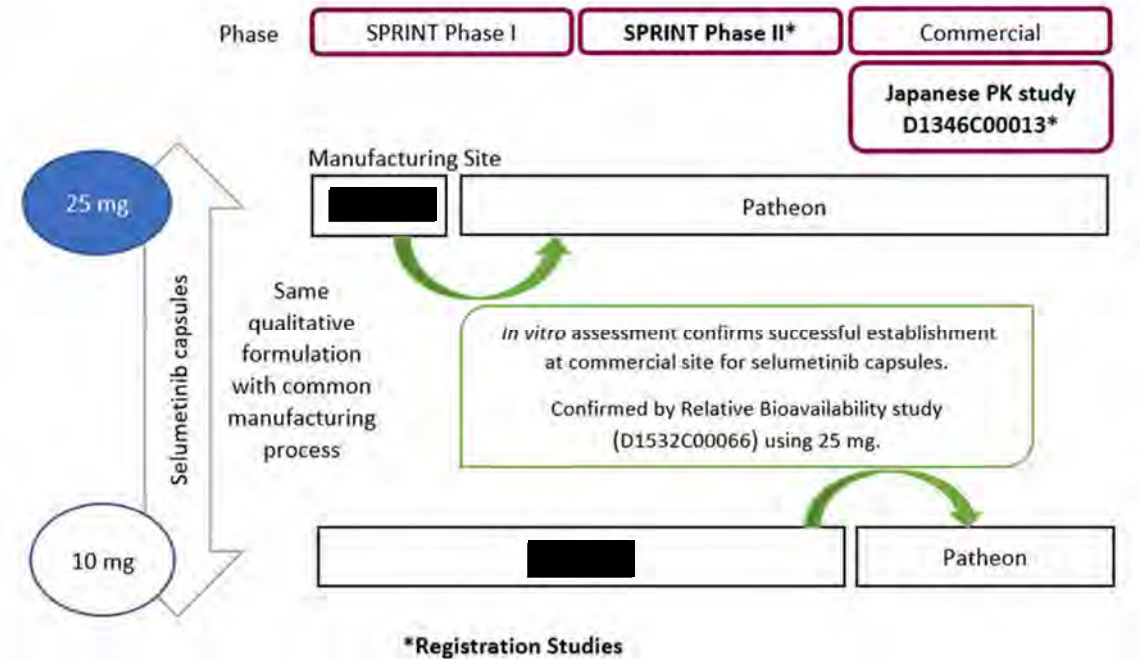
手術不能な PN を有する NF1 患者における臨床試験（D1346C00013 試験及び SPRINT 試験第 II 相パート）ではセルメチニブカプセル 10 mg 及び 25 mg を用いたが、これらの製剤は実生産を代表する製造工程を用いて、市販予定製剤と同じ処方で製造したものである。

SPRINT 試験の第 I 相パート、評価資料である D1346C00013 試験及び SPRINT 試験の第 II 相パートで使用した製剤、並びに市販予定製剤の製造所は図 4 に示すとおりである。セルメチニブカプセル 25 mg の製造所を [redacted] から Patheon に変更する際に、10 mg カプセルとの識別が容易になるように、25 mg カプセルに軽微な外観上の変更を加えてカプセル色を白から青に変更した。また、製造しやすくするために、バンドシール溶液の組成を変更した。これらの変更は、評価資料である SPRINT 試験第 II 相パートの前に実施した。

セルメチニブカプセル 10 mg については、[redacted] で製造されたものを SPRINT 試験第 II 相パートで使用したが、その後、Patheon において製造工程が確立された。D1346C00013 試験では、Patheon 製のセルメチニブカプセル 10 mg を使用した。製造工程及びスケールアップに関する試験は品質に関する概括評価 2.3.P.2.3 項に記載するとおりである。

製剤開発及び製剤組成に関する詳細は品質に関する概括評価 2.3.P 項を参照のこと。

図 4　　小児の臨床試験で使用したセルメチニブ製剤の製造所とブリッジング試験の要約



評価資料である D1346C00013 試験及び SPRINT 試験第 II 相パートを開始する前には、セルメチニブカプセルの組成は決定され、市販予定製剤の製造所及びスケールでのセルメチニブカプセル 25 mg の製造が確立された。SPRINT 試験で使用したセルメチニブカプセル 10 mg は [redacted] で製造されたものであり、その後、市販予定製剤の製造所である Patheon での製造が確立された。品質に関する概括評価 2.3.P.2.2 項を参照のこと。

***in vivo* における評価**

セルメチニブ青色カプセルを患者試験や評価資料となる臨床試験で使用する前に、その *in vivo* 性能を確認するために健康男性被験者における薬物動態試験（D1532C00066 試験）を実施した。この試験は、単施設、非盲検、無作為化、単回投与、4 期クロスオーバー試験である。

被験者にセルメチニブの白色及び青色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与し、セルメチニブの C_{max} 及び AUC を比較した。また、セルメチニブ青色カプセル 25 mg の投与は 2 回実施し、市販予定製剤を投与したときの個体内変動を評価した。

白色及び青色カプセルを投与したときの C_{max} 及び AUC を比較し、その結果を表 8 に要約する。全般的に両カプセルの性能は類似していると結論され、セルメチニブ白色カプセル 25 mg と同じ用量でセルメチニブ青色カプセル 25 mg を臨床試験で使用することとした。

表 8　　健康被験者にセルメチニブカプセル 25 mg を投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00066 試験）

Parameter (units)	Trt	n	Geometric LS mean	Geometric LS mean 95% CI	Pairwise comparison		
					Pair	Ratio (%)	90%CI
AUC (ng·h/mL)	A[a]	27	4097	3645～4605	B/A	90.01	81.74～99.11
	B[b]	26	3687	3275～4151			
C_{max} (ng/mL)	A[a]	27	1401	1195～1642	B/A	81.97	69.01～97.36
	B[b]	26	1148	976.3～1350			

[a] Treatment A: selumetinib white capsule 25 mg (3×25 mg)

[b] Treatment B: selumetinib blue capsule 25 mg (3×25 mg)

AUC　area under the plasma concentration-time curve; CI　confidence interval; C_{max}　maximum plasma concentration; LS　least squares; n　number; Trt　treatment.

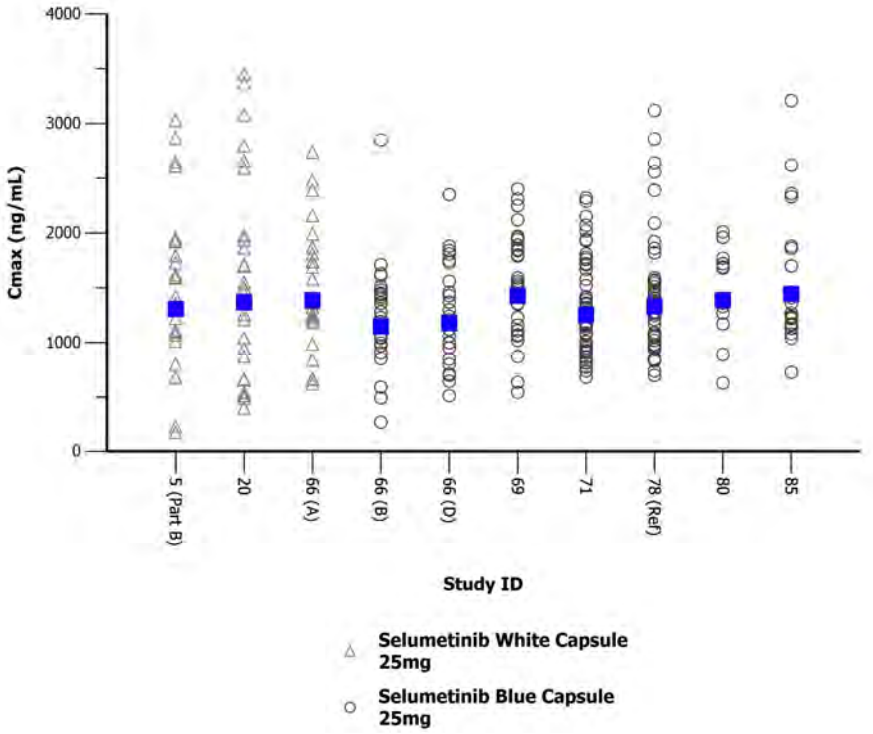
しかしながら、D1532C00066 試験においてセルメチニブ青色カプセルを投与したときの C_{max} の幾何平均値は白色カプセルよりも低かった。D1532C00066 試験において白色及び青色カプセルを投与したときの血漿中濃度を個体間で比較したところ、青色カプセル（投与 B）を投与された 2 例において t_{max} に遅延がみられた。すなわち、白色及び青色カプセルを投与したときの典型的な t_{max} の中央値は 1～1.5 時間であるが、この 2 例の t_{max} は 4 時間であった。また、これらの被験者における C_{max} は低く、血漿中濃度推移は典型的なものとは相違していた。このように特殊な血漿中濃度推移は、白色カプセルを投与したとき（投与 A）にはみられなかった。

更に、D1532C00005 試験でセルメチニブ白色カプセルを単回投与したときの血漿中濃度推移を評価した。この試験では D1532C00066 試験と同様に、投与後 2 時間と 4 時間の間には測定時点を設けていなかった（表 17 参照）。D1532C00005 試験においても、t_{max} が遅延して C_{max} が低い症例がみられた。このように t_{max} が遅延した場合、これらの試験で用いた測定時点から正確に C_{max} を求めることは難しく、C_{max} の幾何平均値の評価に影響を及ぼした可能性があると推察された。D1532C00066 試験では、全ての投与期において同じ時点で血漿中濃度を測定したが、2 例の

被験者の青色カプセルを投与した際に C_{max} を正確に求めることができず、C_{max} の個体値が低くなった可能性がある。これらの個体値が幾何平均値に影響を及ぼし、白色カプセルとの比較において、青色カプセルを投与したときの C_{max} の幾何平均値が見かけ上低くなった可能性があると考えられた。

上述のとおり、セルメチニブの t_{max} が遅延した被験者において低い値の C_{max} がみられたことから、その後の臨床薬理試験では血漿中濃度の測定時点が改訂された（各試験の測定時点の詳細は付録 2.7.1.4 項の表 17 を参照のこと）。改訂された測定時点を用いた試験と D1532C00066 試験及び白色カプセルを用いた過去の試験（D1532C00005 試験及び D1532C00020 試験）との比較において、C_{max} 及び AUC の平均値と個体値には試験間で類似性がみられ、セルメチニブの体内動態に及ぼす製剤の影響は小さいことが示唆された。セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与した試験間の比較については、図 5、図 6 及び表 9 に示すとおりである。

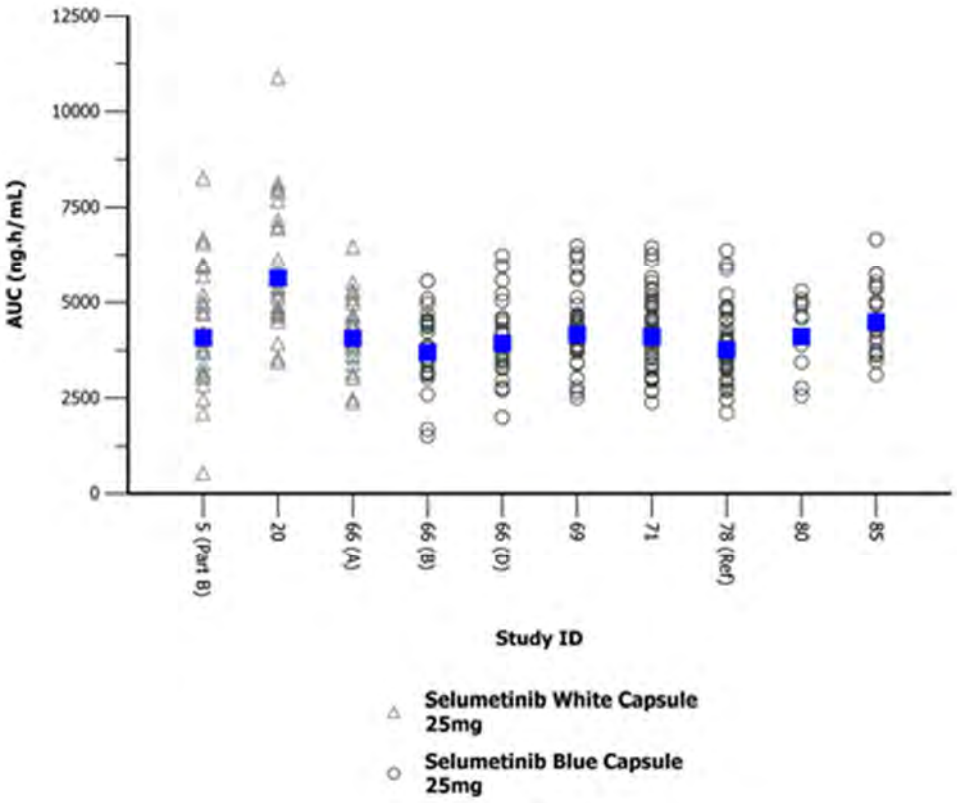
図 5　　セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの C_{max} の個体値及び幾何平均値（■）の試験間比較



Study ID　5 (Part B): D1532C00005 (Part B), 20: D1532C00020, 66 (A): D1532C00066 (Treatment A), 66 (B): D1532C00066 (Treatment B), 66 (C): D1532C00066 (Treatment C), 69: D1532C00069, 71: D1532C00071, 78 (Ref): D1532C00078 (Reference capsule), 80: D1532C00080, 85: D1532C00085

Studies 5 and 20 were patient studies, all others were healthy volunteer studies.　Subjects received a single dose of 75 mg selumetinib capsules (3 x 25 mg) in the fasted state in all studies.
C_{max} maximum plasma concentration.

図 6　　セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの AUC の個体値及び幾何平均値（■）の試験間比較



Study ID　**5 (Part B): D1532C00005 (Part B), 20: D1532C00020, 66 (A): D1532C00066 (Treatment A), 66 (B): D1532C00066 (Treatment B), 66 (C): D1532C00066 (Treatment C), 69: D1532C00069, 71: D1532C00071, 78 (Ref): D1532C00078 (Reference capsule), 80: D1532C00080, 85: D1532C00085**

Studies 5 and 20 were patient studies, all others were healthy volunteer studies.　Subjects received a single dose of 75 mg selumetinib capsules (3 x 25 mg) in the fasted state in all studies.
AUC area under the plasma concentration-time curve.

表 9　　セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータの試験間比較

Study (n)	Formulation	Pharmacokinetic parameters		
		AUC (ng·h/mL)[a]	C_{max} (ng/mL)[a]	t_{max} (h)[b]
D1532C00005 Part B (n=27)	3×25 mg white capsule	4736 (37.3)	1307 (76.3)	1.5 (0.48-2.28)
D1532C00020 (n=28)		5635 (28.0)	1365 (67.7)	1.22 (0.37-4.0)
D1532C00066 (n=27)		4060 (23.9)	1390 (40.4)	1 (1-2)
D1532C00066 (n=26)	3×25 mg blue capsule	3680 (32.5)	1150 (47.8)	1 (1-4)
D1532C00069 Fasted (n=34)		4160 (25.3)	1430 (36.1)	1 (1-3)
D1532C00071 (n=50)		4070 (24.6)	1240 (33.1)	1 (0.5-2.5)
D1532C00078 (n=46)		3750 (24.1)	1330 (36.6)	1 (0.75-4)
D1532C00080 (n=12)		4100 (24.1)	1390 (35.4)	1 (1-4)
D1532C00085 Control (n=22)		4480 (19.9)	1440 (36.5)	1.27 (1-2.5)

[a] Geometric mean (GCV% geometric coefficient of variation).

[b] Median (range).

AUC area under the plasma concentration-time curve; C_{max} maximum plasma concentration; n number; t_{max} time to maximum plasma concentration

臨床試験間の比較において、薬物動態試験成績の類似性がみられ、両製造所のセルメチニブカプセルで得られる *in vivo* における曝露量（AUC、C_{max} 及び t_{max}）は一貫したものであった。このことは、溶出性能及び放出メカニズムには変化がないことを示すものであると考えられた。更に、*in vivo* 試験データに付随して *in vitro* 試験も実施した。

<u>製造所間の *in vitro* ブリッジング評価</u>

D1532C00066 試験の *in vivo* データに付随して、[redacted] 及び Patheon で製造したセルメチニブカプセルの溶出性能の類似性を評価した。カプセルの放出挙動を比較して類似性を検討するために、臨床との関連性が示され、市販品の品質保証に使われる pH 6.5 ポリソルベート法を用いた。また、溶出放出挙動の全体像が確実に評価できるように、測定時点を追加した（図 7）。

溶出挙動の類似性を検討するために、マハラノビス距離を用いて統計的に比較した。なお、標準的な f2 関数による検定は、製品固有の変動性のために不適当であると考えられた。詳細については品質に関する概括評価 2.3.P.2.2 項を参照のこと。結果は表 10 に要約するとおりであり、セルメチニブカプセル 25 mg の性能は製造所にかかわらず同様であることを確認した。

図 7　　[redacted] 及び Patheon で製造されたセルメチニブカプセル 25 mg の溶出挙動（0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液、平均値±95%信頼区間、n=12）

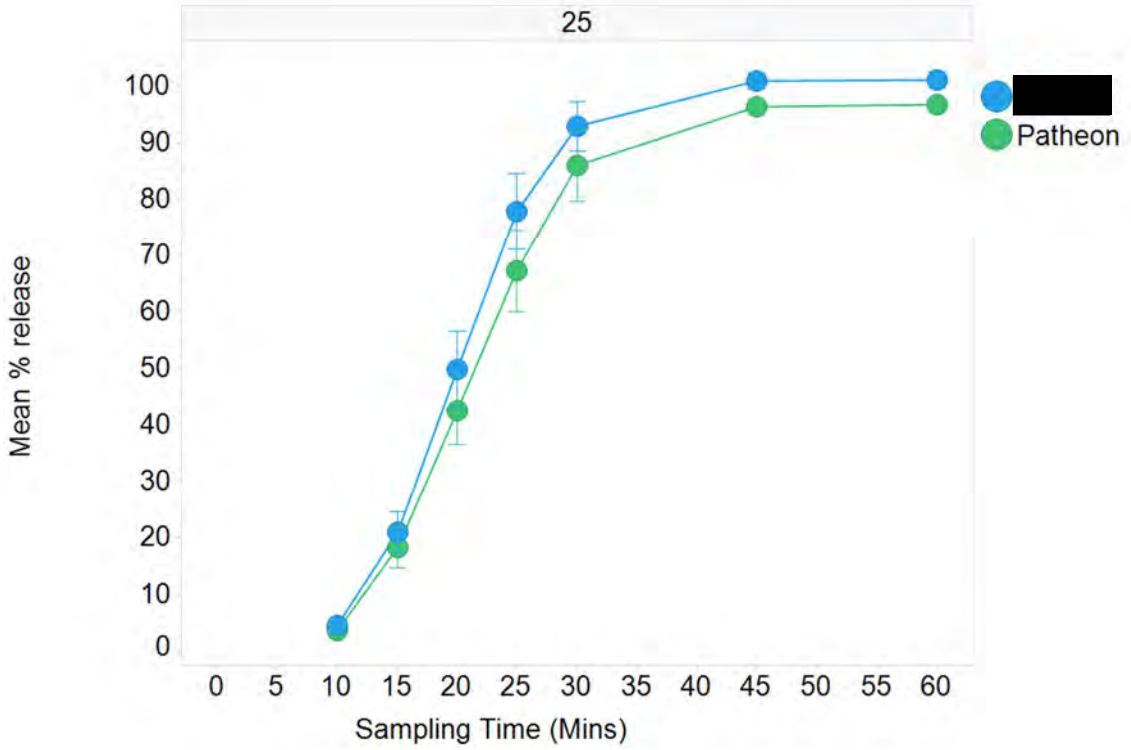


表 10　　セルメチニブカプセル 25 mg の溶出挙動に関するマハラノビス距離による比較

	25 mg
Upper 90% CL for MSD	4.75
Max MSD limit	13.02
Upper 90% CL≤ Max MSD Limit	Yes
Similarity result	Accept

CL confidence limit; MSD Multivariate statistical distance

以上のとおり、*in vitro* 評価の結果は、製造所を変更してもカプセル性能に変化がないことを示すものであり、臨床試験において *in vivo* の曝露量に変化がないと結論したことを支持するものであった。したがって、この *in vitro* 評価の考え方は、セルメチニブカプセル 10 mg の製造所を同様に [redacted] から Patheon に変更した際にも適用可能である。

セルメチニブカプセル 10 mg についても、同様に *in vitro* 溶出試験及び統計的評価を実施した。溶出挙動を図 8 に示し、統計解析の結果を表 11 に要約する。これらの結果から、[redacted] 及び Patheon で製造したセルメチニブカプセル 10 mg の性能は類似していると考えられた。

図 8　　[redacted] 及び Patheon で製造されたセルメチニブカプセル 10 mg の溶出挙動（0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液、平均値±95%信頼区間、n=12）

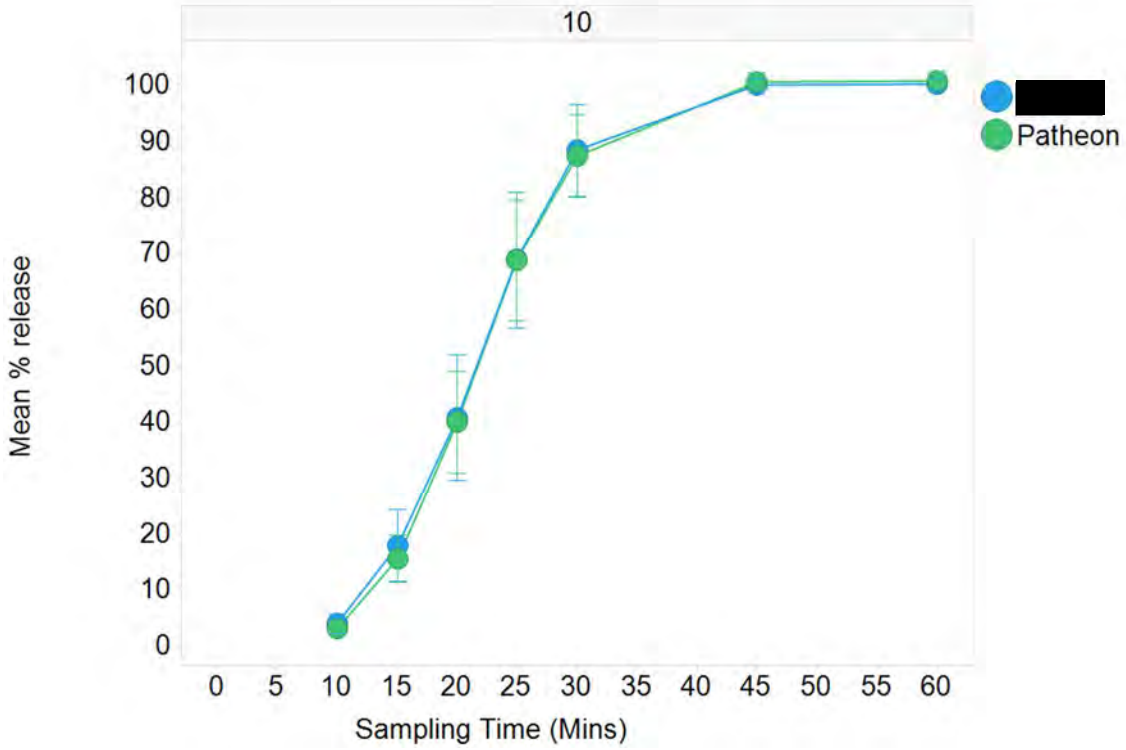


表 11　　セルメチニブカプセル 10 mg の溶出挙動に関するマハラノビス距離による比較

	10 mg
Upper 90% CL for MSD	3.09
Max MSD limit	11.47
Upper 90% CL≤ Max MSD Limit	Yes
Similarity result	Accept

CL confidence limit; MSD Multivariate statistical distance

D1532C00066 試験で得られた *in vivo* データに付随して、上述した *in vitro* 評価でも類似性を示す結果が得られ、溶出性能の類似性と *in vivo* 曝露量の類似性が関連付けられた。以上のように、*in vitro* 評価法及び統計解析により、市販予定製剤の製造所においてセルメチニブカプセル 10 及び 25 mg の製造が確立された。

2.7.1.3.2.2　セルメチニブカプセルの *in vitro-in vivo* 関連性

セルメチニブカプセル 25 mg の品質管理に用いる溶出試験の臨床的関連性を確立するために、相対バイオアベイラビリティに関する試験（D1532C00078 試験）を実施し、variant カプセルをセルメチニブカプセル 25 mg と比較した。

セルメチニブカプセルの溶出メカニズムに影響を及ぼし、溶出挙動を変化させるために、セルメチニブの遊離塩基を添加するか、添加剤として低品質の TPGS を使用し、variant カプセルを調製した。品質に関する概括評価 2.3.P.2.2 項に要約するとおり、このような欠陥品は最終製品として製造されるものではなく、製剤性能や *in vivo* で障害となる機序を解析するために調製されたものである。

市販予定のセルメチニブカプセルと同様にして variant カプセルを製造したが、組成には以下のような相違がある。

- Free base variant（D1532C00078 試験の投与 B、バッチ [redacted]）には、有効成分の一部としてセルメチニブ遊離塩基を添加し、その含量を [redacted]% w/w とした。
- TPGS variant（D1532C00078 試験の投与 C、バッチ [redacted]）の製造には、[redacted]が[redacted]の規格に適合しない低品質の TPGS '[redacted]'を使用した。

これらの variant カプセルの溶出性能をセルメチニブカプセル（D1532C00078 試験の投与 A）と比較するために、pH [redacted] 試験液、pH [redacted] 試験液及び 0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液を用いて溶出試験を実施した（図 9、図 10 及び図 11）。図中に示す溶出率 [redacted]%の横線は、ステージ 1 の検定で variant カプセルが合格するか否かを判断する基準となるものであり、完全な溶出が達成される時点として規格に設定した時点が 45 分である。

図 9　　D1532C00078 試験で投与したセルメチニブカプセル 25 mg と variant カプセルの pH [redacted] 試験液における溶出挙動（平均値±95%信頼区間）



図 10　　D1532C00078 試験で投与したセルメチニブカプセル 25 mg と variant カプセルの pH [redacted] 試験液における溶出挙動（平均値±95%信頼区間）



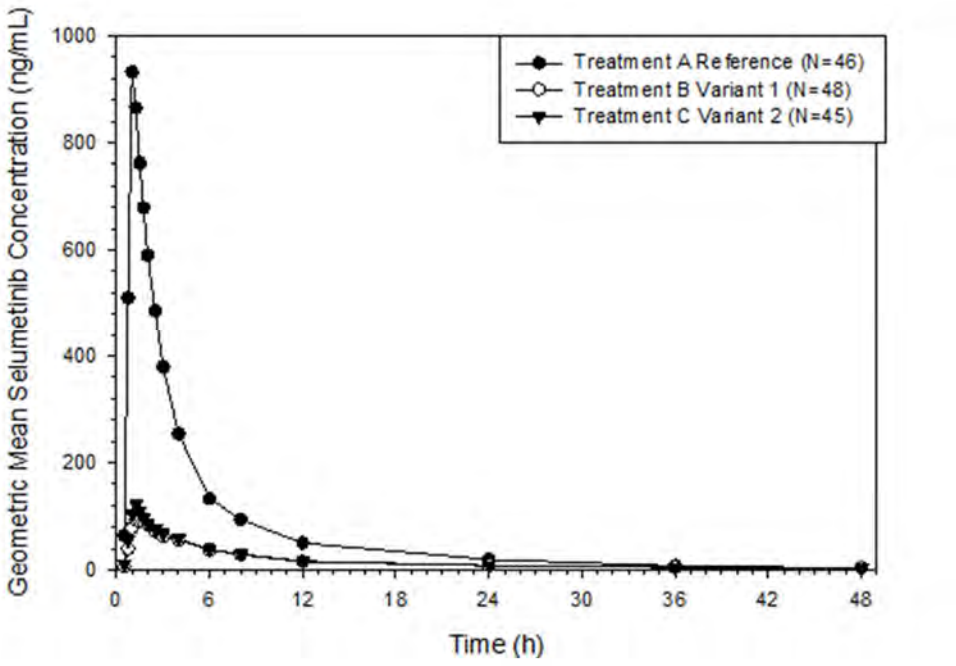
図 11　D1532C00078 試験で投与したセルメチニブカプセル 25 mg と variant カプセルの 0.5% w/v ポリソルベート 80 を含有する pH 6.5 試験液における溶出挙動（平均値± 95%信頼区間）



図 9 に示したとおり、pH [redacted]（[redacted]）の試験液における溶出挙動に基づいて、free base variant は設定した規格に適合し、バイオアベイラビリティに影響を及ぼさないことが示唆された。そこで、この仮説を検証するために、free base variant 及びセルメチニブカプセル 25 mg（対照製剤）を投与したときの C_{max} 及び AUC を比較し、幾何平均値の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の許容域（80%～125%）に含まれるか否か検討した。なお、検出力を 80%とするために、本試験の被験者数を 48 例とした。

図 12 に示すとおり、free base variant、TPGS variant 及びセルメチニブカプセル 25 mg（対照製剤）を投与したときの血漿中セルメチニブ濃度推移に基づいて、各 variant カプセルの *in vivo* バイオアベイラビリティは明らかに低いと考えられた。

図 12　　セルメチニブカプセル及びその variant カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で投与したときの血漿中濃度推移（D1532C00078 試験）



h　hours; N　number.

各 variant カプセルの対照製剤に対する相対バイオアベイラビリティは表 12 に要約するとおりであり、曝露量の著しい低下が認められた。

表 12　　健康被験者にセルメチニブカプセル 25 mg（対照製剤）及びその variant カプセルを投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00078 試験）

Parameter (units)	Trt	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 95% CI	Pairwise comparison		
					Pair	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng·h/mL)	A[a]	45	3758	(3450.0～4094.0)	–	–	–
	B[b]	41	911.9	(835.3～995.5)	B/A	24.26	(22.62～26.03)
	C[c]	40	984.8	(901.1～1076.0)	C/A	26.20	(24.44～28.09)
C_{max} (ng/mL)	A[a]	46	1330	(1169.0～1512.0)	–	–	–
	B[b]	48	124.0	(109.3～140.6)	B/A	9.32	(8.25～10.53)
	C[c]	44	172.0	(150.9～196.0)	C/A	12.93	(11.42～14.65)

[a] Treatment A: commercial selumetinib blue capsule 25 mg reference (3×25 mg).

[b] Treatment B: selumetinib capsule 25 mg free base variant (3×25 mg).

[c] Treatment C: selumetinib capsule 25 mg TPGS variant (3×25 mg).

AUC　area under the plasma concentration-time curve; CI　confidence interval; C_{max}　maximum plasma concentration; LS　least squares; n　number; TPGS　vitamin E polyethylene glycol succinate; Trt　treatment.

TPGS variant 及び free base variant の溶出性能は不十分であり、*in vivo* 性能も劣っていた。D1532C00078 試験の結果は、*in vivo* 性能に影響を及ぼすバッチを識別できる *in vitro* 溶出試験法の必要性を示すものであった。溶出試験に用いた pH 6.5 の試験液は、[redacted]、完全な溶出を示さない性能不良の variant カプセルを識別できるという点において、適切な臨床的関連性を示していると考えられた。

試験液の pH を 6.5 とした場合、過飽和溶液から自然に沈殿する性質を示し、pH 6.5 の試験液を用いる方法は日常的な使用には適さないと考えられる。日常的な出荷時の品質保証に用いる方法の頑健性を高めるために、試験液に 0.5% w/v ポリソルベート 80 を添加し、良好な性能のバッチから溶出したセルメチニブの沈殿を抑えることとしたが、試験法としての適切性、臨床的関連性及び識別能力は維持している。詳細は、第 3 部 P.2.2 Attachment 1 を参照のこと。

出荷時の品質保証に用いる方法として適切な溶出試験法の識別能力は、0.5% w/v ポリソルベート 80 を添加した pH 6.5 の試験液が臨床試験（D1532C00078 試験）の結果に関連する適切な識別性を示すことである。したがって、臨床で一貫した性能を示す良好な品質の製品を供給するために、市販用セルメチニブカプセルの出荷時に品質を保証する溶出試験として本法が選択された。SPRINT 試験で使用された全ての臨床バッチは、0.5% w/v ポリソルベート 80 を添加した pH 6.5 の試験液において良好で一貫した溶出性能を示し、pH [redacted] の試験液を用いた当初の出荷データを反映するものであった。

臨床での一貫した性能は、即放性製剤として、セルメチニブカプセルからの完全な溶出を管理する規格によって支持されている。セルメチニブカプセルから放出されて溶解する性質（浸食メカニズム）によって、規格試験法の 45 分間で完全な溶出が得られる。曝露量（AUC）は溶出率を鋭敏に反映すると考えられることから、AUC 及び臨床での性能を持続的に管理するためには、本剤が一定の時間内に完全に溶出することを確認することが重要である。したがって、臨床的関連性を示し、一貫して良好な品質と *in vivo* 性能を得るために、溶出試験の規格を 45 分で Q=[redacted]%に設定した。

2.7.1.3.3　バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

セルメチニブカプセルのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響については、セルメチニブ白色カプセル 25 mg を進行固形癌患者に投与する試験（D1532C00020 試験）及びセルメチニブ青色カプセル 25 mg を健康被験者に投与する試験（D1532C00069 試験及び D1532C00089 試験）において検討した。

D1532C00020 試験及び D1532C00069 試験では、投与前 30 分に高脂肪食を摂取する影響を検討するために、セルメチニブカプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で投与したときの AUC 及び C_{max} を空腹時と食後で比較した。一方、D1532C00089 試験では投与前 30 分に低脂肪低カロリー食を摂取する影響を検討し、セルメチニブカプセルを 50 mg（2×25 mg）の用量で投与したときの AUC 及び C_{max} を空腹時と食後で比較した。

食事の影響を検討した試験において空腹時投与に対する食後投与の相対バイオアベイラビリティを算出した結果を表 13、表 14 及び表 15 に要約する。

表 13　　患者にセルメチニブ白色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で高脂肪食摂取後に投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00020 試験）

Parameter (units)	Trt	n	Geometric LS mean	Pairwise comparison		
				Pair	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng·h/mL)	Fasted	19	5781.6	Fed/ Fasted	81	74～88
	Fed	21	4664.3			
C_{max} (ng/mL)	Fasted	21	1450.1	Fed/ Fasted	38	29～50
	Fed	21	556.8			

AUC　area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity; CI　confidence interval; C_{max}　maximum plasma concentration; LS　least squares; n　number; Trt　treatment.

表 14　　健康被験者にセルメチニブ青色カプセルを 75 mg（3×25 mg）の用量で高脂肪食摂取後に投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00069 試験）

Parameter (units)	Trt[a]	n	Geometric LS mean	Geometric LS mean 95% CI	Pairwise comparison		
					Pair	Ratio (%)	90% CI
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)	Fasted	34	4156	3828～4513	Fed/ Fasted	84	81～88
	Fed	34	3495	3218～3795			
C_{max} (ng/mL)	Fasted	34	1428	1272～1603	Fed/ Fasted	50	44～57
	Fed	34	710.6	633.2～797.5			

[a] A 75 mg (3×25 mg) dose of selumetinib capsules dosed in the fasted and fed state, respectively.

$AUC_{(0-\infty)}$　area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI　confidence interval; C_{max}　maximum plasma concentration; LS　least squares; n　number; Trt　treatment.

表 15　　健康被験者にセルメチニブ青色カプセルを 50 mg（2×25 mg）の用量で低脂肪食摂取後に投与したときの主要な薬物動態パラメータの統計的比較（D1532C00089 試験）

Parameter (units)	Trt[a]	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 95% CI	Pairwise Comparison		
					Pair	Ratio (%)	90% CI
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/mL)	Fasted	24	3004.45	2625.85～3437.63	Fed/ Fasted	62.3	55.4～70.1
	Fed	24	1871.46	1635.63～2141.29			
C_{max} (ng/mL)	Fasted	24	1008.67	834.75～1218.84	Fed/ Fasted	40.1	33.4～48.1
	Fed	24	404.22	334.52～488.45			
t_{max} (h)	Fasted	24	1.15	1.00～1.32	Fed/ Fasted	176.6	150.1～207.9
	Fed	24	2.03	1.76～2.33			

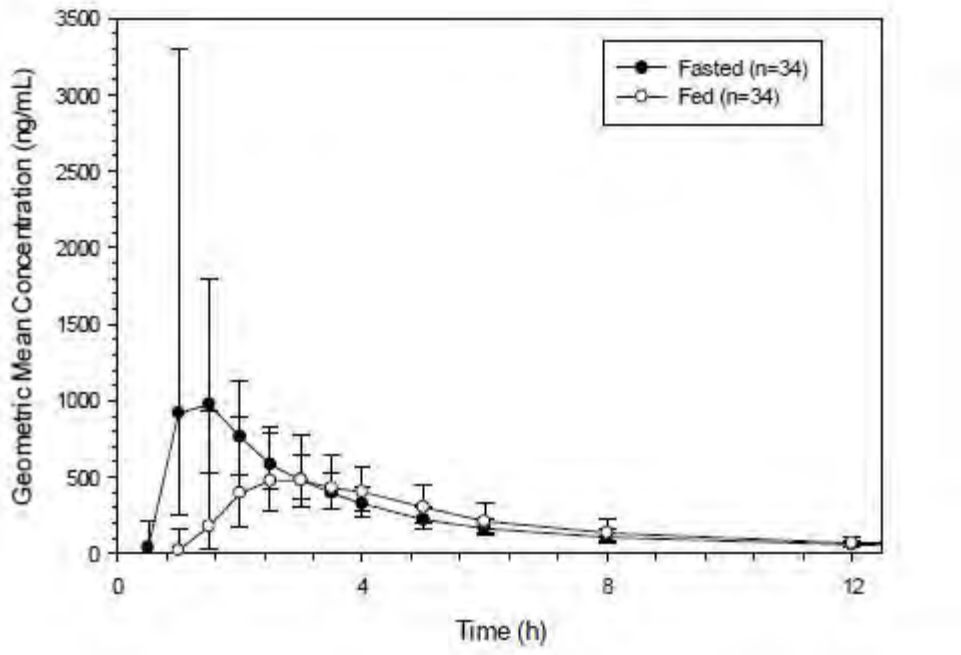
[a] A 50 mg (2×25 mg) dose of selumetinib capsules dosed in the fasted and fed state, respectively.

$AUC_{(0-\infty)}$　area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity; CI　confidence interval; C_{max}　maximum plasma concentration; LS　least squares; n　number; t_{max}　time to maximum plasma concentration; Trt　treatment.

全ての試験において、食後にセルメチニブを投与したときの C_{max} 及び AUC は、空腹時に比べて低かった。D1532C00020 試験で高脂肪食摂取後にセルメチニブを投与したときの t_{max} の中央値は 4 時間であり、空腹時投与の 1.08 時間に比べて明らかに遅延した。D1532C00069 試験における t_{max} の中央値は 1 時間から 2.5 時間に変化し、その遅延の中央値は 1.5 時間（90%信頼区間：1.0～1.75 時間）であった。また、D1532C00089 試験における t_{max} の中央値は、1.15 時間から 2.03 時間に変化した。

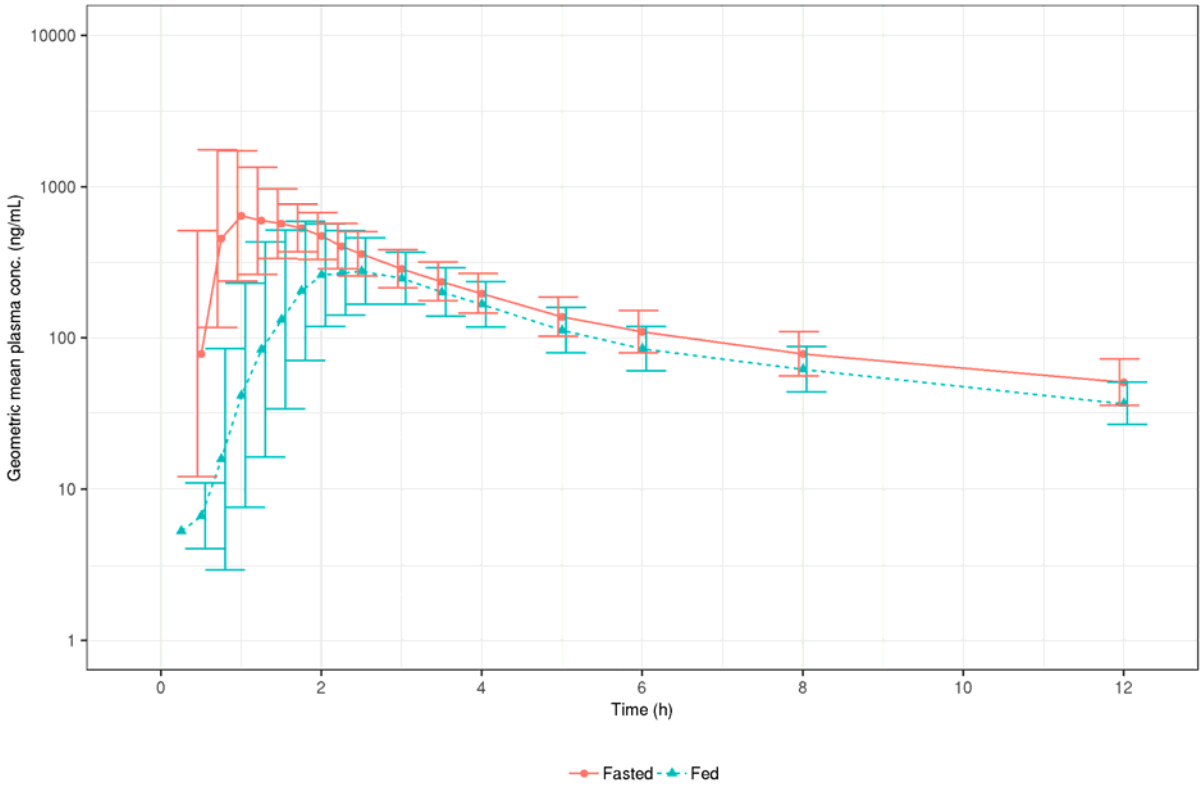
全ての試験において、t_{max} の遅延を反映して C_{max} が明らかに低下し、C_{max} 付近の血漿中濃度推移は幅広いピークを示したことから、セルメチニブの吸収速度が食事によって遅延したと考えられた（図 13 及び図 14）。

図 13　　食後及び空腹時にセルメチニブ青色カプセルを投与したときの投与後 12 時間までの血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値±標準偏差、D1532C00069 試験）



h hour(s); n number.
Source: Study D1532C00069 CSR

図 14　　食後及び空腹時にセルメチニブ青色カプセル投与したときの血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差、D1532C00089 試験）



h hour(s); n number.
Source: D1532C00089 CSR; IEMT16
/projects/qcp/QCP_MODELING/ONC/selumetinib/poppk_20[redacted]_figure_study89/SourceData

AUC にも低下がみられたが、その程度は C_{max} に比べて小さいことから、製剤からの全体的な溶出に及ぼす食事の影響は比較的小さく、食後に胃内容排出速度が低下することによって、t_{max} が遅延して C_{max} が低下したと推察された。このことは、マーカーとしてアセトアミノフェンを使用することによって確認された。

食後及び空腹時に投与したときのセルメチニブの消失は同様であり、食事は吸収相のみに影響を及ぼしたと考えられた。

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りないことから、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。

2.7.1.3.4　　胃内 pH に影響を及ぼす薬剤

セルメチニブの遊離塩基は pH 依存的な溶解性を示し、通常の胃内 pH よりも高い pH（>2）では溶解性が低下する。また、セルメチニブ硫酸塩の過飽和溶液では、3 以上の pH で速やかな沈殿生成が認められた。しかしながら、セルメチニブカプセルからの溶出は pH 非依存的であり、生理学的 pH における溶出速度及び溶出率は同程度であった（図 15）。したがって、胃内 pH のみに影響を及ぼす薬剤（H2 受容体拮抗薬や PPI）がセルメチニブカプセルの溶出に影響を及ぼし、それに起因してセルメチニブの曝露量が変化する可能性は低いと考えられる。

図 15　　生理学的 pH におけるセルメチニブカプセル 25 mg の溶出挙動（平均値±95%信頼区間、n=12）



手術不能な PN を有する NF1 小児患者において、胃内の酸性環境に影響を及ぼす薬剤（H2 受容体拮抗薬、PPI 及び制酸剤等）を含む併用療法が適用される可能性は低いと考えられる。また、*in vitro* 溶出試験の結果に基づいて、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との相互作用によって、セルメチニブカプセルの *in vivo* 性能が影響を受ける可能性は低いことが示された。このようなことから、*in vivo* 試験を実施する必要はないと判断した。すなわち、セルメチニブカプセルの pH 非依存的な溶出挙動に基づいて、H2 受容体拮抗薬や PPI とセルメチニブカプセルとの相互作用の可能性は低いことから、セルメチニブの用量を調節することなく、胃内 pH に影響を及ぼす薬剤を併用することは可能であると考えられた。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　第Ⅰ相生物薬剤学試験の要約表

表 16　　セルメチニブの臨床生物薬剤学試験

Study number	Study objective	Study design	Formulation and dose	Subject type/ number enrolled	Location in Module
D1532C00005 (Study 5)	Assessment of the safety, tolerability, PK, and pharmacodynamics of the capsule formulation of selumetinib in patients with advanced solid malignancies	Phase I, open-label, dose escalation, relative BA and dose expansion	Selumetinib free base suspension 100 mg; dose of 100 mg BID Selumetinib capsule 25 mg (white); dose of 25, 50, 75, or 100 mg BID	Male/female patients ≥18 years with advanced cancer Part A: 31 subjects Part B: 32 subjects	Module 5.3.5.4.2
D1532C00020 (Study 20)	Assess the effect of food on the PK of a 75 mg single oral dose of selumetinib	Phase I, open-label, crossover	Selumetinib capsule 25 mg (white); single oral dose of 75 mg on two separate dosing days followed by continuous dosing with 75 mg BID	Male/female patients ≥18 years with advance solid tumours 31 subjects	Module 5.3.5.4.6
D1532C00066 (Study 66)	Compare PK for white and blue (commercial) selumetinib capsule 25 mg	Randomised, open-label, single-centre, crossover 3 treatment, 4 period, 6 sequence crossover	Single oral dose: Selumetinib white capsule 25 mg (75 mg dose) Selumetinib blue capsule 25 mg (75 mg dose); repeated in 2 periods Selumetinib hydrogen-sulfate solution 35 mg (35 mg dose)	Healthy male subjects (18-55 years) 27 subjects	Module 5.3.1.2.3
D1532C00069 (Study 69)	Assess the effect of food on the PK of a 75 mg single oral dose of selumetinib	Randomised, open-label, single-centre crossover Subjects randomised to 1 of 2 treatment sequences Dose administered in fasted state or following a high fat breakfast	Single oral dose: commercial selumetinib capsule 25 mg (blue); dose of 75 mg	Healthy male subjects (18-45 years) 34 subjects	Module 5.3.1.2.1

Study number	Study objective	Study design	Formulation and dose	Subject type/ number enrolled	Location in Module
D1532C00078 (Study 78)	Assess the relative BA or BE of variants of selumetinib capsule 25 mg	Randomised, open-label, 3-period, 3-treatment, 6-sequence crossover	Commercial selumetinib capsule 25 mg (blue) as reference; dose of 75 mg Selumetinib capsule 25 mg free base variant (#1); dose of 75 mg Selumetinib capsule 25 mg TPGS variant (#2); dose of 75 mg	Healthy male subjects (18-45 years) 48 subjects	Module 5.3.1.2.4
D1532C00080 (Study 80)	To determine the absolute BA of a single oral dose of selumetinib with respect to an IV microtracer dose of [^{14}C]-selumetinib	Open-label, single dose	Single dose of commercial selumetinib capsule 25 mg (blue); dose of 75 mg followed by a single radiolabelled IV microtracer dose (80 µg) of [^{14}C]-selumetinib* administered as a 15 minute infusion *≤37 kBq (1000 nCi)	Healthy male subjects (18-65 years) 12 subjects	Module 5.3.1.1.1
D1532C00089 (Study 89)	To compare the PK of the new selumetinib granule [a] formulation with selumetinib capsule formulation in fasted state To compare PK of selumetinib capsule fasted versus capsule low-fat fed state.	Phase I, open-label, single-centre, relative BA and food effect, randomised crossover 2-period, 4-treatment, 4-sequence crossover Dose administered in fasted state of 30 minutes after low-fat meal	Single dose of selumetinib blue capsule 25 mg Single dose of selumetinib granule (25 mg)	Healthy male subjects (18-45 years) 24 subjects	Module 5.3.1.2.2

[a] Selumetinib granule is not part of this submission, and therefore has not been discussed.

BA　bioavailability; BE　bioequivalence; BID　twice daily; IV　intravenous; PK　pharmacokinetics; TPGS　vitamin E polyethylene glycol 1000 succinate

表 17　　セルメチニブカプセル 25 mg を用いて 75 mg の用量で投与した第 I 相生物薬剤学試験及び臨床薬理試験における血漿中濃度の測定時点

Study	Plasma PK sampling time points (h)
D1532C00005	pre-dose, 0.08, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24
D1532C00020	pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48
D1532C00066	pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36
D1532C00069	pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48
D1532C00071	pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 48
D1532C00077	pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168
D1532C00078	pre-dose, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48
D1532C00080	pre-dose, 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72
D1532C00085	pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72
D1532C00089	pre-dose 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 36, 48
D1532C00057 (SPRINT)	Phase I: pre-dose, 0.5, 1, 2, 3, 5, 8, 10-12, 24, 30-36 h; Phase II: pre-dose, 0.5, 1.5, 3, 6 and 10-12 h on Cycle 1 Day1 and at pre-dose, 0.5, 1.5, 3 and 6 h on Cycle 1 Day 27
D1346C00013	pre-dose, 0.5, 1.5, 3, 6 and 10-12 h on Cycle 1 Day1 and at pre-dose, 0.5, 1.5, 3 and 6 h on Cycle 2 Day 1

h hour(s); PK pharmacokinetics.

2.7.1.4.2　関連する *in vitro* 溶出試験の要約表

SPRINT 試験で用いたバッチを含めて、セルメチニブカプセルの製剤開発のために実施した溶出試験については、品質に関する概括評価 2.3.P.2.2 項及び第 3 部 P.2.2 Attachment 1 に詳述している。SPRINT 試験で用いた全てのバッチは許容基準を満たしていた。他の溶出試験の結果については、第 3 部を参照のこと。

2.7.1.4.3　　分析法に関する要約表

表 18　　使用した分析法、試験バリデーション報告書及び試験内 ISR の要約に関する概観（プロトコール別）

Study number	Analyte	Matrix	Method	Study validation report reference	Acceptable/ total batches (%)	Number of ISR samples (total samples analysed)	ISR results within acceptable limits (%)
D1532C00005	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	WMTD070	[redacted]100362 [redacted]101034 [redacted]100363	34/35 (97) 35/35 (100)	Not conducted	-
D1532C00020	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	WMTD133	[redacted]101378	17/24 (71) 17/24 (71)	Not conducted	-
D1532C00057 (SPRINT)	Selumetinib N-desmethyl selumetinib Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma Sodium Heparin[a]	244HHP	8260247	27/47 (57) 28/43 (65)	37 (794) 37 (794) 24 (76) 24 (76)	92 84 70 78
D1346C00013	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	3/3 (100) 3/3 (100)	24 (127) 24 (127)	100 79
D1532C00066	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	244HHP	8260247	21/28 (75) 20/28 (71)	108 (1155) 107 (1155)	76 84
D1532C00069	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	22/24 (92) 22/24 (92)	105 (1088) 105 (1088)	96 91
D1532C00071	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	17/20 (85) 13/18 (72)	74 (713) 74 (713)	93 97
D1532C00071	Moxifloxacin	EDTA plasma	MXNHPC	8225508	13/13 (100)	66 (714)	99

Study number	Analyte	Matrix	Method	Study validation report reference	Acceptable/ total batches (%)	Number of ISR samples (total samples analysed)	ISR results within acceptable limits (%)
D1532C00077	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	244HPP	8260247	3/5 (60) 3/5 (60)	25 (127) 25 (127)	100 88
D1532C00078	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	50/53 (94) 52/53 (98)	176 (2360) 176 (2360)	99 93
D1532C00080	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	4/4 (100) 4/4 (100)	24 (216) 24 (216)	96 100
D1532C00081	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	11/11 (100) 11/11 (100)	66 (646) 66 (646)	92 88
D1532C00081	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	Urine with Triton X-100	244HUP	8297321	5/8 (63) 5/8 (63)	24 (121) 24 (121)	100 100
D1532C00081	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	Dialysate with Triton X-100	AZ6HDP	8298084	3/3 (100) 3/3 (100)	Not conducted	-
D1532C00081	Selumetinib, N-desmethyl selumetinib	Plasma ultrafiltrate with Triton X-100	AZPUFP	8297322	2/2 (100) 2/2 (100)	24 (73)[b] 24 (73)[b]	
	Selumetinib N-desmethyl selumetinib		AZ6PUFP	8307806	3/3 (100) 3/3 (100)	24 (72) 24 (72)	50 (79)[c] 100
D1532C00082	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	15/17 (88) 15/15 (100)	58 (576) 58 (576)	79 67
D1532C00082	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	Urine treated with Triton X-100	244HUP	8297321	6/14 (100) 6/14 (100)	24 (285) 24 (285)	96 100

Study number	Analyte	Matrix	Method	Study validation report reference	Acceptable/ total batches (%)	Number of ISR samples (total samples analysed)	ISR results within acceptable limits (%)
D1532C00082	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	Plasma ultrafiltrate with Triton X-100	AZ6PUFP	8307806	2/2 (100) 2/2 (100)	Not conducted	-
D1532C00083	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	24/28 (86) 24/27 (89)	116 (1296) 116 (1296)	97 97
D1532C00083	Fluconazole	EDTA plasma	FCZHPC	8278345	4/4 (100)	24 (66)	96
D1532C00083	Itraconazole	EDTA plasma	ITRHPC	8291426	4/4(100)	24 (66)	88
D1532C00085	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	13/14 (93) 14/14 (100)	72 (704) 72 (704)	67 79
D1532C00085	Rifampicin	EDTA plasma	RIFHPC	8251203	3/3 (100)	24 (66)	100
D1532C00085	4-beta hydroxy cholesterol	EDTA plasma	AS-BA-0145	8254671	3/9 (33)	16 (66)	81
D1532C00086	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	28/30 (93) 26/30 (87)	150 (1080) 150 (1080)	76 66 (89)[d]
D1532C00089	Selumetinib N-desmethyl selumetinib	EDTA plasma	ANAHPP	8277095	28/33 (85) 30/30 (100)	154 (2016) 154 (2016)	99 97
D1532C00089	Acetaminophen	EDTA plasma	ACEHPC	8226219	18/18 (100)	124 (1440)	100

[a] Samples assayed in batches containing EDTA calibration curves with QCs prepared in both EDTA and heparin plasma.

[b] Method change during study therefore ISR repeated using new method.

[c] Initial and repeat concentrations were just above the established assay LLOQ therefore value in parenthesis = % of samples within 30% of original value.

[d] ISR failed acceptance criteria. Following an investigation and an issue with the assay could not be identified. The value in parenthesis = % of samples within 30% of original value.

EDTA ethylenediaminetetraacetic acid; ISR incurred sample reproducibility; LLOQ Lower Limit of Quantification; QC quality control.

参考文献

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.

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.2　臨床薬理試験
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 8
本概要内での取り決め 11
2.7.2.1　背景及び概観 13
2.7.2.1.1　セルメチニブの臨床薬理試験の目的及び範囲 13
2.7.2.1.1.1　ヒト試料を用いた試験の概観 15
2.7.2.1.1.1.1　蛋白結合 16
2.7.2.1.1.1.2　代謝 16
2.7.2.1.1.1.3　薬物相互作用 16
2.7.2.1.1.2　臨床薬理試験の概観 17
2.7.2.1.1.2.1　臨床薬物動態 17
2.7.2.1.1.2.2　成人患者及び小児患者への単回投与 17
2.7.2.1.1.2.3　反復投与 18
2.7.2.1.1.2.4　健康成人被験者を対象とした試験 18
2.7.2.1.1.2.5　臨床薬物相互作用試験 18
2.7.2.1.1.2.6　QTc 延長リスクの評価 19
2.7.2.1.1.2.7　民族 19
2.7.2.1.1.2.8　母集団薬物動態 19
2.7.2.1.1.2.9　臨床薬力学 19
2.7.2.1.1.3　N-脱メチル体及びアミド体についての体内動態の評価要否及びその根拠 20
2.7.2.1.1.3.1　アミド体 20
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 20
2.7.2.2.1　臨床試験の一覧 20
2.7.2.2.2　個々の試験の叙述 23
2.7.2.2.2.1　セルメチニブの体内動態を検討した試験 24
2.7.2.2.2.1.1　健康被験者を対象にセルメチニブの体内動態を検討した試験 24
2.7.2.2.2.1.2　小児患者を対象にセルメチニブの体内動態を検討した試験 26
2.7.2.2.2.1.3　成人患者を対象にセルメチニブの体内動態を検討した試験 29
2.7.2.2.2.1.4　内因性要因がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響 30
2.7.2.2.2.1.5　外因性要因がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響 34
2.7.2.2.2.2　その他の臨床薬理試験及びモデル解析 36
2.7.2.2.2.2.1　健康被験者を対象にセルメチニブの薬力学を検討した試験 36
2.7.2.2.2.2.2　母集団薬物動態-薬力学評価 37
2.7.2.2.2.2.3　生理学的薬物速度論モデル 40
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 41
2.7.2.3.1　健康被験者におけるセルメチニブの体内動態 41
2.7.2.3.1.1　吸収 41
2.7.2.3.1.2　分布 41
2.7.2.3.1.3　代謝及び排泄 42

2.7.2.3.1.4 単回投与 45
2.7.2.3.1.4.1 単回静脈内投与 48
2.7.2.3.1.5 用量比例性 49
2.7.2.3.1.6 反復投与 52
2.7.2.3.1.7 健康成人被験者における N-脱メチル体の体内動態 52
2.7.2.3.2 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 54
2.7.2.3.2.1 吸収 54
2.7.2.3.2.2 分布 58
2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄 58
2.7.2.3.2.4 成人患者及び小児患者における N-脱メチル体の体内動態 58
2.7.2.3.2.5 用量比例性 61
2.7.2.3.2.6 単回投与 63
2.7.2.3.2.7 反復投与 66
2.7.2.3.3 健康成人被験者、成人患者及び小児患者を対象とした母集団薬物動態評価 68
2.7.2.3.4 セルメチニブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響 70
2.7.2.3.4.1 人種 70
2.7.2.3.4.1.1 健康被験者 70
2.7.2.3.4.1.2 小児患者 74
2.7.2.3.4.2 年齢 78
2.7.2.3.4.3 腎機能障害 78
2.7.2.3.4.4 肝機能障害 81
2.7.2.3.4.5 性別 87
2.7.2.3.4.6 体重及び肥満 87
2.7.2.3.5 セルメチニブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響 88
2.7.2.3.5.1 食事 88
2.7.2.3.5.2 胃酸に影響を及ぼす薬剤からセルメチニブが受ける影響 91
2.7.2.3.5.3 薬物相互作用 91
2.7.2.3.5.3.1 CYP の阻害薬及び誘導薬がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響 91
2.7.2.3.5.3.2 セルメチニブが及ぼす薬物相互作用 98
2.7.2.3.6 セルメチニブの薬力学、薬物動態/薬力学関係及び曝露-反応関係 102
2.7.2.3.6.1 薬力学及び薬物動態/薬力学関係 102
2.7.2.3.6.1.1 小児患者における有効性の曝露-反応関係 102
2.7.2.3.6.1.2 小児患者における安全性の曝露-反応関係 104
2.7.2.3.6.1.3 セルメチニブが QTc に及ぼす影響 105
2.7.2.3.7 用量設定根拠 107
2.7.2.4 特別な試験 111
2.7.2.5 付録 112
2.7.2.5.1 本概要にデータを引用した非臨床試験の叙述 112
2.7.2.5.1.1 分布 112
2.7.2.5.1.2 代謝 113
2.7.2.5.1.3 トランスポーター 122
2.7.2.5.1.4 CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用 124
2.7.2.5.2 臨床薬理及び心臓安全性についての要点 135
参考文献 138

表目次

表 1　本概要にデータを引用した非臨床試験の一覧 20
表 2　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧 23
表 3　セルメチニブの青色カプセル及び白色カプセル投与時の薬物動態パラメータ及びの製剤間比較（D1532C00066 試験） 46
表 4　健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ 47
表 5　セルメチニブの青色カプセル 75 mg 投与時の C_{max} 及び AUC における個体内変動係数及び個体間変動係数（D1532C00066 試験） 48
表 6　欧米人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の薬物動態パラメータ 52
表 7　日本人以外のアジア人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の薬物動態パラメータ 52
表 8　健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ 53
表 9　健康成人被験者及び成人患者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ 56
表 10　小児患者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ 57
表 11　健康成人被験者及び成人患者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ 59
表 12　小児患者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ 61
表 13　成人患者及び小児患者にセルメチニブを反復投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ 67
表 14　セルメチニブ単回投与時の曝露量の民族間比較 71
表 15　セルメチニブ単回投与時の曝露量の民族間比較（小児患者、ノンコンパートメント解析） 75
表 16　健康被験者及び ESRD の被験者（Period1：透析後、Period 2：透析前）におけるセルメチニブの薬物動態パラメータ（D1532C00081 試験） 79
表 17　健康被験者並びに軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブの薬物動態パラメータ（D1532C00082 試験） 82
表 18　軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブの曝露量の健康被験者に対する比（D1532C00082 試験） 85
表 19　セルメチニブ 25 mg/m^2 1 日 2 回投与のノモグラム 88
表 20　空腹時及び食後に投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ（D1532C00069 試験、D1532C00020 試験及び D1532C00089 試験） 89

表 21　イトラコナゾール又はフルコナゾールの併用／非併用におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（D1532C00083 試験）..... 92
表 22　リファンピシンの併用／非併用におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（D1532C00085 試験）..... 95
表 23　CYP3A 阻害薬及び誘導薬の併用時における曝露量比の実測値と PBPK モデルからの予測値..... 97
表 24　PBPK モデルから予測されたセルメチニブ単独投与時に対する相互作用薬併用の影響－C_{max} 比及び AUC 比（90%信頼区間）..... 98
表 25　セルメチニブの各 CYP 分子種に対する直接阻害の IC_{50}（μM）（平均値）..... 99
表 26　肝取込みトランスポーターに対するセルメチニブの阻害作用..... 101
表 27　腎取込みトランスポーターに対するセルメチニブの阻害作用..... 102

図目次

図 1　血漿中セルメチニブ、血漿中 N-脱メチル体、血漿中総放射能及び血液中総放射能濃度の推移（幾何平均値、片対数、D1532C00077 試験）..... 43
図 2　セルメチニブのヒトにおける推定代謝経路（D1532C00077 試験及び試験 YAU169）..... 44
図 3　[^{14}C]-セルメチニブを 75 mg 投与時の尿中、糞便中及び合計の累積放射能排泄率（平均値±標準偏差、D1532C00077 試験）..... 45
図 4　セルメチニブ 75 mg を単回投与後のセルメチニブの血漿中濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差、製剤別、D1532C00066 試験）..... 46
図 5　セルメチニブ 75 mg を単回投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体並びに [^{14}C]-セルメチニブ 80 μg を単回静脈内投与後の[^{14}C]-セルメチニブの血漿中濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差、片対数、D1532C00080 試験）..... 49
図 6　欧米人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した C_{max} (ng/mL) の個別値..... 50
図 7　欧米人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した AUC (ng·h/mL) の個別値..... 51
図 8　健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg を単回投与後の血漿中セルメチニブ及び血漿中 N-脱メチル体の濃度推移（幾何平均値、D1532C00078 試験）..... 54
図 9　成人患者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した $AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL) の個別値（D1532C00005 試験）..... 62
図 10　小児患者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した $AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL) の個別値（SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート）..... 63
図 11　セルメチニブを単回投与時の血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示、D1532C00005 試験［左、成人患者］及び SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート［右、小児患者］）..... 64

図 12　セルメチニブを単回投与時の BSA 及び用量補正した AUC_{0-12} の個別値（D1532C00005 試験［成人患者］、健康成人被験者及び SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート［小児患者］）..... 65

図 13　セルメチニブを単回投与時の BSA 及び用量補正した C_{max} の個別値（D1532C00005 試験［成人患者］、健康成人被験者及び SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート［小児患者］）..... 66

図 14　セルメチニブを反復投与時の血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示、D1532C00005 試験［左、成人患者］及び SPRINT 試験の第 II 相パート［右、小児患者］）..... 68

図 15　薬物動態モデルの概念図..... 69

図 16　SPRINT 試験の小児患者におけるセルメチニブ 20、25 及び 30 mg/m^2 投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ のモデル予測値..... 70

図 17　用量及び体重で補正した AUC（各臨床薬理試験）..... 72

図 18　用量及び体重で補正した C_{max}（各臨床薬理試験）..... 73

図 19　セルメチニブのクリアランスに及ぼす共変量の影響..... 74

図 20　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び D1346C00013 試験の曝露量の分布（ノンコンパートメント解析）..... 76

図 21　SPRINT 試験及び D1346C00013 試験の患者における曝露量のモデル予測値... 77

図 22　年齢に対するセルメチニブの曝露量の散布図..... 78

図 23　健康被験者及び ESRD の被験者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の総濃度及び非結合形濃度に基づく AUC 及び C_{max}（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00081 試験）..... 80

図 24　ESRD の被験者（透析前後）におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC 及び C_{max}（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00081 試験）..... 81

図 25　健康被験者並びに軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブの用量補正した AUC_u 及び $C_{max,u}$（D1532C00082 試験）..... 83

図 26　健康被験者並びに軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の総濃度及び非結合形濃度に基づく用量補正した AUC 及び C_{max}（幾何最小二乗平均の比及び 90% CI、D1532C00082 試験）..... 84

図 27　肝機能正常患者及び中等度肝機能障害患者にセルメチニブをそれぞれ 25 及び 20 mg/m^2 に投与したときの各 BSA 範囲における予測 AUC の比較..... 86

図 28　男児及び女児における用量で標準化したセルメチニブの AUC..... 87

図 29　ノモグラムに従いセルメチニブ 25 mg/m^2 を投与したときの定常状態における AUC（シミュレーション結果）..... 88

図 30　健康成人被験者に空腹時及び食後に投与時の曝露量（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00069 試験、D1532C00020 試験及び D1532C00089 試験）..... 90

図 31　セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に及ぼすイトラコナゾール又はフルコナゾールの影響（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00083 試験）..... 93
図 32　セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に及ぼすリファンピシンの影響（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00085 試験）..... 94
図 33　NCI データセット（左図、n=68）及び ICR データセット（右図、n=50）における反応性に対するセルメチニブの曝露量..... 103
図 34　セルメチニブの AUC_{ss} により三分位分割した PFS の Kaplan-Meier 曲線..... 104
図 35　セルメチニブ曝露量に対するざ瘡様皮疹の重症度の割合..... 105
図 36　セルメチニブ 75 mg を単回投与時の ΔΔQTcF 推移（最小二乗平均値及び 90% CI、D1532C00071 試験）..... 106
図 37　SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パートにおけるセルメチニブの AUC_{ss} の 2 項ロジスティック回帰（NCI データセットを用いた解析：左図、ICR データセットを用いた解析：右図）..... 108
図 38　血漿中セルメチニブ濃度と ERK リン酸化阻害との関係..... 109
図 39　有効成分の血漿中濃度と ERK リン酸化阻害との関係..... 110
図 40　成人におけるセルメチニブ有効成分の血漿中濃度と ERK リン酸化阻害との関係に基づいた小児患者における推定阻害率..... 111

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
ADME	Absorption, distribution, metabolism and elimination：吸収、分布、代謝、排泄
ALT	Alanine transaminase：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
ATPase	Adenosinetriphosphatase：アデノシン三リン酸分解酵素
AUC	Area under the plasma concentration time curve to infinity：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
acAUC	Average cumulative area under the plasma concentration time curve：平均累積血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-6}	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 6 hours：投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-6,ss}$	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 6 hours at steady state：定常状態における 0 時間から投与後 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-12}	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 12 hours：投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-12,ss}$	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 12 hours at steady state：定常状態における投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t：投与後 0 時間から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration time curve 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
$AUC_{,day}$	Daily area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval：特定の日における 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{u}	Unbound area under the plasma concentration-time curve to infinity：非結合形の投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BID	Twice a day：1 日 2 回投与
BSA	Body surface area：体表面積
CI	Confidence interval：信頼区間
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CL	Clearance (for selumetinib)：（セルメチニブの）クリアランス
CL_{m}	Clearance for N-desmethyl selumetinib：N-脱メチル体のクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態における最高血漿中濃度

略語及び専門用語	用語の説明
$C_{max,u}$	Unbound maximum plasma concentration at steady state：非結合形の最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum plasma concentration at steady state：定常状態における最低血漿中濃度
$C_{max,day}$	Daily maximum plasma concentration (the maximum C_{max} on the event day)：特定の日における最高血漿中濃度
$C_{min,day}$	Daily minimum plasma concentration (the minimum C_{min} on the event day)：特定の日における最低血漿中濃度
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent oral clearance：経口クリアランス
CL_u/F	Unbound apparent oral clearance：非結合形の経口クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent oral clearance at steady state：定常状態における経口クリアランス
CR	Complete response：完全奏効
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CV	Coefficient of variation：変動係数
D1	Duration time of zero-order absorption：0 次吸収時間
DCO	Data cut off：データカットオフ
DDI	Drug drug interaction：薬物相互作用
DMSO	Dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
DoR	Duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERK	Extracellular signal–regulated kinases：細胞外シグナル制御キナーゼ
ESRD	End stage renal disease：末期腎不全
F_m	Fraction metabolised：セルメチニブから N-脱メチル体に代謝される割合
Free base variant	セルメチニブ青色カプセルの有効成分であるセルメチニブ硫酸塩の一部としてセルメチニブ遊離塩基（[redacted]% w/w）を含有するカプセル剤
GCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
GLS	Geometric least squares：幾何最小二乗
^{1}H-NMR	Hydrogen nuclear magnetic resonance：水素核磁気共鳴法
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS	High performance liquid chromatography mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー／質量分析
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography with radiochemical detection：放射能検出器付高速液体クロマトグラフィー
H2RA	H2 receptor antagonist：H2 受容体拮抗薬
IC_{50}	Concentration which results in 50% inhibition：50%阻害濃度：50%阻害濃度
ICR	Independent central review：独立中央判定
iv	Intravenous：静脈内（投与）
Ka	Rate constant of first order absorption：1 次吸収速度定数
K_i	Inhibition constant：阻害定数

略語及び専門用語	用語の説明
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
LC-MS	Liquid chromatography mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／質量分析
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
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
MS	Mass spectrometry：質量分析
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NA	Not applicable：該当せず
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	Not calculable：算出せず
NCI	National cancer institute：米国国立がん研究所
NE	Not estimated or non-evaluable：推定不能又は評価不能
NF1	Neurofibromatosis 1：神経線維腫症 1 型
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物速度論
PD	Progressive disease：病勢進行
PFS	Progression free survival：無増悪生存期間
Pgp	P-glycoprotein：P 糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
po	Per oral：経口（投与）
POB	Paediatric oncology branch：（NCI の）小児腫瘍学部門
PN	Plexiform neurofibromas：叢状神経線維腫
PPB	Plasma protein binding：血漿蛋白結合率
PR	Partial response：部分奏効
Q	Inter-compartmental clearance：コンパートメント間クリアランス
QC	Quality control：品質管理
QD	Once daily：1 日 1 回
QTcB	QT interval corrected using Bazett formula：Bazett 法による補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fredericia formula：Fridericia 法による補正 QT 間隔
RIS	Relative induction score
RP2D	Recommended Phase II dose：第 II 相試験推奨用量
RSE	Relative standard error：相対標準誤差
sd	Standard deviation：標準偏差
SD	Stable disease：病勢安定
$t_{½}$	Half life：半減期

略語及び専門用語	用語の説明
TID	Thrice daily：1 日 3 回
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
TPA	12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate：12-O-テトラデカノイルホルボール 13-アセタート
TPGS	D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate：コハク酸 D-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000
TPGS variant	セルメチニブ青色カプセルの添加剤に [redacted]含量が[redacted]の規格に適合しない低品質の TPGS を使用したカプセル剤
UGT	Uridine glucoronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UPLC-UV-MS^n	Ultra-performance liquid chromatography with ultraviolet detection-tandem mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー紫外検出ータンデム型質量分析
V2	Volume of central compartment：中央コンパートメント容積
V3	Volume of peripheral compartment：末梢コンパートメント容積
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state after oral administration：定常状態におけるみかけの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution at steady state after oral administration based upon terminal elimination phase after oral administration：みかけの終末相分布容積
w/v	Weight/volume

本概要内での取り決め

試験名及び試験番号

本概要では、SPRINT 試験は試験名と相を用いる。また、最初の引用時及び全試験の要約表では D で始まる試験番号（D コード）を用い、個々の試験結果の要約では D コードと試験名を併記する。名称のない試験は D コードを用いる。

原薬

セルメチニブのコード名は AZD6244 又は ARRY-142886 である。臨床に関する概括評価、臨床概要、及び治験総括報告書を通して、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。他の 2 種類の代謝物である N-脱メチル体（AZ12442942）及びアミド体（AZ12791138）についても治験総括報告書並びに臨床概要 2.7.1 項及び 2.7.2 項の適切な項に記載している。

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 項表 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 相パート治験総括報告書の 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

- 臨床薬理試験で対象とする健康成人被験者は「健康成人被験者」又は「健康被験者」と表記する。
- 進行癌患者を対象とする第 I/II 相試験の被験者は「進行癌成人患者」と表記する。
- NF1 小児患者を対象とする SPRINT 試験及び D1346C00013 試験の被験者は「NF1 小児患者」と表記する。

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 セルメチニブの臨床薬理試験の目的及び範囲

本概要では、手術不能かつ症候性の PN を有する組入れ時 3～18 歳の NF1 小児患者（SPRINT 試験及び D1346C00013 試験）、進行癌成人患者及び健康被験者におけるセルメチニブ及びその代謝物（N-脱メチル体；AZ12442942）の体内動態を特徴づける臨床薬理学的データについて記載する。セルメチニブの臨床開発プログラムを通して、複数のセルメチニブ製剤を用いた。初期に実施した成人患者を対象とした第 I 相試験では、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤（Captisol® 溶液 25% w/v）を用いた（D1532C00005 試験パート B）。次に、セルメチニブ 10 又は 25 mg を TPGS 中に拡散させた 4 号のヒドロキシプロピルメチルセルロース白色カプセルを用いた。更に、臨床開発の過程で 25 mg 白色カプセル製剤に若干の変更を加え、癌成人患者を対象とした第 III 相試験ではこの製剤を用いた。最終的に、製造拠点、製造スケール及びカプセルの外観色を変更して 25 mg 青色カプセル製剤を開発した。

SPRINT 試験第 I 相パートは用量探索パートであり、24 例の手術不能な PN を有する NF1 小児患者を組み入れ、20、25 及び 30 mg/m^2 の 3 つの用量レベルを検討した。本試験では、小児集団における体格の違いを考慮するために BSA に基づいた用量を設定し、薬物動態を評価した。BSA に基づいた用量は 5 又は 10 mg 間隔で設定し、25 mg 青色カプセルと 10 mg 白色カプセルを組み合わせて投与した。25 mg/m^2 BID を第 II 相パートの推奨用法・用量として決定し、第 II 相パートではこの用法・用量における安全性及び有効性を評価した。SPRINT 第 II 相パート層 1 は 50 例の患者を組み入れ、単回投与後及び反復投与後のセルメチニブの体内動態についても評価した。12 例の日本人 NF1 小児患者を対象とした D1346C00013 試験では、25 mg/m^2 BID の用法・用量の日本人における安全性及び有効性の評価に加え、SPRINT 第 II 相パート層 1 と同じ測定時点で薬物動態の評価を実施した。

健康成人被験者を対象とした多数の試験を実施し、ADME、食事の影響、薬物相互作用、QT 間隔への影響、民族差、腎機能障害及び肝機能障害による影響を検討した。健康成人被験者を対象とした試験では、セルメチニブは単回投与のみであり、複数回投与する試験では最低 7 日間の休薬を行った。癌成人患者を対象とした試験では、特に反復投与及び定常状態の薬物動態について検討した。約 1250 例の進行癌患者における安全性及び忍容性の結果から健康成人被験者における曝露量の上限を定めた。これに基づいて多くの臨床薬理試験（D1532C00066 試験、D1532C00071 試験、D1532C00077 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験及び D1532C00083 試験）ではセルメチニブの投与方法を 75 mg 単回投与とし、休薬期間を設けて 4 回まで投与可能とした。加えて、D1532C00005 試験の結果をもとに当初の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の上限をそれぞれ 1307 ng/mL 及び 4736 ng·h/mL とした。後に、健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg を単回投与した際の幾何平均値、更に被験者間変動を考慮するために標準偏差の 1 倍を加えて、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12}$ の上限をそれぞれ 1881 ng/mL 及び 4325 ng·h/mL と更新した。

用法用量並びに特殊集団及び薬物相互作用に係る添付文書の記載は、*in vitro* 薬物代謝及び薬物動態プロファイル（薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照）並びに臨床薬理パッケージにより支持される。

セルメチニブの主要代謝経路は N-脱メチル化、グルクロン酸抱合及び酸化である。健康成人被験者を対象としたマスバランス試験（D1532C00077 試験）において、血漿中のセルメチニブ関連成分で主な成分は未変化体のセルメチニブであり、血漿中放射能の 40%を占めた。血漿中の主代謝物は、イミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体（22%）、セルメチニブグルクロン酸抱合体（7%）、N-脱メチルカルボン酸体（3.6%）の 3 種類であった。アミド体（AZ12791138）は

ヒト血漿中放射能の 2%以下であり、未変化体の 50 分の 1 の活性しか示さなかったことから、薬効への寄与は小さいと考えられる。N-脱メチル体（AZ12442942）は未変化体よりも約 3～5 倍高い活性を示し（*in vitro*）、投与量の約 3%（未変化体に対する AUC の比は各試験を通して約 7%）が認められた。以降、本概要では経口投与後の血漿中セルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態について記述する。その他の代謝物は、安全性又は有効性への寄与が小さいと考えられるため詳述しない。

D1532C00005 試験のパート A では、25 mg 白色カプセルを用いて、その後の癌成人患者を対象とした試験で用いるセルメチニブの MTD を決定するために進行固形癌患者における 25、50、75 及び 100 mg の単回及び反復投与時の薬物動態を検討した。また、パート B でセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤と体内動態と比較した。MTD は 75 mg（3×25 mg）と決定され、この用量を以降の進行癌成人患者を対象とした試験の用量として用いた。同様に、この用量（75 mg）が健康成人被験者において安全性の懸念を最小化できる、投与可能な最大用量であると考えられた。

セルメチニブの代謝及び排泄は、健康成人被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg（3×25 mg 白色カプセル）を投与した試験（D1532C00077 試験）において検討した。セルメチニブの絶対バイオアベイラビリティは、健康成人被験者を対象とした試験（D1532C00080 試験）において検討した。セルメチニブの青色カプセルと白色カプセルのバイオアベイラビリティを健康成人被験者において比較した（D1532C00066 試験）。さらに、D1532C00078 試験では健康成人被験者を対象に 3 種のセルメチニブカプセル（セルメチニブ青色カプセル 25 mg 及び溶出挙動が異なる variant カプセル）のバイオアベイラビリティを比較し、*in vitro* と *in vivo* の相関についての理解を深めて適切な出荷時品質管理方法を検討した。

セルメチニブの白色カプセル 75 mg（3×25 mg）単回投与時の吸収速度及び吸収量に及ぼす高脂肪食の影響を、18 歳以上の男女の固形癌患者 30 例を対象に検討した（D1532C00020 試験）。さらに、D1532C00069 試験において健康成人被験者を対象に青色カプセルを用いて食事の影響を検討した。また D1532C00089 試験の一部として、健康成人被験者を対象に 50 mg の用量で低脂肪低カロリー食（400 kcal）の影響を検討した。

セルメチニブが相互作用薬又は被相互作用薬となる可能性を *in vitro* で検討した。*In vitro* 試験の結果より、セルメチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与しており、CYP2C19 の関与も示唆された。そこで、強い CYP3A4 阻害薬のイトラコナゾール、強い CYP3A4 誘導薬のリファンピシン及び強い CYP2C19 阻害薬で中程度の CYP3A4 阻害薬のフルコナゾールがセルメチニブの体内動態に及ぼす影響を検討するための臨床試験を実施した（D1532C00083 試験、D1532C00085 試験）。また、中程度の CYP3A4 阻害薬又は誘導薬並びに中程度の CYP2C19 阻害薬がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響については、PBPK モデル解析により検討した（MS-02 解析）。

セルメチニブは主に肝臓で代謝されて消失することから、肝機能障害がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響を検討するための臨床試験を実施した（D1532C00082 試験）。セルメチニブの消失に対する腎排泄の寄与は小さいため、ESRD の被験者を対象として小規模な臨床試験を実施した（D1532C00083 試験）。

アジア人を対象とした試験（D1532C00086 試験）を実施して、アジア人におけるセルメチニブの体内動態を検討し、欧米人（主に白人）と比較した。D1532C00086 試験には、日本人、中国人、フィリピン人、マレー人、マレーシア人、モルジブ人、シンガポール人、タイ人、ベトナム人、インド人及びパキスタン人を含めた。

QTc 評価試験を実施し（D1532C00071 試験）、健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与した際の QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。本試験では、癌成人患者で想定された治療用量を遥かに上回る用量は検討しなかった。本試験の結果を用いて濃度－QTc モデルを構築し、治

療用量を超える用量である 150 mg 投与時の QTc 間隔に及ぼす影響を予測した（D1532C00071 試験の治験総括報告書 c-QTc Analysis Report を参照）。

SPRINT 試験の NF1 小児患者を含めた最初の母集団解析（MS-01 解析）における検討内容を以下に要約する。検討すべき共変量については薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性のある生理学的な観点からあらかじめ選択した。

- クリアランスに対して、BSA（又は体重）、人種、性別、年齢、BSA で標準化した CrCL、AST、ALT、ビリルビン、アルブミン及び疾患（患者/健康被験者）
- 吸収速度定数に対して、年齢、剤型（白色及び青色カプセル）及び疾患（患者/健康被験者）
- 分布容積に対して、BSA（又は体重）、人種、性別、年齢及び疾患（患者/健康被験者）

小児集団における有効性に関する曝露-反応関係は視覚的評価又はモデル解析により探索的に検討した。有効性の主評価項目である ORR について、NCI データセット及び ICR データセットを用いて、母集団薬物動態モデルから推定されたセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量との関係を検討した。PFS とセルメチニブ及び N-脱メチル体の定常状態における曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）との関連性については曝露量により三分位分割した Kaplan-Meier 曲線を用いて探索的に検討した。また、DoR、最良腫瘍縮小効果及び患者報告による疼痛スコアの変化について、セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量範囲にわたって検討を行った。

小児集団の 10%を超える患者で発現が認められた 13 種の有害事象（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の異常、口腔粘膜炎、白血球減少事象、血小板減少事象、赤血球減少事象、左室駆出率低下、CK 上昇、悪心、嘔吐、下痢及び肝臓系事象）について探索的解析を行った。各患者で有害事象について、初発現日におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量（平均累積 AUC［acAUC］、$AUC_{,day}$、$C_{max,day}$ 及び $C_{min,day}$）を母集団薬物動態モデルから推定し、関連性を評価した。各曝露量により三分位点で分割したサブグループのそれぞれにおいて、有害事象の重症度（“None”、“Mild”、“Moderate”及び“Severe”）の割合を積み上げ棒グラフを用いて図示した。

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 試験の 2 試験のデータのみを用いた母集団薬物動態解析（MS-06 解析）を実施した。MS-01 解析と同様の共変量を検討し、特にクリアランスに対する人種の影響に注目した。また、2 試験の患者における曝露量のモデル推定値を比較した。

2.7.2.1.1.1　ヒト試料を用いた試験の概観

以下の項には、本概要に成績を引用した *in vitro* 試験の概略を記載した。*In vitro* 試験では、血漿蛋白結合率の検討、セルメチニブの代謝の検討、セルメチニブの代謝に関与する酵素の特定、N-脱メチル体の生成及び代謝に関与する酵素の特定、及び CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性の評価を行った。これら *in vitro* 試験の成績に基づき、臨床薬理試験のパッケージを構築し、併用薬との薬物相互作用に関する注意喚起の要否を検討した。

これら試験の一覧を表 1 に、結果の要約を 2.7.2.5.1 項に示す。詳細な試験成績は薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと。

2.7.2.1.1.1.1 蛋白結合

セルメチニブ及びN-脱メチル体の蛋白結合率並びにセルメチニブの血球移行率を検討する *in vitro* 試験を実施した（試験 KPJ003 及び試験 KPJ027）。これら試験では、セルメチニブのヒト血清アルブミン及びヒト α1-酸性糖蛋白への結合率についても検討した。

2.7.2.1.1.1.2 代謝

セルメチニブの *in vitro* 代謝を検討するために、ヒト肝細胞を用いてセルメチニブをインキュベーションし、主代謝物を特定した（試験 KMN011）。N-脱メチル体の *in vitro* 代謝を検討するために、新鮮肝細胞を用いて試験を行った（試験 KMX028）。ヒトにセルメチニブを経口投与した後に尿中及び血漿中に存在する代謝物を検討するために、LC-MS を用いて血漿及び尿のサンプルを分析した（試験 KMX013）。加えて、健康被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回投与したヒトマスバランス試験（D1532C00077 試験）において得られた血漿及び糞便のサンプルを HPLC-MS を用いて分析し、セルメチニブの代謝プロファイルの検討及び代謝物の特定を行った（試験 YAU169）。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種の特異的阻害薬を用いて、セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種を検討した（試験 KMN012）。また主要な CYP 分子種について、セルメチニブの代謝、特に N-脱メチル体及び M10（試験 AZ14166690）の生成に対する寄与率を検討した（試験 BS0001696-61）。更に、各種ヒト肝 UGT 分子種をそれぞれ発現させたバキュロウイルス感染昆虫細胞を用いて、各 UGT によるセルメチニブの *in vitro* 代謝を検討した（試験 KMN045）。

ヒトの主代謝物である M2 の構造は、初めに試験 BE000898-44 において MS を用いて決定し、後にラットの肝細胞を用いた試験 BE000726-85 において ^{1}H-NMR 及び MS により更に確認した。さらに、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験（試験 BE002560-24）を実施し、MS を用いて M2 の構造を正確に分析した。

セルメチニブの代謝に対する CYP 及び UGT 分子種の相対的な寄与を検討するために、ヒト凍結肝細胞を用いて、CYP3A4 特異的阻害薬のケトコナゾール、CYP2C19 特異的阻害薬のチクロピジン、CYP の非特異的阻害薬の 1-アミノベンゾトリアゾール及び UGT の非特異的阻害薬のサリチルアミドの影響を検討した（試験 BE000021-21）。

2.7.2.1.1.1.3 薬物相互作用

セルメチニブ及びN-脱メチル体による代謝酵素の阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した（試験 KMX010、試験 ADME-AZS-Wave3-[redacted]、試験 ADME-AZS-Wave3-[redacted] 及び試験 KMX015）。セルメチニブによる CYP の時間依存的阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した（試験 ADME-AZS-Wave3-[redacted]、試験 BS002913-68、試験 BS002913-81 及び ADME-AZS-Wave4-[redacted]）。セルメチニブによる肝代謝酵素の誘導作用を新鮮ヒト肝細胞（試験 KMX042）又は凍結ヒト肝細胞（試験 IVAL1300-[redacted]）を用いて検討した。

セルメチニブの輸送に対するヒト MDR1 及び BCRP の寄与を、各々のトランスポーターを発現させた MDCKII 細胞単層膜を用いて検討した（試験 KMN036）。セルメチニブの BCRP を介した輸送における濃度依存性を Caco-2 細胞単層膜を用いて検討した（試験 BE000458-23）。セルメチニブによるヒト MDR1 の阻害作用を、MDR1 発現 MDCKII 細胞を用いて検討した（試験 Pgp inhib_[redacted]_AZ12252244）。セルメチニブによる BCRP、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害作用を、LLC-PK1 細胞、HEK-293 細胞及び S2 細胞を用いて検討した（試験 XS0338）。

更に、セルメチニブの輸送に対する OATP1B1 及び OATP1B3 の寄与並びにセルメチニブによる OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害作用を、各々のトランスポーターを発現させた HEK-293 細胞を用いて検討した（試験 15STRUKPIS5 及び試験 KMN078）。セルメチニブの輸送に対する OCT1 の寄与を HEK293 細胞を用いて検討した（試験 20AZTRP15）。セルメチニブによるヒト MATE1 及び MATE2-K の阻害作用についても同様の系を用いて検討した（試験 13ASTRUKP7R7S11）。

UGT の活性に及ぼすセルメチニブの影響については、UGT1A1 及び UGT2B7（試験 8307137）及び UGT1A9（試験 BS002913-69）への影響をヒト肝ミクロソームを用いて、UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A6（試験 BS002913-80）への影響を発現系を用いて検討した。

2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.1.2.1 臨床薬物動態

小児におけるセルメチニブ単回投与時及び反復投与時の薬物動態は、手術不能な PN を有する 3～18 歳の NF1 小児患者を対象とした試験（SPRINT 試験及び D1346C00013 試験）にて検討した。加えて、健康成人被験者におけるセルメチニブ単回投与時、並びに進行癌成人患者におけるセルメチニブ単剤を単回投与時及び反復投与時の薬物動態を検討している。これら試験の一覧を表 2 に、結果の要約を 2.7.2.2.2.1 項に示す。

臨床薬物動態を評価した全ての試験において、セルメチニブ及び N-脱メチル体それぞれの体内動態を検討した。大多数の臨床薬理試験では用量を 75 mg としており、これは進行癌成人患者を対象とした第 III 相試験で用いられた用量であるとともに健康成人被験者において許容されうる最大用量である。薬物相互作用試験や肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験のようにセルメチニブの曝露量が増加する可能性がある試験では、より低い投与量を用いたものもある。

2.7.2.1.1.2.2 成人患者及び小児患者への単回投与

セルメチニブを単回投与したときの薬物動態を頻回採血により得た薬物濃度データをノンコンパートメント解析により評価した最初の試験は、進行癌成人患者を対象とした用量漸増（25、50、75 及び 100 mg）国際共同第 I 相試験（D1532C00005 試験）である。本試験では、セルメチニブの白色カプセルを用い、空腹時条件での薬物動態パラメータを算出した。D1532C00020 試験では、Day 1 にセルメチニブの白色カプセル 75 mg を高脂肪食の摂取直後に単回投与し、Day 8 にセルメチニブの白色カプセル 75 mg を 10 時間以上の絶食後に単回投与するか、又はその逆の投与順序とした。Day 10 以降はセルメチニブ 75 mg を 1 日 2 回空腹時投与した（延長投与期）。

手術不能な PN を有する 3～18 歳でカプセルを飲み込むことができる NF1 小児患者を対象とした試験（SPRINT 試験及び D1346C00013 試験）では、BSA を基準としたノモグラムを用いて投与量を決定した。SPRINT 試験第 I 相パートでは 20～30 mg/m^2 BID の用法・用量を検討し、第 II 相パートでの至適用量を検討する計画であった。当初、高用量の 30 mg/m^2 において認められた有害事象（Cycle 1～3 における Grade 3 の有害事象及び Cycle 5 における Grade 3 の LVEF 低下）をもとに、低用量の 20 mg/m^2 が MTD とされた。続いて、治験実施計画書の改訂により中間用量 25 mg/m^2 を追加し、6 例の患者に対して投与したところ、1 例が用量制限毒性であるグレード 3 の斑状丘疹状皮疹を発現したのみであったため、25 mg/m^2 が RP2D とされた。25 mg/m^2 は進行癌成人患者において推奨されていた固定用量（75 mg BID）の約 60%に相当する。以上をもとに、SPRINT 試験第 II 相パートの用法及び用量は 25 mg/m^2 1 日 2 回投与とし、1 サイクルは 28 日間とした。投与量を決定するためのノモグラムにおいて、上限は BSA ≥1.9 m^2 の 50 mg 1 日 2 回投与

とした。D1346C00013 試験では SPRINT 試験第 II 相パートと同じ用法及び用量（RP2D の 25 mg/m^2 1 日 2 回投与）とした。

小児患者における単回投与時の薬物動態を検討するためのデータは、SPRINT 試験第 I 相パートでは投与 36 時間後まで、SPRINT 試験第 II 相パート及び D1346C00013 試験では投与 10 時間後まで得た。

2.7.2.1.1.2.3 反復投与

進行癌成人患者にセルメチニブを反復投与したときの薬物動態は D1532C00005 試験において評価した。

小児患者における反復投与時の薬物動態を検討するためのデータは、SPRINT 試験第 I 相パートでは Day 27 の投与前、SPRINT 試験第 II 相パート及び D1346C00013 試験ではそれぞれ Day 27 及び Cycle 2 Day 1（Day 29 に相当）の投与 6 時間後まで得た。セルメチニブ及び N-脱メチル体のトラフ濃度をもとに定常状態に達しているか否かを検討した。

2.7.2.1.1.2.4 健康成人被験者を対象とした試験

セルメチニブの青色カプセルと白色カプセルのバイオアベイラビリティを健康成人被験者において比較した（D1532C00066 試験）。個体内変動の評価も D1532C00066 試験の目的の一つであった。D1532C00078 試験は 3 群の試験であり、3 種のセルメチニブカプセル（対照製剤、free base variant 及び TPGS variant）を投与時のセルメチニブの体内動態を検討し、*in vitro* と *in vivo* の溶出挙動の関係性を評価した。絶対バイオアベイラビリティは、健康成人被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブを静脈内マイクロドーズ投与した試験において検討した（D1532C00080 試験）。

高脂肪食の影響を健康成人被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を投与して検討した（D1532C00069 試験）。また、低脂肪食の影響についても健康成人被験者を対象にセルメチニブ青色カプセル 50 mg を投与して検討した（D1532C00089 試験）。

マスバランス試験（D1532C00077 試験）において、健康被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブ合計 75 mg（22.57 MBq［610 μCi］）を含む合計 3 カプセルを投与し、血漿中セルメチニブ濃度、血漿中 N-脱メチル体濃度及び血中総放射能濃度と血漿中総放射能濃度の比を測定した。その結果、セルメチニブ及び放射能の消失には主に肝代謝が寄与していた。肝機能障害の影響を D1532C00082 試験において検討した。本試験では肝機能が正常な健康成人被験者、軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者、中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者及び重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者それぞれ 8 例を対象とし、各群の年齢、性別及び BMI が大きく異ならないようにした。腎機能障害の影響は D1532C00081 試験において検討し、腎機能が正常な健康成人被験者と ESRD の被験者を対象としてセルメチニブ 50 mg を投与した。

2.7.2.1.1.2.5 臨床薬物相互作用試験

セルメチニブの ADME プロファイルを評価した *in vitro* 試験、並びにヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた薬物相互作用の可能性を評価した *in vitro* 試験の結果に基づいて、臨床薬物相互作用試験を計画した。強い CYP3A4 阻害薬のイトラコナゾール又は強い CYP2C19 阻害薬のフルコナゾールを 7 日間反復投与した後にセルメチニブを併用投与し、セルメチニブの体内動態を検討した（D1532C00083 試験）。同様の試験デザインで強い CYP3A4 誘導薬のリファンピシンがセルメチニブの体内動態に及ぼす影響を検討した（D1532C00085 試験）。

また、中程度の CYP3A4 阻害薬又は誘導薬並びに中程度の CYP2C19 阻害薬がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響については、PBPK モデル解析により検討した（MS-02 解析）。本シミュレーションにおけるモデルバリデーションでは D1532C00083 試験及び D1532C00085 試験の成績を用いた。

2.7.2.1.1.2.6　QTc 延長リスクの評価

QTc 評価試験（D1532C00071 試験）は、無作為化、セルメチニブについてプラセボ対照二重盲検、陽性対照のモキシフロキサシンについて非盲検、3 期クロスオーバーの試験である。健康成人被験者を対象に、セルメチニブ、プラセボ及びモキシフロキサシン投与後 3 日間の評価を行い、セルメチニブ 75 mg 投与時の QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボを対照として検討した。本試験の結果を用いて血漿中濃度－QTc モデルを構築し、治療用量を超える用量である 150 mg 投与時の QTcF 及び QTcB に及ぼす影響を予測した（D1532C00071 試験の治験総括報告書 c-QTc Analysis Report を参照）。

2.7.2.1.1.2.7　民族

日本人、日本人以外のアジア人及びインド系人種を対象にセルメチニブを単回投与し、各人種における薬物動態を検討した（D1532C00086 試験）。セルメチニブの投与量は、日本人では 25 及び 35 mg、日本人以外のアジア人では 25、35 及び 50 mg、インド系人種では 25 mg とした。本試験には日本人、中国人、フィリピン人、マレー人、マレーシア人、モルジブ人、シンガポール人、タイ人、ベトナム人、インド人及びパキスタン人の合計 72 例を組み入れた。

2.7.2.1.1.2.8　母集団薬物動態

SPRINT 試験、D1532C00005 試験、D1532C00020 試験及び健康成人を対象とした臨床薬理試験（表 2 参照）成績に基づき、母集団薬物動態解析を実施し、セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に及ぼす共変量の影響を検討した（MS-01 解析）。

また日本人 NF1 小児患者を対象とした試験（D1346C00013 試験）及び SPRINT 試験の成績に基づく母集団薬物動態解析を実施し、小児患者におけるセルメチニブの体内動態の民族間差の検討を探索した（MS-06 解析、D1346C00013 試験の治験総括報告書 Population PK modelling reports を参照）。

2.7.2.1.1.2.9　臨床薬力学

セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量と、有効性の主要評価項目である ORR 並びに副次的評価項目である DoR 及び PFS との関連性について評価した。定常状態におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）に対する PFS の関係は対応する曝露量を三分位分割した Kaplan-Meier 曲線により探索的に評価した（MS-01 解析）。

発現割合の高かった 13 種類の有害事象（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の異常、口腔粘膜炎、白血球減少事象、血小板減少事象、赤血球減少事象、左室駆出率低下、CK 上昇、悪心、嘔吐、下痢及び肝臓系事象）について探索的な解析を行った。個々の症例の初発現において、事象発現日のセルメチニブ及び N-脱メチル体の推定曝露量（acAUC、$AUC_{,day}$、$C_{max,day}$ 及び $C_{min,day}$）と紐づけ、評価を行った（MS-01 解析）。

これらの結果は本モジュールの 2.7.2.2 項及び 2.7.2.3 項に示すとともに、臨床概要 2.7.3 項及び臨床概要 2.7.4 項に有効性及び安全性に関する総括評価の補遺として示した。

2.7.2.1.1.3 N-脱メチル体及びアミド体についての体内動態の評価要否及びその根拠

N-脱メチル体の薬理活性はセルメチニブに比べて約 3～5 倍高く、一方でアミド体の薬理活性はセルメチニブに比べて低い（薬物動態試験の概要文 2.6.4.1.2.2 項を参照）。N-脱メチル体の体内動態は、健康成人被験者を対象とした試験及び患者を対象とした試験のいずれにおいても検討した。

2.7.2.1.1.3.1 アミド体

健康成人被験者を対象にセルメチニブを単回投与した試験において、アミド体の血漿中濃度は低く、定量並びに薬物動態パラメータ算出は困難であった。アミド体の低い薬理活性（未変化体の約 50 分の 1）及び低い血漿中濃度を考慮し、アミド体の血漿中濃度は初期の臨床試験の一部で測定されているものの、本概要では今後議論しないこととする。アミド体がセルメチニブ投与時の安全性又は有効性に寄与する可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態、薬力学及び薬物動態／薬力学関係を評価した *in vitro* 試験を表 1 に、臨床試験を表 2 に示す。表中には結果の要約を記載した項番号を含めた。*In vitro* 試験の要約は付録として 2.7.5 項にまとめている。詳細な *in vitro* 試験成績は薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照のこと。個々の試験についての更なる詳細は第 5 部の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.2.2.1 臨床試験の一覧

本概要にデータを引用した非臨床試験の一覧を表 1 に示す。

表 1　　本概要にデータを引用した非臨床試験の一覧

Study ID	Description	Test system	Location of narrative
Protein binding			
KPJ003	Plasma protein and blood cell binding in binding of [^{14}C]-AZD6244 in mouse, rat, dog, minipig, monkey and man.	Plasma/blood Equilibrium dialysis	2.7.2.5.1.1
KPJ027	Plasma protein and blood cell binding of [^{14}C]-N-desmethyl AZD6244 in mouse, rat, dog, minipig, monkey and man.	Plasma/blood Equilibrium dialysis	2.7.2.5.1.1
Metabolism			
YAU169	Profiling and Characterisation of Metabolites Following Administration of [^{14}C]-AZD6244 to Healthy Volunteers	Human plasma and excreta	2.7.2.5.1.2
KMN011	Metabolism of [^{14}C]-AZD6244 in rat, mouse, dog, monkey and human hepatocytes.	Hepatocytes	2.7.2.5.1.2
KMN012	Determination of the human microsomal CYP isoforms involved in [^{14}C]-AZD6244 metabolism	Microsomes	2.7.2.5.1.2
KMN045	Metabolism of AZD6244 by uridine glucuronosyltransferases (UGT’s)	Human hepatocytes	2.7.2.5.1.2

表 1　　本概要にデータを引用した非臨床試験の一覧

Study ID	Description	Test system	Location of narrative
KMX013	Investigation of the nature and identity of metabolites of AZD6244 in human plasma and urine by LC-MS.	Plasma urine	2.7.2.5.1.2
KMX028	Metabolism of [^{14}C]-AZ12442942 in human hepatocytes	Hepatocytes	2.7.2.5.1.2
BE000021-21	Determination of the contribution of cytochrome P450 to the metabolism of AZD6244	Human Hepatocytes	2.7.2.5.1.2
BS001696-61	Determination of the relative contribution of human P450 isoforms to metabolism of selumetinib and N-desmethyl selumetinib	rCYP enzymes	2.7.2.5.1.2
BE000726-85	Structural elucidation of Metabolite M2	Hepatocytes	2.7.2.5.1.2
BE000898-44	Confirmation of AZD6244 Metabolite Identification in Rat and Human Hepatocytes, and Rat and Mouse Plasma	Hepatocytes	2.7.2.5.1.2
BE002560-24	Re-assessment of the Formation of M2, Des-fluorohydroxy Amide Glucuronide and N-desmethyl Metabolites in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes	Hepatocytes	2.7.2.5.1.2
Transporters			
KMN036	Involvement of human MDR1 and BCRP in the transport of AZD6244	MDCKII-MDR1 cell system	2.7.2.5.1.3
BE000458-23	Assessing the concentration dependence of the BCRP mediated efflux of [^{14}C]-AZD6244	Caco-2 cell monolayers	2.7.2.5.1.3
15ASTRUKPIS5	Assessment of AZD6244 as a substrate of OATP1B1 AND OAT1B3	HEK293	2.7.2.5.1.3
20AZTRP15	*In vitro* interaction study to investigate if AZD6244 is a substrate of the human OCT1 uptake transporter	HEK293	2.7.2.5.1.3
Drug-drug interactions: transporters			
KMN078	Assessment of AZD6244 as an inhibitor of OATP1B1	HEK293 cell system	2.7.2.5.1.4
Pgp inhib_[redacted]_AZ12252244	Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) inhibition potential of AZ12252244 (AZD6244) in MDCKII-MDR1 cells	MDCKII-MDR1 cells	2.7.2.5.1.4
XS0338 D6244 KMN079	Assessment of AZD6244 as an inhibitor of BCRP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3	HEK293 cell system	2.7.2.5.1.4
13ASTRUKP7R7S11	Assessment of AZD6244 as an inhibitor of MATE1 and MATE2K	Transfected HEK293 cells	2.7.2.5.1.4
Drug-drug interactions: metabolism			
KMX010	The effect of AZD6244 on human hepatic microsomal cytochrome P450 activity	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4

表 1　　本概要にデータを引用した非臨床試験の一覧

Study ID	Description	Test system	Location of narrative
ADME-AZS-Wave3-[redacted]	Assessment of the cytochrome P450 time dependent inhibition potential of AZD6244 (AZ12252244) in human liver microsomes	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
KMX015	The effect of N-desmethyl AZD6244 on human hepatic microsomal cytochrome P450 activity	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
ADME-AZS-Wave3-[redacted]	Assessment of the cytochrome p450 inhibition potential of AZD6244 in human liver microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
ADME-AZS-Wave3-[redacted]	Assessment of the cytochrome p450 inhibition potential of AZD6244 in human liver microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
BS002913-68	Assessment of the time dependent inhibition potential of AZD6244 against CYP2B6 and CYP2C8 in human liver microsomes	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
BS002913-81	Assessment of the CYP2B6 time dependent inhibition (KI/kinact) potential of AZD6244 in human liver microsomes	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
ADME-AZS-Wave4-[redacted]	Assessment of the CYP1A2 and CYP2C19 time dependent inhibition (KI/Kinact) potential of AZD6244 in human liver microsomes report	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
KMX042	The potential induction of hepatic enzymes by AZD6244	Fresh human hepatocytes	2.7.2.5.1.4
IVAL1300-[redacted]	Evaluation of CYP3A4 induction potential of selumetinib in cryopreserved human hepatocytes	Cryopreserved Human Hepatocytes	2.7.2.5.1.4
8307137	Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
BS002913-69	Assessment of the potential of AZD6244 to inhibit UGT1A9 in human liver microsomes	Human liver microsomes	2.7.2.5.1.4
BS002913-80	Assessment of the potential of AZD6244 to inhibit recombinant human UGT1A3, UGT1A4 and UGT1A6	rUGT enzymes	2.7.2.5.1.4
Selumetinib PBPK Model Report (MS-02 Report)	Simulating the DDI potential of selumetinib as a victim	Simcyp (version 17) based on data from *in vitro* studies and clinical studies	2.7.2.2.2.2.3

2.7.2.2.2　　個々の試験の叙述

本概要にデータを引用した臨床試験の一覧を表 2 に示す。

表 2　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

Study type	Study number and abbreviated title	Formulation (dose)	Location of narrative
PK in healthy adult subjects	D1532C00066: Relative bioavailability	75 mg blue and white capsule	Section 2.7.1.2.2.3 of the Clinical Summary
	D1532C00077: ADME	75 mg incorporating 22.57 MBq (610 μCi) of [^{14}C]	2.7.2.2.2.1.1
	D1532C00078: Relative bioavailability	75 mg blue capsule	Section 2.7.1.2.2.7 of the Clinical Summary
	D1532C00080: Absolute bioavailability	75 mg oral blue capsules and an IV microdose of 80 μg [^{14}C]-selumetinib solution	Section 2.7.1.2.2.8 of the Clinical Summary
Intrinsic factors	D1532C00081: Renal impairment	50 mg blue capsules	2.7.2.2.2.1.4
	D1532C00082: Hepatic impairment	25 mg blue capsules and the white 10 mg capsules to make up the following doses: 50 and 25 mg	2.7.2.2.2.1.4
	D1532C00086: PK in Japanese, non-Japanese Asian and Indian subjects	25 mg blue capsules and the 10 mg white capsules to make up the following doses: 25, 35 and 50 mg	2.7.2.2.2.1.4
Extrinsic factors	D1532C00069: Food effect in healthy adult subjects (high fat meal)	75 mg blue capsules	Section 2.7.1.2.2.4 of the Clinical Summary
	D1532C00020: Food effect in patients	75 mg white capsules	Section 2.7.1.2.2.2 of the Clinical Summary
	D1532C00089: Food effect in healthy adult subjects (low fat meal)	50 mg blue capsules	Section 2.7.1.2.2.11 of the Clinical Summary
	D1532C00083: Itraconazole and fluconazole DDI	25 mg blue capsule	2.7.2.2.2.1.5
	D1532C00085: Rifampicin DDI	75 mg blue capsules	2.7.2.2.2.1.5
Pharmacodynamics in healthy adult subjects	D1532C00071: QTc	75 mg blue capsules	2.7.2.2.2.2.1

表 2　　本概要にデータを引用した臨床試験の一覧

Study type	Study number and abbreviated title	Formulation (dose)	Location of narrative
Patient studies that provide PK and/or Pharmacodynamic data	D1532C00057: SPRINT	25 mg blue and 10 mg white capsules to make up the following doses: 20, 25 and 30 mg/m^2	2.7.2.2.2.1.2
	D1346C00013	25 mg blue and 10 mg white capsules to make up the following doses: 25 mg/m^2	2.7.2.2.2.1.2
	D1532C00005	White capsules at 25, 50, 75 and 100 mg doses and 100 mg free-base suspension	2.7.2.2.2.1.3
	D1532C00020	75 mg white capsules	Section 2.7.1.2.2.2 of the Clinical Summary

2.7.2.2.2.1　セルメチニブの体内動態を検討した試験

2.7.2.2.2.1.1　健康被験者を対象にセルメチニブの体内動態を検討した試験

D1532C00066 試験：男性健康被験者を対象にセルメチニブの白色カプセル及び青色カプセルを比較する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.1.2.2.3 項の記述を参照のこと。

D1532C00069 試験：18～45 歳の男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブの吸収に対する食事の影響を検討する単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.1.2.2.4 項の記述を参照のこと。

D1532C00089 試験：男性健康被験者を対象にセルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルを投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.1.2.2.11 項の記述を参照のこと。

D1532C00077 試験：男性健康被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを評価する単施設、非盲検、第 I 相試験

目的：

主要目的は、健康被験者に[^{14}C]-セルメチニブを投与した際の放射能の排泄速度及び排泄経路を検討すること。その検討のために、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血中、尿中及び糞便中の総放射能濃度を測定し、放射能投与量に対する割合を算出した。副次的目的は、セルメチニブ及び N-脱メチル体の放射能濃度をもとにした薬物動態パラメータを算出し、また血液中放射能濃度に対する血漿中放射能濃度の割合を求めて血球移行率を算出すること。加えて、健康被験者にセルメチニブ単回投与時の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：

6 例の健康成人男性を組み入れ、Day 1 に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg（3×25 mg）、放射能として合計 22.57 MBq（610 μCi）を投与した。被験者は投与前 10 時間から投与後 4 時間まで絶食とした。血液、尿及び糞便のサンプルはセルメチニブの投与後 7 日まで（入院期間の最終日まで）採取した。試験中に得られたデータに基づき、投与後 7 日までででは十分な割合の放射能が回収できない可能性が示唆されたため、血液、尿及び糞便のサンプル収集期間を 3 日間延長し合計 10 日間とした。

結果：

血漿中放射能濃度の測定に用いることができたサンプルが限られていたことから、血漿中放射能濃度に関連するパラメータの信頼性は低かった。しかしながら、血漿中セルメチニブ、血漿中 N-脱メチル体及び血液中総放射能濃度の同時点の血漿中総放射能濃度に対する比については算出した。生体試料分析における問題のためにサンプル数が限られていたことにより血漿中総放射能濃度の薬物動態パラメータは信頼性が低いと考えられたため、血漿中総放射能濃度が関連する薬物動態パラメータの比も含めて報告しないこととし、その代わりに各時点の濃度の比を用いて比較考察を行った。

[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を投与後の血液中及び血漿中の総放射能濃度は、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度と比較して長期間定量可能であった。投与後 2 時間のセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度の血漿中総放射能濃度に対する比はそれぞれ約 54%及び約 4%であり、その後の時点ではいずれも減少した。

血液中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する比は 60%～70%の範囲であり、時点によらず一定であった。

投与量の約 33%の放射能が尿中から回収され、そのほとんどは投与後 48 時間までに排泄された。投与量の約 59%の放射能が糞便中から回収され、そのほとんどは投与後 120 時間までに排泄された。合計して投与量の約 93%が回収された。

健康男性被験者に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回投与時の忍容性は良好であり、安全性の懸念は認められなかった。

結論：

セルメチニブは主に糞便中に排泄され、投与後 120 時間までに投与量の 50%を超える量（約 59%）が回収された。尿中への排泄は比較的少なく、投与量の約 33%が回収され、そのほとんどは投与後 48 時間までに排泄された。

D1532C00078 試験：18～45 歳の男性健康被験者を対象にセルメチニブ青色カプセルに対する variant カプセルの生物学的同等性又は相対バイオアベイラビリティを評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.1.2.2.7 項の記述を参照のこと。

D1532C00080 試験：男性健康被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価するための[^{14}C]-セルメチニブの静脈内投与（マイクロドーズ）試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.1.2.2.8 項の記述を参照のこと。

2.7.2.2.2.1.2　小児患者を対象にセルメチニブの体内動態を検討した試験

D1532C00057 試験（SPRINT 試験）：手術不能な叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型小児患者を対象に MEK1 阻害薬のセルメチニブを投与した第 I/II 相試験

第 I 相パート – 用量漸増:

目的：

セルメチニブの初回投与時及び定常状態の体内動態を検討すること。なお、有効性及び安全性の目的については臨床概要 2.7.3 項及び 2.7.4 項に記載することとし、本概要では薬物動態について考察する。

試験デザイン：

本試験は、NCI POB 主導で実施された手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象としてセルメチニブを投与した多施設共同非盲検単群反復投与用量漸増第 I 相試験である。小児患者を対象とした臨床試験を多数経験した小児腫瘍科医が本試験を担当した。3 歳以上 18 歳以下で、カプセルを粉砕したり開けたりせずにそのまま飲み込むことができる患者 21 例以上の組入れを計画した。セルメチニブを 1 日 2 回約 12 時間ごとに経口投与した。1 サイクルは 28 日間とし、サイクル間の休薬期間は設けなかった。最初に最低用量である 20 mg/m^2 1 日 2 回（成人における MTD の約 50%に相当）について検討し、最大で 3 回の用量漸増を行う計画であった。その最高用量は成人の MTD を 1 段階超える用量である。BSA を基準としたノモグラムを用いて、5 又は 10 mg 刻みとなるよう投与量を決定した（SPRINT 試験第 I 相パートの治験実施計画書 12.21 項を参照）。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討するためのサンプルは Cycle 1 中に得た。単回投与時の体内動態を検討するためのサンプルは初回投与時（投与前並びに 0.5、1、2、3、5、8、10～12、24 及び 30～36 時間後）に得た。30～36 時間後のサンプリング後に 1 日 2 回投与に移行した。定常状態のトラフ濃度を検討するためのサンプルは Cycle 1 Day 27（許容範囲：±3 日）の 1 回目投与前に得た。

結果：

検討した 20～30 mg/m^2 の各用量間で投与後 30～36 時間の血漿中濃度推移及び消失速度は同様のプロファイルを示した。用量の増加に伴い血漿中濃度の幾何平均値は増加したが、検討した 3 用量の範囲が狭いため幾何標準偏差も併せて図示すると血漿中濃度推移の重なりが認められた。セルメチニブは 20～30 mg/m^2 のいずれの用量でも速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.00～1.08 時間であった。投与後 30～36 時間までのデータを用いて算出した $t_{½}$ の平均値は 6.16～9.41 時間であったが、消失相の範囲が算出された $t_{½}$ の 3 倍未満の被験者も存在したため、推定値が正確でない可能性がある。CL/F 及び Vz/F の平均値はそれぞれ 8.86～15.0 L/h 及び 78.0～171 L であり、用量との明確な関連性は認められなかった。

20 及び 25 mg/m^2 群では曝露量（C_{max} 及び AUC）の被験者間変動は概して小さく、20 mg/m^2 群の C_{max} の GCV が 47.5%と高かったことを除き、GCV の範囲は 13.7%～18.8%であった。
30 mg/m^2 群の曝露量のばらつきは比較的大きく、C_{max} 及び AUC の GCV は 38.7%～51.3%であった。

N-脱メチル体の生成割合は小さく、C_{max} 及び AUC_{0-t} についての N-脱メチル体のセルメチニブに対する比はそれぞれ 5.9%～7.7%及び 5.7%～7.7%であった。

結論：

セルメチニブは 20、25 及び 30 mg/m^2 のいずれの用量でも単回投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.00～1.08 時間であり、$t_{½}$の平均値は 6.16～9.41 時間であった。

用量の増加に伴って C_{max} 及び AUC の幾何平均値も増加した。CL/F 及び Vz/F の平均値はそれぞれ 8.86～15.0 L/h 及び 78.0～171 L であり、用量依存性を示さなかった。

曝露量の被験者間変動は、30 mg/m^2 群で大きく、20 及び 25 mg/m^2 群では概して小さかった。

N-脱メチル体の生成割合は小さく、C_{max} 及び AUC_{0-t} についての N-脱メチル体のセルメチニブに対する比はそれぞれ 5.9%～7.7%及び 5.7%～7.7%であった。

定常状態の体内動態は第 II 相パートにて詳細な評価を行ったため、第 I 相パートでは特に評価しなかった。

<u>第 II 相パート – 拡大</u>:

目的：

セルメチニブの初回投与時及び定常状態の体内動態を検討すること。なお、有効性及び安全性の目的については臨床概要 2.7.3 項及び 2.7.4 項に記載することとし、本概要では薬物動態について考察する。

試験デザイン：

本試験は、CTEP により NCI POB 主導で実施された手術不能な PN を伴い PN に関連する合併症を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与する多施設共同単群非盲検第 II 相試験である。第 II 相パート層 1 には、2 歳以上 18 歳以下で、カプセルを粉砕したり開けたりせずにそのまま飲み込むことができる患者 50 例の組入れを計画した。第 I 相パートで決定された RP2D であるセルメチニブ 25 mg/m^2 を 1 日 2 回約 12 時間ごとに経口投与し、投与量の上限は BSA が 1.9 m^2 以上の場合の 1 回 50 mg とした。1 サイクルは 28 日間とし、サイクル間の休薬期間は設けなかった。第 II 相パート層 1 は、組入れ時 2 歳以上 18 歳以下で、カプセルを粉砕したり開けたりせずにそのまま飲み込むことができる患者を対象として実施され、セルメチニブの安全性及び有効性が評価された。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討するためのサンプルは Cycle 1 中に得た。単回投与時の体内動態を検討するためのサンプルは初回投与時（投与前並びに 0.5、1.5、3、6 及び 10～12 時間後）、定常状態のトラフ濃度を検討するためのサンプルは Cycle 1 Day 27（許容範囲：±3 日）の朝投与（投与前並びに 0.5、1.5、3 及び 6 時間後）にそれぞれ得た。

結果：

セルメチニブは単回投与後（Day 1）及び 1 日 2 回反復投与後の定常状態（Day 27）のいずれにおいても速やかに吸収され、t_{max} の中央値はいずれも 1.50 時間であった。定常状態の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-6}）の幾何平均値は単回投与時と比較してそれぞれ 1.1 倍及び 1.2 倍に増加した。

定常状態のトラフ濃度のばらつきは大きく、範囲は 20.8～964 ng/mL、幾何平均値は 89.7 ng/mL であった。Day 1 及び Day 27 いずれの C_{max} 及び AUC_{0-6} も被験者間のばらつきが大きく、GCV の範囲は 41.0%～61.8%であった。

N-脱メチル体の生成割合は小さく、曝露量の N-脱メチル体のセルメチニブに対する比は 7.35%（C_{max}、Day 1）、6.06%（C_{max}、Day 27）、8.03%（AUC_{0-t}、Day 1）及び 6.52%（AUC_{0-t}、Day 27）であった。

結論：

セルメチニブは単回投与後（Day 1）及び 1 日 2 回反復投与後の定常状態（Day 27）のいずれにおいても速やかに吸収され、t_{max} の中央値はいずれも 1.5 時間であった。定常状態の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-6}）の幾何平均値は単回投与時と比較してそれぞれ 1.1 倍及び 1.2 倍に増加した。

セルメチニブ 25 mg/m^2 を 1 日 2 回反復投与後の定常状態のトラフ濃度のばらつきは大きく、範囲は 20.8～964 ng/mL、幾何平均値は 89.7 ng/mL であった。

単回投与時及び定常状態いずれの C_{max} 及び AUC_{0-6} も被験者間のばらつきが大きく、GCV の範囲は 41.0%～61.8%であった。

N-脱メチル体の生成割合は小さく、曝露量の N-脱メチル体のセルメチニブに対する比は 7.35%（C_{max}、Day 1）、6.06%（C_{max}、Day 27）、8.03%（AUC_{0-t}、Day 1）及び 6.52%（AUC_{0-t}、Day 27）であった。

D1346C00013 試験：手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型の日本人小児患者を対象としたセルメチニブ（MEK1 阻害薬）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

本試験は長期的な安全性及び有効性データ収集のために継続中であるが、臨床薬理に関するデータ収集及び解析は完了している。

目的：

日本人小児患者におけるセルメチニブの初回投与時及び定常状態の体内動態を検討すること。なお、有効性及び安全性の目的については臨床に関する概括評価の補遺に記載することとし、本概要では薬物動態について考察する。

試験デザイン：

本試験は、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 の日本人小児患者における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 相試験である。手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 の日本人小児患者 12 例を本試験に組み入れた。対象患者には、セルメチニブ 25 mg/m^2 を初回投与から 1 サイクルを 28 日間として 1 日 2 回投与した。セルメチニブの投与量は BSA に基づいて個別に算出し、BSA の下限は 0.55 m^2 とした。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討するためのサンプルは Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 に得た。単回投与時の体内動態を検討するためのサンプルは初回投与時（投与前並びに 0.5、1.5、3、6 及び 10～12 時間後）、定常状態の体内動態を検討するためのサンプルは Cycle 2 Day 1（投与前並びに 0.5、1.5、3 及び 6 時間後）にそれぞれ得た。

結果：

セルメチニブは単回投与後及び 1 日 2 回反復投与後の定常状態のいずれにおいても速やかに吸収され、t_{max} の中央値はいずれも 1.5 時間であった。定常状態の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-6}）の幾何平均値は単回投与時と比較してそれぞれ 1.1 倍及び 1.3 倍に増加した。

曝露量のばらつきは中程度～大きく、C_{max} 及び AUC_{0-6} の GCV の範囲は 40.32%～53.53%であった。

N-脱メチル体の生成割合は小さく、曝露量の N-脱メチル体のセルメチニブに対する比は 7.08%（C_{max}、Cycle 1 Day 1）、4.70%（C_{max}、Cycle 2 Day 1）、7.63%（AUC_{0-t}、Cycle 1 Day 1）、5.16%（AUC_{0-t}、Cycle 2 Day 1）であった。

結論：

セルメチニブは単回投与後及び 1 日 2 回反復投与後のいずれにおいても速やかな吸収並びに C_{max} 及び AUC_{0-6} の中程度～大きな個体間変動を示した。1 日 2 回反復投与後の血漿中セルメチニブ濃度の累積はわずかであった。

2.7.2.2.2.1.3　成人患者を対象にセルメチニブの体内動態を検討した試験

D1532C00005 試験：進行固形癌患者を対象にセルメチニブ固形経口製剤（カプセル）の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、第 I 相試験

目的：

主要目的は、進行固形癌患者にセルメチニブの白色カプセルを投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。副次的目的は、進行固形癌患者にセルメチニブの白色カプセルを単回経口投与及び反復経口投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討し、加えて進行固形癌患者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度又は曝露量と薬力学及び安全性の指標との関連を検討すること。またパート B の目的は、進行固形癌患者におけるセルメチニブの白色カプセルのセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤（100 mg）に対する相対バイオアベイラビリティを検討すること。

試験デザイン：

本試験は、標準治療が無効又は標準治療が存在しない進行固形癌患者にセルメチニブ硫酸塩のカプセル剤を投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討するための非盲検多施設共同第 I 相試験である。本試験は 3 パートが計画されていたが、パート C は治験実施計画書の決定に従い実施しなかった。パート A は MTD の決定を目的とした用量漸増パートであり、パート B で用いる適切な用量を決定するために必要なデータを収集した。パート B の目的は、セルメチニブの白色カプセルのセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤（100 mg）に対する相対バイオアベイラビリティを検討することである。最初に相対バイオアベイラビリティを検討するためのクロスオーバー試験デザインの期間を設けた後は、全ての患者に白色カプセルを 1 日 2 回投与し安全性及び薬物動態の評価を行った。パート A では 31 例の患者が組み入れられて 28 例が投与を受け、パート B では 29 例の患者が無作為化されて 28 例が投与を受けた。パート A ではセルメチニブの白色カプセルを 25、50、75 及び 100 mg の用量で投与し、パート B はパート A の結果に基づいて白色カプセルの投与量を 75 mg とした。パート B では、Day 1 及び Day 8 に白色カプセル 75 mg 又はセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤 100 mg を投与し、Day 9 以降は白色カプセルを 1 日 2 回投与した。

結果：

血漿中セルメチニブ濃度から算出した薬物動態パラメータは単回投与時及び反復投与時で同様であり、1 日 2 回投与による累積は小さいことが示唆された。これは血漿中濃度の推移とも一貫している。セルメチニブの曝露量は検討した 25～100 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。

N-脱メチル体及びアミド体の血漿中濃度についても測定した。N-脱メチル体のセルメチニブに対する比は 15%未満であった。

パート B で検討した AUC_{0-24} に基づく白色カプセルの遊離塩基懸濁剤に対する相対バイオアベイラビリティは 263%（90% CI：214%～322%）であった。パート B で検討した両製剤の用量はそれぞれの MTD であるため、両製剤の MTD 投与時の曝露量の比較を同一患者内で行うことが可能である。白色カプセルの MTD 投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値は、遊離塩

基懸濁剤の MTD 投与時よりも統計的に有意に高かった。しかしながら、白色カプセル投与時の曝露量が遊離塩基懸濁剤投与時より低い患者も存在しており、全ての患者における一貫した傾向は認められなかった。

結論：

白色カプセルの MTD は 75 mg と決定された。

進行固形癌患者に白色カプセルを投与したときの安全性プロファイルは許容可能であった。本試験で発生した有害事象の傾向はセルメチニブの既知の安全性プロファイル及び進行固形癌患者における傾向と概ね一致していた。

セルメチニブの曝露量は検討した 25～100 mg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。

用量補正した $AUC_{0\text{-}24}$ に基づく白色カプセルの遊離塩基懸濁剤に対する相対バイオアベイラビリティは 263%（90% CI：214%～322%）であり、セルメチニブ硫酸塩の白色カプセル製剤はセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤と比較して統計的に有意なバイオアベイラビリティの上昇が認められた。

N-脱メチル体はセルメチニブと同様の薬物動態プロファイルを示し、血漿中濃度より算出した C_{max} 及び AUC についての N-脱メチル体のセルメチニブに対する比の平均値は 15%以下（最大 29%）であった。

D1532C00020 試験：進行固形癌患者を対象に食後及び空腹時にセルメチニブを投与したときの影響を評価する非盲検、第 I 相試験

本試験の概要は、臨床概要 2.7.1.2.2.2 項の記述を参照のこと。

2.7.2.2.2.1.4　内因性要因がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響

D1532C00081 試験：腎機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を比較する非盲検、第 I 相試験

目的：

ESRD の被験者及び健康被験者にセルメチニブ 50 mg を単回投与し、セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の体内動態を比較すること。副次的目的として、これらの被験者集団にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：

本試験は非盲検、群間比較試験であり、透析が必要な ESRD で評価が可能な被験者 12 例と健康被験者 12 例が組み入れられた。ESRD の被験者では、非透析及び透析の条件下で試験を行い、両者の間には 7 日間の休薬期間を設けた。セルメチニブ 50 mg（2×25 mg）を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。治験薬の投与前 2 時間及び投与後 4 時間は絶食とした。投与後 72 時間までの血液及び尿を採取し、体内動態を評価した。

本試験の第 2 段階は、第 1 段階の結果に基づいて実施の必要性を判断した。すなわち、第 1 段階において腎機能障害がセルメチニブの曝露量に影響を及ぼし、ESRD の被験者 12 例における AUC の平均値が健康被験者の平均値の 1.5 倍を超える場合に第 2 段階を実施することとした。

結果：

ESRD 群及び健康被験者群における t_{max} の中央値はそれぞれ 1.00～1.50 時間及び 1.50 時間であり、t_{max} に明らかな差は認められなかった。両群におけるセルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値も同程

度であった。ESRD の被験者における CL/F の幾何平均値は健康被験者よりも大きかったが、CL_u/F は同程度であった。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の尿中への排泄はわずかであり、健康被験者群ではそれぞれ投与量の 0.492%及び 0.729%が排泄された。ESRD の被験者 12 例中 9 例では尿の排泄がなかったが、他の 3 例におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の尿中排泄率はそれぞれ 0.0857%～0.102%及び 0.0263%～0.0298%であり、健康被験者に比べて低かった。

ESRD の被験者におけるセルメチニブの曝露量は健康被験者よりも低く、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 71.9%（90% CI：58.2%～88.8%）及び 83.9%（90% CI：62.1%～113.4%）であった。非結合形セルメチニブの曝露量は、ESRD の被験者と健康被験者との間で同程度であり、AUC_u の幾何最小二乗平均値の比は 97.1%（90% CI：83.4%～113.2%）であったが、$C_{max,u}$ の幾何最小二乗平均値の比は 113.2%（90% CI：86.7%～148.0%）であった。

ESRD の被験者における N-脱メチル体の曝露量は健康被験者よりもわずかに低く、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 92.0%（90% CI：67.7%～124.8%）及び 84.5%（90% CI：61.6%～115.9%）であった。

本試験の第 2 段階は実施しなかった。

結論：

健康被験者及び ESRD の被験者におけるセルメチニブの腎クリアランスは非常にわずかであり、透析は体内からセルメチニブを除去する有効な手段ではないと考えられた。ESRD の被験者におけるセルメチニブの曝露量は、健康被験者に比べてわずかながら低かった。

D1532C00082 試験：健康被験者並びに軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を評価する非盲検、比較試験

目的：

肝機能が正常、あるいは程度が異なる肝機能障害（Child-Pugh 分類で定義）を有する被験者にセルメチニブを単回経口投与し、セルメチニブの体内動態を検討すること。副次的目的として、これらの被験者集団にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン：

各群に被験者 8 例を割り付け、A 群の軽度肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する被験者 8 例及び B 群の中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者 8 例には、セルメチニブ 50 mg を単回経口投与した。また、C 群の重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する被験者 8 例には、セルメチニブ 25 mg を単回経口投与した。更に、D 群の健康被験者 8 例には、セルメチニブ 50 mg を単回経口投与した。試験中に得られた安全性、忍容性及び薬物動態のデータや既存の臨床試験成績を精査し、B 及び C 群に対する用量調節を実施した。被験者は深夜より絶食し、投与期の Day 1 の朝にセルメチニブを服用した。投与後 120 時間までの血液及び尿を採取し、薬物動態を評価した。

結果：

中等度肝機能障害群における安全性及び薬物動態のデータの中間レビューを実施したところ、C_{max} の平均値は所定の上限値（1307 ng/mL）よりも高かった。そこで、中等度肝機能障害群の残

り 2 例にはセルメチニブ 25 mg を投与し、重度肝機能障害群の 8 例にはセルメチニブ 20 mg を投与することとした。

肝機能障害群及び健康被験者群における t_{max} の中央値は 1.00～1.25 時間であり、全ての群で t_{max} は同程度であった。セルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値は 7.7～9.9 時間であり、肝機能障害の有無や程度によらず同程度であった。軽度肝機能障害群における CL/F の幾何平均値は 21.8 L/h であり、健康被験者群（18.6 L/h）と同程度であったが、中等度及び重度の肝機能障害群（それぞれ 11.7 及び 11.9 L/h）では健康被験者群よりも小さかった。

セルメチニブの AUC を用量補正して比較したところ、軽度肝機能障害群は健康被験者群よりも 14%低く、中等度及び重度の肝機能障害群はそれぞれ健康被験者群よりも 59%及び 57%高かった。同様に、セルメチニブの C_{max} を用量補正して健康被験者群と比較したところ、軽度肝機能障害群では 22%低く、中等度肝機能障害群では 25%高かったが、重度肝機能障害群は同程度であった。

同様に、非結合形セルメチニブの曝露量は、健康被験者群に比べて軽度肝機能障害群では 31%～37%低かった。しかしながら、軽度から重度へと肝機能障害が重くなるにつれて非結合形セルメチニブの曝露量は増加し、重度肝機能障害群における AUC_u 及び $C_{max,u}$ の用量補正値はそれぞれ健康被験者群の 3.17 倍及び 1.98 倍であった。

用量補正した N-脱メチル体の曝露量は、肝機能の低下に伴って減少した。軽度肝機能障害群における N-脱メチル体の AUC_{0-t} 及び C_{max} の用量補正値は、それぞれ健康被験者群よりも 49%及び 56%低かった。また、中等度肝機能障害群における N-脱メチル体の AUC_{0-t} 及び C_{max} の用量補正値は、それぞれ健康被験者群よりも 62%及び 70%低かった。重度肝機能障害群については、N-脱メチル体濃度の十分な定量値が得られず、曝露量に関する薬物動態パラメータの統計解析を行えなかった。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の尿中排泄はわずかであり、健康被験者群における排泄率はそれぞれ投与量の 0.436%及び 0.780%であった。軽度及び中等度肝機能障害群におけるセルメチニブの尿中排泄率はそれぞれ投与量の 0.461%及び 0.501%であり、健康被験者群と同程度であった。重度肝機能障害群におけるセルメチニブの尿中排泄率は投与量の 0.897%であり、健康被験者群よりもわずかに高かった。代謝物である N-脱メチル体の尿中排泄率は肝機能の低下に伴って減少した。

結論：

本試験の結果に基づき、中等度及び重度肝機能障害を有する患者におけるセルメチニブの曝露量は臨床的に問題となる増大を示す可能性があると考えられた。

D1532C00086 試験：日本人、日本人以外のアジア人、及びインド人男性健康被験者を対象にセルメチニブを経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験

目的：

日本人及びインド人の健康男性被験者には最大 3 用量、日本人以外のアジア人の被験者には最大 7 用量のセルメチニブを単回投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討すること。副次的にセルメチニブを単回投与時の安全性及び忍容性並びにこれら集団におけるセルメチニブの曝露量の用量比例性を検討すること。

試験デザイン：

本試験は 3 パートから構成され、前コホートにおける安全性、忍容性及び薬物動態データ並びに既存の臨床試験成績に基づき用量漸増可否を決定した。パート A には 27 例の日本人健康被験者を組み入れ、セルメチニブを 25 又は 35 mg の用量で投与した。パート B には 36 例の日本人以外のアジア人健康被験者を組み入れ、セルメチニブを 25、35 又は 50 mg の用量で投与した。パート C には 9 例のインド人健康被験者を組み入れ、セルメチニブを 25 mg の用量で投与した。投与期の Day 1 では前日深夜から投与後 4 時間まで絶食とした。投与後 48 時間まで採血を行った。

結果：

計画されていた用量漸増は実施しなかった。セルメチニブの用量は、日本人健康被験者では 25 又は 35 mg、日本人以外のアジア人健康被験者では 25、35 又は 50 mg、インド人健康被験者では 25 mg とした。これら用量は欧米人を対象とした過去の試験における曝露量を超えないように設定された。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度の幾何平均値は投与後 1～2 時間で最大となり、その後は二相性の消失を示した。民族間で個々の被験者の曝露量の範囲は重なっていたものの、C_{max} 及び AUC の幾何平均値は日本人において高く、25 及び 35 mg のいずれの用量においても同じ用量で投与した日本人以外のアジア人及びインド人より高い値を示した。

日本人以外のアジア人において検討した 25～50 mg の用量範囲では、AUC は用量比例的な増加を示した一方、C_{max} は 25 mg と 35 mg の間及び 25 mg と 50 mg の間において用量比よりも若干大きい増加を示した。

t_{max} 及び V_{ss}/F は民族間及び用量間で同程度であった。セルメチニブの $t_{½}$の平均値は日本人で 10.9～12.9 時間であり、日本人以外のアジア人（7.9～10.9 時間）及びインド人（9.5 時間）と比較してやや長かった。

N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC の幾何平均値については明確な傾向は認められなかった。セルメチニブ 25 mg 投与時の N-脱メチル体の AUC_{0-12} の幾何平均値は日本人で高く、C_{max} の幾何平均値はインド人で高かった。セルメチニブ 35 mg 投与時の N-脱メチル体の AUC_{0-12} の幾何平均値は日本人以外のアジア人で高く、C_{max} の幾何平均値は日本人と日本人以外のアジア人で同程度であった。

AUC、AUC_{0-t} 及び C_{max} の N-脱メチル体のセルメチニブに対する比の平均値は 6%～9%の範囲であり、民族間及び用量間で概して同程度であった。

本試験で検討したセルメチニブのいずれの用量の忍容性も良好であった。有害事象の発現被験者数は、50 mg を投与した被験者のうち 8 例、25 及び 35 mg を投与した被験者のうち各 1 例であり、民族によらなかった。全 21 件の有害事象のうち 14 件は治験薬との関連性ありと治験担当医師により判断された。ほとんどの有害事象は一時的なものであり、軽度で、試験終了までに回復した。

結論：

日本人、日本人以外のアジア人及びインド人の AUC 及び C_{max} は欧米人と比較して約 50%高かった。

2.7.2.2.2.1.5 外因性要因がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響

D1532C00083 試験：18～45 歳の健康被験者を対象にセルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 阻害薬イトラコナゾール及び CYP2C19 阻害薬フルコナゾールの影響を検討する単施設、非盲検、第 I 相試験

目的：

健康被験者において、25 mg の用量で単回投与したときのセルメチニブの曝露量に及ぼす定常状態のイトラコナゾール又はフルコナゾールの影響を検討すること。また、N-脱メチル体についても同様に検討し、セルメチニブの安全性及び忍容性について更に評価すること。

試験デザイン：

本試験は 26 例の被験者を対象とする 2 投与順、一部無作為化、3 期試験であり、被験者を 2 投与順のいずれかに無作為に割り付けた。

<u>投与順 1</u>

- 第 1 期：Day 1 にセルメチニブ 25 mg を単回投与し、少なくとも 4 日間の休薬期間を設けた。
- 第 2 期：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 11 日間反復投与し（Day 1～11）、Day 8 にセルメチニブ 25 mg の 2 回目の投与を実施した。イトラコナゾール最終投与後には少なくとも 21 日間の休薬期間を設けた。
- 第 3 期：フルコナゾール 400 mg を Day 1 に投与し、フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した（Day 2～11）。Day 8 にセルメチニブ 25 mg の 3 回目の投与を実施した。

<u>投与順 2</u>

- 第 1 期：Day 1 にセルメチニブ 25 mg を単回投与し、少なくとも 4 日間の休薬期間を設けた。
- 第 2 期：フルコナゾール 400 mg を Day 1 に投与し、フルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した（Day 2～11）。Day 8 にセルメチニブ 25 mg の 2 回目の投与を実施し、フルコナゾール最終投与後には少なくとも 21 日間の休薬期間を設けた。
- 第 3 期：イトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 11 日間反復投与し（Day 1～11）、Day 8 にセルメチニブ 25 mg の 3 回目の投与を実施した。

セルメチニブ投与後 96 時間までの血液を採取し、薬物動態を評価した。

結果：

投与条件によらず t_{max} は同程度であり、その中央値は 1.00～1.50 時間であった。セルメチニブの $t_{½}$の算術平均値は、単独投与時には 8.24 時間であったが、フルコナゾール併用投与時は 9.75 時間とわずかに延長し、イトラコナゾールとの併用時には 14.0 時間まで大きく延長した。また、イトラコナゾール又はフルコナゾールのいずれかを併用投与したときの CL/F の幾何平均値は、セルメチニブ単独投与時に比べて低かった。

イトラコナゾール又はフルコナゾールを併用投与したときのセルメチニブの曝露量は単独投与時に比べて増加し、イトラコナゾール併用時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 19%及び 49%の増加を示し、フルコナゾール併用時にはそれぞれ 26%及び 53%の増加を示した。

イトラコナゾール併用時の N-脱メチル体の C_{max} は 25%低下し、AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値は単独投与時の 88.75%であった。また、フルコナゾール併用時の N-脱メチル体の AUC_{0-t} は 40%低下し、C_{max} の幾何最小二乗平均値は単独投与時の 105.83%であった。

結論：

イトラコナゾール（CYP3A4 阻害薬）及びフルコナゾール（CYP2C19 阻害薬）の併用投与によって、セルメチニブの曝露量は同程度の増加を示した。

D1532C00085 試験：18～45 歳の健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 誘導薬リファンピシンの影響を検討する単施設、非盲検、第 I 相試験

目的：

健康被験者において、セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの曝露量に及ぼすリファンピシン 600 mg 反復経口投与の影響を検討すること。また、セルメチニブを単独投与又はリファンピシンと併用投与したときの N-脱メチル体の体内動態について検討するとともに、セルメチニブの安全性及び忍容性について更に評価すること。

試験デザイン：

本試験には被験者 22 例が組み入れられ、以下のスケジュールで治験薬を投与された。

投与 A：健康被験者にセルメチニブ 75 mg（3×25 mg）を Day 1 に単回経口投与した。安全性評価を実施し、Day 4 まで血液を採取して薬物動態を評価した。

投与 B：Day 4 における投与 A の評価が完了した後、健康被験者にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与した（Day 4～11）。

投与 C：Day 12 において、健康被験者にリファンピシン 600 mg とセルメチニブ 75 mg（3×25 mg）を同時に単回経口投与した。リファンピシンの 1 日 1 回反復投与を Day 14 まで継続した。

健康被験者は、セルメチニブ投与前日は一晩絶食（少なくとも 10 時間）とし、また投与後 4 時間まで飲食不可とした。

結果：

リファンピシン併用の有無にかかわらず、セルメチニブの t_{max} は同程度であり、その中央値は 1.00～1.27 時間であった。一方、セルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値はリファンピシンの併用投与によって 2.6 時間の短縮を示し、セルメチニブの CL/F は 2 倍の増加を示した。リファンピシンの併用投与によって、セルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC は、それぞれ 50.9%及び 57.8%の低下を示した。また、セルメチニブ及び N-脱メチル体の C_{max} は、リファンピシンの併用投与によってそれぞれ 25.9%及び 18.4%の低下を示した。

結論：

強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンとの併用投与によって、セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量は低下した。

2.7.2.2.2.2　その他の臨床薬理試験及びモデル解析

2.7.2.2.2.2.1　健康被験者を対象にセルメチニブの薬力学を検討した試験

D1532C00071 試験：18 歳以上 45 歳以下の男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの QTc に対する影響をプラセボ（陽性対照としてモキシフロキサシン）と比較検討する、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、第 I 相試験

目的：

セルメチニブ 75 mg を単回投与したときの QTcF 間隔に及ぼす影響を検討し、同時点に測定したプラセボ対照と比較すること。また、他の心電図所見（QT、HR、RR、QRS 及び PR）並びに QTcB に及ぼすセルメチニブの影響を副次的に検討すること。

試験デザイン：

治験実施計画書に従って、全ての健康被験者にセルメチニブ 75 mg（盲検）、プラセボ（盲検）及びモキシフロキサシン 400 mg（非盲検）のそれぞれを投与し、6 通りの投与順の一つに被験者を無作為に割り付けた。各々の投与の間には、少なくとも 3 日間の休薬期間を設けた。セルメチニブ 75 mg は、癌成人患者に対する治療域として想定されていた範囲内の用量であり、被験者 54 例に投与された。

結果：

セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したところ、投与後 24 時間までの測定間隔における ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間上限の最高値は 2.5 ms であり（主解析）、この値は治験実施計画書で規定した上限値（10 ms）よりも十分に低かったことから、影響なしと結論された。

モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したところ、投与後 1～4 時間における ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間下限は 9.4 ms であり（主解析）、5 ms を超える値を示したことから、良好な試験感度が確立されていると考えられた。

セルメチニブとプラセボとの間で心電図所見への影響を比較したところ、投与後 0.5～24 時間に測定した HR、QRS 及び PR の差はそれぞれ-3.7～0.8 bpm、-0.4～0.5 ms 及び 0.1～5.3 ms であり、差の平均値も小さかった。

セルメチニブ又はプラセボを投与された被験者において、QTcF 又は QTcB の値が試験中に 450 ms を超えることはなく、ベースラインからの変化は 30 ms 以下であった。また、心拍数に関する基準として>100 bpm を事前に規定したが、セルメチニブ又はプラセボ投与後にこの基準を満たす被験者はみられなかった。

QTcF 及び QTcB、ΔQTcF 及び ΔQTcB 並びに ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcB のいずれについても、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度と関連性を検討したが、明らかな濃度－反応関係はみられなかった。

結論：

セルメチニブは QTc 延長作用を示さず、心室再分極にかかわる有害事象はみられなかった。

2.7.2.2.2.2.2　母集団薬物動態-薬力学評価

MS-01 解析：健康成人被験者、進行癌成人患者、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及び N-脱メチル体の母集団薬物動態解析及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における曝露-反応解析

目的：

- セルメチニブカプセル投与後の健康成人被験者、進行癌成人患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度推移を記述するとともに、個体間並びに個体内変動を記述すること
- セルメチニブの薬物動態パラメータにおける共変量の影響を検討すること
- 手術不能な PN を有する NF1 小児患者において、血漿中セルメチニブ曝露量（例えば AUC）と有効性及び安全性との関連性を探索し、可能であればモデルを構築すること

方法：

健康成人被験者を対象とした 10 本の第 I 相試験（D1532C00066、D1532C00069、D1532C00071、D1532C00078、D1532C00080、D1532C00081、D1532C00082、D1532C00083、D1532C00085 及び D1532C00086 試験）、進行固形癌患者においてセルメチニブ単独療法を行った 2 本の第 I 相試験（D1532C00005 及び D1532C00020 試験）、並びに手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を対象とした 1 本の第 I/II 相試験（D1532C00057 試験）の成績をもとにセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。血漿中濃度データは NONMEM version 7.3 を用いた非線形混合効果モデルによって解析を行った。モデル構築はデータに基づいて行い、診断プロットや対散布図といった視覚的評価とともに、パラメータ推定値の精度や目的関数値に基づいて行った。基本モデル選択後はステップワイズ法によって共変量探索を行った。共変量の組み込みは、前進法（$p<0.01$)に続けて、後退法（$p<0.001$）で検討を行った。共変量の影響の重要度は、臨床的及び/又は生理学的重要性の観点から評価した。

最終モデルを用いて、解析データに含められた患者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の個別の曝露量を算出するとともに、定常状態曝露量をシミュレーションした。

有効性の主要評価項目（ORR）については、2 種類のデータセットが存在し、ひとつは SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートを含む NCI データセットであり、もうひとつは SPRINT 試験の第 II 相パートのみを含む ICR データセットである。両データセットを用いて、ORR の奏効・非奏効に対してセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量の箱ひげ図を作成した。更に、R の一般化線形モデル（glm）を用いて 2 項ロジスティック回帰により曝露-反応関係を解析した。

有効性の副次的評価項目である DoR 及び PFS に関する解析は NCI データセットを用いて行った。セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）と PFS との関連性については、曝露量を三分位分割して描いた Kaplan-Meier 曲線によって探索的評価を行った。

NF1 小児患者における 13 種類の有害事象（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の異常、口腔粘膜炎、白血球減少事象、血小板減少事象、赤血球減少事象、左室駆出率低下、CK 上昇、悪心、嘔吐、下痢及び肝臓系事象）について、個々の患者についてその有害事象の初発現日におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量（母集団薬物動態モデルからの推定値）と関連付け、探索的解析を行った。

結果：

最終的に解析データセットには、患者 461 例から採取されたセルメチニブ、[^{14}C]-セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度それぞれ 6407 点、217 点及び 5325 点が含まれた。

セルメチニブの体内動態は、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でよく記述できた。また N-脱メチル体の血漿中濃度推移は、1-コンパートメントモデルを結合させることでよく記述できた。セルメチニブから N-脱メチル体への代謝は不可逆であると仮定した。代謝物に関してセルメチニブから N-脱メチル体への代謝率（F_m）及び代謝物のクリアランス（CL_m）を推定した。最終モデルにおけるパラメータは高い精度でもって推定された（RSE<20%）。

BSA は CL、V2、F_m 及び V3 に対する有意な共変量であった。加えて、年齢及び人種には CL との相関が認められた。CL は AUC を決定づけるため、これらの共変量はとりわけ意味があると考えられる。BSA だけは CL（並びに AUC）に大きな影響を有していた（BSA の分布の最大値で >20%）。人種の影響は主に成人対象の D1532C00086 試験に基づいており、限られた被験者数から導かれた結果であるため、小児患者における影響を解釈する際には注意を要する。

SPRINT 試験で使用したノモグラムでは BSA 幅が最も小さい、及び 2 番目に小さい患者群では他の患者群と比べてそれぞれ低い及び高い結果が示されたため、最終モデルを用いたシミュレーションによりノモグラムを更新した（2.7.2.3.4.6 項参照）。

最終モデルを用いて SPRINT 試験の小児患者集団における曝露量を推定し、曝露-反応解析に用いた。

NCI データセット及び ICR データセットにおける ORR に対して構築した曝露-反応モデル（最終モデル）には、それぞれ 68 例及び 50 例が含められた。両データセットにおいて奏効例のほうが曝露量の中央値は高かったものの、奏効例と非奏効例の曝露量は概して重なって分布していた。ORR に関するロジスティック回帰分析において、ICR データセットではわずかに有意な曝露-反応関係（p=0.0428）が認められた一方、NCI データセットでは有意な関係は認められなかった（p=0.203）。

AUC_{ss}, $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ により三分位分割して描いた Kaplan-Meier 曲線から、PFS とセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量との関連性については認められず、Kaplan-Meier 曲線は互いに重なっていた。

発現割合の高かった有害事象（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の異常、口腔粘膜炎、白血球減少事象、血小板減少事象、赤血球減少事象、左室駆出率低下、CK 上昇、悪心、嘔吐、下痢及び肝臓系事象）の初発現について、探索的な視覚的評価を行った結果、いずれの有害事象ともに曝露-反応関係は認められなかった。これら有害事象について明確な曝露-反応関係が認められないことは、ロジスティック回帰分析によっても更に支持された。

有害事象に伴う対応の違い（用量変更せずに投与継続、投与中止又は減量、並びに試験からの脱落）に関係なく、曝露量は重なって分布しており、明確な曝露-反応関係は認められなかった。

結論：

母集団薬物動態解析：セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量セルメチニブの体内動態は、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でよく記述できた。また N-脱メチル体の血漿中濃度推移は、1-コンパートメントモデルを結合させることでよく記述できた。BSA は CL、V2、F_m 及び V3 に対する有意な共変量であった。年齢及び人種の薬物動態パラメータへの影響は認められたが、臨床的意義はないと考えられ

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

有効性に関する曝露-反応関係：検討した用量範囲において、ORR（NCI データセット）について有意な曝露-反応関係は認められなかった。ORR（ICR データセット）を用いた解析では、弱い曝露-反応関係が認められた。また DoR、PFS、pre-Cycle 13 時点の最良腫瘍縮小効果及び疼痛スコアの変化を含む他の有効性評価項目に関して、曝露-反応関係は示されなかった。

安全性に関する曝露-反応関係：セルメチニブに関連する 13 種類の有害事象に関して明確な曝露-反応関係は認められず、また投与中止や用量中断・減量を要する有害事象に関して曝露-反応関係は示されなかった。

なお、これらの曝露-反応関係については、症例数が 68 例と少ないため、結果の解釈に注意を要する。

MS-06 解析：セルメチニブ及び N-脱メチル体の母集団薬物動態解析：手術不能かつ症候性の PN を有する日本人及び外国人の NF1 小児患者における民族差の評価

目的：

- 手術不能かつ症候性の PN を有する日本人及び外国人の NF1 小児患者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態の民族差を評価すること

方法：

手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者を対象とした 2 試験（日本人患者を対象とした第 I 相 D1346C00013 試験及び外国人患者を対象とした第 I/II 相 SPRINT 試験）の成績をもとにセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を用いて母集団薬物動態モデルを構築した。血漿中濃度データは NONMEM version 7.3 を用いた非線形混合効果モデルによって解析を行った。モデル構築はデータに基づいて行い、診断プロットや対散布図といった視覚的評価とともに、パラメータ推定値の精度や目的関数値に基づいて行った。基本モデル選択後はステップワイズ法によって共変量探索を行った。共変量の組み込みは、前進法（$p<0.01$)に続けて、後退法（$p<0.001$）で検討を行った。共変量の影響の重要度は、臨床的及び/又は生理学的重要性の観点から評価した。

最終モデルを用いて、解析データに含められた患者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の個別の曝露量を算出するとともに、定常状態曝露量をシミュレーションした。

事前規定した以下の基準に基づき、手術不能かつ症候性の PN を有する日本人及び外国人の NF1 小児患者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態の民族差を評価した。

- 共変量探索において、人種が有意な共変量として組み込まれないか、又は組み込まれたがその影響が小さい（CL への影響が 20%未満）であった場合、臨床的な意義はないとする。
- 最終モデルを用いてシミュレーションした定常状態曝露量を日本人と外国人で層別してプロットし、推定曝露量の分布が重なっていた場合、臨床的な意義はないとする。

結果：

最終的に解析データセットには、患者 80 例から採取されたセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度それぞれ 683 点及び 682 点が含まれた。

セルメチニブの体内動態は、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でよく記述できた。また N-脱メチル体の血漿中濃度推移は、1-コンパートメントモデルを結合させることでよく記述できた。セルメチニブから N-脱メチル体への代謝は不可逆であると仮定した。代謝物に関してセルメチニブから N-脱メチル体への代謝率（F_m）は MS-01 解析における最終モデルの値に固定し、代謝物のクリアランス（CL_m）を推定した。最終モデルにおけるパラメータは高い精度でもって推定された（RSE<20%）。MS-01 解析と異なり、F_m は固定したため共変量を探索せず、代わりに個体間変動を組み込んだ CL_m について共変量を探索した。

BSA は CL、V2 及び CL_m に対する有意な共変量であり、いずれも大きな影響を有していた（BSA の分布の最大値で>20%）。本解析に含まれたデータからは、人種はいずれのパラメータに対しても有意な共変量とはならなかった。

モデルにより推定したセルメチニブの AUC_{ss} の幾何平均値は D1346C00013 試験の患者において SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者に比べて 12%高かったが、AUC_{ss} の分布のばらつきを考慮すると、この差に臨床的な意義はないと考えられた。

結論：

母集団薬物動態解析：セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量セルメチニブの体内動態は、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でよく記述できた。また N-脱メチル体の血漿中濃度推移は、1-コンパートメントモデルを結合させることでよく記述できた。BSA は CL、V2 及び CL_m に対する有意な共変量であり、いずれも大きな影響（>20%）を有していた。人種を含めて、セルメチニブの体内動態に影響を及ぼす共変量は他には認められなかった。

D1346C00013 試験の患者及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者においてモデルにより推定した曝露量は十分に重複した分布を示し、要約統計量も概して同様であった。モデルにより推定したセルメチニブの AUC_{ss} の幾何平均値は D1346C00013 試験の患者において SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者に比べて 12%高かったが、AUC_{ss} の分布のばらつきを考慮すると、この差に臨床的な意義はないと考えられた。

共変量探索及び推定定常状態曝露量の結果より、体内動態の民族差は示唆されず、手術不能かつ症候性の PN を有する日本人及び外国人の NF1 小児患者において同一の BSA 基準のノモグラムを用いる適切性が支持された。

2.7.2.2.2.2.3　生理学的薬物速度論モデル

MS-02 解析：*In vitro* 試験及び臨床試験に基づき Simcyp V17 を使用して行った CYP3A 阻害薬及び誘導薬、並びに CYP2C19 阻害薬の併用によるセルメチニブの潜在的相互作用の予測

目的：

In vitro データ及び臨床試験成績を用いてセルメチニブの PBPK モデルを構築し、セルメチニブの曝露量に対する中程度の CYP3A 阻害薬及び誘導薬、並びに中程度の CYP2C19 阻害薬の影響を予測すること

方法：

Simcyp V17 を用いて、*in vitro* データ及び臨床薬物相互作用試験成績に基づいて PBPK モデルを構築し、また検証を行った。最終モデルを用いてセルメチニブの曝露量に及ぼす中程度の CYP3A 阻害薬（エリスロマイシン及びジルチアゼム）及び誘導薬（エファビレンツ）、並びに中程度の CYP2C19 阻害薬（フルオキセチン）併用の影響を予測した。

結果：

構築した PBPK モデルはセルメチニブ単独投与時及び CYP3A 阻害薬・誘導薬併用時の薬物動態の予測に十分適しており、その妥当性も確認された。PBPK モデルを用いてイトラコナゾール、フルコナゾール及びリファンピシンとの相互作用を予測し、AUC 比の予測値（それぞれ 1.58 倍、1.69 倍及び 0.3 倍）は実測値（それぞれ 1.49 倍、1.54 倍及び 0.49 倍）の 2 倍以内であった。また PBPK モデルから予測されるエリスロマイシン 500 mg TID、ジルチアゼム 60 mg TID、フルオキセチン 40 mg QD 及びエファビレンツ 600 mg QD との併用時のセルメチニブの平均 AUC 比はそれぞれ 1.41 倍、1.32 倍、1.33 倍及び 0.62 倍であった。

結論：

PBPK モデルを構築・検証し、セルメチニブと中程度の CYP3A 阻害薬又は誘導薬、並びに中程度の CYP2C19 阻害薬との薬物相互作用について予測した。その結果、併用による影響は 30%～40%の増加又は減少と推測された。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では個々の試験結果及び併合（試験横断的）解析結果を含む開発プログラム全体から得られたデータについて考察する。本項で引用した個々の試験のデザイン及び結果については 2.7.2.2.2 項を参照。

2.7.2.3.1 健康被験者におけるセルメチニブの体内動態

2.7.2.3.1.1 吸収

セルメチニブを白色カプセルで 75 mg（3×25 mg 白色カプセル）又は青色カプセルで 75 mg（3×25 mg 青色カプセル）投与時の吸収は速やかであり、t_{max} の中央値は 1 時間であった（D1532C00066 試験）。その他のすべての臨床薬理試験では青色カプセルを用いた。いずれの試験でもセルメチニブ 25～75 mg を単回経口投与時の吸収は速やかであり、t_{max} の中央値は 1 時間、範囲は 0.5～4 時間であった（表 4）。

健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の絶対バイオアベイラビリティは 62%（90% CI：60.1%～64.1%）であった（D1532C00080 試験）。また、静脈内マイクロドーズ投与時のクリアランス及び体重 70 kg のヒトにおける正常な肝血流速度 87 L/h に基づき、投与量の 72%以上が吸収されると推定された。

2.7.2.3.1.2 分布

セルメチニブは組織中にも中程度に分布すると考えられた。セルメチニブを静脈内投与時の絶対バイオアベイラビリティ（62%）に基づく定常状態の分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 59.8 L、範囲は 41.7～87.5 L であった（D1532C00080 試験）。

他の健康成人被験者を対象とした試験では、セルメチニブ 75 mg を経口投与時の V_{ss}/F の幾何平均値は 116～170 L であった（D1532C00066、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、

D1532C00077 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験及び D1532C00085 試験）。

健康成人男性被験者におけるセルメチニブのヒト血漿蛋白結合率は 98.4%と高かった（*in vitro*、試験 KPJ003 及び試験 KPJ027、薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項参照）。検討したセルメチニブの濃度範囲である 0.1～30 μg/mL では、濃度の増加に伴う血漿蛋白結合率の変化は認められなかった。なお、NF1 小児患者に 25 mg/m^2 投与時の C_{max} の幾何平均値は 0.73 μg/mL である（SPRINT 試験第 II 相パート）。セルメチニブはヒト血漿蛋白の多くを占めるヒト血清アルブミンに対して結合率が高く（96.1%）、濃度がより低い α1-酸性糖蛋白への結合率は低かった（13.1%～34.5%）

血漿蛋白結合率について、肝機能障害を有する被験者（D1532C00082 試験）及び ESRD の被験者（D1532C00081 試験）から得られたサンプルを用いて *ex vivo* での検討も行った。その結果、いずれの試験においてもセルメチニブの高い血漿蛋白結合率が認められた（98.5%超）。

D1532C00082 試験では、肝機能が正常な健康被験者にセルメチニブ 50 mg を単回投与時の血漿蛋白結合率の幾何平均値は 99.7%（範囲：99.6%～99.7%）であり、軽度肝機能障害又は中等度肝機能障害を有する被験者でも同様であった。一方で重度肝機能障害を有する被験者では血漿蛋白結合率の幾何平均値は 99.3%（範囲：98.8%～99.5%）に低下しており（非結合形分率が約 100%増加）、これは重度肝機能障害時における血清アルブミンの低下によるものと考えられた。

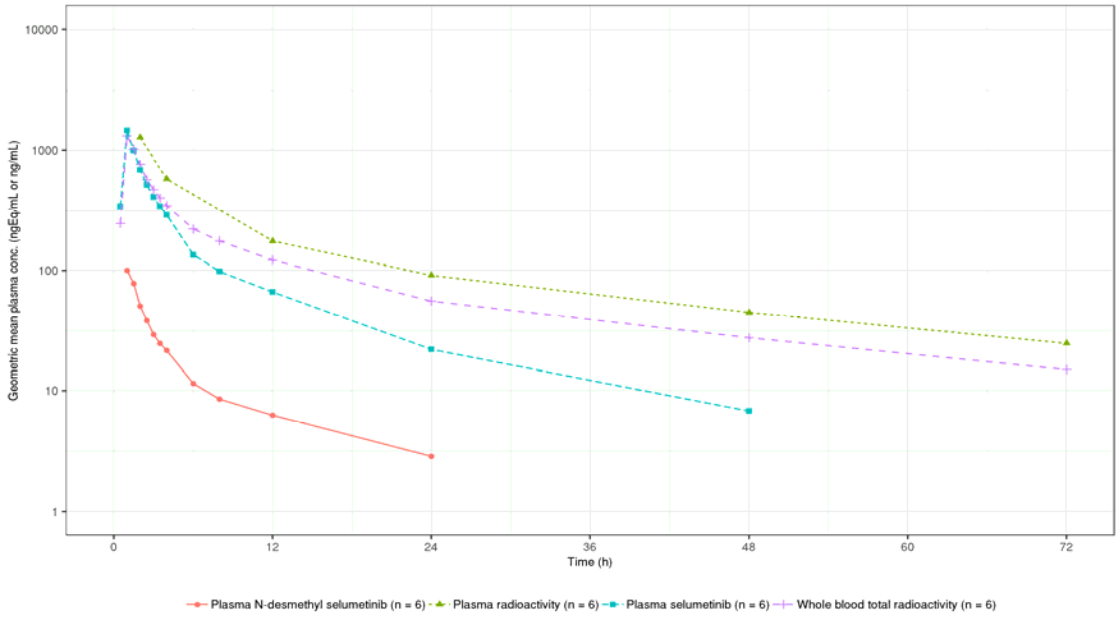
D1532C00081 試験では、腎機能が正常な健康被験者にセルメチニブ 50 mg を単回投与時の血漿蛋白結合率の幾何平均値は 99.6%（範囲：99.5%～99.7%）であり、D1532C00082 試験と同様であった。ESRD の被験者では血漿蛋白結合率の幾何平均値は 99.5%（範囲：98.7%～99.7%）に低下する傾向が認められた（非結合形分率が約 35%増加）。

マスバランス試験（D1532C00077 試験）では、セルメチニブの血球移行率は検討した投与後 2～72 時間のいずれの時点においても低く、投与後 12 時間（17.9%）の 1 時点を除いて 3.6%～6.7%の範囲であった。血球移行率及び血液／血漿中濃度比の時間依存的な変化も認められなかった。

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

D1532C00077 試験において 6 例の被験者に [^{14}C]-セルメチニブ 75 mg（610 μCi）を単回経口投与し、[^{14}C]-セルメチニブの代謝を検討した。血漿中及び血液中の放射能濃度及びセルメチニブの濃度推移を図 1 に示す。生体試料中濃度分析法の問題により、血漿中総放射能濃度については一部の時点のデータのみ利用可能であった。血漿中総放射能濃度は血漿中セルメチニブ濃度と比べて高く、同時点におけるセルメチニブの総放射能に対する血漿中濃度の比は、t_{max}（投与後 2 時間）では 54%であり、その後は時間とともに減少して投与後 48 時間では 15.1%であった。N-脱メチル体は血漿中総放射能の約 4%を占めていた。この結果より、セルメチニブよりも $t_{½}$が長い血漿中代謝物の存在が示唆された（本試験における血漿中濃度の $t_{½}$は、総放射能濃度：25.5 時間、セルメチニブ：13.7 時間、N-脱メチル体：9.4 時間）。D1532C00077 試験のさらなる詳細な叙述は 2.7.2.2.2.1.1 項参照。

図 1　　血漿中セルメチニブ、血漿中 N-脱メチル体、血漿中総放射能及び血液中総放射能濃度の推移（幾何平均値、片対数、D1532C00077 試験）



Source: Table 11.2.1, Table 11.2.2, Table 11.2.5, Table 11.2.6, and Figure 11.2.1, D1532C00077 CSR.

D1532C00077 試験で収集したサンプル中の代謝物は HPLC-MS を用いて定量した（試験 YAU169）。血漿中の主要なセルメチニブ関連成分はセルメチニブであり、血漿中総放射能濃度の 40%を占めた。血漿中の主な代謝物は、イミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体（M2：22%）、セルメチニブのグルクロン酸抱合体（M4：7%）及び N-脱メチルカルボン酸体（M11：4%）の 3 種類であった。

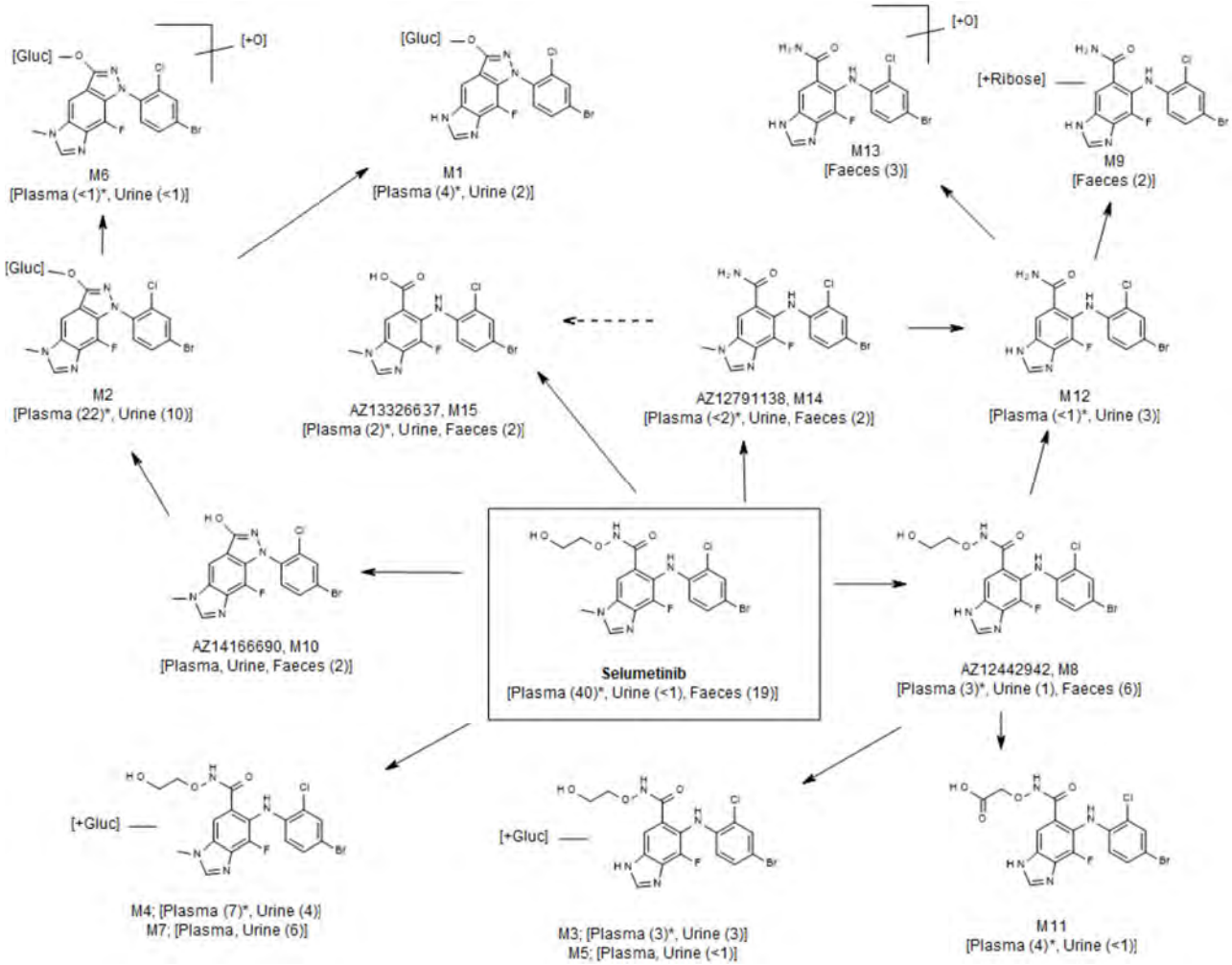
ヒト尿中の主な成分はイミダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体（M2）であり、尿中排泄率は投与放射能の約 10%であった。この他に、投与放射能の 3%を超えた尿中代謝物として、2 種類のセルメチニブグルクロン酸抱合体（M7：6.0%、M4：3.8%）及び N-脱メチルグルクロン酸抱合体（M3：3.4%）が認められた。セルメチニブの未変化体は尿中にほぼ排泄されず、全被験者で投与放射能の 1%以下であった。

糞便中の主な成分はセルメチニブであり、糞便中排泄率の範囲は投与量の 6%～34%であった。代謝物 7 種の糞便中排泄率は投与量の 1%～10%であり、主代謝物はアミド体（M14：8.7%）、N-脱メチルアミド体（M12：6.5%）及び N-脱メチル体（M8：6.1%）であり、他の代謝物の排泄率は投与放射能の 3%未満であった。

セルメチニブのヒトにおける推定代謝経路を図 2 に示す。

N-脱メチル体は *in vitro* でセルメチニブの約 3～5 倍の薬理活性を示した。D1532C00005 試験では全身循環中 N-脱メチル体の濃度はセルメチニブの約 7%と低く、したがって薬効に対する N-脱メチル体の寄与も限定的であり約 21%～35%と考えられた。アミド体の薬理活性はセルメチニブの 50 分の 1 以下と低く、同代謝物の薬効への寄与は小さいと推測される。

図 2　　セルメチニブのヒトにおける推定代謝経路（D1532C00077 試験及び試験 YAU169）



Square brackets indicated matrices in which metabolite was detected.　Values in parentheses indicate mean percentage dose excreted as each metabolite.

*Plasma values indicate percentage chromatogram only.

No value following matrix indicates unquantifiable metabolite in this matrix.　Bold type denotes >10% dose excreted as this metabolite in this matrix or >10% of the radioactivity in the plasma chromatogram.

Source: Figure 5, Report YAU169, Module 5.3.2.2.

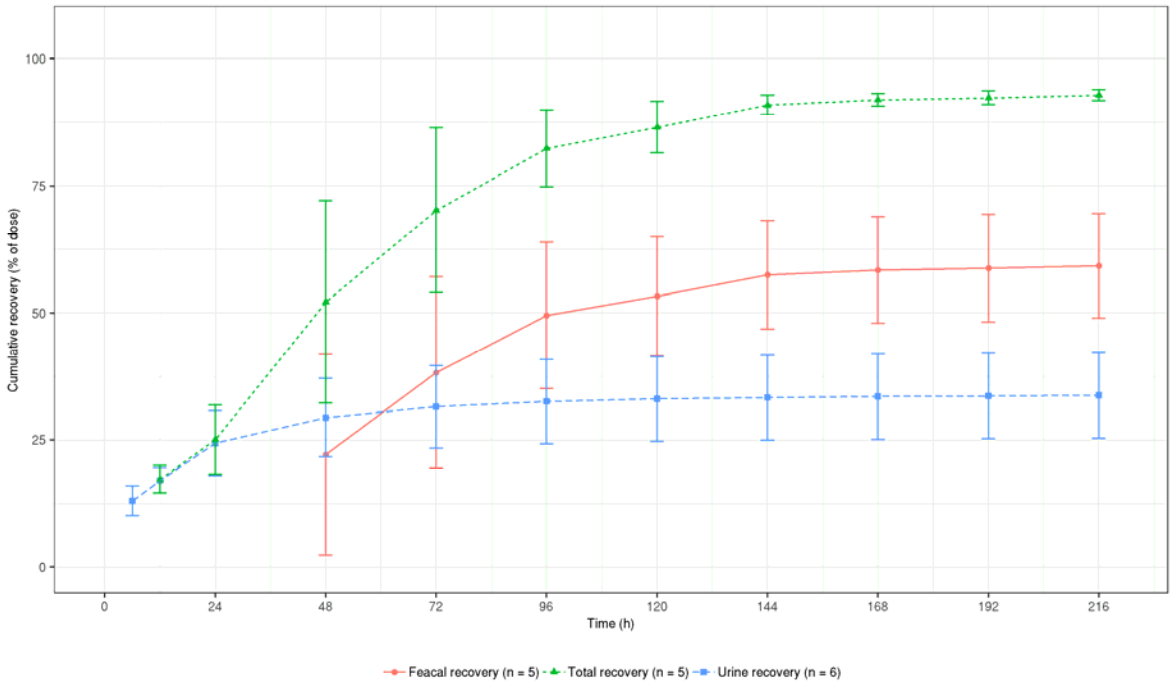
マスバランス試験（D1532C00077 試験）では尿中及び糞便中の放射能を合計 9 日間測定した。その結果、合計の放射能排泄率は 93%であり、糞便中に約 59%、尿中に約 33%が排泄された。セルメチニブ関連成分の回収率は 5 例の被験者で 91%超と高かったが、1 例（被験者番号 [redacted]）は糞便中排泄が非常に少なかったため（投与後 168 時間までの糞便中排泄が平均値の 0.164%）、この被験者の糞便中排泄率並びに尿中及び糞便中への合計の排泄率は要約統計量の算出から除外した。この被験者では、尿中及び糞便中の放射能の測定を 10 日間まで延長し、投与放射能の 74%が回収された。尿中、糞便中及び合計の累積放射能排泄率を図 3 に示す。

尿中及び糞便中から回収された放射能の割合は、胆汁排泄及び尿中排泄の両方がセルメチニブ及びその代謝物の排泄に寄与することを示している。試験 YAU169 にて代謝物を同定したところ、未変化体は糞便中における主な成分であったが（投与放射能の 19%）、尿中にはほとんど排

泄されていなかった（1%未満）。投与放射能の大部分は代謝物として回収されており、セルメチニブは主な消失経路は肝代謝であることが示唆された。

腎機能障害を有する被験者（D1532C00081 試験）及び肝機能障害を有する被験者（D1532C00082 試験）を対象とした試験における健康被験者（腎機能及び肝機能が正常な被験者）においても、セルメチニブは尿中にほとんど排泄されず（尿中排泄が平均値の 0.5%）、D1532C00077 試験の結果と一貫していた。

図 3　　[^{14}C]-セルメチニブを 75 mg 投与時の尿中、糞便中及び合計の累積放射能排泄率（平均値±標準偏差、D1532C00077 試験）

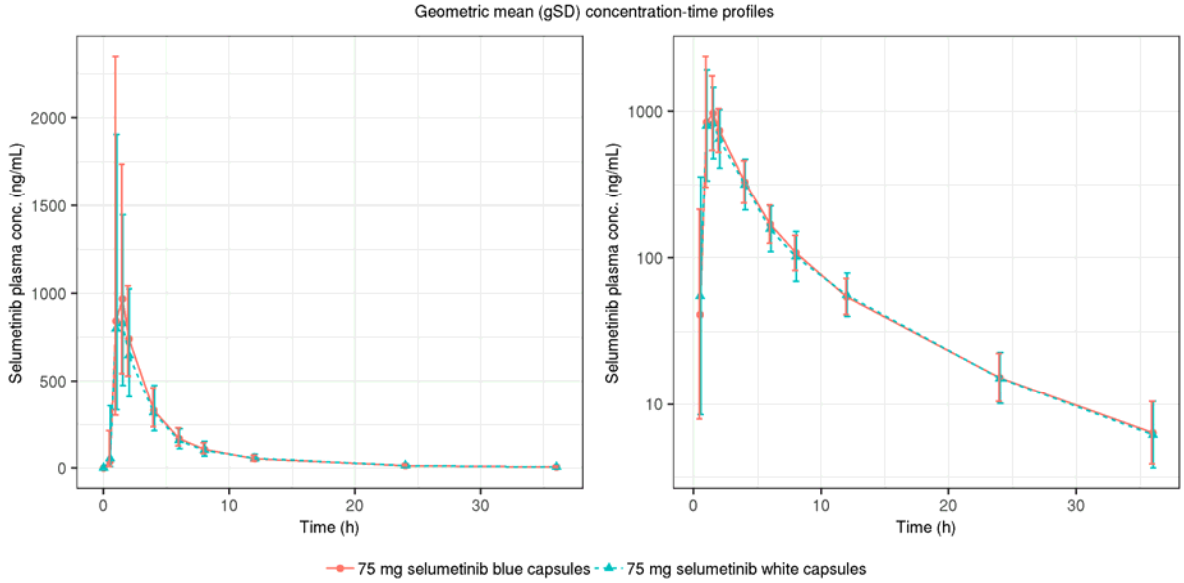


Source: Table 11.2.15, Table 11.2.16, Table 11.2.17, and Figure 11.2.2, D1532C00077 CSR.

2.7.2.3.1.4　　単回投与

D1532C00066 試験において得られたセルメチニブ 75 mg（25 mg 青色カプセル又は 25 mg 白色カプセルを使用）投与時の血漿中濃度推移（幾何平均値）を図 4 に示す。青色カプセルと白色カプセル投与時の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を表 3 に示す。青色カプセルと白色カプセルを比較すると、AUC の幾何平均値は同程度の範囲であった。一方で青色カプセルの C_{max} はやや低かったが、この差が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。したがって、青色カプセルと白色カプセルは類似の挙動を示し、互換的に使用できる可能性が示唆された。

図 4　　セルメチニブ 75 mg を単回投与後のセルメチニブの血漿中濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差、製剤別、D1532C00066 試験）



Source: Table 11.2.1.1, Clinical Study Report D1532C00066.

表 3　　セルメチニブの青色カプセル及び白色カプセル投与時の薬物動態パラメータ及びの製剤間比較（D1532C00066 試験）

Parameter	Formulation	Geometric LS mean (95% CI pair ratio)	Ratio (%)	90% CI
AUC (ng·h/mL)	75 mg white capsule	4097 (3645, 4605)	90	82, 99
	75 mg blue capsule	3687 (3275, 4151)		
C_{max} (ng/mL)	75 mg white capsule	1401 (1195, 1642)	82	69, 97
	75 mg blue capsule	1148 (976, 1350)		

Results were based on a linear mixed-effects model with fixed effects for sequence, period and treatment and a random effect for subject nested within sequence.

AUC　Area under the plasma concentration time curve to infinity; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum plasma concentration; LS　Least squares.

Source: Table 11.2.3, D1532C00066 CSR.

各臨床薬理試験で得られた健康成人被験者における薬物動態パラメータを表 4 に示す。D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00077 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験、D1532C00085 試験及び D1532C00089 試験の結果より、セルメチニブを単回投与後の吸収は速やかで t_{max} の中央値は 1～1.5 時間であり、検討した 25～75 mg の用量範囲で低～中程度の分布容積

及びクリアランスを認めた。血漿中濃度が最高に達した後は二相性の消失を示し、$t_{½}$の平均値は7.2～14 時間であった。

表 4　　健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

Study (N)/parameter (unit)		AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]	V_{ss}/F (L) (GCV%)[a]	CL/F (L/h) (GCV%)[a]
Study 66 N=27	75 mg white capsule	4060 (24)	1390 (40)	1 (1-2)	7.5 (1.72)	116 (29)	18.5 (24)
Study 66 N=26	75 mg blue capsule	3680 (33)	1150 (48)	1 (1-4)	7.2 (1.5)	131 (39)	20.4 (33)
Study 69 fasted N=34		4160 (25)	1430 (36)	1 (1-3)	8.3 (1.8)	121 (31)	18.0 (25)
Study 71 N=50		4070 (25)	1240 (33)	1 (0.5-2.5)	9.2 (2.6)	138 (33)	18.4 (25)
Study 78 N=46		3750 (24)	1330 (37)	1 (0.75-4)	10.3 (3.1)	156 (31)	20.0 (24)
Study 80 N=12		4100 (24)	1390 (35)	1 (1-4)	14.0 (3.9)	170 (31)	18.3 (24)
Study 85 control N=22		4480 (20)	1440 (37)	1.27 (1-2.5)	9.27 (2.6)	128 (28)	16.7 (20)
Study 77 N=6	75 mg radiolabelled blue capsule	4510 (19)	1520 (29)	1 (1-1.5)	13.7 (5.0)	139 (34)	15.5 (19)
Study 81 normal group N=12	50 mg blue capsule	2620 (22)	863 (42)	1.5 (1-2.5)	7.3 (2.9)	131 (37)	19.1 (22)
Study 82 normal group N=12		2680 (37)	944 (37)	1 (1-1.5)	8.0 (1.9)	136 (45)	18.6 (37)
Study 89 fasted N=24		3004 (25)	1009 (41.5)	1(0.75-2.25)	9.7 (2.8)	NC	17.1 (4.4)[c]

表 4　　健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

Study (N)/parameter (unit)		AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]	V_{ss}/F (L) (GCV%)[a]	CL/F (L/h) (GCV%)[a]
Study 83 control group N=26	25 mg blue capsule	1180 (27)	409 (37)	1 (0.5-2.5)	8.2 (2.1)	160 (29)	21.1 (27)

[a] Geometric mean (GCV% geometric coefficient of variation);
[b] Median (range)
[c] Arithmetic mean (SD)
AUC Area under the plasma concentration time curve; C_{max} Maximum plasma concentration; CL/F Apparent clearance; N Number of subjects enrolled to the study; NC Not calculated; SD Standard deviation; $t_{½}$ Half-life; t_{max} Time to reach maximum concentration; V_{ss}/F Apparent volume of distribution.
Source: Table 11.2.2.1, D1532C00066 CSR; Table 11.2.3, D1532C00069 CSR; Table 11.2.3, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, D1532C00077 CSR; Table 11.2.3, D1532C00078 CSR; Table 11.2.5, Table 11.2.6, D1532C00080 CSR; Table 11.2.3, D1532C00081 CSR; Table 11.2.3.1 D1532C00082 CSR; Table 11.2.4, D1532C00083 CSR; Table 11.2.4, D1532C00085 CSR; Table 14.2.2.1, D1532C00089 CSR.

健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg（3×25 mg 青色カプセル）を単回投与時の C_{max} 及び AUC の個体内変動及び個体間変動を評価した（D1532C00066 試験）。線形混合効果モデルを用いた統計解析結果を表 5 に示す。セルメチニブの C_{max} の個体内 CV は 30%超であった一方、AUC の個体内 CV は 20%未満であった。D1532C00066 試験におけるセルメチニブの C_{max} 及び AUC の個体間変動は中程度であり、C_{max} 及び AUC の個体間 CV はそれぞれ 26%及び 24%であった。

表 5　　セルメチニブの青色カプセル 75 mg 投与時の C_{max} 及び AUC における個体内変動係数及び個体間変動係数（D1532C00066 試験）

Analyte	N	Parameter (unit)	Intersubject		Intrasubject	
			CV%	90% CI	CV%	90% CI
Selumetinib	24	AUC (ng·h/mL)	24	18.3, 34.6	17	13.8, 22.3
	24	C_{max} (ng/mL)	26	17.6, 51.5	34	27.5, 45.4

Results were based on a linear mixed-effects model with a fixed effect for treatment and a random effect for subject.
AUC Area under the plasma concentration time curve; C_{max} Maximum plasma concentration.
Source: Table 11.2.4, D1532C00066 CSR.

2.7.2.3.1.4.1　単回静脈内投与

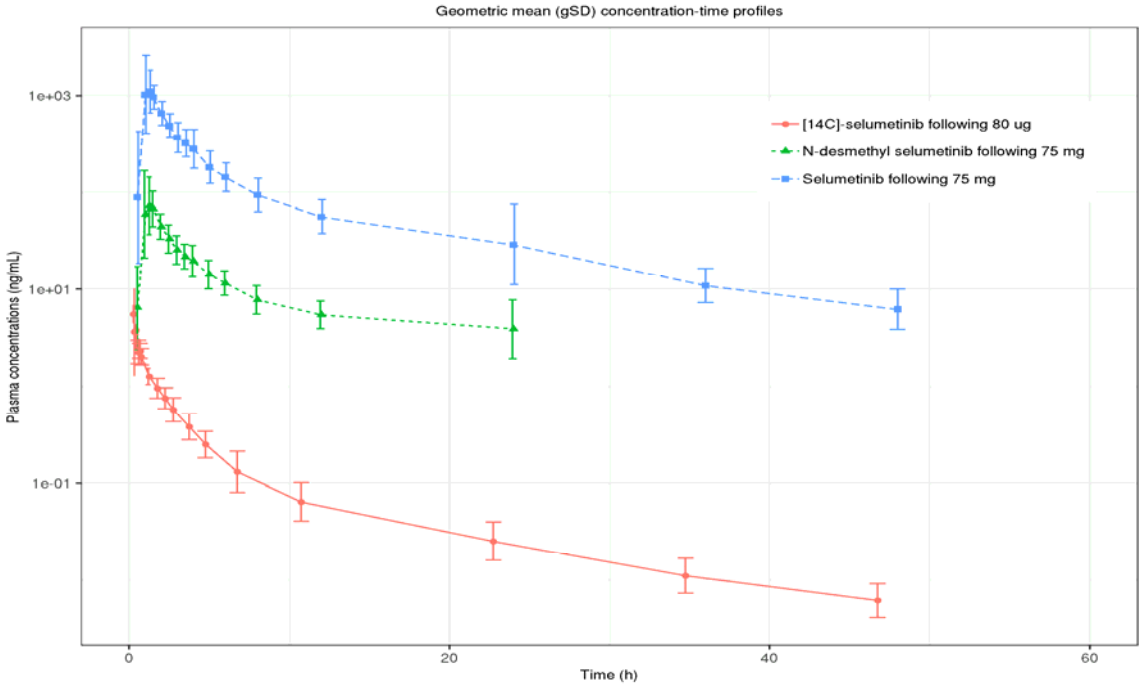
絶対バイオアベイラビリティを検討した D1532C00080 試験では、健康被験者にセルメチニブ 75 mg を経口投与し、その投与後 1.25 時間に[^{14}C]-セルメチニブのマイクロドーズ（80 µg）を 15 分かけて静脈内投与した。経口投与後の t_{max}（約 1.5 時間）に一致するように静脈内投与時間（15 分）を設定した。

静脈内投与後の血漿中セルメチニブ濃度推移は、経口投与時と同様に二相性の消失を示し、静脈内投与時の $t_{½}$の平均値は 12.5 時間であった（図 5）。静脈内投与時の血漿クリアランスは

11.4 L/h と中程度であった。バイオアベイラビリティ（62%［90% CI：60.1%～64.1%］）で補正して経口クリアランスに変換すると 18.3 L/h となり、他の健康成人被験者を対象とした試験で得られた 15.5～20.4 L/h の範囲内であった。V_{ss} の幾何平均値は 59.8 L であり、低～中程度の分布容積を示すことが示唆された。

D1532C00080 試験における C_{max} 及び AUC の個体間変動（CV）は、静脈内投与時でそれぞれ 11%及び 21%、経口投与時でそれぞれ 35%及び 24%であり、また絶対バイオアベイラビリティの個体間変動（CV）は 6%と小さかった。

図 5　　セルメチニブ 75 mg を単回投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体並びに[^{14}C]-セルメチニブ 80 µg を単回静脈内投与後の[^{14}C]-セルメチニブの血漿中濃度推移（幾何平均値±幾何標準偏差、片対数、D1532C00080 試験）



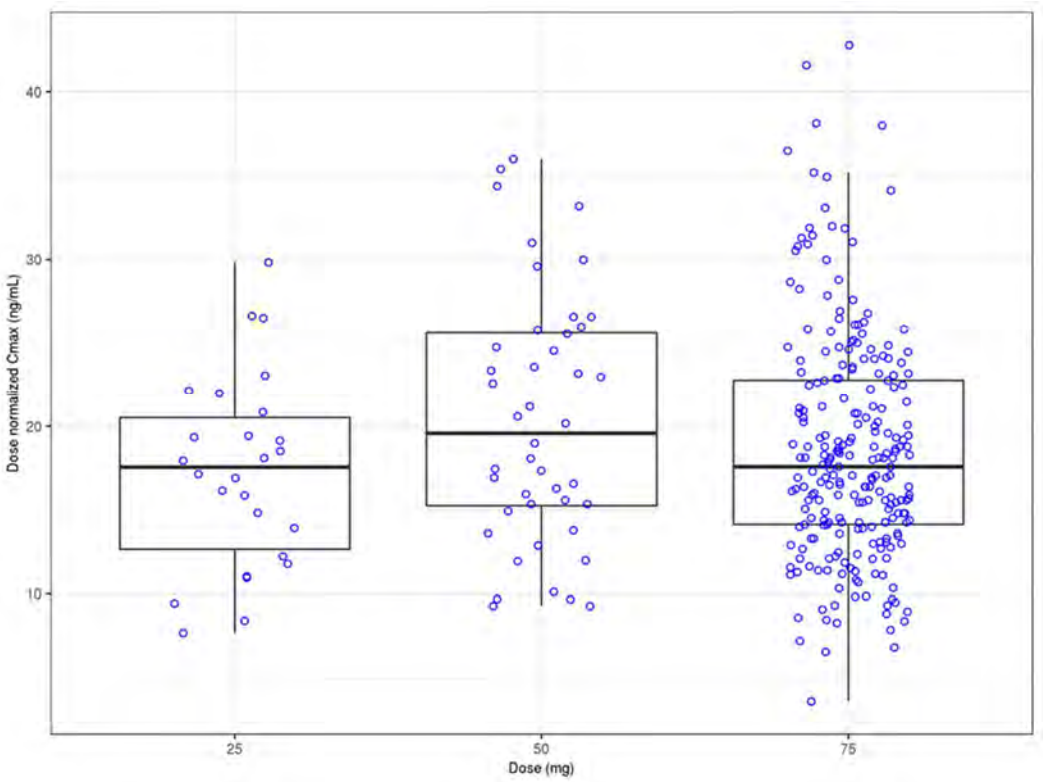
Source: Table 11.2.1, Table 11.2.2 and Table 11.2.3,Figure 2 D1532C00080 CSR.

2.7.2.3.1.5　　用量比例性

健康成人被験者における用量比例性は、セルメチニブ 25、50 及び 75 mg を単回経口投与した 9 試験の併合データについてパワーモデルを用いて評価した。欧米人を対象とした D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験及び D1532C00085 試験の個々の C_{max} 及び AUC を図 6 及び図 7 に示す。欧米人及び日本人以外のアジア人の AUC 及び C_{max} の要約統計量を表 6 及び表 7 に示す。

欧米人の AUC 及び C_{max} に対するパワーモデルの傾きはそれぞれ 0.99 及び 1.01 であり、セルメチニブの体内動態が用量比例的であることが示唆された。日本人以外のアジア人においても、25、35 及び 50 mg の用量範囲において AUC 及び C_{max} に対するパワーモデルの傾きはそれぞれ 0.99 及び 1.01 であり（D1532C00086 試験の治験総括報告書を参照）、用量比例的な体内動態が示唆された。

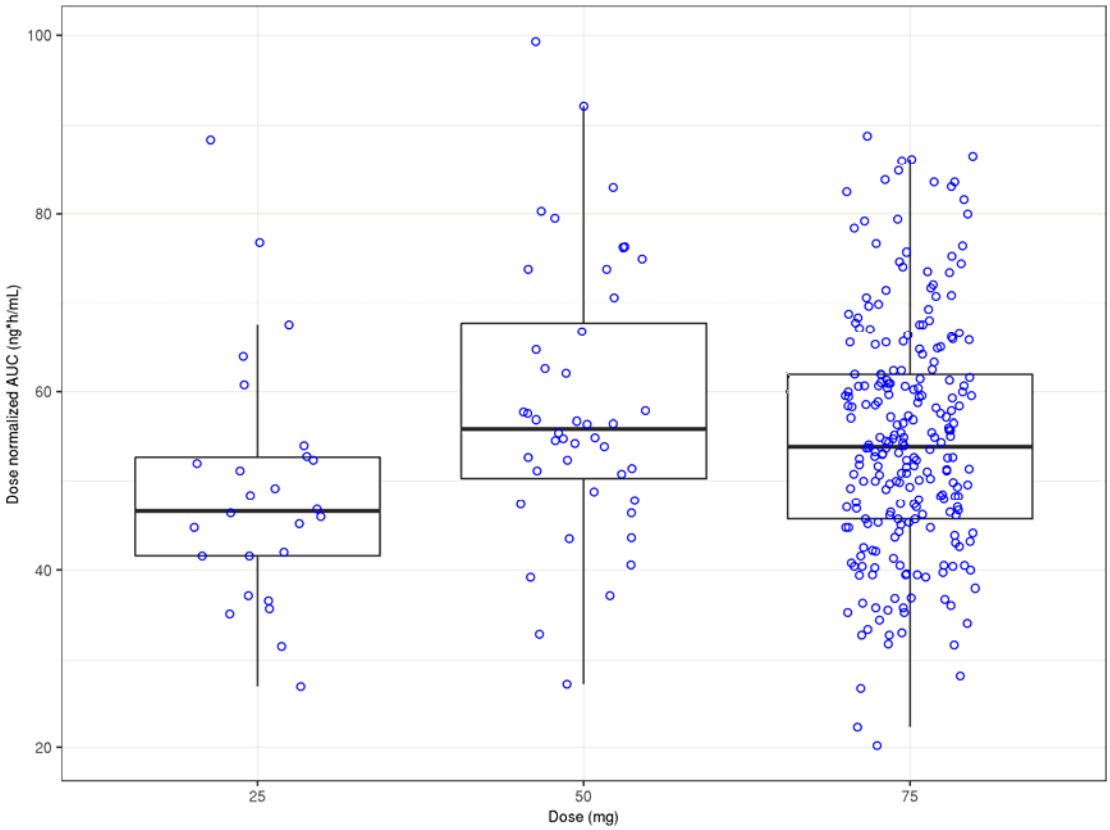
図 6　　欧米人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した C_{max} (ng/mL) の個別値



Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, D1532C00077 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Appendix 16.2.6.6, D1532C00089 CSR.

File source: healthy_subject_NCA.csv at:
¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

図 7　　欧米人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した AUC (ng·h/mL) の個別値



Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, D1532C00077 CSR;　Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Appendix 16.2.6.6, D1532C00089 CSR.

File source: healthy_subject_NCA.csv at:
¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

表 6　　欧米人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の薬物動態パラメータ

Study	Dose/formulation	N	AUC (ng·h/mL) (GCV%)	C_{max} (ng/mL) (GCV%)
Study 83	25 mg blue capsule	26	1184 (27)	409 (37)
Studies 81, 82 and 89	50 mg blue capsule	44	2832 (27)	953 (40)
Studies 66, 69, 71, 78, 80 and 85	75 mg blue capsule	191	3983 (25.5)	1307 (38)
Study 66	75 mg white capsule	26	4060 (24)	1390 (40)

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; GCV%　Geometric coefficient of variation; N　Number of subjects.

Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, D1532C00077 CSR;　Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Appendix 16.2.6.6, D1532C00089 CSR.

File source: healthy_subject_NCA.csv at:
¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

表 7　　日本人以外のアジア人の健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の薬物動態パラメータ

Dose/Formulation	N	AUC (ng·h/mL) (GCV%)	C_{max} (ng/mL) (GCV%)
25 mg blue capsule	9	2024 (11)	595 (32)
35 mg blue (25 mg) plus white (10 mg) capsules	9	2638 (26)	871 (37)
50 mg blue capsule	18	3984 (28)	1211 (31)

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; GCV%　Geometric coefficient of variation.
Source Table 10, D1532C00086 CSR.

2.7.2.3.1.6　反復投与

健康被験者におけるセルメチニブを反復投与時の体内動態は検討しなかった。

2.7.2.3.1.7　健康成人被験者における N-脱メチル体の体内動態

健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg を単回投与時の N-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値は 88～106 ng/mL、t_{max} の中央値は 1～1.5 時間（範囲は 0.5～4 時間）であった。血漿中濃度が最高に達した後は、セルメチニブと同様に二相性の消失を示し、$t_{½}$の平均値は約 7 時間であった。N-脱メチル体の血漿中濃度はセルメチニブと比較して非常に低かった（表 8）。N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC は健康成人被験者を対象としたいずれの試験においてもセルメチニブの約 7%であった（図 8）。

肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（D1532C00082 試験）では、セルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の生成は肝機能障害の程度が重くなるにつれて低下し、代謝物対親化合物

の曝露量の比が減少した（表 17）。これは N-脱メチル体が肝 CYP による代謝により生成すると推定されていることと整合する。

D1532C00081 試験及び D1532C00082 試験の健康成人被験者から得られたサンプルを用いて N-脱メチル体の血漿蛋白結合率を検討したが、N-脱メチル体の総濃度が低いため非結合形濃度も低く、大部分の被験者で定量下限未満となった。*In vitro* において、[^{14}C]-N-脱メチル体の血漿蛋白結合率は検討した 0.1～30 μg/mL の濃度範囲において 97.9%と高く、濃度依存的な血漿蛋白結合率の変化は認められなかった（薬物動態試験の概要文 2.6.4.4.1 項を参照）。N-脱メチル体はヒト血清アルブミンに対して結合率が高く（96.4%）、α1-酸性糖蛋白への結合率は低かった（30.0%）。N-脱メチル体の血球移行率は、臨床用量における血漿中濃度の範囲では低く、血漿中濃度の血液中濃度に対する比は概して 1 超であり（範囲：0.9～1.9）、[^{14}C]-N-脱メチル体は主に血漿に分布すると考えられた。

表 8　健康成人被験者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Study(N)/parameter (unit)		AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (Range)[b]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]	MPRAUC (GCV%)[a]	$MPRC_{max}$ (GCV%)[a]
Study 66 (N=27)	75 mg white capsule	344 (26)	104 (31)	1.5 (1-4)	7.0 (3)	0.08 (24)	0.08 (27)
Study 66 (N=26)	75 mg blue capsule	314 (32)	90 (56)	1 (1-4)	6.7 (2.5)	0.08 (20)	0.07 (25)
Study 69 fasted (N=34)		319 (29)	93 (39)	1 (1-3.5)	7.8 (3.1)	0.08 (23)	0.07 (23)
Study 71 (N=50)		329 (22)	90 (38)	1(0.5-3)	8.2 (2.8)	0.08 (19)	0.07 (21)
Study 78 (N=46)		297 (30)	95 (35)	1 (0.75-4)	7.5 (3.4)	0.07 (21)[d]	0.07 (22)
Study 80 (N=12)		315 (25)	88 (38)	1 (1-4)	9.6 (4.1)	0.07 (24)	0.06 (22)
Study 85 control (N=22)		404 (27)	106 (42)	1.5 (1-3)	9.4 (3.2)	0.08 (25)	0.07 (25)
Study 81 normal group (N=11)	50 mg blue capsule	186 (35)	53 (52)	1.5 (1-3)	5.4 (1.4)	0.07 (38)	0.06 (33)
Study 82 normal group (N=8)		276 (42)	90 (57)	1 (1-2)	9.2 (3.3)	0.09 (44)[d]	0.09 (44)
Study 89 fasted (N=24)		251 (44)	73 (55)	1 (0.75-2.25)	10.0 (4.6)	0.08 (35)	0.07 (30)
Study 83 control group (N=26)	25 mg blue capsule	98 (25)	36 (38)	1 (0.50-2.5)	4.7 (2.4)	0.07 (30)[d]	0.08 (32)

[a] Geometric mean, GCV% geometric coefficient of variation

[b] Median (range)

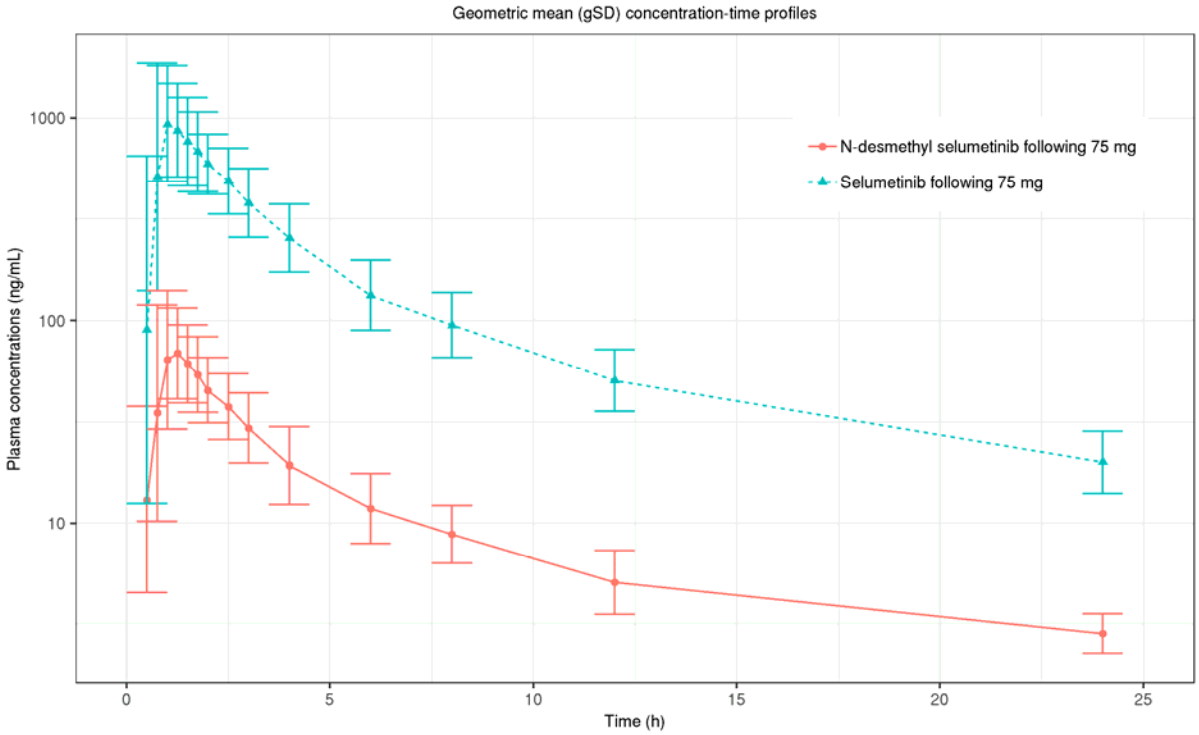
[c] Arithmetic mean (SD)

[d] Ratio based on AUC_{0-t}

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; CL/F Apparent clearance; MPRAUC　AUC metabolite to parent ratio; $MPRC_{max}$　C_{max} metabolite to parent ratio; N　Number of subjects enrolled to the study; SD　Standard deviation; $t_{½}$　Half-life; t_{max}　Time to reach maximum concentration.

Source: Table 11.2.2.2, D1532C00066 CSR; Table 11.2.4, D1532C00069 CSR; Table 11.2.3, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, Table 11.2.10, Table 11.2.11 and Table 11.2.12, D1532C00077 CSR;　Table 11.2.4, D1532C00078 CSR; Table 11.2.5 and Table 11.2.6 D1532C00080 CSR; Table 11.2.4, D1532C00081 CSR; Table 11.2.4.1 and Table 11.2.4.2, D1532C00082 CSR; Table 11.2.5, D1532C00083 CSR; Table 11.2.5, D1532C00085 CSR; Table 14.2.2.4, D1532C00089 CSR.

図 8　　健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg を単回投与後の血漿中セルメチニブ及び血漿中 N-脱メチル体の濃度推移（幾何平均値、D1532C00078 試験）



Source: Table 11.2.1 and Table 11.2.2 , Clinical Study Report D1532C00078

2.7.2.3.2　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

2.7.2.3.2.1　吸収

健康成人被験者、成人患者及び小児患者における薬物動態パラメータを表 9 及び表 10 に示す。

健康成人被験者、成人患者及び小児患者における吸収プロファイルはほぼ同様で、セルメチニブは速やかに吸収された。成人集団で検討した 25～100 mg の用量範囲で t_{max} の中央値は 1～1.5 時間、小児患者で検討した 20～30 mg/m^2 の用量範囲で t_{max} の中央値は 1～1.5 時間（範囲：0.98～6 時間）であった。

表 9　　健康成人被験者及び成人患者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

Adult patients with solid tumours (Study 05)							
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (Range)[b]	AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	CL/F (L/h) (SD)[c]	V_{ss}/F (L) (SD)[c]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]
25 white capsule	6	369 (28)	1.3 (1-2)	1361 (23)	18.8 (4.1)	126 (54.2)	7.0 (1.2)
50 white capsule	7	1036 (52)	1 (0.5-1.5)	3075 (53)	18.0 (8.8)	125 (59.1)	7.2 (2.1)
75 white capsule	7	1207 (48)	1.5 (1-2)	6335 (26)	12.1 (2.9)	89 (32.8)	5.3 (1.9)
75 Part B white capsule	27	1307 (76)	1.5 (0.5-2.3)	4736 (37)	16.8 (6.2)	106 (54.9)	7.8 (2.9)
75 (Study 20) white capsule	28	1365 (68)	1 (0.4-4)	5635 (28)	13.8 (3.7)	125 (65.5)	10.1 (4.5)
100 white capsule	8	1483 (94)	1 (1-2.1)	7055 (42)	15.1 (5.8)	87 (18.9)	6.8 (2.1)
Healthy adult subjects							
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	CL/F (L/h) (GCV%)[a]	V_{ss}/F (L) (GCV%)[a]	$t_{½}$ (h) (SD%)[c]
25 (Study 83)	26	409 (37)	1 (0.5-2.5)	1180 (27)	21.1 (27)	160 (29)	8.2 (2.1)
50 (Study 82)	8	944 (37)	1 (1-1.5)	2680 (37)	18.6 (37)	136 (45)	8.0 (1.9)
50 (Study 81)	12	863 (42)	1.5 (1-2.5)	2620 (22)	19.1 (22)	131 (37)	7.3 (2.9)
50 (Study 89)	24	1009 (42)	1 (0.75-2.25)	3004 (25)	17.2 (4.4)[c]	NC	9.7 (2.8)
75 (Study 66) blue capsule	26	1150 (48)	1 (1-4)	3680 (33)	20.4 (33)	131 (39)	7.2 (1.5)
75 (Study 66) white capsule	27	1390 (40)	1 (1-2)	4060 (24)	18.5 (24)	116 (29)	7.5 (1.7)
75 (Study 78)	46	1330 (37)	1 (0.75-4)	3750 (24)	20.0 (24)	156 (31)	10.3 (3.1)
75 (Study 80)	12	1390 (35)	1 (1-4)	4100 (24)	18.3 (24)	170 (31)	14.0 (3.9)
75 (Study 69)	34	1430 (36)	1 (1-3)	4160 (25)	18 (25)	121 (31)	8.3 (1.8)
75 (Study 71)	50	1240 (33)	1 (0.5-2.5)	4070 (25)	18.4 (25)	138 (33)	9.2 (2.6)
75 (Study 85)	22	1440 (37)	1.27 (1-2.5)	4480 (20)	16.7 (20)	128 (27.5)	9.3 (2.6)

[a] Geometric mean, GCV% geometric coefficient of variation

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; CL/F　Apparent clearance; N　Number of subjects enrolled to the study; SD　Standard deviation; $t_{½}$　Half-life; t_{max}　Time to reach maximum concentration; Vss/F　Apparent volume of distribution.

Source: Table 11.2.1.2.1 and 11.2.1.2.2, D1532C00005 CSR, and Table 11.2.1.1, D1532C00020 CSR for adult patients.　See Table 3 for healthy adult subject data source.

表 10　　小児患者にセルメチニブを単回投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

	Paediatric patients with NF1						
Dose (mg/m^2)	N	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	CL/F (L/h) (SD)[c]	Vz/F (L) (SD)[c]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]
20 (SPRINT Phase I)	9	755 (48)	1 (0.98-3.0)	2231 (18)	11.5 (5.1)	146 (62.4)	9.4 (4.6)
25 (SPRINT Phase I)	4	928 (18)	1 (1-2)	2550 (14)	8.8 (2.5)	78 (20.6)	6.2 (0.9)
30 (SPRINT Phase I)	5	963 (51)	1 (1-2)	3055 (39)	15.0 (7.5)	171 (121.0)	7.3 (6.9)
25 (SPRINT Phase II)	50	731 (62)	1.5 (0.5-6)	2009 (35)[d]	NC	NC	NC
25 (Study 13)	12	783 (53)	1.5 (0.5-3.1)	2523 (24)[d]	NC	NC	NC

[a] Geometric mean, GCV% geometric coefficient of variation

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

[d] AUC_{0-12}

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; CL/F　Apparent clearance; N　Number of subjects enrolled to the study; NC　Not calculated; SD　Standard deviation; $t_{½}$　Half-life; t_{max}　Time to reach maximum concentration; Vz/F　Apparent volume of distribution at steady state after oral administration based upon terminal elimination phase after oral administration.

Source: Table 11.2.3.2.1, SPRINT Phase I CSR; Table 11.2.5.2.2, SPRINT Phase II CSR; Table 14.2.9.2.1, D1346C00013 CSR.

2.7.2.3.2.2　　分布

健康成人被験者、成人患者及び小児患者における分布容積はいずれも同程度であり、中程度の分布が示唆された。成人患者における V_{ss}/F の平均値は検討した 25～100 mg の用量範囲で 89～126 L、健康成人被験者における V_{ss}/F の幾何平均値は検討した 25～75 mg の用量範囲で 116～170 L であった。小児患者における Vz/F の平均値は検討した 20～30 mg/m^2 の用量範囲で 78～171 L であった。

2.7.2.3.2.3　　代謝及び排泄

D1532C00005 試験において、成人患者にセルメチニブを単回投与時の血漿中濃度推移は二相性の消失を示し、$t_{½}$の平均値は 5.3～7.8 時間であった。これは健康成人被験者で検討した 25～75 mg の用量範囲の $t_{½}$の範囲（4～21 時間）と整合していた。同様の消失プロファイルは小児患者でも認められ、$t_{½}$の平均値は検討した 20～30 mg/m^2 の用量範囲で 6.2～9.4 時間であった（表 10）。

成人患者における CL/F の平均値は約 12.1～18.8 L/h であり、健康成人被験者と同程度の範囲であった。NF1 小児患者の CL/F の平均値は若干低く 8.8～15.0 L/h であった。

2.7.2.3.2.4　　成人患者及び小児患者における N-脱メチル体の体内動態

健康成人被験者と同様に、成人患者及び小児患者においても N-脱メチル体の体内動態を検討した。健康成人被験者、成人患者及び小児患者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 11 及び表 12 に示す。N-脱メチル体は、血漿中濃度がセルメチニブと比較して低いことを除いてセルメチニブと同様の体内動態プロファイルを示した。成人患者における t_{max} の中央値は 1～1.7 時間、小児患者における t_{max} の中央値は 1～1.5 時間（範囲：0.5～6 時間）であった。D1532C00005 試験及び D1532C00020 試験における $t_{½}$の平均値はそれぞれ 12.7 時間及び 8.6 時間であり、健康成人被験者と同程度であった。小児患者における $t_{½}$の平均値は 4.5～9.4 時間であった。

小児患者に単回投与したときの N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC について、セルメチニブとの比を算出したところ、それぞれ 0.06～0.08 及び 0.06～0.08 であった。これらの値は成人患者及び健康成人被験者における比の範囲と同様であり、単回投与後の N-脱メチル体の生成及び消失は成人集団と小児集団で類似していると考えられる。

表 11　　健康成人被験者及び成人患者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Adult patients with solid tumours (Study 05)							
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	MPR C_{max} (GCV%)[a]	MPR AUC (GCV%)[a]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]
25 (Study 05)	6	8 (51)	1.7 (1-2)	NC	0.02 (41)	NC	NC
50 (Study 05)	7	17 (72)	1 (1-2)	NC	0.02 (57)	NC	NC
75 (Study 05)	7	78 (68)	1.5 (1-3.95)	820　(72)	0.06 (65)	0.12 (81)	12.7 (NC)
75 (Study 05 Part B)	27	67 (87)	1.5 (0.9-2.3)	405 (32)	0.07 (40)	0.05 (48)	8.8 (NC)
75 (Study 20)	28	76 (52)	1.5 (0.5-4)	446 (35)	0.05 (44)	0.08 (29)	8.6 (4.6)
100 (Study 05)	8	97 (103)	1.5 (1-4)	506 (27)	0.07 (21)	0.08 (14)	8.9 (NC)
Adult healthy adult subjects							
Dose (mg)	N	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	MPR C_{max} (GCV%)[a]	MPR AUC (GCV%)[a]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]
25 (Study 83)	26	36 (38)	1 (0.5-2.5)	98 (25)	0.08 (32)	0.07 (30)[d]	4.7 (2.4)
50 (Study 82)	8	90 (57)	1 (1-2)	276 (42)	0.09 (44)	0.09 (44)[d]	9.2 (3.3)
50 (Study 81)	11	53 (52)	1.5 (1-3)	186 (35)	0.06 (33)	0.07 (38)	5.4 (1.4)
50 (Study 89)	24	73 (55)	1.1 (0.75-2.25)	251 (44)	0.07 (30)	0.08 (35)	10.0 (4.5)
75 (Study 66) white capsule	27	104 (31)	1.5 (1-4)	344 (26)	0.08 (25)	0.08 (24)	7.0 (3)
75 (Study 66) blue capsule	26	90 (56)	1 (1-4)	314 (32)	0.08 (25)	0.08 (20)	6.7 (2.5)
75 (Study 78)	46	95 (35)	1 (0.75-4)	297 (30)	0.07 (22)	0.07 (21)[d]	7.5 (3.4)
75 (Study 80)	12	88 (38)	1.1 (1-4)	315 (25)	0.06 (22)	0.08 (24)	9.6 (4.1)
75 (Study 69)	34	94 (39)	1 (1-3.5)	319 (29)	0.07 (23)	0.08 (23)	7.8 (3.1)
75 (Study 71)	50	90 (38)	1 (0.5-3)	329 (22)	0.07 (21)	0.08 (19)	8.2 (2.8)
75 (Study 85)	22	106 (42)	1.5 (1-3)	404 (27)	0.07 (25.1)	0.09 (25)	9.5 (3.2)

[a] Geometric mean, GCV% geometric coefficient of variation

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

[d] Ratio based on AUC_{0-t}

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; CL/F　Apparent clearance; MPRAUC　AUC　metabolite to parent ratio; $MPRC_{max}$　C_{max} metabolite to parent ratio; N　Number of subjects enrolled to the study; SD　Standard deviation; $t_{½}$　Half-life; t_{max}　Time to reach maximum concentration; V_{ss}/F　Apparent volume of distribution.

Source: Table 11.2.1.2.3, D1532C00005 CSR and Table 11.2.1.12, D1532C00020 CSR for adult patients.　See Table 3 for healthy adult subject data source.

表 12　　小児患者にセルメチニブを単回投与時の N-脱メチル体の薬物動態パラメータ

Paediatric patients with NF1							
Dose (mg/m^2)	N	C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	t_{max} (h) (range)[b]	AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	MPR C_{max} (GCV%)[a]	MPR AUC (GCV%)[a]	$t_{½}$ (h) (SD)[c]
20 (SPRINT Phase I)	9	58 (71)	1 (0.98-3)	205 (37)	0.08 (30)	0.08 (31)	9.4 (10.2)
25 (SPRINT Phase I)	4	56 (35)	1 (1-2)	177 (26)	0.06 (39)	0.06 (31)	4.5 (2.5)
30 (SPRINT Phase I)	5	57 (49)	1(1-2)	200 (28)	0.06 (59)	0.06 (53)	7.0 (3.9)
25 (SPRINT Phase II)	50	54 (60)	1.5 (0.5-6)	169 (29)[d]	0.07 (28)	0.08 (24)	NC
25 (Study 13)	12	55 (49)	1.5 (1.4-3.1)	189 (24)[d]	0.07 (18)	0.08 (16)	NC

[a] Geometric mean, GCV% geometric coefficient of variation

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

[d] AUC_{0-12}

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; CL/F　Apparent clearance; MPR　Metabolite to parent ratio; N　Number of subjects enrolled to the study; SD　Standard deviation; $t_{½}$　Half-life; t_{max}　Time to reach maximum concentration; Vss/F　Apparent volume of distribution.

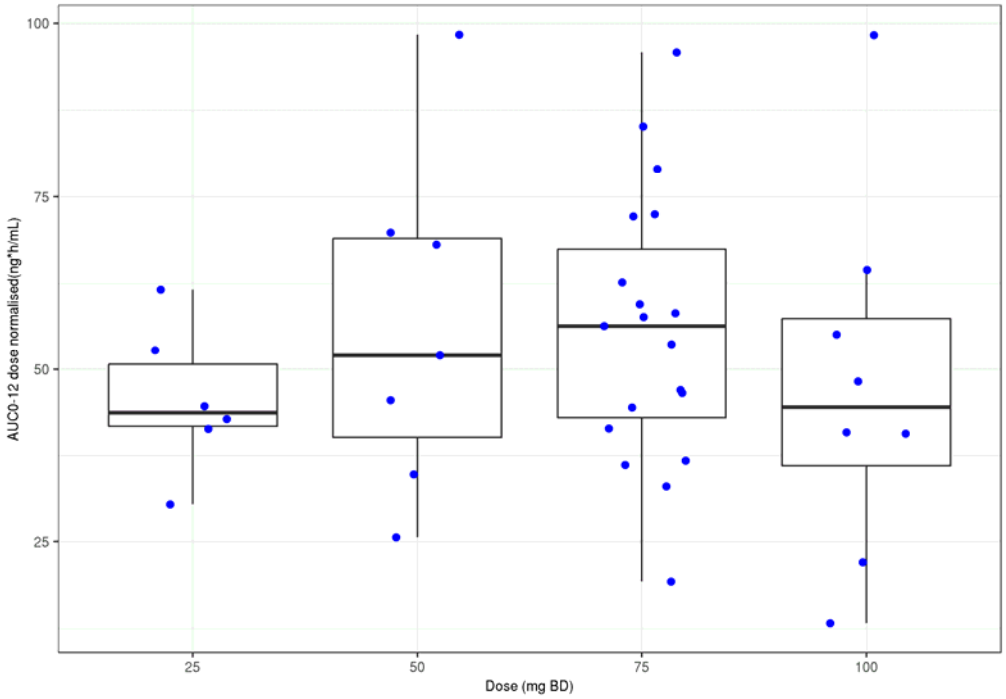
Source: Table 11.2.3.2.3, SPRINT Phase I CSR; Table 11.2.5.2.3, SPRINT Phase II CSR; Table 14.2.9.2.3, D1346C00013 CSR.

2.7.2.3.2.5　用量比例性

成人患者（D1532C00005 試験）における単回投与時のセルメチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-12}）は、視覚的な比較において 25～100 mg の用量範囲内でほぼ用量に比例すると考えられた（図 7 及び図 9）。このことは、健康成人被験者において 25～75 mg の用量範囲内で用量比例性が認められたことと一致している。小児患者（SPRINT 試験の第 I 相パート）では、20 mg/m^2 から 25 mg/m^2 への増量によってセルメチニブの曝露量（AUC）は 1.19 倍に増加し、25 mg/m^2 から 30 mg/m^2 及び 20 mg/m^2 から 30 mg/m^2 への増量でそれぞれ 1.09 倍及び 1.3 倍に AUC が増加し、小児患者でもほぼ用量に比例した増加がみられた。SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の AUC_{0-12} を図 10 に示す。

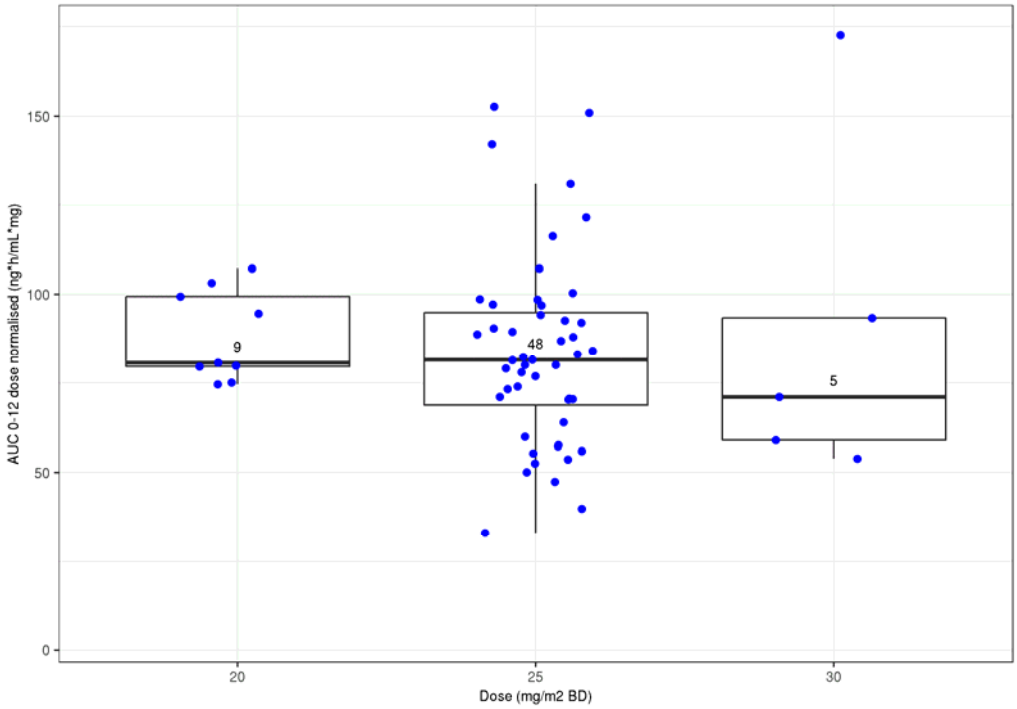
小児患者（SPRINT 試験の第 I 相パート）における曝露量の大きなばらつき及び狭い用量範囲も考慮すると、セルメチニブの体内動態は概ね用量比例的であるとみなすことができる。したがって吸収過程及び消失過程は、成人集団と小児集団のいずれにおいても検討した用量範囲内では飽和しないことが示唆される。

図 9　　成人患者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した $AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL) の個別値（D1532C00005 試験）



Source: Appendix 12.2.6.1.2; D1532C00005 CSR.

図 10　　小児患者にセルメチニブを単回投与時の用量補正した $AUC_{0\text{-}12}$ (ng·h/mL) の個別値（SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート）



Source: Appendix 12.2.10.4, SPRINT Phase I CSR; Appendix 12.2.12.4, SPRINT Phase II CSR.

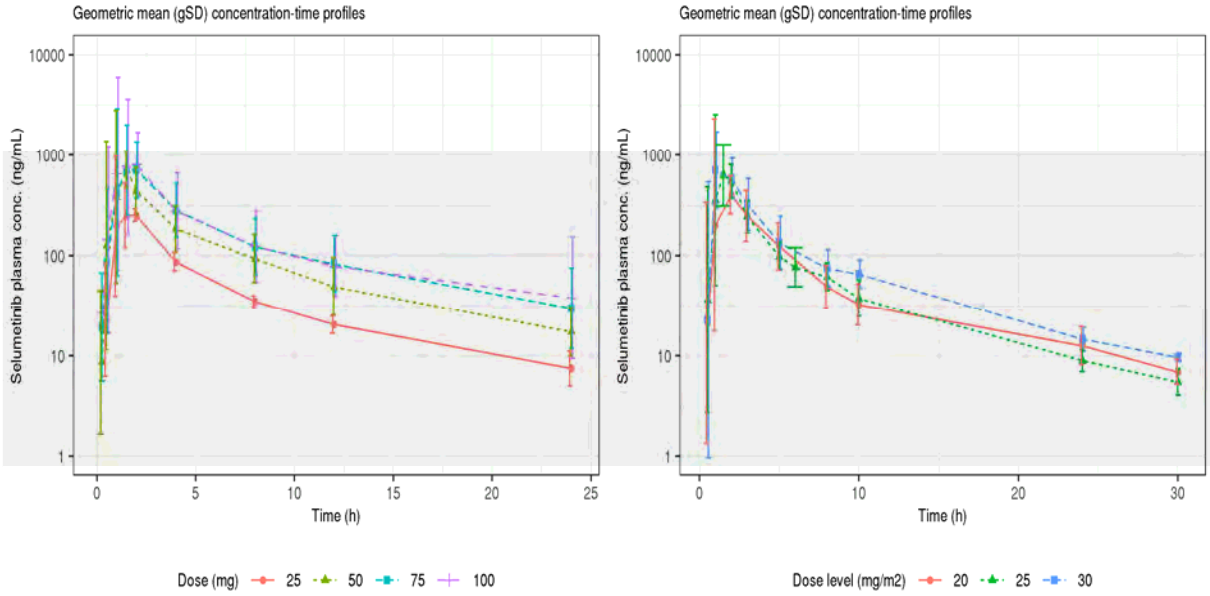
2.7.2.3.2.6　単回投与

成人患者（D1532C00005 試験）及び小児患者（SPRINT 試験）における初回投与後の血漿中セルメチニブ濃度推移を図 11 に示す。

健康成人被験者、進行癌成人患者及び小児患者における BSA 及び用量で補正した AUC 及び C_{max} を図 12 及び図 13 にそれぞれ示す。各集団の AUC 及び C_{max} は対応する投与レベルにおいて一貫して同程度の範囲内であった。

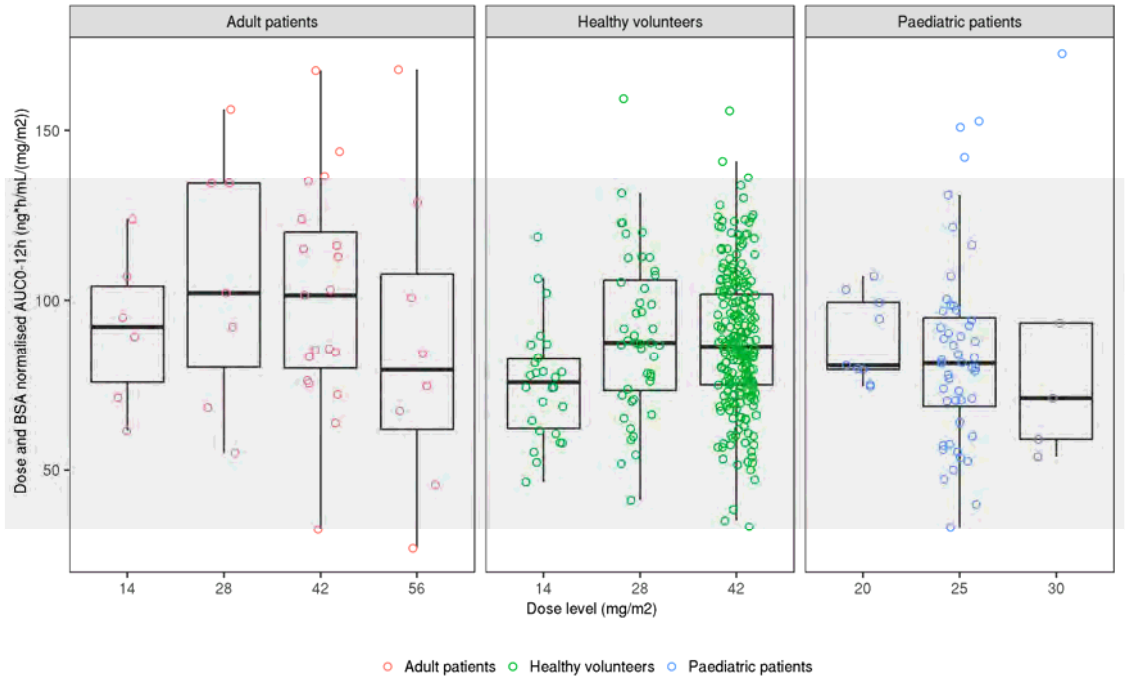
患者を対象とした試験で得られた曝露量の個体間変動は比較的大きく、C_{max} 及び AUC の GCV はそれぞれ 28%～94%及び 23%～53%であった。健康成人被験者での個体間変動は患者よりやや小さく、C_{max} 及び AUC の GCV はそれぞれ 33%～48%及び 20%～33%であったが、これは試験条件の違いから予期された結果である。小児患者に 25 mg/m^2 を投与したときの AUC 及び C_{max} の個体間変動は、SPRINT 試験の第 II 相パートでそれぞれ 35%及び 62%、D1346C00013 試験でそれぞれ 24%及び 53%であった。以上の集団の全てにおいて、AUC の個体間変動は概して C_{max} の変動よりも小さかった。

図 11　　セルメチニブを単回投与時の血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示、D1532C00005 試験［左、成人患者］及び SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート［右、小児患者］）



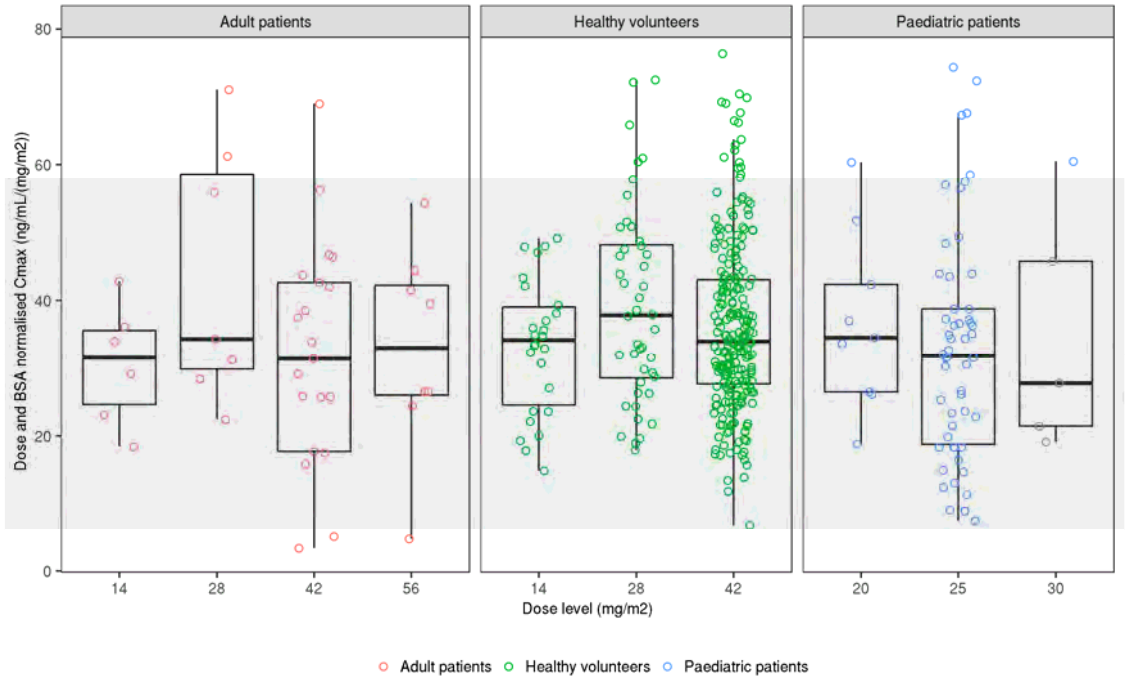
Source: Appendix 12.2.6.1.1: D1532C00005 CSR; Source: Appendix 12.2.10.2 SPRINT Phase I CSR.

図 12　　セルメチニブを単回投与時の BSA 及び用量補正した AUC_{0-12} の個別値（D1532C00005 試験［成人患者］、健康成人被験者及び SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート［小児患者］）



Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4 D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, D1532C00077 CSR;　Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Appendix 16.2.6.6, D1532C00089 CSR, Appendix 12.2.6.1.2 D1532C00005 CSR; Appendix 12.2.10.4, SPRINT Phase I CSR; Appendix 12.2.12.4, SPRINT Phase II CSR.
File source: healthy_subject_NCA.csv , Overview_AZD6244_parameters_[redacted]_stdy5.csv, D1532C00057Ph1_SADPKparams_v1.xls and D1532C00057Ph2_MDPKparams_v1.xls at: ¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

図 13　　セルメチニブを単回投与時の BSA 及び用量補正した C_{max} の個別値（D1532C00005 試験［成人患者］、健康成人被験者及び SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パート［小児患者］）



Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4 D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR; Table 11.2.9, D1532C00077 CSR;　Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Appendix 16.2.6.6, D1532C00089 CSR, Appendix 12.2.6.1.2 D1532C00005 CSR; Appendix 12.2.10.4, SPRINT Phase I CSR; Appendix 12.2.12.4, SPRINT Phase II CSR.
File source: healthy_subject_NCA.csv , Overview_AZD6244_parameters_[redacted]_stdy5.csv, D1532C00057Ph1_SADPKparams_v1.xls and D1532C00057Ph2_MDPKparams_v1.xls at: ¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

2.7.2.3.2.7　　反復投与

成人患者（D1532C00005 試験、Day 8）及び小児患者（SPRINT 試験の第 II 相パート層 1、Day 28）に反復投与時の血漿中セルメチニブ濃度の幾何平均値の推移を図 14 に示す。成人患者及び小児患者におけるセルメチニブの薬物動態パラメータを表 13 に示す。なお、小児患者における反復投与後の血漿中濃度の最終測定時点は 6 時間である。

小児患者における反復投与後の曝露量は成人患者と同程度であった。セルメチニブの AUC_{0-6} は、小児患者への 25 mg/m^2 投与時で 1958 ng·h/mL（SPRINT 試験の第 II 相パート）及び 2396 ng·h/mL（D1346C00013 試験）であり、成人患者への 50 mg（約 28 mg/m^2）投与時では 2343 ng·h/mL であった。これらの用量では、成人患者での $C_{max,ss}$ は 987 ng/mL であり、小児患者ではやや低く 798 ng/mL（SPRINT 試験の第 II 相パート）及び 869 ng/mL（D1346C00013 試験）であった。

成人患者及び小児患者に 1 日 2 回投与する場合、$t_{½}$に基づいて、投与開始後 3 日目には定常状態に達すると予測される。D1532C00005 試験では、単回投与後（Day 1）の AUC は 1 日 2 回反復投与後（Day 8）と同程度で、それらの AUC の比（Day 8/Day 1）は約 1.2～1.5 であり、$t_{½}$に基づく予測と一貫していた。小児患者における C_{max} 及び AUC_{0-6} の比（Day 27/Day 1［SPRINT 試験の第 II 相パート］及び Cycle 2 Day 1/ Cycle 1 Day 1［D1346C00013 試験］）は約 1.1 及び約 1.2～1.3 であり、反復投与によるセルメチニブの累積はわずかであった。

成人患者におけるセルメチニブの CL_{ss}/F の平均値は、全用量を通じて約 16.7～23 L/h と低かった。小児患者では得られた薬物動態評価用サンプルが限られていたため、CL_{ss}/F を算出できなかった。

曝露量の個体間変動（CV）については、D1532C00005 試験における 75 mg 投与後の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-12,ss}$ はそれぞれ 27%～41%及び 15%～55%、小児患者における $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-6,ss}$ はそれぞれ 52%及び 41%（SPRINT 試験の第 II 相パート）並びに 54%及び 40%（D1346C00013 試験）であった。

表 13　　成人患者及び小児患者にセルメチニブを反復投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ

Study/ Dose	Number of patients	$AUC_{0-12,ss}$ (ng·h/mL) (CV%)[a]	$C_{max,ss}$ (ng/mL) (CV%)[a]	$t_{max,ss}$ (h) (range)[b]	Rac C_{max} (CV%)[a]	Rac AUC (CV%)[a]
Study 05/ 25 mg	6	1515 (15)	458 (27)	1.28 (1-2)	1.2 (40)	1.3 (37)
Study 05/ 50 mg	7	3381 (43)	987 (34)	1.5 (1-4)	1 (34)	1.3 (0.1)
Study 05/ 75 mg	7	5448 (42)	1439 (29)	1.5 (1-4)	1.2 (65)	1.2 (30)
Study 05/ 100 mg	8	4758 (55)	1365 (41)	1.6 (1-4)	1 (127)	1.5 (28)
SPRINT/ 25 mg/m^2	45	1958 (41)[c]	798 (52)	1.5 (0.2-3.2)	1.1 (54)	1.2 (38)
Study 13/ 25 mg/m^2	11	2396 (40)[c]	869 (54)	1.5 (0.4-2.9)	1.1 (34)	1.3 (17)

[a] Geometric mean, GCV% geometric coefficient of variation

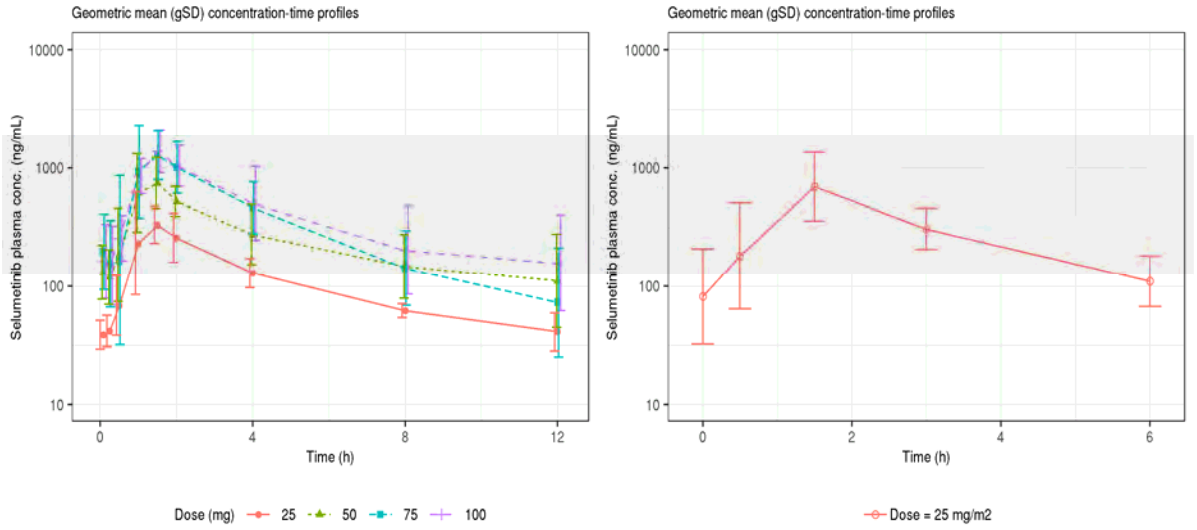
[b] Median (range)

[c] AUC_{0-6}

AUC_{ss} Area under the plasma concentration time curvea at steady state; $C_{max,ss}$ Maximum plasma concentration at steady state; $t_{max,ss}$ Time to reach maximum concentrationat steady state; Rac Accumulation ratio.

Data source: Table 11.2.1.2.1, D1532C00005 CSR; Table 11.2.5.2.2, SPRINT Phase II CSR; Table 14.2.9.2.2, D1346C00013 CSR.

図 14　　セルメチニブを反復投与時の血漿中セルメチニブ濃度推移（幾何平均値、片対数表示、D1532C00005 試験［左、成人患者］及び SPRINT 試験の第 II 相パート［右、小児患者］）



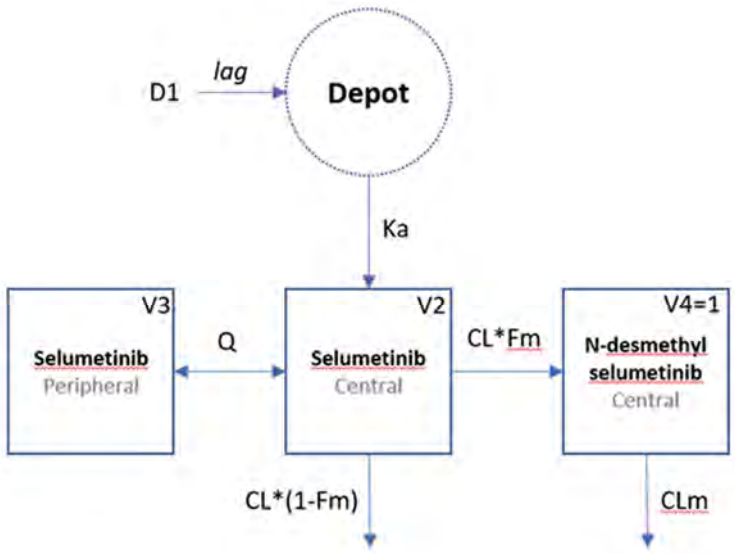
Source: Appendix 12.2.6.1.1: D1532C00005CSR; Appendix 12.2.12.2, SPRINT Phase II CSR.

2.7.2.3.3　健康成人被験者、成人患者及び小児患者を対象とした母集団薬物動態評価

セルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を説明するために、小児患者試験（SPRINT 試験）、成人患者試験（D1532C00005 試験及び D1532C00020 試験）及び健康成人被験者対象の 10 試験を含めた母集団薬物動態解析を行った（第 5 部 3.3.5.1 MS-01 解析参照）。セルメチニブの体内動態は、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でよく記述できた。また N-脱メチル体の血漿中濃度推移は、1-コンパートメントモデルを結合させることでよく記述できた。セルメチニブから N-脱メチル体への代謝は不可逆であると仮定した。

代謝物に関してセルメチニブから N-脱メチル体への代謝率（F_m）及び代謝物のクリアランス（CL_m）を推定した。最終モデルにおけるパラメータは高い精度でもって推定された（RSE<20%）。

図 15　　薬物動態モデルの概念図

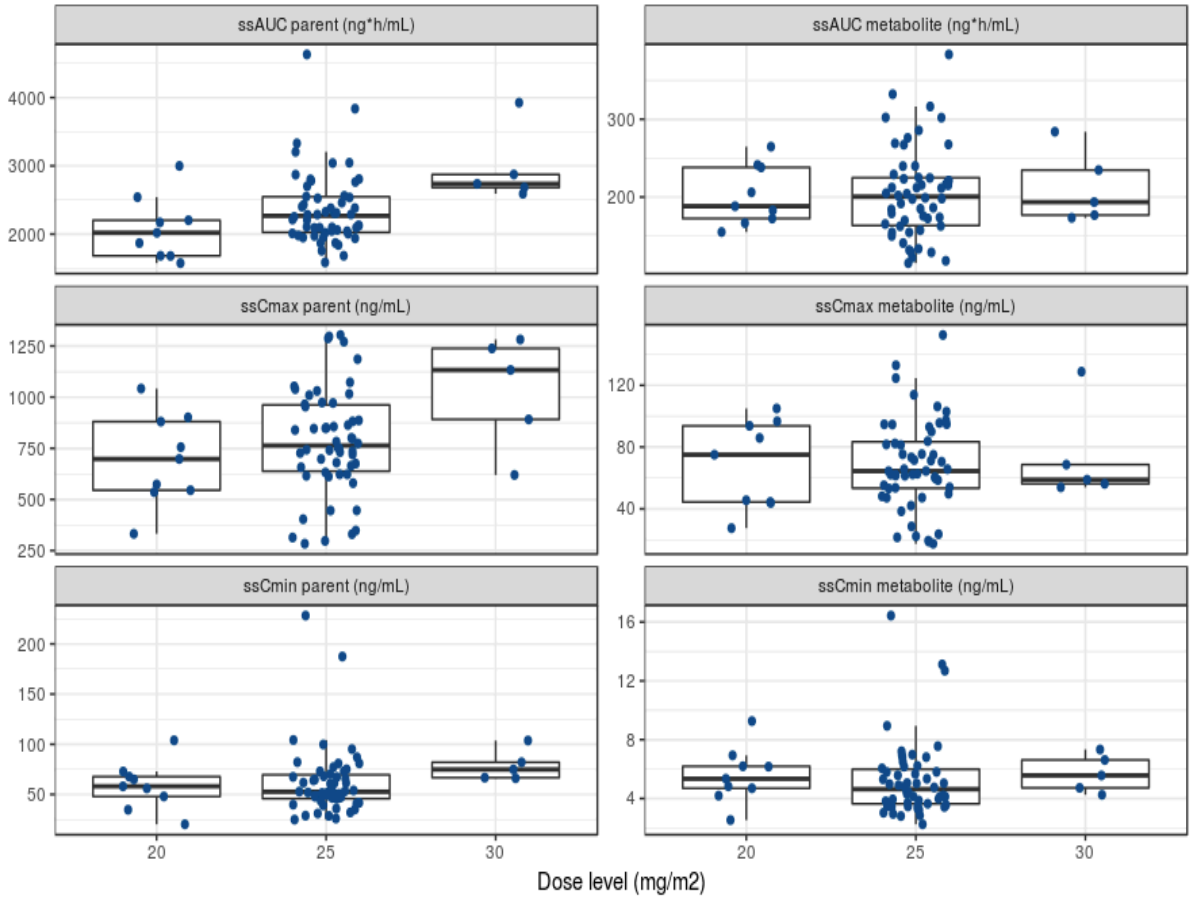


CL　Selumetinib clearance; CL_m　N-desmethyl selumetinib clearance; D_1　Duration of zero-order selumetinib absorption; Fm　Fraction metabolised; Ka　First-order selumetinib absorption rate constant; lag time in selumetinib absorption; Q　Inter-compartmental selumetinib clearance; V_2　Selumetinib volume of distribution of central compartment; V_3　Selumetinib volume of distribution of peripheral compartment; V_4　N-desmethyl selumetinib volume of distribution of central compartment.
Source: Figure 2 of the Population PK Report (MS-01).

CL、V2、Q、V3、D1、Ka 及びラグ時間の母集団平均（個体間変動、CV%）は、それぞれ 11.2 L/h（28%）、29.1 L（43%）、8.8 L/h（定義せず）、55.8 L（16%）、0.74 h（定義せず）、3.4 h^{-1}（151%）及び 0.24 h（定義せず）と推定された。また、F_m 及び CL_m の母集団平均（個体間変動、CV%）は、それぞれ 0.075（44%）及び 12.7 L/h（定義せず）と推定された。母集団薬物動態モデルから推定された AUC、C_{max} 及び C_{min} を図 16 に示す。ノンコンパートメント解析から算出されたセルメチニブ 25 mg/m^2 投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体の $C_{max,ss}$（中央値）はそれぞれ 794 及び 54 ng/mL であった。一方、SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パートの小児におけるモデル予測値はそれぞれ 751 及び 64 ng/mL であった。

本母集団薬物動態解析で評価された内因性及び外因性共変量については 2.7.2.3.4 項及び 2.7.2.3.5 項で考察する。

図 16　　SPRINT 試験の小児患者におけるセルメチニブ 20、25 及び 30 mg/m^2 投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ のモデル予測値



AUC_{ss}　Area under the plasma concentration-time curve over the 12-hour dosing interval at steady state; nN　nanomolar; $C_{max,ss}$　Maximum concentration over the 12-hour dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$　Minimum concentration over the 12-hour dosing interval at steady state.
Source: Figure 8 of the Population PK Report (MS-01)

2.7.2.3.4　セルメチニブの体内動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.4.1　人種

2.7.2.3.4.1.1　健康被験者

民族が曝露量に及ぼす影響は健康成人被験者を対象とした 10 試験の併合データを用いて評価した。欧米人（白人及び黒人）の薬物動態データは D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験及び D1532C00085 試験から、アジア人の薬物動態データは D1532C00086 試験からそれぞれ得た。D1532C00086 試験には日本人、中国人、フィリピン人、マレー人、マレーシア人、モルジブ人、シンガポール人、タイ人、ベトナム人、インド人及びパキスタン人の合計 72 例を組み入れた。これら試験はデザインや目的が異なるため、セルメチニブ

の投与量も異なっている（25、35、50 及び 75 mg）。また、異なる民族においては体重も異なる。したがって、用量及び体重で補正した AUC 及び C_{max} を指標として各試験の結果を比較した。それらの幾何平均値及びその 95% CI を図 17 及び図 18 に示す。

セルメチニブの AUC 及び C_{max} をアジア人の健康成人被験者（中国人及び日本人、D1532C00086 試験）と欧米人の健康成人被験者（D1532C00066 試験）との間で比較した（表 14）。用量補正したセルメチニブの AUC 及び C_{max} は、中国人で欧米人に比べてやや高かった（約 1.4 倍）。しかしながら、体重又は BSA で補正した薬物動態パラメータの比較ではその差は十分に小さくなった。用量及び体重で補正した AUC 及び C_{max} の中国人／欧米人比はそれぞれ 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、日本人と欧米人との間にも曝露量（AUC 及び C_{max} の平均値）に差が認められ、日本人における AUC 及び C_{max} は欧米人の約 1.6～1.8 倍、体重又は BSA で補正した場合で約 1.4～1.7 倍であった。

表 14　　セルメチニブ単回投与時の曝露量の民族間比較

PK parameters Geomean (CV%)	Japanese[a] (N=27)	Chinese[b] (N=7)	Western[c] (N=52)	Geometric mean ratio	
				J/W (90% CI)	C/W (90% CI)
AUC/Dose (h*ng/mL/mg)	85 (21)	73 (11)	51 (29)	1.65 (1.52, 1.79)	1.40 (1.22, 1.61)
AUCweight,norm[d] (h*ng/mL/mg*kg)	5680 (22)	4830 (16)	3950 (28)	1.42 (1.30, 1.54)	1.19 (1.03, 1.38)
AUCBSA,norm[e] (h*ng/mL/mg*m^2)	153 (20)	131 (13)	99 (28)	1.52 (1.41, 1.64)	1.29 (1.13, 1.47)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	28.7 (36)	21.7 (39)	15.5 (43)	1.81 (1.60, 2.06)	1.38 (1.11, 1.73)
C_{max},weight,norm (ng/mL/mg*kg)	1920 (38)	1430 (40)	1210 (44)	1.56 (1.38, 1.77)	1.17 (0.92, 1.48)
C_{max},BSA,norm (ng/mL/mg*m^2)	51.6 (36)	38.7 (39)	30.2 (43)	1.67 (1.48, 1.89)	1.26 (1.01, 1.59)

[a] Japanese HVs from Study 86

[b] Chinese (by ethnicity) HVs from Study 86

[c] Western HVs from Study 66

[d] Body weight normalised AUC: $AUC_{weight,norm}$ =AUC/Dose*BW

[e] BSA normalised AUC: $AUC_{BSA,norm}$=AUC/Dose*BSA

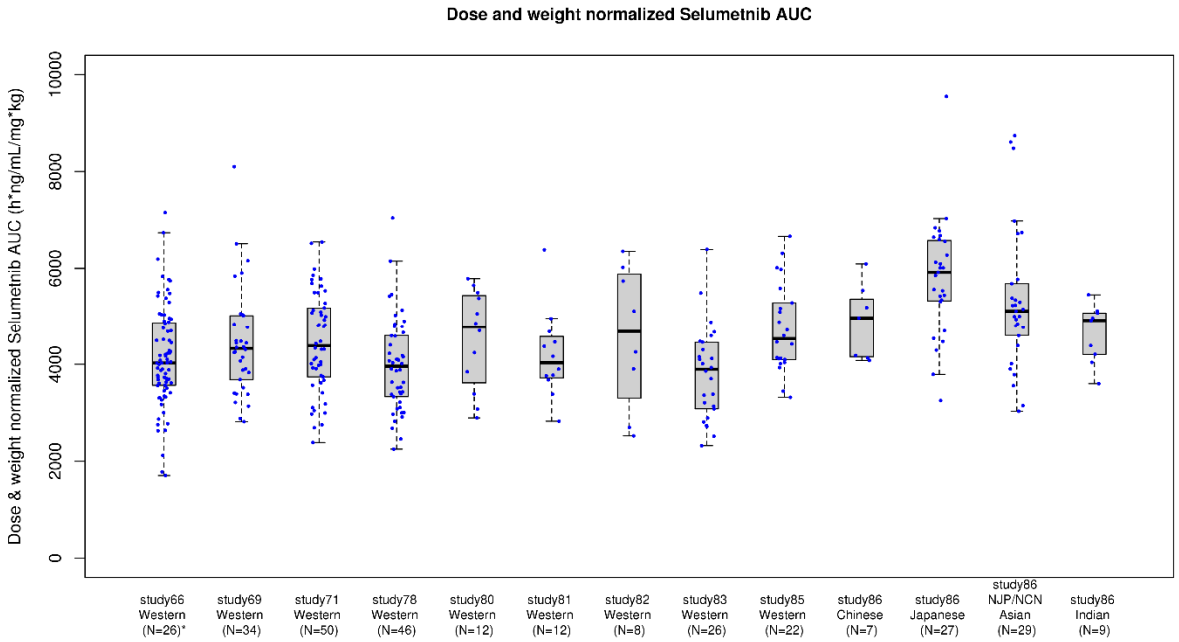
J/W　Japanese to Western ratio; C/W　Chinese to Western ratio.

Source: Table 11.2.2.1, D1532C00066 CSR; Table 11.2.2.1, D1532C00086 CSR.

File source: healthy_subject_NCA.csv at:
¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

補正した AUC 及び C_{max} の中央値は欧米人を対象とした試験の間で異なっていたものの、曝露量の分布は各試験で同様であった。中国人の補正した AUC 及び C_{max} の中央値は欧米人と同程度であり、個々の値の分布も欧米人の分布の範囲内であった。日本人の補正した AUC 及び C_{max} の中央値は欧米人よりも高かったものの、個々の値の分布は欧米人の分布と概して重なっていた。

図 17　　用量及び体重で補正した AUC（各臨床薬理試験）

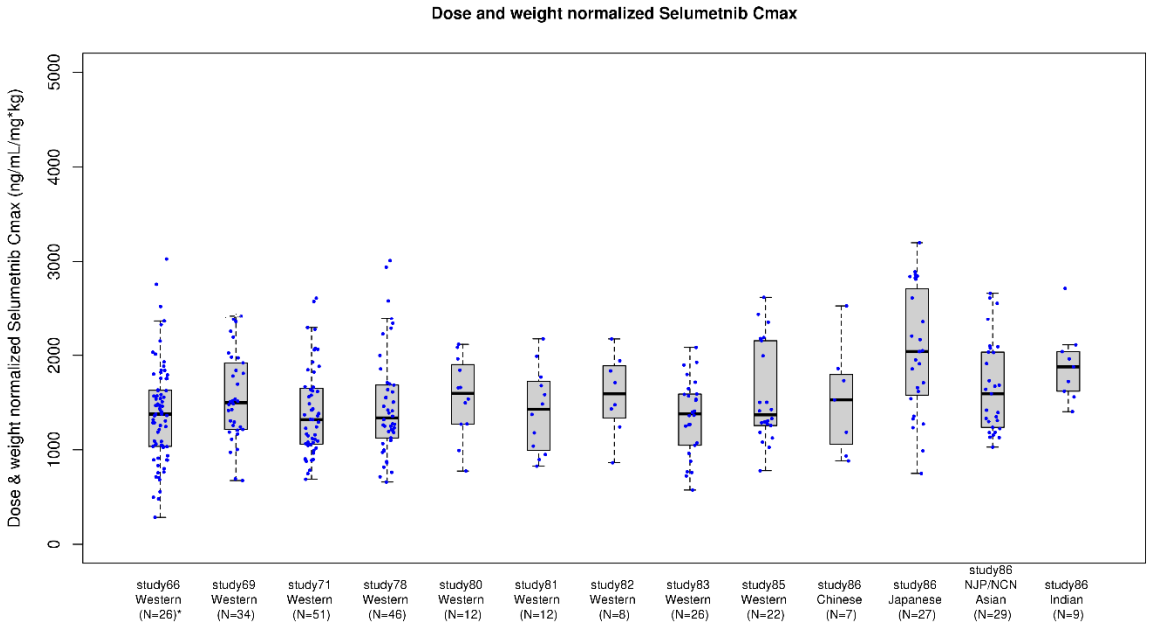


NJP　Non-Japanese; NCN　Non-Chinese.

Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR;　Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Listing 12.2.6.1 D1532C00086 CSR.

File source: healthy_subject_NCA.csv at ¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

図 18　　用量及び体重で補正した C_{max}（各臨床薬理試験）



NJP　Non-Japanese; NCN　Non-Chinese.

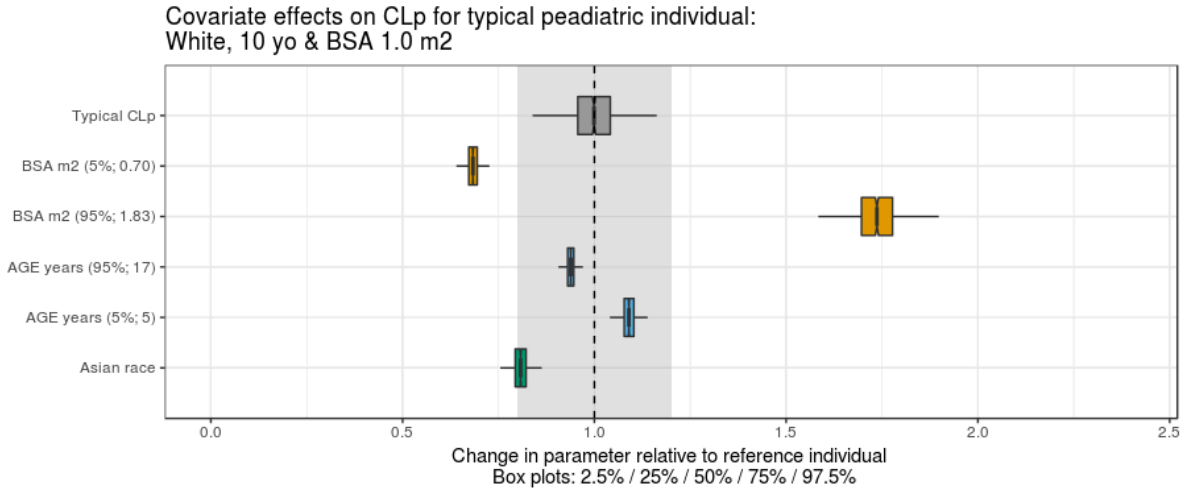
Source: Appendix 12.2.6.3, D1532C00066 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00069 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00071 CSR;　Appendix 12.2.6.4, D1532C00078 CSR; Appendix 12.2.6.7 and Appendix 12.2.6.8 D1532C00080 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00081 CSR; Appendix 12.2.6.4, D1532C00082 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00083 CSR; Appendix 12.2.6.5, D1532C00085 CSR; Listing 12.2.6.1 D1532C00086 CSR.

File source: healthy_subject_NCA.csv at ¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_figures_272¥SourceData

加えて、母集団薬物動態解析（MS-01 解析）の結果から人種（アジア人/非アジア人）は CL との関連、すなわち AUC との関連が示された。アジア人成人（年齢 29 歳、BSA 1.8 m^2）における CL への影響は、非アジア人小児（10 歳、1 m^2）と同程度で、20%未満であった。曝露-反応解析から小児患者におけるセルメチニブ 25 mg/m^2 投与時の曝露量観測値の 80～125%の変化はセルメチニブのリスク／ベネフィットに影響する可能性が低いと考えられ、用量調節は不要である（2.7.2.3.6 項参照）。

それゆえ、小児患者に BSA 換算用量を投与した場合、セルメチニブの曝露量に認められている人種差は臨床的意義がない可能性が高いと期待される。小児患者における人種差は次項で更に考察する。

図 19　　セルメチニブのクリアランスに及ぼす共変量の影響



The grey-shaded area represents a covariate impact of ±20%.　The boxplots represent the uncertainty distributions of the parameter estimated for the typical individual (grey) or the uncertainty distributions of the impact of a certain covariate on an otherwise typical paediatric individual based on sprint (colours).　All values are divided by the point estimate for the typical paediatric individual.

BSA Body surface area; CLp Clearance parent.

Data source: Figure 7 of the Population PK Report (MS-01).

2.7.2.3.4.1.2　小児患者

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、及び当該 2 試験のデータのみを用いた母集団薬物動態解析（MS-06 解析）を実施した。

当該 2 試験から得られた薬物動態パラメータは概して同程度であった。本申請における申請用法及び用量である 25 mg/m^2 で単回投与時のセルメチニブの C_{max} 及び AUC_{0-12} の比（D1346C00013 試験／SPRINT 試験第 II 相パート層 1）は 1.07 及び 1.26 であったが（表 15）、これら曝露量は十分に重複した分布を示し（図 20）、曝露量と有効性又は安全性との間に明確な関係も認められなかったことから（2.7.2.3.6 項及び 2.7.2.3.7 項）、この差に臨床的な意義はないと考えられた。

表 15　　セルメチニブ単回投与時の曝露量の民族間比較（小児患者、ノンコンパートメント解析）

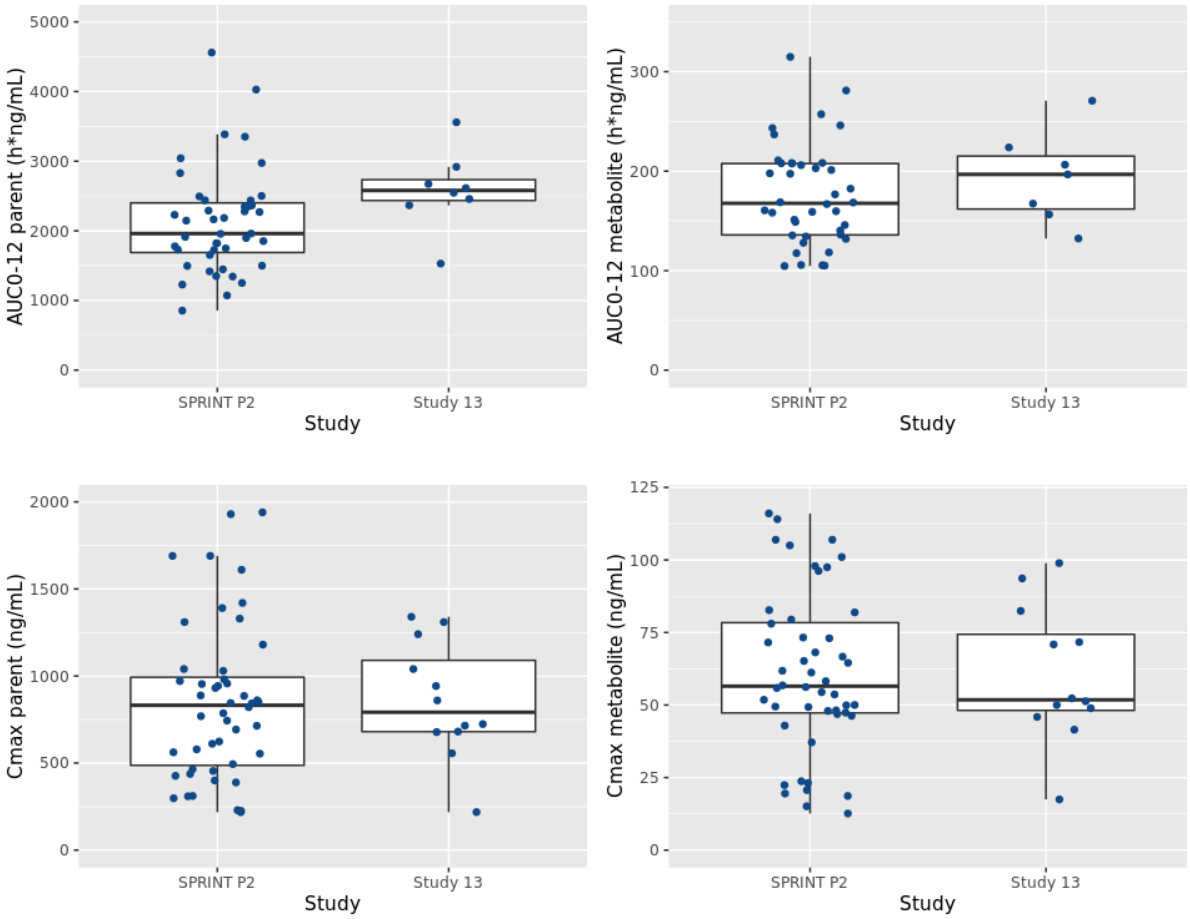
PK parameters Geomean (CV%)	D1346C00013 (N=12)	SPRINT (N=50)	Geometric mean ratio (90% CI) D1346C00013 / SPRINT
Selumetinib $AUC_{0\text{-}12}$ (h*ng/mL)	2523 (24)	2009 (35)	1.26 (1.02, 1.55)
Selumetinib C_{max} (ng/mL)	783 (53)	731 (62)	1.07 (0.79, 1.45)
N-desmethyl selumetinib $AUC_{0\text{-}12}$ (h*ng/mL)	189 (24)	169 (29)	1.12 (0.92, 1.35)
N-desmethyl selumetinib C_{max} (ng/mL)	55 (49)	54 (60)	1.03 (0.77, 1.38)

AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration.

Source: Table 11.2.5.2.1 and Table 11.2.5.2.3, SPRINT Phase II CSR; Table 14.2.9.2.1 and Table 14.2.9.2.3, D1346C00013 CSR.

File source: D1346C00013_all¥pp.xpt and D1532C00057_P2¥pp.xpt at: ¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_NF1_Japan¥_JCTD¥SourceData

図 20　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び D1346C00013 試験の曝露量の分布（ノンコンパートメント解析）



AUC　Area under the plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration.
Source: Table 11.2.5.2.1 and Table 11.2.5.2.3, SPRINT Phase II CSR; Table 14.2.9.2.1 and Table 14.2.9.2.3, D1346C00013 CSR.
File source: D1346C00013_all¥pp.xpt and D1532C00057_P2¥pp.xpt at: ¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥poppk_20[redacted]_NF1_Japan¥_JCTD ¥SourceData

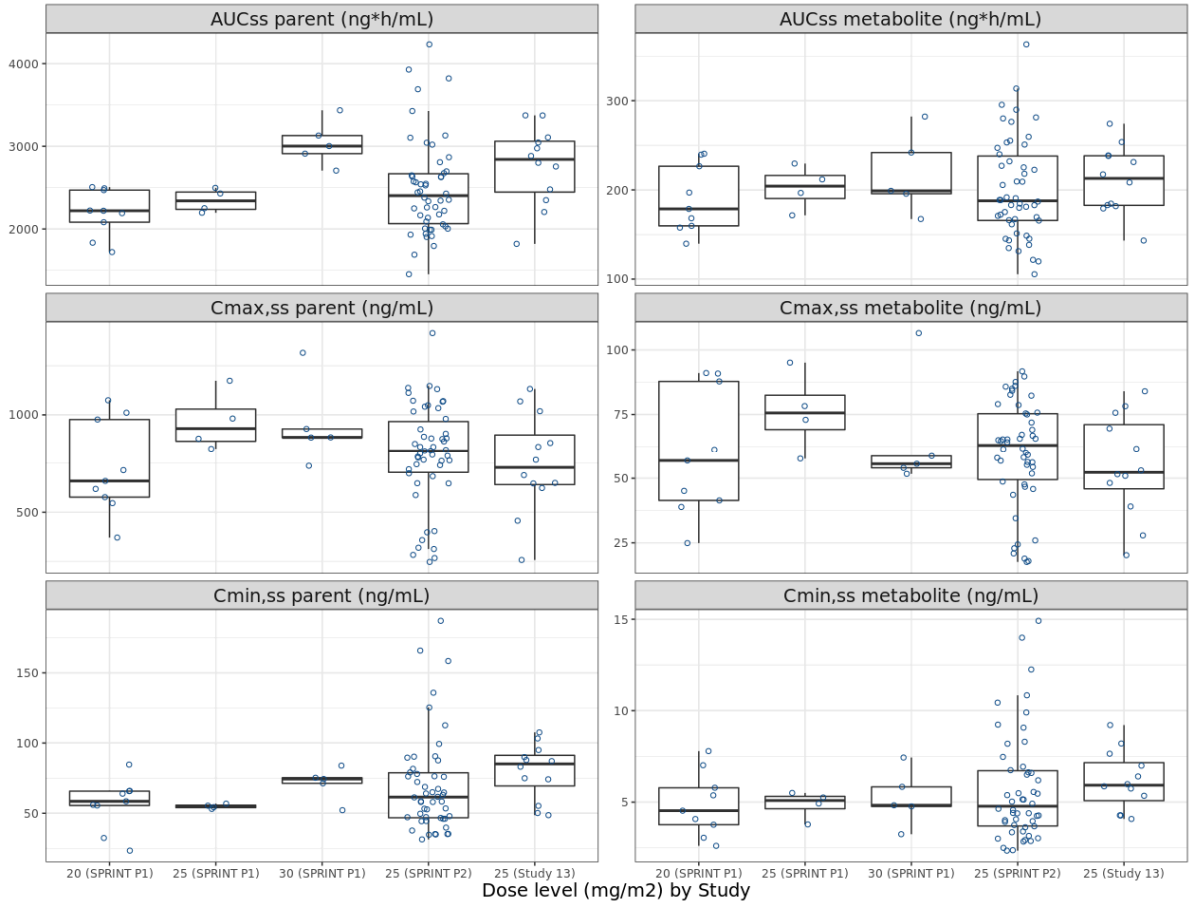
NF1 小児患者を対象とした当該 2 試験のデータのみを用いた母集団薬物動態解析（MS-06 解析）における最終モデルの構造は MS-01 解析と同一であり（図 15）、CL、V2、Q、V3、D1、Ka 及びラグ時間の母集団平均（個体間変動、CV%）は、それぞれ 7.06 L/h（23%）、15.1 L（定義せず）、4.28 L/h（定義せず）、32.7 L（46%）、0.591 h（定義せず）、4.91 h^{-1}（170%）及び 0.316 h（58%）と推定された。また、F_m は MS-01 解析の最終モデルの値（0.075）に固定し、CL_m の母集団平均（個体間変動、CV%）は 6.42 L/h（24%）と推定された。

健康成人及び成人癌患者のデータも含む MS-01 解析では、人種（アジア人/非アジア人）は CL に対する統計的に有意な共変量であったが、臨床的な意義はないと考えられた（アジア人で CL が 19%減少、影響が 20%未満）。一方、本解析に含まれた小児患者のデータからは、人種はいずれのパラメータに対しても有意な共変量とはならなかった。共変量探索過程において、有意な共

変量であった CL、V2 及び CL_m に対する BSA の影響が取り込まれた後における CL に対する人種の調整済み効果サイズは、日本人（D1346C00013 試験の患者）において外国人（SPRINT 試験の患者）に比べて CL が 10%～14%減少であり、統計的に有意ではなく、その影響の大きさも臨床的な意義の基準（20%）未満であった。人種の影響が小さく臨床的な意義の基準（20%）未満であったことは 2 つの母集団薬物動態解析で一貫しており、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者の集団において薬物動態の人種差に臨床的な意義はないことを支持していた。

母集団薬物動態モデルから推定された AUC、C_{max} 及び C_{min} を図 21 に示す。モデルにより推定したセルメチニブの AUC_{ss} の幾何平均値は D1346C00013 試験の患者において SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者に比べて 12%高かったが（p=0.0547、正確な Wilcoxon の順位和検定）、AUC_{ss} の分布のばらつきを考慮すると、この差に臨床的な意義はないと考えられた。

図 21　　SPRINT 試験及び D1346C00013 試験の患者における曝露量のモデル予測値



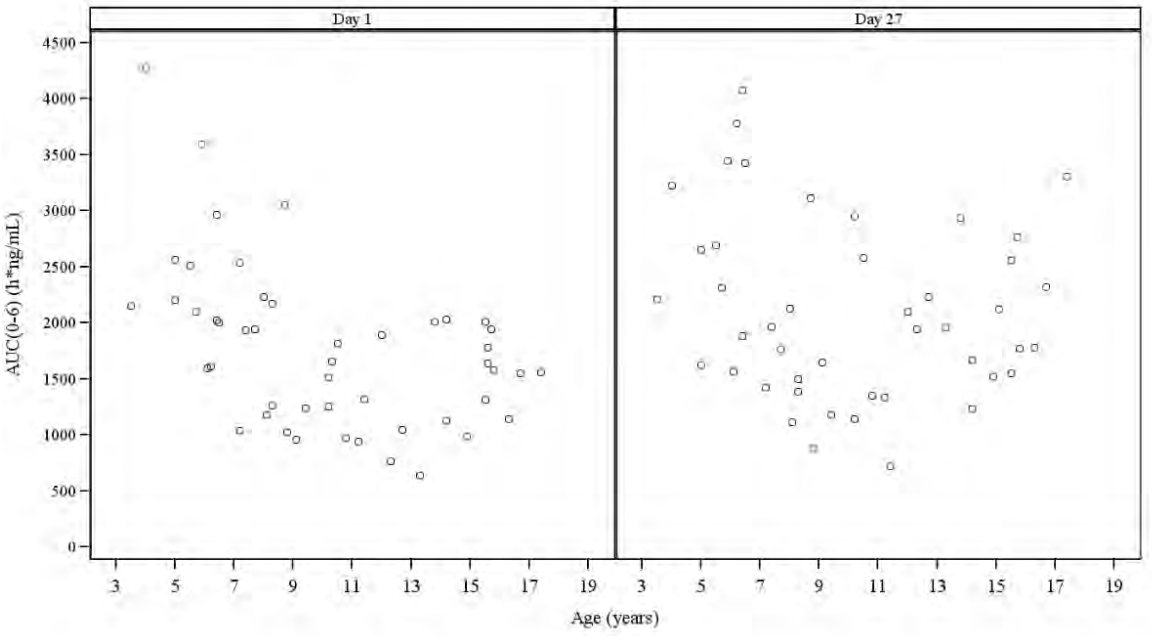
AUC_{ss}　Area under the plasma concentration-time curve over the 12-hour dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ Maximum concentration over the 12-hour dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$　Minimum concentration over the 12-hour dosing interval at steady state.
Source: Figure 8 of the Population PK Report (MS-06)

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、母集団薬物動態解析における共変量としてはその効果は小さく、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。

2.7.2.3.4.2　年齢

母集団薬物動態解析（MS-01 解析）における対象例の年齢幅は広く、3～79 歳であった。母集団薬物動態解析において、臨床的意義がないが、セルメチニブの曝露量にわずかな年齢の影響が示された。しかしながら、小児患者（年齢 3～18 歳）においては年齢と BSA が相関しており、BSA 換算用量での投与であったためにセルメチニブの曝露量への影響は小さく、臨床的意義がある可能性は低い（図 22）。

図 22　　年齢に対するセルメチニブの曝露量の散布図



Source: Figure 11.2.5.4.5 Sprint Phase II CSR

2.7.2.3.4.3　腎機能障害

D1532C00081 試験において、健康被験者及び ESRD の被験者にセルメチニブ 50 mg を投与した。血液透析が必要な者を ESRD に分類し、これら被験者では CrCL は算出しなかった。腎機能障害の程度は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CrCL を用いて分類した。

健康被験者及び ESRD の被験者における曝露量の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を図 23 に示す。ESRD の被験者における透析前後の曝露量についての結果を図 24 に示す。健康被験者及び ESRD の被験者における薬物動態パラメータを表 16 に示す。

表 16　　健康被験者及び ESRD の被験者（Period1：透析後、Period 2：透析前）における
セルメチニブの薬物動態パラメータ（D1532C00081 試験）

Parameter (units)	Normal (N=11)	Period 1 (N=12)	Period 2 (N=12)
AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	2620 (22)	1880 (36)	1560 (44)
AUC_u (ng·h/mL(GCV%))[a]	10.6 (23)	10.3 (20)	NA
C_{max} (ng/mL)(GCV%)[a]	863 (42)	725 (46)	507 (50)
$C_{max,u}$ (ng/mL)(GCV%)[a]	3.48 (43)	3.95 (35)	NA
t_{max} (h)(Range)[b]	1.5 (1-2.5)	1 (0.5-2.5)	1.5 (0.50-2)
$t_{½}$ (h)(SD)[c]	7.3 (2.9)	6.6 (1.78)	5.8 (2.1)
CL/F (L/h)(GCV%)[a]	19.1 (22)	26.6 (36)	32.2 (44)
CL_u/F (L/h)(GCV%)[a]	4740 (23)	4880 (20)	NA

[a] Geometric mean (GCV%) geometric coefficient of variation

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

Treatment Period 1: single 50 mg administration on day 1 after completion of a dialysis session.

Treatment Period 2: single 50 mg dose of selumetinib, 1 hour prior to the start of a dialysis session.

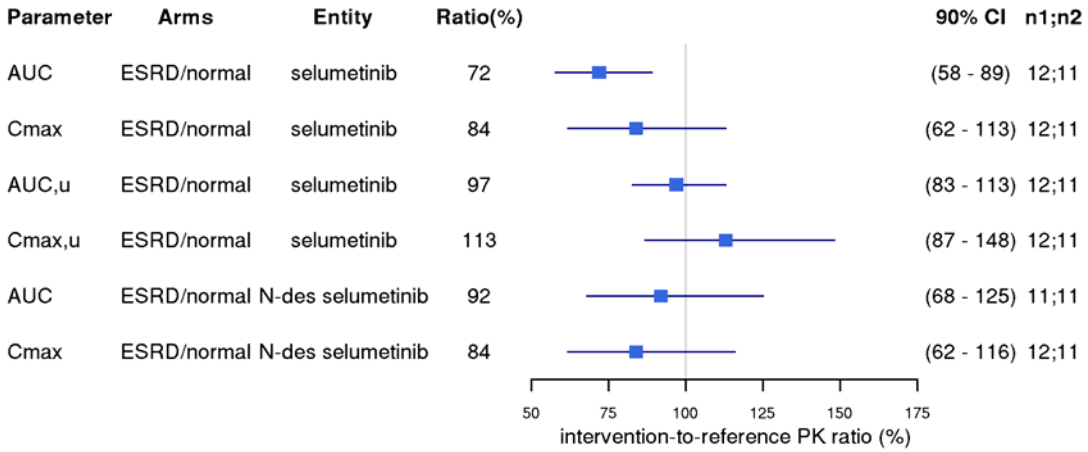
AUC　Area under the plasma concentration time curve; AUC_u　Area under the unbound plasma concentration time curve; C_{max}　Maximum plasma concentration; $C_{max,u}$　Maximum unbound plasma concentration; CL/F　Apparent clearance; CL_u/F　Unbound apparent clearance; GCV%　Geometric coefficient of variation; N　Number of subjects enrolled to the study; NA　Not applicable; SD　Standard deviation; $t_{½}$　Half-life; t_{max}　Time to reach maximum concentration.

Source: Table 11.2.4 (from Section 11.2) D1532C00081 CSR.

ESRD の被験者におけるセルメチニブの曝露量は健康被験者よりも小さく、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 71.89%（90% CI：58.20%～88.79%）及び 83.92%（90% CI：62.12%～113.37%）であった。

セルメチニブの血漿蛋白結合率の幾何平均値は、健康被験者では 99.6%と高く、ESRD の被験者では 99.5%とやや低下した（非結合形分率が約 35%増加）。また、セルメチニブの非結合形分率は時間及び濃度の影響を受けないと考えられた。

図 23　　健康被験者及び ESRD の被験者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の総濃度及び非結合形濃度に基づく AUC 及び C_{max}（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00081 試験）



Normal: CrCL >80 mL/min; single 50 mg administration of selumetinib on Day 1; ESRD: CrCL <30 mL/min, requiring haemodialysis, no CrCL calculation.　For ESRD subjects, only data from off dialysis (Period 1) was included in these analyses.

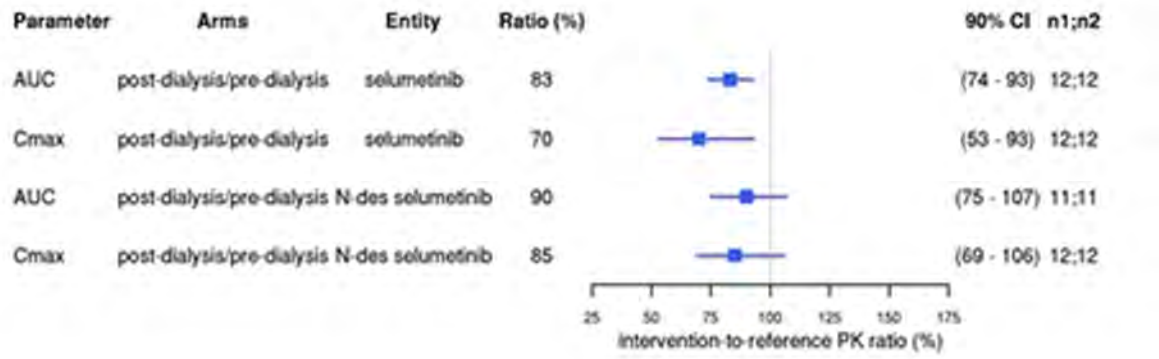
Results based on linear fixed effect analysis of variance model using the logarithm of AUC and C_{max} as the response variable and renal impairment group as a fixed effect.　A subject had CrCL of 70.99 mL/min the day prior to dosing (Day 1) and could not be included in the normal group.　This subject was excluded from the PK analysis set and all PK summaries.

AUC　Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_u　Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; $C_{max,u}$　Unbound maximum observed concentration in plasma; ESRD　End-stage renal disease; n1:n2　Number of subjects in each arm.

Source: Table 11.2.6, D1532C00081 CSR.

ESRD の被験者ではセルメチニブの非結合形分率が約 35%増加することにより、非結合形セルメチニブとしての曝露量は健康被験者及び ESRD の被験者で同程度となり、AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 97.1%（90% CI：83.4%～113.2%）及び 113.2%（90% CI：86.7%～148.0%）であった。ESRD の被験者における N-脱メチル体の AUC はセルメチニブの約 20%であり、健康被験者よりやや高かった。ESRD の被験者で曝露量の増加が認められなかったため、軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者については検討しなかった。

図 24　　ESRD の被験者（透析前後）におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC 及び C_{max}（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00081 試験）



ESRD: CrCL <30 mL/min, requiring haemodialysis
Treatment Period 1: single 50 mg administration on day 1 after completion of a dialysis session.
Treatment Period 2: single 50 mg dose of selumetinib, 1 hour prior to the start of a dialysis session.
Results based on linear fixed effect analysis of variance model using the logarithm of AUC and C_{max} as the response variable and period as a fixed effect.
AUC　Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; CrCL　Creatinine clearance; ESRD　End-stage renal disease; n1:n2　Number of subjects in each arm; LS　Least-squares.
Source: Table 11.2.10 (from Section 11.2) Clinical Study Report D1532C00081.

過量投与が発生した際に透析が有用な薬物除去手段となり得るかを検討するため、透析の 1 時間前にセルメチニブを投与した。その結果、総セルメチニブの曝露量は透析後にやや低下したが（AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 17%及び約 30%低下）、曝露量のばらつきは大きく、15%超の低下は 12 例中 7 例でのみ認められた。N-脱メチル体も同様の結果であった。透析液中で検出されたセルメチニブ及び N-脱メチル体は投与量の 0.922%及び 0.0889%であり、無視できる量であった。以上より、透析はセルメチニブ及び N-脱メチル体の除去に対してほとんど寄与しないと考えられた。

概して、セルメチニブは軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者並びに ESRD の被験者に対して用量調節せずに投与可能である。透析はセルメチニブの体内動態にほぼ影響せず、過量投与時の薬物除去手段としては有用でないと考えられる。

2.7.2.3.4.4　肝機能障害

D1532C00082 試験において、健康被験者及び軽度肝機能障害を有する被験者にはセルメチニブ 50 mg を、中等度肝機能障害を有する被験者にはセルメチニブ 50 又は 25 mg を、重度肝機能障害を有する被験者にはセルメチニブ 20 mg をそれぞれ投与した。肝機能障害の程度は Child-Pugh 分類を用いた。

各群の薬物動態パラメータを表 17 に示す。セルメチニブの用量補正した AUC_u 及び $C_{max,u}$ について、各群の個別値及び幾何平均値を図 25 に示す。セルメチニブの用量補正した AUC、C_{max}、

AUC_u 及び $C_{max,u}$ について、健康被験者群を基準とした曝露量の幾何最小二乗平均の比及びその 90% CI を図 26 に示す。

表 17　健康被験者並びに軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブの薬物動態パラメータ（D1532C00082 試験）

Parameter (units)	Selumetinib				N-desmethyl selumetinib			
	Normal N=8	Mild N=8	Moderate N=8	Severe N=8	Normal N=8	Mild N=8	Moderate N=8	Severe N=8
AUC_D (ng·hr/mL/mg)[a]	53.6 (37)	45.9 (39)	85.1 (38)	84.3 (20)	5.5 (42)	3.2 (45)	3.5 (68)	NA
AUC_u_D (ng·hr/mL/mg)[a]	0.184 (30)	0.127 (41)	0.259 (53)	0.583 (45)	0.045 (11)	ND	NA	NA
C_{max}_D (ng/mL/mg)[a]	18.9 (37)	14.8 (47)	23.6 (37)	18.5 (50)	1.81 (57)	0.80 (58)	0.55 (103)	0.17 (44)
$C_{max,u}$_D (ng/mL/mg)[a]	0.065 (32)	0.040 (55)	0.072 (51)	0.128 (73)	0.018 (29)	ND	NA	NA
t_{max} (h)[b]	1 (1-1.5)	1.25 (0.5-4)	1 (1-1)	1 (0.5-2)	1 (1-2)	1.5 (1-4)	1.25 (1-1.5)	2 (1.5-2)
$t_{½}$ (h)[c]	8.0 (1.9)	7.7 (2.3)	9.9 (2.6)	9.0 (1.3)	9.2 (3.3)	5.2 (1.5)	7.7 (2.9)	NA
CL/F (L/h)[a]	18.6 (37)	21.8 (39)	11.7 (46)	11.9 (20)	NA	NA	NA	NA
MPR AUC_{0-t}[a]	NA	NA	NA	NA	0.09 (44)	0.05 (59)	0.02 (159)	ND
MPR C_{max}[a]	NA	NA	NA	NA	0.09 (44)	0.05 (62)	0.02 (140)	0.007 (29)

[a] Geometric mean (GCV%)

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

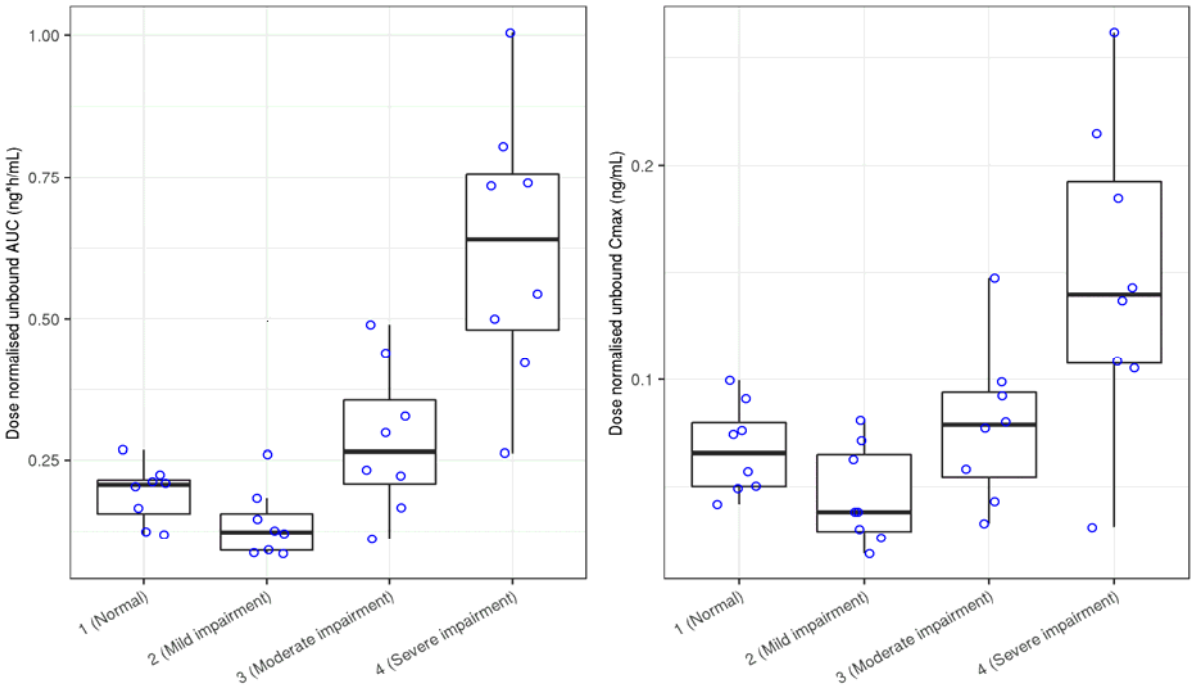
Dose normalised parameters summarise subjects dosed with both the 25 mg and 50 mg dose; other parameters summarise those of the 50 mg dose only.

Mild: (Child-Pugh A) single oral dose of 50 mg selumetinib; Moderate: (Child-Pugh B) 6 subjects received single oral dose of 50 mg and 2 subjects rseceived 25 mg selumetinib; Severe: (Child-Pugh C) single oral dose of 20 mg selumetinib; Normal: single oral dose of 50 mg selumetinib.

AUC_D Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose; C_{max}_D Maximum observed concentration in plasma divided by dose; AUC_u_D Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose; $C_{max,u}$_D Unbound maximum observed concentration in plasma divided by dose; CL/F Apparent clearance; GCV% Geometric coefficient of variation; MPR Metabolite to parent ratio; n Number of subjects; NA Not applicable; ND Not determined; SD Standard deviation; t_{max} Time to C_{max}; $t_{½}$ Terminal half-life.

Source: Table 11.2.3.1, Table 11.2.3.2, Table 11.2.4.1 and Table 11.2.4.2 (from Section 11.2) Study 82 CSR.

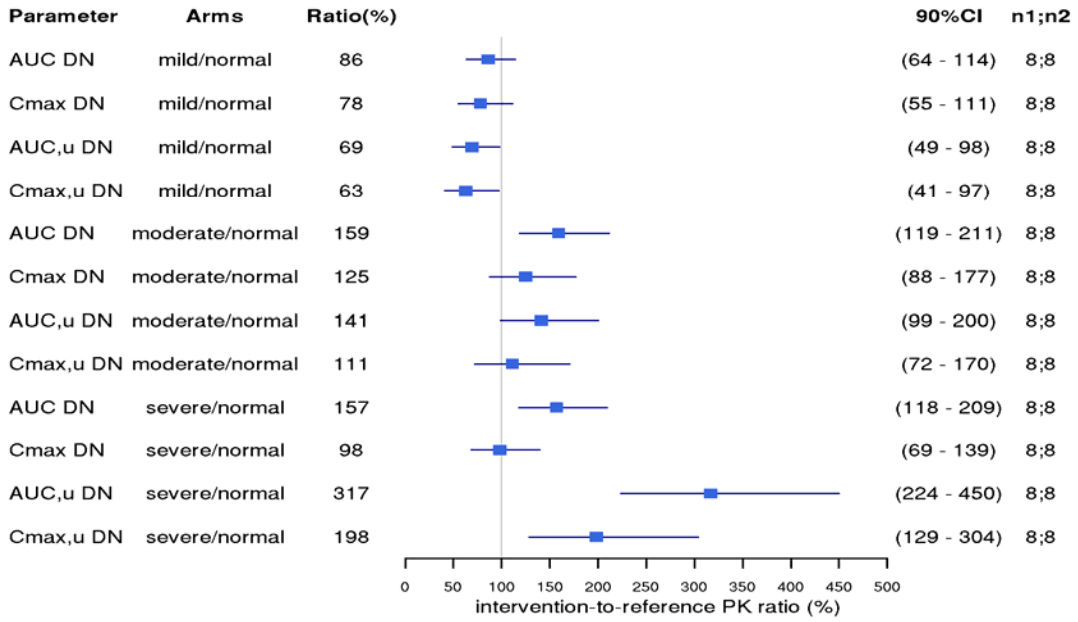
図 25　　健康被験者並びに軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブの用量補正した AUC_u 及び $C_{max,u}$（D1532C00082 試験）



Mild: (Child-Pugh A) single oral dose of 50 mg selumetinib; Moderate: (Child-Pugh B) 6 subjects received single oral dose of 50 mg and 2 subjects received 25 mg selumetinib; Severe: (Child-Pugh C) single oral dose of 20 mg selumetinib; Normal: single oral dose of 50 mg selumetinib.

Source: Appendix 12.2.6.4, Table 11.2.3.2, and Figure 11.2.2.3 and Figure 11.2.2.4 (from Section 11.2) D1532C00082 CSR.

図 26　　健康被験者並びに軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の総濃度及び非結合形濃度に基づく用量補正した AUC 及び C_{max}（幾何最小二乗平均の比及び 90% CI、D1532C00082 試験）



Results based on an analysis of variance model using the logarithm of parameters as the response variable and hepatic impairment group as a fixed effect.
Mild: (Child-Pugh A) single oral dose of 50 mg selumetinib; Moderate: (Child-Pugh B) 6 subjects received single oral dose of 50 mg and 2 subjects received 25 mg selumetinib; Severe: (Child-Pugh C) single oral dose of 20 mg selumetinib; Normal: single oral dose of 50 mg selumetinib.
Source: Table 11.2.8 (from Section 11.2) from D1532C00082 CSR.

CL/F 及び V_{ss}/F は、健康被験者及び軽度肝機能障害を有する被験者の値は健康成人被験者を対象とした他の試験で得られた値と同程度であったが、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者では低く（D1532C00082 試験の治験総括報告書を参照）、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者では用量補正した AUC、C_{max}、AUC_u 及び $C_{max,u}$ が健康被験者に比べて有意に増加した（表 17）。中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者における用量補正した AUC は健康被験者と比べて同程度に増加した（それぞれ 59%及び 57%増加）。一方で重度肝機能障害を有する被験者では非結合形分率が大幅に増加しており（約 100%増加）、用量補正した AUC_u は健康被験者に比べて大幅に増加した（200%超増加）。

セルメチニブの非結合形分率は、健康被験者並びに軽度又は中等度肝機能障害を有する被験者では同程度に低かった（それぞれ 0.00343、0.00277 及び 0.00295）。一方で重度の肝機能障害を有する被験者では健康被験者の約 2 倍に上昇しており（0.00691）、AUC_u 及び $C_{max,u}$ も高かった。健康被験者群を基準とした AUC 及び AUC_u の幾何最小二乗平均値の比を表 18 に示す。

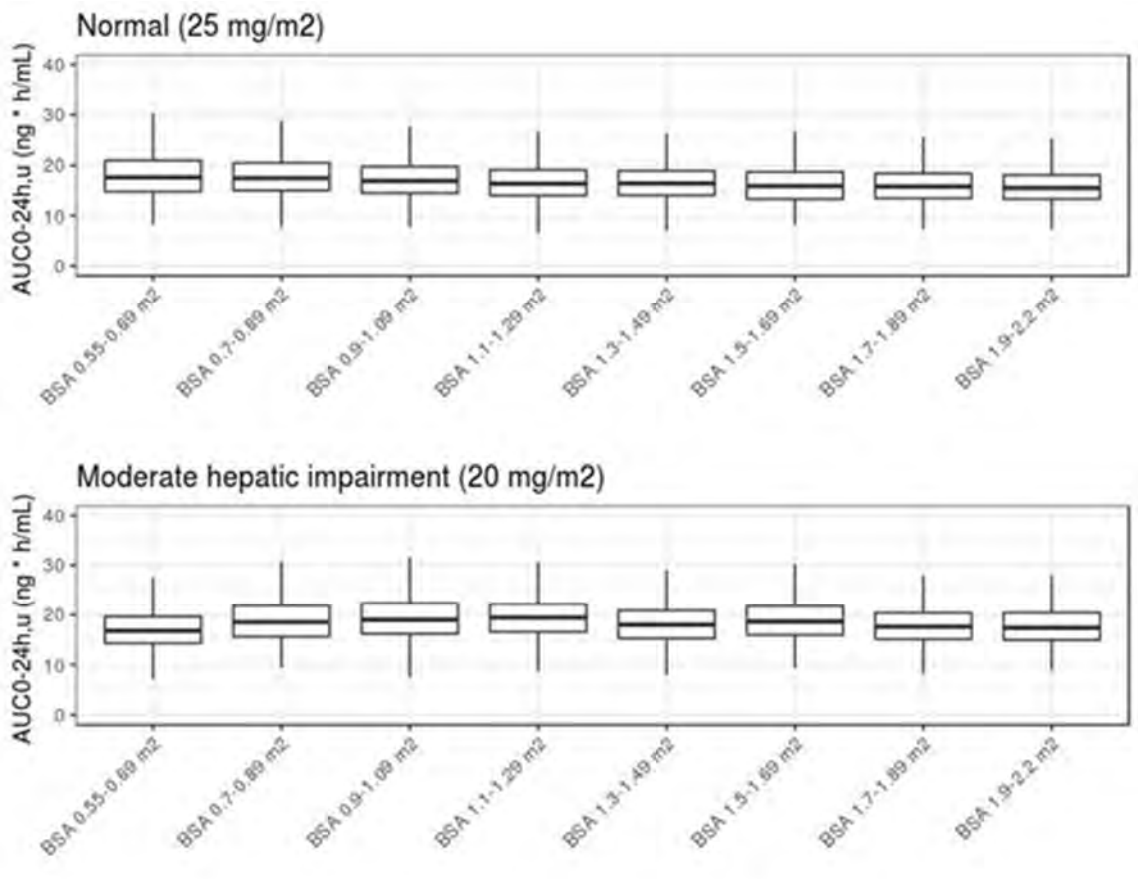
表 18　　軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者におけるセルメチニブの曝露量の健康被験者に対する比（D1532C00082 試験）

Selumetinib		Mild/normal	Moderate/normal	Severe/normal
Total exposure	GLS mean total AUC/dose ratio	0.86	1.59	1.57
Unbound exposure	GLS mean unbound AUC/dose (ng·h/mL) ratio	0.69	1.41	3.17

AUC　Area under the plasma concentration time curve to infinity; GLS　Geometric least square.
Source: Table 11.2.8, Study 82 CSR.

中等度の肝機能障害を有する小児患者において、セルメチニブの用量は 20 mg/m^2 が推奨される。この用量では、肝機能が正常な小児患者に推奨用量の 25 mg/m^2 を投与したときと同じ曝露量が得られる（図 27）。重度肝機能障害患者へのセルメチニブの投与は推奨されない。

図 27　　肝機能正常患者及び中等度肝機能障害患者にセルメチニブをそれぞれ 25 及び 20 mg/m^2 に投与したときの各 BSA 範囲における予測 AUC の比較



Simulations were conducted for subjects with normal hepatic function given 20 mg/m^2 selumetinib to determine steady state unbound $AUC_{0\text{-}24}$, a multiplication factor of 1.41 (observed increase in unbound AUC in Study D1532C00082) was then applied to the data to simulate the increase in exposure in patients with moderate hepatic impairment.

For patients with BSA 0.55 to 0.69 m^2 a selumetinib dose of 20 mg in the morning and 10 mg in the evening was used.

$AUC_{0\text{-}24h}$ = steady state area under the plasma concentration time curve from time zero to 24 hours; BSA = body surface area; u = unbound.

Source:
/projects/qcp/QCP_MODELING/ONC/selumetinib/poppk_20[redacted]_NF1/Scripts/s07_sim_hepimpair.R

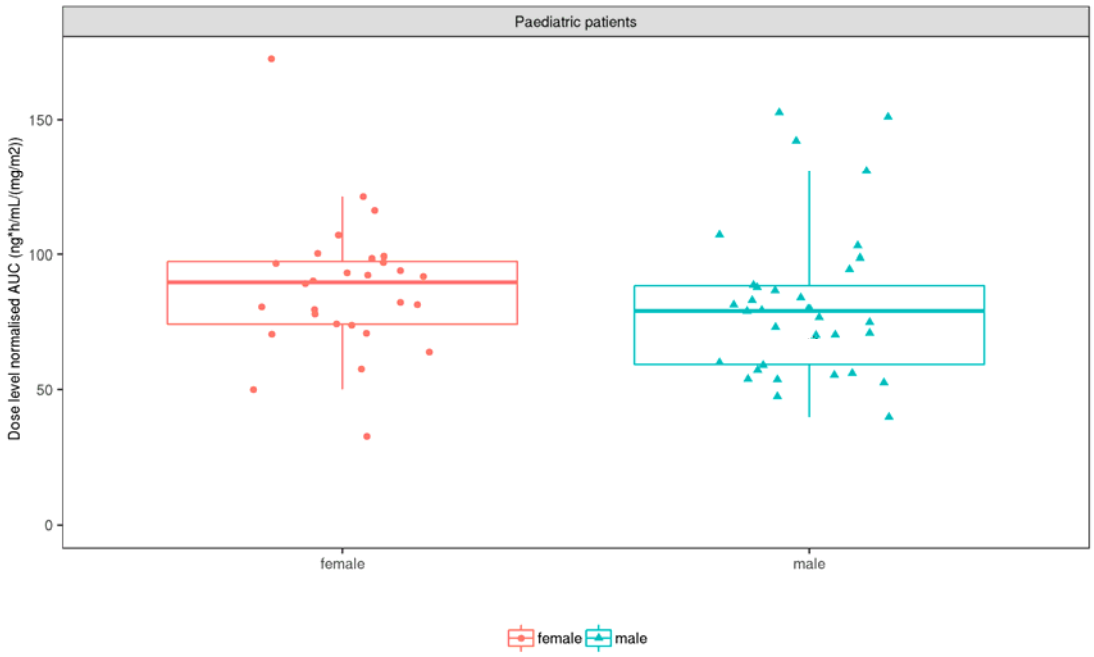
CL/F が低いにもかかわらず、中等度及び重度肝機能障害者での累積（初回投与時に対する定常状態時の AUC 比）はそれほど大きくないことが予測され、40%未満と推定された。

概して、肝機能障害者から得られた薬物動態成績に基づくと、中等度肝機能障害小児患者におけるセルメチニブの推奨用量として 20 mg/m^2 が、重度肝機能障害小児患者への投与は推奨できないことが支持された。

2.7.2.3.4.5　　性別

母集団薬物動態解析（MS-01 解析）の対象には女性が 461 例（15%）含まれており、セルメチニブの体内動態に及ぼす性別の影響はわずかであることが示された。したがって、性別に基づく用量調整は必要ない。小児患者においては男児及び女児でセルメチニブの曝露量は類似していた（図 28）。

図 28　　男児及び女児における用量で標準化したセルメチニブの AUC



Source: Appendix C, Population PK Report (MS-01).

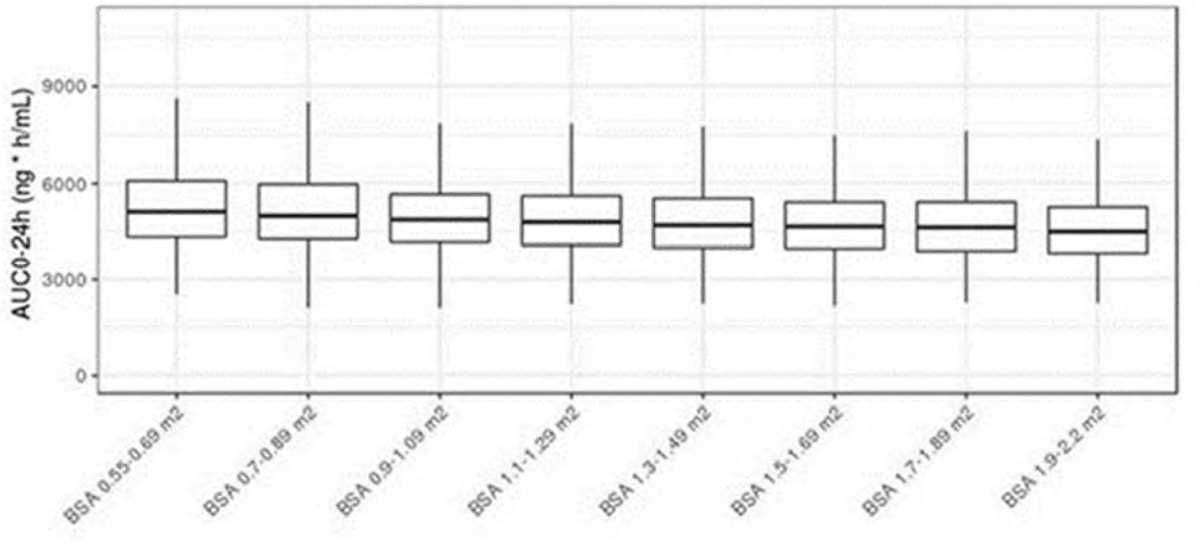
2.7.2.3.4.6　　体重及び肥満

BSA はセルメチニブの CL と分布容積に影響を及ぼす共変量であることが示されており、必然的にセルメチニブの AUC にも影響を及ぼす。BSA はその分布の最大値において、CL、すなわち AUC に 20%を超える影響を示した。このことは小児において BSA 換算用量を用いることを支持している。BSA に基づいて選択される用量を表 19 に示す。SPRINT 試験においては用量 30 mg/m^2 で 2/6 例に DLT が認められており、この用量は忍容ではないと判断された。各 BSA 幅で 30 mg/m^2 を超える用量を投与される患者のないように、SPRINT 試験で用いられた BSA 幅 0.55～0.59 及び 0.60～0.89 m^2 をそれぞれ 0.55～0.69 及び 0.70～0.89 m^2 に改めた。各 BSA 幅におけるセルメチニブ 25 mg/m^2 投与時の AUC について 1000 例分のシミュレーションを行った際の、その中央値と 75%予測区間を図 29 に示した。

表 19　　セルメチニブ 25 mg/m^2 1 日 2 回投与のノモグラム

Body surface area (BSA)	Dose in mg (twice daily)	Dose level (mg/m^2)
0.55-0.69 m^2	20 (morning) /10 (evening)	21.7-27.3
0.70-0.89 m^2	20	22.5-28.6
0.90-1.09 m^2	25	22.9-27.8
1.10-1.29 m^2	30	23.3-27.3
1.30-1.49 m^2	35	23.5-26.9
1.50-1.69 m^2	40	23.7-26.7
1.70-1.89 m^2	45	23.8-26.5
≥1.90 m^2	50	<26.3

図 29　　ノモグラムに従いセルメチニブ 25 mg/m^2 を投与したときの定常状態における AUC（シミュレーション結果）



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 $AUC_{0\text{-}24h}$ for updated BSA band. The simulations for the 0.55‑0.69 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 (3‑18) was assumed for sampling across the bands. $AUC_{0\text{-}24}$ = Area under the plasma concentration time curve from time 0 to 24 hours post dose; BSA = Body surface area.
Data source: Figure 1 in the Population PK Report (MS-01) Addendum.

2.7.2.3.5　セルメチニブの体内動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.5.1　食事

健康成人被験者にセルメチニブの青色カプセルを投与時の体内動態に及ぼす高脂肪食の影響を D1532C00069 試験で、低脂肪食の影響を D1532C00089 試験で検討した。また、開発途中の製剤であるセルメチニブの白色カプセルを投与時の体内動態に及ぼす高脂肪食の影響を癌成人患者を

対象に D1532C00020 試験で検討している。各試験における空腹時及び食後に投与時の薬物動態パラメータを表 20 に、投与条件間の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を図 30 に示す。

表 20　　空腹時及び食後に投与時のセルメチニブの薬物動態パラメータ（D1532C00069 試験、D1532C00020 試験及び D1532C00089 試験）

Parameter (unit)	Study 69 (high fat meal) N=34 75 mg blue capsule		Study 20 (high fat meal) N=28 75 mg white capsule		Study 89 (low fat meal) N=24 50 mg blue capsule	
	Fed	Fasted	Fed	Fasted	Fed	Fasted
AUC (ng·h/mL) (GCV%)[a]	3490 (25)	4160 (25)	4586 (35)	5635 (28)	1871 (39)	3004 (25)
C_{max} (ng/mL) (GCV%)[a]	711 (33)	1430 (36)	514 (54)	1365 (68)	404 (52)	1009 (42)
t_{max} (h) (Range)[b]	2.5 (1-6)	1 (1-3)	4 (1-11.6)	1 (0.4-4)	2 (0.1-3.5)	1.14 (0.75-2.25)
$t_{½}$ (h) (SD)[c]	8.0 (2.4)	8.3 (1.8)	9.1 (3.8)	10.0 (4.5)	11.9 (2.7)	9.7 (2.8)
CL/F (L/h) (GCV%)[a]	21.5 (25)	18 (25)	16.3 (35)	13.3 (28)	28.5 (10.2)[c]	17.2 (4.4)[c]

[a] Geometric mean (GCV%)

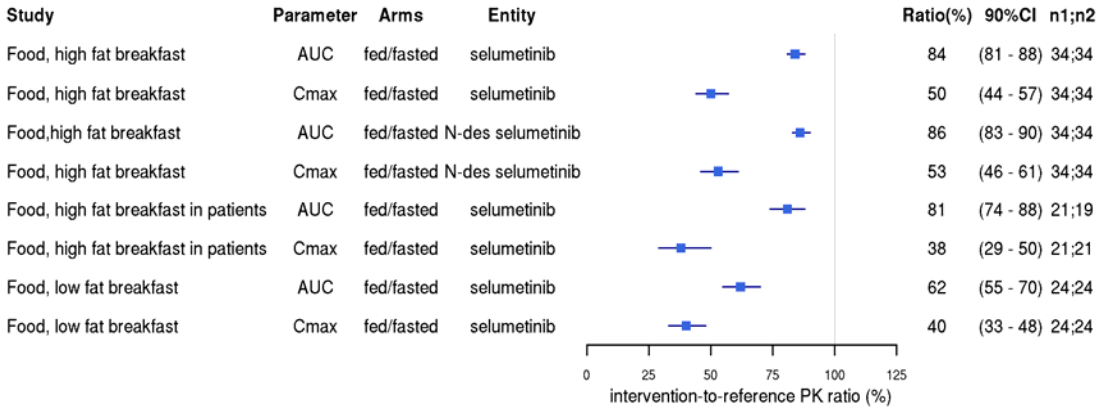
[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

AUC　Area under the plasma concentration-time curve; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; CL/F　Apparent oral plasma clearance; GCV%　geometric coefficient of variation; N　Number of subjects; SD　Standard deviation; t_{max}　Time to C_{max}; $t_{½}$　Apparent terminal half-life.

Source: Table 11.2.3, Clinical Study Report D1532C00069; Table 14.2.2.1, D1532C00089 CSR; Table 11.2.1.9 D1532C00020 CSR.

図 30　　健康成人被験者に空腹時及び食後に投与時の曝露量（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00069 試験、D1532C00020 試験及び D1532C00089 試験）



Results based on linear mixed-effects model with sequence, period, and treatment as fixed effects and volunteer nested within sequence as a random effect.
AUC　Area under the plasma concentration-time curve; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; n1;n2　Number of subjects enrolled in each arm.
Source: Table 11.2.5, D1532C00069 CSR; Table 14.2.3.1 and Table 14.2.3.3, D1532C00089 CSR; Table 11.2.2.4 D1532C00020 CSR.

健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg を投与する直前に高脂肪食を摂取させたところ、空腹時投与したときと比較してセルメチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 50%及び 16%減少した。N-脱メチル体についても同様の結果が得られた。

食事によってセルメチニブの吸収は遅延し、t_{max} の中央値は 1 時間から 2.50 時間に延長され、t_{max} の差の中央値は 1.5 時間（90% CI：1～1.75 時間）であった。セルメチニブ及び N-脱メチル体の $t_{½}$ 及び CL/F は空腹時と食後で同程度であり、N-脱メチル体の AUC 及び C_{max} のセルメチニブに対する比も食事の影響を受けなかった。これらの結果は、食事は吸収過程に影響を及ぼす可能性があるが消失過程には影響しないことと一貫している。

癌成人患者を対象に白色カプセル 75 mg を単回投与した場合における高脂肪食摂取時と空腹時の比較においても同様の結果が得られている（D1532C00020 試験）。高脂肪食摂取時は空腹時と比較してセルメチニブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 62%及び 19%減少した（表 20）。

D1532C00089 試験では、健康成人被験者にセルメチニブ 50 mg を投与時のセルメチニブの曝露量に及ぼす低脂肪食の影響を検討した。高脂肪食と同様に、低脂肪食の摂取によって C_{max} 及び AUC は空腹時に比べてそれぞれ 60%及び 38%減少した。D1532C00089 試験では、アセトアミノフェンを胃内容排出速度のマーカーとして用いた。アセトアミノフェンの t_{max} の中央値は空腹時で 0.75 時間であったが、低脂肪食の摂取後は 2 時間に延長しており、胃内容排出速度の低下に伴いセルメチニブの吸収が遅延した可能性が示唆された。低脂肪食摂取後の曝露量のばらつきは高脂肪食摂取後に比べて大きく、また低脂肪食の曝露量への影響が高脂肪食よりもやや大きかった理由は不明である。

概して、高脂肪食及び低脂肪食の摂取後では胃内容排出速度が低下し、セルメチニブの吸収速度が低下すると考えられた。SPRINT 試験のデータを用いた曝露-反応解析の結果によると、曝露

量が典型的な被験者の 80%～125%の範囲内であれば用量調節は不要と考えられるが、食後投与時にはこの範囲を超えて曝露量が低下していた。減量や中断が疾患の増悪につながる事実に基づくエビデンスはないものの、SPRINT 試験及び D1346C00013 試験で設けていた食事の規定（投与前 2 時間から投与後 1 時間まで絶食）が推奨される。

2.7.2.3.5.2　胃酸に影響を及ぼす薬剤からセルメチニブが受ける影響

セルメチニブカプセルの溶解性に基づいてプロトンポンプ阻害薬及び制酸薬から受ける影響を評価した詳細を臨床概要 2.7.1.3.3 項に記載する。

概して、セルメチニブ 25 mg カプセルの溶解性は pH 非依存的であり、生理的な pH の範囲において薬剤放出の速度及び量は同様であった。したがって、胃内 pH を変化させる薬剤（H2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬等）がセルメチニブカプセルの溶出挙動に影響し、さらに *in vivo* の曝露量にも影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。以上より、セルメチニブは胃内 pH を変化させる薬剤と用量調節なしに併用可能である。

2.7.2.3.5.3　薬物相互作用

セルメチニブが相互作用薬又は被相互作用薬となる可能性を *in vitro* で検討した。セルメチニブは主に CYP3A4 により代謝され、その第 I 相代謝における寄与率は 88.5%であった。CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A5 の関与も認められたが、それらの寄与は CYP による代謝全体に対して 10%以下と小さかった。CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2D6 はこの系においてセルメチニブの代謝に関与しなかった。したがって、この *in vitro* 試験の結果から、セルメチニブは強い CYP の誘導薬又は阻害薬と併用した際に相互作用を受ける可能性が示唆された。そこで臨床開発プログラムにおいて、強い CYP3A4 阻害薬のイトラコナゾール、強い CYP2C19 阻害薬かつ中程度の CYP3A4 阻害薬のフルコナゾール及び強い CYP3A4 誘導薬のリファンピシンがセルメチニブの曝露量に及ぼす影響を検討した。さらに、PBPK モデルを用いて中程度の CYP3A4 阻害薬及び誘導薬併用の影響を予測した（MS-02 解析）。

2.7.2.3.5.3.1　CYP の阻害薬及び誘導薬がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響

イトラコナゾール及びフルコナゾールがセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態に及ぼす影響

D1532C00083 試験では、健康成人被験者にセルメチニブ 25 mg 単回投与時の体内動態に対し、強い CYP3A4 阻害薬のイトラコナゾール及び強い CYP2C19 阻害薬かつ中程度の CYP3A4 阻害薬のフルコナゾールが及ぼす影響を検討した。D1532C00083 試験は 2 群 3 期の試験デザインであり、セルメチニブを単独投与、イトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回反復投与中の Day 8 にセルメチニブを投与、並びにフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与中の Day 8 にセルメチニブを投与、の 3 条件を検討した。後者 2 条件では、CYP の阻害作用を最大化するために CYP 阻害薬反復投与中の Day 8 にセルメチニブを投与した。

イトラコナゾール又はフルコナゾールの併用／非併用におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 21 に、C_{max} 及び AUC 又は $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を図 31 に示す。

表 21　イトラコナゾール又はフルコナゾールの併用／非併用におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（D1532C00083 試験）

Parameter (units)	Selumetinib			N-desmethyl selumetinib		
	Alone N=26	+itraconazole N=24	+fluconazole N=22	Alone N=26	+itraconazole N=24	+fluconazole N=22
AUC[a] (ng·h/mL)	1180 (27)	1760 (32)	1770 (33)	83[a] (30)	75[a] (29)	117[a] (30)
C_{max}[a] (ng/mL)	409 (37)	484 (31)	509 (34)	36 (38)	27 (29)	38 (34)
t_{max} (h)[b]	1 (0.5-2.5)	1 (0.5-2.5)	1.5 (0.5-2.5)	1 (0.5-2.5)	1.5 (1-2.5)	1.5 (1-2.5)
$t_{½}$ (h)[c]	8.2 (2.1)	14.0 (7.8)	9.8 (3.1)	4.7 (2.4)	4.5 (1.8)	6.4 (3.7)
CL/F (L/h)[a]	21.1 (27)	14.2 (32)	14.1 (33)	NC	NC	NC
MPR $AUC_{(0-t)}$[a]	NA	NA	NA	0.07 (30)	0.04 (33)	0.07 (35)
MPR C_{max}[a]	NA	NA	NA	0.09 (32)	0.05 (29)	0.07 (31)

[a] Geometric mean (GCV%)

[b] Median (range)

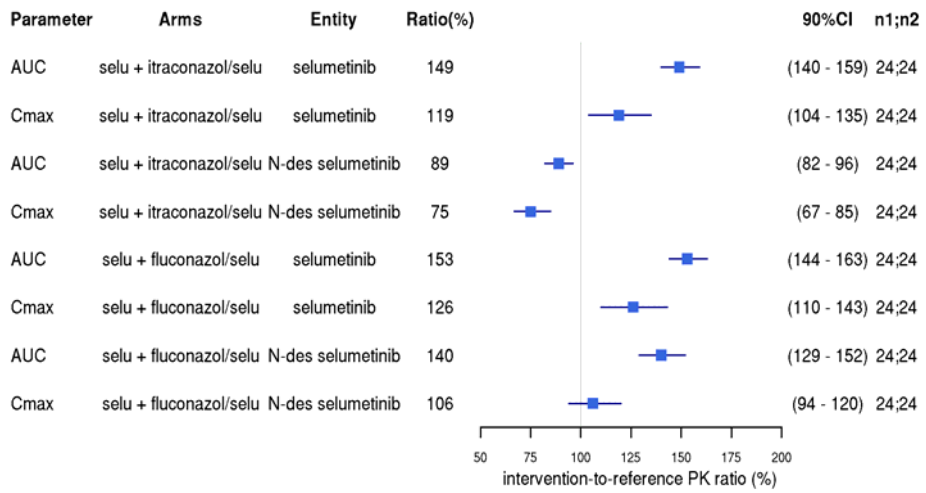
[c] Arithmetic mean (SD)

Alone: 25 mg selumetinib alone on Day 1; +itraconazole: 200 mg itraconazole twice daily on Day 8 through Day 11 plus 25 mg selumetinib on Day 8; +fluconazole: 200 mg fluconazole once daily on Day 8 through Day 11 plus 25 mg selumetinib on Day 8.

AUC Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max} Maximum observed concentration in plasma; CL/F Apparent oral plasma clearance; GCV% geometric coefficient of variation; MPR metabolite to parent ratio; n Number of subjects; SD Standard deviation; t_{max} Time to C_{max}; $t_{½}$ Terminal elimination half-life.

Source: Table 11.2.4 and Table 11.2.5 (from Section 11.2) D1532C00083 CSR.

図 31　　セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に及ぼすイトラコナゾール又はフルコナゾールの影響（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00083 試験）



Results from a linear mixed-effects analysis of variance model using the natural logarithm of AUC, $AUC_{(0-t)}$, and C_{max} as the response variables, fixed effect for treatment, and a random effect for subject.
AUC　Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum concentration in plasma; n1;n2　Number of subjects enrolled in each arm; selu　Selumetinib.
Source: Table 11.2.6 (from Section 11.2.) D1532C00083 CSR.

イトラコナゾール併用時はセルメチニブ単独投与時と比較してセルメチニブの曝露量が増加し、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 149%（90% CI：140%～159%）及び 119%（90% CI：104%～135%）であった。セルメチニブの t_{max} はイトラコナゾール併用の影響を受けなかった。セルメチニブの $t_{½}$ はイトラコナゾールの併用により 8.24 時間から 14 時間に延長し、CL/F の幾何平均値が 21.1 L/h から 14.2 L/h に低下したことと一貫していた。

N-脱メチル体の C_{max} はイトラコナゾールの併用により約 25%低下し、AUC_{0-t} の低下は約 11%にとどまった（表 21）。N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-t} のセルメチニブに対する比はいずれも 0.09 から 0.05 に低下した。これらは CYP3A4 を介した代謝が N-脱メチル体の生成に寄与することを示唆している。

フルコナゾール併用時はセルメチニブ単独投与時と比較してセルメチニブの曝露量が増加し、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比はそれぞれ 153%（90% CI：144%～163%）及び 126%（90% CI：110%～143%）であった（図 31）。セルメチニブの t_{max} の中央値はフルコナゾールの併用により 1.00 時間から 1.50 時間に延長したが、このその影響の程度はわずかであった。一方でセルメチニブの $t_{½}$ はフルコナゾールの併用により影響を受けるようであり、8.24 時間から 9.75 時間に延長しており、CL/F の幾何平均値が 21.1 L/h から 14/1 L/h に低下したことと一貫していた。

N-脱メチル体の AUC_{0-t} はフルコナゾール併用の影響を受け、幾何最小二乗平均値の比は 140%（90% CI：129%～152%）に増加したが、C_{max} は 106%（90% CI：94%～120%）であり影響を受けなかった（図 31）。N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC_{0-t} のセルメチニブに対する比は概して変化しなかった。これらは CYP2C19 を介した代謝は N-脱メチル体の生成に寄与せず、また CYP2C19

による代謝を阻害することで他の代謝経路を経由して代償的に N-脱メチル体の生成が促進されることを示唆している。

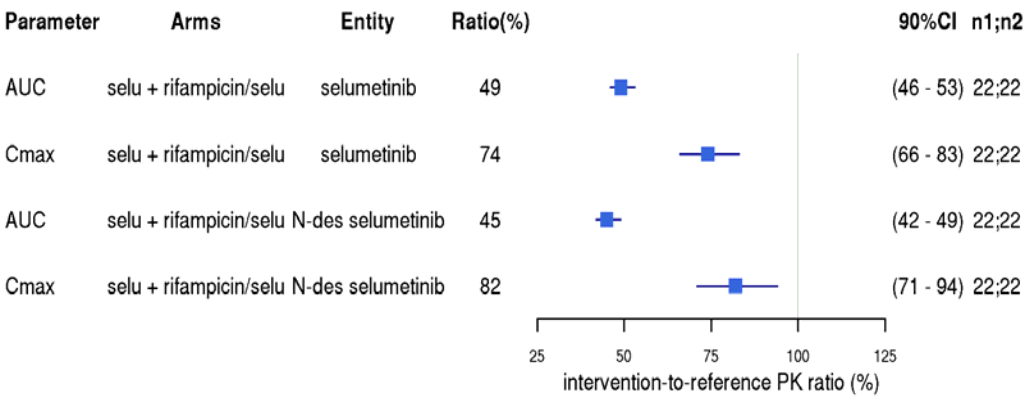
セルメチニブの曝露量は強い CYP3A4 又は CYP2C19 阻害薬の併用により約 50%増加した。これは、セルメチニブは CYP3A4 又は CYP2C19 の阻害による影響を顕著に受ける薬物ではなく、他の代謝経路もセルメチニブの消失に寄与することを示唆している。

概して、セルメチニブの曝露量は強い CYP3A4 阻害薬のイトラコナゾール又は強い CYP2C19 阻害薬かつ中程度の CYP3A4 阻害薬のフルコナゾールの併用により約 50%増加した。したがって、強い CYP3A4 又は CYP2C19 阻害薬との併用は避けるべきであるが、やむを得ず併用投与する場合は注意深く観察する必要がある。

リファンピシンがセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態に及ぼす影響

健康成人被験者にセルメチニブ 75 mg 単回投与時の体内動態に対し、強い CYP3A4、CYP3A5、CYP2C19 及び UGT1A1 の誘導薬であるリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与が及ぼす影響を検討した。CYP3A4 活性のバイオマーカーである 4β-水酸化コレステロールのコレステロールに対する比がリファンピシンの反復投与後に 3.4 倍に上昇して試験終了時まで維持されたことを確認し、リファンピシンの投与により適切に CYP3A4 が誘導されていることの保証とした。単独投与時に対するリファンピシン併用時のセルメチニブ及び N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比及びその 90% CI を図 32 に、セルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 22 に示す。

図 32　　セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に及ぼすリファンピシンの影響（幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI、D1532C00085 試験）



Results from a linear mixed-effects analysis of variance model using the natural logarithm of AUC and C_{max} as the response variables, fixed effect for treatment, and a random effect for subject.
AUC　Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; selu　Selumetinib.
Source: Table 11.2.6 (from Section 11.2) Clinical Study Report D1532C00085.

表 22　　リファンピシンの併用／非併用におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（D1532C00085 試験）

Parameter (units)	Selumetinib		N-desmethyl selumetinib	
	Selumetinib alone N=22	Selumetinib +rifampicin N=22	Selumetinib alone N=19	Selumetinib +rifampicin N=22
AUC (ng·h/mL)[a]	4480 (20)	2200 (23)	404 (27)	170 (28)
C_{max} (ng/mL)[a]	1440 (36.5)	1070 (38)	106 (42)	87 (40)
t_{max} (h)[b]	1.27 (1-2.5)	1 (0.5-2)	1.5 (1-3)	1 (1-2.5)
$t_{½}$ (h)[c]	9.3 (2.6)	6.7 (2.3)	9.5 (3.2)	2.7 (0.7)
CL/F (L/h)[a]	16.7 (20)	34.1 (23)	NC	NC
MPR AUC[a]	NA	NA	0.09 (25)	0.07 (19)
MPR C_{max}[a]	NA	NA	0.07 (25)	0.08 (20)

[a] Geometric mean (GCV%)

[b] Median (range)

[c] Arithmetic mean (SD)

Alone: A single oral dose of 75 mg (3×25 mg) selumetinib administered under the fasted state on Day 1. A single daily oral dose of 600 mg (2 x 300 mg) rifampicin administered under the fasted state on Days 4 to 11.
+rifampicin: A single daily oral dose of 600 mg (2×300 mg) rifampicin daily on Days 12 to 14, with 75 mg selumetinib on Day 12 under the fasted state.
AUC Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} Maximum observed concentration in plasma; CL/F Apparent oral plasma clearance; CV Coefficient of variation; GCV% Geometric coefficient of variation; MPR Metabolite to parent ratio; n Number of subjects; NA Not applicable; NC Not calculated; SD Standard deviation; t_{max} Time to C_{max}; $t_{½}$ Apparent terminal half-life.
Source: Table 11.2.4 and Table 11.2.5 (from Section 11.2) Clinical Study Report D1532C00085.

リファンピシンの併用によりセルメチニブの曝露量は単独投与時と比較して減少し、AUC 及び C_{max} はそれぞれ 51%及び 26%減少した（図 32）。これはセルメチニブに対する初回通過効果及び全身クリアランスの両方がリファンピシンの併用により亢進したことを示唆しており、リファンピシンの併用によって CL/F 及び $t_{½}$ がそれぞれ 16.7 L/h から 34.1 L/h へ増加及び 9.27 時間から 6.69 時間に短縮したことからも裏付けられた。

N-脱メチル体にも同様の影響が認められ、リファンピシンの併用により N-脱メチル体の AUC_{0-t} 及び C_{max} は単回投与時と比較して 55%及び 18%減少した。

ヒト CYP の異種発現系を用いた *in vitro* 試験により、N-脱メチル体は主に CYP3A4 により代謝され、その寄与率は 89.1%であった（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.2.2 項を参照）。したがって、CYP3A4 及び CYP2C19 の誘導に伴いセルメチニブの代謝が亢進して N-脱メチル体の生成量が増加したとしても、N-脱メチル体の代謝も CYP3A4 の誘導により亢進するため生成と消失の変

化が釣り合い、結果としてN-脱メチル体とセルメチニブの曝露量の比は単独投与時とリファンピシン併用時で同程度となったと考えられる。

概して、健康成人被験者におけるセルメチニブの曝露量は強いCYP3A4誘導薬であるリファンピシンの併用により約51%減少したため、強いCYP3A4誘導薬との併用は可能であれば避けるべきである。

PBPKモデル解析

*In vitro*データ及び臨床薬物相互作用試験成績に基づき、PBPKモデルを構築し、セルメチニブの曝露量に対する中程度のCYP3A及び2C19阻害薬、並びに中程度及び弱いCYP3A誘導薬の影響を予測した。

セルメチニブのPBPKモデルはセルメチニブを単独投与したときの血漿中濃度推移を適切に記述し、またCYP3Aの阻害薬及び誘導薬を併用した臨床試験成績（D1532C00083試験及びD1532C00085試験）の曝露量も適切に記述した。加えて、CYP3A阻害薬及び誘導薬併用時の曝露量比について、PBPKモデルによる予測値はD1532C00083試験及びD1532C00085試験の実測値の2倍以内と概ね類似していた（表23）。構築したPBPKモデルを用いて、セルメチニブの曝露量に対する中程度のCYP3A阻害薬（エリスロマイシン及びジルチアゼム）、中程度のCYP2C19阻害薬（フルオキセチン）並びに中程度及び弱いCYP3A誘導薬（それぞれエファビレンツ及びデキサメタゾン）の影響を予測した。結果を表24に示した。

セルメチニブ25 mg単独投与に対するエリスロマイシン、ジルチアゼム及びフルオキセチンとの併用時のセルメチニブのAUC比は幾何平均値（90%信頼区間）で、それぞれ1.41（1.38, 1.44）、1.32（1.30, 1.35）及び1.33（1.30, 1.35）と予測された。セルメチニブの曝露量を30%超増加させるため、中程度のCYP3A及び2C19の阻害剤との併用時にはセルメチニブを減量することが推奨される。

また、セルメチニブ75 mg単独投与と比べて、エファビレンツとの併用時のセルメチニブのC_{max}及びAUCは幾何平均値（90%信頼区間）でそれぞれ22%（20%, 24%）及び38%（35%, 41%）減少すると予測された。セルメチニブは中程度のCYP3A誘導薬との併用投与は推奨されない。

弱いCYP3A及び2C19阻害薬、並びに弱いCYP3A誘導薬の影響は20%未満の変化であり、これらの薬剤はセルメチニブと併用可能で、用量調整も不要である。

表 23　　CYP3A 阻害薬及び誘導薬の併用時における曝露量比の実測値と PBPK モデルからの予測値

Parameter	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} ratio	AUC ratio
	25 mg dose		25 mg dose+itraconazole			
Observed geomean (CV% or 90% CI)	409 (36.8%)	1180 (27.2%)	484 (30.8%)	1760 (31.8%)	1.19 (1.04, 1.35)	1.49 (1.40, 1.59)
Predicted geomean (CV% or 90% CI)	384 (42.7%)	1188 (42.1%)	499 (41.4%)	1882 (45.1%)	1.30 (1.28, 1.32)	1.58 (1.54, 1.62)
	25 mg dose		25 mg dose+fluconazole			
Observed geomean (CV% or 90% CI)	409 (36.8%)	1180 (27.2%)	509 (34.0%)	1770 (33.4%)	1.26 (1.10, 1.43)	1.53 (1.44, 1.63)
Predicted geomean (CV% or 90% CI)	385 (41.6%)	1193 (41.8%)	505 (39.8%)	2022 (43.1%)	1.31 (1.30, 1.33)	1.69 (1.65, 1.74)
	75 mg dose		75 mg dose+rifampicin			
Observed geomean (CV% or 90% CI)	1440 (36.5%)	4480 (19.9%)	1070 (38.3%)	2200 (23.4%)	0.74 (0.66, 0.83)	0.49 (0.46, 0.53)
Predicted geomean (CV% or 90% CI)	1143 (41.7%)	3616 (43.1%)	507 (63.3%)	1082 (64.4%)	0.44 (0.42, 0.47)	0.30 (0.28, 0.32)

AUC　Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CI　Confidence interval; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; CV　Coefficient of variation; DDI　Drug-drug interaction; PBPK　Physiologically-based pharmacokinetic.

Source: Study D1532C00083 and D1532C00085; Selumetinib PBPK Report (MS02).

表 24　PBPK モデルから予測されたセルメチニブ単独投与時に対する相互作用薬併用の影響－C_{max} 比及び AUC 比（90%信頼区間）

	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	C_{max} ratio	AUC ratio
25 mg dose selumetinib	375 (351, 401)	1213 (1134, 1298)	1.23 (1.21, 1.25)	1.41 (1.38, 1.44)
25 mg dose+erythromycin	462 (433, 493)	1709 (1597, 1829)		
25 mg dose selumetinib	382 (357, 409)	1270 (1183, 1364)	1.18 (1.17, 1.19)	1.32 (1.30, 1.35)
25 mg dose+diltiazem	452 (422, 484)	1683 (1560, 1815)		
25 mg dose selumetinib	382 (357, 409)	1270 (1183, 1364)	1.17 (1.16, 1.18)	1.33 (1.30, 1.35)
25 mg dose+fluoxetine	446 (416, 477)	1687 (1568, 1814)		
75 mg dose selumetinib	1126 (1054, 1204)	3640 (4303, 3894)	0.78 (0.76, 0.80)	0.62 (0.59, 0.65)
75 mg dose+efavirenz	883 (825, 945)	2252 (2095, 2421)		
75 mg dose selumetinib	1126 (1054, 1204)	3640 (3403, 3894)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
75 mg dose+dexamethasone	1124 (1052, 1202)	3626 (3390, 3878)		

Selumetinib was dosed on Day 8 with the inhibitor/inductor.
Erythromycin: 500 mg TID
Diltiazem: 60 mg TID
Fluoxetine: 40 mg QD
Efavirenz: 600 mg QD
Dexamethasone: 8 mg QD
AUC　Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max}　Maximum observed concentration in plasma; PBPK　Physiologically-based pharmacokinetic; QD　Once daily; TID　Three times daily.
Source: Selumetinib PBPK Report (MS02).

2.7.2.3.5.3.2　セルメチニブが及ぼす薬物相互作用

セルメチニブが CYP を阻害又は誘導する可能性についての完全な議論は薬物動態試験の概要文 2.6.4 項を参照。本概要では簡潔な要約を示す。

CYP の阻害

セルメチニブ 0.05～50 μM による主要なヒト肝 CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）の直接阻害作用を評価し、セルメチニブが CYP を直接阻害することで臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性を *in vitro* で検討した。その結果、セルメチニブは臨床的に意義のある阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いてセルメチニブによる CYP の阻害作用をさらに検討した（表 25）（試験 ADME-AZS-Wave3-[redacted] Amendment 1 及び試験 ADME-AZS-Wave3-[redacted] Amendment 1）。

表 25　　セルメチニブの各 CYP 分子種に対する直接阻害の IC_{50}（μM）（平均値）

Parameter	1A2	2A6	2C8	2C9	2C19	2B6	2D6	2E1	3A4[a]	3A4[b]
IC_{50} selumetinib	>70	NI	>70	52.1	>70	53.1	45.3	NI	99.8*	105*
K_i[c]	NA	NA	NA	26.1	NA	26.6	22.7	NA	49.9*	52.5*
% inhibition[d]	24.6	NA	27.2	NA	25.2	NA	NA	NA	41.3	34.9
R_1	NA	NA	NA	1.00	NA	1.00	1.00	NA	NA	NA
R_{1gut}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.8*	9.3*
R_{imax}	NA	NA	NA	0.001	NA	0.001	0.001	NA	NA	NA

[a] CYP3A4 nifedipine substrate site
[b] CYP3A4 midazolam substrate site
[c] Estimated $K_i=IC_{50}/2$ as probe substrates at about K_m
[d] % inhibition at the maximum assay concentration where no IC_{50} obtained
* Values are estimates based on extrapolated IC_{50} data
$R_1=1+[I_{maxu}]/K_i$, where I_{maxu} is the unbound plasma C_{max}, MHLW and FDA criteria ≥1.02 indicates DDI risk cannot be excluded.
$R_{1gut}=1+[I_{gut}]/K_i$, where I_{gut} is the estimated maximal gut lumen concentration, MHLW and FDA criteria ≥11 indicates DDI risk cannot be excluded.
$R_{imax}=[I_{maxu}]/K_i$ where I_{maxu} is the unbound plasma C_{max}, EMA criteria ≥0.02 indicates DDI risk cannot be excluded.
C_{max} Maximum plasma concentration; DDI Drug-drug interaction; EMA European Medicines Agency; FDA Food and Drug Administration; IC_{50} Half maximal inhibitory concentration; K_i Inhibition constant; MHLW Ministry of Health, Labour and Welfare; NA Not assessed, no inhibition observed over the concentration range of the assay (up to 70 μM); NI No inhibition observed over the concentration range of the assay (up to 70 μM).
Source: Section 2.6.4.7.2.5 of the Non-clinical Summary.

概して、*in vitro* 試験の結果より、成人への 75 mg 投与時及び小児患者への 25 mg/m^2 投与時において、セルメチニブが CYP を直接阻害することで薬物相互作用を生じる可能性はないと考えられた。

CYP の時間依存的阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、セルメチニブは 50 μM 添加時に CYP1A2 及び CYP2C19 に対して弱い時間依存的阻害を示したが（それぞれ 31%及び 47%阻害）、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 に対しては時間依存的阻害を示さなかった（KMX010 及び ADME-AZS-Wave3-[redacted]）。試験 BS002913-68 にてさらに検討したところ、セルメチニブ 50 μM 添加時に CYP2B6 に対して弱い時間依存的阻害を示したが（25.7%阻害）、CYP2C8 に対する時間依存的阻害は認められなかった。続けて、時間依存的阻害のパラメータ（K_I 及び k_{inact}）を算出し（CYP1A2 及び CYP2C19：試験 ADME-AZS-Wave4-[redacted]、CYP2B6：試験 BS002913-81）、*in vitro* データをもとに臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性を評価した。薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に記載の静的薬物速度論モデルをもとに評価したところ、*in vitro* データに基づくと、臨床用量から想定されるセルメチニブの濃度では、セルメチニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2C19 の時間依存的阻害により臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

CYP の誘導

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、セルメチニブによる CYP1A 及び CYP3A の誘導作用は高濃度（10 及び 30 μM：75 mg 投与時の C_{max} の 5～15 倍以上）においてのみ認められた。セ

ルメチニブ 30 μM 添加時の誘導作用は、CYP1A では典型的誘導薬のオメプラゾールの 40.1%（P<0.05）、CYP3A では典型的誘導薬のリファンピシンの 30.4%（P<0.005）であった。あるドナー1 例由来の肝細胞での CYP2C9 の誘導作用はリファンピシンの 10%未満であり有意でなかった（P>0.05）。

また、ヒト初代肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、セルメチニブによる CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用を検討した。その結果、セルメチニブは 100 μM までの範囲で CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性のいずれも誘導せず、一方で濃度依存的な活性低下が CYP1A2（3 ロット全て）及び CYP2B6（3 ロット中 2 ロット）で認められた。セルメチニブは 100 μM までの範囲で CYP3A4 の mRNA を 3 ロット中 2 ロットで誘導したが、それらの程度は最大で陽性対照の 8%及び 30%であった。また、CYP3A4 の酵素活性の誘導は検討最高濃度の 3 ロット中 1 ロットでのみ認められ、その程度は最大で 5.7 倍超（陽性対照の 16%）であった。これらはそれ以前の試験結果と一貫していた。

さらに、ドナー2 例のヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験においてセルメチニブによる CYP3A4 の誘導作用を検討し（試験 IVAL1300-[redacted]）、薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に基づいて評価したところ、ミダゾラム AUC の予測減少率は 11%及び 10%であり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

概して、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験結果より、セルメチニブは CYP3A、CYP1A 及び CYP2C9 の弱い阻害薬であるが、それらの阻害の程度及び臨床用量投与時のセルメチニブの濃度を考慮すると、臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性はないと考えられた。

UGT の阻害

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験（試験 8307137）において、セルメチニブが UGT1A1 及び UGT2B7 の活性に及ぼす影響を検討した。セルメチニブは検討した 100 μM までの範囲において酵素活性を弱く阻害したが、IC_{50} は算出できず 100 μM 超となった。この阻害の程度及び臨床用量投与時のセルメチニブの濃度を考慮すると、臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性はないと考えられた。

試験 BS002913-80 では、発現系を用い、セルメチニブ（0.3～300 μM）による UGT1A3（エストラジオール 3-グルクロン酸抱合化）、UGT1A4（トリフルオペラジン-N-D-グルクロン酸抱合化）及び UGT1A6（7-HFC-グルクロン酸抱合化）の活性阻害を検討した。試験 BS002913-69 では、ヒト肝ミクロソームを用い、UGT1A9（プロポフォールのグルクロン酸抱合化）の活性阻害を検討した。その結果、セルメチニブは UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6 及び UGT1A9 の酵素活性を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 24.7 μM、154 μM、126 μM 及び 235 μM であった。薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に基づいて評価したところ、セルメチニブがこれら UGT 分子種を阻害することで臨床的に意義のある相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

トランスポーターを介した薬物相互作用

セルメチニブがトランスポーター（MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1）の基質となるか検討した結果を以下に示す。

セルメチニブがトランスポーターの基質として作用する場合

MDR1 を発現させた MDCKII 細胞を用いて、セルメチニブ（1、10、25 及び 50 μM）添加時の膜透過性を検討して efflux ratio を算出したところ、セルメチニブは MDR1（Pgp）の基質となることが示唆された。MDCKII-corrected efflux ratio は 6.1～12.7 であった（MDR1 基質硫酸ビンブラスチンの efflux ratio 15.3 との比較により補正）。MDR1 の基質であるベラパミルを同時に添加してもセルメチニブの基底膜側から頂端膜側への輸送に係るみかけの透過係数（セルメチニブの

$P_{app,b-a}$）をほとんど低下させず、セルメチニブとベラパミルは MDR1 への結合部位が異なる可能性が示唆された。

この試験では、セルメチニブ（1～100 μM）添加時の MDR1 に関連した ATPase 活性の増強は最高濃度でのみ認められており、セルメチニブの MDR1 に対する親和性は高くないことが示唆された。結論としては、セルメチニブは MDR1 の基質であるが親和性は低いと考えられた。

トランズウェルで培養したヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞の単層膜を用いて、セルメチニブが BCRP の基質となるか検討したところ、膜透過性データと efflux ratio の値から、セルメチニブは BCRP の基質となることが示唆された。

セルメチニブ（1.00～100 μM）を、対照（ベクターのみ）、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK-293 細胞の単層膜と所定の時間インキュベーションし、セルメチニブの取り込み速度を測定したところ、各細胞で取り込み速度は陰性対照と同程度であり、セルメチニブはこれらトランスポーターの基質ではないことが示された。

セルメチニブ（0.5～50 μM）を、対照（ベクターのみ）又は OCT1 を発現させた HEK-293 細胞の単層膜と所定の時間インキュベーションし、セルメチニブの取り込み速度を測定したところ、各細胞で取り込み速度は同程度であった。また OCT1 の典型阻害薬ベラパミル（300 μM）又はピリメタミン（100 μM）の存在下で、セルメチニブ（1 及び 10 μM）の取り込みについても検討したところ、典型阻害薬の存在下でも取り込み速度は同程度であった。以上より、セルメチニブは OCT1 の基質ではないことが示された（試験 20AZTRP15）。

概して、*in vitro* 試験よりセルメチニブは MDR1 及び BCRP の基質となることが示されたが、MDR1 への親和性は低かった。セルメチニブは OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された。

セルメチニブによるトランスポーターの阻害作用

肝取り込みトランスポーター（OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3）に対するセルメチニブの阻害作用を *in vitro* で検討した結果を表 26 に示す。$IC_{50} = K_i$ と仮定し、$K_i/(25\times[I_{in\ free}])$ の比及び R 値を併せて示した。本邦、EMA 及び FDA のいずれの基準でも OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用は臨床的な意義はないと判断された。

表 26　　肝取込みトランスポーターに対するセルメチニブの阻害作用

Transport protein	Test system	Probe substrate	IC_{50} (μm)[a]	IC_{50}/ 25 x $[I_{in\ free}]$[b]	R-value[c]
OATP1B1	HEK-293	[^{2}H]-estradiol glucuronide	8.76	2.47	1.02
OATP1B3	HEK-293	[^{2}H]-estradiol glucuronide	19.0	5.35	1.01
OCT1	HEK-293	[^{14}C]-TEA	none	NC	NC

[a] IC_{50} assumed to equal K_i
[b] EMA 2012: Clinically relevant inhibition of hepatic drug transporter unlikely when $K_i \geq 25 \times [I_{in\ free}]$
[c] FDA 2017 and MHLW 2018: Clinically relevant inhibition of hepatic drug transporter unlikely when R ≤1.1. $R=1+(I_{in\ max} \times fu/IC_{50})$

EMA European Medicines Agency; FDA Food and Drug Administration; IC_{50} Half maximal inhibitory concentration; K_i Inhibition constant; MHLW Ministry of Health, Labour and Welfare; NC Not calculated.
Source: Section 2.6.4.7.6.3 of the Non-clinical Summary.

概して、セルメチニブは *in vitro* で OCT1 を阻害せず、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送への阻害能も臨床的な意義はないと判断された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.6.2 項を参照）。

セルメチニブによる腎トランスポーター（OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K）の阻害能を *in vitro* で検討した結果を表 27 に示す。$IC_{50} = K_i$ と仮定し、非結合形の C_{max} の IC_{50} に対する比を併せて示した。その結果、EMA の基準では OAT3 に対する阻害作用は否定されなかったものの、本邦及び FDA の基準ではいずれのトランスポーターに対しても臨床的に意義のある阻害作用を示さなかった（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.6.4 項を参照）。

表 27　　腎取込みトランスポーターに対するセルメチニブの阻害作用

Transport protein	Test system	Probe substrate	IC_{50} (μm)[a]	Unbound C_{max} /IC_{50}[b,c,d]
OCT2	HEK-293	[^{14}C]-Metformin	5.64	0.005
OAT1	S2	[^{3}H]-PAH	2.14	0.014
OAT3	S2	[^{3}H]-ES	0.84	0.036
MATE1	HEK-293	Metformin	46.4	<0.001
MATE2-K	HEK-293	Metformin	82.4	<0.001

[a] IC_{50} assumed to equal K_i, so unbound C_{max}/IC_{50}=unbound C_{max}/K_i
[b] EMA 2012: Clinically relevant inhibition of renal drug transporter unlikely when unbound plasma $C_{max}/K_i \leq 0.02$
[c] FDA 2017 and MHLW 2018: Clinically relevant inhibition of renal drug transporters OCT2, OAT1 and OAT3 is unlikely when unbound plasma $C_{max}/IC_{50} < 0.1$
[d] FDA 2017 and MHLW 2018: Clinically relevant inhibition of renal drug transporters MATE1 and MATE2-K is unlikely when unbound plasma $C_{max}/IC_{50} < 0.02$

C_{max} Maximum plasma concentration; EMA European Medicines Agency; FDA Food and Drug Administration; IC_{50} Half maximal inhibitory concentration; K_i Iinhibition constant; MHLW Ministry of Health, Labour and Welfare.
Source: Section 2.6.4.7.6.5 of the Non-clinical Summary.

セルメチニブは MDR1 を阻害せず、BCRP を弱く阻害するのみであり（IC_{50} は 66.4 μM）、臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた（薬物動態試験の概要文 2.6.4.7.6.6 項を参照）。

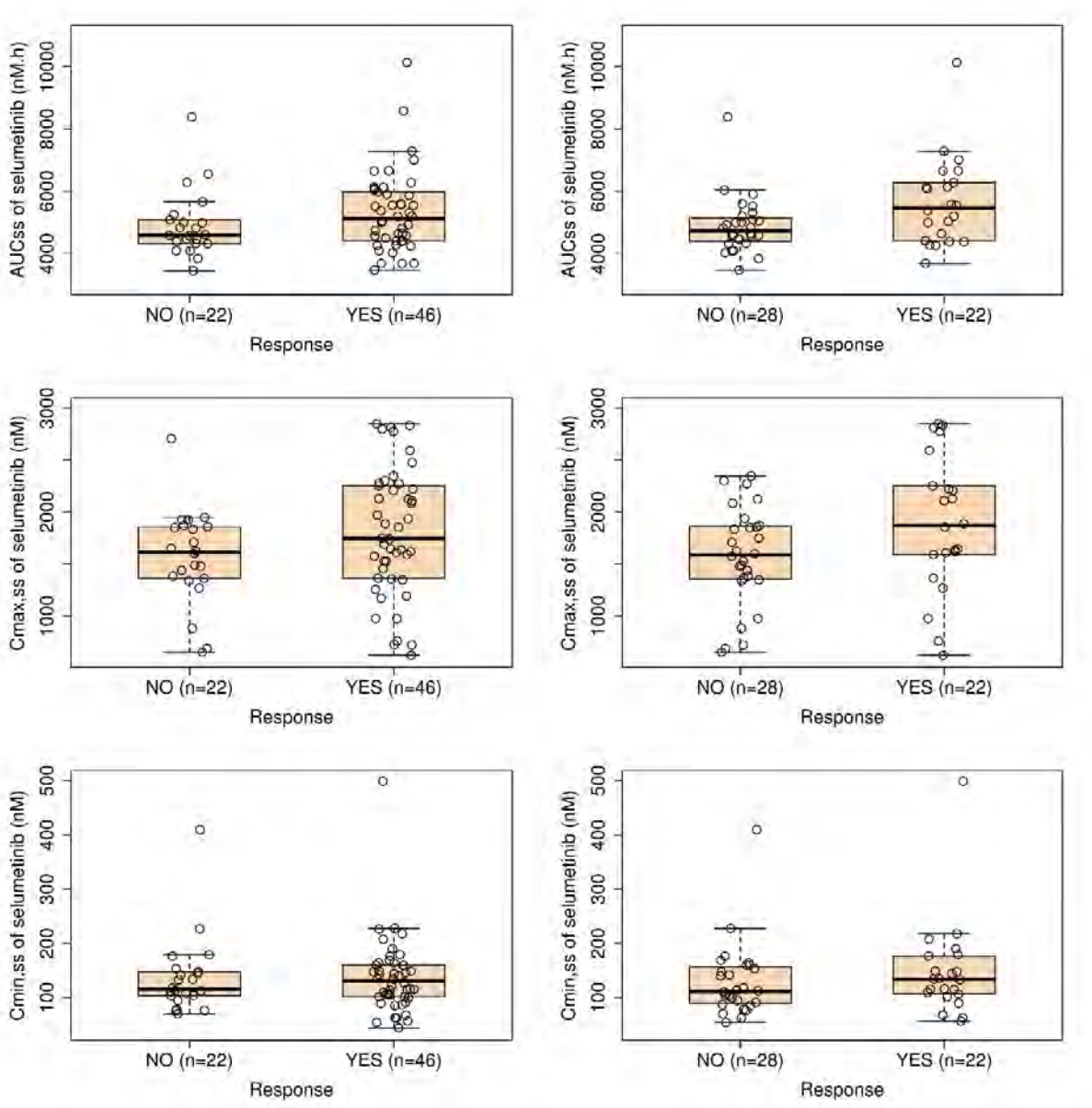
2.7.2.3.6　セルメチニブの薬力学、薬物動態/薬力学関係及び曝露-反応関係

2.7.2.3.6.1　薬力学及び薬物動態/薬力学関係

2.7.2.3.6.1.1　小児患者における有効性の曝露-反応関係

NCI データセット（SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の両方の患者を含む）及び ICR データセット（第 II 相パートの有効性のみを含む）において、奏効例のほうが曝露量の中央値は高かったものの、奏効例と非奏効例の曝露量は概して重なって分布していた。図 33 に両データセットにおける奏効例及び非奏効例について、母集団薬物動態モデルから推定した個々の患者のセルメチニブの AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の分布を示す。

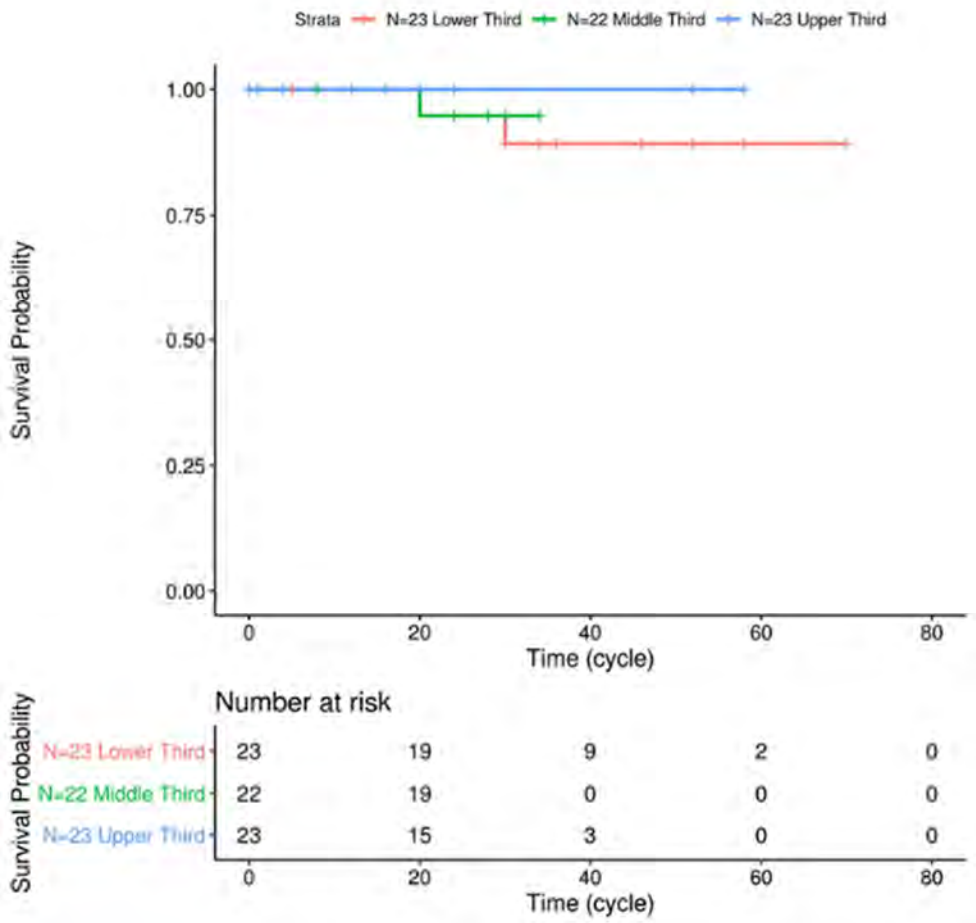
図 33　　NCI データセット（左図、n=68）及び ICR データセット（右図、n=50）における反応性に対するセルメチニブの曝露量



Confirmed partial response (cPR) were considered as responders while partial response (PR), stable disease (SD), and non-evaluable (NE) were considered as non-responders.
Source: Figure 10 of the Population PK Report (MS-01).

NCI データセットを用いて、DoR、PFS、最良腫瘍縮小効果及び患者報告による疼痛スコアの変化を、セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量に対して評価した。ICR データセットを用いた曝露量に対する ORR の評価では弱い曝露-反応関係（p=0.0428）が認められた一方で、NCI データセットを用いたすべての有効性評価項目に対して明確な曝露－反応関係は認められなかった。曝露量により三分位分割して描いた Kaplan-Meier 曲線から、定常状態におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量との明確な関連性は認められず、Kaplan-Meier 曲線は互いに重なっていた（図 34 に AUC_{ss} の結果を掲示）。

図 34　　セルメチニブの AUC_{ss} により三分位分割した PFS の Kaplan-Meier 曲線



+ indicate censored individual.　Lower, Middle, Upper Third: Patients in lower, middle, and upper third of exposure strata, respectively.　Numbers in legend indicate starting number of patients in each strata.
Source: Figure 16 of the Population PK Report (MS-01).

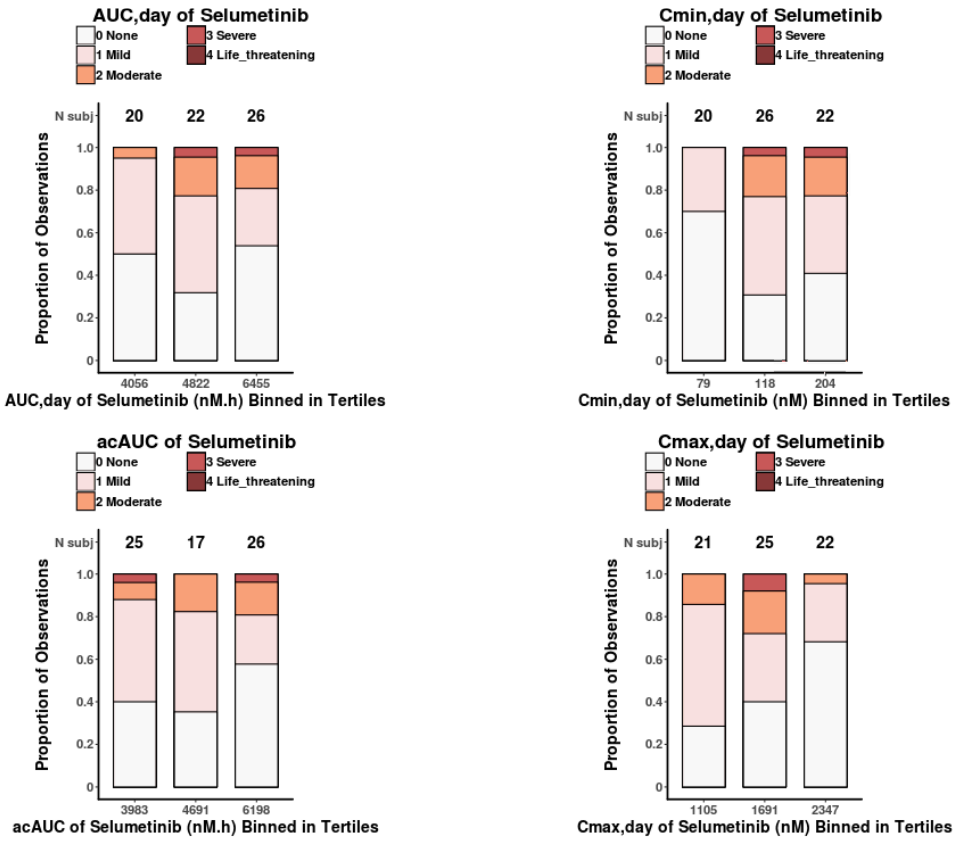
2.7.2.3.6.1.2　小児患者における安全性の曝露-反応関係

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 のセルメチニブ投与期間中に報告された有害事象の詳細については臨床概要 2.7.4 項に記載した。小児患者においては重症度に関係なく、少なくとも 1 件の有害事象が 73/74 例（98.6%）で発現した。また治験担当医師によってセルメチニブとの因果関係ありと判定された有害事象は 73/74 例（98.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は患者の約 3 分の 2（50 例、67.6%）に発現し、重篤な有害事象は 17 例（23.0%）に発現した。死亡に至った有害事象はなかった。セルメチニブの投与中止に至った有害事象は 9 例（12.2%）に、休薬に至った有害事象は 58 例（78.4%）に、また減量に至った有害事象は 24 例（32.4%）に発現した（臨床概要 2.7.4.2.1 項参照）。なお、安全性の曝露-反応解析に含められた患者の 68 例のみで、薬物動態データが得られていた。

発現割合の高かった有害事象（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の異常、口腔粘膜炎、白血球減少事象、血小板減少事象、赤血球減少事象、心臓系事象［左室駆出率低下に限定］、筋肉系事象

[CK 上昇に限定］、悪心、嘔吐、下痢及び肝臓系事象）の初回発現において、母集団薬物動態モデルから推定されたセルメチニブの acAUC、$AUC_{,day}$、$C_{max,day}$ 及び $C_{min,day}$ に対する関係について探索的な視覚的評価を行った。その結果、いずれの有害事象ともに曝露-反応関係は認められなかった（図 35 にざ瘡様皮疹の重症度と曝露量との関係を掲示）。加えて、投与中止、休薬又は減量に至った有害事象に関して、明確な曝露量-反応関係は認められなかった。

図 35　　セルメチニブ曝露量に対するざ瘡様皮疹の重症度の割合



Note: Within each vertical bar, the stacked segment bars from bottom to top with different colours represent fractions of observed maximum individual AE Grade from 0 (None) to 4 (Life threatening). Above each bar the number of unique subjects contributing to each vertical bar is shown.

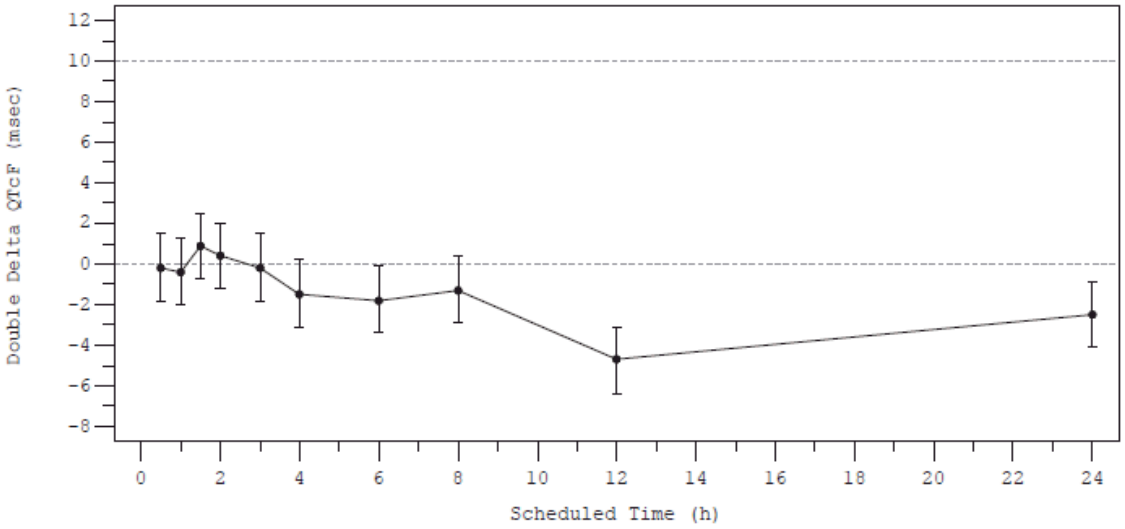
acAUC Average cumulative AUC; $AUC_{,day}$ Daily AUC at dose interval; $C_{max,day}$ Daily C_{max}; $C_{min,day}$ Daily C_{min}.

Source: Figure 19 of the Population PK Report (MS-01).

2.7.2.3.6.1.3　セルメチニブが QTc に及ぼす影響

D1532C00071 試験において、セルメチニブ 75 mg 単回経口投与時の時間を一致させた QTcF の変化を同じ時点のプラセボ投与時の値と比較した。陽性対照のモキシフロキサシン 400 mg 投与後 1～4 時間を平均した ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の下限が 5 ms を超えることを確認し、試験感度を保証した。セルメチニブ投与時の ΔΔQTcF の最小二乗平均値及びその両側 90%信頼区間の推移を図 36 に示す。

図 36　　セルメチニブ 75 mg を単回投与時の ΔΔQTcF 推移（最小二乗平均値及び 90% CI、D1532C00071 試験）



Source: Figure 11.2.7.1; Clinical Study Report D1532C00071.

D1532C00071 試験でのセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量（AUC 及び C_{max}）の幾何平均値は、他試験で健康成人被験者に同用量を投与した際の値と概して同程度であった（2.7.2.3.1.4 項の表 4 及び 2.7.2.3.1.7 項の表 6 を参照）。セルメチニブ 75 mg 単回経口投与後 24 時間までの ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は、主解析で最大で 2.7 ms、感度分析で最大 2.4 ms であった。これらの値は事前に規定した 10 ms よりも十分に小さく、セルメチニブ 75 mg の単回経口投与は QTcF に影響を及ぼさないと判断された。また、450 ms を超える QTcF 又は 30 ms を超える QTcF のベースラインからの変化も認められなかった。臨床的に意義のある心電図への影響は認められず、健康成人被験者において通常認められるプロファイルと一致していた。

D1532C00071 試験で得られた時間の対応のとれた血漿中薬物濃度と心電図を用いて、血漿中セルメチニブ濃度と ΔΔQTcF との薬物動態/薬力学解析を行い、セルメチニブ 75 mg 投与時の C_{max} における ΔΔQTcF 間隔の延長について推定した。

ΔΔQTcF と血漿中セルメチニブ濃度との関係については線形混合効果モデルによってよく記述できた。セルメチニブ濃度に対する傾きの平均（RSE）は 0.00088 msec/nM（29%）と推定された。この線形関係から QT/QTc 試験の 75 mg 投与時のセルメチニブの C_{max}（幾何平均値）に対する ΔΔQTcF 間隔の延長を推定した。C_{max} の幾何平均値は 1240 ng/mL で、その時の ΔΔQTcF 間隔の延長の推定平均（90%信頼区間）で 2.38（1.25, 3.52） msec であった。セルメチニブ 75 mg 投与時の ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間上限は 10 msec よりも短く、QT/QTc 試験（D1532C00071 試験）の統計解析結果とも一致しており、セルメチニブは QTc 延長作用がないことを支持するものである。また成人患者にセルメチニブ 150 mg を単回投与した D1532C00004 試験（本申請の臨床データパッケージに含まれず）における C_{max} の幾何平均値（2447 ng/mL）を用いて、ΔΔQTcF 間隔の延長をモデルから外挿したところ、平均値（90%信頼区間）は 4.70（2.46, 6.95） msec であった。セルメチニブ 75 mg の 2 倍量投与時に予測される ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間上限は 10 msec よりも短く、過量投与時の QTc において臨床上問題となる影響は予期されないことを示

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

2.7.2.3.7 用量設定根拠

癌成人患者を対象とした第 III 相試験では、成人試験における MTD である固定用量 75 mg BID の継続レジメンを用いた。小児患者においては、3 歳以上 18 歳以下の患者の成長（年齢、体重及び BSA）に応じた用量の調整及び個別化が必要となる。BSA 換算用量を用いることによって、成長の差をカバーし、個体間変動を最小化し、また小児患者にその用量で投与したとき、その曝露量（AUC）が体格に強く依存することを避けることができる。

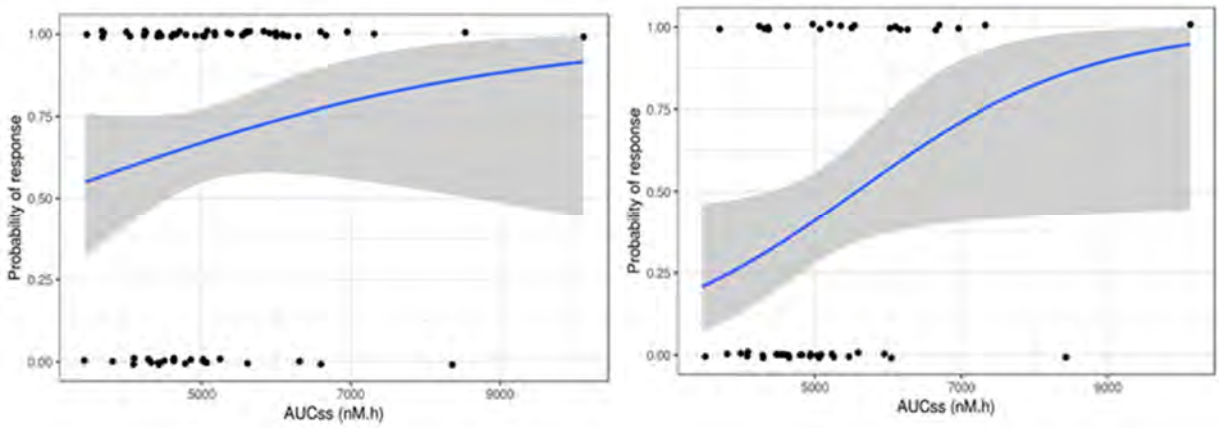
小児患者集団を対象とした SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 の結果を併せて、手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者の至適用量を評価した。臨床的有効性及び反応性について検討し、併せて安全性についても検討した。また、母集団薬物動態解析並びに有効性及び安全性に関する曝露-反応解析について、用量設定を補強する目的で行った（第 5 部 3.3.5.1 MS-01 解析参照）。

SPRINT 試験第 I 相パートでは当初、第 II 相の至適用量を決めるために手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブ 20 及び 30 mg/m^2 の 2 用量を検討していた。低用量（20 mg/m^2）は長期投与に対して適切と考えられたが、別試験の新規結果の系統的レビューの後、2 用量の中間用量となる 25 mg/m^2 を SPRINT 試験第 I 相パートに追加した。この用量は高い有効性の期待を残しつつも、安全で忍容であることが確認されたことから、第 II 相の用量として選択することとした。この 25 mg/m^2 は小児試験において MTD と判断された。

小児患者における曝露-反応関係を評価するために、有効性に関しては ORR を用いた。SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パートの 68 例からなるデータセットを解析に用いた。最も保守的な臨床上の取り扱いとして、確定 PR のみを奏効群とし、未確定 PR、SD 及び NE を非奏効群とした。広い曝露量範囲が得られることから、用量 20、25 及び 30 mg/m^2 を含むデータセットを曝露-反応関係の探索的評価に用いた。ORR に関して、定常状態における AUC、C_{max} 及び C_{min} の個別値を図 33 に示す。奏効例のほうが曝露量の中央値はわずかに高かったものの、奏効例と非奏効例の曝露量は概して重なって分布していた。

更に曝露-反応関係の有意性を検討するために、反応性に対するセルメチニブの AUC_{ss} との関係を 2 項ロジスティック回帰により評価した（図 37）。NCI データセットを用いた SPRINT 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートの有効性データにおける解析では有意な曝露-反応関係は認められなかった。一方で、ICR データセットを用いた検討では曝露量が高いほど ORR が高くなる弱い傾向が認められた。

図 37　　SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パートにおけるセルメチニブの AUC_{ss} の 2 項ロジスティック回帰（NCI データセットを用いた解析：左図、ICR データセットを用いた解析：右図）



Note: The blue line shows the mean probability of response.　The shaded area represents the 95% confidence interval of the mean probability of response.
Source: Figures 11 and 12 of the Population PK Report (MS-01).

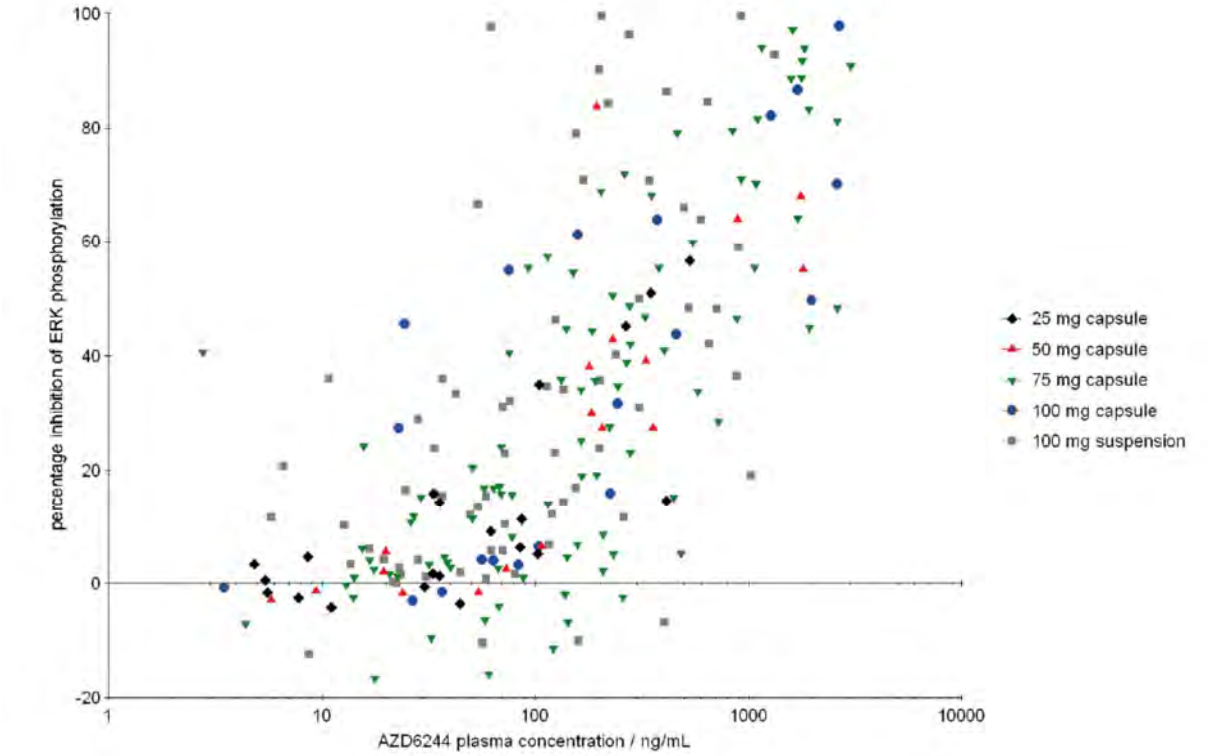
SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パートの安全性に関する曝露-反応関係の探索的評価も同様の方法で行った。高い頻度で発現が認められた 13 種の有害事象について解析を行った。また解析の中で、定常状態における曝露量（$AUC_{,day}$、acAUC、C_{min} 及び C_{max}）の推定値を低、中及び高の 3 つに分け（三分位分割）し、曝露量を有害事象の重症度に対してプロットした。ざ瘡様皮疹に関する曝露-反応関係を図 35 に示す。検討した 13 種類の安全性項目に関する曝露-反応関係において、明らかな傾向はなかった。

総じて、有効性及び安全性に関する曝露-反応解析結果からは SPRINT 試験で示された曝露量範囲において、セルメチニブの曝露量と反応性に明確な関連性は示されなかった。ICR データセットを用いた解析においては曝露量が高くなるに伴って有効性も高くなる弱い傾向が認められた一方で、主解析である NCI データセットを用いた解析では安全性に関する曝露-反応関係は認められなかった。奏効例と非奏効例における曝露量分布には著しい重なりが見られたが、奏効例のほうが曝露量の中央値はわずかに高かった。このことは高い曝露量がより有用である可能性を示してはいるが、SPRINT 試験の長期安全性データに基づくと 30 mg/m^2 への用量増加は適切ではない（30 mg/m^2 において 2/6 例で DLT が認められており、20 及び 25 mg/m^2 と比べて有害事象が数値的に多かった）。開始用量 25 mg/m^2 は忍容性に問題があった場合に、25 mg/m^2 と同様に効果が認められている 20 mg/m^2 への減量の余地を残している。

進行癌成人患者を対象とした臨床試験（D1532C00005 試験）では、セルメチニブ 25 mg カプセルを用量 25～100 mg の範囲で検討するとともに、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁剤 100 mg についても検討を行った。ERK は MEK についてのみ基質となるため、セルメチニブ投与後の ERK のリン酸化阻害を測定することで、セルメチニブによる MEK 阻害を間接的に評価できると考えられる。TPA 誘発 ERK リン酸化の阻害は D1532C00005 試験のなかでパート A（Day 1）及びパート B（Day 1 及び Day 8）の両方において、全ての患者を対象に単回投与後の 4 時点で評価した。ERK リン酸化の阻害率は個々の患者で各時点と投与前値との比較することにより算出した。溶媒投与群のサンプルについても対照群として測定を行い、全てのサンプルにおいて ERK リン酸化阻害はほとんどないか、まったく認められなかった。また、薬物動態/薬力学関係につい

て評価するために、ERK リン酸化のサンプル採取時点と同時点でのセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した（図 38）。

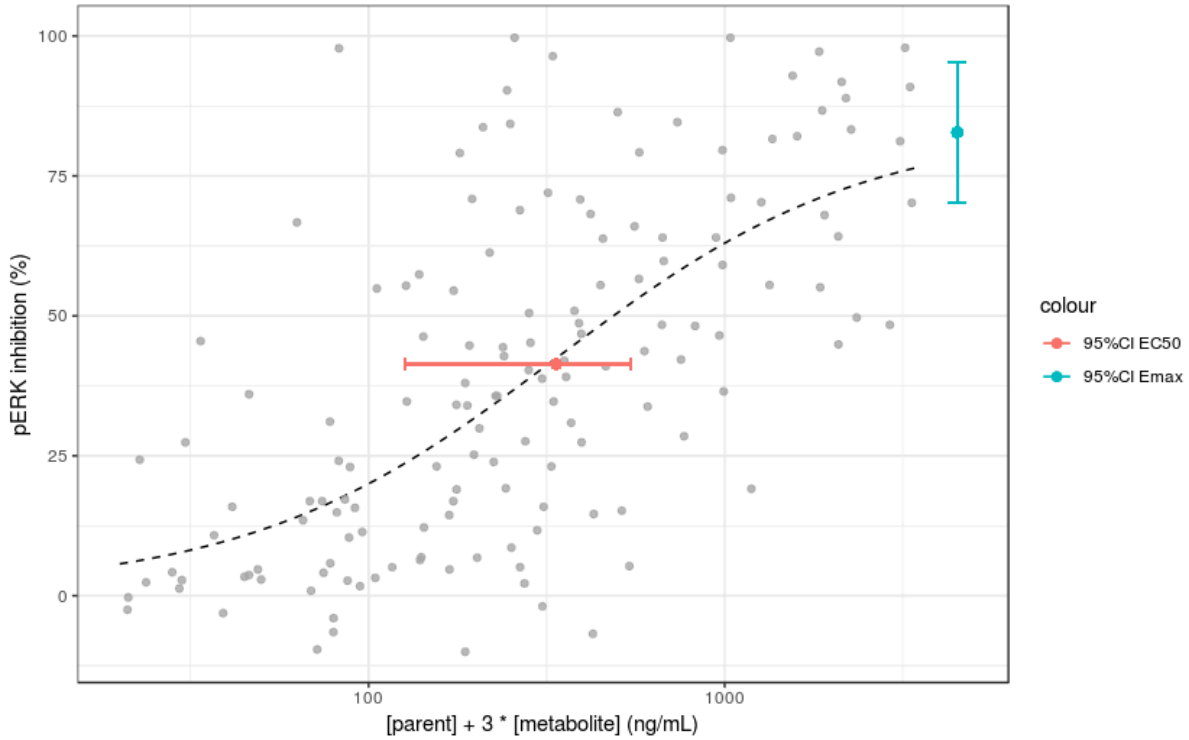
図 38　　血漿中セルメチニブ濃度と ERK リン酸化阻害との関係



Source: Figure 13, Clinical Study Report D1532C00005.

血漿中セルメチニブ濃度と ERK リン酸化阻害には直接的な関係があり、血漿中セルメチニブ濃度がより高くなると最大阻害を示すようになる。ERK リン酸化阻害はセルメチニブの短い半減期を反映し、血漿中セルメチニブ濃度が 3～20 ng/mL の低い濃度では最小となる。手術不能かつ症候性の PN を有する NF1 小児患者における半減期は 6.16 時間で、25 mg/m^2 BID 投与時の定常状態におけるトラフ濃度（幾何平均値）は 90 ng/mL（CV：72%）である（SPRINT 試験の CSR Appendix 11.2.5.1.1 参照）。この濃度における ERK リン酸化阻害は大きな個体間差を伴うが、平均阻害率は約 20%であることが期待される。更に、代謝物である N-脱メチル体は患者における血漿中濃度が未変化体の 10%未満と低いものの、薬理活性はセルメチニブよりも強いため、N-脱メチル体が関与する可能性についても考慮する必要がある。すなわち、*in vitro* における薬理活性の差（代謝物は未変化体の 3 倍強い）で血漿中 N-脱メチル体濃度を補正し、セルメチニブと N-脱メチル体の血漿中濃度データを合算し、有効成分の血漿中濃度とした。この有効成分の血漿中濃度と ERK リン酸化阻害との関係について、E_{max} モデルを用いて解析した（図 39）。

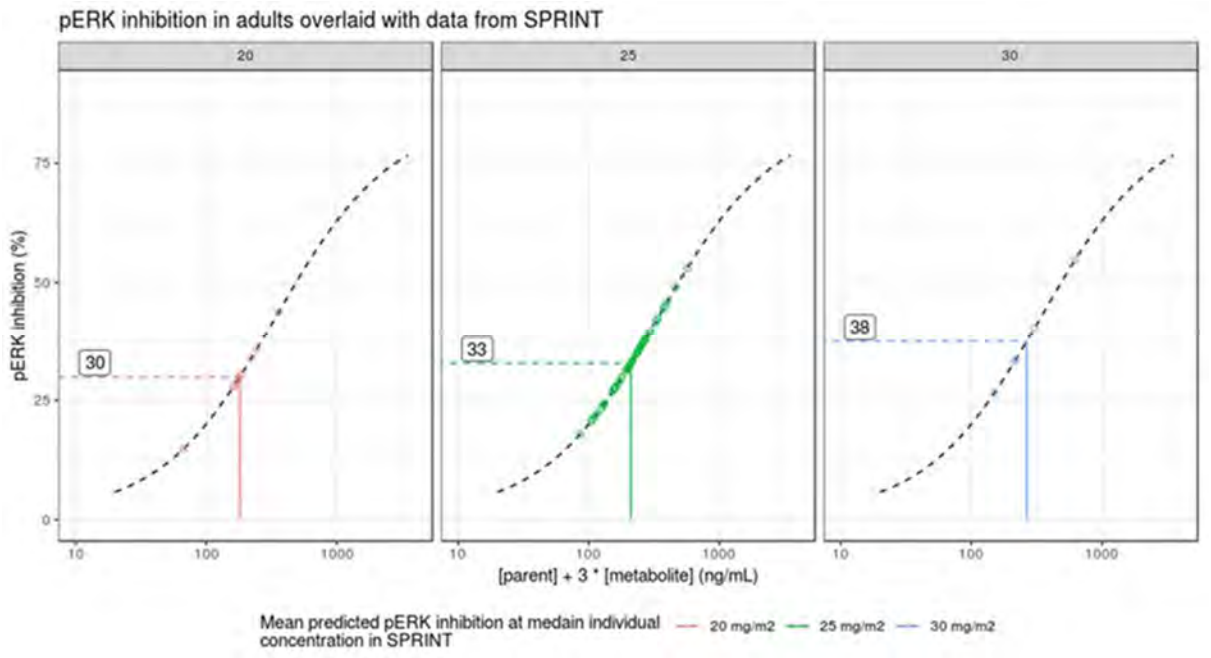
図 39　　有効成分の血漿中濃度と ERK リン酸化阻害との関係



Data source:
¥¥samba.scp.astrazeneca.net¥qcp¥QCP_MODELING¥ONC¥selumetinib¥pkeff_20[redacted]_NF1¥SourceData¥study5

この解析において、E_{max} は 83%、EC_{50} は 336 ng/mL と推定された。SPRINT 試験では ERK リン酸化活性に関するデータは得ていなかった。そのため、血漿中セルメチニブ及び N-脱メチル体濃度を D1532C00005 試験の代謝物の活性差を含めて合算した。1 回の投与間隔における有効成分の血漿中濃度は、期待される ERK リン酸化阻害のレベルに達していた（図 40）。

図 40　　成人におけるセルメチニブ有効成分の血漿中濃度と ERK リン酸化阻害との関係に基づいた小児患者における推定阻害率



ERK phosphorylation inhibition from SPRINT study is overlaid on top of the observed ERK phosphorylation inhibition (dotted black line) from Study 05.
Data source:
/projects/qcp/QCP_MODELING/ONC/selumetinib/pkeff_20[redacted]_NF1/pERK_inhibition_paeds_v2.R

この結果に基づくと、20 mg/m^2 投与時の有効成分の血漿中濃度では ERK リン酸化を最も弱く阻害し、最高血漿中濃度において約 30%の阻害になると考えられる。また、25 及び 30 mg/m^2 投与時の血漿中濃度は概ね重なっており、ERK リン酸化阻害は同程度で、20 mg/m^2 投与時よりも強いことが予想される。ERK リン酸化阻害は薬力学マーカーとして考えられることから、20 mg/m^2 の用法用量は 25 mg/m^2 と比べて低い活性を示す。

開始用量を 20 mg/m^2 と低くすることは、ERK リン酸化阻害を減弱させると考えられ、25 mg/m^2 と比べて有効性を減弱させる可能性がある。SPRINT 試験における安全性及び有効性に関する曝露-反応関係、また SPRINT 試験の血漿中濃度と癌成人患者における ERK リン酸化データとの比較から、25 mg/m^2 BID は手術不能な PN を有する NF1 小児患者に対するセルメチニブの適切な用法用量であると考えられる。

要約すると、推奨 1 日用量である 25 mg/m^2 BID は患者における臨床活性を最大化する好ましいリスク/ベネフィットを得る一方で、有害事象の頻度と重症度を最小化すると同時に用量調整を最小限度にすると考えられる。開始用量 25 mg/m^2 は忍容性に問題がある場合には減量が可能であり、1 段階減量後の用量は臨床活性を有する 20 mg/m^2 に相当する。重要なことは、25 mg/m^2 は患者背景の変動に関係なく服用できる臨床活性のある用量であり、必要に応じて医師が減量できる点にある。用量調整に関するガイダンスは添付文書案に記載する。

2.7.2.4　　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　本概要にデータを引用した非臨床試験の叙述

2.7.2.5.1.1　分布

KPJ003: The *In Vitro* Binding of [^{14}C] AZD6244 to the Plasma Proteins of Mouse, Rat, Dog, Minipig, Monkey and Man and to Specific Plasma Proteins and the Association of [^{14}C] AZD6244 with the Blood Cells of Rat, Dog, Monkey and Man

目的：

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトにおける[^{14}C]-セルメチニブの血漿蛋白質への結合率を種々のセルメチニブ濃度で検討すること。並びにラット、イヌ、サル及びヒトにおける血球移行性を検討すること。

試験デザイン：

血漿蛋白結合率を平衡透析法により *in vitro* で検討した。セルメチニブの濃度は、マウス、イヌ及びヒトでは 0.1、1、10 及び 30 μg/mL、ミニブタ及びサルでは 0.05、0.1、1 及び 10 μg/mL、ラットでは 0.5、1、10 及び 30 μg/mL とし、37°C で 3 時間インキュベーションした。ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖蛋白への結合率についても同じ濃度条件で検討した。[^{14}C]-セルメチニブの *in vitro* における血球移行性は、ラット、イヌ、サル及びヒトについて同じ濃度条件で 37°C で 30 分間インキュベーションして検討した。

結果：

検討した濃度範囲において、[^{14}C]-セルメチニブの血漿蛋白質への結合は濃度依存性を示さなかった。血漿蛋白結合率は動物種ごとに異なり、低い順にミニブタ（93.7%）、イヌ（94.6%）、サル（97.7%）、ヒト（98.4%）、マウス（98.9%）、ラット（99.7%）であった。[^{14}C]-セルメチニブのヒト血清アルブミンへの結合率は高かったが（96.1%）、α1-酸性糖蛋白への結合率は低かった（13.1%～34.5%）。血漿／血液濃度比はラットで 1.9、イヌで 1.3～1.4、サルで 1.3～1.5 及びヒトで 1.4～1.8 であり、[^{14}C]-セルメチニブの血球移行率は低いことが示された。

結論：

[^{14}C]-セルメチニブはヒト血漿蛋白の多くを占めるヒト血清アルブミンに対して結合率が高く（96.1%）、濃度がより低い α1-酸性糖蛋白への結合率は低かった（13.1%～34.5%）。[^{14}C]-セルメチニブの血球移行率は動物種ごとに異なったものの、濃度依存性は認められなかった。血球移行率はラットにおいて最も低く、血漿蛋白結合率がラットにおいて最も高かったことと一貫していた。イヌ、サル及びヒトでの血球移行率は同程度であった。血漿／血液濃度比はラットで 1.9、イヌで 1.3～1.4、サルで 1.3～1.5 及びヒトで 1.4～1.8 であり、[^{14}C]-セルメチニブの血球移行率は低いことが示された。

KPJ027: The *In Vitro* Binding of [^{14}C]-N-Desmethyl-AZD6244 to the Plasma Proteins of Mouse, Rat, Dog, Minipig, Monkey and Man and to Specific Plasma Proteins and the Association of [^{14}C]-N-Desmethyl-AZD6244 with the Blood Cells of Rat, Dog, Monkey and Man

目的：

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトにおける[^{14}C]-N-脱メチル体の血漿蛋白質への結合率を種々のセルメチニブ濃度で検討すること。並びにラット、イヌ、サル及びヒトにおける血球移行性を検討すること。

試験デザイン：

血漿蛋白結合率を平衡透析法により *in vitro* で検討した。N-脱メチル体の濃度は、マウス、イヌ及びヒトでは 0.1、1、10 及び 30 μg/mL、ミニブタ及びサルでは 0.05、0.1、1 及び 10 μg/mL、ラットでは 0.5、1、10 及び 30 μg/mL とした。ヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖蛋白への結合率についても同じ濃度条件で検討した。[^{14}C]-N-脱メチル体の *in vitro* における血球移行性は、ラット、イヌ、サル及びヒトについて同じ濃度条件で検討した。

結果：

血漿蛋白結合率は低い順にミニブタ（95.4%）、サル（96.3%）、イヌ（97.1%）、ヒト（97.9%）、マウス（98.4%）、ラット（99.7%）であった。[^{14}C]-N-脱メチル体のヒト血清アルブミンへの結合率は高かったが（96.4%）、α1-酸性糖蛋白への結合率は低かった（30.0%）。

結論：

血液中濃度に対する血漿中濃度の比は概して 1.0 より大きく（範囲：0.9～1.9）、N-脱メチル体の血球移行率は低いことが示された。イヌ、サル及びヒトにおける血球移行率は検討した濃度範囲において濃度依存的であり、高濃度でわずかに血球移行率が低下した。

2.7.2.5.1.2　代謝

YAU169 : Profiling and Characterisation of Metabolites Following Administration of [^{14}C]-AZD6244 to Healthy Volunteers

目的：

健康成人被験者に[^{14}C]-セルメチニブを投与時の血漿中及び排泄物中の代謝物を同定すること。

試験デザイン：

D1532C00077 試験で収集したサンプルを用いて、HPLC により代謝物を分離した。カラムを通した後の溶離液のうち 80%はラインから分割して放射能測定に用い、20%はそのまま MS に流した。

結果：

セルメチニブ（AZD6244）、N-脱メチル体（AZ12442942）、アミド体（AZ12791138）及びカルボン酸体（AZ13326637）の標準物質を HPLC-MS により測定し、保持時間及び質量分析プロファイルを確認した。各被験者の血漿プールから回収された[^{14}C]-セルメチニブ及び各代謝物は平均 91%（範囲：88%～94%）であった。血漿中のセルメチニブ関連成分で主な成分は未変化体のセルメチニブであり、血漿中放射能の 40%を占めた（全被験者の平均、0～72 時間のサンプル）。投与量の約 25%～50%が尿中に排泄され、未変化体の[^{14}C]-セルメチニブの尿中排泄率は投与量の 1%以下であった。投与量の約 42%～68%が糞便中に排泄され、未変化体の[^{14}C]-セルメチニブの糞便中排泄率は 1 例（被験者番号 [redacted]）を除き投与量の 6%～34%であり、被験者番号 [redacted] では 1%未満であった。被験者番号 [redacted] を含めて[^{14}C]-セルメチニブの糞便中排泄率の平均値を算出すると 19%となった。

結論：

血漿中のセルメチニブ関連成分で主な成分は未変化体のセルメチニブであり、血漿中放射能の 40%を占めた（全被験者の平均、0～72 時間のサンプル）。血漿中の主代謝物は、側鎖のエチレングリコールの脱離及びグルクロン酸抱合を受け、さらに N-メチルベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化によると考えられる 2 Da の減少を生じた代謝物であった（M2、m/z 571、イミ

ダゾインダゾール体のグルクロン酸抱合体）。M2 は血漿中放射能の 22%を占めた（全被験者の平均）。さらに以下の 6 種の代謝物が同定され、それぞれ血漿中放射能の 2%～7%を占めた（全被験者の平均）。

- M1、m/z 557：N-脱メチル化、エチレングリコールの脱離及びグルクロン酸抱合を受け、さらに N-メチルベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化によると考えられる 2 Da の減少を生じた代謝物
- M3、m/z 619：N-脱メチル化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物
- M4、m/z 633：未変化体のセルメチニブが直接グルクロン酸抱合を受けた代謝物
- M8、m/z 433、AZ12442942：N-脱メチル体
- M11、m/z 457：N-脱メチル化に加え、第一級アルコール部分が酸化されてカルボン酸に変換された代謝物
- M15、m/z 398、AZ13326637：アミドの加水分解により生じるカルボン酸体

他にも血漿中放射能の 2%未満の代謝物が多く検出された。エチレングリコールの脱離により生じた第一級アミド（M14、m/z 397、AZ12791138、アミド体）の他、N-脱メチル化、グルクロン酸抱合、エチレングリコールの脱離、一原子酸素付加、並びに N-メチルベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化によると考えられる 2 Da の減少により生じた様々な代謝物が検出された。

未変化体のセルメチニブは尿中にほぼ排泄されず、全被験者で投与放射能の 1%以下であった。尿中の主な成分は M2（m/z 571）であり、尿中排泄率は平均約 10%であった。この他に、投与放射能の平均 1%～10%が尿中排泄された代謝物は M1（m/z 557）、M3（m/z 619）、未変化体が直接グルクロン酸抱合を受けた 2 種類の代謝物（M4 及び M7、m/z 633）、並びに M8（m/z 433、AZ12442942）であった。その他の微量代謝物としてアミド体（M14、m/z 397、AZ12791138）及びカルボン酸体（M15、m/z 398、AZ13326637）が検出された。

未変化体のセルメチニブの糞便中排泄率は被験者番号 [redacted] を除いて投与量の 6%～34%であった。被験者番号 [redacted] では 1%未満であった。被験者番号 [redacted] を含めて未変化体のセルメチニブの糞便中排泄率の平均値を算出すると 19%となった。代謝物 7 種の糞便中排泄率の平均値は投与量の 1%～10%であり、第一級アミド体（M14、m/z 397、AZ12791138）、N-脱メチル体（M8、m/z 433、AZ12442942）、カルボン酸体（M15、m/z 398、AZ13326637）に加え、エチレングリコールの脱離と N-脱メチル化を受けた代謝物（M12、m/z 383）、エチレングリコールの脱離と N-脱メチル化に加え一原子酸素付加を受けた代謝物（M13、m/z 399）、エチレングリコールの脱離と N-脱メチル化に加えリボース抱合を受けた代謝物（M9、m/z 515）、並びにエチレングリコールの脱離に加えて N-メチルベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化によると考えられる 2 Da の減少を受けた代謝物（M10、m/z 395）が検出された。

KMN011: Metabolism of AstraZeneca [^{14}C]-AZD6244 in Rat, Mouse, Dog, Monkey and Human Hepatocytes

目的：

雄ラット、雄ヌードマウス、雄イヌ、雄カニクイザル及びヒト（女性ドナー）から得た新鮮肝細胞の懸濁液を用いて、[^{14}C]-セルメチニブの *in vitro* における代謝を検討すること。

試験デザイン：

[^{14}C]-セルメチニブ 5 μM を 180 分までインキュベーションし、代謝物のプロファイルを HPLC-RAD 及び HPLC-MS を用いて検出定量した。

結果：

雄ラット、雄マウス及び雄イヌの肝細胞とインキュベーションしたところ、[^{14}C]-セルメチニブは広範な代謝を受けた。0 分間と 180 分間のインキュベーションにより、[^{14}C]-セルメチニブ（未変化体）の放射能はラット、マウス及びイヌでそれぞれ 93.3%から 12.8%、94.8%から 20.0%及び 94.4%から 39.4%に減少した。これら動物種の肝細胞とのインキュベーションにより 8 種以上の代謝物が生成されており、代謝により生じたものであると考えられた。

雄カニクイザルの肝細胞とインキュベーションして HPLC-RAD を用いて分析したところ、ラットやマウスと同様に、180 分間のインキュベーションにより[^{14}C]-セルメチニブは広範な代謝を受けることが示唆された。[^{14}C]-セルメチニブ未変化体の放射能組成比は 93.6%から 11.7%に減少した。HPLC-RAD の分析により 4 種以上の代謝物が検出され、これらは代謝により生じたものであると考えられた。

2 例の女性ドナー（Human 1 及び Human 2）から得られた肝細胞とインキュベーションして HPLC-RAD を用いて分析したところ、中程度の代謝を受けることが示唆された。[^{14}C]-セルメチニブ未変化体の放射能組成比は Human 1 及び Human 2 でそれぞれ 94.9%から 52.3%及び 94.7%から 26.3%に減少した。HPLC-RAD の分析により 8 種以上の代謝物が検出され、これらは代謝により生じたものであると考えられた。

HPLC-MS を用いて各サンプルを分析したところ、9～14 種類の代謝物が検出された。主代謝物をピークの位置に応じて以下に示す。以下を除くピークの構造は同定しなかった。

- Peak B：アミド体が N-脱メチル化並びにフッ素の脱離と水酸基の付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体
- Peak D：アミド体がフッ素の脱離と水酸基の付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体
- Peak E2：N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体
- Peak F 及び Peak E1：セルメチニブの 2 種類のグルクロン酸抱合体
- Peak G：N-脱メチル体と考えられる
- Peak L：カルボン酸体のグルクロン酸抱合体
- Peak M：カルボン酸体

結論：

ヒト（女性ドナー）、雄ラット、雄ヌードマウス、雄イヌ、雄カニクイザルの肝細胞と[^{14}C]-セルメチニブをインキュベーションし、HPLC-RAD 及び HPLC-MS を用いて分析したところ、合計 14 種類の代謝物が検出された。これら代謝物の構造により[^{14}C]-セルメチニブに対して第 I 相代謝及び第 II 相代謝が生じたことが示唆されたが、第 I 相代謝産物の多くは本試験のサンプルから検出されなかった。多くの代謝物はグルクロン酸抱合体として検出され、セルメチニブの未変化体及び第 I 相代謝産物の両方についてそれらのグルクロン酸抱合体が検出された。N-脱メチル体及びカルボン酸体以外の第 I 相代謝産物は検出されなかったが、本試験の条件下ではそれら代謝物の生成過程が各々のグルクロン酸抱合体生成の律速段階である可能性が考えられる。

[^{14}C]-セルメチニブをモデル動物であるヌードマウス由来肝細胞とインキュベーションしたところ、各代謝物の生成量は他の動物と大きく異なり、特に Peak B、G 及び H の差が大きかった。それぞれの代謝物は、アミド体が N-脱メチル化並びにフッ素の脱離と水酸基の付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（後にイミダゾインダゾール体［M10］のグルクロン酸抱合体と同定された）、N-脱メチル体及び構造不明な代謝物である。

[^{14}C]-セルメチニブを 2 例の女性ドナーから得られた肝細胞とインキュベーションしたところ、8 種以上の代謝物が検出され、これらは主にセルメチニブの未変化体及び第 I 相代謝産物のグルクロン酸抱合体であった。ヒト肝細胞とのインキュベーションにより生成した全ての[^{14}C]-セルメチニブ代謝物は、Peak G（N-脱メチル体）を除き、毒性試験の動物（ラット及びカニクイザル）でも検出された。Peak G はヌードマウス及びイヌにおいては検出された。

KMN012: Determination of the Human Microsomal CYP Isoforms Involved in [^{14}C] AZD6244 Metabolism

目的：

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP の異種発現系を用いて[^{14}C]-セルメチニブの代謝に寄与する CYP 分子種を同定すること。

試験デザイン：

[^{14}C]-セルメチニブを複数濃度のヒト肝ミクロソームとインキュベーションし、主代謝物の生成速度を算出した。[^{14}C]-セルメチニブ濃度についても複数検討し、主代謝物の生成に係る K_m を算出した。また、線形反応条件において[^{14}C]-セルメチニブを単一の濃度でインキュベーションし、各 CYP 分子種の特異的阻害薬を添加して主代謝物の生成を阻害薬非存在条件と比較した。代謝物生成の阻害が確認された場合、当該 CYP が[^{14}C]-セルメチニブの代謝に寄与すると考えられた。さらに、[^{14}C]-セルメチニブをヒト CYP 分子種を異種発現する細胞から得たミクロソームとインキュベーションした。

結果：

[^{14}C]-セルメチニブを Pool 17 ヒト肝ミクロソーム又は IVT ヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたところ、それぞれ N-脱メチル体又はフッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体を生成した。

CYP2D6 及び CYP2E1 は、各 CYP の発現系において[^{14}C]-セルメチニブの代謝が認められず、各 CYP の特異的阻害薬（キニジン及びジエチルジチオカルバミン酸）がヒト肝ミクロソームにおける代謝を有意に阻害しなかったことから、[^{14}C]-セルメチニブの代謝に寄与する可能性は低い。CYP2C8 は、特異的阻害薬（ケルセチン 10 μM）がヒト肝ミクロソームにおける代謝を 47.7%阻害したものの、異種発現系において[^{14}C]-セルメチニブの代謝が認められず、[^{14}C]-セルメチニブの代謝に寄与する可能性は低い。この結果により、ケルセチン 10 μM においては非特異的な代謝阻害が生じる可能性が示唆された。これら CYP は *in vivo* において[^{14}C]-セルメチニブの代謝に有意に寄与する可能性は低いと考えられた。

フラフィリンは[^{14}C]-N-脱メチル体の生成を有意かつ濃度依存的に阻害したことから、[^{14}C]-セルメチニブの代謝に対して CYP1A2 が寄与する可能性は非常に高い。これは CYP1A2 の異種発現系において[^{14}C]-N-脱メチル体の生成が認められたことにより、さらに支持されている。

スルファフェナゾール及びオメプラゾールはヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-N-脱メチル体の生成を阻害しなかったが、CYP2C9 及び CYP2C19 の異種発現系と 60 分間インキュベーションしたところ[^{14}C]-N-脱メチル体の有意な生成が認められた。CYP2C19 はヒト肝ミクロソーム中の

全 CYP に対する割合が低いため、オメプラゾールによる[^{14}C]-N-脱メチル体の生成の阻害が認められなかったと考えられ、これは CYP2C19 の[^{14}C]-N-脱メチル体の生成に対する寄与率が低いことを示唆している。ヒト肝ミクロソームにおける N-脱メチル体の生成は CYP2C9 阻害薬のスルファフェナゾールで阻害されず、CYP2C9 異種発現系での N-脱メチル体の生成量も少なかったことから、CYP2C9 は N-脱メチル体の生成に対する寄与率が低いと考えられた。

CYP3A4 異種発現系において[^{14}C]-セルメチニブをインキュベーションしたところ、1 種類の主代謝物が生成した。HPLC-MS を用いた分析により、この代謝物はフッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体であると同定された。この代謝物は、CYP3A5 又は CYP2C9 の異種発現系においても有意に生成したが、他の CYP（CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP2C19 及び CYP2E1）では検出されなかった。CYP3A4、CYP3A5 及び CYP2C9 のフッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体の生成に対する寄与率は、各患者の遺伝子型に依存することが示唆された。

結論：

本試験では、[^{14}C]-セルメチニブの N-脱メチル化には CYP1A2 が最も寄与すると示唆されたものの、CYP2C9 及び CYP2C19 の寄与も認められた。加えて、IVT ヒト肝ミクロソームにおける主代謝物はフッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体であり、本試験では、この代謝物の生成に対しては CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与が大きく、CYP2C9 も一部寄与することが示された。肝臓中 CYP 発現量の個体間変動及び本試験における複数の系から得られた所見を考慮すると、CYP を介した主な代謝経路は N-脱メチル体又はフッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体のいずれかであり、したがって *in vivo* において単一の CYP を阻害することによる薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。

KMN045: Metabolism of AZD6244 by uridine glucuronosyltransferases (UGT's)

目的：

UGT による[^{14}C]-セルメチニブの *in vitro* 代謝を検討すること。

試験デザイン：

複数濃度の UGT 異種発現系とインキュベーションし、[^{14}C]-セルメチニブの代謝を検討した。[^{14}C]-セルメチニブの代謝物は HPLC-RAD を用いて分析した。

結果：

いくつかの UGT 酵素とのインキュベーションにより[^{14}C]-セルメチニブの 1 種類の代謝物への広範な生成が認められた（約 51%）。代謝物 1 は UGT1A1 及び UGT1A3 との 60 分間までのインキュベーションにより生成した。他の UGT 酵素は対照で認められた以外のピークを生じなかった。

UGT1A1 及び UGT1A3 のサンプルから得られた代謝物 1 を LC-MS により分析したところ、[^{14}C]-セルメチニブのグルクロン酸抱合体であることが確認された。

結論：

概して、[^{14}C]-セルメチニブは肝臓中の UGT1A1 及び UGT1A3 により広範に代謝されることが示唆された。

KMX013: Screening of Metabolites of AZD6244 in Human Plasma and Urine

目的：

ヒトにセルメチニブ経口投与時の尿中及び血漿中の代謝物プロファイルを検討すること。

試験デザイン：

血漿及び尿のサンプルを LC-MS で分析した。

結果：

セルメチニブの主代謝物の 1 つは、フッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体のグルクロン酸抱合体（m/z=573、[M+H]+）であると推定された。この代謝物は臨床試験から得られたサンプルのほぼ全てで検出された。もう 1 つの主代謝物（m/z=635）はセルメチニブのグルクロン酸抱合体と推定され、いずれの位置の酸素原子又は窒素原子を抱合するかの違いにより極性が若干異なる 3 種類の抱合体の存在が示唆された。全ての尿サンプル及びいくつかの血漿サンプルからはセルメチニブのカルボン酸体、アミド体の N-メトキシギ酸誘導体、N-脱メチル体及び N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体が検出された。

ヒトにおけるセルメチニブの代謝は複数の経路を介しており、側鎖の酸化、側鎖の脱離、側鎖の脱離後に酸化的脱アミノ化、脱メチル化及び加水分解によるフッ素脱離が認められた。セルメチニブ及びいくつかの第 I 相代謝産物はグルクロン酸抱合体としても検出された。

結論：

セルメチニブは全てのサンプルから検出された。血漿及び尿サンプルのほぼ全てにおいて主代謝物はセルメチニブの 3 種のグルクロン酸抱合体であった。その次に多く認められた代謝物はフッ素の脱離と水酸基の付加を受けたアミド体のグルクロン酸抱合体であった。

他に検出された代謝物は、アミド体の N-メトキシギ酸誘導体、側鎖の脱離により生じるアミド体、そのアミド体が酸化的脱アミノ化されて生じるカルボン酸体、脱メチル体、脱メチル体のグルクロン酸抱合体、及びアミド体の脱メチル脱フルオロ水酸化体であった。

ヒトにおけるセルメチニブの代謝は複数の経路を介しており、グルクロン酸抱合、側鎖の酸化、脱アルキル化、酸化的脱アミノ化及び加水分解によるフッ素脱離が認められた。

KMX028: Metabolism of AstraZeneca [^{14}C]-AZ12442942 in Human Hepatocytes

目的：

新鮮肝細胞の懸濁液を用いて[^{14}C]-AZ12442942（N-脱メチル体）の *in vitro* における代謝を検討すること。

試験デザイン：

[^{14}C]-N-脱メチル体をヒト肝細胞とインキュベーションし、代謝物のプロファイルを HPLC-RAD 及び HPLC-MS を用いて検出定量した。

結果：

2 例のドナー（Human 1 及び Human 2）から得られた肝細胞とインキュベーションしたところ、[^{14}C]-N-脱メチル体は広範な代謝を受けることが示唆された。[^{14}C]-N-脱メチル体の放射能組成比は Human 1 及び Human 2 でそれぞれ 95.3%から 8.85%及び 95.0%から 35.4%に減少した。[^{14}C]-N-脱メチル体のインキュベーションにより 5 種以上の代謝物が生成され、そのうち 1 種は主代謝物と考えられた。

Peak B は Human 1 及び Human 2 のいずれにおいてもインキュベーションにより生成した主代謝物であった。時間とともに Peak B は増加し、180 分のインキュベーション後は Human 1 及び Human 2 でそれぞれ総放射能の 72.7%及び 47.8%を占めた。

[^{14}C]-N-脱メチル体 5 μM を広範な CYP 阻害薬である 1-アミノベンゾトリアゾール（ABT）1 mM 存在下で Human 1 及び Human 2 とインキュベーションし、HPLC-RAD で分析したところ、ABT 非存在下と比較して代謝がやや阻害された。[^{14}C]-N-脱メチル体の放射能組成比は Human 1 及び Human 2 でそれぞれ 93.7%から 14.2%及び 94.2%から 43.9%に減少した。ABT 1 mM 存在下のインキュベーションで得られた代謝物のプロファイルは ABT 非存在下とほぼ同様であった。

HPLC-MS を用いて分析したところ、Peak B は[^{14}C]-N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体であることが示唆された。

結論：

最大 5 種類の第 I 相及び第 II 相代謝産物が HPLC-RAD 及び HPLC-MS により検出された。それらは、直接グルクロン酸抱合を受けた 2 種の代謝物、第 I 相代謝産物がグルクロン酸抱合を受けた 2 種の代謝物、アミド体の脱メチル脱フルオロ水酸化体のグルクロン酸抱合体、N-脱メチル体のカルボン酸体のグルクロン酸抱合体、並びに N-脱メチル体の第 I 相代謝産物（N-脱メチル体のカルボン酸体）であった。グルクロン酸抱合を受けた正確な位置は同定していない。

検出された代謝物のうち、N-脱メチル体が直接グルクロン酸抱合を受けた代謝物の 1 つが主要な生成物であった。代謝物の構造を推定したところ、様々な第 I 相及び第 II 相代謝産物が存在し、N-脱メチル体が逐次的に代謝を受けること及び N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体が主要な代謝経路であることが示唆された。

BE000021-21: Determination of the contribution of cytochrome P450 to the metabolism of AZD6244

目的：

セルメチニブの代謝に対する CYP の寄与を検討すること。

試験デザイン：

セルメチニブをヒト肝細胞とインキュベーションし、CYP 又は UGT の阻害薬の存在有無の条件ごとに代謝の固有クリアランスを算出した。加えて、得られた各代謝物について UV を用いた半定量及び精密質量分析による構造決定を行った。

結果：

CYP の非特異的阻害薬の 1-アミノベンゾトリアゾールの存在下でセルメチニブをヒト肝細胞とインキュベーションしたところ、固有クリアランスの平均値は対照と比較して 56%減少した。CYP3A4 阻害薬のケトコナゾール又は CYP2C19 阻害薬のチクロピジン存在下でのインキュベーションでは、固有クリアランスの平均値は対照と比較していずれも 46%減少した。UGT の非特異的阻害薬のサリチルアミド存在下でのインキュベーションでは、固有クリアランスの平均値は対照と比較して 29%減少した。

CYP の特異的阻害薬であるケトコナゾール又はチクロピジンのいずれか一方のみの存在下で固有クリアランスの低下が小さかった理由は代償的な代謝経路が働いたためと考えられた。全体としてセルメチニブの代謝には、CYP による代謝が 56%、UGT による直接的なグルクロン酸抱合が 29%寄与していた。

M1～M5 の 5 種の代謝物を半定量及び構造決定したところ、M1、M2 及び M3 はグルクロン酸抱合体であった。

アミド体のグルクロン酸抱合体（M1）は 1-アミノベンゾトリアゾール、ケトコナゾール又はサリチルアミドの存在下では検出されなかった。同時にアミド体も検出されなかったことから、

M1 はセルメチニブが直接グルクロン酸抱合を受けた後に CYP3A4 により代謝されて生成することが示唆された。M2 及び M3 はセルメチニブが直接グルクロン酸抱合を受けた代謝物であり、サリチルアミドの存在下では検出されなかった。N-脱メチル体（M5）はチクロピジン存在下では検出されず、CYP2C19 を介した第 I 相代謝依存的に生成すると考えられた。グルクロン酸抱合体（M2）及びカルボン酸体（M4）はそれぞれケトコナゾール及びサリチルアミドの存在下で検出されなかったが、これらの明確な理由は特定できなかった。

本代謝安定性試験により、セルメチニブの代謝には CYP による代謝が 56%、UGT による直接的なグルクロン酸抱合が 29%寄与していることが示唆された。代謝物の構造決定において、3 種のグルクロン酸抱合体（M1、M2 及び M3）が同定された。

結論：

本代謝安定性試験により、セルメチニブの代謝には CYP による代謝が 56%、UGT による直接的なグルクロン酸抱合が 29%寄与していることが示唆された。代謝物の構造決定において、3 種のグルクロン酸抱合体（M1、M2 及び M3）が同定された。これらグルクロン酸抱合体はサリチルアミド存在下では検出されなかった。

BS001696-61 Determination of the relative contribution of human P450 isoforms to metabolism of selumetinib and N-desmethyl selumetinib

目的：

セルメチニブの代謝に対する主要な CYP の寄与率を検討すること。特にヒトマスバランス試験（D1532C00077 試験）から得られたサンプルを分析した試験 YAU169 において同定された M8（AZ1244942、N-脱メチル体、活性代謝物）及び M10（AZ14166690）の生成に対する寄与に着目した。加えて、M8 の代謝に関わる CYP を特定すること。

試験デザイン：

バキュロウイルス感染昆虫細胞に異種発現させたヒト組み換え CYP を用いて、セルメチニブ 2 及び 5 μM 及び M8 1 μM の代謝に対する個々の CYP の寄与率を検討した。

結果：

セルメチニブ 2 及び 5 μM の両方において、CYP3A4 は 85%超の *in vitro* 代謝における寄与を示し、他の CYP（CYP3A5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP2D6）の寄与率は低かった。CYP3A4 及び CYP3A5 のみが M10 の生成に関与していた一方、M8 の生成に関与する主要な分子種は CYP2C19 であり、CYP1A2、CYP2A6 及び CYP2C9 の寄与率は低かった。CYP を介した M8 の生成の約 93%は CYP3A4 によるものであった。

BE000898-44 Confirmation of AZD6244 Metabolite Identification in Rat and Human Hepatocytes, and Rat and Mouse Plasma

目的：

セルメチニブをラット及びヒト肝細胞とインキュベーションし、臨床試験において認められた代謝物を確認すること。

試験デザイン：

セルメチニブ及び代謝物を UPLC-UV-MS^n を用いて分析した。代謝物は精密質量分析による構造決定を行った。

結果：

ヒトマスバランス試験における血漿中の主代謝物（M2）はラット及びヒト肝細胞とのインキュベーションにおいても検出された。アミド体の脱メチル脱フルオロ水酸化体のグルクロン酸抱合体（試験 KMN011 の Peak D）は、みかけの質量は M2 と同様であり、早期の *in vitro* 及び *in vivo* 試験にて検出されていたが、本試験で分析したサンプル中には検出されなかった。この結果により、早期の試験においては誤った構造が本代謝物に割り当てられていたことが確認された。後続の試験 BE000726-85 において M2（Peak D）の構造の解明に成功した。

BE000726-85 Structural elucidation of metabolite M2

目的：

ヒトマスバランス試験における[^{14}C]-セルメチニブ投与時の放射能標識代謝物のプロファイリングを行った試験（試験 YAU169）で検出された代謝物 M2 の構造を完全に決定すること。

試験デザイン：

ラット肝細胞により M2 を十分な量（100 µg 超）得た後、^{1}H-NMR 及び MS を用いて分離した。

結果：

M2 の完全な構造特性を得ることにより、セルメチニブはラクタム環を形成した後、互変異性体のラクチム（イミダゾインダゾール）へ変化してグルクロン酸抱合を受けることが確認された。ラット肝細胞から分離された本代謝物及び[^{14}C]-セルメチニブを投与したヒト ADME 試験（試験 YAU169）で検出された代謝物 M2 を LC-MS で分析することにより、両者が一致することが確認された。

さらに M2 の中間生成物のラクタム体について、試験 YAU169 において M10 として検出された代謝物及び合成した標準物質（AZ14166690）を同様に LC-MS で分析することにより、両者が一致することが確認された。

BE002560-24: AZD6244: Re-assessment of the Formation of M2, Des-fluorohydroxy Amide Glucuronide and N-desmethyl Metabolites in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes by Accurate Mass Spectrometry Following Incubation With AZD6244

目的：

試験 KMN011 で Peak D をアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体として誤って割り当てたことの妥当性を確認すること。

試験デザイン：

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞を用いて *in vitro* 代謝試験を実施した。

結果：

ラット及びヒト肝細胞によるセルメチニブの代謝は、試験 BE002560-24 及び試験 BE000898-44 で同じ結果が得られた。すなわちラット及びヒト肝細胞による代謝では、ヒトマスバランス試験における血漿中の主代謝物 M2 は認められるが、アミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（試験 KMN011 の Peak D、初期 *in vitro* 及び *in vivo* 試験で M2 とみかけの質量が同じと報告）は検出されなかった。試験 BE002560-24 では、マウス、イヌ及びサル肝細胞でも M2 は生成し、アミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。したがって、初期試験で Peak D を M2 として誤って割り当てたことが確認された。N-脱メチル体の結果は試験 KMN011 と試験 BE002560-24 で同じであり、N-脱メ

チル体はマウス、イヌ及びヒト肝細胞では検出されるが、ラット及びサル肝細胞では検出されなかった。

2.7.2.5.1.3　　トランスポーター

KMN036: Determination of the involvement of human transport proteins MDR1 and BCRP in the transport of AZD6244

目的：

セルメチニブの輸送に対する MDR1 及び BCRP の寄与を検討すること。

試験デザイン：

トランズウェルで培養したヒト MDR1 又はヒト BCRP を発現させた MDCKII 細胞単層膜を用いてセルメチニブの経細胞輸送を検討した。加えて、ヒト MDR1 又はヒト BCRP を高発現する膜蛋白抽出物を用いて、トランスポーターに関連する ATPase 活性に及ぼすセルメチニブの影響を検討した。

結果：

MDR1 を発現させた MDCKII 細胞の系から得た膜透過性データと efflux ratio の値から、セルメチニブは MDR1 の基質となることが示唆された。MDCKII-corrected efflux ratio は 6.1～12.7 であった（MDR1 基質硫酸ビンブラスチンの efflux ratio 15.3 との比較により補正）。MDR1 の基質であるベラパミルを同時に添加してもセルメチニブの基底膜側から頂端膜側への輸送に係るみかけの透過係数（セルメチニブの $P_{app,b-a}$）をほとんど低下させなかった。

ベラパミルが MDR1 を介したセルメチニブの輸送をほとんど阻害しなかったことにより、セルメチニブとベラパミルは MDR1 への結合部位が異なる可能性が示唆された。膜蛋白を用いた ATPase アッセイにおいてセルメチニブ（0～100 μM）を添加したところ、MDR1 に関連した ATPase 活性の増強は最高濃度の 100 μM でのみ認められており、セルメチニブの MDR1 に対する親和性は高くないことが示唆された。また、セルメチニブは MDR1 に関連した ATPase 活性を濃度依存的に阻害したことから、セルメチニブの MDR1 による輸送速度は低いことが示唆された。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞の系にセルメチニブ（1、10、25 及び 50 μM）を添加して得た膜透過性データと efflux ratio の値から、セルメチニブは BCRP の基質となることが示唆された。MDCKII-corrected efflux ratio は 5.5～21.9 であった（BCRP 基質シメチジンの efflux ratio 13.9 との比較により補正）。BCRP 阻害薬の Ko143 を同時に添加したところ、セルメチニブの基底膜側から頂端膜側への輸送が阻害された。また、セルメチニブは BCRP に関連した ATPase 活性を増強したことからも、セルメチニブが BCRP の基質となることが示唆された。セルメチニブはサラゾスルファピリジンにより増強される ATPase 活性を阻害しなかった。

結論：

セルメチニブは MDR1 の基質であるが、MDR1 への親和性は低かった。セルメチニブは MDR1 を阻害しなかった。加えて、セルメチニブは BCRP の基質であるが BCRP を阻害しなかった。

BE000458-23: Assessing the concentration-dependence of the BCRP-mediated efflux of [^{14}C]-AZD6244 in Caco-2 cell monolayers by determining bidirectional apparent permeability in the absence and presence of a selective BCRP inhibitor

目的：

極性化 Caco-2 細胞を用いて [^{14}C]-セルメチニブの BCRP を介した輸送における濃度依存性を検討すること。

試験デザイン：

[^{14}C]-セルメチニブの BCRP を介した輸送は、頂端膜側から基底膜側への輸送（A to B）及び基底膜側から頂端膜側への輸送（B to A）におけるみかけの透過係数を測定することで検討した。セルメチニブの濃度は 4 条件（53、100、200 及び 300 μM）とし、BCRP の選択的阻害薬であるノボビオシン（100 μM）の存在有無で検討した。インキュベーションは約 37°C で 90 分とした。陽性対照として[^{3}H]-ロスバスタチン（1 μM）を用いた。[^{14}C]-セルメチニブ及び[^{3}H]-ロスバスタチンの輸送は、ドナー側とレシーバー側の各々の培地中放射能濃度を開始時（ドナー側のみ）及び終了時（両方）に測定し、みかけの透過係数及び efflux ratio を算出することで評価した。各条件ごとに 6 ウェルを用いてインキュベーションを行い、1% v/v DMSO を培地に添加した。単層膜の完全性は Lucifer yellow マーカーを用いて確認した。

結果：

セルメチニブ濃度 53 及び 100 μM で輸送が認められ（efflux ratio：3.7 以上）、BCRP の選択的阻害薬であるノボビオシンの存在下でも低下しなかった。陽性対照であるロスバスタチンの BCRP を介した輸送はノボビオシンにより阻害された。これらの結果より、本試験で認められたセルメチニブの輸送は BCRP を介したものでないことが示唆された。

結論：

Caco-2 細胞系においてセルメチニブ濃度 53 及び 100 μM で輸送が認められたが、これは BCRP を介したものではなく、MDR1 等の他の排出トランスポーターが関与した結果であることが示唆された。

15ASTRUKPIS5: Assessment of AZD6244 as a substrate of OATP1B1 AND OAT1B3

目的：

HEK-293 細胞の系を用いて、セルメチニブが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか検討すること。

試験デザイン：

OATP1B1、OATP1B3 又は対照ベクターを発現させた HEK-293 細胞を用いた。本アッセイは以下の手順で行った。1) セルメチニブ又は典型基質と所定の時間インキュベーションした。2) 氷冷 HBSSg で 2 回洗浄することで反応を停止させた。3) 試験物質又は典型基質の内部標準を含む 75%アセトニトリル 400 μL を添加して細胞を溶解し、96 ウェルディーププレートに分注して LC-MS/MS で分析した。なお、HBSSg は 4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸（HEPES）10 mM 及び D-グルコース 15 mM を含む Hank's 平衡塩溶液（HBSS）である。

結果：

取込みトランスポーターである OATP1B1 又は OATP1B3 発現 HEK-293 細胞と対照ベクター発現 HEK-293 細胞の間でのセルメチニブの取り込み速度の比は全試験条件において 2 未満であっ

た。OATP1B1 の典型基質であるアトルバスタチンの取り込み速度の比は、OATP1B1 及び OATP1B3 で対照ベクターと比較してそれぞれ 13.7 及び 9.24 であった。

結論：

In vitro の試験系を用いた本試験の条件下では、セルメチニブは OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。

20AZTRP15: *In vitro* Interaction Study to Investigate if AZD6244 is a Substrate of the human OCT1 Uptake Transporter

目的：

HEK-293 細胞の系を用いて、セルメチニブが OCT1 の基質であるか検討すること。

試験デザイン：

セルメチニブ（0.5～50 μM）を対照ベクター又は OCT1 発現 HEK-293 細胞の単層膜とインキュベーションし、セルメチニブの取り込み速度を測定した。本試験系では、対照ベクターに比べて OCT1 発現 HEK-293 細胞のセルメチニブ濃度が 2 倍以上の場合に、OCT1 の基質の可能性ありとした（すなわちカットオフ基準は相対比で 2 倍以上）。

また OCT1 の典型阻害薬ベラパミル（300 μM）又はピリメタミン（100 μM）の存在下で、セルメチニブ（1 及び 10 μM）の取り込みについても検討した。

結果：

典型阻害薬の非存在下で検討した全ての条件で、対照ベクター及び OCT1 発現 HEK-293 細胞におけるセルメチニブ濃度の相対比は 0.98～1.22 であり、カットオフ基準の 2 倍未満であった。典型阻害薬の存在下でもセルメチニブ濃度の相対比は 0.83～1.17 であり、典型阻害薬の非存在下の相対比 0.98～1.22 と同程度であったことから、阻害薬によるセルメチニブ取り込みへの影響は認められなかった。

結論：

セルメチニブは OCT1 の基質ではないと考えられた。

2.7.2.5.1.4　CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用

KMN078: Assessment of AZD6244 as an inhibitor of the human transporter protein OATP1B1

目的：

ヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1 に対するセルメチニブの阻害作用を検討すること。

試験デザイン：

OATP1B1 アッセイ用の HEK-293 細胞系を用いた。典型基質として [^{3}H]-エストラジオールの 17β-D-グルクロン酸抱合体（E2G）を用いた。阻害作用を示す陽性対照としてリファンピシンを用いた。[^{3}H]-E2G をセルメチニブ（0、0.3、1、3、10、30 及び 100 μM）、リファンピシン、DMSO（対照）の存在下で 2 分間インキュベーションし、OATP1B1 を介した取り込みに対するセルメチニブの阻害作用を評価した。細胞内に取り込まれた典型基質は液体シンチレーションカウンターで、蛋白量は BCA 法（ビシンコニン酸法）で定量した。適切な対照ベクターを発現させた対照細胞における測定値で補正することで対照に対する割合を算出した。

結果：

セルメチニブ（0.3、1、3、10、30 及び 100 μM）存在下での OATP1B1 を介した取り込み速度は対照（DMSO 存在下での取り込み速度）と比較して 95.9%、85.2%、85.1%、49.4%、12.5%及び 1.7%に低下した。IC_{50} は 8.76 ±1.74 μM と算出された。OATP1B1 基質である [^{3}H]-E2G の取り込み速度は、対照ベクター及び OATP 発現細胞でそれぞれ 0.00516 及び 0.271 pmol/min/mg protein であった。

結論：

セルメチニブはヒト OATP1B1 を阻害する可能性が示唆され、その IC_{50} は 8.76 ±1.74 μM と算出された。

Pgp inhib_[redacted]_AZ12252244: Assessment of the Human P-gp (P glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ12252244 (AZD6244) in MDCKII-MDR1 Cells

目的：

ヒト排出トランスポーターである MDR1 に対するセルメチニブの阻害作用を MDR1 発現 MDCKII 細胞を用いて検討すること。

試験デザイン：

MDR1 発現 MDCKII 細胞の単層膜を用い、ヒト MDR1 に対するセルメチニブの阻害作用を検討した。セルメチニブ（1、3、10、30、100 及び 300 μM）存在下での典型基質である[^{3}H]-ジゴキシンの基底膜側から頂端膜側への輸送（B to A）に対する影響として測定した。インキュベーションは約 37°C で 90 分とした。阻害の陽性対照としてケトコナゾール（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μM）及びベラパミル（300 μM）を用いた。これらデータをもとにみかけの透過係数及び基底膜側から頂端膜側への輸送の阻害率を算出した。

結果：

ジゴキシンのみかけの透過係数は、セルメチニブ非存在下では 132.9 ±8.7 nm/s であり、セルメチニブの最高濃度（100 μM）存在下では 100.1 ±2.6 nm/s に低下した。輸送の阻害率はセルメチニブ 1 及び 100 μM 存在下でそれぞれ 20.9%及び 31.3%であり、セルメチニブの MDR1 に対する阻害の IC_{50} は 100 μM 超であることが示唆された。

結論：

本試験の条件では、セルメチニブは MDR1 を介した [^{3}H]-ジゴキシンの輸送を阻害し、その IC_{50} は 100 μM 超であることが示唆された。

XS0338: Assessment of AZD6244 as an inhibitor of the human transporter proteins BCRP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3

目的：

セルメチニブによるヒト BCRP、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害能を検討すること。

試験デザイン：

BCRP のアッセイには LLC-PKl 細胞を、OATP1B3、OCT1 及び OCT2 のアッセイには HEK-293 細胞を、OAT1 及び OAT3 のアッセイには S2 細胞を用いた。

BCRP のアッセイでは、典型基質である [^{3}H]-プラゾシンをセルメチニブ（0、1、3、10、30、100 及び 150 μM）、陽性対照の Ko143 又は対照の DMSO 存在下で 60 分間インキュベーションし

た。OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 のアッセイでは、典型基質をセルメチニブ（0、0.3、1、3、10、30 及び 100 μM）、陽性対照又は対照の DMSO 存在下でインキュベーションした。インキュベーション時間は OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 では 2 分間、OCT1 では 15 分間とした。輸送された典型基質は液体シンチレーションカウンターで定量した。OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 のアッセイでは、各々のウェル中の蛋白量は BCA 法（ビシンコニン酸法）で定量した。適切な対照ベクターでトランスフェクションした対照において測定した値で補正することで対照に対する割合を算出した。

結果：

セルメチニブの BCRP、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 に対する阻害の IC_{50} はそれぞれ 66.4±2.7、19.0±4.0、5.64±2.32、2.14±0.22 及び 0.841±0.178 μM であった。対して OCT1 ではセルメチニブの最高濃度である 100 μM 存在下で対照の 122.4%の輸送が認められた。

結論：

セルメチニブはヒト BCRP、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害する可能性が示唆され、IC_{50} はそれぞれ 66.4±2.7、19.0±4.0、5.64±2.32、2.14±0.22 及び 0.841±0.178 μM であった。本試験条件では、セルメチニブはヒト OCT1 を阻害しなかった。

13ASTRUKP7R7S11: Assessment of AZD6244 as an inhibitor of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells

目的：

排出トランスポーターの MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK-293 細胞を用いて、それらに対するセルメチニブの阻害作用を検討すること。

試験デザイン：

MATE1、MATE2-K 又は対照ベクターを発現させた HEK293 を用いた。本アッセイは以下の手順で行った。1) 試験物質又は溶媒のみを含むバッファーを用いて所定の時間インキュベーター（37±1°C、5±1% CO2）内でプレインキュベーションした。2) 試験物質又は陽性対照の阻害薬の存在又は非存在下でインキュベーター（37±1°C、5±1% CO2）内でインキュベーションした。3) 氷冷 HBSSg で 2 回洗浄することで反応を停止させた。4) 最後に、典型基質の内部標準を含む 75%アセトニトリル 400 μL を添加して細胞を溶解し、96 ウェルディーププレートに分注して典型基質の濃度を LC-MS/MS で分析した。

結果：

セルメチニブは MATE1 を介した輸送を濃度依存的に阻害し、IC_{50} は 46.4 μM であった。陽性対照として用いた MATE1 阻害薬のシメチジンは、MATE1 を介したメトホルミンの輸送を 98.6%阻害し、MATE1 が正常に機能していることが確認された。

セルメチニブは MATE2-K を介した輸送を濃度依存的に阻害し、IC_{50} は 82.4 μM であった。陽性対照として用いた MATE2-K 阻害薬のピリメタミンは、MATE2-K を介したメトホルミンの輸送を 93.6%阻害し、MATE1 が正常に機能していることが確認された。

結論：

MATE1 及び MATE2-K 発現系を用いた本 *in vitro* 試験条件において、セルメチニブは MATE1 及び MATE2-K を介した典型基質の輸送を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 46.4 μM 及び 82.4 μM であった。

KMX010: An *In Vitro* Study to Examine the Effect of AZD6244 on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity

目的：

主要な CYP 分子種に対するセルメチニブの阻害作用を検討すること。

試験デザイン：

各 CYP 分子種の活性は、複数濃度のセルメチニブ存在下（直接的阻害）又はセルメチニブとのプレインキュベーション後（時間依存的阻害）の各条件における特異的な典型基質の代謝速度を測定することにより *in vitro* で検討した。セルメチニブの培地への溶解度は 1%を超えず、検討した濃度範囲は 0.05～50 μM に限られている。この濃度範囲でセルメチニブの主要なヒト CYP（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対する阻害作用を検討した。ヒト肝ミクロソームにおける標準基質の代謝活性を測定し、標準基質としてエトキシレゾルフィン（CYP1A2）、パクリタキセル（CYP2C8）、トルブタミド（CYP2C9）、(*S*)-メフェニトイン（CYP2C19）、ブフラロール（CYP2D6）並びにテストステロン及びミダゾラム（CYP3A4）を用いた。CYP3A4 は異なる基質グループからテストステロン及びミダゾラムを用いて検討した。セルメチニブによる各 CYP の直接的阻害は IC_{50} により評価した。セルメチニブとのプレインキュベーションによる時間依存的阻害作用は CYP2D6 及び CYP3A4 について評価した。

結果：

セルメチニブは CYP1A2、CYP 2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 をほとんど又は全く阻害しなかったが、CYP2C9 を弱く阻害した（IC_{50}：44.67 μM、K_i：22.3 μM）。この阻害について臨床的な影響を予測した。その結果、CYP2C9 のみで完全に代謝される薬物とセルメチニブを併用した場合、血漿中セルメチニブ濃度が 1～2 μg/mL（2.18～4.37 μM）の条件の下で、被相互作用薬の AUC はセルメチニブの血漿蛋白結合がない場合に 1.098～1.196 倍に上昇し、セルメチニブの血漿蛋白結合率が 98.4%の場合に 1.0016～1.0031 倍に上昇すると予測された。この CYP2C9 基質の AUC 上昇率の予測値は薬力学的作用を変化させるには小さく、薬理作用及び毒性の結論に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

セルメチニブの CYP に対する時間依存的阻害作用を検討するため、プレインキュベーションの試験を行った。最初の予備実験において、セルメチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 に対して時間依存的阻害をほとんど又は全く示なかった。したがって、セルメチニブがこれら CYP 分子種の阻害により臨床的に意義のある時間依存的阻害を示す可能性は非常に低いと考えられた。

結論：

セルメチニブは CYP1A2、CYP 2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 をほとんど又は全く阻害しなかった。一方で CYP2C9 を直接的に弱く阻害したものの、薬理作用及び毒性の結論に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

セルメチニブは CYP2D6 及び CYP3A4 に対して時間依存的阻害をほとんど又は全く示なかった。

ADME-AZS-Wave3-[redacted]: Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes

目的：

セルメチニブの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 に対する時間依存的阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討すること。

試験デザイン：

セルメチニブの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 に対する時間依存的阻害作用を検討するため、各 CYP の典型基質を代謝酵素活性のあるヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下でインキュベーションし、典型基質から生じる各 CYP 特異的代謝産物の生成速度を測定した。線形条件となるインキュベーション時間及び蛋白濃度で代謝活性を測定し、典型基質としてフェナセチン（CYP1A2）、ジクロフェナク（CYP2C9）、(*S*)-メフェニトイン（CYP2C19）、ブフラロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A4 及び CYP3A5）を用いた。典型基質の濃度は各々の K_m の 3 倍とした。

セルメチニブ 10 及び 50 μM をヒト肝ミクロソームと NADPH 存在下及び非存在下でプレインキュベーションした後、10 倍希釈して各典型基質と NADPH 存在下でインキュベーションした。典型基質から生じる各 CYP 特異的代謝物の生成速度を HPLC-MS/MS を用いて分析し、各試験条件における時間依存的阻害による阻害率を算出した。

結果：

セルメチニブは 10 及び 50 μM の濃度で CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 に時間依存的阻害作用を示さなかった。セルメチニブは 50 μM の濃度で CYP1A2 及び CYP2C19 に対して時間依存的阻害を示し、阻害率はそれぞれ 30.7%及び 46.8%であった。

結論：

本試験条件において、セルメチニブは CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5 に時間依存的阻害作用を示さなかった。セルメチニブは高濃度で CYP1A2 及び CYP2C19 に対して時間依存的阻害を示した。

KMX015: An *In Vitro* Study to Examine the Effect of N-Desmethyl Metabolite of AZD6244 on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity

目的：

主要な CYP 分子種に対する N-脱メチル体の阻害作用を検討すること。

試験デザイン：

各 CYP 分子種の活性は、複数濃度の N-脱メチル体存在下（直接的阻害）又は N-脱メチル体とのプレインキュベーション後（時間依存的阻害、CYP2D6 及び CYP3A4 のみ）の各条件における特異的な典型基質の代謝速度を測定することにより *in vitro* で検討した。臨床的に意義のある相互作用の可能性を評価するために N-脱メチル体の濃度範囲は 0.05～50 μM とし、この濃度範囲でヒト CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する阻害作用を検討した。

各々の主要なヒト CYP について N-脱メチル体の阻害作用を評価し、計算可能な場合には IC_{50} をもとに K_i を算出した。N-脱メチル体 50 μM をミクロソームと NADPH 産生系の存在下でプレインキュベーションし、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して臨床的に意義のある時間依存的阻害を生じるかについても評価した。

結果：

N-脱メチル体は検討した 0.05～50 μM の濃度範囲で CYP2A6 及び CYP3A4（ミダゾラム）を阻害せず、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 の阻害も弱かった（溶媒対照の 50%以上の活性が維持された）。N-脱メチル体は CYP1A2 及び CYP3A4（テストステロン）を直接的に阻害し、IC_{50} はそれぞれ 18.9 μM 及び 26.3 μM であり、K_i はそれぞれ 9.43 μM 及び 13.1 μM と

推定された。臨床試験で得られていた血漿中 N-脱メチル体濃度の推定最大値（1.5 μg/mL）をもとに CYP1A2 及び CYP3A4 の阻害作用を評価した。この濃度の N-脱メチル体との併用では、CYP1A2 又は CYP3A4 で完全に代謝される併用薬の AUC はそれぞれ 1.4 倍及び 1.3 倍を超えた上昇はしないと予測され、臨床的に意義のある併用薬の血漿中濃度上昇は生じないと考えられた。同様の予測を N-脱メチル体の非結合形濃度（28.5 ng/mL）でも行ったところ、併用薬の AUC は 1.01 倍及び 1.05 倍になると予測され、併用薬の定常状態の血漿中濃度を著しく変動させる可能性は低いと考えられた。

N-脱メチル体は CYP3A4 に対して注目すべき時間依存的阻害を示さなかった。CYP2D6 はプレインキュベーションによりわずかに阻害され、N-脱メチル体が CYP2D6 を時間依存的に阻害する可能性が示唆された。

結論：

N-脱メチル体は CYP2A6 及び CYP3A4（ミダゾラム）を阻害せず、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 をわずかに阻害するのみであった。N-脱メチル体は CYP1A2 及び CYP3A4（テストステロン）を直接的に阻害し、IC_{50} はそれぞれ 18.9 μM 及び 26.3 μM であったが、併用薬の定常状態の血漿中濃度を著しく変動させる可能性は低いと予測された。

ADME-AZS-Wave3-[redacted]: Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5 - Report Amendment 1

ADME-AZS-Wave3-[redacted]: Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5 - Report Amendment 1

目的：

CYP に対するセルメチニブの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討すること。

試験デザイン：

セルメチニブの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。セルメチニブの濃度は 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μM 又は 0.233、0.7、2.33、7、23.3 及び 70 μM の 6 段階とした。各 CYP の典型基質カクテルを用いて試験を行った。基質にはフェナセチン（CYP1A2）、ジクロフェナク（CYP2C9）、(*S*)-メフェニトイン（CYP2C19）、ブフラロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A4 及び CYP3A5）（ADME-AZS-Wave3-[redacted]）、若しくはクマリン（CYP2A6）、ブプロピオン（CYP2B6）、アモジアキン（CYP2C8）、クロルゾキサゾン（CYP2E1）及びニフェジピン（CYP3A4 及び CYP3A5/5）（ADME-AZS-Wave3-[redacted]）を用いた。

結果：

セルメチニブ（0.233～70 μM）は CYP2C9（IC_{50} 値 52.1 μM）、CYP2D6（IC_{50} 値 45.3 μM）及び CYP2B6（IC_{50} 値 53.1 μM）に対して弱い阻害作用を示した。検討した最高濃度（70 μM）で CYP1A2、CYP2C8、CYP2C19、CYP3A4 及び CYP3A5 に弱い阻害作用（50%未満）を示したが、IC_{50} 値を十分に評価できなかった（IC_{50} 値は 70 μM 超）。セルメチニブは検討濃度範囲で CYP2A6 及び CYP2E1 を阻害しなかった。

セルメチニブ（0.233～70 μM）によるミダゾラム水酸化及びニフェジピン酸化の阻害結果から外挿して得られた推定 IC_{50} 値はそれぞれ 105 μM 及び 99.8 μM であった。競合阻害と仮定して算出した K_i（=IC_{50}/2）はそれぞれ 52.5 μM 及び 49.9 μM であった。

結論：

薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）に記載の基準に照らし、セルメチニブ 50 mg 経口投与後の血漿中濃度では CYP 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

BS002913-68: Assessment of the Time Dependent Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) against Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and Cytochrome P450 2C8 (CYP2C8) in Human Liver Microsomes

目的：

CYP に対するセルメチニブの時間依存的阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討すること。

試験デザイン：

セルメチニブ 10 及び 50 μM の CYP2B6 及び CYP2C8 に対する時間依存的阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。測定結果は陽性対照の阻害率に対する割合（%TDI）として報告した。陽性対照にはチオテパ（CYP2B6、5 μM で 67.8%阻害）及びゲムフィブロジルの 1-O-β-グルクロン酸抱合体（CYP2C8、5 μM で 39.2%阻害）を用いた。

結果：

セルメチニブ 10 及び 50 μM による CYP2C8 に対する時間依存的阻害は認められなかった。セルメチニブ 50 μM により CYP2B6 に対する時間依存的阻害は%TDI の平均値として 25.7%であった。

結論：

セルメチニブによる CYP2C8 の時間依存的阻害により、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。セルメチニブによる CYP2B6 の時間依存的阻害作用は試験 BS002913-81 でさらに検討した。

BS002913-81: Assessment of the CYP2B6 Time Dependent Inhibition (K_I / k_{inact}) Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes

目的：

CYP2B6 に対するセルメチニブの時間依存的阻害作用の K_I 及び k_{inact} をヒト肝ミクロソームを用いて評価すること。

試験デザイン：

ヒト肝ミクロソームをセルメチニブ 3～300 μM と 30 分 NADPH 存在下でプレインキュベーションした後、ブプロピオンから 1'-ヒドロキシブプロピオンの生成速度を指標として評価した。チオテパ 2.2 μM を陽性対照として用いた。

結果：

CYP2B6 に対するセルメチニブの時間依存的阻害作用の K_I 及び k_{inact} の平均値はそれぞれ 36.1 μM 及び 0.0165 min^{-1} であった。

結論：

薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に記載の静的薬物速度論モデルに従い算出した AUC の比は 1.11 であり、カットオフ基準 1.25 より低値であった。したがって、セルメチニブに

よる CYP2B6 の時間依存的阻害により、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

ADME-AZS-Wave4-[redacted]: Assessment of the CYP1A2 and CYP2C19 Time Dependent Inhibition (K_I / k_{inact}) Potential of AZD6244 in Human Liver Microsomes Report Amendment 1

目的：

セルメチニブの CYP1A2 及び CYP2C19 に対する時間依存的阻害作用の K_I 及び k_{inact} をヒト肝ミクロソームを用いて評価すること。

試験デザイン：

ヒト肝ミクロソームをセルメチニブ 1.85～150 μM と 30 分 NADPH 存在下でプレインキュベーションした後、フェナセチン（CYP1A2）及び(*S*)-メフェニトイン（CYP2C19）の代謝物生成速度を指標として評価した。フラフィリン 0.5 μM（CYP1A2）及びチクロピジン 10 μM（CYP2C19）を陽性対照として用いた。

結果：

CYP1A2 に対するセルメチニブの時間依存的阻害作用の K_I 及び k_{inact} の平均値はそれぞれ 15.2 μM 及び 0.0169 min^{-1}、CYP2C19 に対するセルメチニブの時間依存的阻害作用の K_I 及び k_{inact} の平均値はそれぞれ 57.4 μM 及び 0.0228 min^{-1} であった。

結論：

薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）では時間依存的阻害の R 値が 1.25 未満であれば臨床薬物相互作用試験は不要とされており、CYP1A2 及び CYP2C19 の R 値はいずれも 1.25 未満であったため、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

KMX042: *In Vitro* Investigation to Assess the Potential Induction of Hepatic Enzymes by AZD6244 in Fresh Human Hepatocytes

目的：

セルメチニブによる主要な肝代謝酵素の誘導作用を新鮮ヒト肝細胞を用いて検討すること。

試験デザイン：

誘導作用は各 CYP による基質の代謝活性により評価し、CYP1A（7-エトキシクマリンの O-脱エチル化）、CYP2C9（トルブタミドの 4-水酸化）及び CYP3A（テストステロンの 6β-水酸化）について検討した。セルメチニブを 0.001、0.01、0.1、1、3、10 及び 30 μM の濃度で肝細胞とインキュベーションした。肝細胞は 3 例のドナーから得た（ドナーI、ドナーII 及びドナーIII）。CYP1A の典型的誘導薬としてオメプラゾール 30 μM を、CYP2C9 及び CYP3A4 の典型的誘導薬としてリファンピシン 3 μM を用い、同様に肝細胞とインキュベーションした。3 日間の曝露の後、各 CYP の基質（CYP1A：7-エトキシクマリン、CYP2C9：トルブタミド、CYP3A：テストステロン）との *in situ* アッセイにより酵素誘導の程度を評価した。セルメチニブの肝細胞に対する細胞障害性は MTT（3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide）還元アッセイにより評価し、細胞障害の陽性対照としてタモキシフェンを用いた。

結果：

セルメチニブを新鮮ヒト肝細胞に曝露したところ、高濃度（10 及び 30 μM）でのみ CYP1A 及び CYP3A の誘導が認められた。CYP1A（オメプラゾールの 40.1%、$P<0.05$）及び CYP3A（リファンピシンの 30.4%、$P<0.005$）の誘導作用はいずれもセルメチニブ 30 μM への曝露時に最大となった。

CYP2C9 については、ドナーI 由来肝細胞では有意な活性誘導は認められなかった（ドナーI におけるリファンピシンの作用の 10%未満、P>0.05）。CYP2C 及び CYP3A のサブファミリーは類似の細胞内メカニズムにより誘導され、CYP3A の結果は CYP2C の結果とも良好に対応するため、追加の肝細胞を用いて CYP2C9 に関するデータを収集する必要はないと考えられた。

臨床用量での血漿中セルメチニブ濃度は最大で約 2 μM と予測されており、この濃度のセルメチニブによる CYP の誘導作用は最大でも典型的誘導薬の 10%未満であった。したがって、セルメチニブによる *in vivo* での CYP1A、CYP2C9 及び CYP3A の誘導作用は小さいことが示唆され、CYP の誘導により臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。臨床で想定される濃度では、セルメチニブはヒト肝細胞の CYP1A、CYP2C9 及び CYP3A を有意に誘導しなかった。臨床で想定される濃度を超えた濃度範囲においても、セルメチニブによる CYP1A 及び CYP3A の誘導作用は弱かった。

結論：

セルメチニブによる *in vivo* での CYP 誘導作用は小さいことが示唆され、CYP の誘導により臨床的に意義のある薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

IVAL1300-[redacted]: Evaluation of P450 Induction Potential of selumetinib in Cryopreserved Human Hepatocytes

目的：

セルメチニブによる CYP3A4 誘導作用をヒト初代培養肝細胞を用いて検討すること。

試験デザイン：

2 例のドナー（HH1085 及び HH1103）から得られたヒト初代培養肝細胞（RIS 決定済み）をセルメチニブ 0.25～250 μM と 48 時間インキュベーションした。陽性対照としてリファンピシン 0.02～20 μM を用いた。CYP3A4 の mRNA を RT-PCR で測定した。

相対的な CYP3A4 mRNA 発現量をセルメチニブ又はリファンピシン濃度の対数変換値に対して非線形回帰し、EC_{50} 及び E_{max} を求めた。RIS を $C_{max,u} \cdot E_{max} / (C_{max,u} + EC_{50})$ により算出した。

算出した RIS を用いてセルメチニブ又はリファンピシン併用時のミダゾラムの AUC 減少率を予測した。

結果：

算出した RIS を用いて予測したセルメチニブの臨床用量を併用時のミダゾラムの AUC 減少率は 10～11%であった。

結論：

セルメチニブによるミダゾラム AUC の予測減少率はドナーHH1085 及び HH1103 でそれぞれ 11%及び 10%であり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

8307137: Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential using human liver microsomes

目的：

セルメチニブが UGT1A1 及び UGT2B7 活性に及ぼす影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討し、可能な場合には IC_{50} を算出すること。

試験デザイン：

UGT1A1 活性はエストラジオールの 3-グルクロン酸抱合を、UGT2B7 活性はジドブジンの 5’-グルクロン酸抱合をそれぞれ指標とした。

セルメチニブ 0.1、0.3、1、3、10、30、60 及び 100 μM 及び既知の選択的 UGT 阻害薬とヒト肝ミクロソームをインキュベーションした。各条件の阻害率は溶媒対照と比較して算出した。

結果：

セルメチニブをヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたところ、UGT1A1 及び UGT2B7 を介した代謝活性の弱い阻害が認められた。50%超の阻害を示した濃度条件がなかったため IC_{50} は算出不能であり、100 μM 超として報告した。

結論：

セルメチニブはヒト肝ミクロソームによる UGT1A1 及び UGT2B7 を介した代謝を弱く阻害した。

BS002913-69: Assessment of the potential of AZD6244 (AZ12252244) to inhibit UGT1A9 in human liver microsomes

目的：

セルメチニブが UGT1A9 活性に及ぼす影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討し、可能な場合には IC_{50} を算出すること。

試験デザイン：

ヒト肝ミクロソームを用い、UGT1A9（プロポフォールのグルクロン酸抱合化）の活性阻害を検討した。

結果：

セルメチニブは UGT1A9 の酵素活性を阻害し、IC_{50} 値は 235 μM であった。

結論：

セルメチニブが UGT1A9 を阻害することで臨床的に意義のある相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

BS002913-80: Assessment of the potential of AZD6244 (AZ12252244) to inhibit recombinant human uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs) UGT1A3, UGT1A4 and UGT1A6

目的：

セルメチニブが UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A6 活性に及ぼす影響を発現系を用いて検討し、可能な場合には IC_{50} を算出すること。

試験デザイン：

発現系を用い、セルメチニブによる UGT1A3（エストラジオール 3-グルクロン酸抱合化）、UGT1A4（トリフルオペラジン-N-D グルクロン酸抱合化）及び UGT1A6（7-HFC-グルクロン酸抱合化）の活性阻害を検討した。

結果：

セルメチニブは UGT1A3、UGT1A4 及び UGT1A6 の酵素活性を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 24.7 μM、154 μM 及び 126 μM であった。

結論：

セルメチニブが UGT1A3、UGT1A4 又は UGT1A6 を阻害することで臨床的に意義のある相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

2.7.2.5.2 臨床薬理及び心臓安全性についての要点

Therapeutic dose and exposure	25 mg/m^2 based on body surface area with 50 mg BID as the highest dose for BSA ≥1.9 m^2 Geomean (%CV) C_{max}: 731 (62) ng/mL and AUC_{0-12}:2009 (35) ng·h/mL at the single maximum proposed clinical dose of 25 mg/m^2 Geomean (%CV) C_{max}: 798 (52) ng/mL and AUC_{0-6}:1958 (41) ng·h/mL at the steady state with the maximum proposed clinical dosing regimen	
Maximum tolerated dose	25 mg/m^2 BID as per BSA in paediatrics ; 75 mg BID in adults	
Principal adverse events	The most common AEs in SPRINT Phase II Stratum 1 (≥50% of patients): vomiting (82.0%), blood creatine phosphokinase increased (76.0%), diarrhoea (70.0%), nausea (66.0%), dry skin (60.0%), fatigue (56.0%), pyrexia (56.0%), and dermatitis acneiform, hypoalbuminaemia and stomatitis (50.0% each) The most common AEs in the Hyd-sulfate subgroup of the adult monotherapy pool (≥30%): fatigue (50.6%), nausea (48.1%), diarrhoea (45.6%), dermatitis acneiform (34.2%) and oedema peripheral (26.6%) DLTs from SPRINT Phase I: Dose level 20 mg/m^2 BID: Grade 3 cellulitis, Grade 3 urticaria Dose level 30 mg/m^2 BID: Grade 3 CK elevated, Grade 3 LVEF decreased Dose level 25 mg/m^2 BID: Grade 3 rash DLTs from adult monotherapy free-base formulation: Dose level 200 mg BID: Grade 3 diarrhoea and Grade 3 rash Dose level 300 mg BID: Grade 3 hypoxia DLTs from adult monotherapy Hyd-sulphate formulation: Dose level 100 mg BID: Grade 3 rash and Grade 3 pleural effusion Dose level 75 mg BID: Grade 3 fatigue.	
Maximum dose tested	Single dose	100 mg BID in adults and 30 mg/m^2 in paediatrics
	Multiple dose	100 mg BID in adults and 30 mg/m^2 in paediatrics
Exposures achieved at maximum tested dose	Single dose	Adults 100 mg BID: Geomean (%CV) C_{max}:1483 (94) ng/mL and AUC: 7055 (42) ng·h/mL Paediatric 30 mg/m^2: Geomean (%CV) C_{max}: 963 (51) ng/mL and AUC: 3055 (39) ng·h/mL
	Multiple dose	100 mg BID in adults: Geomean (%CV) C_{max}: 1365 (41) ng/mL and AUC_{0-12}: 4758 (55.3) ng·h/mL 30 mg/m^2: not available. Highest multiple dosing from 25 mg/m^2 BID: Geomean (%CV) C_{max}: 798 (52) ng/mL and AUC_{0-6}: 1958 (41) ng·h/mL
Range of linear PK	25 to 100 mg in adults; upto 30 mg/m^2 in paediatrics	
Accumulation at steady state	~1.1 fold for C_{max} and 1.2 fold for AUC	
Metabolites	N-desmethyl metabolite (~7% of parent AUC at steady state); 3 to 5-fold more potent than parent.	
Absorption	Absolute bioavailability	62% ; 90% CI (60.1, 64.1)
	t_{max}	1.5 (0.5-6.0) h for parent and N-desmethyl metabolite

Distribution	Vd/F or Vd	Mean (SD): 78 (20.6)
	% bound	98.4% across 0.1 to 30 µg/mL concentrations
Elimination	Route	Total recovery:~93% with most of the radioactivity (59% of the dose) via faeces. Urinary elimination ~ 33% of dose. Unchanged selumetinib was less than 1% of dose in urine and ranged between 6% to 34% of dose in faeces
	Terminal $t_{½}$	At 25 mg/m^2 paediatric dose: Mean (SD): 6. (0.9) hr for parent Mean (SD): 4.5 (2.5) hr for N-desmethyl metabolite
	CL/F or CL	Mean (SD): 8.8 (2.5) L/hr
Intrinsic factors	Age	Across the paediatric age range of 3-18 yrs, the impact of age on selumetinib exposure (AUC) is expected to be less than 20%.
	Sex	Sex was not significant covariate for selumetinib PK and hence, selumetinib exposure is similar between males and females.
	Race	Asian patients are expected to have 19% higher selumetinib exposure (AUC) than those of White or Black race.
	Hepatic and renal impairment	ESRD renal impairment: The exposure of 50 mg oral selumetinib was investigated in adult subjects with normal renal function (n=11) and subjects with end stage renal disease (n=12) (ESRD). The ESRD group showed 16% and 28% lower C_{max} and AUC, respectively, with the fraction of unbound selumetinib being 35% higher in ESRD subjects. As a result, the unbound C_{max} and AUC ratios were 0.97 and 1.13 in the ESRD group when compared to the group with normal renal function. Hepatic impairment: Adult subjects with normal hepatic function (n=8) and mild hepatic impairment (Child-Pugh A, n=8) were dosed with 50 mg selumetinib, subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B, n=8) were administered a 50 or 25 mg dose, and subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C, n=8) were administered a 20 mg dose. Selumetinib total dose normalised AUC and unbound AUC were 86% and 69% respectively, in mild hepatic impairment patients, compared to the AUC values for subjects with normal hepatic function. Selumetinib exposure (AUC) was higher in patients with moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment; the total AUC and unbound AUC values were 159% and 141% (Child-Pugh B) and 157% and 317% (Child-Pugh C), respectively, of subjects with normal hepatic function.
Extrinsic factors	Drug interactions	Strong CYP3A inhibitor mean (90% CI): C_{max}: 1.19 (1.04-1.35) fold; AUC: 1.49 (1.40-1.59)-fold Strong CYP2C19/moderate CYP3A inhibitor mean (90% CI): C_{max}:1.26 (1.10-1.43)-fold; AUC: 1.53 (1.44-1.63)-fold Strong CYP3A inducer mean (90% CI): C_{max}: 0.74 (0.66-0.83)-fold; AUC: 0.49 (0.46-0.53)-fold
	Food effects	In separate clinical studies, in adult patients and healthy adult subjects, consumption of a high fat meal reduces the rate of absorption (~50% decrease in C_{max}; t_{max} delayed by 1.5 hours) and the extent of absorption (AUC decreases by 16% to 19%). In another study, consumption of a low fat meal reduces the rate of absorption (60% decrease in C_{max}; T_{max} delayed by 0.9 hours) and the extent of absorption (AUC decreases by 38%) in adult healthy subjects.

Expected high clinical exposure scenario	Severe hepatic impairment mean (90% CI): $C_{max,u}$ increase 1.98 (90% CI: 1.29-3.04)-fold; AUC_u: 3.17 (2.24-4.50) fold increase. Strong CYP3A inhibitor mean (90% CI): C_{max}:1.19 (1.04-1.35) fold; AUC: 1.49 (1.40-1.59)-fold Strong CYP2C19/moderate CYP3A inhibitor mean (90% CI): C_{max}:1.26 (1.10-1.43)-fold; AUC: 1.53 (1.44-1.63)-fold
Preclinical cardiac safety	The potential effect of selumetinib (free base) on cardiovascular system was evaluated in an *in vitro* hERG and in minipigs. These studies were conducted in compliance to GLP. In addition, N-desmethyl selumetinib was also tested *in vitro* for hERG activity in a non-GLP assay. Selumetinib and N-desmethyl selumetinib did not inhibit the hERG current at concentrations up to 10 μM and 100 μM, respectively. These maximum test concentrations are both at least 390-fold greater than the unbound plasma C_{max} of selumetinib (11.69 ng/mL ≡ 0.026 μM) and N-desmethyl selumetinib (1.13 ng/mL ≡ 0.003 μM) at the recommended selumetinib clinical dose of 25 mg/m^2 BID. Oral administration of selumetinib free base at doses up to 30 mg/kg BID (approximately 2-fold the clinical unbound C_{max} at 25 mg/m^2 BID), administered to conscious, unrestrained minipigs had no effects on arterial blood pressures (mean, systolic and diastolic), heart rate, or ECG parameters, including on corrected QT interval (QTc). Additionally, there were no apparent treatment related effects on the ECG in the repeat dose studies toxicity studies conducted in cynomolgus monkeys.
Clinical cardiac safety	The effect of selumetinib on the QTc interval following a single 75 mg oral dose, in a placebo- and positive-controlled (moxifloxacin) study, in 48 healthy adults showed no clinically relevant effect on the QTc interval (<10 msec). A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis at a 150 mg dose (3 times higher than the recommended maximum dose of 50 mg in paediatric patients with NF1), a <10 msec change was predicted. Please refer to Section 2.7.4 of the Clinical Summary for further information regarding other cardiac toxicity events.

参考文献

EMA 2012

Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*) 2012

FDA 2017

Guidance for industry.　In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies 2017

MHLW 2018

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」厚生労働省医薬食品局審査管理課（薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日）Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.3　臨床的有効性
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
本概要内での取り決め 9
2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 PN を有する NF1 小児患者を対象としたセルメチニブの臨床試験の目的と範囲 10
2.7.3.1.2 試験デザインの概要 12
2.7.3.1.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 12
2.7.3.1.2.1.1 単群試験デザイン 15
2.7.3.1.2.1.2 用量選択 15
2.7.3.1.2.1.3 試験の評価項目 15
2.7.3.1.2.1.4 個別の患者評価（Individual patient review） 25
2.7.3.1.2.1.5 データ管理及びデータの質 26
2.7.3.1.2.1.6 統計学的手法 26
2.7.3.1.2.2 Natural history study 27
2.7.3.1.2.3 Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群 30
2.7.3.1.2.4 SPRINT 試験第 I 相パート 32
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 36
2.7.3.2.1 臨床試験一覧表 36
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 39
2.7.3.2.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 39
2.7.3.2.2.1.1 評価資料 39
2.7.3.2.2.1.2 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外部対照 42
2.7.3.2.2.2 SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料） 44
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 46
2.7.3.3.1 試験対象集団 46
2.7.3.3.1.1 全般的な曝露状況 46
2.7.3.3.1.1.1 評価資料及び外部対照 46
2.7.3.3.1.1.2 参考資料 47
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及び疾患特性 47
2.7.3.3.1.3 その他の試験特有の情報 52
2.7.3.3.1.3.1 患者の内訳：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート 52
2.7.3.3.1.3.2 治験実施計画書からの逸脱：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート 52
2.7.3.3.2 有効性を評価した試験の結果比較 53
2.7.3.3.2.1 PN 腫瘍容積の比較：SPRINT 試験第 II 相パート層 1、Natural history study、及び SPRINT 試験第 I 相パート 53
2.7.3.3.2.1.1 PN 腫瘍容積：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と Natural history study 53
2.7.3.3.2.1.2 PN 腫瘍容積：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パート 59

2.7.3.3.2.2 客観的奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間の比較：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パート 62
2.7.3.3.2.2.1 客観的奏効率 62
2.7.3.3.2.2.2 奏効期間及び奏効までの期間 67
2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間の比較：SPRINT 試験第 II 相パート層 1、Natural history study、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート 71
2.7.3.3.2.3.1 無増悪生存期間：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と Natural history study 71
2.7.3.3.2.3.2 無増悪生存期間：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群 73
2.7.3.3.2.3.3 無増悪生存期間：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パート 76
2.7.3.3.3 臨床転帰の評価：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 80
2.7.3.3.3.1 疼痛 80
2.7.3.3.3.2 運動機能 90
2.7.3.3.3.3 気道機能 95
2.7.3.3.3.4 腸管／膀胱機能 98
2.7.3.3.3.5 眼窩 98
2.7.3.3.3.6 外観上の変形 98
2.7.3.3.3.7 生活の質（QoL） 99
2.7.3.3.4 個別の患者評価（Individual patient review）の概要 101
2.7.3.3.5 部分集団における結果の比較（該当せず） 105
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 105
2.7.3.5 効果の持続及び耐薬性 107
2.7.3.5.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 107
2.7.3.5.2 SPRINT 試験第 I 相パート 112

表目次

表 1 有効性の評価対象とした試験 11
表 2 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な試験デザイン及び解析の特徴 13
表 3 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性の主要及び副次的目的、評価項目、並びに解析対象集団 16
表 4 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 19
表 5 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PN 奏効に関連する評価項目の定義 19
表 6 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な臨床転帰の評価方法 22
表 7 Natural history study の主な試験デザイン 27
表 8 Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の主な試験デザイン 30
表 9 SPRINT 試験第 I 相パートの主な試験デザイン 32
表 10 SPRINT 試験第 I 相パートの PN に対する抗腫瘍効果の分類 34

表 11　SPRINT 試験第 I 相パートの PN 奏効に関連する評価項目の定義 34
表 12　有効性の評価に用いた試験の概要 37
表 13　人口統計学的特性及び患者特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）、Natural history study（全年齢集団及び年齢を一致させたコホート）、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 49
表 14　疾患特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）、Natural history study（全年齢集団及び年齢を一致させたコホート）、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 50
表 15　3 歳以上 18 歳未満の患者における標的 PN 腫瘍容積の変化率：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 56
表 16　総合効果：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（NCI POB 解析）（FAS）及び SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 62
表 17　組入れ時の PN 状態別の確定客観的奏効率（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（REiNS：FAS） 63
表 18　最良総合効果における NCI POB 解析と ICR 解析の一致：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（REiNS：FAS） 67
表 19　運動機能の臨床的に意義のある閾値：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 92
表 20　PROMIS の臨床的に意義のある閾値：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 93
表 21　PedsQL の臨床的に意義のある閾値：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 100
表 22　患者別の治験担当医師による臨床的ベネフィット評価の要約：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 102
表 23　セルメチニブ 25 mg/m^2 1 日 2 回投与の投与計画 105
表 24　セルメチニブ 20 mg/m^2 1 日 2 回投与の投与計画 107
表 25　セルメチニブ投与期間別の例数（%）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（安全性解析対象集団） 111
表 26　セルメチニブ投与期間別の例数（%）：SPRINT 試験第 I 相パート（安全性解析対象集団） 112

図目次

図 1　PN を有する NF1 小児患者の概念モデル 21
図 2　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 試験第 II 相パート層 1 54
図 3　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のうち PN に対する治療を 1 回以上受けた患者） 55

図 4　Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の試験期間における標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移： Natural history study（Natural history サブセット）及び SPRINT 試験第 II 相パートの層 1 57
図 5　標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移：Natural history study（全年齢集団） 58
図 6　標的 PN 腫瘍容積の変化率がベースラインから 20%以上減少した患者における標的 PN 腫瘍容積の変化率：Natural history study 59
図 7　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） 60
図 8　標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の box plot：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 61
図 9　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） 65
図 10　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（ICR 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS） 66
図 11　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） 68
図 12　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた奏効期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS） 69
図 13　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 70
図 14　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた奏効期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 71
図 15　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 72
図 16　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） 74
図 17　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） 75
図 18　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 76
図 19　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS） 77
図 20　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS） 78
図 21　NRS-11 疼痛強度スコアのベースラインからの平均変化量：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS） 80

図 22　治験担当医師が選択した標的病変における NRS-11 疼痛スコアによる疼痛緩和までの期間（月）の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 81

図 23　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）..... 83

図 24　Pain Interference Index の疼痛による支障の総スコア（小児自己報告）のベースラインからの調整済み平均変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 84

図 25　Pain Interference Index の疼痛による支障の総スコア（親代理報告）のベースラインからの調整済み平均変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 84

図 26　Pain Interference Index の疼痛による支障スコア（親代理報告）と pre-Cycle 13 の標的 PN 腫瘍容積の変化量との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 86

図 27　Pain Interference Index の疼痛による支障スコア（小児自己報告）と pre-Cycle 13 の標的 PN 腫瘍容積の変化量との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 86

図 28　全般的評価（小児自己報告及び親代理報告）における腫瘍の疼痛及び全般的疼痛に対する回答の経時的な分布：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）.... 88

図 29　ベースラインの可動域と標的 PN 腫瘍容積との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（運動機能に影響する PN を有する患者の FAS）..... 91

図 30　ベースラインから pre-Cycle 13 までの可動域の変化と標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（運動機能に影響する PN を有する患者の FAS）..... 92

図 31　FEV1 のベースラインからの平均変化量：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（気道に影響する PN を有する患者の FAS）..... 96

図 32　PedsQL の主要アウトカム総スコア（小児自己報告）のベースラインからの変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 99

図 33　PedsQL の主要アウトカム総スコア（親代理報告）のベースラインからの変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 100

図 34　2 回減量した患者における標的 PN 増殖率：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 108

図 35　1 回減量した患者における標的 PN 増殖率：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）..... 109

図 36　腫瘍評価期間中に減量せずに 2 回の評価間に合計 28 日以上の休薬があった患者における標的 PN 増殖率：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 110

図 37　腫瘍評価期間中に減量せずに 2 回の評価間に合計 28 日未満の休薬があった患者における標的 PN 増殖率（FAS）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1..... 111

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
6MWT	6-minute walk test：6 分間歩行検査
AHI	Apnoea-Hypopnoea Index
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-6}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours：投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Twice daily：1 日 2 回投与
BOR	Best objective response：最良総合効果
BSA	Body surface area：体表面積
C3D	Cancer Central Clinical Database
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CMT	Clinically meaningful threshold：臨床的に意義のある閾値
COA	Clinical outcome assessment：臨床転帰評価
CR	Complete response：完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTD	Common Technical Document：コモン･テクニカル･ドキュメント
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
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
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
FAS	Full analysis set：最大解析対象集団
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FVC	Forced vital capacity：努力性肺活量
GCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
GIC	Global impression of change：全般的評価
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連 QoL
ICC	Intraclass correlation coefficient
ICR	Independent central review：独立中央判定
IPR	Individual patient review
IPTW	Inverse probability of treatment weighting
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
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量

略語及び専門用語	用語の説明
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
NRS-11	Numeric Rating Scale-11
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
PD	Progressive disease：病勢進行
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PII	Pain Interference Index
PN	Plexiform neurofibroma(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 outcome measurement information system
PS	Performance status
PSM	Propensity score matching
QoL	Quality of life：生活の質
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
RP2D	Recommended Phase II dose：第 II 相試験推奨用量
SD	Stable disease：安定
$t_{½}$	Half-life：半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TTP	Time to progression：無増悪期間
TTR	Time to response：奏効までの期間

本概要内での取り決め

試験名及び試験番号

本概要では、SPRINT 試験は試験名と相を用いる。また、全試験の要約表で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。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：臨床に関する概括評価、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。

2.7.3.1　背景及び概観

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。セルメチニブは MEK 活性を阻害し、MEK 経路で活性化された細胞株の増殖を阻害する。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。

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%、2.7.3.3.2.2.1 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 関連合併症を臨床管理する選択肢しかない患者において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、臨床に関する概括評価の補遺 2.5.1.1 項の表 1 を参照されたい。

PN を有する NF1 の治療及び臨床管理の選択肢は極めて限られている。現在までに、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 2013）。本邦において、PN の治癒、予防、又は PN 腫瘍容積減少を適応として承認された内科的治療法はない。腫瘍抑制遺伝子 *NF1* は活性型タンパク質ニューロフィブロミン 1 をコードし、ニューロフィブロミンの正常な機能は RAS の不活性化を促進することである。セルメチニブは、腫瘍抑制遺伝子 *NF1* に変異がある結果として PN に存在する活性型 RAS の下流への RAF/MEK/ERK シグナル伝達を阻害する。ニューロフィブロミン 1 が失われると RAF/MEK/ERK シグナル伝達及び細胞増殖が亢進し、活性型 RAS 濃度が上昇することが、NF1 関連腫瘍の治療薬候補としてセルメチニブを評価する根拠となる。RAS の下流に位置する MEK を阻害すると、RAS/RAF/MEK/ERK 経路における異常なシグナル伝達が遮断され、腫瘍細胞の増殖及び成長が停止すると考えられ、抗腫瘍治療戦略として有望である。詳細は、薬理試験の概要文 2.6.2 項及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 3.2 項を参照されたい。

本概要では、申請を裏付ける臨床的有効性データの要約を示す。

2.7.3.1.1　PN を有する NF1 小児患者を対象としたセルメチニブの臨床試験の目的と範囲

有効性の評価対象とした試験一覧を表 1 に示す。本概要では 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（D1346C00013 試験、評価資料）の結果は、臨床に関する概括評価の補遺、臨床概要 2.7.6 項、及び治験総括報告書に示す。

表 1　　有効性の評価対象とした試験

	試験内容	本概要に示した評価項目
評価資料		
国内第 I 相試験 （D1346C00013 試験）	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	臨床に関する概括評価の補遺、臨床概要 2.7.6 項、及び治験総括報告書を参照
SPRINT 試験第 II 相パート層 1[a] （8799 試験、NCI11-C-0161 試験、D1532C00057 試験 ［NCT01362803］）	組入れ時に PN 関連の病的状態（morbidity）を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与する多施設共同、単群、非盲検試験	抗腫瘍効果：ORR、DoR、TTR、PFS、TTP 臨床転帰評価：疼痛、外観上の変形、PN 関連の病的状態に起因する機能的アウトカム（運動機能、気道機能、視覚障害／眼窩、及び腸管／膀胱機能）、並びに GIC QoL
評価資料の外部対照		
PN を有する NF1 患者サブセット （NCI POB で実施された NF1 Natural history study、NCI 08-C-0079 試験［NCT00924196］）	NF1 と臨床診断された患者又は *NF1* 変異が確認されている小児及び成人患者を対象としたプロスペクティブな研究 本試験の目的は、NF1 関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析すること、NF1 関連の症状の生物学的特性について理解を深めることであった。	PN 増殖率、PFS
NCI POB で実施された tipifarnib 無作為化比較試験のプラセボ群 （01-C-0222 試験 ［NCT00021541］）	重大な合併症を発現する可能性が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	PFS、TTP
参考資料		
SPRINT 試験第 I 相パート（ 8799 試験、NCI11-C-0161 試験、D1532C00057 試験 ［NCT01362803］）	手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与する多施設共同、非盲検、単群、用量漸増試験	PN 腫瘍容積の変化率、ORR、DoR、TTR、PFS

[a] 注：SPRINT 試験第 II 相パート層 2 は、組入れ時には重大な臨床上の病的状態が認められないが、重大な臨床上の PN 関連の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 SPRINT 試験第 II 相パート層 2 は実施中であり、これらのデータは本概要に含まれていない。

DCO：データカットオフ、DoR：奏効期間、GIC：全般的評価、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、POB：（NCI の）小児腫瘍学部門、QoL：生活の質、TTP：無増悪期間、TTR：奏効までの期間

SPRINT 試験第 II 相パートは、2 つの層で構成され、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID を連続経口投与した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では組入れ時に PN 関連の病的状態（morbidity）が認められる患者を対象とし、層 2（実施中であり、本申請資料には含まれていない）では組入れ時には重大な臨床上の病的状態が認められないが、PN 関連の病的状態を発現する可能性がある患者を組み入れた。SPRINT 試験第 I 相パートは、主として第 II 相パートの RP2D を明らかにすること及び安全性を評価するようデザインされた。一方、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は主として PN に対する抗腫瘍効果及び臨床転帰の両面から有効性を評価するようデザインされ、安全性評価は副次的評価項目であった。SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パートはいずれも、手術不能な PN を有する NF1 小児患者を組み入れたが、いくつかの重要な違いがあった。すなわち SPRINT 試験第 I 相パートでは組入れ時に PN 関連の病的状態を必須としなかったこと、volumetric MRI 評価のスケジュールが異なっていたこと、また PN 関連の病的状態に関する臨床転帰は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では重要な要素であったが、SPRINT 試験第 I 相パートではこれらの転帰をプロスペクティブに収集しなかった。そのため、有効性データの併合は適切ではないと考えられることから、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートの奏効率データは表形式で並列させて提示している。

NCI POB で実施された NF1 の自然経過に関する試験（以下、Natural history study）の目的は、NF1 の自然経過を明らかにすることである。そのため、Natural history study の患者の PN 増殖データと比較することで、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた有効性の結果がセルメチニブ投与によるものであることを示すエビデンスが得られる可能性がある。この目的のため、Natural history study から得られた PN 腫瘍容積データを、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PN 増殖に関する有効性データの外部対照として提示する。

申請効能・効果に対するセルメチニブの有効性評価のための、評価資料及び参考資料とした試験のデザインの詳細は、2.7.3.1.2 項を参照されたい。

セルメチニブの医学的妥当性を裏付ける動物モデルを用いた非臨床薬理試験の記述については、薬理試験の概要文 2.6.2 項を参照されたい。

2.7.3.1.2　試験デザインの概要

本項では、有効性の評価資料（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、並びに評価資料の外部対照である Natural history study 及び tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］のプラセボ群のデータを含む）及び参考資料（SPRINT 試験第 I 相パート）の試験デザイン並びに統計学的手法の重要な特徴について示す。

2.7.3.1.2.1　SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パートは、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。PN 関連の病的状態が認められる NF1 患者を SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な試験デザイン及び解析の特徴を表 2 に示す。試験デザイン及び試験方法の詳細は、2.7.3.2.2.1 項の個々の試験の要約及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照されたい。本概要では、有効性評価項目のみを考察する。安全性については、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書及び臨床概要 2.7.4 項を参照されたい。

表 2　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な試験デザイン及び解析の特徴

	D1532C00057 SPRINT 試験第 II 相パート層 1
対象患者	2 歳以上 18 歳以下で、組入れ時に PN 関連の病的状態を伴う手術不能な PN[a] を有する NF1 患者[b] • 1 つ以上の測定可能な PN（1 次元で 3 cm 以上の PN と定義）を有する患者。PN 切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存 PN が測定可能であった場合に限り適格とした。 • BSA が 0.55 m^2 以上である患者 • カプセルは粉砕できないため、カプセルをそのまま飲み込むことができる患者 • セルメチニブ又は他の特定の MEK1/2 阻害薬による治療歴がない患者 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た。進行性 PN は組入れ前 12～15 カ月以内における PN 腫瘍容積の 20%以上増加と定義した。
セルメチニブの用量	1 回量として 25 mg/m^2 [c]
試験期間及び治験薬投与期間	患者は、1 つ以上の中止基準に合致するまで試験を継続した（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）。 臨床的ベネフィットが認められない状況でのセルメチニブへの曝露の可能性を排除するため、以下の制限を設けた（詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験実施計画書 3.1.7 項を参照）。 • 組入れ前約 1.5 年以内に進行性 PN（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上増加、最長径と直交する径の積が 13%以上増加、又は最長径が 6%以上増加）が確認された患者では、患者が投与要件を満たしている限り、投与期間は制限しなかった。 • 組入れ前 1.5 年以内に進行性 PN が確認されていない患者では、奏効が認められない（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上減少しない）場合の投与期間を 2 年間に制限した。 SD が認められ、毒性又は PD 以外の理由で 2 年後に投与中止した患者では、4～6 カ月毎に volumetric MRI によるモニタリングを継続した。セルメチニブ投与中止後約 2 年以内に標的 PN 腫瘍容積が 15%以上増加した場合、標的 PN 腫瘍の増殖を抑制するために、セルメチニブを再投与できた。患者はセルメチニブ再投与前に再同意したうえで、セルメチニブ又は特定の MEK1/2 阻害薬による前治療歴を除く全ての適格性基準を満たしていなければならないとした。これらの患者では、標的 PN 腫瘍容積が安定又は反応している（標的 PN 腫瘍容積の増加が 20%未満である）限り、再投与を継続できた。 いずれの場合も、患者にとって最善の利益になると治験担当医師が判断した場合は、セルメチニブ投与を早期に中止することができた。
主要評価項目	REiNS 基準に基づく NCI POB 解析による ORR

表 2　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な試験デザイン及び解析の特徴

	D1532C00057 SPRINT 試験第 II 相パート層 1
主な有効性副次的評価項目	抗腫瘍効果：DoR、腫瘍容積の変化、TTR、PFS、TTP（PFS 及び TTP は tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］のプラセボ群との比較を含む） 臨床転帰の評価 [d] QoL
補足的な有効性解析	PN 増殖率における Natural history study との比較 奏効及び PFS における Natural history study と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の比較 Individual patient review の作成
PN 抗腫瘍効果評価スケジュール	投与前、pre-Cycle 5、9、13、17、21、及び 25 とその後 6 サイクル毎、並びに可能であればセルメチニブ投与終了時
COA スケジュール	疼痛（NRS-11 及び PII）評価、機能的アウトカム評価及び PedsQL：投与前、pre-Cycle 3、5、9、及び 13 とその後 12 サイクル毎、並びに可能であればセルメチニブ投与終了時 6MWT を含む機能評価：投与前、pre-Cycle 5、9、及び 13 とその後 12 サイクル毎、並びに可能であればセルメチニブ投与終了時
解析対象集団	FAS には、1 回以上セルメチニブの投与を受けた患者全例を含めた [e]（注：本試験の安全性解析対象集団と同一）。
実施地域	米国の 4 施設
組入れ予定症例数	評価可能な患者 50 例

[a] 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。

[b] PN 関連の病的状態には、気道又は大血管に障害を発現する可能性がある頭頸部の PN、脊髄症を発現する可能性がある傍脊椎の PN、神経圧迫及び機能喪失を発現する可能性がある上腕又は腰部の PN、重大な奇形（眼窩の PN 等）又は外観上の変形を発現する可能性がある PN、四肢の肥大又は機能喪失を発現する可能性がある PN、及び疼痛を伴う PN 等が含まれた。

[c] SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、SPRINT 試験第 I 相パートで決定された RP2D であるセルメチニブ 25 mg/m^2 BID（約 12 時間毎に投与）を継続投与し、BSA が 1.9 m^2 以上の場合は全て 50 mg とした。1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。

[d] PRO 及び機能的アウトカムを指す。表 1 を参照されたい。

[e] 他に指定しない限り、全ての有効性解析は FAS を対象に実施した。

BID：1 日 2 回投与、BSA：体表面積、COA：臨床転帰評価、DoR：奏効期間、FAS：最大解析対象集団、6MWT：6 分間歩行検査、MEK：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ、MRI：磁気共鳴画像法、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、NRS-11：Numeric Rating Scale-11、ORR：客観的奏効率、PD：病勢進行、PedsQL：Pediatric Quality of Life Inventory、PFS：無増悪生存期間、PII：Pain Interference Index、PN：叢状神経線維腫、POB：（NCI の）小児腫瘍学部門、PRO：患者報告アウトカム、QoL：生活の質、REiNS：Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis、RP2D：第 II 相試験推奨用量、SD：安定、TTP：無増悪期間、TTR：奏効までの期間

2.7.3.1.2.1.1 単群試験デザイン

有効な治療薬又は標準治療がないことから無作為割付け試験の実施は適切ではないと考えられ、特に組入れ時に PN 関連の病的状態を有する小児患者の場合、プラセボは倫理的に問題があると治験担当医師によって判断されたこと、SPRINT 試験第 I 相パートで良好な結果が得られたことから、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は、非盲検、単群デザインとした。また、治験実施計画書には、先行試験と同様に、外部対照として tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群との比較も含まれていた。

PN を有意に減少（REiNS 基準で 20%以上の減少）させる治療法はない。

PN を有する NF1 に関する唯一の無作為化比較試験（tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］）は、約 20 年前に開始された（この試験の最初の患者の組入れは 2001 年で、5 年間で 62 例が組み入れられた）（Widemann et al 2014）。当時、PN を有する NF1 の自然経過は不明であり、有効な治療薬は存在していなかったため、当該試験にプラセボ群を設けることは妥当であると考えられた。当該プラセボ群により、PN を有する NF1 の進行に関する知見が得られた。Widemann らは、当該プラセボ群に無作為割付けされた患者集団は、同様の適格性基準で実施される、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、特に、組入れ前に PN 増殖のエビデンスがあり、同様の年齢層での患者を推奨した（Widemann et al 2014）。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 相パートの治験実施計画書には、進行性 PN における 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。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群のデータは、その後のネガティブな臨床試験（tipifarnib、ピルフェニドン、ペグインターフェロン、シロリムス、ソラフェニブ、サリドマイド、イマチニブ等）のデータ及び最も重要な Natural history study のデータとともに、PN を有する NF1 の自然経過の特徴を明らかにしている。これらの試験の結果から、PN を有する NF1 の腫瘍容積の減少に有効な薬剤はないことが示された。更に、これらのネガティブな試験及び Natural history study において、1 年以内に 20%を超える PN の自然縮小は認められなかった。

単群試験デザインの選択に関する更なる考察は、臨床に関する概括評価 2.5.4.1 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.1.2 用量選択

RP2D は、SPRINT 試験第 I 相パートにおける DLT 評価に基づき、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID であることが確認された。投与スケジュールは 1 サイクル 28 日間の連続投与であり、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。この用法・用量を SPRINT 試験第 II 相パートで用いた。詳細は、2.7.3.1.2.4 項及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照されたい。

2.7.3.1.2.1.3 試験の評価項目

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性の主要及び副次的目的、評価項目、並びに解析対象集団を表 3 に示す。

表 3　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性の主要及び副次的目的、評価項目、並びに解析対象集団

目的	アウトカムの測定	解析対象集団	目的の種類
PN 関連の病的状態を有する患者における CR+PR の割合を評価する。	ORR[a]（PR は PN がベースラインから 20%以上減少と定義）（volumetric MRI を用いた中央判定）	FAS	主要
「典型的 PN」、「結節性 PN」、「孤立性結節性 PN」の患者における CR+PR の割合を評価する。[b]	ORR[a]（PR は PN がベースラインから 20%以上減少と定義）（volumetric MRI を用いた中央判定）	FAS	副次的
DoR を評価する。	DoR（volumetric MRI を用いた中央判定）	FAS	副次的
TTP 及び PFS を評価する。	TTP 及び PFS（volumetric MRI を用いた中央判定）	FAS	副次的
PFS を tipifarnib 無作為化比較試験（tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］）のプラセボ群の PFS と比較する。	PFS（REiNS 基準に従った volumetric MRI を用いた中央判定）を tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の PFS と比較する。	FAS	副次的
疼痛に対するセルメチニブの効果を評価する。	• NRS-11 • Pain Interference Index	FAS のうち 8 歳以上のサブセット FAS のサブセット（小児自己報告：8～18 歳、親代理報告：5～18 歳）	副次的
各 PN 部位の機能的アウトカムに対するセルメチニブの効果を評価する。			
運動機能に影響する PN	• Strength	FAS のうち、運動機能に影響する PN 関連の病的状態を有するサブセット	副次的
	• Range of motion	FAS のうち、運動機能に影響する PN 関連の病的状態を有するサブセット	
	• Leg length evaluation	FAS のうち、腰仙骨神経叢又はそれより下（すなわち下肢）に PN を有するサブセット	
	• Grooved pegboard test	FAS のうち、組入れ時に 5 年以上にわたり上肢に PN を有する、又は頸部若しくは上部胸髄の圧迫が認められたサブセット	

表 3　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性の主要及び副次的目的、評価項目、並びに解析対象集団

目的	アウトカムの測定	解析対象集団	目的の種類
	• PROMIS（mobility and upper extremity）	FAS のうち、運動機能に影響する PN 関連の病的状態を有するサブセット（小児自己報告：8～18 歳、親代理報告：5～18 歳）	
気道に影響する PN	• Functional evaluations（sleep studies、肺機能検査）	FAS のうち、気道に影響する PN 関連の病的状態を有するサブセット	副次的
腸管／膀胱に影響する PN	• Dysfunctional voiding questionnaire	FAS のうち、腸管／膀胱に影響する PN 関連の病的状態を有するサブセット	副次的
眼窩に影響する PN	• Functional evaluations（vision）	FAS のうち、眼窩に影響する PN 関連の病的状態を有するサブセット	副次的
外観上の変形に対するセルメチニブの効果を評価する。	• 写真評価	FAS のうち、可視的 PN を有する患者	副次的
QoL に対するセルメチニブの効果を評価する。	• PedsQL™ • QoL background form	FAS のサブセット（小児自己報告：8～18 歳、親代理報告：5～18 歳） FAS のサブセット（親代理報告：2～18 歳）	副次的
身体的機能に対するセルメチニブの効果を評価する。	6MWT	FAS のうち、下肢の PN、脊髄圧迫又は気道に影響する PN を有する 5 歳以上のサブセット	副次的

[a] Volumetric MRI を用いて中央判定された CR 又は確定 PR（PR は、REiNS 基準に基づき、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、3～6 カ月以内に実施された MRI で再度認められた場合に確定とした）。

[b] 注：結節性 PN 及び孤立性結節性 PN については、意義のある解析を実施するには患者数が十分でなかったため、解析を実施しなかった。

CR：完全奏効、DoR：奏効期間、FAS：最大解析対象集団、6MWT：6 分間歩行検査、MRI：磁気共鳴画像法、NRS-11：Numerical rating scale-11、ORR：客観的奏効率、PedsQL™：Pediatric Quality of Life Inventory、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、PROMIS：Patient-reported outcomes measurement information system、QoL：生活の質、REiNS：Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis、TTP：無増悪期間

標的 PN

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主要目的は、volumetric MRI を用いて測定した標的 PN で評価した ORR であった。標的 PN は、臨床的に最も意義のある PN と定義し、標的 PN は volumetric MRI 測定に適したものでなければならないため、評価を行う治験担当医師が選択した。組入れ前に、標的 PN が volumetric MRI で測定可能かつ適切であることを NCI POB とともに確認した。非標的 PN として最大 2 つの PN を追加し volumetric MRI で追跡することができた。

組入れ時に、画像評価により標的 PN を以下のように分類した（組織学的な確認は組入れ要件になかったことに留意されたい）。

- 典型的 PN（結節性 PN が 30%未満）
- 結節性 PN（結節性 PN が 30%以上）
- 孤立性結節性 PN（標的病変 PN が単一の結節性 PN）

REiNS 基準に基づく ORR

SPRINT 試験第 II 相パートの治験実施計画書に従い、REiNS 基準に基づいた ORR の NCI POB 解析を主要解析とする。

Volumetric MRI は感度が高く、経時的な PN 腫瘍容積の小さな変化を検出できることから、PN の正確かつ再現性のある測定をするための最も適切なツールであると REiNS tumour imaging working group は推奨している（Dombi et al 2013）。複数回の volumetric MRI 評価における評価者内（5%未満）及び評価者間（10%）の良好な一致性に基づき（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。

画像取得は、容積測定解析についての REiNS 基準（Dombi et al 2013）に基づいて実施され、試験における全ての volumetric MRI が中央判定のために NCI POB に送付された。標的 PN の評価（腫瘍容積）は、REiNS 基準（Dombi et al 2013）に従って、REiNS tumour imaging working group の第一人者である Dr. [redacted] が単独で評価した。実施医療機関の治験担当医師による評価は実施されなかった。Volumetric MRI の実施方法に関する詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.2.4.1 項を参照されたい。

PN 奏効

PN に対する抗腫瘍効果の分類を表 4 に示す。また、PN 奏効に関連する評価項目の定義を表 5 に要約する。なお、これらの評価項目の評価には治験薬投与中止までの規定来院時に得られたデータを含めた。

表 4　　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
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。

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

表 5　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PN 奏効に関連する評価項目の定義

評価項目	定義
ORR	CR 又は確定 PR が認められた患者の割合
DoR	最初に奏効が確認された（後に確定された）pre-Cycle volumetric MRI 評価から、病勢進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又は（病勢進行がない場合）死亡までの期間（すなわち 1 サイクル 28 日とし、PFS イベントが確認された又は打切りとなった pre-Cycle volumetric MRI 評価日と最初に奏効が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価日の差）
PFS	セルメチニブ初回投与から客観的病勢進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又は（病勢進行がない場合）死亡までの期間
TTP	セルメチニブ初回投与から客観的病勢進行が確認された日までの期間
TTR	セルメチニブ初回投与から最初に CR 又は後に確定 PR が認められた pre-Cycle volumetric MRI 評価までの期間

CR：完全奏効、DoR：奏効期間、MRI：磁気共鳴画像法、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、TTP：無増悪期間、TTR：奏効までの期間

<u>感度分析</u>

<u>病勢進行が確認された volumetric MRI 評価日又は死亡日を用いた DoR</u>

DoR に対する長期休薬の影響を評価するために、DoR について、病勢進行が確認された volumetric MRI 評価日又は死亡日を用いた感度分析を実施した。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.6.1 項を参照されたい。

<u>独立中央判定（ICR）による感度分析</u>

海外の規制当局からの要請により、[redacted] が REiNS 基準に基づき ICR によって、volumetric MRI 評価（標的 PN 腫瘍容積のみ）のレトロスペクティブな感度分析を実施した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.1.9、統計解析計画書 4.2.7.2 項を参照）。

DCO 後、[redacted] が ICR 解析をレトロスペクティブに実施した。[redacted] では、[redacted] 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 解析で同一の PN が評価されるように [redacted] 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じ標的 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 [redacted] が引き続き実施した。

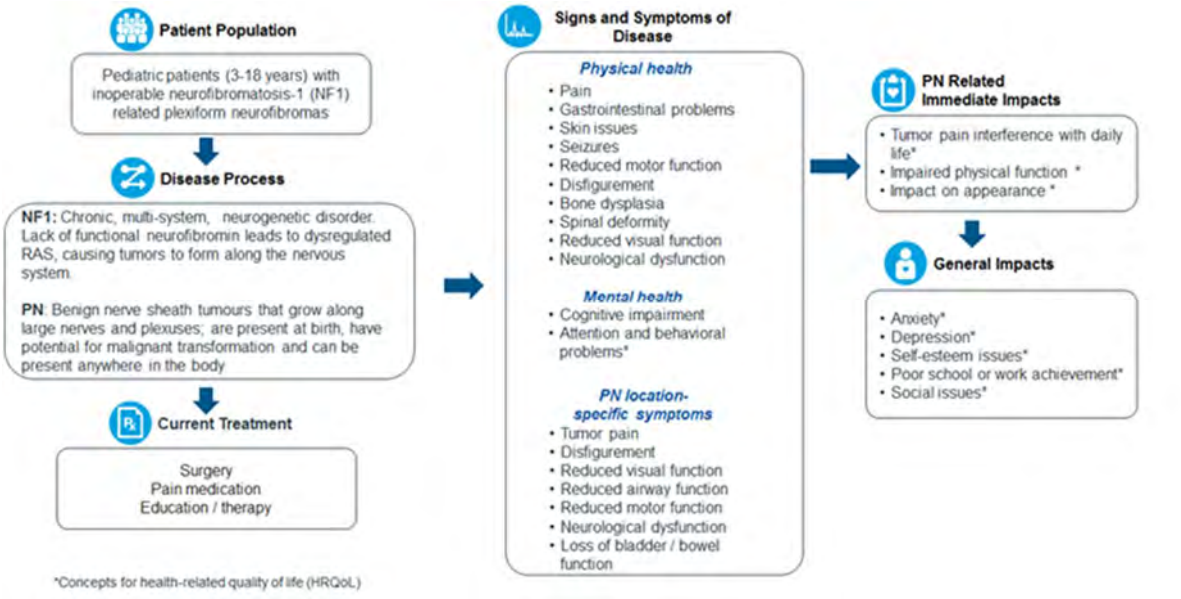
NCI POB 解析及び ICR 解析は、同一の REiNS 基準に従って腫瘍容積評価を実施していたが、部分的な標的 PN 腫瘍容積の取扱いについて複数の重要な相違点があった。NCI POB 解析において、画質が悪い場合、総 PN 腫瘍容積の代わりに部分的な PN 腫瘍容積を測定し、ベースライン時の該当する部分的な PN 腫瘍容積を算出することにより抗腫瘍効果を評価できた。ベースライン時に複数の部分的な PN 腫瘍容積がある患者では、総 PN 腫瘍容積がある来院のみを疾患有効性解析の対象とした。対照的に、ICR 解析では、[redacted] の判定者が患者の全ての画像をレトロスペクティブに評価し、いずれかの来院で部分的な標的 PN 腫瘍容積のみが測定された場合、その他の来院で総標的 PN 腫瘍容積が算出できたとしても、ベースラインを含む全ての時点において、標的 PN のうち正確に定量化された最小の部分のみが評価された。そのため、ICR 解析では、全ての volumetric MRI が評価可能であった。しかし、NCI POB 解析では、ベースライン時に複数の部分的な PN 腫瘍容積があった 2 例が、部分的な PN 腫瘍容積のみが利用可能であった来院では、抗腫瘍効果をプログラムで導出できなかった。

臨床転帰評価（COA）（PRO 及び機能的アウトカム）

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（図 1）。

この概念モデルを用いることで患者の経験を可視化でき、疼痛（Wolters et al 2015、Kongkriangkai et al 2019）、運動機能（Kim et al 2009、Sampson et al 2019）、及び HRQoL（Garwood et al 2012）が特に重要な概念であることが示された。これらの概念の測定に重点を置いた 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。疼痛は、PN を有する NF1 の症状として通常顕著にみられ、公表文献では 50%～77%の患者で疼痛が報告されている。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 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、最大 60%の患者において、患者の HRQoL 及び日常活動を妨げると報告された。NF1 の PN に特異的な特徴に関連する 10 個の概念が特定された。これらは、大きく 2 つの広範な徴候及び症状に分類され、身体的健康（疼痛、視覚機能低下、外観上の変形、運動機能低下、神経学的機能障害、腸管／膀胱機能の喪失、及び気道機能低下）及び精神的健康（認知障害、うつ病、注意及び行動上の問題）に分類された。また、NF1 の PN に特異的な特徴として、社会的影響（自尊心及び社会的交流の低下）も特定された。更に、14 個の徴候及び症状の概念が、NF1 の全体的な特徴と関連していることが明らかになった。これらは、大きく 2 つの広範な徴候及び症状に分類され、身体的健康（疼痛、胃腸障害、皮膚の問題、痙攣発作、視覚機能低下、外観上の変形、運動機能低下、骨形成異常、脊椎変形、及び神経学的機能障害）及び精神的健康（認知障害、不安、うつ病、注意及び行動上の問題）に分類された。社会的影響（自尊心の低下、学校や仕事の成績の低下）も、NF1 の全体的な特徴として特定された。詳細は、第 5 部 3.5.2.3 項の PRO report 3.2 項を参照されたい。

図 1　　PN を有する NF1 小児患者の概念モデル



*Concepts for HRQoL.
HRQoL　Health-related quality of life; NF1　Neurofibromatosis type 1; PN　Plexiform neurofibroma.

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で実施された COA の要約を表 6 に示す。

表 6　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な臨床転帰の評価方法

PRO／機能評価	主要項目／検査	評価者	評価スケジュール	SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の記載場所
疼痛				
NRS-11[a]	疼痛の重症度を評価するための疼痛強度：治験担当医師が選択した標的腫瘍における疼痛、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、及び他の疼痛	小児自己報告：8～18 歳の患者	ベースライン、pre-Cycle 3、5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.4 項
PII	疼痛が日常活動を妨げている程度を評価するための疼痛による支障	小児自己報告：8～18 歳の患者 親代理報告：5～18 歳の患者の親／保護者	ベースライン、pre-Cycle 3、5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.4 項
運動機能				
PROMIS（可動性及び上肢）	身体的機能及び身体的活動の評価	運動機能に影響する PN を有する患者 小児自己報告：8～18 歳の患者 親代理報告：5～18 歳の患者の親／保護者	ベースライン、pre-Cycle 3、5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.5 項
MMT 強度	標的 PN と同一の体四半部内にある全ての筋肉の平均強度	運動機能に影響する PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.5 項
可動域	標的 PN と同一の体四半部内にある各関節の全可動域の合計	運動機能に影響する PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.5 項
Grooved pegboard	完了までの時間（秒）、Z スコア、ペグ数の減少による手指の器用さの評価	5～18 歳の頸部／胸部／上肢に PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.5 項
Grip strength	握力及び側方つまみ力を用いた左右それぞれの力の変化の評価	運動機能に影響する PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.5 項
下肢の長さの不一致	下肢の長さの不一致の評価	腰仙骨神経叢／下肢に PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.5 項

表 6　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な臨床転帰の評価方法

PRO／機能評価	主要項目／検査	評価者	評価スケジュール	SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の記載場所
気道機能				
AHI（睡眠試験）	1 時間あたりの無呼吸／低呼吸イベント数	気道機能に影響する PN を有する患者[c]	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.6 項
FEV1/FEV0.75（L）	スパイロメトリーを用いた FEV の評価	気道機能に影響する PN を有する患者[c]	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.6 項
R_{20}	オシロメトリック法を用いた気道抵抗の評価	気道機能に影響する PN を有する患者[c]	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.6 項
腸管／膀胱機能				
DVQ	腸管及び膀胱機能の症状及び重症度の評価（例：切迫感、便秘、失禁、夜間頻尿）	小児自己報告：8～18 歳の患者 親代理報告：2～18 歳の患者の親／保護者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.7 項
視覚機能				
視力	HOTV 又はテラーの視力検査カードを用いた遠方視力検査	眼窩に影響する PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.8 項
眼球突出の程度	眼球突出測定を用いた眼球突出の評価	眼窩に影響する PN を有する患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.8 項
GIC				
GIC	腫瘍疼痛、全般的疼痛及び腫瘍関連の病的状態	小児自己報告：8～18 歳の患者 親代理報告：5～18 歳の患者の親／保護者	ベースライン、pre-Cycle 3、5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.10 項
HRQoL				
PedsQL™	身体的機能、感情の機能、社会的機能、及び学校機能を評価するための全般的 HRQoL	小児自己報告：8～18 歳の患者 親代理報告：2～18 歳の患者の親／保護者	ベースライン、pre-Cycle 3、5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.11 項

表 6　　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の主な臨床転帰の評価方法

PRO／機能評価	主要項目／検査	評価者	評価スケジュール	SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の記載場所
その他				
6MWT	持久力評価のための身体的評価（6 分間歩行検査）	下肢の PN、脊髄圧迫又は気道に影響する PN を有する 5～18 歳の患者	ベースライン、pre-Cycle 5、9、13、その後は 12 サイクル毎	5.8.7.12 項

[a] 一部の患者（8 例）では、最初に旧版 NRS-11（治験担当医師が選択した標的腫瘍の疼痛の項目が含まれていない）で評価された。

[b] 自立して歩ける場合は、気管切開を受けた患者を含む。

[c] 気管切開を受けた患者を除く（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付治験実施計画書改訂 M に追加した。治験実施計画書初版の改訂の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.9.1 項を参照されたい）。

AHI：Apnoea-Hypopnoea Index、DVQ：Dysfunctional voiding questionnaire、GIC：全般的評価、FEV：努力呼気肺活量、FEV1：1 秒量、FEV0.75：0.75 秒量、HRQoL：健康関連 QoL、MMT：Manual Muscle Test、6MWT：6 分間歩行検査、NRS-11：Numeric Rating Scale-11、PedsQL™：Pediatric Quality of Life Inventory、PII：Pain Interference Index、PN：叢状神経線維腫、PRO：患者報告アウトカム、PROMIS：Patient-reported outcomes measurement information system、QoL：生活の質

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（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。CMT の算出方法の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.7 項を参照されたい。

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 項の PRO report を参照されたい。疼痛、運動機能、及び HRQoL に関する COA は、手術不能な PN を有する NF1 患者における治療の決定に非常に重要であることを示す定性的根拠があるため、この PRO report では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 におけるスコアリング及び管理状況、内容の妥当性及び心理的測定の特性（スコアの信頼性、妥当性、及びスコアの変化に対する感度を含む）、並びに 3 つの COA から得られた評価項目の統計学的手法を要約している。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、潜在的バイアスを回避するよう努力した。NRS-11 では、親が関与することなく患者が独自に評価を実施し、既に実施した評価を確認することはできなかった。PII、PROMIS、及び PedsQL では、親と患者が別々の場所で評価を実施し、同じ親が各来院時に評価を実施した。患者及び親は既に実施した評価を確認することはできなかった。また、患者及び親は、各来院時にできる限り速やかに評価を実施した。したがって、同日に実施した臨床評価の結果を確認することができる前に PRO 評価を実施した。また、Roydhouse らが推奨するように、評価を実施することの重要性に関して実施医療機関の担当者及び患者／親を教育し、試験実施期間中に実施率を慎重にモニタリングすることで、潜在的バイアスを軽減するよう努力した（Roydhouse et al 2019）。

外観上の変形

外観上の変形は、再ステージング評価のための各来院時に撮影した標準的な写真により評価した。IPR にはベースライン時及び投与期間中の写真が含まれており、主要な比較はベースラインと pre-Cycle 13 である（2.7.3.1.2.1.4 項を参照）。

2.7.3.1.2.1.4　個別の患者評価（Individual patient review）

表 3 に示した評価項目に加え、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における患者個人レベルでのセルメチニブの効果を明らかにするため、IPR 形式でもデータを提示する。各 IPR には、各患者のセルメチニブ投与による臨床的ベネフィットに対する治験担当医師の評価が含まれ、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ついて包括的かつ集約的な叙述を提供することが目的であった。

これらの要約の構成要素及び作成手順は、IPR 手順書に記載されている（第 5 部 3.5.2.3 項の Individual Patient Review charter を参照）。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 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。IPR のプログラムで作成された表には、統計解析計画書第 5 版の Table 4（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）で特定された主要な病的状態に関する測定項目が含まれている。治験実施計画書で規定した以下のパラメータは主要な病的状態に関する測定項目として指定されておらず、IPR に含まれなかった：握力、側方つまみ力、下肢の長さの不一致、骨盤傾斜、grooved pegboard、6MWT、血中酸素飽和度（SpO2）、覚醒指数、FVC、FEV1/FVC、FVC の 25%～75%の努力呼気流量（FEF25-75）、最大呼気流量。DCO（2018 年 6 月 29 日）時点のデータセットから IPR の図表がプログラムで作成され、標的 PN のベースラインの

MRI は NCI POB の中央判定者から、外観上の変形が認められた患者のベースライン及び投与期間中の匿名化された写真は NCI POB チームから提供された。各 IPR の手書きの項目は、アストラゼネカ社の臨床チームがプログラムで作成された表データを用い、必要に応じてプログラムで作成された表には含まれないデータを補足した。この情報は C3D 及び LabMatrix データベースから得られた。

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。治験担当医師は、IPR 手順書に従って各患者が臨床的ベネフィットを得られたか否かを評価した。

詳細は、第 5 部 3.5.2.3 項の Individual Patient Review 及び Individual Patient Review charter を参照されたい。

2.7.3.1.2.1.5　データ管理及びデータの質

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 におけるデータの信頼性及び品質を保証するために使用された方法の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.6 項を参照されたい。

2.7.3.1.2.1.6　統計学的手法

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で実施された統計解析は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8 項を参照されたい。事前に規定した全ての統計解析手法の詳細を統計解析計画書に示す（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）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験実施計画書に従い、規定来院時に volumetric MRI を用いた PN 疾患評価データを得た。規定来院は、投与前、最初の 2 年間は 4 サイクル毎（pre-Cycle 5、9、13、17、21、25）とその後は 6 サイクル毎（pre-Cycle 31、37、43 等）、及び可能であればセルメチニブ投与終了時とした。なお、1 サイクル 28 日間（サイクル間に休薬期間は設定しなかった）とし、pre-Cycle を前サイクルの Day 27～28（±14 日）とした。1 サイクル 28 日間としたが、試験の実施基準に従って休薬した場合、28 日を超えて延長することができた。

規定された各 pre-Cycle 評価において、標的病変のみを対象に、REiNS 基準（表 4）に従って CR、PR、SD、又は PD のいずれかの抗腫瘍効果にプログラムを用いて分類した。

プログラムによる抗腫瘍効果の導出には、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）及び投与中止後に得られたデータは使用しなかったが、これらのデータを一覧に示した。DoR 及び PFS は、サイクル間の休薬期間を除いた、実際に投与を受けたサイクルで報告された。したがって、主要解析の推定値は「while on treatment」の ORR、DoR、及び PFS である。これらの値を「while on treatment estimand」と呼ぶ。その理論的根拠は、休薬中又は他の理由で投与中止した後に病勢進行が認められた患者は再投与することができ、それにより PN の再縮小が発現し、結果として、抗腫瘍効果の判定が病勢進行から逆転する可能性があるというものである。これは癌を対象とした試験と大きく異なる。

ORR、DoR、及び PFS の補足的解析として、スケジュール及び投与中止の有無にかかわらず評価可能な全ての画像を用い、また、サイクル数ではなく実際の評価実施日を用いた解析も実施した。これにより、休薬及び投与中止にかかわらず、ORR、DoR、及び PFS を評価することが可能である。これらの値を「treatment policy estimand」と呼ぶ。この解析では、PFS は、一部の病勢進行（投与期間外に認められた病勢進行）が可逆的であった場合でも、投与開始から X カ月後に病勢進行が認められなかった確率と解釈する。

ベースライン時に複数の部分的な PN 腫瘍容積が記録された 2 例において、ベースライン時に評価された腫瘍容積と一致しない複数の部分的な PN 腫瘍容積を評価した来院があった。当該来院における部分的な PN 腫瘍容積についても記載した。

2.7.3.1.2.2　Natural history study

NCI POB は、NF1 関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析すること、並びに NF1 関連病態の生物学的特性について理解を深めるため、NF1 と臨床診断された又は *NF1* 変異が確認されている小児及び成人患者を対象としたプロスペクティブな NF1 の Natural history study を実施している。Natural history study の一部の患者は、臨床試験において治験薬（セルメチニブを含む）の投与を受けていた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 との比較のため、Natural history study における PN を有する NF1 患者を解析し、評価項目のうち PN 増殖率及び PFS データを外部対照として使用した。アストラゼネカ社は、Natural history study において、2018 年 10 月 15 日までに収集された PN を有する NF1 患者の PN 増殖データを解析した。

Natural history study の主な試験デザインを表 7 に示す。試験デザイン及び試験方法の詳細は、2.7.3.2.2.1.2 項の個々の試験の要約及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に含まれる Natural history study の要約に示す。

表 7　　Natural history study の主な試験デザイン

	NCI-08-C-0079 NCI POB NF1 Natural history study
対象患者	• NF1 と臨床診断された又は *NF1* 変異が確認されている 35 歳以下 [a] の小児及び成人患者 • NIH のコンセンサス会議の基準で NF1 と診断された患者、又は Clinical Laboratory Improvement Amendment 認定の検査機関による解析で *NF1* 変異が確認された患者。NF1 の臨床診断については、全ての患者は NIH のコンセンサス会議の NF1 の診断基準に示される 2 項目以上に該当しなければならない。 • 組入れ時点で NF1 関連病態に対して過去に内科的又は外科的治療を受けたことがない患者、過去に内科的又は外科的治療を受けたことがある患者、内科的治療及び／又は放射線治療を受けている患者 • ECOG PS が 3 以下である患者
試験期間及び予定症例数	本試験の目的は、多数の患者を調査し、意義のある期間にわたり経時的に追跡することである。そのため、約 10 年間の組入れ期間で最大 250 例の NF1 患者を組み入れ、最後の患者の組入れから最長 10 年間評価を継続する予定であった。

表 7　　Natural history study の主な試験デザイン

	NCI-08-C-0079 NCI POB NF1 Natural history study
データ収集	患者特性： • 性別 • 人種 • 画像検査日又は画像検査日から直近の画像検査日までの期間における治験薬又は生物学的製剤の使用 • 患者ごとの異なる PN の数 • PN 部位 • その他の臨床評価（PN のみに関連する機能評価、神経科医による末梢性ニューロパチーの評価等） PN 評価： 18 歳になるまでは少なくとも年 1 回、その後は少なくとも 3 年に 1 回の volumetric MRI 評価 [b]

[a] 過去に NIH の臨床試験に組み入れられたことがある又は悪性末梢神経鞘腫瘍の疑いがある 35 歳を超える患者は組入れ可能とする。

[b] Natural history study の PN 患者サブセットの PN 増殖データにより、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における PN 増殖率の解析を裏付けるエビデンスが得られた。PFS の解析も実施し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における PFS の解析を裏付けるエビデンスが得られた。

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、MRI：磁気共鳴画像法、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、NIH：米国国立衛生研究所、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、POB：（NCI の）小児腫瘍学部門、PS：Performance status

Natural history study は 2008 年に組入れを開始し、2018 年 10 月 15 日時点で 176 例が組み入れられており、現在も進行中である。NCI POB 解析（Dr. [redacted]）による評価により、全ての volumetric MRI を評価した。Natural history study の 11 例は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 にも組み入れられていた。特に注目すべき点として、これらの患者のうち 9 例は両試験で同じ PN の volumetric MRI データを有しており、Natural history サブセットに含まれた。Natural history study の試験期間中にセルメチニブ等の MEK 阻害薬の投与を受けた患者については、MEK 阻害薬の投与期間中に得られたデータが Natural history study データの解析から除外されていることに留意されたい。

Natural history study と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における PN 増殖の比較

アストラゼネカ社は、Natural history study において 2018 年 10 月 15 日までに収集された PN を有する NF1 患者の PN 増殖データを解析した。

Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の両試験において、各患者の単一の PN を解析し、経時的な PN 腫瘍容積の変化率を比較した。Natural history study の標的 PN は、NCI POB チームが選択し、手術又は MEK 阻害薬の影響を受けず、追跡期間が最長の最も臨床的に意義のある「典型的 PN」であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の標的 PN は、評価を行う治験担当医師が選択した（2.7.3.1.2.1.3 項を参照）。両試験の腫瘍容積の解析は、同一の専門医 1 名が NCI POB で MEDx ソフトウェアを用いて実施した。Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相

パート層 1 で得られた実際の腫瘍容積データをアストラゼネカ社が解析し、PN 増殖率を算出した（2.7.3.1.2.1.3 項を参照）。Natural history study と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の MRI の実施方法、評価を担当した中央判定者、及び腫瘍容積の評価方法は同一であったため、2 試験の比較は妥当である。Natural history study におけるデータ収集及び解析の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 3.4 項を参照されたい。

以下の解析対象集団において PN 増殖率の解析を実施した：

1　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の全ての患者（50 例）

2　全年齢集団：Natural history study の全ての PN を有する NF1 患者（111 例）

3　年齢を一致させたコホート：3～18 歳のときに少なくとも 1 回 volumetric MRI を実施し、その後 1 回以上の volumetric MRI を実施した患者（92 例）

4　Natural history サブセット：Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の両試験で連続的な標的 PN データを有する患者（9 例）。
Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の両試験で、最も臨床的に意義のある PN（すなわち標的 PN）を解析対象として選択した。

Natural history study の年齢を一致させたコホートは、患者が 3～18 歳のときに実施した最初の volumetric MRI 評価をベースラインの PN 評価として使用した。最終の volumetric MRI 評価は、セルメチニブを含む MEK 阻害薬の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価と定義した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び Natural history study の患者における PN 増殖率は、2 つの異なる方法（粗推定値［crude estimation］及び混合効果モデル）を用いて評価した。

Natural history study では、PN の粗増殖率は、最初の volumetric MRI 評価から最終 volumetric MRI 評価、又は MEK 阻害薬（セルメチニブを含む）の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価までの期間における PN 腫瘍容積の年間変化率と定義した。この推定値は、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（すなわち、2.8 年）についても算出した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、PN の粗増殖率は、ベースラインの volumetric MRI 評価から、DCO 又は投与中止日（いずれか早い日）前の最後の volumetric MRI 評価までの期間における標的 PN 腫瘍容積の年間変化率と定義した。

Natural history study では、全年齢集団及び年齢を一致させたコホートのみ、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。モデルは、PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率を応答変数とし、患者及び時間を変量効果、ベースライン時の年齢及びベースラインの PN 腫瘍容積を固定効果として含め、非構造化共分散行列を使用した。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るため、追跡調査期間を 2.8 年までとしたデータについて本モデルを用いて同様の解析を実施した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、MMRM を当てはめた。モデルは、PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率を応答変数とし、患者及び時間（連続変数）を変量効果、ベースライン時の年齢及びベースラインの PN 腫瘍容積を固定効果、反復測定として来院を含め、空間共分散行列を使用した。

各試験について調整済み平均値を示し、ベースライン時の年齢及び標的 PN 腫瘍容積の値が中央値（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の中央値に基づいて算出）であるような患者におけるベースラインから 1 年後までの予測 PN 増殖率を示した。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 5.8.10 項を参照されたい。

Propensity score 解析

欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）（Initial Protocol Assistance13 December 2018; EMA Procedure No.: EMEA/H/SA/2400/2/2018/PA/PED/III）は、[redacted]を提案した。アストラゼネカ社は、Follow-up Protocol Assistance Procedure（2019 年 11 月 14 日：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]を提案した。[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]を実施した。

両試験で得られた全てのベースライン特性を用いた多変量ロジスティック回帰により、セルメチニブ投与の傾向スコア（すなわち、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での傾向スコアと Natural history study での傾向スコア）を推定した。Standardised difference を算出することにより、傾向スコア解析で得られたベースライン特性のバランスを評価した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び Natural history study における傾向スコアの分布の重なりもグラフにより評価した。最後に、Cox 比例ハザード回帰モデル及び Kaplan-Meier 曲線を用いて、セルメチニブ投与と PFS の関連性を推定した。詳細は、別途作成した統計解析計画書に示す（第 5 部 3.5.2.3 項の Propensity Score Modelling SAP を参照）。

2.7.3.1.2.3 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を対象とする 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。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の主な試験デザインを表 8 に示す。試験デザイン及び試験方法の詳細は、2.7.3.2.2.1.2 項の個々の試験の要約及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に含まれる tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の要約に示す（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書及び Widemann et al 2014 を参照）。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群における PFS の結果を、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外部対照として使用した。

表 8　Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の主な試験デザイン

	01-C-0222 試験
対象患者	PN を有する 3 歳以上 25 歳以下の患者 [a] • 測定可能な PN（1 次元で 3 cm 以上の PN と定義） • 進行性 PN（直近 2 回連続の MRI 又は試験組入れ前約 1 年以内の 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） 進行性 PN に対する手術を受けた患者は、完全切除できず残存 PN が測定可能であった場合に限り適格とした。

表 8　　Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の主な試験デザイン

	01-C-0222 試験
試験デザイン	Tipifarnib 群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付け後、最初の治験薬投与期間（A 相）において PN の病勢進行まで追跡調査を実施した。PN の病勢進行が確認された時点で、もう一方の投与群にクロスオーバーした（B 相）。すなわち、最初に tipifarnib を投与された場合はプラセボを投与し、最初にプラセボを投与された場合は tipifarnib を投与した。 B 相において PN の病勢進行が確認されるまで、volumetric MRI を用いて同じスケジュールで患者をモニタリングし、PN の病勢進行が確認された時点で患者は試験を終了した。
用法・用量	Tipifarnib（200 mg/m^2 を 12 時間毎に経口投与）又はプラセボ [b]
主要評価項目	Volumetric MRI による TTP [c,d]
PN 抗腫瘍効果評価スケジュール	Cycle 1、4、7、及び 10 の開始前とその後 6 サイクル毎
試験実施施設	10 施設のうち 7 施設で患者を組み入れた。

[a] A 相（クロスオーバーの第 1 期）のプラセボ群の患者（29 例）は 3～18 歳であった。

[b] 1 サイクル 28 日間とし、21 日間の治験薬投与後、7 日間の休薬期間を設けた。

[c] 最大 3 つの臨床的に最も意義のある標的 PN に対して、Short T1 inversion recovery MRI を実施した。

[d] PFS の解析も実施した。本試験 A 相のプラセボ群で得られたデータをアストラゼネカ社が再解析し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における TTP 及び PFS の解析を裏付けるエビデンスが得られた。本試験で得られた更なるデータは、公表文献（Widemann et al 2014）で参照することができる。

MRI：磁気共鳴画像法、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、TTP：無増悪期間

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）における主要解析は、A 相で tipifarnib 投与を受けた患者とプラセボ投与を受けた患者における TTP の比較とした。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群における TTP 及び PFS を Kaplan-Meier 法を用いて解析し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外部対照として使用した。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）では、患者 1 例あたり最大 3 つの PN を volumetric MRI により追跡した。全ての MRI は、NCI POB 解析（Dr. [redacted]）により評価した。本試験では、組入れ時に進行性 PN と判定された PN を少なくとも 1 つ有する必要があった。組入れ時に進行性 PN と判定された PN を標的 PN と呼び、その他の全ての PN は非標的 PN とみなした。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）において、PN の病勢進行は、測定可能病変（標的病変又は非標的病変）の腫瘍容積がベースラインから 20%以上増加と定義した。したがって、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）では病勢進行の評価において、当該病変が標的病変又は非標的病変であるかを区別していなかった。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の開始以降、PN を有する NF1 の性質に関する理解が深まり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 ではそれらを反映して、病勢進行は、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（PN の最大縮小）が認められた時点から 20%以上増加と定義した。更に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、病勢進行の定義に合致する非標的病変の腫瘍容積の増加を PN の病勢進行とみなすには、治験担当医師によって臨床的に意義がある明らかな増悪と判断されなければならないとした。Tipifarnib 試験（01-C-

0222 試験）の時点では、非標的病変における臨床的な意義を評価する条件は導入されていなかった。

したがって、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の比較可能性を高めるため、標的 PN 病変のみを考慮した補足的解析を実施した。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群について、アストラゼネカ社が標的 PN 病変のみを対象としてプログラムによって病勢進行を導出し、追加の PFS／TTP 解析を実施した。

2.7.3.1.2.4 SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 I 相パートは、手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与した多施設共同、非盲検、単群、用量漸増試験であった。本試験は、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 RP2D の決定並びに安全性及び忍容性プロファイルを検討するようデザインされた。

SPRINT 試験第 I 相パートの主なデザインを表 9 に示す。試験デザイン及び試験方法の詳細は、2.7.3.2.2.2 項の個々の試験の要約及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照されたい。

SPRINT 試験第 I 相パートは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価項目である PN 腫瘍容積の変化率、ORR、DoR、TTR、及び PFS のデータを裏付けるものである。

表 9　　SPRINT 試験第 I 相パートの主な試験デザイン

	D1532C00057 SPRINT 試験第 I 相パート
対象患者	3 歳以上 18 歳以下の手術不能な PN[a] を有する NF1 患者 • 1 つ以上の測定可能な PN（1 次元で 3 cm 以上の PN と定義）を有する患者。PN 切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存 PN が測定可能であった場合に限り適格とした。 • カプセルは粉砕できないため、カプセルをそのまま飲み込むことができる患者 • セルメチニブ又は他の特定の MEK1/2 阻害薬による治療歴がない患者
セルメチニブの用量	1 回量として 20、25、及び 30 mg/m^2 [b]
試験期間及び治験薬投与期間	患者は、1 つ以上の中止基準に合致するまで試験を継続した（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 5.5.2 項を参照）。 臨床的ベネフィットが認められない状況でのセルメチニブへの曝露の可能性を排除するため、以下の制限を設けた（詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験実施計画書 3.1.7 項を参照）。 • 組入れ前約 1.5 年以内に進行性 PN（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上増加、最長径と直交する径の積が 13%以上増加、又は最長径が 6%以上増加）が確認された患者では、患者が投与要件を満たし、実施医療機関の治験担当医師が判断した場合に限り、投与期間は制限しなかった。 • 組入れ前 1.5 年以内に進行性 PN が確認されていない患者では、奏効が認められない（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上減少しない）場合の投与期間を 2 年間に制限した。

表 9　　SPRINT 試験第 I 相パートの主な試験デザイン

	D1532C00057 SPRINT 試験第 I 相パート
	SD が認められ、毒性又は PD 以外の理由で 2 年後に投与中止した患者では、4～6 カ月毎に volumetric MRI によるモニタリングを継続した。セルメチニブ投与中止後約 2 年以内に標的 PN 腫瘍容積が 15%以上増加した場合、標的 PN 腫瘍の増殖を抑制するために、セルメチニブを再投与できた。患者はセルメチニブ再投与前に再同意したうえで、セルメチニブ又は特定の MEK1/2 阻害薬による前治療歴を除く全ての適格性基準を満たしていなければならないとした。これらの患者では、標的 PN 腫瘍容積が安定又は反応している（標的 PN 腫瘍容積の増加が 20%未満である）限り、再投与を継続した。
主要評価項目	MTD 及び RP2D、投与初日及び定常状態におけるセルメチニブの体内動態
主な有効性副次的評価項目	PN 腫瘍容積の変化率（volumetric MRI を用いて算出）[c]
主な有効性探索的評価項目	Volumetric MRI を用いた標的 PN のみの評価に基づく ORR、DoR、TTR[d]
PN 抗腫瘍効果評価スケジュール	投与前、pre-Cycle 6、及び 11 とその後 6 サイクル毎、並びに可能であればセルメチニブ投与終了時
解析対象集団	• DLT 解析対象集団には、十分な投与を受けて DLT 評価期間を完了した患者、又は 1 回以上の投与を受け DLT 評価期間中に DLT が認められた患者全例を含めた。 • 安全性解析対象集団には、1 回以上セルメチニブの投与を受けた患者全例を含めた。 • 薬物動態解析対象集団には、1 回以上セルメチニブの投与を受け、投与後の薬物動態評価用サンプルが 1 つ以上得られている患者全例を含めた。 • FAS には、1 回以上セルメチニブの投与を受けた患者全例を含めた（注：本試験の安全性解析対象集団と同一）。
実施地域	米国の 4 施設
組入れ予定症例数	21 例以上

[a] 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。

[b] SPRINT 試験第 I 相パートでは、セルメチニブを BID 経口投与（約 12 時間毎に投与）した。1 サイクル 28 日間の連続投与としたが、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。

[c] SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における PN 腫瘍容積増加の解析を裏付ける根拠を示す。

[d] SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における ORR、DoR、及び TTR の解析を裏付ける根拠を示す。

注：SPRINT 試験第 I 相パートでは、ICR 解析による volumetric MRI 評価は実施されていない。

BID：1 日 2 回投与、DLT：用量制限毒性、DoR：奏効期間、FAS：最大解析対象集団、ICR：独立中央判定、MEK：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ、MRI：磁気共鳴画像法、MTD：最大耐量、NF1：神経線維腫症 1 型、ORR：客観的奏効率、PD：病勢進行、PN：叢状神経線維腫、RP2D：第 II 相試験推奨用量、SD：安定、TTR：奏効までの期間

用量漸増

SPRINT 試験第 I 相パートの主要目的は、手術不能な PN を有する NF1 小児及び青年期患者を対象として、セルメチニブの RP2D を決定し、投与初日及び定常状態における血漿中セルメチニブの体内動態を評価することであった。手術不能な PN を有する NF1 患者ではセルメチニブへの曝露がおそらく長期になることを考慮して、最初の 3 サイクルで認められた有害事象を評価することで、PN を有する NF1 患者における RP2D を決定した。標準的な 3+3 用量漸増デザインを用いた。セルメチニブの 2 用量（20 及び 30 mg/m^2 BID）を最初に評価し、その結果 20 mg/m^2 BID を RP2D として定義した。しかし、同時期に小児脳腫瘍コンソーシアムが実施した低悪性度神経膠腫小児患者を対象とした試験において、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID が MTD と決定された（Banerjee et al 2017）。そのため、小児用量をあわせるために、SPRINT 試験第 I 相パートの治験実施計画書を改訂して中用量のセルメチニブ 25 mg/m^2 BID を追加した。当該用量では 6 例中 1 例に DLT が認められたため、SPRINT 試験第 I 相パートの最終的な RP2D はセルメチニブ 25 mg/m^2 BID となり、SPRINT 試験第 II 相パートで使用された。

PN に対する抗腫瘍効果

Volumetric MRI を用いて、PN サイズ及び腫瘍容積の変化をモニタリングした。Dr. [redacted] による中央判定（NCI POB 解析）のため、全ての volumetric MRI を NCI POB に送付した。

PN に対する抗腫瘍効果の分類を表 10 に示す。PN 奏効に関連する評価項目の定義を表 11 に要約する。これらの評価項目の評価には、投与中止までの規定来院時に得られたデータを含めた。

表 10　　SPRINT 試験第 I 相パートの PN に対する抗腫瘍効果の分類

分類 [a]	説明
PR	腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少。PR は腫瘍縮小が 4 週間以上維持するまでは未確定とした。
SD	4 週間以上にわたり、腫瘍容積がベースラインから 20%未満減少又は 20%未満増加
PD	腫瘍容積がベースラインから 20%以上増加。新たな個別の皮下神経線維腫の出現は PD とはみなされなかった。既存症状の悪化、又は明らかに標的 PN と関連があると考えられる 7 日超持続する新たな症状が出現した場合は、volumetric MRI を再度実施して評価した。治験担当医師と相談することなく、新たな症状や症状の進行のみに基づいて PD に分類しないとした。

[a]　volumetric MRI を用いた標的 PN の評価にのみ基づく。

MRI：磁気共鳴画像法、PD：病勢進行、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、SD：安定

表 11　　SPRINT 試験第 I 相パートの PN 奏効に関連する評価項目の定義

評価項目	定義
ORR	1 回以上セルメチニブ投与を受けた患者のうち、CR 又は確定 PR が認められた患者の割合
DoR	最初に奏効が確認された（後に確定された）pre-Cycle volumetric MRI 評価から、病勢進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又は（病勢進行がない場合）死亡までの期間（すなわち 1 サイクル 28 日とし、PFS イベントが確認された又は打切りとなった pre-Cycle volumetric MRI 評価日と最初に奏効が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価日の差）

表 11　　SPRINT 試験第 I 相パートの PN 奏効に関連する評価項目の定義

評価項目	定義
TTR	セルメチニブ初回投与から最初に CR 又は後に確定 PR が認められた pre-Cycle volumetric MRI 評価までの期間
PFS[a]	セルメチニブ初回投与から客観的病勢進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価日又は（病勢進行が認められない場合）死因を問わない死亡までの期間

[a]　事後解析

CR：完全奏効、DoR：奏効期間、MRI：磁気共鳴画像法、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、TTR：奏効までの期間

SPRINT 試験第 I 相パートは、症例報告書に主要目的である RP2D 及び薬物動態の評価を裏付けるためにデザインされたことによる制限（有効性は副次的目的）があり、PN 腫瘍容積の測定値を PN 奏効の判定に用いることができない場合があった。詳細は以下のとおりである（更なる詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 5.8.5 項を参照）。

- 部分的な PN 腫瘍容積
  - NCI の臨床試験データ管理システムである C3D の制限により、アストラゼネカ社が作成したデータセットに部分的な PN 腫瘍容積を含めることができないため、全腫瘍容積のみに基づいて奏効を算出した。
- 規定外来院
  - Volumetric MRI は規定来院時のデータとして収集した（表 11 を参照）。なお、1 サイクル 28 日間（サイクル間に休薬期間は設定しなかった）とし、pre-Cycle を前サイクルの Day 27～28（±14 日）と定義した。ただし、休薬が長期化し、次の投与サイクルの開始が遅れた場合、28 日を超えて延長することができた。
  - 来院日及びサイクル番号は C3D に記録されていたため、C3D の評価を pre-Cycle 評価にプログラムでマッピングするアルゴリズムを開発した。
  - 期間が延長された（28 日超）サイクルでの評価のマッピングを可能にするため、前サイクルの Day 27～28（治験実施計画書で規定）ではなく、次サイクルの開始日（C3D に記録）に基づいて pre-Cycle の来院許容期間を算出した。例えば、pre-Cycle 6 の評価について、pre-Cycle の来院許容期間は、Cycle 5 の Day 27～28±14 日ではなく、Cycle 6 の Day 1±14 日で算出した。来院許容範囲を逸脱した 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）及びセルメチニブ投与中止後に収集されたデータは、PN の疾患評価項目の算出に使用しなかった。
  - 1 回の来院で複数の評価が行われた場合（例：pre-Cycle 6 の来院が 2 回）、当該サイクルの Day 1 に最も近い評価を有効性解析に用いた。
- 再投与患者
  - セルメチニブ投与を中止し、その後試験期間中に投与を再開した患者については、最初のセルメチニブ投与中止までの効果を算出した。それ以降は、標的 PN 腫瘍容積及びベースラインからの変化率のみを一覧に示した。症例報告書の制限により、

再投与後に新たなベースラインを割り当てることができなかったため、全ての変化率はセルメチニブ初回投与前のベースライン値からの変化率である。

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導出には使用しなかったが、これらのデータを一覧に示した。DoR 及び PFS は、サイクル間の休薬期間を除いた、実際に投与を受けたサイクルで報告された。したがって、主要解析の推定値は「while on treatment」の ORR、DoR 及び PFS である。これらの値を「while on treatment estimand」と呼ぶ。その理論的根拠は、休薬又は他の理由で投与中止した後に病勢進行が認められた患者は再投与することができ、それにより PN の再縮小が発現し、結果として、抗腫瘍効果の判定が病勢進行から逆転する可能性があるというものである。これはがんを対象とした試験と大きく異なる。

ORR、DoR、及び PFS の補足的解析として、スケジュール及び投与中止の有無にかかわらず評価可能な全ての画像を用い、また、サイクル数ではなく実際の評価実施日を用いた解析も実施した。これにより、休薬及び投与中止にかかわらず、ORR、DoR 及び PFS を評価することが可能である。これらの値を「treatment policy estimand」と呼ぶ。この解析では、PFS は、一部の病勢進行（投与期間外に認められた病勢進行）が可逆的であった場合でも、投与開始から X カ月後に病勢進行が認められなかった確率と解釈する。

標的 PN 腫瘍容積は、部分的な PN 腫瘍容積の評価のみであった場合はデータベースに報告されず、抗腫瘍効果のプログラムによる導出にも使用されなかった。しかし、これらのデータを用いた、最良効果時の最低値からの変化率を一覧に示した。

PN 増殖の変化について、ベースラインから規定来院時の pre-Cycle 評価までの PN 腫瘍容積の変化量（絶対値）及び変化率の要約により記述的に評価した。ORR は、Clopper-Pearson 法で算出した正確な両側 95% CI とともに示した。DoR、TTR、及び PFS は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

SPRINT 試験第 I 相パートにおけるデータの信頼性及び品質を保証するために使用された方法の詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 5.6 項を参照されたい。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験一覧表

有効性データが得られた試験の一覧表を本項（表 12）に、個々の試験の要約を 2.7.3.2.2 項に示す。特定の試験に関する詳細は、臨床概要 2.7.6 項及び SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照されたい。

表 12　　有効性の評価に用いた試験の概要

試験名及び試験コード／進捗状況／報告書の種類	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与	組入れ例数	投与スケジュール
評価資料					
SPRINT 試験第 II 相パート層 1 D1532C00057／進行中／治験総括報告書	主要目的：PN 関連の病的状態を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児及び青年期患者（適格性基準として、組入れ時に 2 歳以上 18 歳以下）を対象として、volumetric MRI を用いた腫瘍容積の変化により PR+CR の割合を評価した。 副次的目的：安全性、DoR、機能障害並びに機能的アウトカムに対する効果、TTP、及び PFS を含めた。	多施設共同、非盲検、有効性評価	セルメチニブカプセル 10 mg（白色）及び 25 mg（青色）を経口投与	50 例	セルメチニブ 25 mg/m^2 を BID（約 12 時間毎）で 1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。
評価資料の外部対照					
NCI POB NF1 Natural history study 08-C-0079／進行中／なし [a]	NF1 関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析すること、並びに NF1 関連病態の生物学的特性について理解を深めること	NF1 と臨床診断された又は実施中の NF1 臨床試験で *NF1* 変異が確認されている 35 歳以下の小児及び成人患者におけるプロスペクティブな自然経過試験	該当せず	PN を有する NF1 患者 111 例	該当せず

表 12　　有効性の評価に用いた試験の概要

試験名及び試験コード／進捗状況／報告書の種類	試験の目的	試験デザイン	治験薬投与	組入れ例数	投与スケジュール
01-C-0222 試験 （A 相［クロスオーバーの第 1 期］のプラセボ群）／完了／なし[b]	主要目的：volumetric MRI を用いた TTP の評価	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	プラセボ錠を経口投与	A 相のプラセボ群 29 例	被験薬 200 mg/m^2 に相当するプラセボを 12 時間毎に食後投与とし、21 日間投与した後、7 日間の休薬期間を設けた（1 サイクル 28 日間）
参考資料					
SPRINT 試験第 I 相パート D1532C00057／完了／治験総括報告書	主要目的：MTD 及び RP2D を決定すること、及び投与初日並びに定常状態における血漿中セルメチニブの体内動態を検討すること。 副次的目的：volumetric MRI を用いた PN 増殖率に対するセルメチニブの効果を含めた。	手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与した多施設共同、非盲検、用量漸増試験	セルメチニブカプセル 10 mg（白色）及び 25 mg（青色）を経口投与	24 例	セルメチニブ 20、25、及び 30 mg/m^2 BID（約 12 時間毎）で 1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。

[a]　注：Natural history study の要約は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に含まれている。

[b]　注：Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の要約は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に含まれている。

BID：1 日 2 回投与、CR：完全奏効、DoR：奏効期間、MRI：核磁気共鳴画像法、MTD：最大耐量、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、POB：（NCI の）小児腫瘍学部門、PR：部分奏効、RP2D：第 II 相試験推奨用量、TTP：無増悪期間

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

2.7.3.2.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1

2.7.3.2.2.1.1 評価資料

SPRINT 試験：手術不能な叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型小児患者を対象に MEK1 阻害薬のセルメチニブを投与した第 I/II 相試験

本試験の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照されたい。

<u>主要目的</u>

Volumetric MRI を用いて、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 小児及び青年期患者にセルメチニブを投与したときの CR+PR の割合を評価する。

<u>副次的目的</u>

副次的目的は以下のとおりである。

- 有効性：DoR、TTP、TTR、及び PFS
- 標的 PN 関連の臨床転帰：疼痛、機能的アウトカム（ベースライン時の運動機能障害、気道機能障害、視覚障害、及び腸管／膀胱機能障害）、外観上の変形に対する効果
- HRQoL
- 安全性：長期忍容性及び安全性
- 薬物動態

<u>試験デザイン</u>

本試験は、手術不能な PN（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）を有する NF1 小児患者を対象に、セルメチニブの有効性及び長期安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検、非対照、第 II 相試験であった。組入れ時点における PN 関連の病的状態の有無によって、層 1 又は層 2 に組み入れられた。すなわち、層 1 には組入れ時に重大な PN 関連の病的状態を有する患者、層 2 には組入れ時に重大な PN 関連の病的状態は有さないが、病的状態を発現する可能性がある患者を対象とした（本申請の DCO 時点において層 2 は進行中のため、本概要では層 2 のデータを報告していないことに留意されたい）。PN 関連の病的状態には、気道又は大血管に障害を発現する可能性がある頭頸部の PN、脊髄症を発現する可能性がある傍脊椎の PN、神経圧迫及び機能喪失を発現する可能性がある上腕又は腰部の PN、重大な奇形（眼窩の PN 等）又は外観上の変形を発現する可能性がある PN、四肢の肥大又は機能喪失を発現する可能性がある PN、及び疼痛を伴う PN が含まれたが、これらに限定されなかった。SPRINT 試験第 I 相パートで決定された RP2D（25 mg/m^2 BID 投与）でセルメチニブを経口投与した。1 サイクル 28 日間の連続投与としたが、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。

Volumetric MRI により有効性を評価し、NCI POB 解析により、REiNS 基準に従って標的 PN を評価した。ICR 解析による感度分析も実施した。全ての患者が疼痛、HRQoL、及び身体的機能の評価を実施した。機能評価は、標的 PN 関連の病的状態に関して実施した。標的 PN が可視的である場合には写真及び動画を撮影した。

患者の内訳

最初の患者は 2015 年 8 月 12 日に組み入れられた。米国の 4 施設で 50 例が組み入れられ、1 回以上セルメチニブの投与を受けた。32.0%の患者が投与を中止した。主な投与中止の理由は有害事象であった。DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、68.0%の患者がセルメチニブ投与を継続していた。組入れ時の年齢の中央値は 10.2 歳（範囲：3.5～17.4 歳）で、60.0%が男性、40.0%が女性であった。全体の 84.0%が白人であり、Lansky PS（47 例）又は Karnofsky PS（3 例）の中央値はそれぞれ 90 及び 80 であった。ベースライン時において、42.0%の患者が進行性の標的 PN、30.0%が非進行性の標的 PN を有すると分類された（残りの患者については分類できなかった）。標的 PN の PN タイプは、90.0%が典型的 PN、8.0%が結節性 PN、2.0%が孤立性結節性 PN であった。ベースライン時点で 52.0%の患者に標的病変における疼痛が認められた（治験担当医師が選択した標的 PN）。ベースライン時の主な PN 関連の病的状態は、外観上の変形（88.0%）、運動機能障害（66.0%）、及び気道機能障害（32.0%）であった。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積の中央値は 487.50 mL（範囲：5.6～3,820.0 mL）であった。

有効性の結果

NCI POB 解析による ORR は 66.0%（95% CI：51.2, 78.8）であった。DCO 時点において、BOR が確定 PR であった患者は 33/50 例（66.0%）、未確定 PR が 4/50 例（8.0%）、SD が 11/50 例（22.0%）であった。BOR が PD であった患者はいなかった。2 例はベースライン後の volumetric MRI を実施しなかったため、有効性解析に寄与しなかった。最良変化率を評価した 48 例のうち、ベースラインから標的 PN 腫瘍容積が減少した患者は 2 例を除く全例であった（中央値：-27.85%、範囲：-54.5%～+2.2%）。PN 腫瘍容積のベースラインからの年間変化率の中央値は-10.2%（範囲：-27.3%～+19.0%）であった。DoR 中央値は未到達であった。

奏効例 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。奏効例 33 例のうち、72.7%で初回投与から 8 サイクル後（すなわち、pre-Cycle 9）までに奏効が認められ、約半数（42.4%）で 4 サイクル後（すなわち、pre-Cycle 5）までに奏効が認められた。TTR の中央値は 8.0 サイクルであった。

PD は 3 例（2 例は BOR が確定 PR、1 例は SD）のみで認められたため、PFS 中央値は未到達であった。セルメチニブ投与 2 年後に PD が認められない確率は 94.7%（95% CI：80.6, 98.7）であった。

ICR 解析による感度分析での ORR は 44.0%（95% CI：30.0, 58.7）であった。NCI POB 解析と ICR 解析における BOR の分類の差は、主に確定 PR と SD の判断（奏効を確定するための 20%縮小の基準）によるものであった。NCI POB 解析及び ICR 解析の waterfall plot では、変化量に差はあるものの、両方とも 2 例を除く全て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。

臨床転帰評価の結果

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、及び他の疼痛に関して、疼痛強度（NRS-11）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の減少が認められた。Pre-Cycle 13 では、治験担当医師が選択した標的腫瘍の疼痛スコアの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）であり、この臨床的に意義のある変化は pre-Cycle 25 まで持続した。NRS-11 スコアの改善は、標的 PN 腫瘍容積の経時的変化率との相関が認められた。ベースライン時の NRS-11 スコアが 2 以上であった 14 例では、セルメチニブ投与中に鎮痛薬の使用を増加させることなく、疼痛強度の減少（NRS-11 スコアが 2 以上）が認めら

れた。疼痛緩和は早期に認められ、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）で到達した。

小児自己報告及び親代理報告による PII スコアのベースラインからの改善が認められた。小児自己報告及び親代理報告のいずれも、MMRM 解析により、各測定サイクルにおける日常機能の疼痛による支障（PII）の減少が認められた。Pre-Cycle 13 におけるベースラインからの調整済み平均変化量は、-0.65（95% CI：-0.89, -0.42）（小児自己報告）及び-0.82（95% CI：-1.17, -0.47）（親代理報告）であった。親代理報告の PII の変化量と PN 腫瘍容積の変化率との間に、経時的な相関傾向が認められた。

MMRM 解析により、強度及び可動域の改善傾向が認められた。PROMIS では、各時点で、親代理報告において、可動性の改善傾向が認められた。Pre-Cycle 25 では、上肢の身体的機能に改善傾向が認められた。また、片側上半身に標的 PN を有する患者では、標的 PN 側の上肢及び反対側の上肢のいずれにおいても、時間とともに grooved pegboard test Z スコアで幾分の改善（スコアの低下、所要時間の短縮）が認められた。両側上半身に標的 PN を有する患者では、大きなばらつきがみられたものの、pre-Cycle 13 時点で両側上肢の grooved pegboard test Z スコアが悪化し、pre-Cycle 25 時点でベースライン時のスコアと同程度まで回復した。握力は両手（標的 PN 側及び反対側）ともに、ベースラインから pre-Cycle 13 までの平均変化量に良好な傾向が認められた。側方つまみ力は、両手ともにいずれの時点でも比較的安定していた。下肢の長さの不一致のベースラインからの平均変化量は、pre-Cycle 13 まで経時的に減少傾向を示した。

FEV1 のベースラインから pre-Cycle 13 までの平均変化量は 0.261 L であり、改善傾向を示した。腸管／膀胱機能は親代理報告で pre-Cycle 13 までに改善傾向が認められた。視覚障害のあった 10 例のうち 5 例では、組入れ前に PN 側の眼の視力を喪失しており、ベースラインから視力が改善する可能性はなかった。PN 側の眼の視力のベースラインからの pre-Cycle 13 までの平均変化量は 0.28 であり、わずかな悪化の傾向があったが、これらの変化は患者数が少ないこと及び患者の年齢によるばらつきの影響を受けた可能性がある。

外観上の変形は 44 例に認められたが、これが唯一の病的状態である患者は 3 例のみであった。外観上の変形は最も多くみられた PN 関連の病的状態であったが、患者の年齢を考えると、身体的及び患者の well being への影響を評価することは困難である。

GIC を用いた評価では、pre-Cycle 25 までの各評価時点で、小児自己報告及び親代理報告において、腫瘍の疼痛、全般的疼痛、及び腫瘍関連の病的状態に改善が認められた。各測定サイクルで、HRQoL の改善を示す小児自己報告及び親代理報告において、PedsQL 総スコアでベースラインからの増加が認められた。親代理報告における総スコア並びに社会的機能スコアの変化、及び PN 腫瘍容積の変化率との間に、経時的な相関傾向が認められた。

下肢の PN、脊髄圧迫又は気道に影響する PN を有する患者では、pre-Cycle 13 の 6MWT でベースラインからの全体的な平均変化がみられなかった。下肢の PN 及び脊髄圧迫を有するが、気道に影響する PN を有しない患者では、pre-Cycle 5、9、及び 13 の時点で、6MWT の改善傾向が認められた。気道に影響する PN を有するが、下肢の PN 又は脊髄圧迫を有しない患者では、pre-Cycle 13 の 6MWT の改善は確認できなかった。

一般的な PN 症状のほとんどの項目（34/36 項目）で、患者の大半がベースライン時に「全くなし」と回答した。「疲労／疲労感」及び「睡眠障害」については、ベースライン時に「全くなし」と回答した患者は 50%未満であった。両項目では pre-Cycle 13 までに「全くなし」と回答する患者が増加した。聴力減少、口腔内痛、胸痛、手／足の腫脹、悪心、下痢、便秘、便失禁、及び浮動性めまいについては、pre-Cycle 13 時点で「全くなし」と回答する患者の割合がベースラインからわずかに減少していた。

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調整後）において、標的PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率と NRS-11 の変化量との間に意義のある相関が認められた（$p<0.001$）。ほとんどの患者で、臨床転帰スコアが改善し、標的 PN 腫瘍容積が減少した。

薬物動態の結果

セルメチニブは速やかに吸収され、単回及び BID 反復投与後の t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-6} の幾何平均値はそれぞれ単回投与後の 1.111 倍及び 1.213 倍であることが示された。

安全性の結果

安全性は、DCO（2018 年 6 月 29 日）時点における結果を報告する。総投与期間の中央値は約 2.2 年（801.50 日）、実投与期間の中央値は約 2.0 年（721.50 日）であった。本試験から得られた安全性データから、セルメチニブは、予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示し、手術不能な PN を有する NF1 小児患者における長期使用に適していることが示された。主な有害事象（発現割合が 70%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%）、及び下痢（70.0%）であった。62.0%の患者に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた。最も多く認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は下痢（16.0%）であった。死亡に至った有害事象（CTCAE Grade 5）は認められなかった。24.0%の患者に重篤な有害事象が認められた。主な重篤な有害事象は貧血及び下痢（各 4.0%）で、その他の重篤な有害事象は全て 1 例で報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 12.0%の患者に認められた。休薬に至った有害事象は 80.0%、減量に至った有害事象は 24.0%の患者に認められた。

セルメチニブ 25 mg/m^2 BID を連続経口投与したときの許容可能な安全性及び忍容性プロファイルが示され、アストラゼネカ社の臨床開発プログラムにおいて様々な癌を対象とした成人癌患者におけるセルメチニブ単独投与で認められた安全性プロファイルと概ね一致している。

2.7.3.2.2.1.2　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外部対照

Natural history study

詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照されたい。

試験デザイン

NCI POB 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小児及び成人患者を対象とするプロスペクティブな NF1 Natural history study を実施している。本試験の目的は、NF1 関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析すること、並びに NF1 関連病態の生物学的特性について理解を深めることである。Natural history study の一部の患者は、臨床試験において治験薬（セルメチニブを含む）の投与を受けていた。Natural history study の試験期間において、患者は NF1 関連病態に対して内科的及び／又は外科的治療を継続若しくは開始することが可能である。

患者の内訳

Natural history study への組入れは 2008 年に開始され、組み入れられた全ての患者のうち PN を有する NF1 患者は 111 例（全年齢集団）であり、PN の評価可能な volumetric MRI 画像が 2 回以上得られていた。このうち 92 例は、PN に対する volumetric MRI を 3 歳以上 18 歳以下のときに 1 回実施され、その後 1 回以上の volumetric MRI が実施されており（年齢を一致させたコホート）、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データの説明に適していた。Natural history study に組み入れられ、その後 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 にも組み入れられた患者は 11 例であった。特に注目すべき点として、両試験で同じ標的 PN を追跡調査した volumetric MRI データが得られた患

者は 9 例であった（Natural history サブセット）。Natural history study の試験期間中にセルメチニブ等の MEK 阻害薬の投与を受けた患者については、MEK 阻害薬の投与期間中に得られたデータが Natural history study データの解析から除外されていることに留意されたい。

年齢を一致させたコホートの組入れ時の年齢の中央値は 7.8 歳（範囲：3.0～17.0 歳）であり、60.9%が男性、39.1%が女性であった。77.2%の患者が白人であった。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積の中央値は 301.50 mL（範囲：3.7～4,895.0 mL）であった。

PN 増殖及び PFS の結果

2.8 年間で、年齢を一致させたコホートにおける PN 腫瘍容積の年間変化率の中央値は+21.3%（範囲：-4.1%～+147.9%）であった。年間 PN 変化率の調整済み平均値は+21.3%（95% CI：+15.9, +26.8）であった。

年齢を一致させたコホートにおける PD が認められた患者の割合は、2.8 年間で 76.1%であり、PFS の中央値は 1.3 年（95% CI：1.1, 1.6）であった。Natural history study（すなわち、MEK 阻害薬を投与しない）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。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群

本試験の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照されたい。

本申請に関する目的

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の副次的目的の 1 つは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PFS を tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群の PFS と比較することであった。

試験デザイン

本試験は、進行性 PN を有する NF1 小児及び青年期患者を対象とした、tipifarnib の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、第 II 相試験であり、CTEP により NCI POB 主導で実施された。Tipifarnib 群又はプラセボ群への無作為割り付け後、最初の治験薬投与期間（A 相）において volumetric MRI に基づく PN の病勢進行まで追跡調査を実施し、PN の病勢進行が確認された時点で、もう一方の投与群にクロスオーバーした（B 相）。最初の治験薬投与期間（A 相）から 2 回目の治験薬投与期間（B 相）へのクロスオーバー時に、2 週間のウォッシュアウト期間があり、治験薬は投与されなかった。B 相において PN の病勢進行が確認されるまで、volumetric MRI により患者をモニタリングし、PN の病勢進行が確認された時点で患者は試験を終了した。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群のデータのみを、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータを評価するための外部対照として使用した。

患者の内訳

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）への組入れは 2001 年に開始された。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の患者 29 例のデータを比較に用いた。組入れ時の年齢の中央値は 8.2 歳（範囲：3.0～17.7 歳）で、48.3%が男性、51.7%が女性であった。82.8%の患者が Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS が 0 であった。組入れ時に 29 例全例が進行性 PN を有していた（選択基準に基づく）。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積の中央値は 316 mL（範囲：39.6～4,896 mL）であった。

有効性の結果

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群のうち、最終の volumetric MRI 評価可能例において、23/29 例（79.3%）に PD が認められた。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。

安全性の結果

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群のうち、A 相で報告された主な治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、プロトロンビン時間延長及び下痢各 11 例、並びに悪心 10 例であった（Widemann et al 2014）。

2.7.3.2.2.2 SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料）

SPRINT 試験：手術不能な叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型小児患者を対象に MEK1 阻害薬のセルメチニブを投与した第 I/II 相試験

本試験の詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照されたい。

主要目的

手術不能な PN を有する NF1 小児及び青年期患者に、セルメチニブを 12 時間毎に経口投与で 1 サイクル 28 日間連続投与（サイクル間に休薬期間は設定しなかった）したときの、安全性及び忍容性、RP2D、並びに投与初日及び定常状態における血漿中薬物動態を評価する。RP2D は、最初の 3 サイクルで認められた毒性に基づき決定した。

副次的目的

副次的目的は、PN 増殖率、並びに小児患者におけるセルメチニブを長期投与したときの服薬遵守状況及び毒性を評価することであった。

試験デザイン

本試験は、手術不能な PN を有する NF1 小児患者にセルメチニブを BID 経口投与（約 12 時間毎に投与）で連続投与したときの RP2D 及び長期毒性プロファイルを評価する多施設共同、非盲検、非対照、単群、反復投与試験であった。NF1 患者におけるセルメチニブの長期曝露の可能性を考慮し、最初の 3 サイクルで認められた毒性を評価することで、RP2D を決定した。標準的な 3+3 用量漸増デザインを用いた。各用量群に 3～6 例の患者を組み入れ、RP2D の用量群は可能であれば 12 例に拡大した。開始用量はセルメチニブ 20 mg/m^2 BID（成人 MTD の約 50%）とした。最大 3 回用量を漸増し、成人 MTD の 1 段階高い用量まで投与することとした。Volumetric MRI を用いて PN 増殖率のモニタリングを実施した。

患者の内訳

最初の患者は 2011 年 9 月 21 日に組み入れられた。米国の 4 施設で 24 例が組み入れられ、1 回以上セルメチニブの投与を受けた。12 例がセルメチニブ 20 mg/m^2 BID、6 例がセルメチニブ 25 mg/m^2 BID、6 例がセルメチニブ 30 mg/m^2 BID 経口投与を受けた。全体で 45.8%の患者がセルメチニブの投与を中止した。主な投与中止理由は、有害事象及び「その他」で、「その他」の内訳は、2 例が治験担当医師により「患者の最善のベネフィットになると判断された」ため中止し、1 例が「腫瘍の耐性化」により中止した。DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、54.2%の患者がセルメチニブの投与を継続していた。組入れ時の年齢の中央値は 10.9 歳（範囲：3.0～18.5 歳）であり、54.2%が男性、45.8%が女性であった。全体で 75.0%の患者が白人であり、Lansky PS（20 例）又は Karnofsky PS（4 例）の中央値はそれぞれ 90 であった。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積の中央値は 1,204.50 mL（範囲：29.4～8,744.0 mL）であった。

用量漸増

開始用量 20 mg/m^2 BID において、忍容性が認められた（3 例とも DLT は発現しなかった）。用量を 30 mg/m^2 BID に増量したところ、忍容性は認められなかった（2/6 例に DLT［CTCAE Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び CTCAE Grade 3 の駆出率減少］が発現した）。DLT はいずれも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。最初は 20 mg/m^2 BID が RP2D とされ、本用量で更に 9 例が投与を受けた（最初の 3 例を含む合計 2/12 例が本用量で DLT［CTCAE Grade 3 の蕁麻疹及び CTCAE Grade 3 の女性外陰部蜂巣炎］を発現したが、忍容性は維持された）。治験実施計画書改訂に従って、25 mg/m^2 BID の用量が追加された。本用量レベルは忍容性も認められ、新たな RP2D とされた。25 mg/m^2 BID の用量では、1/6 例に DLT（CTCAE Grade 2 のそう痒症及び Grade 3 の斑状丘疹状皮疹）が発現した。

有効性の結果

DCO 時点で、BOR が確定 PR であった患者は 16/24 例（66.7%）、未確定 PR であった患者は 2/24 例（8.3%）、SD であった患者は 5/24 例（20.8%）であった。BOR が PD であった患者はいなかった。ORR は 66.7%（95% CI：44.7, 84.4）であった。ベースラインから pre-Cycle 6 までの標的 PN 腫瘍容積の変化率を評価した 21 例において、標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は-17.05%（範囲：-35.2%～+9.6%）であった。標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率を評価した 23 例のうち、全例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（最良変化率の中央値：-31.72%、範囲：-46.5%～-5.7%）。奏効が確認された時点からの DoR 中央値は未到達であった。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。TTR の中央値は 7.5 サイクル（95% CI：5.0, 10.0）であった。

SPRINT 試験第 I 相パートに組み入れられた 24 例のうち、PD が認められたのは 2 例であったため、PFS 中央値は未到達であった。PD が認められた 2 例の BOR は、確定 PR が 1 例、SD が 1 例であった。

薬物動態の結果

20～30 mg/m^2 の用量範囲において、セルメチニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は約 1 時間であった。投与 30～36 時間後までの採血期間における終末相の $t_{½}$は、6.2～9.4 時間であった。20 及び 25 mg/m^2 の用量群では、20 mg/m^2 の C_{max} に大きな個体間変動（GCV：47.5%）が認められた以外は C_{max} 及び AUC の個体間変動は小さかった（GCV：13.7%～18.8%）。30 mg/m^2 群では、曝露量に中程度以上の個体間変動が認められ、C_{max} 及び AUC の GCV は 38.7%～51.3%であった。定常状態の薬物動態の評価が計画されていたが、試料が採取されなかった。

安全性の結果

DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で得られた安全性の結果を示す。総投与期間の中央値は約 4.4 年（1,606 日）、実投与期間の中央値は約 4.1 年（1,489 日）であった。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長期使用は、管理可能な安全性プロファイルであった。主な有害事象（発現割合が 75%以上）は、下痢（91.7%）、悪心（87.5%）、嘔吐（83.3%）、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（75.0%）であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、79.2%の患者に認められた。主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び爪囲炎（各 16.7%）であった。死亡に至った有害事象（CTCAE Grade 5）は認められなかった。重篤な有害事象は 20.8%の患者に認められ、全ての重篤な有害事象は各 1 例に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 12.5%の患者に認められた。休薬に至った有害事象が 75.0%の患者に、減量に至った有害事象が 50.0%の患者に認められた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料）、Natural history study（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外部対照）、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 の外部対照）、及び SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料）から得られた有効性及び比較データの要約を示す。

SPRINT 試験の主要目的は、RP2D を決定すること、並びに投与初日及び定常状態の血漿中セルメチニブの体内動態を評価すること（第 I 相パート）、更に PN 腫瘍容積の変化に基づいた ORR（確定 PR 及び CR）によりセルメチニブの効果を評価すること（第 II 相パート層 1）であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の結果を補足するため、SPRINT 試験第 I 相パートにおいても有効性を評価した。SPRINT 試験は単群試験であるため、NCI POB 主導で実施された無作為化比較試験（tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］）のプラセボ群から得られた TTP 及び PFS の結果を、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性データの解釈及び説明のため外部対照として使用した。更に、Natural historystudy から得られた PN 増殖データを、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性データに対する追加の外部対照として用いた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パートの結果の一貫性を確認するため、腫瘍容積の増殖の比較を実施した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の結果は SPRINT 試験第 I 相パートの有効性データにおいても確認され、セルメチニブ投与による PN 腫瘍容積の持続的な減少が示された。Natural history study 及び tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群と比較することにより、標的 PN 腫瘍容積の減少は、自然経過ではなくセルメチニブ投与によるものであることが示された。

一連の COA（PRO 及び機能的アウトカム）を用いて、セルメチニブ投与による臨床的ベネフィットを評価した。これらの評価項目の解析、並びに COA の変化量と標的 PN 腫瘍容積のベースラインから pre-Cycle 13 までの変化量との相関性を評価する解析を実施した。これらの解析の目的は、セルメチニブの臨床的ベネフィットと腫瘍容積の減少との相関性を評価し、また、セルメチニブの臨床的ベネフィットが腫瘍容積の減少から予測可能か評価することであった。ほとんどの患者で、臨床転帰スコアが改善し、標的 PN 腫瘍容積が減少した。

解析の詳細及び結果を以下に要約する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 全般的な曝露状況

2.7.3.3.1.1.1 評価資料及び外部対照

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、総投与期間及び実投与期間の中央値はそれぞれ約 2.2 年（範囲：0.1～2.9 年）及び 2.0 年（範囲：0.1～2.8 年）であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.1.1 を参照）。最大追跡調査期間は 2.8 年であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.3 を参照）。50 例全例が 1 回以上セルメチニブを休薬し、1 回の投与漏れは休薬とみなされた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.1.2 を参照）。セルメチニブの減量に至った有害事象は 24.0%の患者で認められた。セルメチニブの投与中止に至った有害事象は 12.0%の患者で認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.2.1 を参照）。試験期間中のセルメチニブへの曝露に関する詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 8.1 項を参照されたい。

Natural history study では、DCO（2018 年 10 月 15 日）時点での最大追跡調査期間は 17.7 年であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.3 を参照）。Natural history study の試験期間において、患者は NF1 関連病態に対する治療を継続／開始することができた。投与された薬剤は、イマチニブ、ペグインターフェロン、ピルフェニドン、シロリムス、ソラフェニブ、サリドマイド、及び tipifarnib であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.4.11 を参照）。これらの薬剤は治験薬又は適応外使用されていた。Natural history study の試験期間中にセルメチニブ等の MEK 阻害薬の投与を受けた患者については、MEK 阻害薬の投与期間中に得られたデータが全ての解析から除外されていることに留意されたい。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の曝露データは得られていない。

2.7.3.3.1.1.2　参考資料

SPRINT 試験第 I 相パートの曝露期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と比較して約 2 倍長かった。SPRINT 試験第 I 相パートにおける総投与期間及び実投与期間の中央値は、それぞれ約 4.4 年（範囲：0.4～5.9 年）及び 4.1 年（範囲：0.4～5.5 年）であった（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.3.1.1 を参照）。これは、SPRINT 試験第 I 相パート（最初の患者の組入れ日：2011 年 9 月 21 日）は SPRINT 試験第 II 相パート層 1（最初の患者の組入れ日：2015 年 8 月 12 日）よりも長期間継続して実施中であるという事実を反映している。

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、総投与期間と実投与期間との差が小さく、試験に組み入れられたほとんどの患者では、投与期間と比較して休薬期間は概して短かった。

用量漸増試験である SPRINT 試験第 I 相パートの 24 例全例が 1 回以上休薬した（理由は問わない）（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.3.1.2 を参照）。セルメチニブの減量に至った有害事象は 50.0%の患者で認められた。セルメチニブの投与中止に至った有害事象は 12.5%の患者で認められた（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.3.2.1.1 を参照）。詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 8.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及び疾患特性

SPRINT 試験第 II 相パート層 1、Natural history study、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パートの人口統計学的特性及び患者特性を表 13 に示す。ベースラインの疾患特性を表 14 に示す。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、NF1 の診断及び PN の診断からセルメチニブの投与開始までの期間の中央値は、それぞれ 7.99 年及び 6.34 年であった。標的 PN 腫瘍容積は 5.6～3,820.0 mL の範囲で、PN 腫瘍容積の量にかかわらず、重大な臨床症状（PN に関連する疼痛、外観上の変形及び／又は機能障害）の発現が示された。また、ベースライン時点で、ほとんどの患者で激しい身体的活動において制限が認められた（表 14）。ベースライン時において、PN 関連の病的状態の数の中央値は 3 であり、13 例では 1 つの PN に対して 4 つの病的状態があり、複雑な症状負荷を示していた。組入れ時点における PN の状態を確認する際に、セルメチニブ投与前の volumetric MRI データが利用可能であった患者は 36 例であった。その内訳は、進行性 PN（すなわち、組入れ前の 12～15 カ月以内に 20%以上の増殖）が 42%、非進行性 PN が 30%であった（SPRINT 試験第 II 相パートの治験総括報告書 Table 11.1.6 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータを解釈するために用いた外部対照である Natural history study の主要解析対象集団は、年齢を一致させたコホート、すなわち PN に対する volumetric MRI が 3 歳以上 18 歳以下のときに 1 回実施され、その後 1 回以上の volumetric MRI が実施された患

者であった（92 例）。Natural history study の年齢を一致させたコホートでは標的 PN 腫瘍容積の中央値が小さかったことを除き、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、Natural history study の年齢を一致させたコホートと SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で同様であった。年齢の中央値は、Natural history study の年齢を一致させたコホートでは 7.8 歳、全年齢集団では 8.4 歳であったのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 10.2 歳であった。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 6.7.2 項を参照されたい。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群では、29 例に 31 の標的 PN（27 例が単一の標的 PN、2 例が各 2 つの標的 PN を有していた［社内資料］）が報告された。組入れ時に 29 例全例で進行性の標的 PN を 1 つ以上有していた（選択基準に基づく）のに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、組入れ時に進行性の標的 PN を有していた患者は 21 例（42.0%）であった。更に、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群 29 例中 12 例は少なくとも 1 つの非標的 PN も有していた（社内資料）。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と比較して女性が多く、年齢の中央値は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 が高かった（10.2 歳）が、年齢範囲は両試験で同様であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、PN に対する前治療を受けた患者の割合が高かった。これは、試験の開始時期による影響と考えられた。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の組入れは 2001 年に開始され、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は 2015 年に開始された。そのため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の開始までの期間中、患者は更に多くの PN を対象とした臨床試験に参加することができたと考えられる。実際に、1 例が SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられる前に無作為化比較試験に組み入れられ、tipifarnib の投与を受けていた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.7.2 を参照）。標的 PN 腫瘍容積の中央値は両試験で同程度であったが、最大 PN 腫瘍容積は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では約 3.8 L であったのに対し、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群では 4.9 L を超えていた。

なお、PN 部位を示すために使用した分類は、試験間で標準化されていなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、Natural history study、tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート）。しかし、4 試験全てにおいて、PN は全身で認められた（詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 6.4.2 項、6.7.1 項、及び 6.7.2 項、並びに SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 6.4.2 項を参照）。

表 13　　人口統計学的特性及び患者特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）、Natural history study（全年齢集団及び年齢を一致させたコホート）、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）

		SPRINT Phase II Stratum 1 Selumetinib (N=50)	Natural History study		Placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222 (N=29)	SPRINT Phase I Selumetinib Total (N=24)
			Full NH cohort (N=111)	Age-matched cohort (N=92)		
		Pivotal data	External control	External control	External control	Supportive data
Age, years[a]	n	50	111	92	29	24
	Mean (SD)	10.3 (3.92)	10.6 (7.55)	8.4 (4.15)	NA	10.9 (4.68)
	Median (min max)	10.2 (3.5-17.4)	8.4 (0.6-40.2)	7.8 (3.0-17.0)	8.2 (3-17.7)	10.9 (3.0-18.5)
Sex, n (%)	Male	30 (60.0)	69 (62.2)	56 (60.9)	14 (48.3)	13 (54.2)
	Female	20 (40.0)	42 (37.8)	36 (39.1)	15 (51.7)	11 (45.8)
Race, n (%)	White	42 (84.0)	84 (75.7)	71 (77.2)	NA	18 (75.0)
	Black or African American	4 (8.0)	11 (9.9)	7 (7.6)	NA	2 (8.3)
	Asian	1 (2.0)	2 (1.8)	1 (1.1)	NA	2 (8.3)
	Unknown/other	3 (6.0)[b]	14 (12.6)[c]	13 (14.1)[d]	NA	2 (8.3)
Height, cm	n	50	78	69	NA	24
	Mean (SD)	133.78 (21.023)	134.59 (25.757)	127.44 (23.614)	NA	136.31 (24.158)
	Median (min-max)	132.78 (100.3-171.2)	128.60 (78.2-181.0)	125.20 (90.7-180.3)	NA	135.60 (98.5-173.6)
Weight, kg	n	50	78	69	NA	24
	Mean (SD)	34.94 (16.484)	36.90 (21.137)	30.64 (16.642)	NA	37.85 (19.958)
	Median (min-max)	29.55 (15.7-88.7)	28.65 (10.8-111.8)	25.10 (11.4-78.8)	NA	30.34 (16.8-88.7)

[a] SPRINT Phase II Stratum 1: Age at informed consent; Full NH cohort: Age at baseline volumetric MRI assessment of target PN; Age-matched cohort: Age at first volumetric MRI assessment, where the patient is 3 to 18 years; SPRINT Phase I: Age at informed consent.

[b] SPRINT Phase II Stratum 1: Unknown race refers to patients with race recorded as “Multiple race, specifics unknown”. Patients [redacted] and [redacted] had a further description of “African American and Caucasian, no Asian descent”.

[c] Full NH cohort: included 5 patients of Hispanic ethnicity, 7 patients who were of Multiple race and 2 patients whose race was unknown.

[d] Age-matched cohort: included 5 patients of Hispanic ethnicity, 7 patients who were of Multiple race and 1 patient whose race was unknown.

Note: Patients in SPRINT Phase II Stratum 1 received 25 mg/m^2 BID selumetinib and patients in SPRINT Phase I received either 20 mg/m^2 BID (n=12), 25 mg/m^2 BID (n=6) or 30 mg/m^2 BID (n=6) selumetinib.

BID　Twice daily; CSR　Clinical Study Report; DCO　Data cut-off; FAS　Full Analysis Set; MRI　Magnetic resonance imaging; NA　Not available; NH Natural History; PN　Plexiform neurofibroma(s); SD　Standard deviation.

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

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.1.2、Table 11.1.2.1、Table 11.1.4、Table 11.1.5、Widemann et al 2014（プラセボ群）、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.1.4、Table 11.1.5 から改変

表 14　　疾患特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）、Natural history study（全年齢集団及び年齢を一致させたコホート）、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）

		SPRINT Phase II Stratum 1 Selumetinib (N=50)	Natural History study		Placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222 (N=29)	SPRINT Phase I Selumetinib Total (N=24)
			Full NH cohort (N=111)	Age-matched cohort (N=92)		
		Pivotal data	External control	External control	External control	Supportive data
Target PN volume, mL	Mean (SD)	837.11 (925.011)[a]	716.52 (959.963)	538.09 (700.753)	NA	1817.21 (2229.470)
	Median (min-max)	488 (5.6-3820.0)	357 (3.7-4895.0)	302 (3.7-4895.0)	316 (39.6-4896)	1205 (29.4-8744.0)
Lansky performance status score[b]	n	47	NA	NA	NA	20
	Mean (SD)	86.8 (8.10)	NA	NA	NA	89.5 (10.50)
	Median (min-max)	90 (70-100)	NA	NA	NA	90 (70-100)
Karnofsky performance status score[b]	n	3	NA	NA	NA	4
	Mean (SD)	83.3 (5.77)	NA	NA	NA	87.5 (5.00)
	Median (min-max)	80 (80-90)	NA	NA	NA	90 (80-90)
ECOG performance score[c]	0	NA	NA	NA	24	NA
	1	NA	NA	NA	4	NA
	2	NA	NA	NA	1	NA
Prior PN-directed medical treatments[d]	Yes	31 (62.0)[e]	NA	NA	4 (13.8)[f]	19 (79.2)
	No	19 (38.0)	NA	NA	25 (86.2)	5 (20.8)

[a] SPRINT Phase II Stratum 1: Includes Patient [redacted], who had only partial volumes throughout the study.

[b] Lansky performance status was assessed in patients who were 16 years of age or younger and Karnofsky performance status was assessed in patients who were older than 16 years of age.　Both the Lansky performance status and the Karnofsky performance status scores range from 10 to 100, with higher scores indicating better functioning.

[c] ECOG performance status was assessed in all patients in the placebo arm of tipifarnib Study 01 C 0222.　The ECOG performance status scores range from 0 to 5, with lower scores indicating better functioning.

[d] Medical treatments directed at other NF1 tumours may also be included.　Patients on NH were administered PN-directed medical treatments during the study

[e] SPRINT Phase II Stratum 1: The most common PN-directed medical treatments (>20% of patients at the ATC level) were interferons and protein kinase inhibitors.

[f] Placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222: 3 patients received methotrexate/vinblastine and 1 patient received pirfenidone.

Note: Patients in SPRINT Phase II Stratum 1 received 25 mg/m^2 BID selumetinib and patients in SPRINT Phase I received either 20 mg/m^2 BID (n=12), 25 mg/m^2 BID (n=6) or 30 mg/m^2 BID (n=6) selumetinib.

ATC　Anatomical Therapeutic Chemical; BID　Twice daily; CSR　Clinical Study Report; DCO　Data cut-off; ECOG　Eastern Cooperative Oncology Group; FAS　Full Analysis Set; NA　Not available; NF1　Neurofibromatosis type 1; NH　Natural History; PN　Plexiform neurofibroma(s); SD　Standard deviation.

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

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.3.1、Table 11.1.6、Table 11.1.7.2、Widemann et al 2014（プラセボ群）、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.1.6、Table 11.1.7.1 から改変

2.7.3.3.1.3　その他の試験特有の情報

2.7.3.3.1.3.1　患者の内訳：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、34 例（68.0%）がセルメチニブ投与を継続しており、12 例（24.0%）がセルメチニブ投与を中止したが試験を継続していた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.1 を参照）。合計 16 例がセルメチニブ投与を中止した。投与中止理由は、有害事象（6 例）、病勢進行（3 例）、治験担当医師の判断（3 例）、投与期間完了（2 例）、同意撤回（1 例）、及び治験実施計画書からの重要な逸脱（1 例）であった。

セルメチニブ投与を中止した症例のうち 4 例は試験も中止したが、その理由は、同意撤回（2 例）、追跡不能例（1 例）、その他の理由（1 例）であった。本試験において、死亡は認められなかった。

詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 6.1 項を参照されたい。

SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 I 相パートの DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、13 例（54.2%）がセルメチニブ投与を継続しており、3 例（12.5%）がセルメチニブ投与を中止したが試験を継続していた（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.1.1 を参照）。合計 11 例がセルメチニブ投与を中止した。投与中止理由は、有害事象（3 例）、病勢進行（2 例）、同意撤回（2 例）、投与期間完了（1 例）、及びその他（3 例）であった。3 例が試験期間中にセルメチニブ投与を中止した後に再開した。このうち 2 例は、DCO 時点でセルメチニブ投与を継続しており、1 例は 2 回目の投与中止し、試験を継続していた。

8 例が試験を中止したが、その理由は、同意撤回（4 例）、病勢進行（2 例）、有害事象（1 例）、及びその他（1 例）であった。本試験において、死亡は認められなかった。

詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 6.1 項を参照されたい。

2.7.3.3.1.3.2　治験実施計画書からの逸脱：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、2 例（4.0%）に治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた。1 例は治験実施計画書の要件（患者日誌の返却及び評価漏れ）を遵守せず、1 例は治験実施計画書で規定した期間内に CTCAE Grade 2 の有害事象に対する心臓超音波検査（左室駆出率）を再実施しなかった。これらの重要な逸脱はいずれも、全般的な有効性の結論に影響を及ぼすものではなかった。これらの治験実施計画書からの逸脱の詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 6.2 項を参照されたい。

SPRINT 試験第 I 相パートでは、2 例（8.3%）に治験実施計画書からの重要な逸脱が認められたが、いずれも全般的な有効性の結論に影響を及ぼすものではなかった。これらの治験実施計画書からの逸脱の詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 6.2 項を参照されたい。

2.7.3.3.2 有効性を評価した試験の結果比較

Volumetric MRI の実施及び容積評価方法は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1、SPRINT 試験第 I 相パート、Natural history study、及び tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）の 4 試験全てにおいて同様であり、一人の評価者（Dr. [redacted]）が評価した。

REiNS 基準は、希少かつ特異な PN を有する NF1 集団において使用される、臨床試験の一貫性を確保するための新たな基準である。REiNS tumour imaging working group の目的は、マルチパラメトリックボリューム解析を用いて、良性及び悪性腫瘍の検出、特性評価、及び奏効評価のための画像取得及び画像判定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。2013 年に、PN の画像化に関するコンセンサス勧告が REiNS tumour imaging working group により発表され、腫瘍サイズの変化を高感度かつ再現性をもって評価できることから、腫瘍容積測定が固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）を含む他の全ての MRI 解析技術より望ましいと推奨された。そのためには、より高度な画像検査法を用いる必要があり、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専門家が、関連する容積測定評価を実施できるようにする必要がある。Dr. [redacted] は、NF1 患者における PN の volumetric MRI 評価における第一人者で REiNS 基準の作成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、シロリムスを用いた単群試験（Weiss et al 2015）、tipifarnib を用いた二重盲検無作為化比較試験（01-C-0222 試験）（Widemann et al 2014）、並びに NCI POB 及び米国国防総省が支援する NF 臨床試験コンソーシアムが実施中の臨床試験等、PN を有する NF1 患者を対象とした多くの試験の volumetric MRI の中央判定者である。したがって、Dr. [redacted] が実施した NCI POB 解析は、当該患者集団における標的 PN 腫瘍容積の最も信頼性の高い測定であると考えられる。

同一の方法及び同一の中央判定者により実施された MRI 評価を用いた有効性データパッケージを提示することにより、解析間の一貫性が確保され、多様な PN 疾患を有する患者集団における承認申請を裏付けるデータパッケージの頑健性が強化される。

2.7.3.3.2.1 PN 腫瘍容積の比較：SPRINT 試験第 II 相パート層 1、Natural history study、及び SPRINT 試験第 I 相パート

2.7.3.3.2.1.1 PN 腫瘍容積：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と Natural history study

Natural history study（外部対照）については、試験間のより良好な比較を可能にするために、a）全ての利用可能な追跡調査期間（最長 17.7 年）、又は b）SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料）の最大追跡調査期間（2.8 年）と一致させたより短い追跡調査期間のいずれかでデータを提示する。

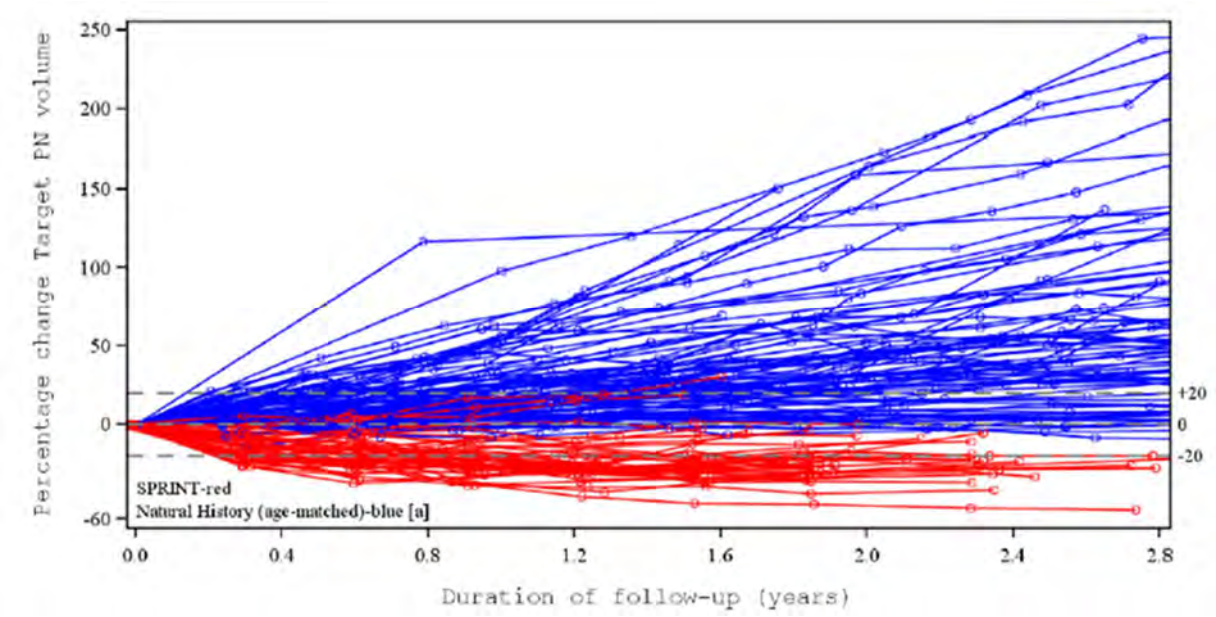
Natural history study の年齢を一致させたコホート

Natural history study の年齢を一致させたコホート（92 例）は、組入れ時の年齢が 3～18 歳で、1 回以上 volumetric MRI を実施しており、その後 1 回以上の volumetric MRI を実施した患者を対象とした。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び Natural history study の年齢を一致させたコホートについて、2.8 年間における個々の患者の標的 PN 腫瘍容積の経時的変化率を spaghetti plot（y 軸の範囲：-60%～+250%）で図 2 に示し、更に SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.7.6（y 軸の範囲：-60%～+60%）に示す。これらの図により、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持続的な PN 奏効（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（標的 PN 腫瘍容積が 20%未満の増加又は減少）が認められたことが示された。Natural history study の年齢を一致させたコホートでは、PN の大部分は時間の経過とともに継続的に増殖、又は腫瘍容積が安定（標的 PN 腫瘍容積が 20%未満の増加又は減少）したままであった。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。

図 2　　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 試験第 II 相パート層 1



[a] 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.

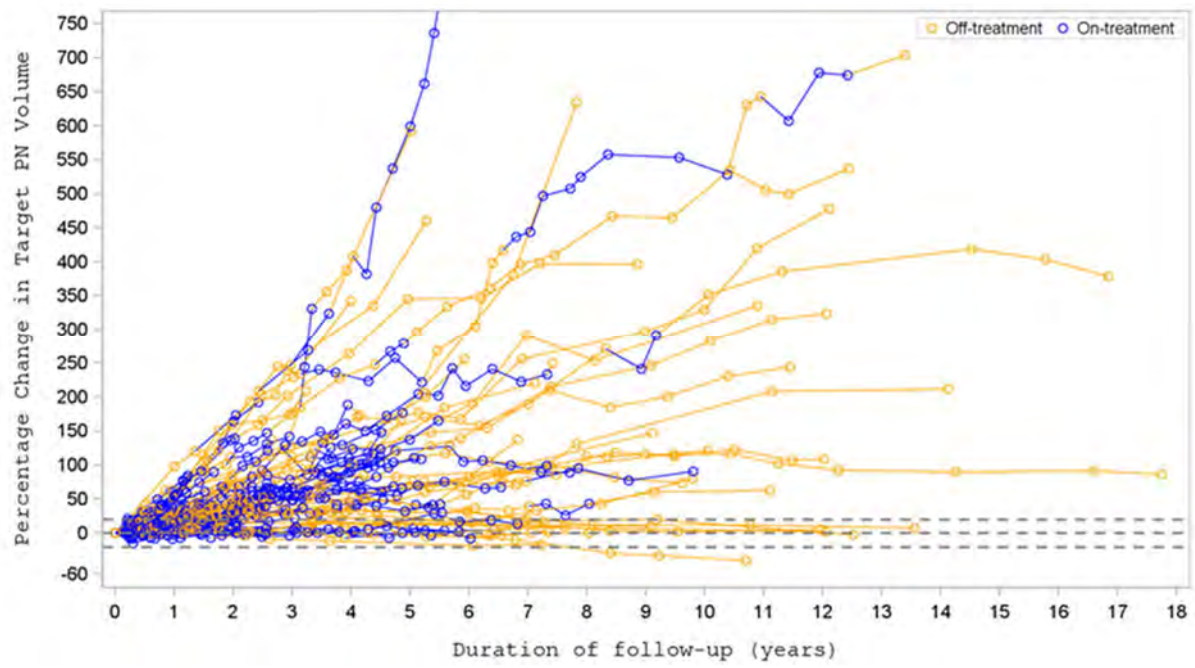
MRI　Magnetic resonance imaging; PN　Plexiform neurofibroma

DCO: 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

Natural history study の年齢を一致させたコホートにおける、MEK 阻害薬（ペグインターフェロン、ピルフェニドン、シロリムス、tipifarnib 等）を除く PN に対する治療を 1 回以上受けた患者の標的 PN 腫瘍容積の経時的変化率を図 3 に示す。多数の治療にもかかわらず、PN 増殖の全体的な推移に変化はみられなかった。

図 3　　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のうち PN に対する治療を 1 回以上受けた患者）



Note: 64 patients are presented in this plot.
'Other chemotherapy' was not considered as a PN-directed treatment.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT025.1 から引用

2.8 年間で、Natural history study 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は+21.3%（範囲：-4.1%～+147.9%）であったのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では-10.2%（範囲：-27.3%～+19.0%）であった。年間 PN 増殖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（表 15）。調整済み平均値は、ベースライン時の年齢及び標的 PN 腫瘍容積がそれぞれ中央値であった場合の患者におけるベースラインから 1 年後までの予測 PN 増殖率（%）である（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の中央値に基づいて算出）。2 例は、2.8 年以内の volumetric MRI 評価が 1 回のみであったことに留意されたい。これらの患者の PN 増殖率は算出できなかったため、増殖率の解析には含めなかった。

Natural history study の年齢を一致させたコホートで示されたように、PN の自然経過では経時的に増殖し、小児患者の少なくとも半数では年間 PN 増殖率が+21%以上であった。年間 PN 増殖率が-4%の患者も認められたが、PN の自然縮小が認められた患者はほとんどいなかった。これに対して、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における年間 PN 増殖率の中央値は-10%であり、この腫瘍縮小は、自然経過によるものではなく、セルメチニブ投与によるものと考えられる。

表 15　3 歳以上 18 歳未満の患者における標的 PN 腫瘍容積の変化率：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

Group	n	Time period, years[a] median (min, max)	PN volume % change/year[b] median (min, max)	Estimated annual PN growth rate mixed model[c]	
				Adjusted mean	95% CI
SPRINT Phase II Stratum 1 (pivotal data)[d]	48	1.8 (0.3, 2.8)	-10.2 (-27.3, 19.0)	-16.9	-20.2, -13.5
Natural History study (age-matched and aligned to maximum FU duration of SPRINT Phase II Stratum 1)[e,f] (external control)	90	2.5 (0.8, 2.8)	21.3 (-4.1, 147.9)	21.3	15.9, 26.8
Natural History study (age-matched) (external control)[f]	92	6.8 (1.0, 17.7)	15.1 (-3.7, 126.2)	20.5	16.5, 24.5

[a] Natural History: Time period was defined from the first to the last available volumetric MRI assessment or last volumetric MRI assessment date prior to the first use of a MEK inhibitor, including selumetinib. SPRINT Phase II Stratum 1: Time period was defined from the baseline volumetric MRI assessment date until the last evaluable assessment date up to data cut-off or treatment discontinuation (whichever occurred first).

[b] Percentage PN volume change from the first volumetric MRI assessment (baseline assessment for SPRINT Phase II Stratum 1) to the last volumetric MRI assessment over that time period in years.

[c] Mixed models included percentage change in PN volume as response, time (in years), age at baseline and baseline PN volume as covariates. Natural History mixed models also contained a quadratic term for time.

[d] Included patients with baseline and at least 1 subsequent volumetric MRI assessment.

[e] Includes data up to maximum SPRINT Phase II Stratum 1 follow up duration.

[f] Includes patients aged 3 to 18 years with at least 1 volumetric MRI within this age and 1 subsequent volumetric MRI.

CI Confidence interval; FU Follow-up; Max Maximum; MEK Mitogen-activated protein kinase kinase; Min Minimum; MRI Magnetic resonance imaging; NCI National Cancer Institute; NF1 Neurofibromatosis type 1; PN Plexiform neurofibroma(s); POB Pediatric Oncology Branch.

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 Table 11.2.4.3 から引用

Natural history サブセット

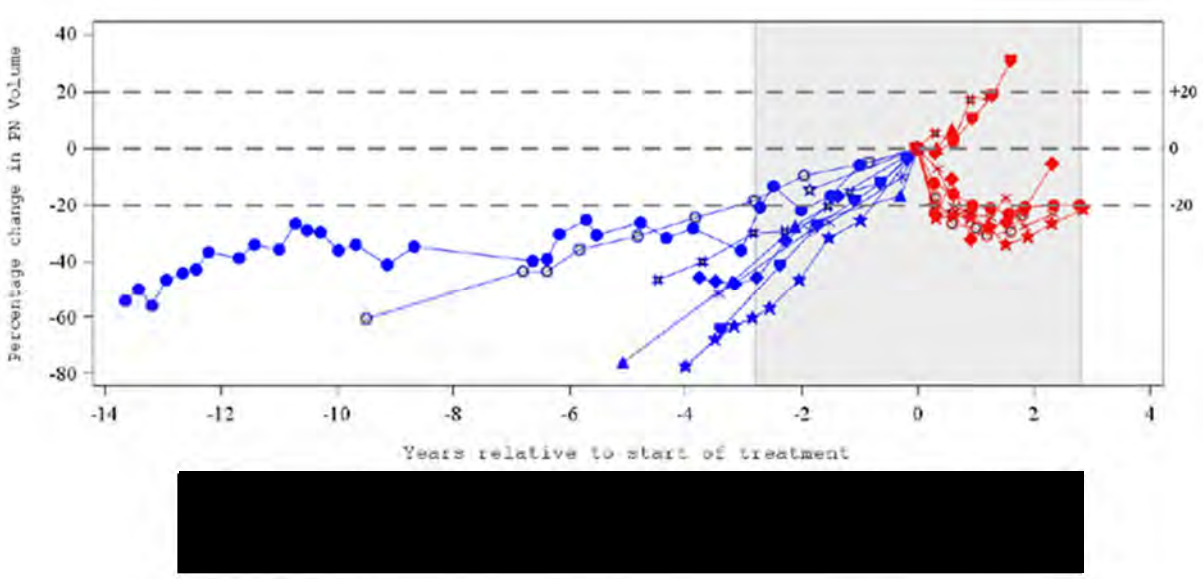
Natural history サブセット（9 例）には、Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の両試験で連続的な標的 PN データを有する患者で構成された。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、PN 腫瘍容積のベースラインからの年間変化率の範囲は-25.0%～+19%であった。これに対して、Natural history サブセットでは、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いて、PN 腫瘍容積のベースラインからの年間変化率の範囲は、+8.2%～+52.0%であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.2 を参照）。

Natural history study における最初の volumetric MRI 評価から最終 volumetric MRI 評価、又は MEK 阻害薬（セルメチニブを含む）の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価までの期間にお

ける、Natural history サブセットの標的 PN 腫瘍容積の変化率を患者ごとに図 4 に示す。Natural history サブセットの 9 例全例で、Natural history study の試験期間中に PN 増殖率が変動し、セルメチニブ投与後に、6/9 例で標的 PN の 20%以上の減少が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.5.1 項を参照）。

図 4　　Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の試験期間における標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移：　Natural history study（Natural history サブセット）及び SPRINT 試験第 II 相パートの層 1



[redacted]

Note: 9 patients are presented in this plot; all patients had at least 2 volumetric MRI assessments in each study (including baseline for SPRINT Phase II Stratum 1).

NH subset includes patients enrolled in NH and SPRINT study with continuous PN volume data available (for the same PN) across both studies.　The PN followed in the overall Natural History analysis may differ from the PN followed in the NH subset analysis.

NH subset: Includes data up to the last MRI assessment or last MRI assessment date prior to the first use of a MEK inhibitor including Selumetinib.

SPRINT Phase II Stratum 1: Includes data up to the last evaluable assessment date up to data cut-off or treatment discontinuation.

Area of data collected before and after treatment start (with aligned follow-up) is highlighted.

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 11.2.6.2 から引用

全年齢集団

全年齢集団（111 例）は、Natural history study の典型的 PN を有する全ての NF1 患者で構成された。Natural history study の試験期間中にセルメチニブ等の MEK 阻害薬の投与を受けた患者については、MEK 阻害薬の投与期間中に得られたデータが Natural history study データの解析から除外されていることに留意されたい。

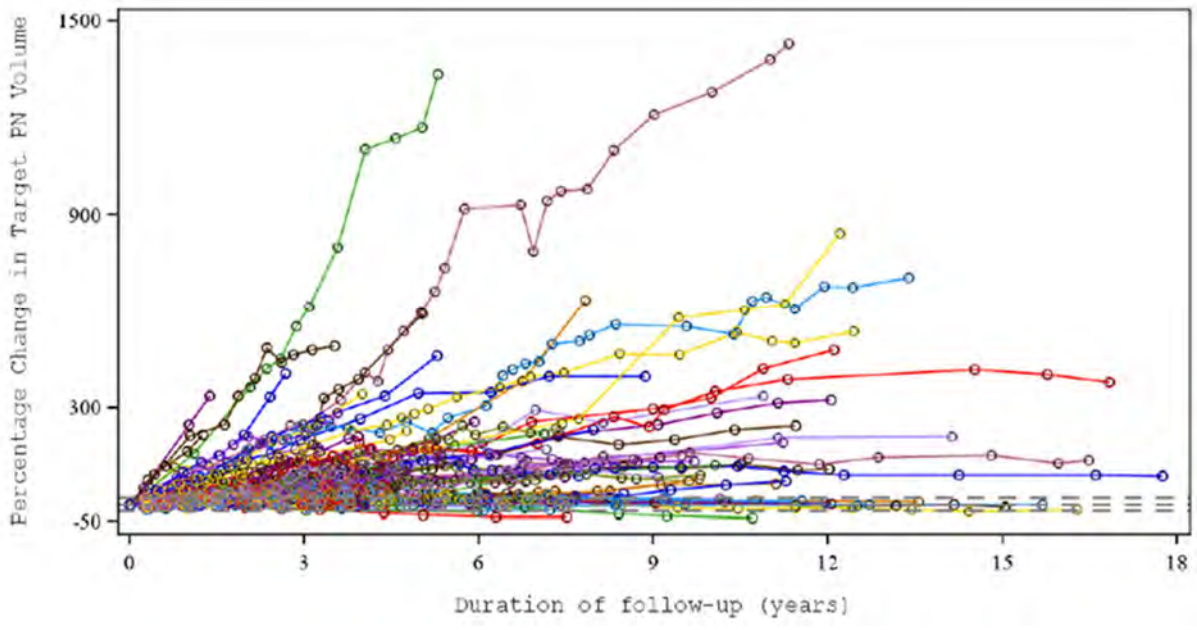
全年齢集団では、72/111 例（64.9%）が Natural history study の試験期間中に 1 回以上の PN に対する治療を受けた。患者は様々な治療を受けており、主なものはペグインターフェロン、

tipifarnib、ピルフェニドン、及びシロリムスであった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.4.1 を参照）。

全年齢集団（全ての利用可能な追跡調査期間、すなわち最長 17.7 年）における標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移を図 5 に示す。Natural history study では、PN の大部分は時間の経過とともに継続的に増殖、又は腫瘍容積が安定（標的 PN 腫瘍容積が 20%未満の増加又は減少、図 5 に点線で示す）したままであった。

1 年以内に PN の 20%以上の自然縮小は認められなかった。しかし、全年齢集団の 111 例中 4 例では、最終的にベースラインから 20%以上の縮小が認められた。この 4 例中 2 例で、その後の来院時でもベースラインから 20%以上の縮小が認められた（図 5）。これら 4 例について、標的 PN 腫瘍容積の変化率を図 6 に詳細に示す。図 6 で、Natural history study においてベースラインから 20%以上の縮小がそれぞれ約 4 年後（被験者番号 [redacted]）、6 年後（被験者番号 [redacted]）、8 年後（被験者番号 [redacted]）、及び 14 年後（被験者番号 [redacted]）に到達したことが示された。この時点で、これら 4 例の年齢は、それぞれ 3[redacted]、3[redacted]、2[redacted]、及び 2[redacted] 歳であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.7.1 を参照）。

図 5　　標的 PN 腫瘍容積の変化率の患者ごとの推移：Natural history study（全年齢集団）



Note: 111 patients are presented in this figure; all patients had at least 2 volumetric MRI assessments.

Figure includes data up to the last MRI assessment or last MRI assessment date prior to the first use of a MEK inhibitor, including selumetinib.

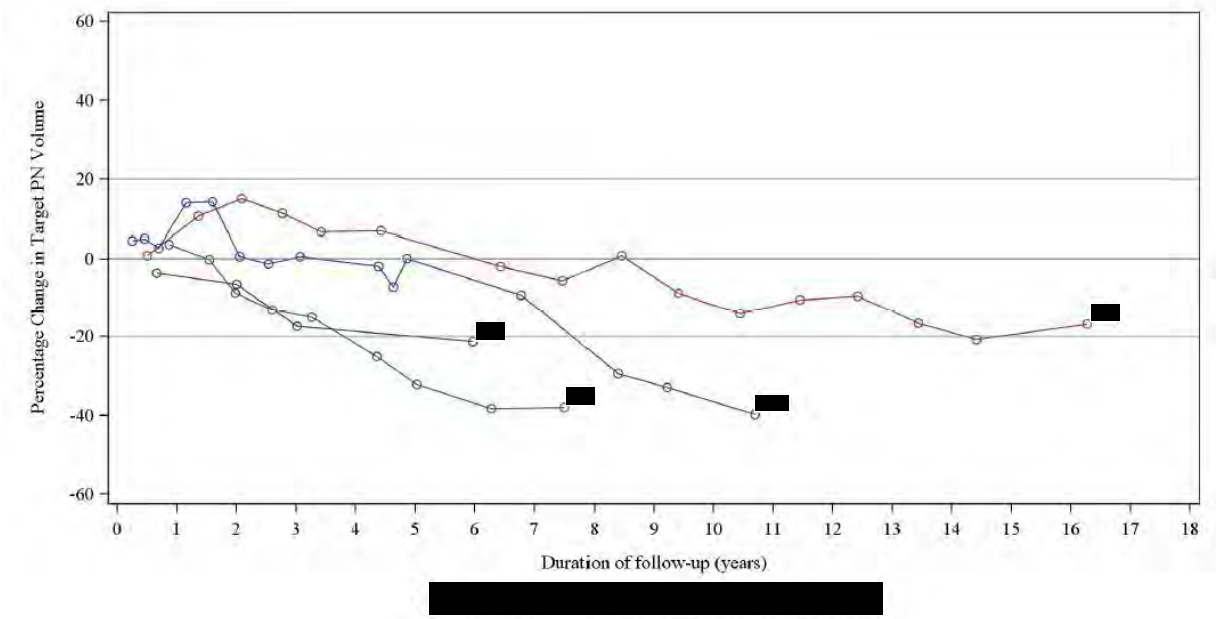
Horizontal dotted lines represent 20%, 0% and -20% change in PN volume, respectively.

MEK　Mitogen-activated protein kinase kinase; MRI　Magnetic resonance imaging; PN　Plexiform neurofibroma

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 11.2.5.2 から引用

図 6　　標的 PN 腫瘍容積の変化率がベースラインから 20%以上減少した患者における標的 PN 腫瘍容積の変化率：Natural history study



Note: 4 patients are presented in this figure.
Figure includes data up to the last MRI assessment or last MRI assessment date prior to the first use of a MEK inhibitor, including Selumetinib.
Horizontal lines represent 20%, 0% and -20% change in PN volume, respectively.
MEK　Mitogen-activated protein kinase kinase; MRI　Magnetic resonance imaging; PN　Plexiform neurofibroma
DCO: 15 October 2018
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT006 から引用

2.7.3.3.2.1.2　PN 腫瘍容積：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験の第 I 相パートの両試験において、標的 PN 腫瘍容積を評価した患者の大半で、ベースラインからの経時的な減少がほとんどの時点で認められた。

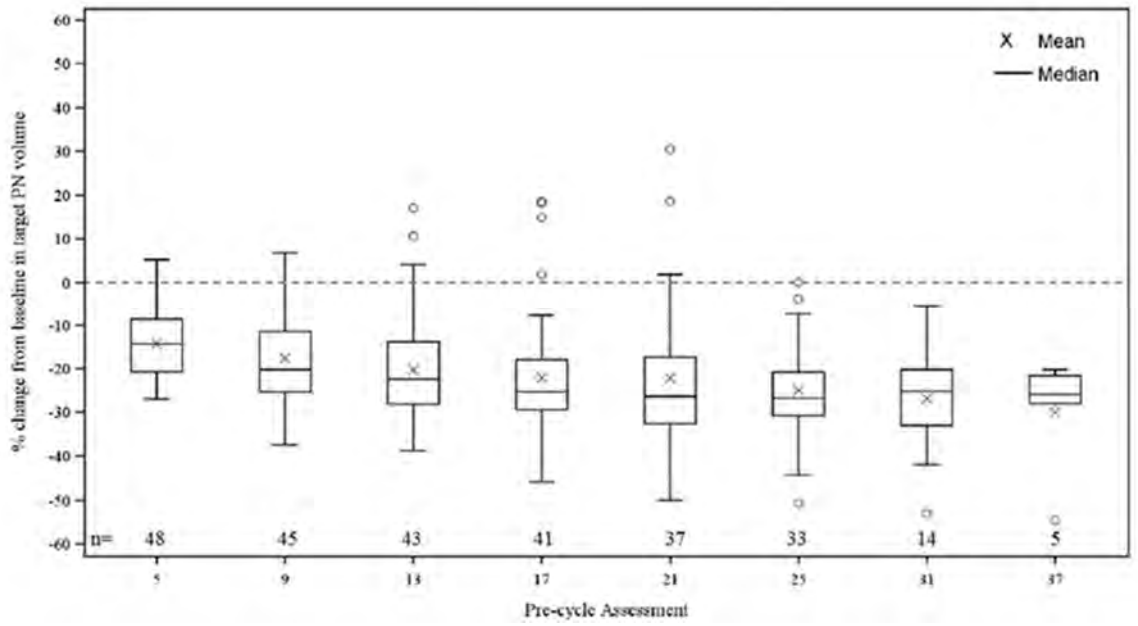
SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の経時的な標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率を box plot で図 7 に示す。

標的 PN 腫瘍容積のベースラインから pre-Cycle 5 までの変化率の要約には 48 例が含まれ、中央値は-14.31%であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.2.1.1 を参照）。Pre-Cycle 5 時点で、48 例中 46 例に腫瘍容積の減少が認められた（最大変化率：-27.0%［被験者番号 [redacted]、Day 106、0.29 年］）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.1 を参照）。組入れ時点で進行性 PN が認められた 2 例では、pre-Cycle 5 において標

的 PN 腫瘍容積がわずかに増加した（被験者番号 [redacted] ［+0.08%］、被験者番号 [redacted] ［+5.2%］）（臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。

図 7　　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）



At each time point, the box represents Quartiles 1-3.　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.

FAS　Full Analysis set; NCI　National Cancer Institute; 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 Figure 11.2.2.1.2.1 から引用

SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 I 相パートの経時的な標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率を box plot で図 8 に示す。

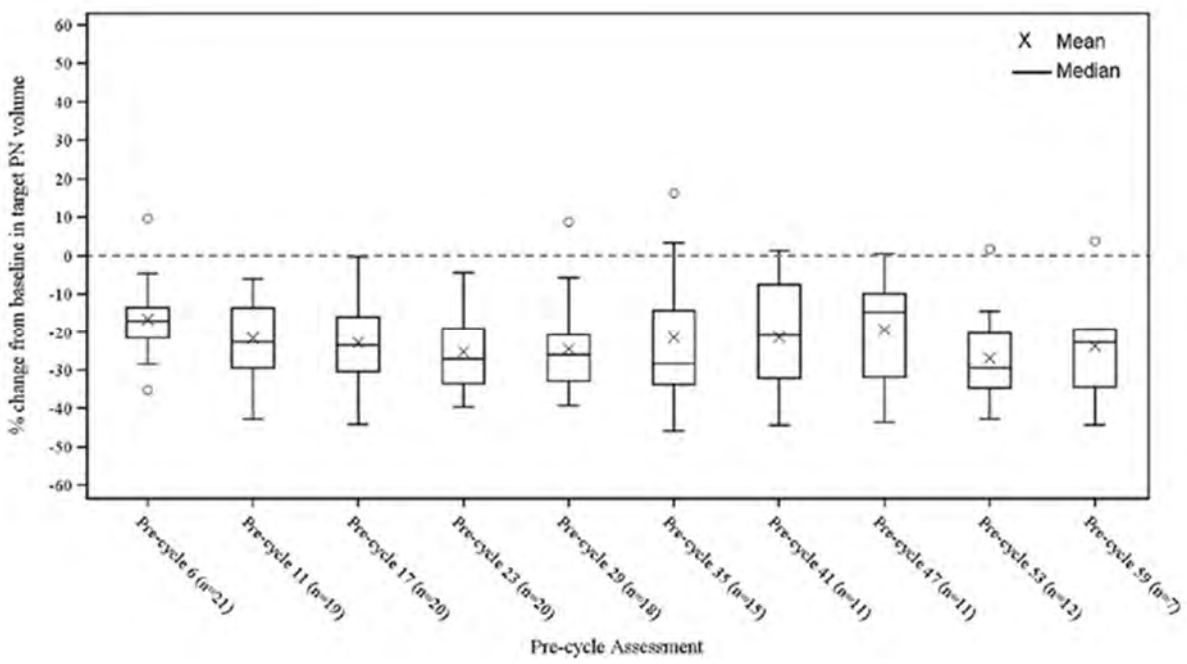
標的 PN 腫瘍容積のベースラインから pre-Cycle 6 までの変化率の要約には 21 例が含まれ、中央値は-17.05%であった（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.2.2.1 を参照）。Pre-Cycle 6 時点で、21 例中 20 例に腫瘍容積の減少が認められた（最大変化率：-35.22%、被験者番号 [redacted] ［Day 141、0.4 年］）。1 例（被験者番号 [redacted] ）では、pre-Cycle 6 の許容範囲内にあった 2 つの評価データのうちプログラムで選択された評価（遅発性 DLT による 282 日間の休薬のため Day 419 が該当）において、標的 PN 腫瘍容積の増加が認められたが（9.63%、［Day 419、1.1 年］）、これより前の評価（Day 139、0.4 年）では標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた（-24.01%、詳細は SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.4.1 項を参照）。SPRINT 試験第 I 相パートの症例報告書は主要目的である RP2D 及び薬物動態の評価を裏付けるためにデザインされたことによる制限（有効性は副次的目的）のため、3 例は pre-Cycle 6 の評価

に含めることができなかった。2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は規定外来院での評価であり、1 例（被験者番号 [redacted]）は pre-Cycle 6 の評価が部分的な PN 腫瘍容積であった。

- 被験者番号 [redacted]（25 mg/m^2 群、年齢：[redacted].9 歳、セルメチニブ投与開始の 6.4 年前に PN と診断された）：pre-Cycle 5 の規定外来院（Day 140、0.4 年）での評価において標的 PN 腫瘍容積の減少（-15.52%）が報告された。
- 被験者番号 [redacted]（20 mg/m^2 群、年齢：[redacted].8 歳、セルメチニブ投与開始の 5.0 年前に PN と診断された）：pre-Cycle 7 の規定外来院（Day 169、0.5 年）での評価において標的 PN 腫瘍容積の減少（-7.89%）が報告された。
- 被験者番号 [redacted]（20 mg/m^2 群、年齢：[redacted].5 歳、セルメチニブ投与開始の 4.2 年前に PN と診断された）：pre-Cycle 6（Day 137、0.4 年）の評価が部分的な PN 腫瘍容積であったため、腫瘍容積がデータベースに記録されていなかった。しかし、pre-Cycle 11（-22.65%、Day 278、0.8 年）及びその後 4 回の来院の全てにおいて標的 PN 腫瘍容積の減少が報告された。

詳細は、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.2.1 項を参照されたい。

図 8　　標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の box plot：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）



At each time point, the box represents Quartiles 1-3.　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.

FAS　Full Analysis set; NCI　National Cancer Institute; PN　Plexiform neurofibroma(s); POB　Pediatric Oncology Branch.

Data cut-off: 29 June 2018.

Source: SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 11.2.2.4.2 から引用

2.7.3.3.2.2 客観的奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間の比較：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パート

2.7.3.3.2.2.1 客観的奏効率

NCI POB 解析による SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートの BOR の内訳、及び ORR（定義は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験実施計画書及び表 3 を参照）を表 16 に要約する。

ORR は SPRINT 試験第 II 相パート層 1（NCI POB 解析では 66.0%［33/50 例］）と SPRINT 試験第 I 相パート（66.7%［16/24 例］）で同程度であった。

表 16　総合効果：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（NCI POB 解析）（FAS）及び SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）

	SPRINT Phase II Stratum 1 Selumetinib (N=50) n (%)	SPRINT Phase I Selumetinib Total (N=24) n (%)
	Pivotal data	Supportive data
Best objective response		
Complete response	0	0
Confirmed partial response[a]	33 (66.0)	16 (66.7)
Unconfirmed partial response[b]	4 (8.0)	2 (8.3)
Stable disease[c]	11 (22.0)	5 (20.8)
Progression[d, e]	0	0
Not evaluable[f]	2 (4.0)	1 (4.2)
Confirmed ORR (%)	66.0	66.7
95% CI[g]	51.2, 78.8	44.7, 84.4

[a] SPRINT Phase II Stratum 1: 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. SPRINT Phase I: Response required confirmation at least 4 weeks after the criteria for first response were met; partial response=a decrease in volume of the target PN by 20% or more compared with baseline.

[b] 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.

[c] Insufficient volume change from baseline to qualify for either PR or progressive disease.

[d] SPRINT Phase II Stratum 1: 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. SPRINT Phase I: A ≥20% volume increase compared with baseline.

[e] Note that no deaths occurred in either SPRINT Phase I or SPRINT Phase II Stratum 1.

[f] SPRINT Phase II Stratum 1: 2 patients (Patients [redacted] and [redacted]) did not contribute to efficacy analyses as they did not have a post baseline volumetric MRI scan. SPRINT Phase I: 1 patient did not have any response derivations, primarily due to out-of-window visits (see Section 7.1.3.1 and Section 7.1.4 of the SPRINT Phase I CSR, Module 5.3.5.2 for details).

[g] Calculated using Clopper-Pearson exact method for binomial proportions.

Note: Patients in SPRINT Phase II Stratum 1 received 25 mg/m^2 BID selumetinib and patients in SPRINT Phase I received either 20 mg/m^2 BID (n=12), 25 mg/m^2 BID (n=6) or 30 mg/m^2 BID (n=6) selumetinib.

BID Twice daily; CI Confidence interval; CSR Clinical Study Report; FAS Full Analysis Set; 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、Table 11.2.1.1.7、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.2.1.1、Table 11.2.1.2 から改変

全ての利用可能な volumetric MRI に基づいて ORR を算出するため、補足的解析を実施した（2.7.3.1.2.1.6 項及び 2.7.3.1.2.4 項を参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、この解析による ORR は 66.0%であり、規定来院時の評価のみを含めた解析と同じであった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002k を参照）。SPRINT 試験第 I 相パートでは、全ての利用可能な volumetric MRI を含めた場合、追加で 1 件の確定 PR が認められた（17/24 例［70.8%］、第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002kx を参照）。

組入れ時の PN 状態（進行性又は非進行性）別の ORR：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の NCI POB 解析による ORR を、組入れ時の PN の状態別に表 17 に示す。

組入れ時に進行性 PN を有する患者（組入れ前の 18 カ月以内に 20%以上の増殖、21 例）又は非進行性 PN を有する患者（15 例）の奏効率は同程度であり、両グループにおけるセルメチニブ投与のベネフィットが示された。組入れ時の PN 状態は奏効率とは独立しており、セルメチニブの有効性を予測できないと考えられる。

表 17　組入れ時の PN 状態別の確定客観的奏効率（NCI POB 解析）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（REiNS：FAS）

Group	N	Number (%) of patients with response[a]	95% CI[b]
Selumetinib	50	33 (66.0)	51.2, 78.8
Progressive PN[c]	21	13 (61.9)	38.4, 81.9
Non-progressive PN[d]	15	10 (66.7)	38.4, 88.2
Unknown[e]	14	10 (71.4)	41.9, 91.6

[a] 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.

[b] Calculated using Clopper-Pearson exact method for binomial proportions.

[c] Progressive disease in the 18 months prior to enrolment.

[d] Not meeting criteria for progressive disease prior to enrolment.

[e] Determination of progressive/non-progressive PN was not possible based on the prior image available.

BID Twice daily; CI Confidence interval; FAS Full Analysis Set; NCI National Cancer Institute; PN Plexiform neurofibroma(s); 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 Table 11.2.1.1.10 から引用

組入れ時点で進行性 PN を有する患者（組入れ前の 18 カ月以内に 20%以上の増殖）21 例のうち、13 例（61.9%）でセルメチニブ投与中に確定 PR が認められた。この奏効は特に顕著であ

り、病勢進行が停止しただけでなく、標的 PN の縮小も認められた。1 例（4.8%）では BOR として未確定 PR が、7 例（33.3%）では BOR として SD が認められ、それまで増殖していた PN の安定が示された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.4.2 及び付録 12.2.6.1 を参照）。BOR が SD であった 7 例では、BOR における PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の範囲は+2.23%～-17.29%であった（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]、臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。

ICR 解析に基づく ORR：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

海外の規制当局の要請により、標的 PN の volumetric MRI 評価について ICR 解析を実施した。この独立した解析は、NCI POB 解析で使用したものと同じ REiNS 基準に従って実施した（2.7.3.1.2.1.3 項及び臨床に関する概括評価 2.5.1.5 項を参照）。

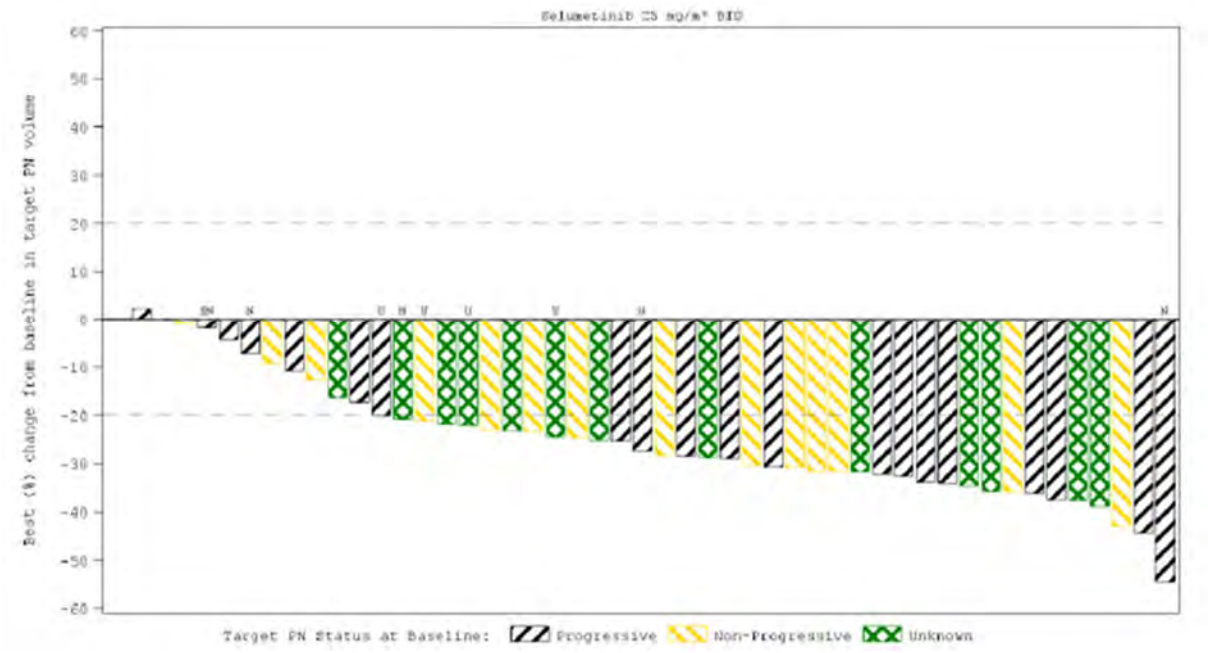
ICR 解析に基づく ORR は 44.0%であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.1.8 を参照）。

ICC を用いて、2 名の独立した判定者間のベースライン時における標的 PN 測定値の誤差を評価したところ、良好な一致が示された（ICC=0.99）。判定者間の標準偏差（100.19 mL）は、患者間の標準偏差（1,277.24 mL）の 12 分の 1 より小さく、ベースライン時の PN 腫瘍容積の推定における誤差は非常に小さいことが示された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.2.4 を参照）。

ICC を用いて、2 名の判定者間の各時点における標的 PN 腫瘍容積の変化率の誤差を評価したところ、良好な一致が示された（ICC=0.90）。判定者間の標準偏差（5.75%）は、患者間の標準偏差（16.82%）の約 3 分の 1 より小さいことから、PN 腫瘍容積の変化率の推定における誤差は比較的小さいことが示された。したがって、PR を判定するための閾値（標的 PN 腫瘍容積のベースラインとの差が 20%）は、明らかに PN 測定の誤差の範囲を超えていることが示された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.2.4.1 を参照）。

NCI POB 解析及び ICR 解析の waterfall plot は、変化量に差はあるものの、2 例を除く全て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という点で一致していた（図 9 及び図 10）。なお、ICR により SD と評価された患者のうち 6 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び [redacted]、臨床概要 2.7.3.6 項を参照）は、BOR が-19.2%～-19.9%の標的 PN 縮小であり、PR の閾値に近かった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.4 を参照）。

図 9　　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）



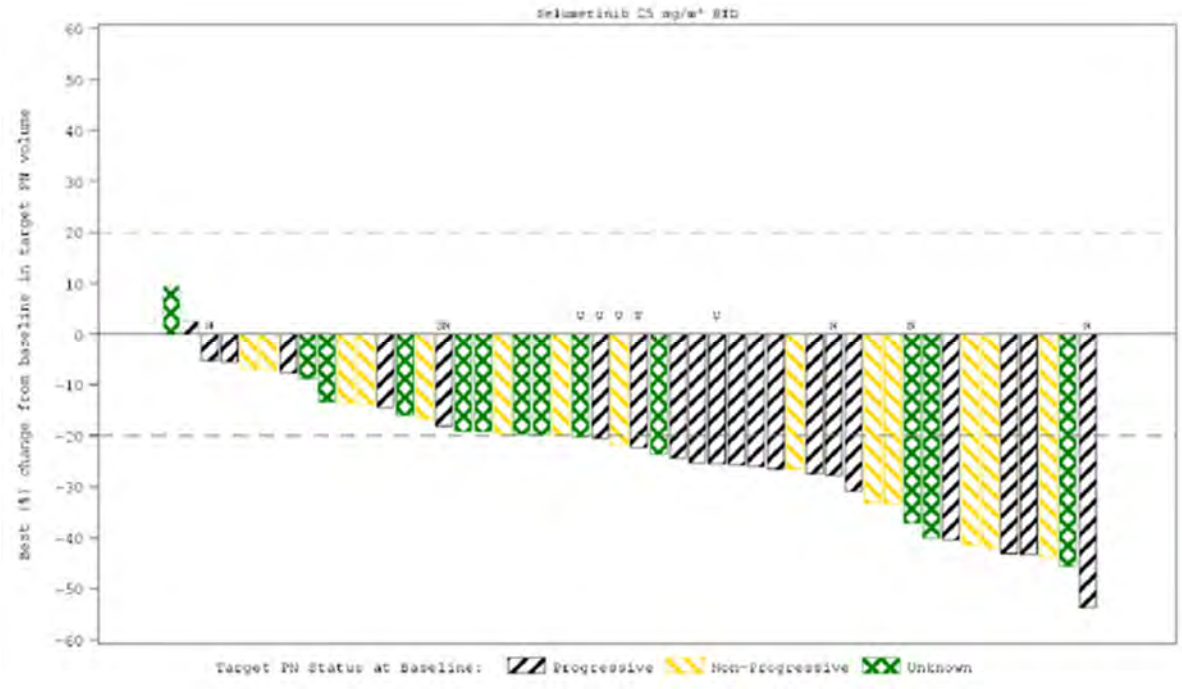
Best percentage change in target PN size is the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction.　Bars not annotated with SN or N represent typical nodular PN.

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

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

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 から引用

図 10　　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（ICR 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.　Bars not annotated with SN or N represent typical nodular PN.
Includes Patient [redacted] who only has partial volumes throughout the study.
FAS Full Analysis Set; PN　Plexiform neurofibroma; N　Nodular PN; SN　Solitary nodular PN; U　Unconfirmed response.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.2.3.4 から引用

REiNS 基準を用いた、標的 PN の BOR の評価における NCI POB 解析と ICR 解析の一致を表 18 に示す。結果を以下に要約する。各患者の IPR の要約は臨床概要 2.7.3.6 項を参照されたい。

- NCI POB 解析で確定 PR であった 33 例中 21 例が ICR 解析と一致した。
  - ICR 解析では、残りの 12 例のうち 3 例が未確定 PR、9 例が SD であった。ICR 解析で SD であった 9 例の内訳は以下のとおりであった。
    - 8 例では、標的 PN 腫瘍容積は依然として減少を示しており（範囲：-13.3%～-19.8%）、このうち 3 例は減少の範囲が-19.2%～-19.8%（PR から 1%未満）であった。
    - 残りの 1 例（被験者番号 [redacted]）では、標的 PN 腫瘍容積の増加が認められた（ICR 解析：+9.5%、NCI POB 解析：-23.19%、詳細は 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）。
- NCI POB 解析で未確定 PR であった 4 例中 1 例が ICR 解析と一致した。
  - ICR 解析では、残りの 3 例のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）が確定 PR、2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）が SD であった。

- SD であった 2 例では、標的 PN 腫瘍容積は依然として減少を示していた（-19.2%及び-19.8%）。

- NCI POB 解析で SD であった 11 例中 10 例が ICR 解析と一致した。
  - ICR 解析では、残りの 1 例（被験者番号 [redacted]）は未確定 PR であった（ICR 解析：-22.3%、NCI POB 解析：-17.29%）。
- NCI POB 解析と ICR 解析間で、BOR が PD であった患者はいないという点で一致した。

表 18　最良総合効果における NCI POB 解析と ICR 解析の一致：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（REiNS：FAS）

Objective response per ICR analysis	Objective response per NCI POB central analysis						
	CR	Confirmed PR	Unconfirmed PR	Stable disease	Progression	Not evaluable	Total
CR	**0**	0	0	0	0	0	0
Confirmed PR	0	**21 (42.0)**	1 (2.0)	0	0	0	22 (44.0)
Unconfirmed PR	0	3 (6.0)	**1 (2.0)**	1 (2.0)	0	0	5 (10.0)
Stable disease	0	9 (18.0)	2 (4.0)	**10 (20.0)**	0	0	21 (42.0)
Progression	0	0	0	0	**0**	0	0
Not evaluable	0	0	0	0	0	**2 (4.0)**	2 (4.0)
Total	0	33 (66.0)	4 (8.0)	11 (22.0)	0	2 (4.0)	**50 (100)**

The denominator used in the calculation of the percentages was the number of patients in the FAS.

Note: the n (%) are bolded where the results are concordant.

CR　Complete response; FAS; Full Analysis Set; ICR　Independent central review; NCI　National Cancer Institute; POB　Pediatric Oncology Branch; PR　Partial response; 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 Table 11.2.1.1.11 から引用

NCI POB 解析と ICR 解析で認められた BOR の分類に差は、主に確定 PR と SD の判断（奏効を確定するための 20%縮小の基準）によるものであった。

2.7.3.3.2.2.2　奏効期間及び奏効までの期間

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における NCI POB 解析による DoR の Kaplan-Meier 曲線を図 11 に示す。

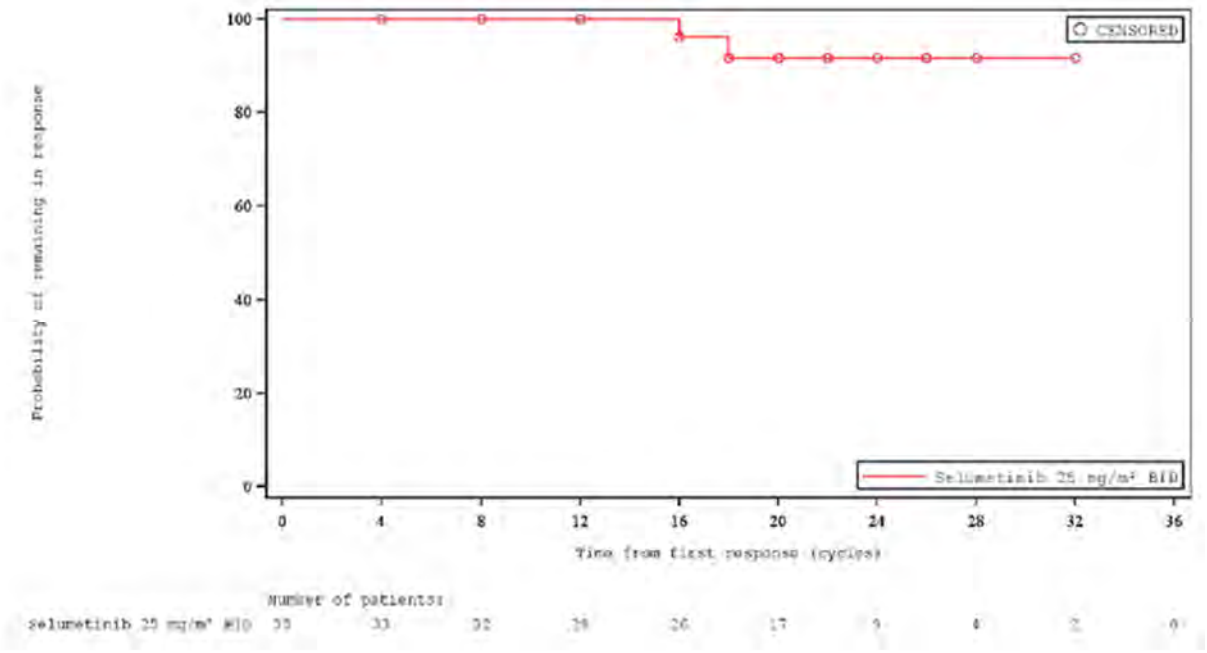
SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、奏効が認められた 33 例中 32 例に対して、奏効が確認された時点から 12 カ月以上の追跡調査を実施した（SPRINT 試験第 II 相パート 1 層の治験総括報告書付録 12.2.6.2 を参照）。奏効が確認された時点からの DoR 中央値は未到達であり、DCO 時点での追跡調査期間の中央値は 24 サイクルであった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.2.1 を参照）。Kaplan-Meier 法により、奏効例 33 例において 12 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。最初の奏効が認められた 2 例で、DCO までに PD が認められた（DoR は 16 サイクル［被験者番

号 [redacted]］及び 18 サイクル［被験者番号 [redacted]］、臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。この 2 例の標的 PN 腫瘍容積はベースラインから減少していたが、REiNS 基準の PD（最良効果が認められた時から標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加）に合致した。

奏効例 33 例のうち、pre-Cycle 5 までに 14 例、pre-Cycle 9 までに 24 例、pre-Cycle 13 までに 32 例の奏効が認められた。1 例のみ奏効が認められるのが遅く、pre-Cycle 21 であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.2.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の DoR 及び TTR の詳細については、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告 7.1.2.1 項及び 7.1.2.3 項を参照されたい。

図 11　　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 (ie, 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 were 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.

Data cut-off: 29 June 2018.

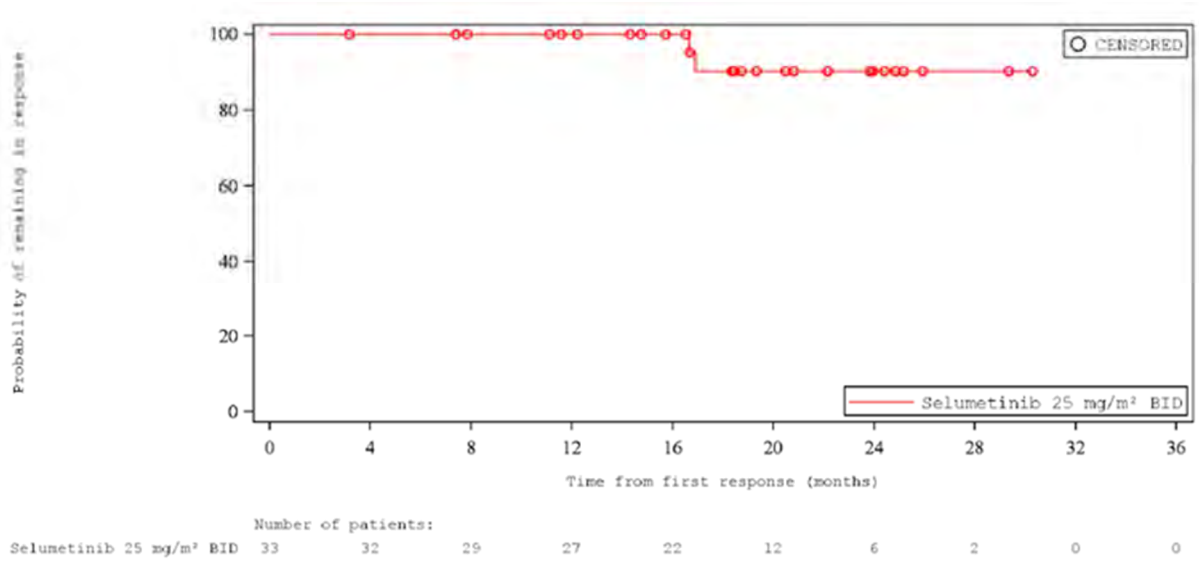
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.1.2.2 から引用

主要解析では、DoR をサイクル数で推定し（すなわち、PFS イベントが確認された又は打切りとなった pre-cycle volumetric MRI 評価日と最初に奏効が確認された pre-cycle volumetric MRI 評価

日の差）、各サイクルは 28 日間とした。しかしこの推定は、用量変更を要した毒性、検査値、又は他の理由（手術等）によるサイクル間の延長や休薬期間を考慮していない。実際の volumetric MRI 評価日を用いた感度分析を実施し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.2.4 及び Figure 11.2.1.2.5 に示した。この感度分析では Kaplan-Meier 法により、奏効例 33 例において 16 カ月後に奏効が持続している確率は 100%と推定され、これは DoR の主要解析と一致した。

Volumetric MRI の実際の評価日を用いた感度分析に加え、全ての利用可能な volumetric MRI 評価に基づいた DoR を算出するため、補足的解析を実施した（2.7.3.1.2.1.6 項を参照）。この補足的解析の結果は、実際の評価日を用いた感度分析の結果と一致した（図 12、第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002i を参照）。

図 12　　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた奏効期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



DoR was defined as the time from the date of the first documented (which is subsequently confirmed) response until the date of documented progression or death in the absence of disease progression (ie, date of progression event or censoring - date of first response + 1).　Response required confirmation within 3 to 6 months after the criteria for first response were met.
The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.
Dots represent censored observations.
BID　Twice daily; DoR　Duration of response; FAS　Full Analysis Set; MRI　Magnetic resonance imaging.
Data cut-off: 29 June 2018.
Source:　第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002j から引用

SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 I 相パートの DoR の Kaplan-Meier 曲線を図 13 に示す。

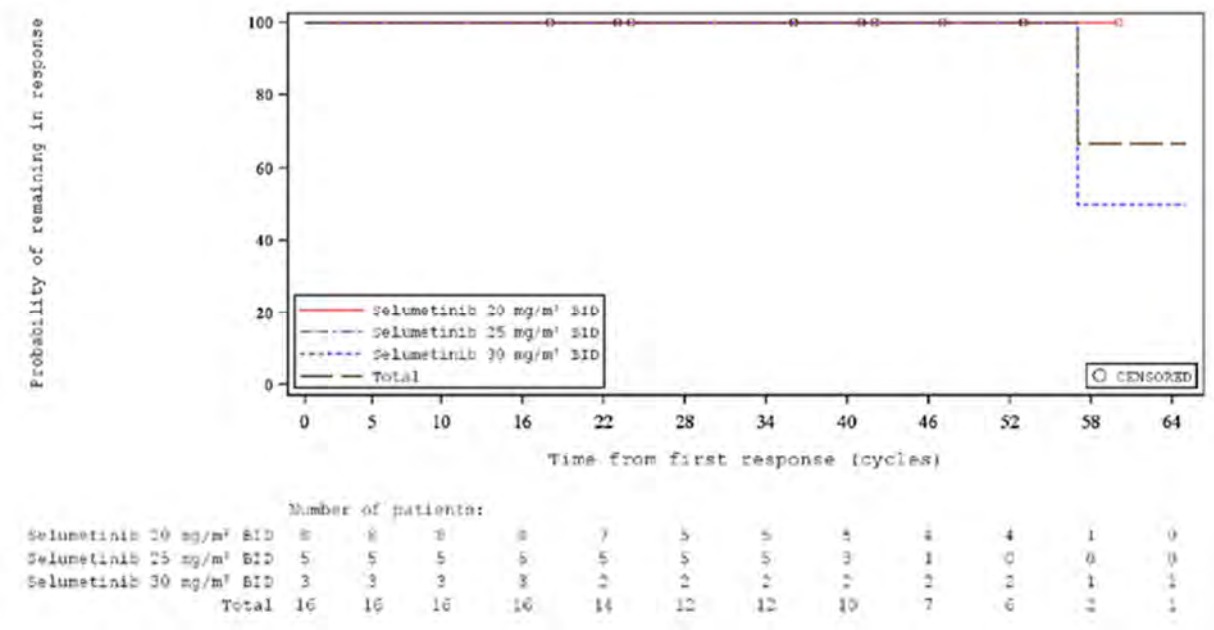
SPRINT 試験第 I 相パートにおける DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、奏効が確認された全ての患者に対して奏効が確認された時点から 16 カ月以上追跡されていた。奏効が確認された時点からの追跡調査期間は 18～65 サイクルであった。確定 PR が認められた患者では、奏効が確認さ

れた時点からの 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 Table 11.2.1.3 を参照）。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。全ての奏効例 16 例で 16 サイクル以降も奏効が持続した（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure11.2.1.10 を参照）。

客観的奏効が確認された患者のうち 81.3%の患者で、10 サイクルまでに標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少した（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.2.1.3 を参照）。1 回目と 2 回目の volumetric MRI 評価の間隔は 5 サイクルだったため、TTR の中央値は 7.5 サイクルであった。

SPRINT 試験第 I 相パートの DoR 及び TTR の詳細については、SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.3.2 項及び 7.1.3.3 項を参照されたい。

図 13　　奏効期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）



DoR was defined as the time from the pre-cycle volumetric MRI assessment of the first documented (which was subsequently confirmed) response until the pre-cycle volumetric MRI assessment of documented progression or death in the absence of disease progression (ie, pre-cycle volumetric MRI assessment of progression event or censoring - pre-cycle assessment of first response where each cycle is 28 days).

Response required confirmation at least 4 weeks after the criteria for first response were 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.

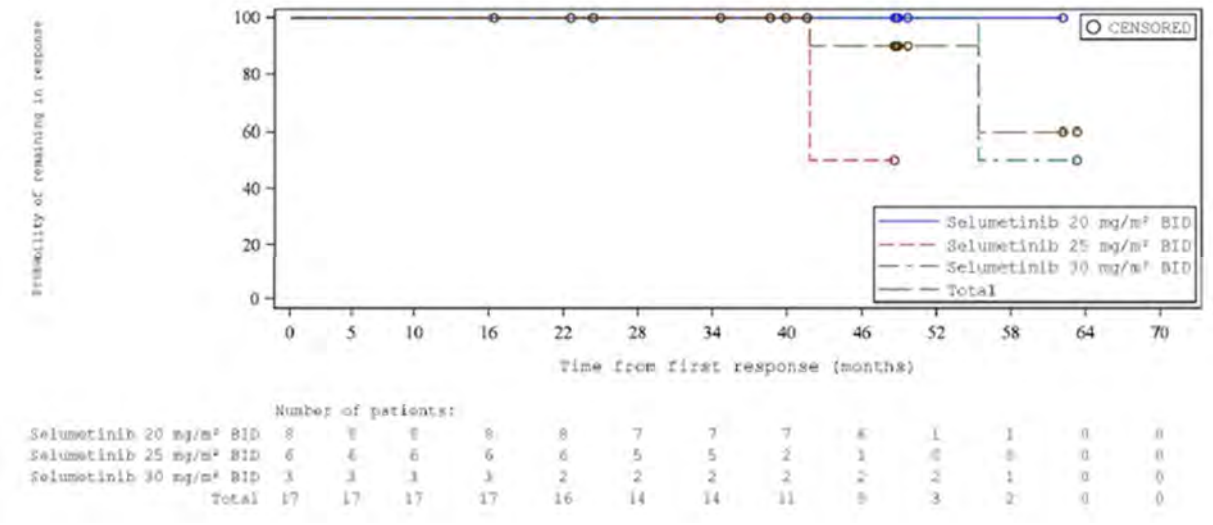
Data cut-off: 29 June 2018.

Source: SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 11.2.1.4 から引用

Volumetric MRI 評価の実際の評価日を用いた感度分析に加え、全ての利用可能な volumetric MRI 評価に基づいた DoR を算出するため、補足的解析を実施した（2.7.3.1.2.4 項を参照）。全て

の利用可能な volumetric MRI 評価を用いたところ、奏効例のうち 2 例で、奏効が認められた後、最終的にそれぞれ 33.1 カ月及び 46.3 カ月後に PD が認められた（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002bx 及び IEMT002lx を参照）。治験薬の休薬又は投与中止にかかわらず、DoR を解析したところ、奏効の持続性が確認された（図 14）。用量全体で、DoR 中央値は未到達であり（95% CI：41.8 カ月，算出せず）、奏効が確認された時点から 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（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002ix を参照）。

図 14　　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた奏効期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）



DoR was defined as the time from the date of the first documented (which is subsequently confirmed) response until the date of documented progression or death in the absence of disease progression (ie, date of progression event or censoring - date of first response + 1).　Response required confirmation at least 4 weeks after the criteria for first response were met.

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

Dots represent censored observations.

BID　Twice daily; DoR　Duration of response; FAS　Full Analysis Set; MRI　Magnetic resonance imaging.

Data cut-off: 29 June 2018.

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002jx

2.7.3.3.2.3　無増悪生存期間の比較：SPRINT 試験第 II 相パート層 1、Natural history study、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群、及び SPRINT 試験第 I 相パート

2.7.3.3.2.3.1　無増悪生存期間：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と Natural history study

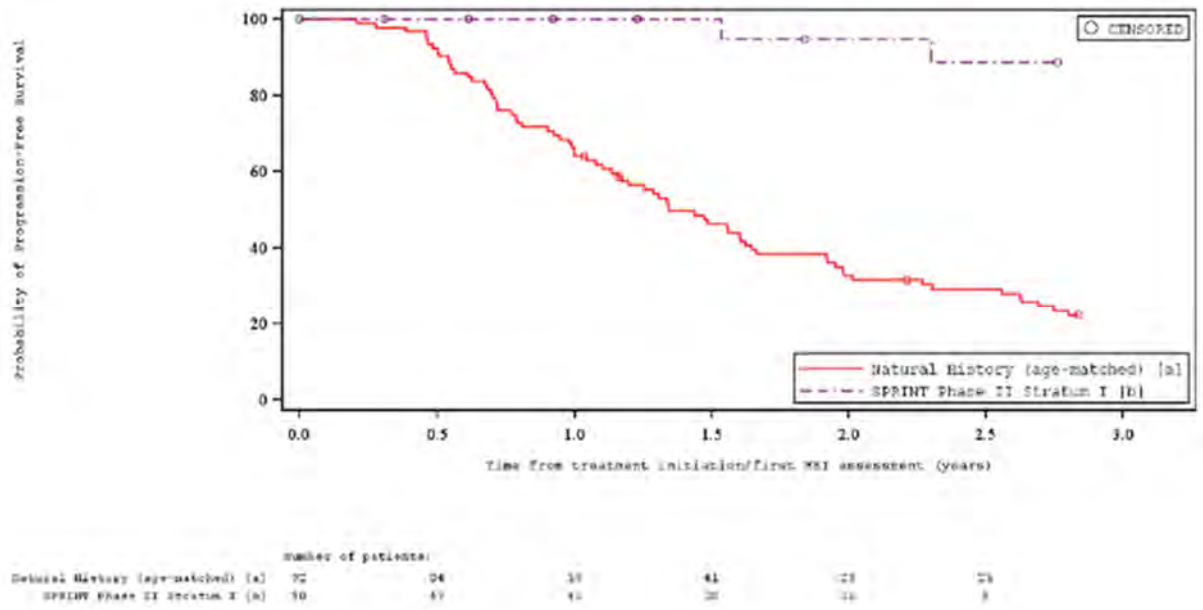
SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた 50 例のうち、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の DCO 時点で PD が認められたのは 3 例のみであった（組入れ時点で 3 例全例が進行性 PN を有していた）。したがって、PFS 中央値は未到達であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.3.1 を参照）。PD が認められた 3 例のうち、2 例は BOR が確定 PR であり、1 例は SD であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.2 を参

照）。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、治験薬の投与中止後に PD が認められた。当該患者は REiNS 基準に基づき、pre-Cycle 16 に PD が認められた（BOR からの変化率：+27.1%、ベースラインからの変化率：+1.53%）。しかし、pre-Cycle 16 の volumetric MRI 評価が最終投与 24 日後に実施されたため、pre-Cycle 16 の腫瘍容積は一覧に記載するのみで、抗腫瘍効果の判定は行われず、この病勢進行はその後の解析に含まれなかった。詳細は、臨床概要 2.7.3.6 項及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.2.2 項を参照されたい。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間に一致させた期間における SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び Natural history study の年齢を一致させたコホートの PFS を図 15 に示す。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PFS は、Natural history study の年齢を一致させたコホートと比較して改善が示された。

2.8 年間の期間に、標的 PN で PD が認められた患者の割合が、Natural history study の年齢を一致させたコホートでは 76.1%であったのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 6.0%であった（図 15、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.1.3.6 を参照）。Natural history study の年齢を一致させたコホートにおける PFS の中央値は 1.3 年であり（95% CI：1.1, 1.6）、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では未到達であった。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 94.7%（95% CI：80.6, 98.7）であったのに対し、Natural history study（すなわち、MEK 阻害薬を投与しない）では 30.4%（95% CI：21.0, 40.3）であった。

図 15　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



[a] Includes patients who are aged 3 to 18 years with at least 1 volumetric MRI assessment within this age.

[b] 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 MRI assessment date or last 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.
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); 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

傾向スコア解析

2 試験（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び Natural history study）で観察された予後因子における残差を、傾向スコアを利用したマッチング又は重み付けを用いて補正した（第 5 部 3.5.2.3 項の Propensity Score Modelling Report Table 4、Table 5、及び Table 6 を参照）。

主要な手法である 1:1 の PSM において、PFS のハザード比は 0.08（95% CI：0.02, 0.29）であり、セルメチニブ投与を受けた患者（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）では、他の治療を受けた又は経過観察のみの患者（Natural history study）と比較して、病勢進行のリスクが非常に大きく低下することが示された。症例の復元抽出を伴う PSM 及び IPTW 法を用いたときの PFS のハザード比はいずれも 0.09 であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のセルメチニブの投与を受けた患者における良好な結果を示す乖離が早期に認められ、継続的に持続した。これらの結果から、セルメチニブ投与は病勢進行のリスクを大幅に低下させることが裏付けられた。これらの結果の一貫性から、セルメチニブの効果は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、第 5 部 3.5.2.3 項の Propensity Score Modelling Report を参照されたい。

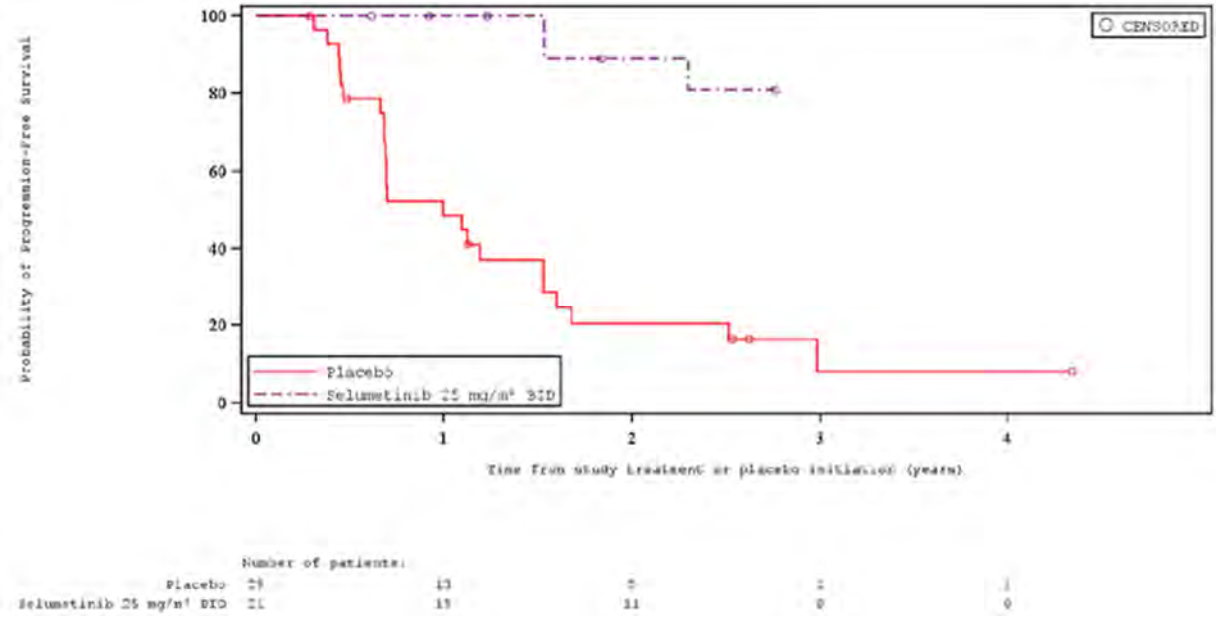
2.7.3.3.2.3.2　無増悪生存期間：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群で死亡は認められなかったことに留意されたい。したがって、TTP 及び PFS のデータは同一であった（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 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群における PFS を図 16 に示す。図 16 より、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群と比較して、セルメチニブ投与による明らかな PFS におけるベネフィットが示された。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群のうち、プログラムを用いて導出された最終の volumetric MRI 評価可能な結果において、23/29 例（79.3%）に PD が認められた（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 を参照）。PFS 中央値は 1.0 年と推定された。組入れ時点で、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群全例が 1 つ以上の進行性 PN を有していたことに留意されたい。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は 88.9%（95% CI：62.4, 97.1）であり、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の 20.6%（95% CI：7.7, 37.8）と比較して著しく高かった。

図 16　　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 the 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

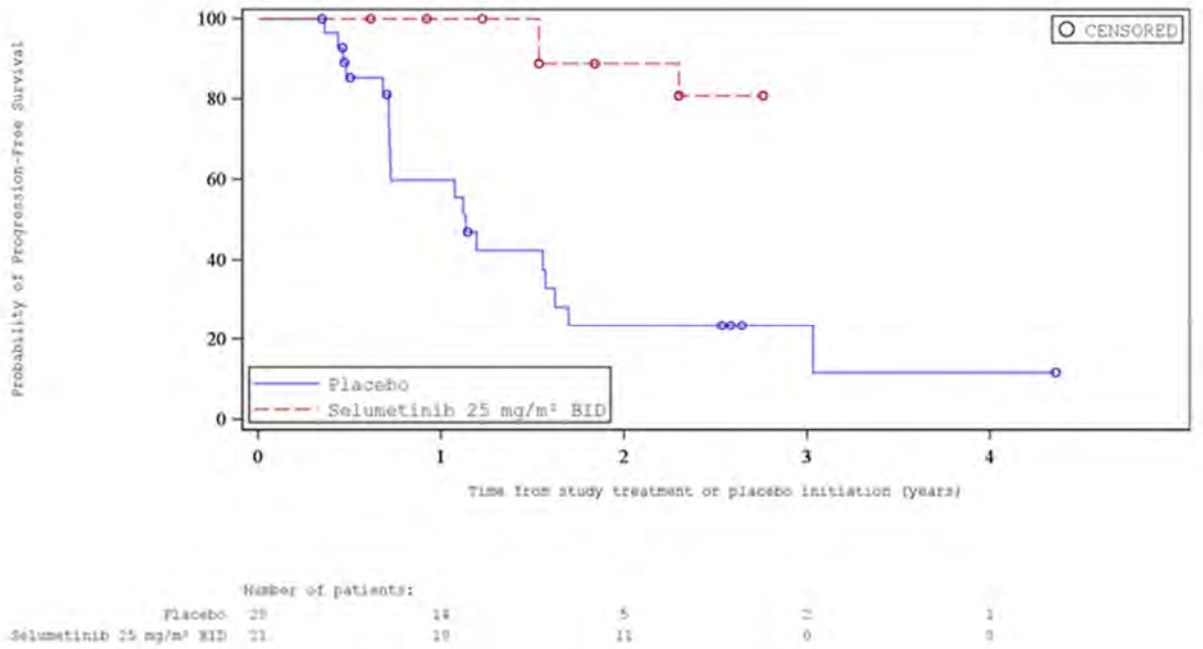
Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群において PD が認められた 23 例中 19 例は、1 つ以上の標的 PN の増殖により PD が認められ、4 例は非標的 PN の増殖により PD が認められた（社内資料）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、3 例で非標的 PN 腫瘍容積の 20%以上増加が認められたが、臨床的に意義のある病勢進行と判断されなかったため、いずれも明らかな病勢進行の基準に合致しなかった。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群と SPRINT 試験第 II 相パート層 1 との比較可能性を高めるため、追加解析を実施した。Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の病勢進行は、アストラゼネカ社が標的 PN のみ（非標的病変ではない）を対象としてプログラム用いて導出し、追加の PFS／TTP 解析を実施した（2.7.3.1.2.3 項を参照）。最良効果が認められた時点からの病勢進行（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PD の定義に含まれる）は、PR に到達した患者がいなかったため、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の患者には適用されないことに留意されたい。

この追加解析では、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）A 相のプラセボ群において、非標的 PN の増殖に基づいて PD が認められた 4 例は、非標的病変の病勢進行が認められた日、すなわち最終の volumetric MRI 評価日で打切りとした。

この追加解析により、PFS 中央値は 1.1 年と推定された（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT37c を参照）。PFS の Kaplan-Meier 曲線（図 17）では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者の良好な結果を示す乖離が早期に認められ、継続的に持続しており、図 16 と概ね一致していた。2 年後に PD が認められない確率は、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群で 23.5%（95% CI：38.0, 76.1）であり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において組入れ時に進行性 PN を有する患者サブグループの 88.9%（95% CI：62.4, 97.1）より依然として低かった。

図 17　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 the SPRINT Phase II Stratum 1.

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

Placebo arm of tipifarnib Study 01-C-0222 Phase A: PFS is defined as the time from placebo initiation to the date of objective progression or death in the absence of disease progression.

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.

BID　Twice daily; 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 [redacted] 20[redacted] (placebo arm).

Source:　第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT37b から引用

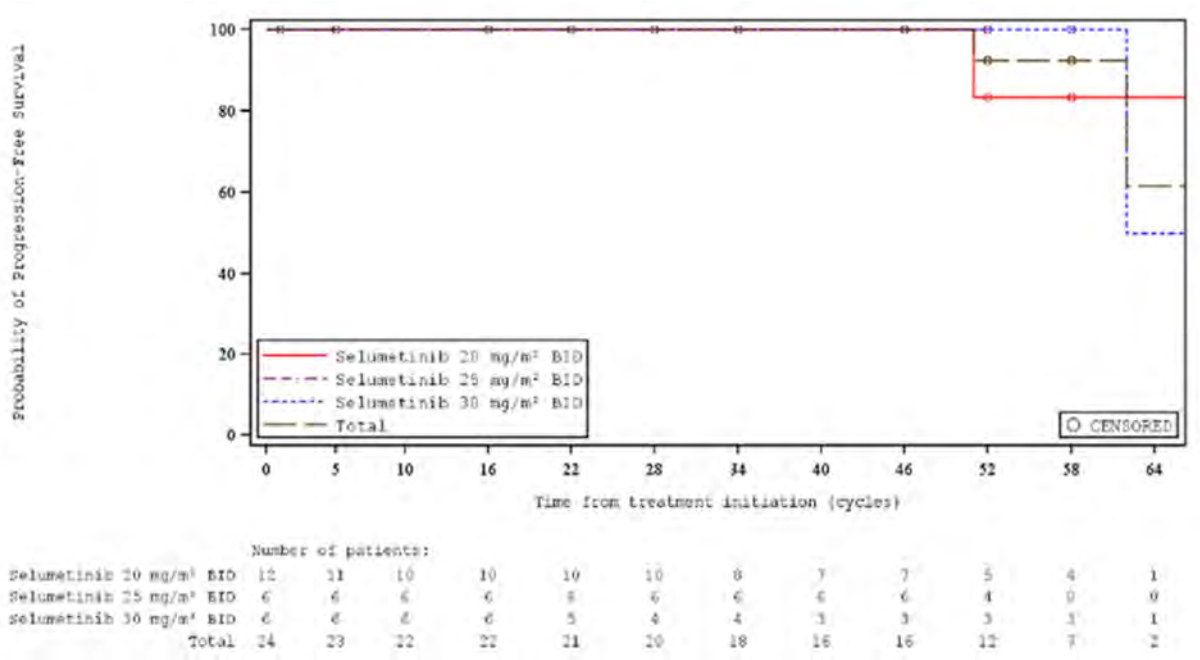
2.7.3.3.2.3.3　無増悪生存期間：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と SPRINT 試験第 I 相パート

PFS：SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 I 相パートの PFS の Kaplan-Meier 曲線（事後解析）を図 18 に示す。

SPRINT 試験第 I 相パートで PD が認められたのは 2 例のみであり、したがって、PFS 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 Table 11.2.2.7.1 を参照）。PD が認められた 2 例の BOR は、確定 PR が 1 例、SD が 1 例であった。

図 18　　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）



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.

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.

Source: SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 11.2.2.7.2 から引用

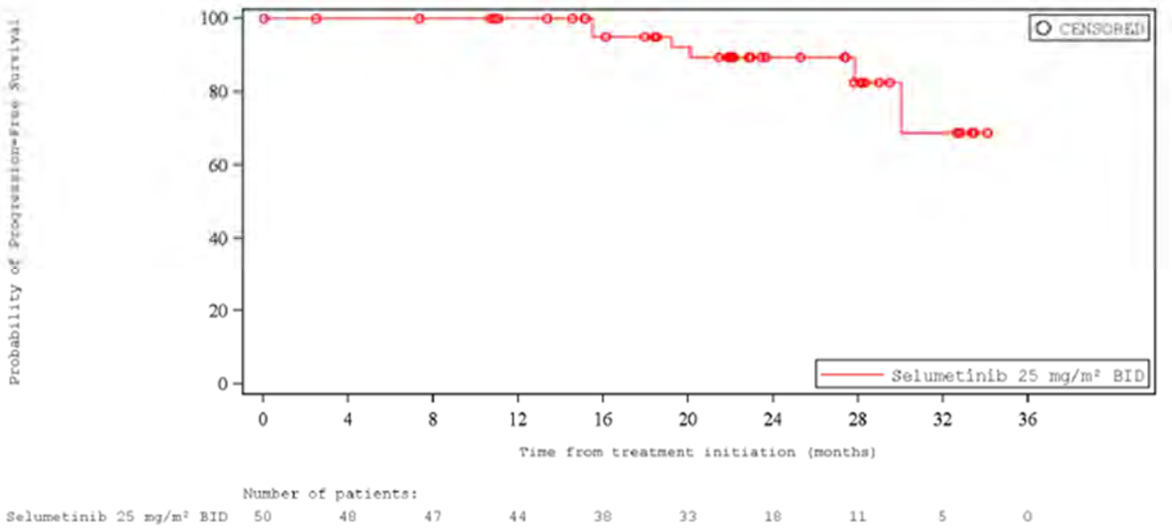
全ての利用可能な volumetric MRI を用いた補足的解析：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートでは、全ての利用可能な volumetric MRI に基づいた PFS を算出するために補足的解析を実施した（詳細は 2.7.3.1.2.1.6 項及び 2.7.3.1.2.4 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における全ての利用可能な volumetric MRI を用いた PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 19 に示す。本解析では、6/50 例（12.0%）で PD が認められた。すなわち、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における PFS の主要解析で PD が認められた患者に加え、3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、及び [redacted]）で PD が認められた（2.7.3.3.2.3.1 項及び臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。

図 19　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



PFS is defined as the time from study treatment initiation until the date 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 date of last evaluable on-treatment volumetric MRI assessment.
The values at the base of the figure indicate number of patients at risk. Dots represent censored observations.
BID Twice daily; DCO Data cut-off; MRI Magnetic resonance imaging; PFS Progression-free survival.
Data as of: DCO 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002h から引用

PFS の主要解析では PD が認められなかったが、全ての利用可能な volumetric MRI を用いた解析で PD が認められた 3 例の経緯を簡潔に以下に示す。各患者の IPR の要約は臨床概要 2.7.3.6 項を参照されたい。

- 被験者番号 [redacted] では、セルメチニブ投与中止後 189 日に PD が認められた。本来院時におけるベースラインからの PN 腫瘍容積は+20.5%であった。最良効果は SD であった。この評価は、セルメチニブ投与中止後に実施されたため、PFS の主要解析には含まれなかった。第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002c 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.1 を参照されたい。
- 被験者番号 [redacted] では、セルメチニブ投与中止後 24 日に PD が認められた。本来院時におけるベースラインからの PN 腫瘍容積は+1.5%（最良効果から+27.1%）であった。最良効果は未確定 PR であった。この評価は、セルメチニブ投与中止後に実施されたた

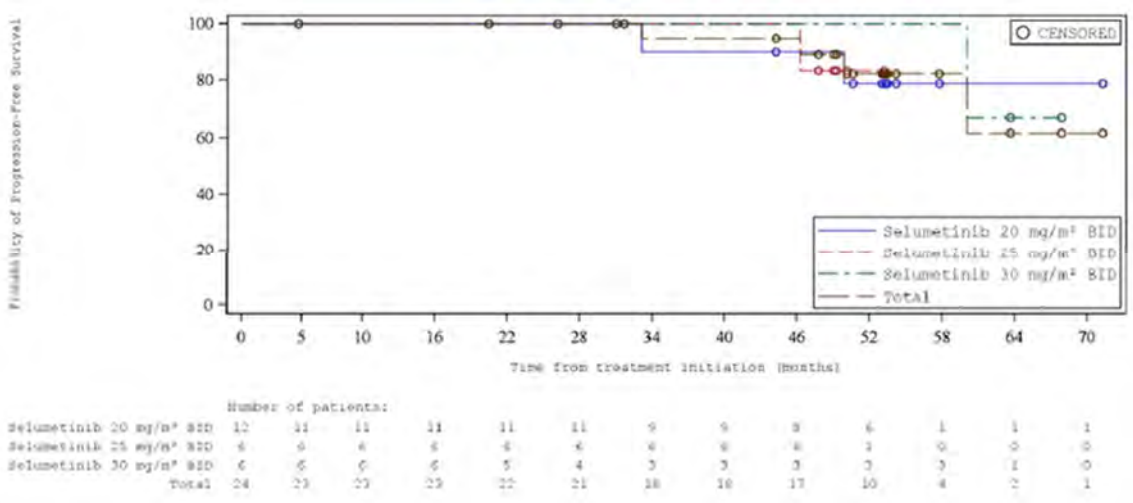
め、PFS の主要解析には含まれなかった。第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002c 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.1 を参照されたい。

- 被験者番号 [redacted] では、pre-Cycle 14 に PD が認められた。本来院時におけるベースラインからの PN 腫瘍容積は+1.2%（最良効果から+28.5%）であった。最良効果は未確定 PR であった。この評価は、長期休薬後に実施された規定外来院の評価であったため、PFS の主要解析には含まれなかった。投与再開後、標的 PN は再び縮小した（pre-Cycle 17 時点で-20.0%）。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた。第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002b 並びに SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.1.1 及び付録 12.2.6.1 を参照されたい。

SPRINT 試験第 I 相パート

SPRINT 試験第 I 相パートにおける全ての利用可能な volumetric MRI に基づいた PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 20 に示す。本解析では、4/24 例（16.7%）で PD が認められた。すなわち、SPRINT 試験第 I 相パートの PFS の主要解析で PD が認められた患者に加え、2 例で PD が認められた。また、本解析では、2 例の患者が PFS の主要解析における打切り日から 12 カ月以上後に打ち切られたことに留意されたい。用量全体で、PFS 中央値は未到達であった（95% CI：60.0, 算出せず）（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002gx を参照）。これら 4 例における PD は、投与開始後それぞれ 33.1、46.3、49.9、及び 60 カ月に認められた（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002lx を参照）。用量全体で、52 カ月後に PD が認められず生存する確率は 82.3%（95% CI：54.1, 94.0）であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002gx を参照）。

図 20　全ての利用可能な volumetric MRI を用いた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 I 相パート（FAS）



PFS was defined as the time from study treatment initiation until the date 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 were censored at the date of last evaluable on-treatment volumetric MRI assessment.
The values at the base of the figure indicate number of patients at risk.
Dots represent censored observations.
BID Twice daily; DCO Data cut-off; MRI Magnetic resonance imaging; PFS Progression-free survival.
Data as of: DCO 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002hx

PFS の主要解析では PD が認められなかったが、全ての利用可能な volumetric MRI を用いた解析で PD が認められた 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、及び打切り日が 1 年以上変更された 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）の簡単な経緯を以下に示す（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT002lx を参照）。

- 被験者番号 [redacted] は PFS の主要解析では、Day 962（pre-Cycle 35）に打ち切られた。患者者は Day 1,074 に投与を中止し、Day 1,233 に PN の再増殖のためにセルメチニブの再投与を受けた。この時点で、ベースラインからの標的 PN 腫瘍容積の変化率は-18.50%であった。セルメチニブの再投与後、標的 PN 腫瘍容積は再び減少した。全ての利用可能な volumetric MRI を用いた解析では、最終評価（Day 1,540）で打切りとなり、この時点での標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は-30.44%であった。Day 1,352（初回投与から 3.7 年後）に 2 回目の投与中止となった（理由：同意撤回）。
- 被験者番号 [redacted] は PFS の主要解析では、Day 778（pre-Cycle 29）に打ち切られた。それ以降の全ての volumetric MRI が規定外来院であったため主要解析から除外された。これらの volumetric MRI は全て標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は-20%未満であった。全ての利用可能な volumetric MRI を用いた解析では、患者は最終の volumetric MRI 評価日（Day 1,649）で打切りとなり、この時点での標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は-20.38%であった。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた。
- 被験者番号 [redacted] は PFS の主要解析では、Day 1,282（pre-Cycle 47）に打ち切られた。患者は Day 1,317 にセルメチニブの投与を中止し（理由：同意撤回、親の希望によるものであると記録されている）、Day 1,429 に PN の再増殖によりセルメチニブを再投与された。全ての利用可能な volumetric MRI を用いた解析では、Day 1,408 に PD が認められ、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は+22.71%であった。セルメチニブの再投与後、前回の休薬時の標的 PN 腫瘍容積と比較して標的 PN 腫瘍容積は減少した（Day 1,408 から Day 1,506 までの変化率：-5.91%）。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた。
- 被験者番号 [redacted] は、全ての volumetric MRI が規定外来院であったため、Day 1 に打切られた。標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は-4.54%であった Day 731 まで安定していると考えられた。Day 734 にセルメチニブの投与を中止した（2.0 年、理由：その他「抗腫瘍効果が得られなかった」）。その後の標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は、Day 1,008（2.8 年）に+26.23%、Day 1,087（3.0 年）に+52.27%であった。いずれも投与期間外の volumetric MRI であった。全ての利用可能な volumetric MRI を用いた解析では、Day 1,008 に PD が認められ、標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は+26.23%であった。Day 1,120（3.1 年）にセルメチニブの再投与が開始され、volumetric MRI が利用可能であった次の投与期間中の volumetric MRI（Day 1,452［4.0 年］）までに標的 PN 腫瘍容積が減少した。この時点と最初の投与期間中の最後の投与期間外 volumetric MRI（Day 1,087［3.0 年］）と比較した標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率は-18.52%であった。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた。

2.7.3.3.3　臨床転帰の評価：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

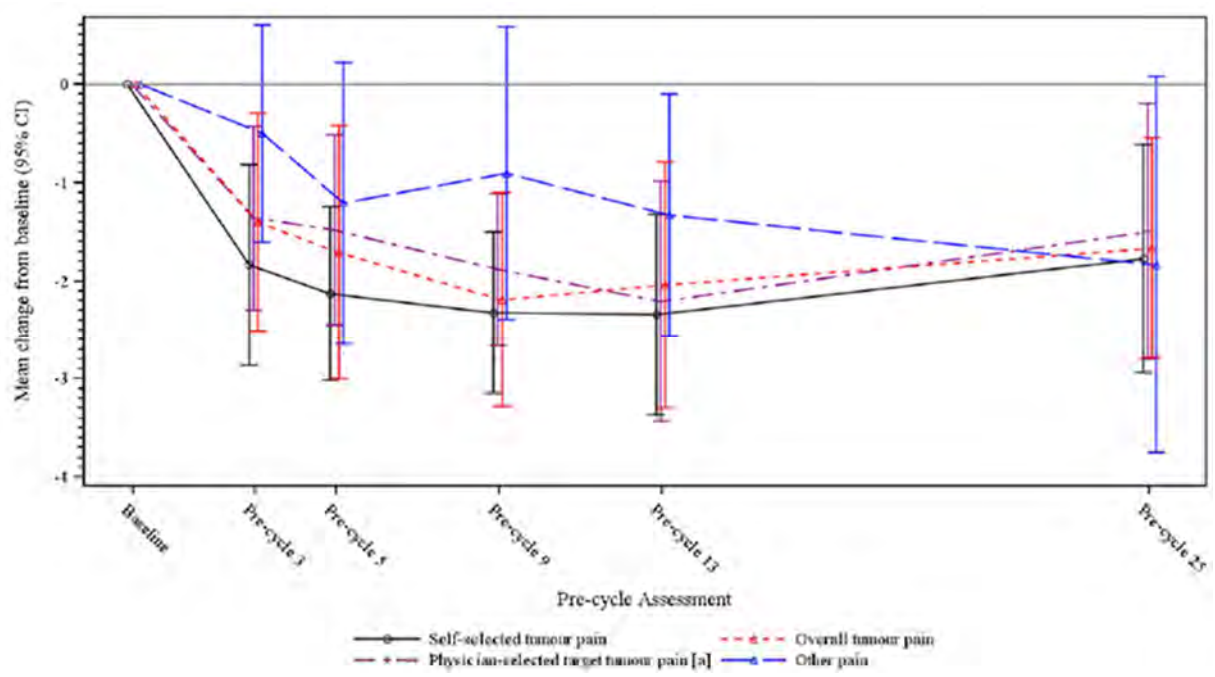
2.7.3.3.3.1　疼痛

疼痛に対するセルメチニブの効果は、（1）治験担当医師が選択した標的病変（標的 PN）における疼痛の強度（NRS-11）、患者が選択した標的病変における疼痛の強度、総合的な腫瘍における疼痛、並びに他の疼痛、及び（2）日常生活への疼痛による支障（PII）の小児自己報告及び親代理報告による自己評価によって評価した。更に、患者は組入れ前 1 週間に使用した鎮痛薬を鎮痛薬調査に記録した。治験薬投与期間中、鎮痛薬／麻酔薬はその使用目的にかかわらず、併用薬として記録した。

疼痛緩和は、（1）治験担当医師が選択した標的病変における NRS-11 疼痛スコアに基づく疼痛の強度の減少、及び（2）世界保健機関（WHO）除痛ラダーに基づく鎮痛薬の使用の増減がないことで示される鎮痛薬の使用の安定性又は使用の減少に基づいて評価した。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の 7.1.3.2 項及び 7.1.3.8 項を参照されたい。

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（図 21）。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の減少が認められた。ベースライン及び pre-Cycle 13 で治験担当医師が選択した標的病変の疼痛評価を実施した 24 例において、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）であり、12/24 例（50.0%）で CMT である 2 以上の改善が認められた。変化がみられなかった患者は 12 例（50.0%）で、このうち 10/24 例（41.7%）は、ベースラインの疼痛スコアが 0 又は 1 であったため、2 以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.2 を参照）。Pre-Cycle 13 時点で悪化を示した患者はいなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.2.5.1.1 を参照）。

図 21　NRS-11 疼痛強度スコアのベースラインからの平均変化量：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



[a] Patients who had their baseline evaluation using an earlier version of the NRS-11, which did not yet include the target tumour item, were considered only if self-selected and target PN were the same.

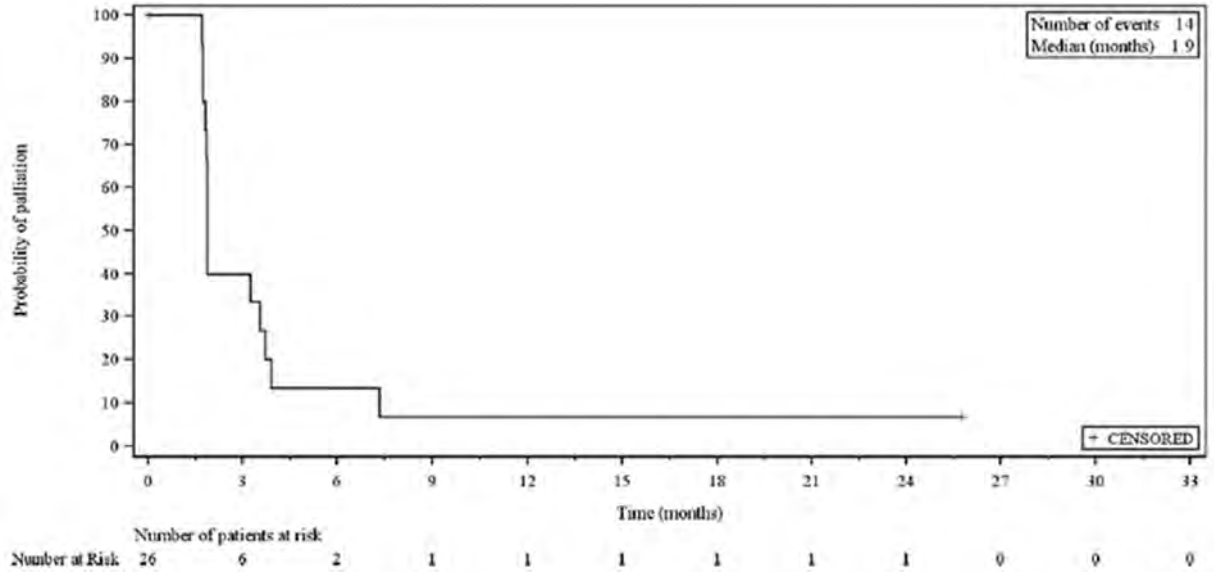
Note: Patients aged 8 to 18 years at enrolment were expected to complete self-report measures of the NRS-11 (n=34).

CI　Confidence interval; 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 11.2.3.2.5.3 から引用

ベースライン時の NRS-11 スコアが 2 以上（すなわち、2 以上の改善の可能性がある）であった 14 例では、疼痛緩和が早期に認められ、投与開始から 2～4 カ月以内（すなわち、最初［pre-Cycle 3］又は 2 回目［pre-Cycle 5］のいずれかの来院まで）に認められ、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）で到達した（図 22）。

図 22　　治験担当医師が選択した標的病変における NRS-11 疼痛スコアによる疼痛緩和までの期間（月）の Kaplan-Meier 曲線：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Includes only symptomatic patients with a pain score ≥2 points at baseline.

The definition of pain palliation is a decrease of ≥2 points NRS-11 scale without increased analgesic use.

Time to pain palliation was defined as the time from the first dose of study drug until the date of the first observed pain palliation.　Patients with no pain palliation were censored at the date of the last available PRO assessment.

Note: Patients aged 8 to 18 years at enrolment were expected to complete self-report measures of NRS-11. Patients who had their baseline evaluation using an earlier version of the NRS-11, which did not yet include the target tumour item, were considered only if self-selected and target PN were the same.　The values at the base of the figure indicate number of subjects at risk.

Dots represent censored observations.

CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; NRS　Numerical rating scale; PN　Plexiform neurofibroma(s); PRO　Patient-reported outcomes.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.3.2.6.2 から引用

腫瘍及び標的 PN における疼痛強度：NRS-11 スコア（Spearman の相関）

Spearman の順位相関係数（r）を Cohen 1988 に従って評価した。

- r=0～0.3 は弱い相関に該当する。
- r=0.3～0.5 は中程度の相関に該当する。
- r=0.5～1.0 は強い相関に該当する。

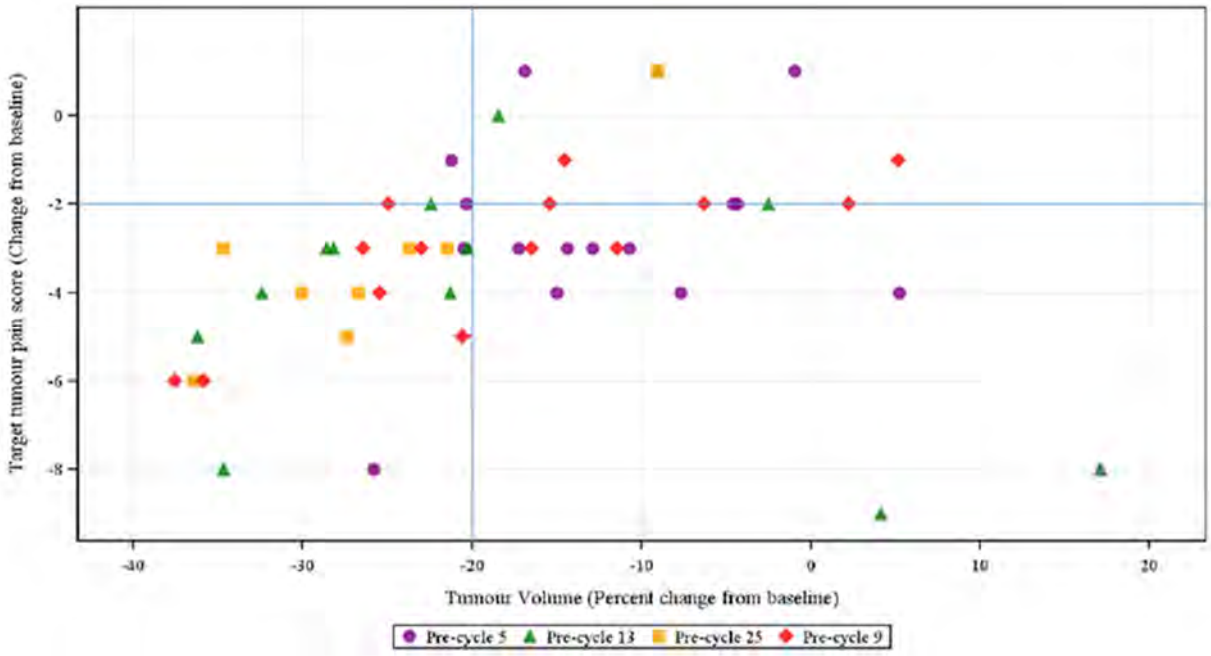
ポジティブな相関は、COA の改善及び標的 PN 腫瘍容積の減少の両方と定義される。

Spearman の相関は、順位が保持された相関関係の強さの尺度であることに注意が必要である。弱い相関係数は、順位が保持された相関関係の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。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と標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率との関係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（臨床に関する概括評価 2.5.4.2.4 項を参照）。

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を図 23 に示す。

- 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拡がった。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、PN 増殖にもかかわらず疼痛改善が-8 及び-9 であった 2 つの外れ値（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]、臨床概要 2.7.3.6 項を参照）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、弱い相関（相関係数 0.13）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 23　　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）



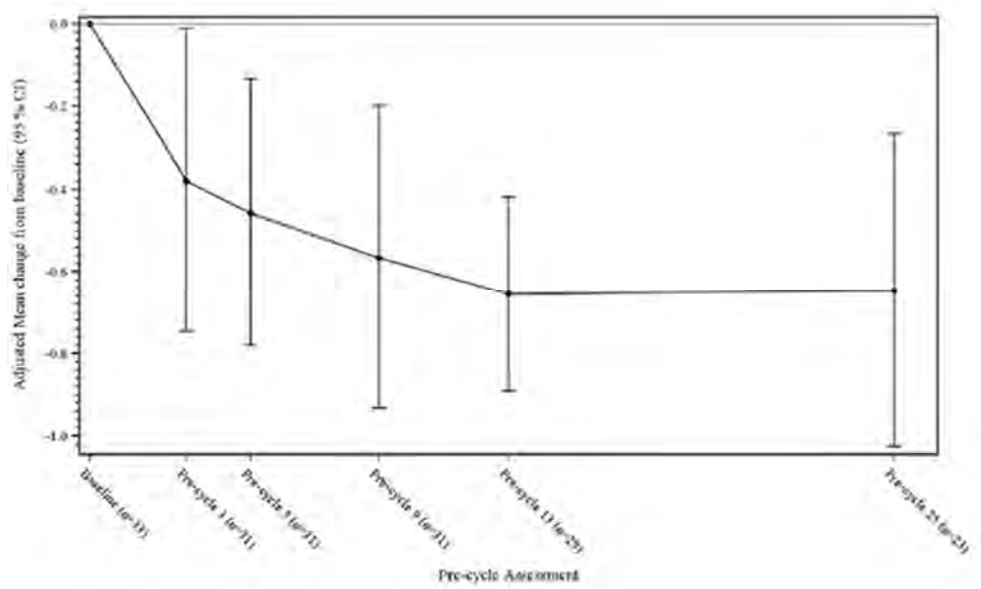
Patients aged 8 to 18 years at enrolment were expected to complete self-report measures of the NRS-11.
Note: Only patients with a pain score ≥2 at baseline were included.
Pre-Cycle 5 Spearman rank correlation coefficient=0.07.
Pre-Cycle 9 Spearman rank correlation coefficient=0.76.
Pre-Cycle 13 Spearman rank correlation coefficient=0.13.
Pre-Cycle 25 Spearman rank correlation coefficient=0.71.
CSR　Clinical study report; 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

更に、海外の規制当局の要請により、ベースライン時の NRS-11 の疼痛スコアが 3 以上の患者サブセットを対象に、pre-Cycle 13 における NRS-11 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最良変化率との相関を解析するために、同様の相関解析を実施した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT019）。Pre-Cycle 13 における散布図は図 23 と非常に類似していた。

集団レベルの PII

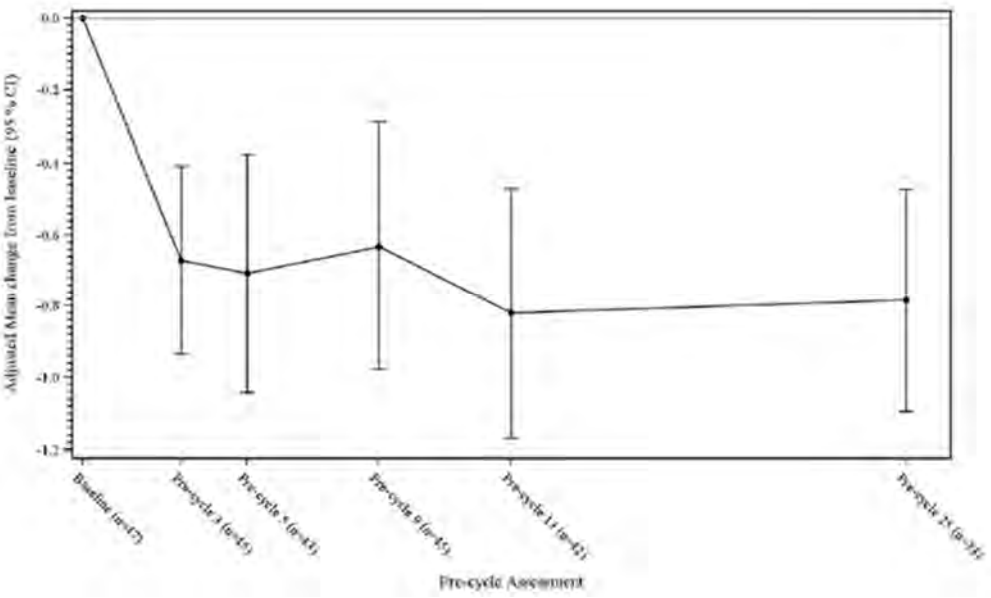
MMRM 解析により、小児自己報告（図 24）及び親代理報告（図 25）で、各測定サイクルでの疼痛による支障の減少が認められた（全ての P 値は $p<0.05$）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.3.4.1 及び Table 11.2.3.3.4.2 を参照）。

図 24　Pain Interference Index の疼痛による支障の総スコア（小児自己報告）のベースラインからの調整済み平均変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Note: Patients aged 8 to 18 years at enrolment were expected to completed self-report measures of the PII (n=34).
CSR　Clinical study report; DCO　Data cut-off; FAS　Full Analysis Set; MMRM　Mixed Model Repeated Measures; PII　Pain interference index.
Data as of: DCO 29 June 2018.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.3.3.5.3 から引用

図 25　Pain Interference Index の疼痛による支障の総スコア（親代理報告）のベースラインからの調整済み平均変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



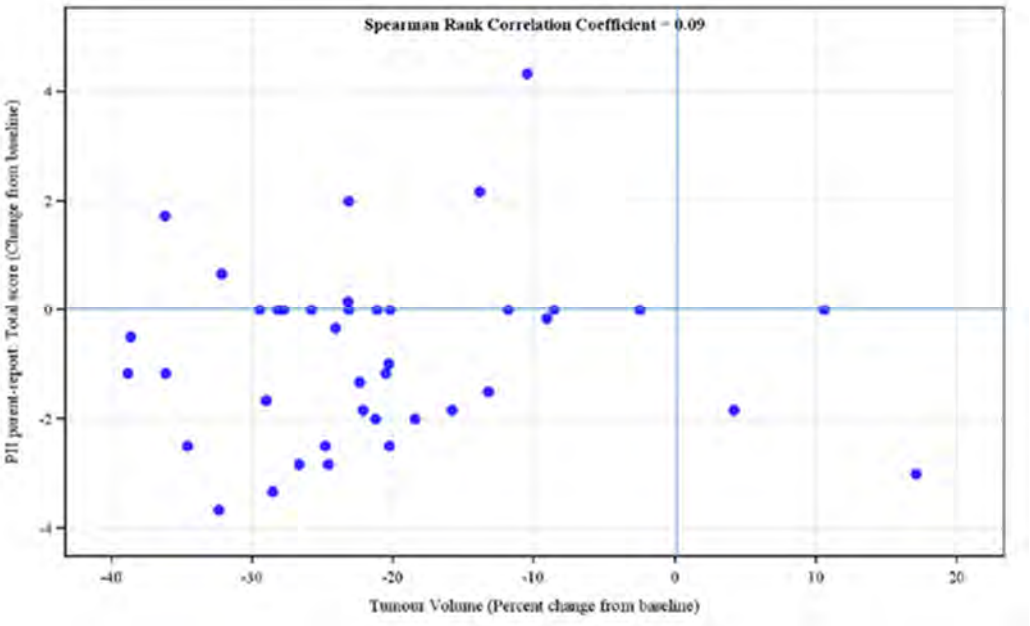
Note: Parents or legal guardians of patients aged 5 to 18 years at enrolment expected to complete the parent proxy PII (n=48).
CSR　Clinical study report; DCO　Data cut-off; FAS　Full Analysis Set; MMRM　Mixed Model Repeated Measures; PII　Pain interference index.
Data as of: DCO 29 June 2018.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.3.3.5.4 から引用

改善の可能性のあったほとんどの患者において臨床的に意義のある改善が認められ、詳細は以下のとおりであった。

- ベースライン及び pre-Cycle 13 の小児自己報告を実施した 29 例中 10 例（34.5%）で CMT である 0.75 以上の改善が認められた。変化がなかった 18 例（62.1%）のうち、15 例はベースライン時のスコアが 0.75 未満であり、0.75 以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.3 を参照）。1 例（3.4%）で pre-Cycle 13 に悪化が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の Table 11.2.3.3.5.1 を参照）。
- ベースライン及び pre-Cycle 13 の親代理報告を実施した 42 例中 14 例（33.3%）で CMT である 1.78 以上の改善が認められた。変化がなかった 25 例（59.5%）のうち、22 例はベースライン時のスコアが 1.78 未満であり、1.78 以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.3 を参照）。3 例（7.1%）で pre-Cycle 13 に悪化が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の Table 11.2.3.3.5.2 を参照）。

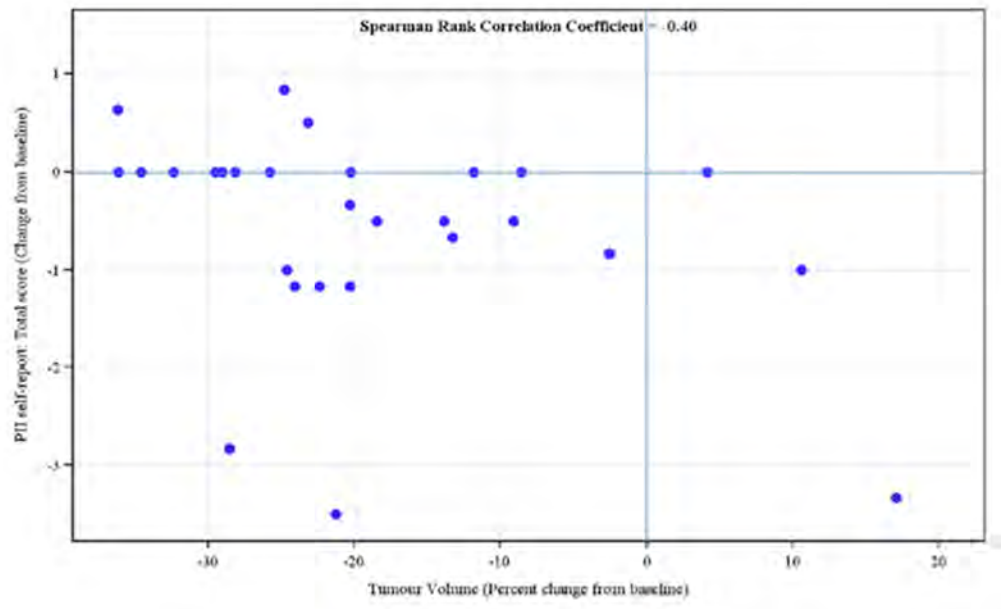
PN 縮小と親代理報告における疼痛による支障の改善の経時的解析では、弱いポジティブな相関が認められた（p=0.032）。この傾向は、標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた患者の pre-Cycle 13 の親代理報告における疼痛による支障のベースラインからの変化量の散布図で認められた（図 26）。しかし、PN 増殖が認められた 3 例が、疼痛による支障が改善又は変化がなかったと報告したことにより、pre-Cycle 13 における相関関係は弱まった。同様に、小児自己報告による疼痛による支障のベースラインからの変化量の散布図は、第 3 象限（散布図の左下）ではポジティブな相関傾向を示すが、多くの患者ではベースラインからの変化がなく（15 例はベースライン時に疼痛による支障が報告されなかった）、PN 増殖が認められた 3 例は改善又は変化がなかったと報告した（図 27）。

図 26　Pain Interference Index の疼痛による支障スコア（親代理報告）と pre-Cycle 13 の標的 PN 腫瘍容積の変化量との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



Parents or legal guardians of children aged 5 to 18 years at enrolment were expected to complete the parent proxy measures of the PII.
CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; PII　Pain interference index; 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 11.2.3.3.7.4.2 から引用

図 27　Pain Interference Index の疼痛による支障スコア（小児自己報告）と pre-Cycle 13 の標的 PN 腫瘍容積の変化量との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

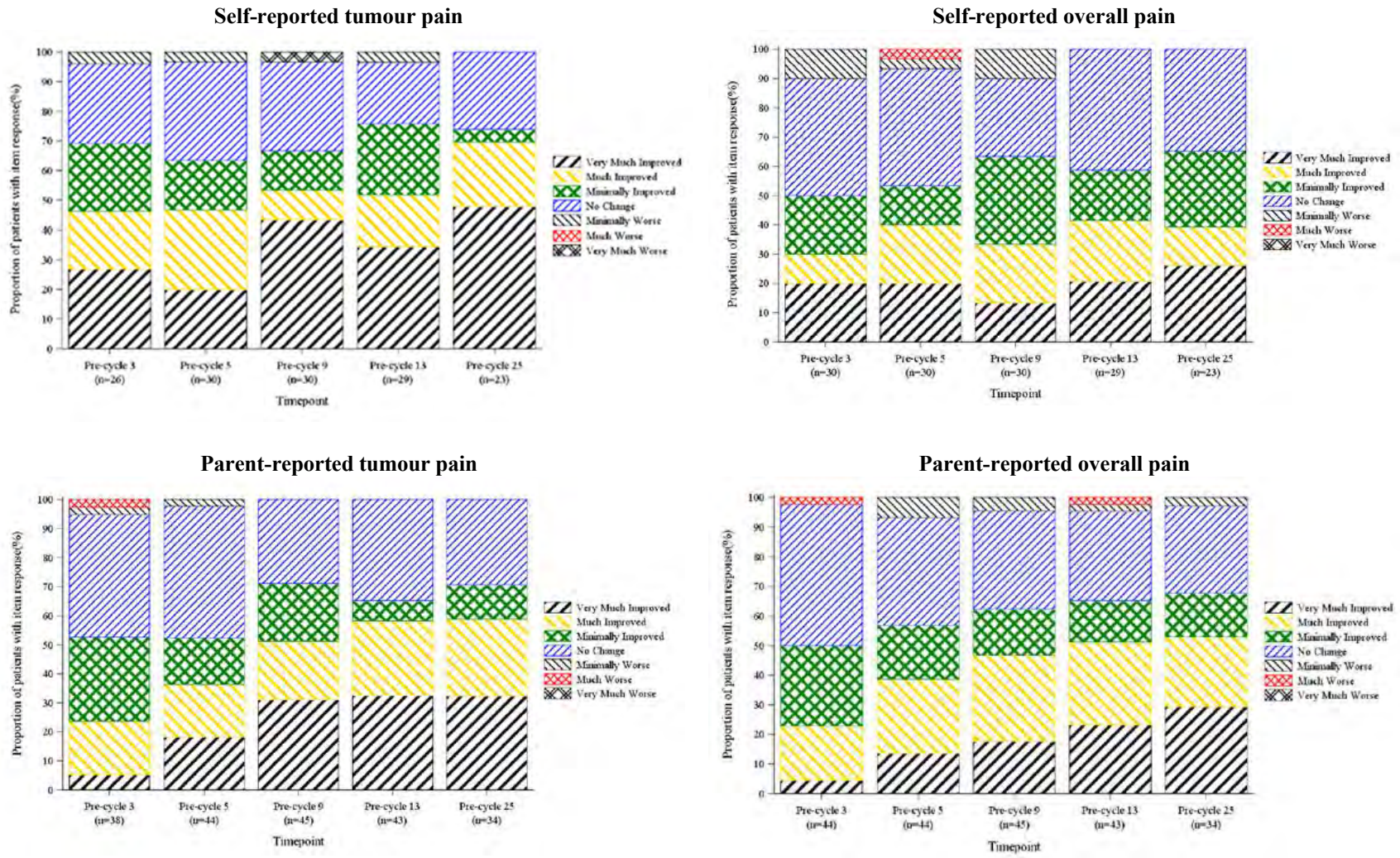


Patients aged 8 to 18 years at enrolment were expected to complete self-report measures of the PII.
CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; PII　Pain interference index; PN　Plexiform neurofibroma(s).
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.3.3.7.3.2 から引用

集団レベルの GIC（腫瘍の疼痛及び全般的疼痛）

小児自己報告において、腫瘍の疼痛はベースラインから改善が認められ、経時的に安定していた。親代理報告において、腫瘍の疼痛は改善（著明改善／中等度改善）の割合が、ベースラインから一貫して増加した。疼痛の悪化は、小児自己報告又は親代理報告のいずれもほとんどなかった（図 28）。全般的疼痛は、小児自己報告患者又は親代理報告のいずれも腫瘍の疼痛の評価と概ね一致していた。

図 28　　全般的評価（小児自己報告及び親代理報告）における腫瘍の疼痛及び全般的疼痛に対する回答の経時的な分布：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 GIC (n=34).
Parents or legal guardians of children aged 5 to 18 years at enrolment expected to complete the parent proxy measures of the GIC (n=48).
CSR　Clinical study report; DCO　Data cut-off; FAS Full Analysis Set; GIC　Global impression of change.
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 11.2.3.7.2.3 及び Figure 11.2.3.7.2.4 から引用

個人レベルの疼痛の変化

用いた様々な評価方法間に一貫性が認められ、IPR で十分に示された。疼痛が治験担当医師によって PN 関連の病的状態と判定されたか否かにかかわらず、全ての患者において疼痛の変化を評価したことから、この評価は特に有益である。

集団レベルの疼痛データの評価に加えて、IPR に要約された各患者のデータによっても疼痛に対するセルメチニブの効果を評価することができる。各患者の IPR の概要を 2.7.3.3.4 項及び臨床概要 2.7.3.6 項に示す。ベースライン時に疼痛を有していた注目すべき患者の一部について、疼痛の評価の概略を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：患者は 8 歳を超えていたため、NRS-11 及び PII の小児自己報告を実施した。Pre-Cycle 3 のセルメチニブ投与における最初の評価時に全般的疼痛は 10/10 に悪化したが、PN 疼痛（3/10）に変化は認められなかった。Pre-Cycle 5 から PN 疼痛の改善（1/10）が記録され、その後 pre-Cycle 37 までの全ての来院時において、疼痛による支障は認められなかった。また、全般的疼痛は pre-Cycle 13 以降改善した。患者が PII で評価した疼痛による支障は、ベースライン時に 2/6 で、改善が認められる前の pre-Cycle 3 には 3/6 に悪化したが、その後徐々に改善し、pre-Cycle 25 及び 37 には支障は認められなかった。セルメチニブ投与前はイブプロフェンを使用しており、投与期間中はイブプロフェンを少し減量し、頓用又は短期間（1～3 日間）イブプロフェン又はアセトアミノフェンを使用したようであった。小児自己報告による GIC は pre-Cycle 3 では不変であり、pre-Cycle 5 以降で腫瘍の疼痛が改善した（pre-Cycle 5 で軽度改善、pre-Cycle 13 で中等度改善、pre-Cycle 25 及び 37 で著明改善）。多数の観点の疼痛評価において pre-Cycle 5 から認められた改善は、画像評価による奏効時期と概ね一致していた。
- 被験者番号 [redacted]：患者の年齢（[redacted].9 歳）より、投与期間中の疼痛は親代理報告でのみで評価した。ベースライン時の親代理報告による PII スコアは 0.5/6.0 で、疼痛による支障は軽度であり、pre-Cycle 5 及びその後全ての来院時に 0 に改善し、疼痛による支障はなかった。これは GIC で裏付けられ、PN 関連の病的状態が pre-Cycle 5 では軽度改善、pre-Cycle 9 及び 13 では中等度改善、pre-Cycle 25 では著明改善であった。画像評価による奏効は pre-Cycle 5 から認められ、pre-Cycle 25 まで更に改善が認められた。これは GIC の改善と概ね一致している。

2.7.3.3.3.2　運動機能

運動機能に対するセルメチニブの効果は、標的 PN と同一の体四半部内にある筋肉の強度及び可動域で評価した。組入れ時に運動機能に影響する病的状態を有する患者は 33 例であった。このうち、12 例は標的 PN が片側下半身、1 例は両側下半身、11 例は片側上半身、7 例は両側上半身に認められた。サブグループ解析は、より意義のあるベースラインとの比較を行うため、標的 PN の存在する体四半部（片側又は両側上半身及び下半身）に基づいて実施した。統計モデル（MMRM）を用いた推定を適切な割合のデータで実施するため、欠測データのない患者が 10 例未満に減少する最初の来院までの評価のみを対象とした。したがって、両側（上半身／下半身）に標的 PN を有する患者サブグループについては MMRM 解析を実施しなかった。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の 7.1.3.3 項を参照されたい。

集団レベルの強度

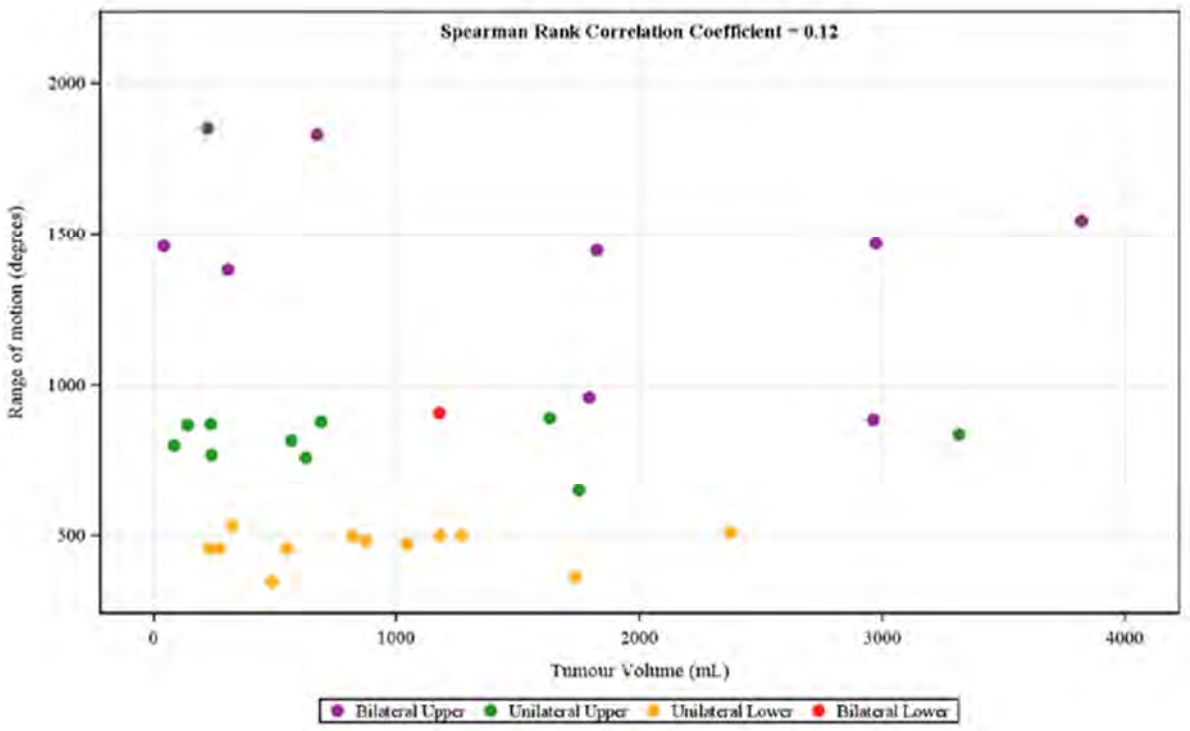
MMRM 解析により、片側上半身に標的 PN を有する患者サブグループでは pre-Cycle 9 及び pre-Cycle 13 に強度の改善が認められた。MMRM 解析により、片側下半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、pre-Cycle 13 に強度の改善が認められた。

集団レベルの可動域

サブグループ解析は、より意義のあるベースラインとの比較を行うため、標的 PN が存在する体四半部（片側又は両側上半身及び下半身）に基づいて実施した。評価した関節数がベースライン時よりも少ない来院は解析に含めなかった。片側下半身に標的 PN を有する患者では、可動域に経時的な改善傾向が認められた。

ベースラインの可動域との標的 PN 腫瘍容積との相関を図 29 に示す。Spearman の順位相関係数は 0.12 であり、ベースラインの可動域と標的 PN 腫瘍容積との間に弱い相関があることが示された（Cohen 1988、2.7.3.3.3.1 項を参照）。ベースラインの可動域と標的 PN 腫瘍容積との間に明らかな相関は認められなかった。

図 29　　ベースラインの可動域と標的 PN 腫瘍容積との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（運動機能に影響する PN を有する患者の FAS）

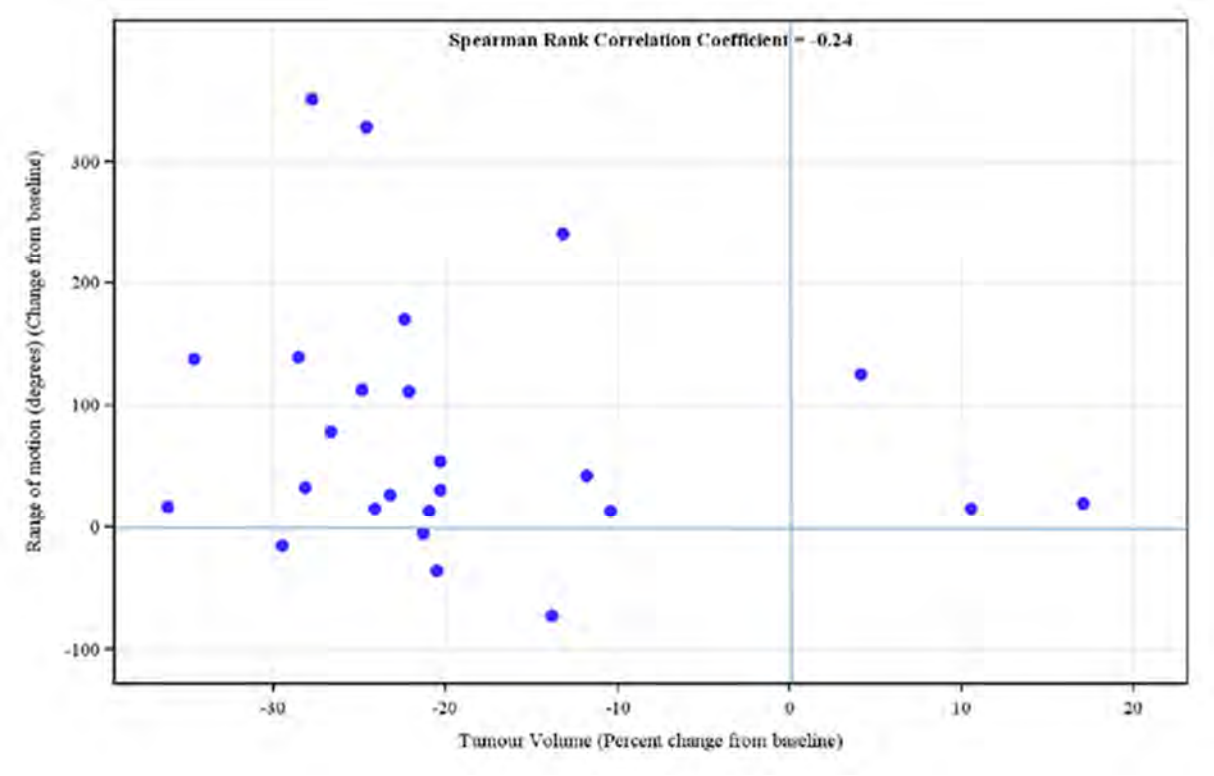


Excludes Patient [redacted] who only had partial volumes at baseline and throughout the study.
CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; PN　Plexiform neurofibroma(s).
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.4.3.6.2.1 から引用

ベースラインから pre-Cycle 13 までの可動域の変化と標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関を図 30 に示す。Spearman の順位相関係数は-0.24 であり、ベースラインから pre-Cycle 13 までの可動域の変化と標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に弱いポジティブな相関を示した（すなわち、い

ずれも改善した）（図 30 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 62 を参照）。散布図では、標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた患者の大半で、可動域の変化なし又は改善が認められた。

図 30　　ベースラインから pre-Cycle 13 までの可動域の変化と標的 PN 腫瘍容積の変化率との相関：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（運動機能に影響する PN を有する患者の FAS）



CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; 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 11.2.4.3.6.2.2 から引用

運動機能（強度及び可動域）の解析に用いた CMT を表 19 に示す。

表 19　　運動機能の臨床的に意義のある閾値：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

Score	CMT
Strength MMT	Unilateral upper=0.43 Unilateral lower=0.27 Bilateral upper=0.28
Range of motion	Unilateral upper=112.25 Unilateral lower=33.00 Bilateral upper=165.58

For further details relating to CMTs see Table 10 of the SPRINT Phase II Stratum 1 CSR, Module 5.3.5.2.
CMT　Clinically meaningful threshold; MMT　Manual Muscle Test.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.3.4.1.1 から引用

運動に影響する PN を有し、ベースライン時の MMT 強度が報告された患者は 31 例であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.3 項を参照）。CMT に基づいた結果を以下に示す（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.3.4.1.1 及び付録 12.2.11.5 を参照）。

- 片側上半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、以下のであった。
  - Pre-Cycle 13 における強度（11 例）：1 例（9.1%）に CMT である 0.43（表 19）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 例はベースライン時の MMT 強度が 4.57 超であったため、CMT である 0.43（表 19）の改善は不可能であった。悪化が認められた患者はいなかった。
  - Pre-Cycle 13 における可動域（9 例）：4 例（44.4%）に CMT である 112.25（表 19）以上の改善が認められ、5 例（55.6%）は変化が認められなかった。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、以下のとおりであった。
  - Pre-Cycle 13 における強度（10 例）：5 例（50.0%）に改善が認められた。変化が認められなかった 5 例（50.0%）のうち、3 例はベースライン時の MMT 強度が 4.73 超であったため、CMT である 0.27（表 19）の改善は不可能であった。悪化が認められた患者はいなかった。
  - Pre-Cycle 13 における可動域（10 例）：1 例（10.0%）に CMT である 33（表 19）以上の改善が認められた。8 例（80.0%）に変化が認められず、1 例（10.0%）に悪化が認められた。
- 両側上半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、以下のとおりであった。
  - Pre-Cycle 13 における強度（5 例）：5 例全例で変化が認められなかった。3 例は、ベースライン時に MMT 強度が 4.72 超であったため、CMT である 0.28（表 19）の改善は不可能であった。
  - Pre-Cycle 13 における可動域（6 例）：1 例（16.7%）に CMT である 165.58（表 19）以上の改善が認められ、5 例（83.3%）に変化が認められなかった。悪化が認められた患者はいなかった。

集団レベルの PROMIS

全ての時点の親代理報告において、可動性に改善傾向が認められた。また pre-Cycle 25 において、上肢の身体的機能に改善傾向が認められた。

PROMIS の解析に用いた CMT を表 20 に示す。

表 20　　PROMIS の臨床的に意義のある閾値：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

Score	Self-report	Parent-report
Mobility	2.26 (raw score) 3.27 (T-score)	3.36 (raw score) 3.66 (T-score)
Upper extremity	3.73 (raw score) 6.45 (T-score)	4.64 (raw score) 6.18 (T-score)

For further details relating to CMTs see Table 10 of the SPRINT Phase II Stratum 1 CSR, Module 5.3.5.2.

CMT　Clinically meaningful threshold; PROMIS　Patient-Reported Outcome Measurement Information System; T-score　Transformed score.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.4.5.1 及び Table 11.2.3.4.5.2 から引用

- Pre-Cycle 13 における小児自己報告による可動性の T スコアでは、6/20 例（30.0%）に改善が認められた。変化が認められなかった 12/20 例（60.0%）のうち、1 例はベースライン時の T スコアが 55.23 超であったため、CMT である 3.27（表 20）以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.4 を参照）。2/20 例（10.0%）で、ベースラインから pre-Cycle 13 までに悪化が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table11.2.3.4.5.1 を参照）。
- Pre-Cycle 13 における親代理報告による可動性の T スコアでは、9/28 例（32.1%）に改善が認められた。変化が認められなかった 19/28 例（67.9%）のうち、2 例はベースライン時の T スコアが 52.34 超であったため、CMT である 3.66（表 20）以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.4 を参照）。ベースラインから pre-Cycle 13 までに悪化が認められた患者はいなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.4.5.2 を参照）。
- Pre-Cycle 13 における小児自己報告による上肢機能の T スコアでは、5/19 例（26.3%）で改善が認められた。変化が認められなかった 12/19 例（63.2%）のうち、7 例はベースライン時の T スコアが 50.25 超であったため、CMT である 6.45（表 20）以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.4 を参照）。2/19 例（10.5%）で、ベースラインから pre-Cycle 13 までに悪化が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.4.5.1 を参照）。
- Pre-Cycle 13 における親代理報告による上肢機能の T スコアでは、4/27 例（14.8%）で改善が認められた。変化が認められなかった 21/27 例中（77.8%）のうち、5 例はベースライン時の T スコアが 48.82 超であったため、CMT である 6.18（表 20）以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.4 を参照）。2/27 例（7.4%）で、ベースラインから pre-Cycle 13 までに悪化が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.4.5.2 を参照）。

小児自己報告による PROMIS T スコア（可動性）のベースラインからの変化量と pre-Cycle 13 における標的 PN 腫瘍容積の変化率との間の Spearman の順位相関係数は 0.11 であり、両者の間に弱い相関があることが示された（Cohen 1988、2.7.3.3.3.1 項を参照）。親代理報告による PROMIS T スコア（可動性）と標的 PN 腫瘍容積の変化率との間の Spearman の順位相関係数は-0.43 であり、両者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。親代理報告によるスコアとの相関から、良好な身体的機能を示す 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。散布図に基づくと、患者又は親の大半は腫瘍容積が減少したとき、PROMIS の可動性スコアで変化なし又は改善と報告した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 60 を参照）。

小児自己報告よる PROMIS のスコア（上肢機能）のベースラインからの変化量と pre-Cycle 13 における標的 PN 腫瘍容積の変化率との間の Spearman の順位相関係数は-0.30 であり、中程度のポジティブな相関があることが示された。親代理報告では Spearman の順位相関係数は-0.16 であり、PROMIS のスコア（上肢機能）と標的 PN 腫瘍容積の変化率との間に弱いポジティブな相関があることが示された。散布図に基づくと、腫瘍容積が減少した患者の大半は、PROMIS の上肢

機能スコアが変化なし又は改善と報告しており、親代理報告によるスコアにおいても類似していた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 61 を参照）。

集団レベルの握力

握力は両手（標的 PN 側及び反対側）ともに、ベースラインから pre-Cycle 13 までの平均変化量に改善傾向が認められた。側方つまみ力は、両手ともにいずれの時点でも比較的安定していた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.3.3.2.1 を参照）。

集団レベルの下肢の長さの不一致

下肢の長さの不一致のベースラインからの平均変化量は、pre-Cycle 13 まで経時的に減少傾向を示した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.3.3.2 を参照）。

個人レベルの運動機能の変化

集団レベルの運動機能データの評価に加えて、IPR に要約された患者別のデータによっても運動機能に対するセルメチニブの効果を評価することができる。患者別の IPR の概要を 2.7.3.3.4 項及び臨床概要 2.7.3.6 項に示す。ベースライン時に運動機能障害を有していた注目すべき患者について、概略を以下に示す。

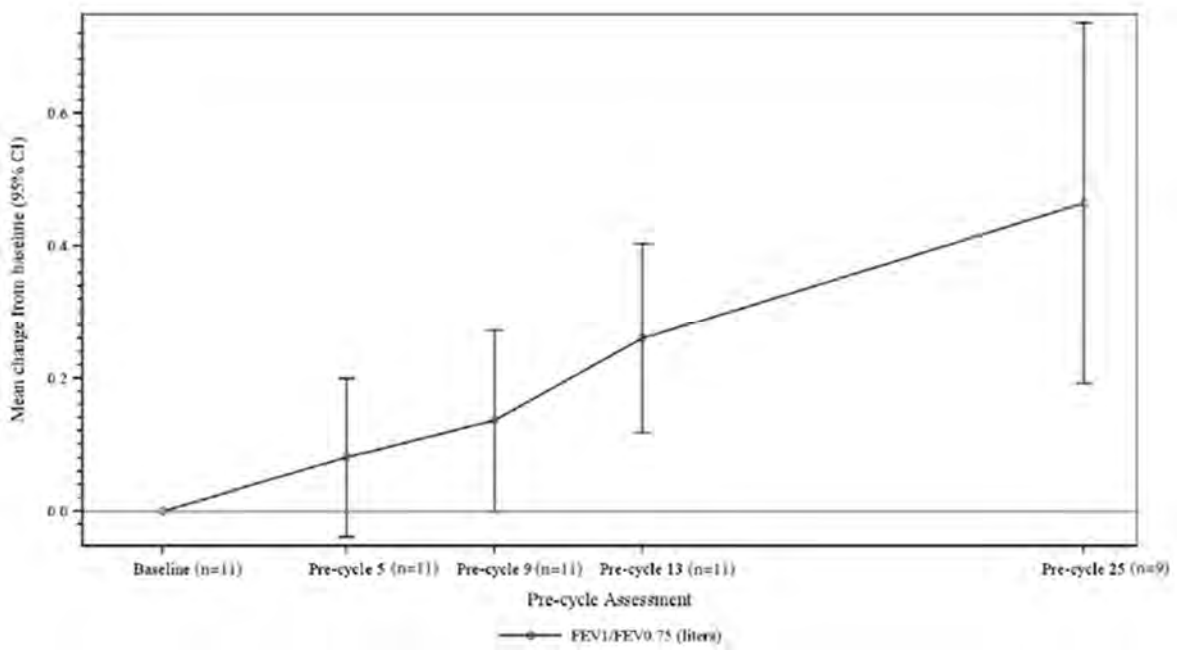
- 被験者番号 [redacted]：患者は組入れ時に [redacted].3 歳であり、外観上の変形及び疼痛も発現していた。運動機能は、最初の評価の pre-Cycle 5 から影響を受けていた左上体四半部の可動域に改善（ベースライン時の 649º から 958º に改善）が認められ、その後全ての来院時で改善が認められたが、運動の強度の改善はわずかであった。小児自己報告による PROMIS の身体的機能の上肢機能スコアでは、pre-Cycle 3 に改善が認められ、pre-Cycle 9 及びその後の評価においても改善が認められた。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 5 に患者は左腕をより動かすことができ、妹と取っ組み合いができると報告し、直近の来院時（pre-Cycle 37）には左腕を更に動かすことができ、右腕と同様に回転させたり上げたりすることができるようになったと報告があった。実際、小児自己報告による GIC の腫瘍関連の病的状態では、pre-Cycle 5 から改善（pre-Cycle 5 で軽度改善、pre-Cycle 13 で中等度改善し、pre-Cycle 25 及び 37 で著明改善）と記録されていた。運動機能の改善は、画像所見による奏効時期と概ね一致しており、pre-Cycle 5 に最初の PR が認められ、pre-Cycle 21 で腫瘍縮小が最大（腫瘍容積変化率は-33.87%）となった。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続しており、確定 PR であった。

2.7.3.3.3.3 気道機能

集団レベルの気道機能

16 例にベースライン時に気道機能障害が認められた。このうち 5 例は、気道補助器具（気管切開）を必要としたため、肺機能検査の実施が困難であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.2.1.1 を参照）。FEV1 のベースラインから pre-Cycle 13 までの平均変化量は 0.261 L であり、改善傾向を示した（図 31、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.2.1.1 を参照）。Pre-Cycle 13 では、7 例（63.6%）に FEV1 の改善が認められ、4 例（36.4%）に変化が認められなかった。悪化が認められた患者はいなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.2.2.1 を参照）。

図 31　　FEV1 のベースラインからの平均変化量：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（気道に影響する PN を有する患者の FAS）



FEV1 measurements were used when patients had both FEV1 and FEV0.75 measurements at an analysis visit.
Five patients with tracheostomy were excluded from the evaluations.
n=16
CI　Confidence interval; FAS Full Analysis Set; FEV　Forced expiratory volume; 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 11.2.4.2.1.3 から引用

ベースラインからの低下は、気道抵抗（R20）の改善を意味する。Pre-Cycle 5 及び 9 における気道抵抗は増加傾向を示したが、ベースラインから pre-Cycle 13 までの平均変化量（-0.079）は減少し、改善した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.2.1.1 を参照）。

AHI は睡眠 1 時間あたりに記録された無呼吸又は低呼吸の数である。REiNS 基準では、AHI が 5 以下の患者は機能改善の基準を満たすのに十分な改善ができないため、AHI を主要評価項目とする臨床試験に組み入れるべきではないとしている。ベースラインにおいて、AHI が 6 以上であった患者はいなかった。したがって、睡眠試験に組み入れるための REiNS 基準（AHI が 6 以上）を満たした患者はいなかった。

ベースライン時（14 例）の AHI の平均値は 1.407 であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.2.1.1 を参照）。ベースライン及び pre-Cycle 13 の両時点において、睡眠検査を受けた 13 例のうち、6 例でベースラインの AHI が 2 以上であり（AHI が 1 を超えた場合は睡眠障害を示す）、このうち pre-Cycle 13 において AHI が増加した患者は認めらなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.11.2 を参照）。

気道に影響する PN を有する患者では、6MWT においてベースラインから pre-Cycle 13 で平均変化量に改善は認められなかった。ただし、気道機能障害が認められた 16 例中 12 例は運動機能

障害も有していたため、検査に影響を及ぼした可能性がある（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.4.3.1 及び付録 12.2.4.2 を参照）。

詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.4 項及び 7.1.3.10 項を参照されたい。

個人レベルの気道機能の変化

集団レベルの気道機能データの評価に加えて、IPR に要約された各患者のデータによっても気道機能に対するセルメチニブの効果を評価することができる。各患者の IPR の概要を 2.7.3.3.4 項及び臨床概要 2.7.3.6 項に示す。ベースライン時に気道機能障害を有していた注目すべき患者の一部について、概略を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：患者は [redacted] 歳であり、PN はセルメチニブ投与の 7.5 年前に診断されていた。PN 関連の病的状態の上気道閉塞のため、ベースライン時に気管切開を受けていた。患者は、ベースライン時に腫瘍容積 574 mL の頭部／頚部 PN を有していた。標的 PN は、pre-Cycle 13 に 426 mL に縮小した（ベースラインからの腫瘍容積変化率は-25.78%、確定 PR）。Pre-Cycle 13（Day 339）から 20 日後の Day 359（0.98 年）の PN は 426 mL（ベースライン時からの腫瘍容積変化率は-25.78%、確定 PR）で、カニューレを抜去することができた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.1.3 を参照）。患者は pre-Cycle 25（Day 673、1.84 年）時点でも奏効が持続しており、その時点で PN は 394 mL に更に縮小した（ベースライン時からの腫瘍容積変化率は-31.36%、ただし pre-Cycle 21 の BOR［ベースライン時からの腫瘍容積変化率は-37.63%］からの変化率は+10.1%、確定 PR）。患者は、DCO 時点（Day 747、2.05 年）でセルメチニブ投与を継続していた。
- 被験者番号 [redacted]：患者は [redacted] 歳の女性であった。Pre-Cycle 5 及びその後の各来院時に FEV1 の改善が認められた。ベースライン時の FEV1 は予測値の 75%であり、pre-Cycle 5 では 93%に増加し、その差は 12%超であった。その後 pre-Cycle 9 では 106%、pre-Cycle 13 では 131%、pre-Cycle 25 では 120%、及び pre-Cycle 37 では 102%に増加した。試験組入れ時に睡眠障害（ベースライン時の AHI は 1.8）が認められ、pre-Cycle 13 及び 25 においても睡眠障害が認められた。肺機能の改善は画像所見の奏効と概ね一致しており、時間的にも概ね一致していた。Pre-Cycle 5 に最初の PR が認められ、pre-Cycle 21 で腫瘍縮小が最大（腫瘍容積変化率は-32.64%）となった。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続しおり、確定 PR であった。
- 被験者番号 [redacted]：患者は 1[redacted].1 歳の女性であった。気道機能は FEV1 が pre-Cycle 9（ベースラインからの変化率+17.7%）、pre-Cycle 13（+19.9%）、及び pre-Cycle 25（+28.8%）に増加し、改善が認められた。肺機能の改善は、画像所見の奏効時期と関連性があった。患者はベースライン時に睡眠障害を有していた。ベースライン時の AHI が 4.9（5 未満）と低く、試験期間中に変化を評価することはできなかったが、pre-Cycle 13 の AHI 評価は 1 で睡眠障害なしに分類され、pre-Cycle 25 ではベースライン時と同程度であった。患者は BOR が確定 PR（腫瘍容積変化率は-28.78%）で、DCO 時点で確定 PR であった。

2.7.3.3.3.4 腸管／膀胱機能

集団レベルの腸管／膀胱機能

親代理報告（評価を実施した全 10 例中、ベースライン時の評価は 8 例）で pre-Cycle 13 までに総スコアが減少し、腸管／膀胱機能の改善傾向が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.5.4.2 を参照）。各時点における総スコアはベースラインから減少したが、CI は広かった。小児自己報告によるスコアの平均変化量を評価するにはベースライン時のデータが不十分であった（2 例）。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.5 項を参照されたい。

個人レベルの腸管／膀胱機能の変化

集団レベルの腸管／膀胱機能データの評価に加えて、IPR に要約された患者別のデータによっても腸管／膀胱機能に対するセルメチニブの効果を評価することができる。患者別の IPR の概要を 2.7.3.3.4 項及び臨床概要 2.7.3.6 項に示す。ベースライン時に腸管／膀胱機能に障害を有していた注目すべき患者の一部について、概略を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：患者は [redacted].3 歳であった。腸管機能障害は腸管／膀胱機能に関する質問票による 3 項目の質問で評価した。腸管関連事象の発現回数が減少し、改善が認められ、pre-Cycle 9 から完全に消失した。
- 被験者番号 [redacted]：患者は [redacted].4 歳の男性であった。若年齢であるため、親が腸管／膀胱の評価を実施した。Pre-Cycle 5 及び 9 の便失禁の減少以外に、腸管機能に変化は認められなかった。Pre-Cycle 5 に膀胱機能の改善が認められ、日中の尿失禁は減り、夜間の尿失禁がなくなり、トイレに行く頻度が減少した。Pre-Cycle 9 でこれほどはよくなってはいなかった。したがって、症状のわずかな変化と、最大変化が奏効というより安定であった画像所見の変化を密接に関連付けることは困難である。

2.7.3.3.3.5 眼窩

ベースライン時に、10 例に視覚障害が認められた。このうち 5 例は、視力がベースラインから改善することは不可能であり、その理由はそれぞれ PN 側の眼の眼球摘出を行った（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、視力が光の知覚及び位置に限定されていた（被験者番号 [redacted]）又は光の知覚がなかった（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.1.3 及び付録 12.2.4.6 及び臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。

Pre-Cycle 13 までの PN 側の眼における視力のベースラインからの平均変化量は 0.28 であり、わずかに悪化傾向が認められたが、これらの変化は患者数が少ないこと及び患者の年齢によるばらつきの影響を受けた可能性がある（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.4.1.1.1.1 を参照）。PN がない眼における平均視力は経時的に安定していた。眼球突出の測定値は正常範囲の分布が広範で、年齢や民族によって更に変化する（Dijkstal et al 2012）。眼球突出の程度の測定は、正常の解剖学的な基準値の有無に依存し、REiNS の勧告では、顔面に PN を有する患者において困難な場合があることが認識されている。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.6 項を参照されたい。

2.7.3.3.3.6 外観上の変形

外観上の変形は、ベースライン時に PN 関連の病的状態として外観上の変形が認められた全ての患者を対象に、ベースライン時及び全ての再ステージングの評価時に標準的な写真を撮影し

た。患者が特定できず、性器が丁重に扱われるよう、画像を匿名化した。外観上の変形の変化を評価するための正式に計画された手法はなかった。

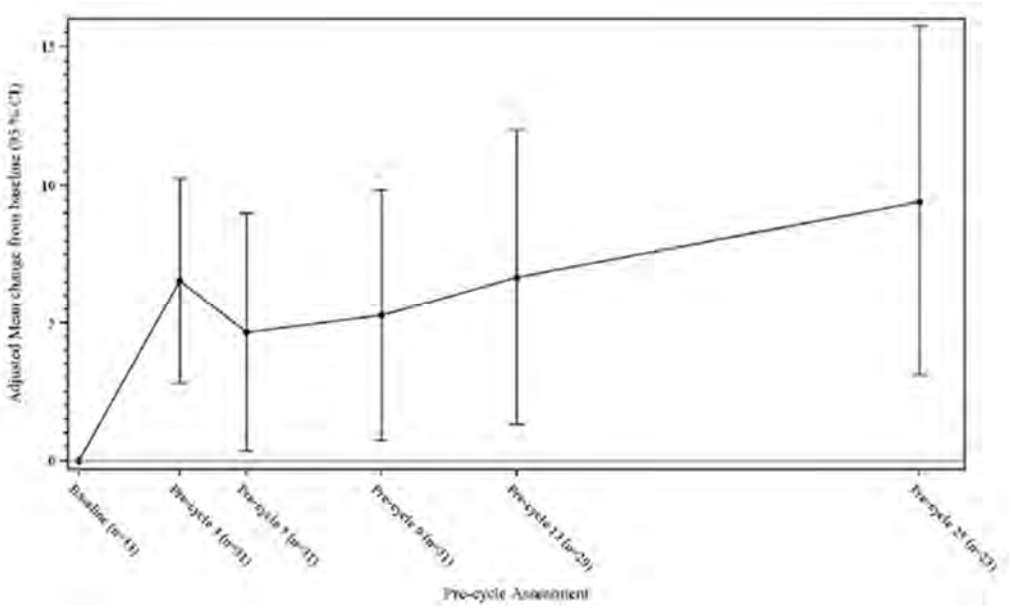
外観上の変形は 44 例に認められ、これが唯一の病的状態である患者は 3 例のみであった（被験者番号 [redacted]、[redacted]、及び [redacted]）。外観上の変形は本試験で最も多くみられた PN 関連の病的状態であるが、患者の年齢を考えると、身体的及び患者の well being への影響を評価することは困難である。IPR では、ベースラインと pre-Cycle 13 間の外観上の変化の記述及び全ての時点における最も関連のある画像を示した。これは身体的変化に対応し、腫瘍容積の変化と相関する。更に、コメント付きの GIC を用いて、病的状態が患者の well being への影響を解釈する試みを行った。集団レベルでの解析を行うことは不可能であったため、IPR で評価した（2.7.3.3.4 項及び臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。

2.7.3.3.3.7　生活の質（QoL）

集団レベルの PedsQL

小児自己報告及び親代理報告による PedsQL 総スコア及び各スコアのベースラインからの平均変化量において、HRQoL に経時的な改善が認められた。小児自己報告（図 32）及び親代理報告（図 33）による PedsQL 総スコアの MMRM 解析により、pre-Cycle 13 における患者の HRQoL の改善が認められた。改善は pre-Cycle 25 まで維持された。各サイクルにおいて PedsQL 総スコアにベースラインからの増加が認められ、HRQoL の改善を示した。詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.9 項を参照されたい。

図 32　　PedsQL の主要アウトカム総スコア（小児自己報告）のベースラインからの変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）

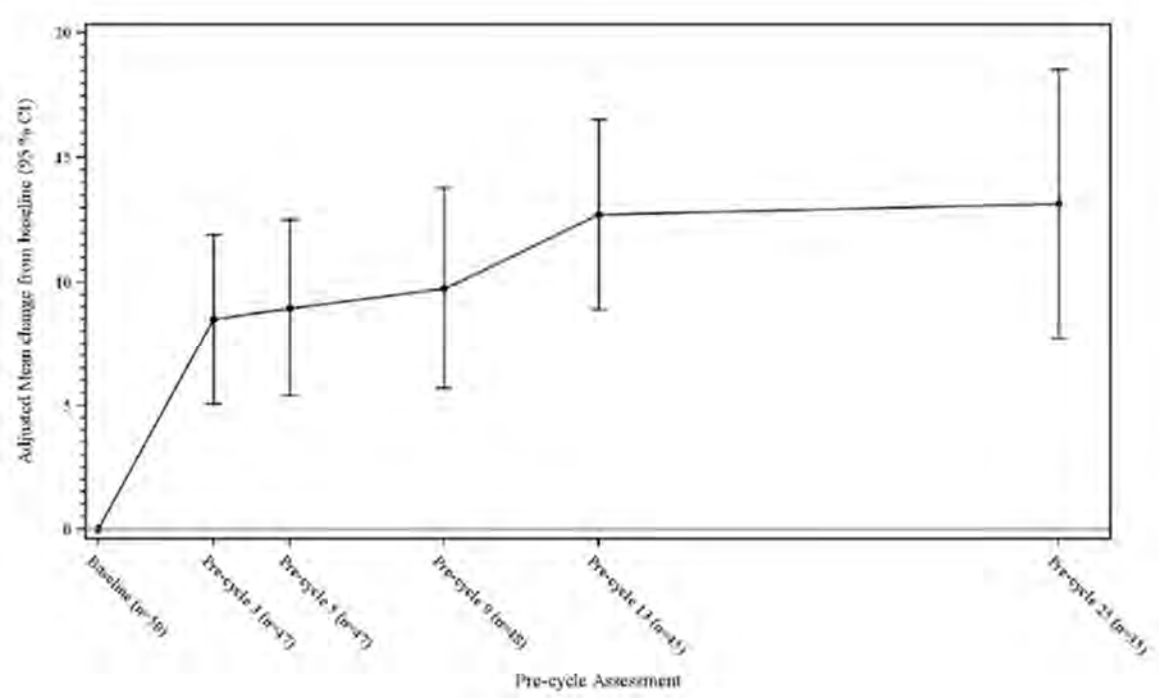


N=34.

CI　Confidence interval; CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; MMRM　Mixed Model Repeated Measures; PedsQL　Pediatric Quality of Life Inventory.

Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.1.4.11 から引用

図 33　　PedsQL の主要アウトカム総スコア（親代理報告）のベースラインからの変化量（MMRM）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



N=50.
CI　Confidence interval; CSR　Clinical study report; FAS　Full Analysis Set; MMRM　Mixed Model Repeated Measures; PedsQL　Pediatric Quality of Life Inventory.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.2.3.1.4.12 から引用

PedsQL の解析に用いた CTM を表 21 に示す。

表 21　　PedsQL の臨床的に意義のある閾値：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

Score	Self-report	Parent-report
Total	10.33	11.90

For further details relating to CMTs see Table 10 of the SPRINT Phase II Stratum 1 CSR, Module 5.3.5.2.
CMT　Clinically meaningful threshold; PedsQL　Pediatric Quality of Life Inventory.
Source: SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.1.5.1 及び Table 11.2.3.1.5.2 から引用

小児自己報告による PedsQL 総スコアに基づき、ベースライン時に全般的 HRQoL に障害が認められた患者は 33 例中 11 例であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.1.5.1 を参照）。Pre-Cycle 13 では、29 例中 9 例に HRQoL に障害が認められた。
Pre-Cycle 13 において 29 例中 11 例（37.9%）に CMT である 10.33（表 21）以上の改善が認められた。変化が認められなかった 12 例（41.4%）のうち、2 例はベースライン時の総スコアが 89.67 超であったため、10.33 以上の改善は不可能であった（PedsQL 総スコアの最大値は 100）

（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.1 を参照）。Pre-Cycle 13 において 6 例（20.7%）で悪化が認められた。

親代理報告による PedsQL 総スコアに基づき、ベースライン時に HRQoL に障害が認められた患者は 50 例中 28 例であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.1.5.2 を参照）。Pre-Cycle 13 では、45 例中 16 例に HRQoL に障害が認められた。Pre-Cycle 13 において 45 例中 24 例（53.3%）に CMT である 11.90（表 21）以上の改善が認められた。変化が認められなかった 20 例（44.4%）のうち、2 例はベースライン時の総スコアが 88.10 超であったため、11.90 以上の改善は不可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.10.1 を参照）。Pre-Cycle 13 において 1 例（2.2%）で悪化が認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.2.3.1.5.2 を参照）。

PN 腫瘍容積の変化率と親代理報告による PedsQL 総スコアとの間に明らかにポジティブな相関が認められた。身体的機能、感情の機能、社会的機能に関する下位尺度においても同様の結果が認められた。この結果により、HRQoL の改善が標的 PN 腫瘍容積の減少と関連していることが示された（詳細は、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）。また、親代理報告による PedsQL 総スコアの変化量の混合モデルを用いた経時的な解析においても相関が認められた（p=0.033）（詳細は、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）。

PN 腫瘍容積の変化率と小児自己報告による PedsQL 総スコアとの相関は、PN 増殖率が 10%超であった 2 例で HRQoL の大幅な改善が認められており、この 2 つの外れ値の影響を受けるため、親代理報告ほど明らかではない。

集団レベルの GIC（疼痛以外の腫瘍関連の病的状態）

- 小児自己報告：患者は腫瘍関連の病的状態のベースラインからの改善を報告し、経時的に安定していた。腫瘍関連の病的状態を「中等度悪化」又は「著明悪化」と報告した患者はいなかった。
- 親代理報告：患者の腫瘍関連の病的状態を改善（「著明改善／中等度改善」）と報告した親の割合は、ベースラインから増加した。腫瘍関連の病的状態の悪化（「軽度悪化」）と報告した親の数は、経時的に減少した。いずれかの時点で「中等度悪化」又は「著明悪化」と報告した親はいなかった。

詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 7.1.3.8 項を参照されたい。

2.7.3.3.4　個別の患者評価（Individual patient review）の概要

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における患者個人レベルでのセルメチニブの有効性を明らかにするために、IPR が作成された。各患者の IPR における、試験前及び試験期間中の患者の経過の要約を臨床概要 2.7.3.6 項に示す。各 IPR には、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 への参加による患者の臨床的ベネフィットの有無について治験担当医師の判断が記載されている。治験担当医師の評価及び簡潔な説明コメントを表 22 に要約する。治験担当医師により、全体で 35/50 例（70.0%）が臨床的ベネフィットを得たと判断された（第 5 部 3.5.2.3 項の Individual Patient Review を参照）。

表 22　　患者別の治験担当医師による臨床的ベネフィット評価の要約：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

被験者番号	治験担当医師の評価（治験薬投与によるベネフィットの有無）	コメント	BOR	腫瘍容積のベースラインからの変化率（%）
[redacted]	有	外観上の変形の改善、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の確定 PR、腫瘍縮小により気道への影響を回避	確定 PR	-54.54
[redacted]	有	外観上の変形の改善、疼痛の大幅な改善、重大な副作用はセルメチニブ投与よりも検査に起因している可能性が高い、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の確定 PR	確定 PR	-44.41
[redacted]	有	運動機能及び可動性の改善、外観上の変形のわずかな改善	確定 PR	-43.05
[redacted]	有	外観上の変形の改善	確定 PR	-38.88
[redacted]	有	気管切開カニューレ抜去可能、外観上の変形の改善	確定 PR	-37.63
[redacted]	有	疼痛の改善	確定 PR	-37.50
[redacted]	有	外観上の変形の改善	確定 PR	-35.83
[redacted]	有	外観上の変形及び疼痛の改善	確定 PR	-35.82
[redacted]	有	運動機能、便失禁、疼痛、及び HRQoL の改善	確定 PR	-34.68
[redacted]	有	外観上の変形及び HRQoL の改善、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の確定 PR	確定 PR	-34.10
[redacted]	有	運動機能及び疼痛の改善、外観上の変形のわずかな改善	確定 PR	-33.87
[redacted]	有	外観上の変形の改善、耳からの排膿減少及び聴覚の改善、確定 PR の持続	確定 PR	-32.64
[redacted]	有	家族及び治験担当医師は外観上の変形に対するベネフィットがあると判断	確定 PR	-32.19
[redacted]	有	症状のわずかな改善（外観上の変形を含む）	確定 PR	-31.60
[redacted]	有	外観上の変形、気道及び可動性の改善	確定 PR	-31.50
[redacted]	有	外観上の変形の改善	確定 PR	-31.49
[redacted]	有	運動の強度及び疼痛の改善	確定 PR	-30.84
[redacted]	有	外観上の変形の改善及び色素沈着の軽減、組入れ時に急激に増殖していた PN の確定 PR	確定 PR	-30.80
[redacted]	有	運動機能及び外観上の変形の改善	確定 PR	-30.48

表 22　　患者別の治験担当医師による臨床的ベネフィット評価の要約：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

被験者番号	治験担当医師の評価（治験薬投与によるベネフィットの有無）	コメント	BOR	腫瘍容積のベースラインからの変化率（%）
[redacted]	有	外観上の変形及び可動域の改善、オピオイド鎮痛薬使用の減少	確定 PR	-28.96
[redacted]	有	気道機能、外観上の変形、及び疼痛の改善	確定 PR	-28.78
[redacted]	有	運動機能及び外観上の変形の改善、皮膚事象に対する減量により抗腫瘍効果の低下	確定 PR	-28.49
[redacted]	有	運動機能、気道抵抗、外観上の変形の改善	確定 PR	-27.44
[redacted]	有	疼痛の改善	確定 PR	-25.36
[redacted]	有	副作用はほとんどなく、外観上の変形のわずかな改善、患者はベネフィットを得たと感じた	確定 PR	-23.31
[redacted]	有	気道及び運動機能の改善、並びに HRQoL の改善、鎮痛薬使用の減少	確定 PR	-22.93
[redacted]	有	運動機能の改善	確定 PR	-21.81
[redacted]	有	HRQoL 及び身体的機能の改善	確定 PR	-20.78
[redacted]	有	疼痛の改善	PR	-24.46
[redacted]	有	外観上の変形、聴覚、耳からの排膿不要への改善、及び右腕の運動症状の改善	PR	-22.12
[redacted]	有	症状の改善（聴覚を含む）	PR	-21.21
[redacted]	有	症状の改善（疼痛を含む）	PR	-20.09
[redacted]	有	膀胱症状のわずかな改善、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の SD	SD	-17.29
[redacted]	有	疼痛の改善	SD	-9.26
[redacted]	有	疼痛の改善、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の SD	SD	-4.35
[redacted]	無	疼痛に対する最小限のベネフィット、各来院時の効果の一貫性なし、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の確定 PR	確定 PR	-36.23
[redacted]	無	病的状態に対する最小限のベネフィット	確定 PR	-28.26
[redacted]	無	いくつかの重大な有害事象が気道及び外観上の変形の改善を上回った	確定 PR	-25.24

表 22　　患者別の治験担当医師による臨床的ベネフィット評価の要約：SPRINT 試験第 II 相パート層 1

被験者番号	治験担当医師の評価（治験薬投与によるベネフィットの有無）	コメント	BOR	腫瘍容積のベースラインからの変化率（%）
[redacted]	無	ベースライン時に病的状態が軽度で改善の余地がほとんどない、いくつかの重大な有害事象	確定 PR	-24.59
[redacted]	無	ベースライン時に病的状態が軽度で改善の余地がほとんどない、気道の改善は側弯症手術と関連している可能性がある、鎮痛薬使用の増加	確定 PR	-23.19
[redacted]	無	組入れ時に病勢が軽度、標的 PN 関連の病的状態に明らかな変化が認められなかった。	SD	-16.36
[redacted]	無	ベネフィットも害もなし	SD	-12.61
[redacted]	無	病的状態に対する最小限のベネフィット、重大な皮膚の有害事象、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の SD	SD	-10.80
[redacted]	無	皮膚の有害事象による投与の制限	SD	-7.14
[redacted]	無	病的状態に対するベネフィットなし、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の SD	SD	-1.76
[redacted]	無	毒性の可能性による投与期間の短縮	SD	-0.98
[redacted]	無	病的状態に対するベネフィットなし、ベースライン時に進行性 PN と判定された腫瘍の SD	SD	0.08
[redacted]	無	投与の不遵守	SD	2.23
[redacted]	無	追跡調査来院なし	NE	-
[redacted]	無	毒性による投与期間の短縮	NE	-

BOR：最良総合効果、HRQoL：健康関連 QoL、NE：評価不能、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、SD：安定
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 33 から引用

2.7.3.3.5　　部分集団における結果の比較（該当せず）

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

3 歳以上の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推奨用法・用量は、投与計画表に従い BSA 換算で 25 mg/m^2 BID を連続経口投与である（表 23 及び臨床概要 2.7.2.3.4.6 項を参照）。毒性が発現した場合は、表 23 に示すようにセルメチニブの用量を 25%以上減量する。2 回の減量が可能である。セルメチニブの $t_{½}$が約 6 時間であることから、投与が 1 回できなかった場合、次に予定される投与が 6 時間以上後であれば、投与し損なった分を投与することが推奨される。次に予定される投与が 6 時間未満後の場合は、投与し損なった分は投与せず、次に予定された時点で投与を行う。

表 23　　セルメチニブ 25 mg/m^2 1 日 2 回投与の投与計画

BSA (m^2)	Initial selumetinib dose (mg) BID	First dose reduction (mg/dose)		Second dose reduction (mg/dose)	
		Morning	Evening	Morning	Evening
0.55-0.69	20 (morning) / 10 (evening)	10	10	10 once daily	
0.70-0.89	20	20	10	10	10
0.90-1.09	25	25	10	10	10
1.10-1.29	30	25	20	20	10
1.30-1.49	35	25	25	25	10
1.50-1.69	40	30	30	25	20
1.70-1.89	45	35	30	25	20
≥1.90	50	35	35	25	25

BSA　Body surface area; BID　Twice daily.

治験実施計画書に従って、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、ベースライン時に進行性 PN が確認された患者又はベースライン時に進行性 PN が確認されていない場合で奏効を示した患者は、臨床的ベネフィットが得られている限り若しくは中止基準に合致するまでセルメチニブ投与を継続した。ベースライン時に進行性 PN が認められず、2 年間で奏効が認められなかった場合は、投与を中止した。

曝露-反応関係を用いた用量設定の根拠の詳細は、臨床概要 2.7.2.3.7 項に記載する。要約を以下に示す。

成人癌患者を対象とした第 III 相試験では、成人癌患者で確認された MTD を反映し、固定用量 75 mg BID を連続投与する用法・用量とした（臨床概要 2.7.2.3.2.1 項を参照）。小児患者では、3～18 歳の患者の成熟度、年齢、体重、及び BSA の範囲を考慮して用量を調節し、個別化を可能にする必要があった。そのため、これらの差を考慮し、変動を最小限に抑え、小児患者における曝露量（AUC）が患者の体格に対して高くならない用量で投与されるようにするため、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 I 相パートは、SPRINT 試験第 II 相パートに適した用量を特定するため、セルメチニブの 2 用量（20 及び 30 mg/m^2）を評価し、最初は 20 mg/m^2 を RP2D と決定した。しかし、同時期に実施された小児脳腫瘍コンソーシアムによる低悪性度神経膠腫患者を対象とした試

験において、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID が MTD と決定された（Banerjee et al 2017）。その後、25 mg/m^2 の用量が SPRINT 試験第 I 相パートで評価され、SPRINT 試験第 II 相パートで更に評価するための RP2D と決定された。

SPRINT 試験第 I 相パートで評価した用量における曝露量は用量に比例して上昇したが、用量間の差は約 20%であったため、これらの用量間で曝露量は重複していた。

SPRINT 試験第 I 相パートにおける用量-反応関係から、ORR は用量間で概ね同様であることが示された。SPRINT 試験第 I 相パートで、ORR は 20 mg/m^2 で 66.7%、25 mg/m^2 で 83.3%、30 mg/m^2 で 50.0%であった（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）。客観的奏効が確認された患者では、いずれの用量においても奏効が確認された時点からの DoR 中央値及び PFS 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 項及び Table 11.2.2.7.1 を参照）。

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パートの全ての患者（薬物動態データがある 68 例）の曝露-反応関係において、有効性評価項目（NCI POB 解析による ORR、DoR、PFS、pre-Cycle 13 における腫瘍サイズ又は疼痛スコアの最良変化率）とセルメチニブ及び／又は N-脱メチル体の曝露量との間に明らかな相関関係は認められなかった（臨床概要 2.7.2.3.6.1.1 項を参照）。しかし、ICR 解析による ORR をセルメチニブの曝露量で評価したところ、弱い相関（p=0.0428）が認められ、より高い曝露量がより高い有効性に寄与する可能性が示された。なお、ICR 解析は SPRINT 試験第 II 相パート層 1（50 例）のデータに対してのみ実施されたため、25 mg/m^2 の用量のデータのみであることに注意する必要がある。

安全性を考慮すると、これらの小児患者におけるセルメチニブ単独投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、有害事象によりセルメチニブ投与を中止した患者数は少なく、20 mg/m^2 で 1 例（8.3%）、25 mg/m^2 で 0 例、及び 30 mg/m^2 で 2 例（33.3%）であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、12.0%の患者が有害事象により投与を中止した。ほとんどの有害事象は、セルメチニブの用量変更及び／又は支持療法により管理可能であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 8.2.1 項及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 8.2.2 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 リン酸化の阻害を評価することは、セルメチニブによる MEK 阻害の間接的な指標とみなすことができる。

血漿中セルメチニブ濃度と ERK リン酸化の阻害には直接的な関連があり、血漿中セルメチニブ濃度が高いほどより高い阻害が得られる（臨床概要 2.7.2.3.7 項を参照）。

ERK リン酸化の阻害を薬力学マーカーとして考慮すると、ERK リン酸化の阻害に必要な濃度に基づき、20 mg/m^2 は活性が最も低く、25 及び 30 mg/m^2 はより高い有効性を示すと予測される。したがって、20 mg/m^2 では ERK リン酸化の阻害が低下し、結果として 25 mg/m^2 と比較して有効性が低下する可能性があると考えられる。

要約すると、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートで得られた安全性及び有効性に関する用量-曝露-反応データ、並びに SPRINT 試験で得られた血漿中濃度と成人癌患者の ERK リン酸化データの比較から、手術不能な PN を有する NF1 小児患者の治療において、セルメチニブの適切な用法・用量は 25 mg/m^2 BID であると考えられる。

肝機能障害を有する被験者から得られた薬物動態データにより、中等度の肝機能障害を有する小児患者においては開始用量を 20 mg/m^2 に減量することが支持され、重度の肝機能障害を有する患者には推奨されないことに留意されたい（詳細は臨床概要 2.7.2.3.4.4 項を参照）。セルメチニブ 20 mg/m^2 1 日 2 回投与の投与計画を表 24 に示す。軽度、中等度、又は重度の腎機能障害及び

末期腎不全を有する患者においては、セルメチニブは用量調節なしで投与することができる（詳細は臨床概要 2.7.2.3.4.3 項を参照）。アジア人の健康成人被験者で観察された薬物動態の差（欧米人被験者と比較）は、特に小児患者のセルメチニブの用法・用量は BSA 換算であるため、臨床的に意義のあるものではないと考えられる（詳細は臨床概要 2.7.2.3.4.1 項を参照）。

表 24　　セルメチニブ 20 mg/m^2 1 日 2 回投与の投与計画

BSA (m^2)	20 mg/m^2 (mg/dose)	
	Morning	Evening
0.55-0.69	10	10
0.70-0.89	20	10
0.90-1.09	20	20
1.10-1.29	25	25
1.30-1.49	30	25
1.50-1.69	35	30
1.70-1.89	35	35
≥1.90	40	40

BSA　Body surface area.

2.7.3.5　効果の持続及び耐薬性

2.7.3.5.1　SPRINT 試験第 II 相パート層 1

曝露期間

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 におけるセルメチニブの総投与期間の中央値は 2.2 年（801.50 日）、実投与期間の中央値は 2.0 年（721.50 日）であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table11.3.1.1 を参照）。DCO 時点での曝露期間の最大値は約 2.8 年（1,022 日）であった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、50 例全例で 1 回以上の休薬があった。総投与期間と実投与期間との差は小さく、ほとんどの患者で休薬期間は投与期間と比較して概して短かった。セルメチニブの減量に至った有害事象が 12 例（24.0%）に認められた。セルメチニブの投与中止に至った有害事象が 6 例（12.0%）に認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.2.1 を参照）。有害事象により 1 回以上減量した 12 例中 4 例で 2 回目の減量が行われた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.3 を参照）。

腫瘍増殖に対する減量及び休薬の影響

以下の患者について、標的 PN 増殖率を図示し、グラフによる経時的解析を実施した。

1　2 回減量した患者（4/50 例）

2　1 回減量した患者（8/50 例）

3　減量せずに、2 回（連続又は非連続）の評価間に合計で 28 日以上の休薬（6/50 例）又は 28 日未満の休薬（32/50 例）があった患者

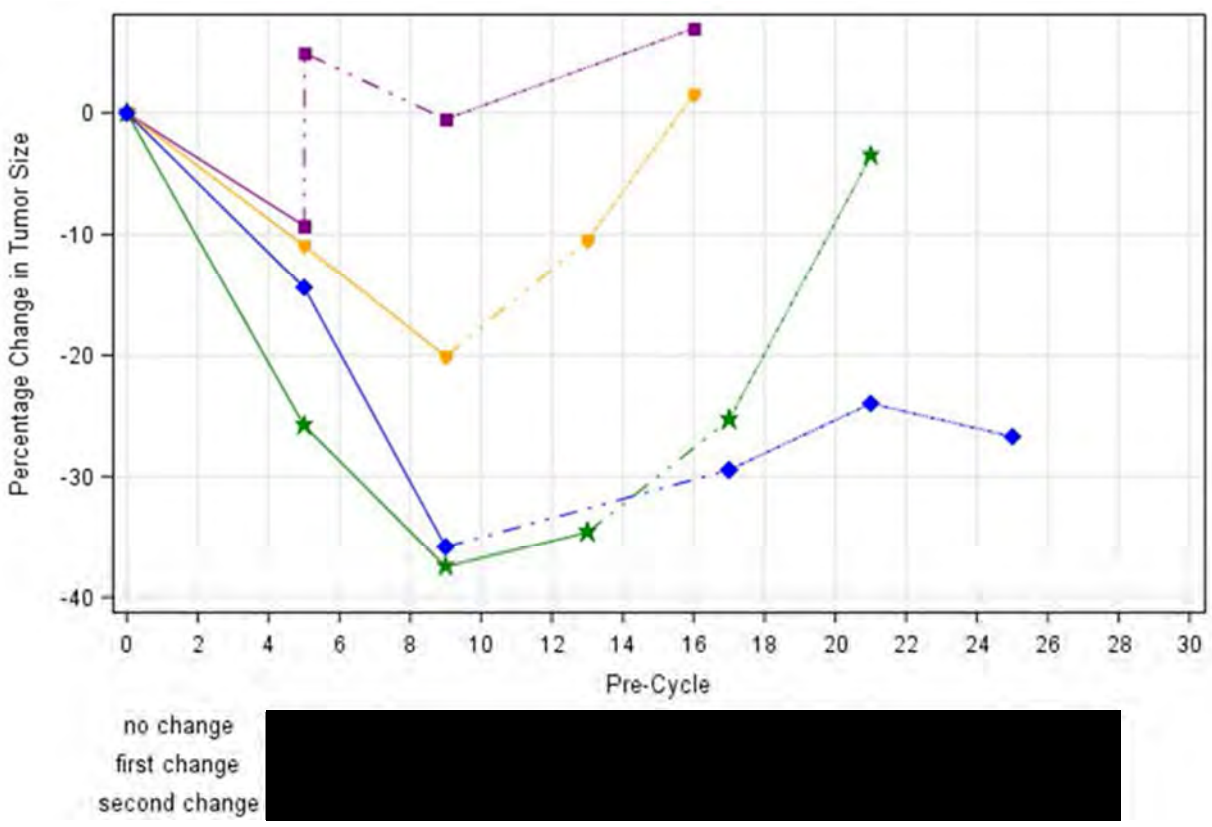
28 日という期間は、4 サイクルの投与期間中に投与されなかった期間が 25%（1 サイクル）を閾値として選択したものであり、腫瘍容積に影響を及ぼす可能性があると考えた。

1　2 回減量した患者（4/50 例）：
減量を実施する前に、4 例で腫瘍容積の減少が認められた。しかし、1 回目又は 2 回目の減量後に PN 腫瘍容積が増加し、奏効／効果が制限された（図 34）。したがって、この限られたデータセットで認められた時間的関係に基づき、2 段階の減量が有効性に影響を及ぼしたと考えられる。

2　1 回減量した患者（8/50 例）：
3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、及び [redacted]）では、減量後に腫瘍容積が増加したが、このうち 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は長期休薬（合計 28 日超）も行っていた。一部の患者では、長期休薬（図 35 で丸で示す）及び／又は減量により、腫瘍容積の変化の傾きが変わると考えられる。

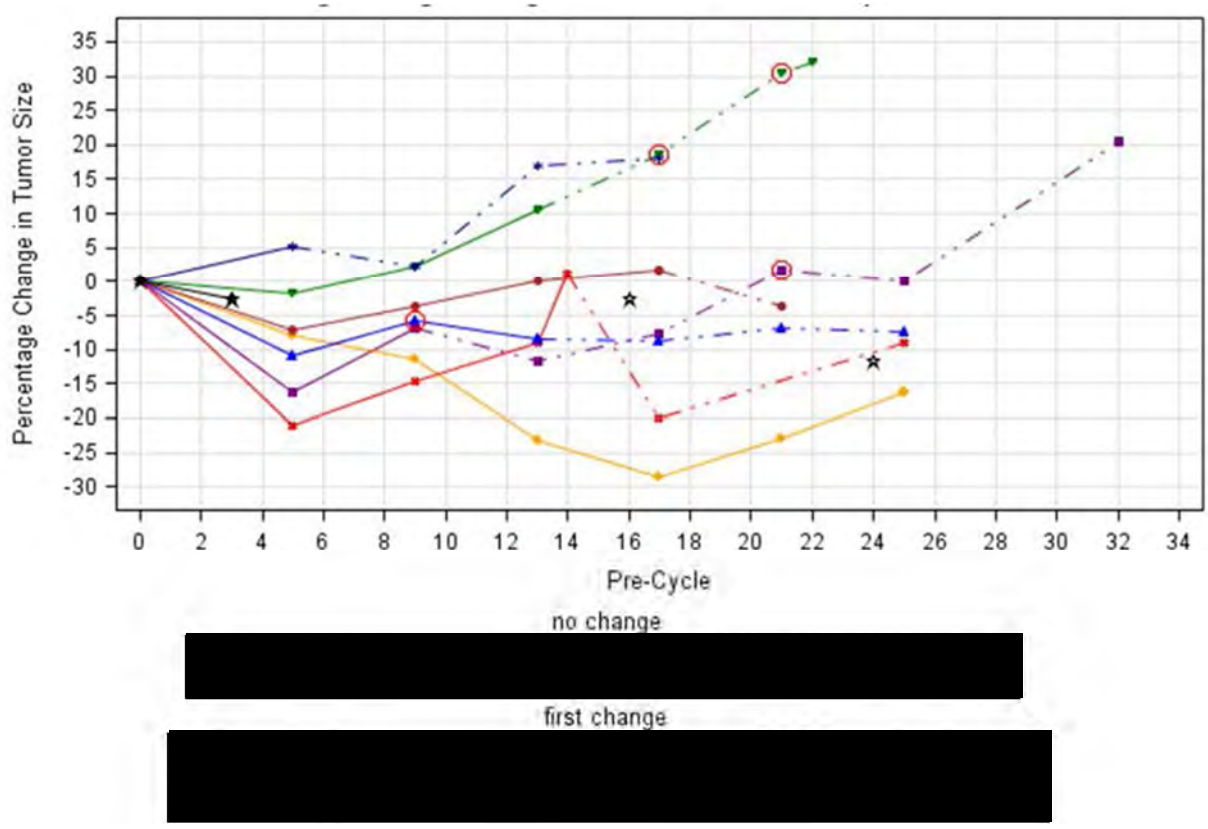
3　減量せずに、2 回の評価間に合計で 28 日以上の休薬（6/50 例）又は 28 日未満の休薬（32/50 例）があった患者：ほとんどの患者において、全体的に PN 腫瘍容積が減少する傾向が認められた（図 36 及び図 37）。

図 34　2 回減量した患者における標的 PN 増殖率：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



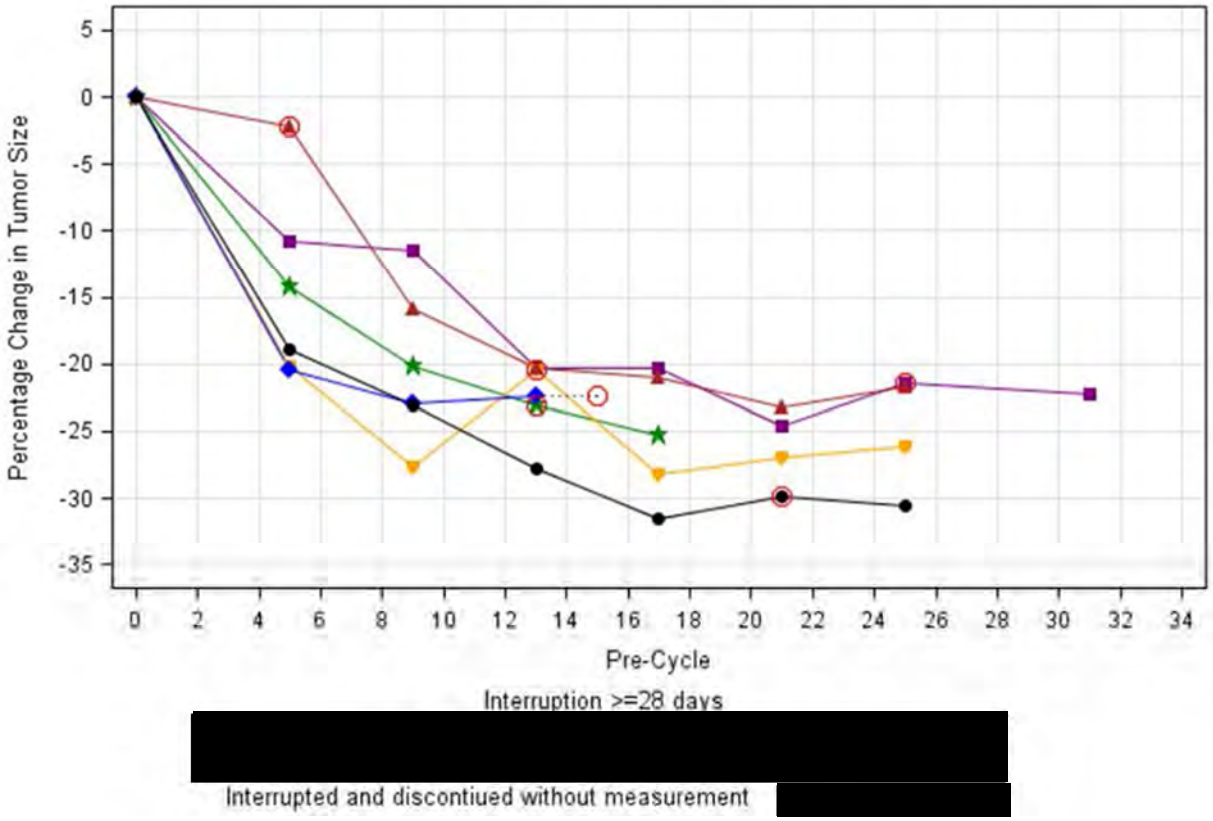
FAS　Full Analysis Set; PN　Plexiform neurofibroma.
Data cut-off: 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT015a から引用

図 35　　1 回減量した患者における標的 PN 増殖率：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（FAS）



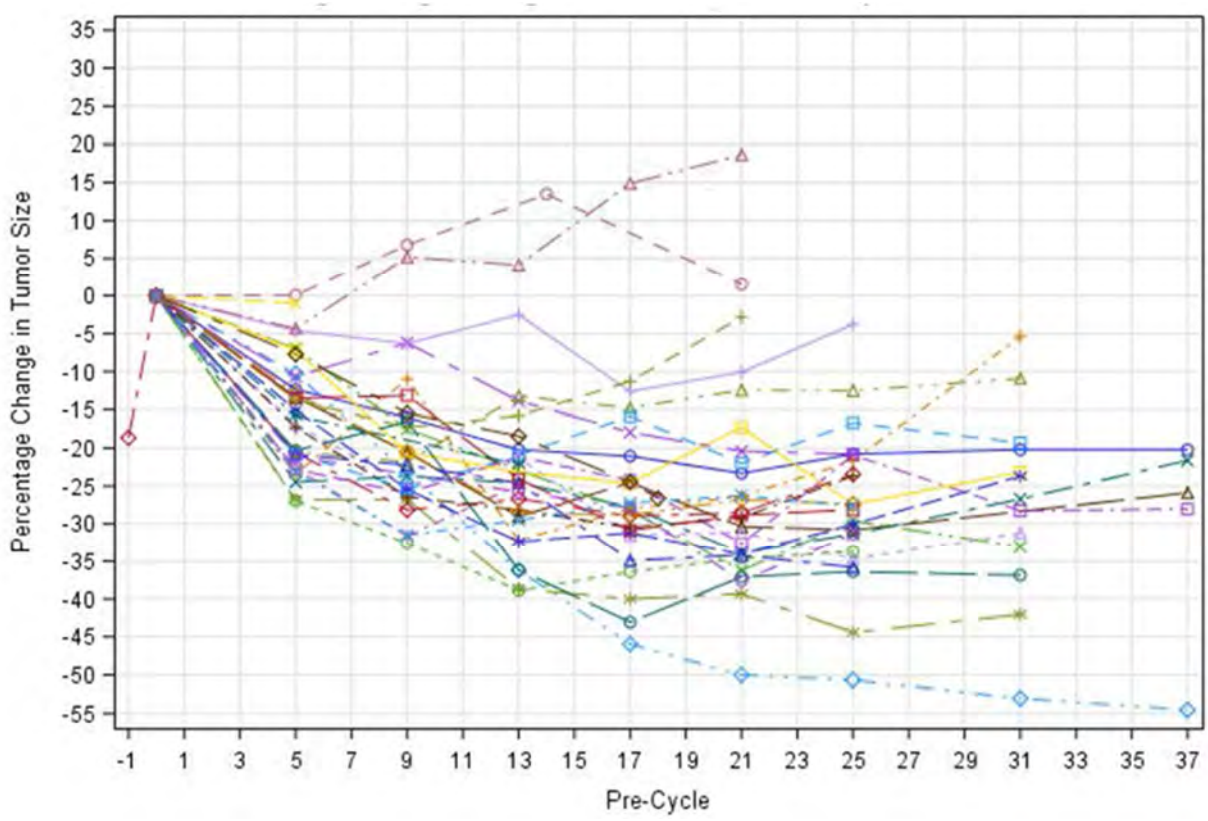
Prolonged (ie, >28 days) cumulative dose interruptions denoted by circles.
FAS　Full Analysis Set; PN　Plexiform neurofibroma.
Data cut-off: 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT015b から引用

図 36　　腫瘍評価期間中に減量せずに 2 回の評価間に合計 28 日以上の休薬があった患者における標的 PN 増殖率：SPRINT 試験第 II 相パート層 1



FAS　Full Analysis Set; PN　Plexiform neurofibroma.
Data cut-off: 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT015c から引用

図 37　　腫瘍評価期間中に減量せずに 2 回の評価間に合計 28 日未満の休薬があった患者における標的 PN 増殖率（FAS）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1



FAS　Full Analysis Set; PN　Plexiform neurofibroma.
Data cut-off: 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT015d から引用

要約すると、この限定されたデータセットに基づいて確固たる結論を導くことは困難であるが、2 回減量した患者又は長期休薬に加えて 1 回減量した患者において腫瘍容積の増加が認められた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、セルメチニブ投与を長期間継続した患者の割合を表 25 に要約する。患者の大半（66.0%）は、セルメチニブ投与を 24 カ月超継続した。

表 25　　セルメチニブ投与期間別の例数（%）：SPRINT 試験第 II 相パート層 1（安全性解析対象集団）

Total exposure (months)	SPRINT Phase II Stratum 1, Selumetinib (N=50) n (%)
<12	6 (12.0)
≥12 to ≤24	11 (22.0)
>24 to ≤36	33 (66.0)
>36 to ≤48	0

One month=28 days.

Data cut-off: 29 June 2018
Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.2.1.1 から引用

奏効の持続性

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、DoR 中央値は未到達であった。奏効が認められた 33 例中 32 例に対して、奏効が確認された時点から 12 カ月以上の追跡調査を実施していた（2.7.3.3.2.2.2 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%、16 サイクル以降も奏効が持続している確率は 96.2%と推定された。1 例（被験者番号 [redacted]）は、pre-Cycle 21 に PR が認められ、その後、DCO 前の最終来院である pre-Cycle 25 に確定された（臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。ほとんどの患者で最良効果が得られた時点（主に pre-Cycle 17、21、又は 25）以降は腫瘍容積の減少が維持され、その後の腫瘍容積の増加又は減少は最小限であった。1 例（被験者番号 [redacted]）は腫瘍容積の減少が認められた後も減少し続けたため、pre-Cycle 37 の最終来院時が最良効果であった（臨床概要 2.7.3.6 項を参照）。DoR が 12 カ月以上であった患者は 29 例であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.2 を参照）。DCO 前の最終評価時に、29 例中 24 例は確定 PR、3 例は SD であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.6.1 を参照）。残りの 2 例は、いずれも病勢進行のために治験薬投与を中止した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、セルメチニブ投与を中止した 1 例がコンパッショネートユースプログラムによりセルメチニブを再投与された。IPR 評価会議で治験担当医師によって、この患者は再投与により奏効が認められていると説明された。

2.7.3.5.2 SPRINT 試験第 I 相パート

曝露期間

SPRINT 試験第 I 相パートにおけるセルメチニブ総投与期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の約 2 倍の 4.4 年（1,606 日）であり（2.7.3.3.1.1.2 項を参照）、実投与期間の中央値は約 4.1 年（1,488 日）であった（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.3.1.1 を参照）。曝露期間の最大値は約 5.5 年（1,995 日）であった。この期間は、Dombi らが 2016 年 1 月 4 日に DCO して報告した期間の 1.3 倍であった（Dombi et al 2016）。

24 例全例で 1 回以上の休薬があった。総投与期間と実投与期間との差は小さく、ほとんどの患者で休薬期間は投与期間と比較して概して短かった。セルメチニブの減量に至った有害事象は 50.0%の患者に認められた。セルメチニブの投与中止に至った有害事象は 12.5%の患者に認められた（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.3.2.1.1 を参照）。

SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、セルメチニブ投与を長期間継続した患者の割合を表 26 に要約する。患者の大半は、セルメチニブ投与を 48 カ月超継続した。

表 26 セルメチニブ投与期間別の例数（%）：SPRINT 試験第 I 相パート（安全性解析対象集団）

Total exposure (months)	SPRINT Phase I, selumetinib Total (N=24) n (%)
<12	1 (4.2%)
≥12 to ≤24	1 (4.2%)

表 26　セルメチニブ投与期間別の例数（%）：SPRINT 試験第 I 相パート（安全性解析対象集団）

Total exposure (months)	SPRINT Phase I, selumetinib Total (N=24) n (%)
>24 to ≤36	3 (12.5%)
>36 to ≤48	2 (8.3%)
>48 to ≤60	12 (50.0%)
>60	5 (20.8%)

One month=30.4375 days.
Data cut-off: 29 June 2018.
Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.2.1.1 から引用

奏効の持続性

SPRINT 試験第 I 相パートの DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、奏効が確認された全ての患者に対して奏効が確認された時点から 16 カ月間以上の追跡調査を実施していた。奏効が確認された時点からの追跡調査期間は 18～65 サイクルであった（2.7.3.3.2.2.2 項を参照）。奏効が確認された時点からの DoR 中央値は未到達であった。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。奏効が認められた 16 例全例が、奏効が確認された時点から 16 サイクル以降も奏効が持続していた。セルメチニブ投与を 4 年以上受けた 13 例の DoR は 1.4～5.3 年であった（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 7.1.4 項を参照）。

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.3.6　臨床的有効性　付録
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
2.7.3.6　各患者の Individual Patient Review における経過の要約 4
2.7.3.6.1　[redacted]（[redacted]）の患者 4
被験者番号 [redacted] 4
被験者番号 [redacted] 5
被験者番号 [redacted] 5
被験者番号 [redacted] 6
被験者番号 [redacted] 7
被験者番号 [redacted] 8
被験者番号 [redacted] 8
被験者番号 [redacted] 9
被験者番号 [redacted] 10
被験者番号 [redacted] 11
被験者番号 [redacted] 12
被験者番号 [redacted] 12
被験者番号 [redacted] 13
被験者番号 [redacted] 15
被験者番号 [redacted] 15
被験者番号 [redacted] 16
被験者番号 [redacted] 17
被験者番号 [redacted] 18
被験者番号 [redacted] 19
被験者番号 [redacted] 20
被験者番号 [redacted] 21
被験者番号 [redacted] 22
被験者番号 [redacted] 23
被験者番号 [redacted] 23
被験者番号 [redacted] 24
被験者番号 [redacted] 25
被験者番号 [redacted] 26

2.7.3.6.2 [redacted]の患者 27
被験者番号 [redacted] 27
被験者番号 [redacted] 28
被験者番号 [redacted] 28
被験者番号 [redacted] 29
被験者番号 [redacted] 30
被験者番号 [redacted] 31
被験者番号 [redacted] 32
被験者番号 [redacted] 33
被験者番号 [redacted] 34
被験者番号 [redacted] 35
2.7.3.6.3 [redacted]の患者 35
被験者番号 [redacted] 35
被験者番号 [redacted] 36
被験者番号 [redacted] 37
被験者番号 [redacted] 37
被験者番号 [redacted] 38
被験者番号 [redacted] 39
被験者番号 [redacted] 39
被験者番号 [redacted] 41
被験者番号 [redacted] 41
被験者番号 [redacted] 42
2.7.3.6.4 [redacted]（[redacted]）の患者 43
被験者番号 [redacted] 43
被験者番号 [redacted] 43
被験者番号 [redacted] 44

2.7.3.6　　各患者の Individual Patient Review における経過の要約

治験担当医師は 35/50 例（70.0%）で臨床的ベネフィットが得られたと判断した（第 5 部 3.5.2.3 項の Individual Patient Review を参照）。このうち、28 例の BOR は確定 PR（PN 腫瘍容積の変化の範囲：-20.78%～-54.54%）、4 例の BOR は未確定 PR（PN 腫瘍容積の変化の範囲：-20.09%～-24.46%）、及び 3 例の BOR は SD（PN 腫瘍容積の変化の範囲：-4.35%～-17.29%）であった。治験担当医師は、外観上の変形、疼痛、運動機能（運動の強度、可動域及び可動性の増加）、及び気道機能を含む PN 関連の病的状態（morbidity）の改善を評価した。データベースには記録されていないが、1 例で気管切開カニューレ抜去、3 例で聴覚改善が認められことは、治験担当医師による臨床的ベネフィットの評価で注目すべき点である。これらの患者におけるセルメチニブの忍容性は良好であった。

一方、治験担当医師は 15/50 例（30.0%）で臨床的ベネフィットが得られなかったと判断した。このうち、5 例の BOR は PR（PN 腫瘍容積の変化の範囲：-23.19%～-36.23%）で、5 例全例が確定 PR であった。8 例の BOR は SD（PN 腫瘍容積の変化の範囲：+2.23%～-16.36%）、及び 2 例は評価不能であった。確定 PR のうち、4/5 例が DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.1.1 を参照）。治験担当医師は、腫瘍縮小が持続しているにもかかわらず、病的状態の改善がわずかであった 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）、組入れ時症状が軽度で改善の余地がほとんどない 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）では、DCO 時点で十分なベネフィットが得られていないと判断した。1 例（被験者番号 [redacted]）で外観上の変形及び気道機能に改善が認められたが、重大な毒性がベネフィットを上回っていたため、投与を中止した。

2.7.3.6.1　[redacted]（[redacted]）の患者

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].7 歳の男性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断され、眼窩 PN の切除手術 5 回、並びに tipifarnib（8 カ月）、ピルフェニドン（7 カ月）、サリドマイド（1 カ月）、シロリムス（12 カ月）、及びペグインターフェロン 3 コース（24 カ月、30 カ月、及び 16 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前に多数の外科的及び内科的治療を実施したが、標的 PN は一貫して増殖していた。組入れ 18 カ月以内の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は左眼窩にあり、それに伴い視覚障害、顔面運動機能障害、及び外観上の変形が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 356 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-12.36%、最大変化率は pre-Cycle 21 の-23.31%であった。奏効は 22.1 カ月間持続し、DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 37、腫瘍容積変化率は-20.22%）。Cycle 13 では、口腔外科手術のため 26 日間の休薬があったが、奏効に影響を及ぼすことはなかった。

左側の眼球突出症は投与期間中に改善し、pre-Cycle 5 にはベースライン時の 24 mm から 14 mm（基準値内）に減少した。Pre-Cycle 9 でわずかに増加したが、その後の pre-Cycle 25 及び 37 でも基準値内であった。更に、眼がより大きく開いたようだと患者及び親からの報告があった。眼球突出測定値と画像所見ともに良好であったが、眼球突出測定値の改善と画像所見の奏効時期を関連付けることは困難である。

患者のプライバシー保護のための匿名化の画像処理により突出の一部が不明瞭になったため、写真から外観上の変形の改善を評価することは困難であるが、pre-Cycle 5 の患者の評価は好意的で、腫瘍の外観が改善したと報告があった。その後 pre-Cycle 37 までの各来院時に腫瘍が小さくなったように見えると報告があった。一連の写真は腫脹の減少を示しており、最大変化時（pre-Cycle 21）に最も近い pre-Cycle 25 で最も良く改善していた。外観上の変形の改善が継続して認められた時期は、継続的な画像所見による奏効時期と概ね一致していた。ベースライン時に小児自己報告による PedsQL では機能障害は示されなかったものの、HRQoL 評価では改善が示されたため、これを抗腫瘍効果における変化と関連付けることは困難である。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、悪心、嘔吐、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎、及び疲労であったが、いずれの事象もセルメチニブの減量に至らなかった。インフルエンザ様症候群、並びに悪心及び嘔吐の発現により短期間休薬した。したがって、治験薬の忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].3 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、2 年後に PN と診断された。PN に対し腫瘍減量術 2 回及びペグインターフェロン（2.5 年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は左眼窩にあり、それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の PN 疼痛は 0/10、全般的疼痛は 5/10）、外観上の変形、及び視力喪失が発現していた。患者は治験実施計画書を遵守せず、最初の再ステージング来院前に治験薬投与を中止し、1 サイクルのみの治験薬投与に留まった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].3 歳の男性であった。4 年前に PN を有する NF1 と診断された。組入れ前に、PN に対しペグインターフェロン 1 コース（1 年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は頸部（前部及び後部）及び上腕部（腕神経叢）にあり、それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の PN 疼痛は 3/10、全般的疼痛は 6/10）、外観上の変形、運動機能障害、及び感覚消失が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 1,748 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-24.49%であった。奏効は持続し、最大変化率は pre-Cycle 21 の-33.87%であった。奏効は 30.3 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 37、腫瘍容積変化率は-21.62%）。

患者は 8 歳を超えていたため、NRS-11 及び PII の小児自己報告を実施した。Pre-Cycle 3 のセルメチニブ投与における最初の評価時に全般的疼痛は 10/10 に悪化したが、PN 疼痛に変化は認められなかった。Pre-Cycle 5 から PN 疼痛の改善（1/10）が記録され、その後 pre-Cycle 37 までの全ての来院時において、疼痛による支障は認められなかった。また、全般的疼痛は pre-Cycle 13 以降回復した。患者が PII で評価した疼痛による支障は、ベースライン時に 2/6 で、改善が認められる前の pre-Cycle 3 には 3/6 に悪化したが、その後徐々に改善し、pre-Cycle 25 及び 37 には支障は認められなかった。セルメチニブ投与前はイブプロフェンを使用しており、投与期間中はイブプ

ロフェンを減量し、頓用又は短期間（1～3 日間）イブプロフェン又はアセトアミノフェンを使用したようであった。小児自己報告による GIC は pre-Cycle 3 では不変であり、pre-Cycle 5 以降で腫瘍の疼痛が改善した（pre-Cycle 5 で軽度改善、pre-Cycle 13 で中等度改善、pre-Cycle 25 及び 37 で著明改善）。多数の観点の疼痛評価において pre-Cycle 5 から認められた改善は、画像所見による奏効時期と概ね一致していた。

運動機能では、影響を受けていた左上体四半部の可動域に pre-Cycle 5 の最初の評価から改善（ベースライン時の 649º から 958º に改善）が認められ、その後全ての来院時で改善が認められたが、運動の強度の改善はわずかであった。小児自己報告による PROMIS の身体的機能の上肢では、pre-Cycle 3 に改善が認められ、pre-Cycle 9 及びその後の評価においても改善が認められた。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 5 に患者は左腕をより動かすことができ、妹と取っ組み合いができると報告し、直近の来院時（pre-Cycle 37）には左腕をより動かすことができ、右腕と同様に回転させたり上げたりすることができるようになったと報告した。実際、小児自己報告による GIC の腫瘍関連の病的状態では、pre-Cycle 5 から改善（pre-Cycle 5 で軽度改善、pre-Cycle 13 で中等度改善、pre-Cycle 25 及び 37 で著明改善）と記録されていた。運動機能の改善は、画像所見による奏効時期と概ね一致していた。

一連の写真では、pre-Cycle 5（腫瘍容積変化率は-24.49%）及び pre-Cycle 25 で腫脹及び外観上の変形にわずかな改善が認められた。Pre-Cycle 25 の評価は最大変化時（pre-Cycle 21）に最も近いものであった。腫脹には更に減少が認められ、両腕の左右非対称に改善が認められた。治験担当医師は、外観上の変形にわずかな改善があると判断した。

小児自己報告による PedsQL では、全体的なスコアの増加が認められ、身体的機能及び感情の機能で最も明らかで、pre-Cycle 5 以降増加が認められ、pre-Cycle 25 及び 37 で最高スコアであった。小児自己報告では社会的機能で改善は認められなかったが、親代理報告では改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、そう痒症、口内炎、潮紅、疲労、毛髪変色（脱色）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、悪心、嘔吐、腹痛、便秘、及び下痢であった。有害事象による治験薬の減量はなかったが、一時的な休薬は認められた。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].8 歳の男性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。PN に対し、ペグインターフェロン 4 コース（9 カ月、1 年、5 カ月、及び 2 カ月）及びサリドマイド 1 コース（5 カ月）による治療を受けた。患者は組入れ前の 2 カ月間にインターフェロンによる治療を受けていなかった。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は左後頸部（頸部傍脊椎）にあり、それに伴い外観上の変形が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 224 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は pre-Cycle 9 で-20.54%、最大変化率は pre-Cycle 25 の-30.80%であった。Pre-Cycle 31 でわずかな再増殖が認められた（ベースラインからの腫瘍容積変化率は-22.69%）が、DCO 前の直近（pre-Cycle 37）の MRI では-25.89%であった。奏効は 25.2 カ月間持続した。患者は扁桃摘出術を受けたため（Cycle 28）、pre-Cycle 31 の MRI 前の 19 日間休薬した。セルメチニブの短期間の休薬は複数回あったが、減量はなかった。

小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 5、25、及び 37 に PN 関連の病的状態は著明改善であった。ただし、pre-Cycle 9 でわずかに悪化（不変）、pre-Cycle 13 で PN 関連の病的状態が中等度改善であった。また、患者は pre-Cycle 5 及びその後の各来院時に腫瘍が小さくなったと報告した。一連の写真では、pre-Cycle 9 に PN の腫脹の減少及び色素沈着の改善が示され（腫瘍容積変化率は-20.54%）、pre-Cycle 25（最大変化時）に腫脹が更に減少した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、毛髪変色（脱色）、爪囲炎、頭痛、羞明、激越、悪心、嘔吐、鼓腸、及び便秘であった。全体として、セルメチニブの忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted] 歳の女性であった。4 年前に PN を有する NF1 と診断され、サリドマイド（4 カ月）、イマチニブ（6 カ月）、ペグインターフェロン 2 コース（6 カ月及び 1 年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前、標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は頭頸部にあり、それに伴い外観上の変形、気道機能障害、及び視力障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 478 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-22.8%、最大変化率は pre-Cycle 21 の-32.64%であった。奏効は 29.3 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 37、腫瘍容積変化率は-28.03%）。咳嗽、爪囲炎、及びインフルエンザ様疾患の発現によりセルメチニブの休薬はあったが、減量には至らなかった。

Pre-Cycle 5 及びその後の各来院時に FEV1 の改善が認められた。ベースライン時の FEV1 は予測値の 75%であり、pre-Cycle 5 では 93%に上昇し、その差は 12%超であった。その後 pre-Cycle 9 では 106%、pre-Cycle 13 では 131%、pre-Cycle 25 では 120%、及び pre-Cycle 37 では 102%に上昇した。試験組入れ時に睡眠障害（ベースライン時の AHI は 1.8）が認められ、pre-Cycle 13 及び 25 においても睡眠障害が認められた。肺機能の改善は画像所見の奏効と概ね一致しており、時間的にも概ね一致していた。

親代理報告による GIC では、pre-Cycle 5 から改善し続けていることが示された（軽度改善の後、pre-Cycle 9 及び 13 に中等度改善、pre-Cycle 25 及び 37 に著明改善）。患者の平衡感覚と聴覚はより良好になり、同年代の友人と一緒に走り回れるようになったと報告があった。これらの臨床的改善は主に、PN 腫瘍容積減少が記録されたときと画像所見の奏効と関連する症状の変化が現れたときの GIC（pre-Cycle 5 以降）における報告から判断されたものであるため、臨床的改善の時期を正確に把握することは困難である。

投与期間中、患者の親は患者の眼が少し大きく開き、少しよく見えるようになったこと、及び腫瘍の縮小により外観が改善したことを報告した。匿名化の画像処理により、開いた眼を確認することはできないが、pre-Cycle 5 及びその後の一連の写真では、患者の頭頸部腫瘍にわずかな縮小が示されている。

親代理報告による PedsQL では、pre-Cycle 3 から各ドメインの改善を示し、その後は pre-Cycle 37 までの各来院時に改善を認めた。

セルメチニブとの関連関連性ありと判断された有害事象は、発疹、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症、粘膜炎、毛髪の脱色及び菲薄化、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、爪囲炎、悪心、嘔吐、胃痛、並びに下痢であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者はDCO時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に1[redacted].5歳の男性であった。乳児期にNF1と診断され、4年後にPNと診断された。20[redacted]年に切除手術を受けた。組入れ前の標的PN増殖に関する情報は得られなかった。標的PNは両側の後頸部傍脊椎領域にあり、それに伴い運動麻痺及び可動域減少が発現していた。ベースライン時の標的PN腫瘍容積は220 mLであった。

最初、PN増殖は緩徐であり、標的PN腫瘍容積の最大変化率はpre-Cycle 5の-16.36%であったが、Cycle 1（5日間）及びCycle 6（不眠の結果Cycle 7に減量に至った13日間）の休薬、並びにCycle 20に手術待機期間の43日間の休薬があり、忍容性は良好には満たなかった。Pre-Cycle 9の標的PN腫瘍容積の変化率は-6.82%であり、pre-Cycle 13では-11.82%に改善したものの、pre-Cycle 21までに+1.82%になった。Pre-Cycle 25には腫瘍容積はベースライン時の220 mLに戻った。ベースライン時に進行性PNが確認されず、投与期間中に奏効が認められなかったため、治験実施計画書に従い、2年後に治験薬投与を中止した。限定的な効果において休薬が何らかの影響を及ぼした可能性がある。

可動域における運動機能は、影響を受けていた両側上体四半部で、pre-Cycle 5に数値上の改善（ベースライン時の1,853º から1,920º に改善）が認められ、その後全ての測定値はベースラインより良好であったが、臨床的に意義のある変化ではなかった。同じ体四半部の運動の強度に大きな変化はなかったが、pre-Cycle 9では運動の強度が減少した。小児自己報告によるPROMISでは、上肢の機能に変化は認められなかった（ベースライン時は基準値内）が、各来院時に可動性のスコアに改善が認められた。改善はわずかであり、画像所見の変化と関連付けることは困難であった。投与期間全体で小児自己報告によるPedsQLは全てのドメインが改善した。小児自己報告によるGICでは不変であった。可動域及びPedsQLの改善はpre-Cycle 5の評価と概ね一致するが、わずかな改善であった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、悪心、嘔吐、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、爪囲炎、脱毛症（毛髪菲薄化）、鼻出血、及び頭痛であった。爪囲炎による休薬を除き、セルメチニブの用量変更に至った有害事象はなかった。無症候性の左室駆出率低下が認められたが、セルメチニブの用量変更には至らなかった。

治験担当医師は、患者に標的PNに関する臨床的ベネフィットは認められず、リスクも受けなかったと判断した（非標的PN縮小により脊髄圧迫のリスクは減少した）。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted].9歳の男性であった。[redacted].4年前の乳児期にPNを有するNF1と診断された。[redacted]歳に満たないとき、両側視路神経膠腫に対し12カ月の化学療法を受けた。PN腫瘍減量術後、多くの外科的修復術を受けた。更に、PNに対しペグインターフェロン1コース（1年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的PN増殖率は20%以上であり、進行性PNと判定された。標的PNは顔面左側の外耳道内及び眼窩にあった。ベースライン時の標的PN腫瘍

容積は 295 mL であり、それに伴い疼痛、外観上の変形、視覚障害、顔面運動機能障害、及び言語障害が発現していた。PN 関連の病的状態は、疼痛、外観上の変形、及び視覚障害であった。

Pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ（標的 PN 腫瘍容積の変化率は-26.78%）、最大変化率は pre-Cycle 25 の-44.41%であった。奏効は 24.4 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-42.03%）。

患者の年齢より、投与期間中の疼痛は親代理報告のみで評価した。ベースライン時の親代理報告による PII スコアは 0.5/6 で、疼痛による支障は軽度であり、pre-Cycle 5 及びその後全ての来院時に 0 に改善し、疼痛による支障はなかった。これは GIC で裏付けられ、PN 関連の病的状態が pre-Cycle 5 では軽度改善、pre-Cycle 9 及び 13 では中等度改善、pre-Cycle 25 では著明改善であった。画像所見の奏効は pre-Cycle 5 から認められ、pre-Cycle 25 まで更に改善が認められた。これは GIC の改善と概ね一致している。

ベースライン時の眼球突出測定は正常であり視力に変化はなかったため、視力への影響を判断することは困難であった。

写真では腫脹の減少がわずかに認められたが、投与期間中の外観上の変形は明らかであった（匿名化の画像処理により眼窩は不明瞭であった）。Pre-Cycle 5 に腫脹の減少が認められた（腫瘍容積変化率は-26.78%）が、匿名化の画像処理による pre-Cycle 25 の写真では十分に評価することは困難であった（pre-Cycle 25 は最大変化時であった）。親は pre-Cycle 5 から眼がより大きく開いたと報告し、pre-Cycle 9 からよだれが減少したと報告した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、口内炎、発疹、皮膚乾燥、鼻出血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛、食欲減退、悪心、嘔吐、上腹部痛、下痢、及び静脈炎等であった。有害事象による休薬が 2 回あり、1 回目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静脈炎及び関連性なしと判断された大腸炎、2 回目はセルメチニブとの関連性ありと判断された下痢によるものであった。減量はなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].8 歳の男性であった。組入れ 5 年前に PN を有する NF1 と診断され、イマチニブ 1 コース（8.5 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は前頸部（気道）にあり、それに伴い気道閉塞及び外観上の変形が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 185 mL であった。

セルメチニブ投与により、標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は pre-Cycle 5 で-10.27%であり、緩徐に改善し始め、その後は各来院時に縮小し続け、変化率は pre-Cycle 9 で-23.24%、pre-Cycle 13 で-36.22%、pre-Cycle 17 で-45.95%、pre-Cycle 21 で-50.00%、pre-Cycle 25 で-50.65%、pre-Cycle 31 で-53.53%であった。奏効は 25.9 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 37、腫瘍容積変化率は最大の-54.54%）。Cycle 2 に 11 日間（咽頭炎）及び Cycle 26 に 29 日間（皮膚感染）と複数回の休薬があったが、減量はなかった。

FEV1 の上昇が pre-Cycle 5（+13.8%）、pre-Cycle 13（+17.8%）、及び pre-Cycle 25（+19.0%）で記録され、気道機能の改善が認められた。AHI は、ベースライン時及び pre-Cycle 13 の評価時

に正常（0.3）であった。肺機能の改善は画像所見の奏効時期と関連性があったが、pre-Cycle 5 の FEV1 の改善率（%）は腫瘍縮小の程度よりも大きかった。

患者及び親も外観上の変形の改善に対し、肯定的に報告をした。患者は、pre-Cycle 25 に PN は見えにくくなったと報告し、pre-Cycle 37 には外観が大きかったが今ではほとんど見えなくなったと報告した。親は、pre-Cycle 9 にサイズが小さくなったことと、友人がサイズが小さくなったと話していたことを報告した。Pre-Cycle 13 には患者の頸部について他者に質問されることはなくなり、pre-Cycle 37 には肉眼で確認できなくなった。一連の写真では、pre-Cycle 9 に頸部の腫脹は減少（腫瘍容積変化率は-23.14%）し、pre-Cycle 25 には腫脹の減少により正常な外形の確認がより容易になった。最良効果は pre-Cycle 37 であったが、この時点に一致する写真は得られなかった。

小児自己報告による GIC において、PN 関連の病的状態は pre-Cycle 9 で軽度改善であり、pre-Cycle 13、25 及び 37 で中等度改善であった。外観の改善時期は奏効時期と関連性があり、他者には腫瘍が見えなくなった pre-Cycle 37 に MRI で最大の縮小が認められた。

疼痛は PN 関連の病的状態と判断されなかった。ベースライン時、患者の選択による NRS-11 の腫瘍疼痛（後頭部）強度は 3/10、全般的疼痛は 6/10 であった。患者の選択による腫瘍疼痛強度は、pre-Cycle 5、9、及び 13 では 1/10 に減少し、pre-Cycle 25 及び 37 では完全になくなった。全般的疼痛は評価ごとに変動したが、pre-Cycle 5 を除く全ての来院時にベースラインからの改善が認められた。Pre-Cycle 5 では、小児自己報告による GIC での報告のとおり、頭痛、耳痛、頸部痛、及び胃痛を発現した。小児自己報告による PedsQL の合計スコアも pre-Cycle 5 に悪化を示した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、脱毛症（毛髪菲薄化）、不眠症、疲労、易刺激性、浮動性めまい、爪囲炎、悪心、嘔吐、腹痛、及び下痢であった。セルメチニブの忍容性は概ね良好で、休薬はあったが減量はなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].2 歳の女性であった。[redacted] 歳頃に PN を有する NF1 と診断され、視路神経膠腫が認められた。インターフェロン 1 コース（2 年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は左下腿にあり、それに伴い外観上の変形並びに脱力感及び可動域低下を伴う運動機能障害が発現していた。ベースライン時（20[redacted] 年 [redacted] 月）の標的 PN 腫瘍容積は 1,179 mL であった。

セルメチニブ投与により、標的 PN 増殖率は緩徐になったが、絶対的な腫瘍容積の減少は認められなかった。Pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN は増殖し、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 で+0.08%、pre-Cycle 9 では+6.79%であった。これらの期間に治験薬の減量はしていなかった。治験担当医師は、pre-Cycle 9 の数週間後の 20[redacted] 年 [redacted] 月に治験薬投与中止を決定した。1 年後（20[redacted]年 [redacted] 月）の MRI では、標的 PN 腫瘍容積は 1,197 mL とベースライン時と同程度であった。

運動機能は、小児自己報告による運動の強度又は PROMIS の身体的機能において改善は認められなかったが、影響を受けていた左下体四半部の可動域にわずかな改善が認められた（ベースラ

イン時の 498º から pre-Cycle 5 に 542º に改善し、pre-Cycle 9 に 507º に改善）。運動機能障害に変化が認められなかったことは、腫瘍容積に変化が認められなかったことと概ね一致している。

疼痛は治験担当医師により PN 関連の病的状態と判断されなかった。NRS-11 による足関節の疼痛強度はベースライン時に 1/10 であったが、投与期間中には認められなかった。小児自己報告による PII スコアはベースライン時に 0.67/6 であり、投与期間中に疼痛による支障はなかった。小児自己報告による GIC より、pre-Cycle 3、5、及び 9 に全般的疼痛は中等度改善であった。疼痛のわずかな改善は、PN 増殖率の低下を反映している可能性があるが、画像所見の奏効との明確な関連付けは困難である。

一連の写真においても改善は認められなかった。小児自己報告による PedsQL では、基本的に変化はなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、口内炎、脱毛症（毛髪菲薄化）、毛髪変色（脱色）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、異常感覚、腹痛、嘔吐、下痢、及び悪心であった。

治験担当医師は、pre-Cycle 9 にセルメチニブ投与を中止し、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].5 歳の女性であった。1 歳未満の乳児期に PN を有する NF1 と診断された。PN に対し、ペグインターフェロン 1 コース（1 年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は顔面及び眼窩の右側にあり、それに伴い外観上の変形、視覚障害、及び顔面運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 111.2 mL であった。

PN 腫瘍容積は、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小（腫瘍容積変化率は-23.47%）を認めた。Pre-Cycle 9 の前に有害事象のため 20 日間の休薬があり、PN 腫瘍容積変化率はベースラインと比較して-10.97%であり、再増殖が認められた。Pre-Cycle 13 では良好な縮小（変化率も最大の-32.19%）が認められ、奏効は 16.9 カ月間持続した。しかし、pre-Cycle 31 に PN の病勢進行が認められ、ベースライン時と比較して腫瘍容積変化率は-5.40%であったが、最良効果時から+39.5%増加し、治験薬投与を中止した。PN の病勢進行に説明がつく長期休薬又は減量はなかった。

ベースライン時、患者は右眼の視力がなく、緑内障及び羞明を有していた。ベースライン時には測定されなかったが、pre-Cycle 5 及び 9 に右眼に認められた眼球突出症に変化はなかった。右顔面の外観上の変形の一連の写真では、pre-Cycle 5 に腫脹のわずかな減少が認められ（腫瘍容積変化率の-23.47%と概ね一致）、pre-Cycle 13（最良効果時）及び pre-Cycle 25 にも持続した。患者の年齢より、GIC は親代理報告のみであり、pre-Cycle 5 及びその後の来院時に腫脹が減少したと報告があった。GIC では、pre-Cycle 5 に PN 関連の病的状態の軽度改善が認められたが、pre-Cycle 13（画像所見の最大奏効時）では、病的状態は軽度悪化と報告された。PN 関連の病的状態の変化は、来院ごとにばらつきがあり、傾向は画像所見の奏効と関連性はなかった。

親代理報告による PedsQL では、ベースライン時に特に社会的機能に関して支障があったが、改善は認められなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、皮膚炎、そう痒症、湿疹（白斑）、毛包炎、眼乾燥、毛髪変色（脱色）及び脱毛症（毛髪菲薄化）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、洞性頻脈、疲労、頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、並びに下痢であった。

皮膚炎及びそう痒症により休薬した。無症候性の左室駆出率低下が認められたが、基準値内であり、セルメチニブの用量変更には至らなかった。

治験担当医師は、病勢進行により最終的には投与中止したが、外観上の変形の改善により患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に1[redacted].3 歳の男性であった。12 年前に PN と診断され、12 カ月間のペグインターフェロンによる治療及び 2 回の切除手術を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は病理学的に確認された孤立性結節性腫瘍であり、左腰仙部神経叢にあった。それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の標的 PN 関連疼痛は 6/10）、運動機能障害、及び膀胱機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 227 mL であった。

最初、PN 増殖は緩徐であり、PN 腫瘍容積の最大変化率は pre-Cycle 5 の-1.76%であったが、無症状の Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の毒性により Cycle 9 にセルメチニブを減量し、pre-Cycle 13 には PN 腫瘍容積変化率は+10.57%に増加した。Pre-Cycle 17 に 2 回目の減量があり、PN 腫瘍容積変化率は+18.50%でありベースラインより増加した。Pre-Cycle 21 では PN 増殖の変化率は+30.40%であり、病勢進行の閾値を超えていた。

投与期間中に、NRS-11 により pre-Cycle 3 から疼痛の改善が認められた（pre-Cycle 3 では 0 であり、全ての評価時点でベースライン時を下回った）。Pre-Cycle 13 の GIC に関する報告の一部は期待のもてるものであったが、PII の変化はごくわずかであった。ベースライン時に顕著な運動困難を有しており、投与期間中にわずかな運動の強度増加（pre-Cycle 5 以降）及び可動域の増加（pre-Cycle 13 のみ）が認められた。膀胱機能障害はわずかに改善し、夜間排尿は毎晩から 1～2 回／週に減少したが、日中の排尿の頻度は増加した（7～8 回から 8 回超へ増加）。これらの改善は、治験薬投与前に PN 増殖率が 20%以上であったことから、減少には至らないが増殖が緩徐となったことが疼痛に対して十分に良好な効果があることを反映していると考えられた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、疲労、頭痛、チック（顔面）、関節腫脹（足首腫脹）、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、及び腹痛であり、いずれの事象もセルメチニブの用量変更に至らなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断した。また、減量に至った有害事象は治療により消失し、患者に悪影響はなかったと判断した。しかし、患者はセルメチニブ投与中止 6 カ月後に悪性末梢神経鞘腫瘍と診断され、化学療法、切除手術、及び放射線療法による治療を必要とした。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。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted].2 歳の女性であった。6 年前と 3 年前にそれぞれ NF1、PN と診断された。PN に対し、ペグインターフェロン及びセレコキシブによる治療を受けた（1 年 2 カ月）。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は左腰仙部神経叢、会陰、直腸周囲、及び膀胱にあり、それに伴い疼痛、外観上の変形、腸管機能障害、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 817 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-6.98%とわずかな減少であった。その後の来院時には段階的な縮小が継続し、最大変化率は pre-Cycle 21 の-36.23%であった。奏効は 18.4 カ月間持続した。Cycle 23 で 78 日間の休薬（齲歯に関連する処置のため）があり、その後の MRI でわずかな再増殖（ベースライン時と比較して腫瘍容積変化率は-29.62%を維持）が認められたが、DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-33.05%）。

親代理報告による PII スコアはベースライン時に 3/6 であり、pre-Cycle 13 にのみ改善が認められ（0.67）、pre-Cycle 25 にベースライン時のスコアである 3 に戻った。親代理報告による GIC では、最初に腫瘍の疼痛の悪化（pre-Cycle 3 及び 5）が報告され、その後の来院時に改善が認められた（pre-Cycle 9 で軽度改善、pre-Cycle 13 で著明改善、pre-Cycle 25 で中等度改善）。患者はベースライン時にイブプロフェン及びガバペンチンを必要時に使用しており、変更はなかった。Pre-Cycle 9 の PII 及び GIC による腫瘍の疼痛の改善時期は、抗腫瘍効果が認められた時期と概ね一致していた。しかし、pre-Cycle 25 の PII は、GIC 又は抗腫瘍効果との関連性は認められず、患者は非常に活動的であったという親代理報告の解釈は困難である。

左下体四半部の運動機能は pre-Cycle 25 で可動域のみわずかに改善したが、それ以前では変化は認められなかった。影響を受けていた体四半部の運動の強度及び親代理報告による PROMIS の身体的機能の下肢では、pre-Cycle 25 に悪化が認められた。親代理報告による GIC では、pre-Cycle 5 及びその後の各来院時に腫瘍関連の病的状態の改善が認められた。親代理報告では pre-Cycle 13 及び 25 で患者はより活動的であったが、全体的に運動機能の変化はわずかであった。画像所見の奏効との関連性は認められなかった。

膀胱機能障害は pre-Cycle 5 及びその後の評価から改善し、画像所見の奏効と概ね一致した。腸管機能障害は腸管／膀胱に関する質問票の 3 項目の質問で評価したが、これらの項目は正常であり、投与期間中に変化は認められなかった。

患者のプライバシー保護のための匿名化の画像処理により、一連の写真では外観上の変形の変化を正しく評価することは困難であった。親は pre-Cycle 5 に腫瘍はほとんど見えないと報告し、その時点の画像所見の腫瘍の変化は-6.98%でわずかであった。

親代理報告による PedsQL では、ベースライン時に障害（合計スコア 51.09）が認められ、身体的機能及び感情の機能でスコアが特に低かった。Pre-Cycle 13 にスコアの増加が認められたが、pre-Cycle 25 でベースライン時のスコアに戻った。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、皮膚乾燥、口内炎、爪囲炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頭痛、疲労、眼痛、悪心、嘔吐、下痢、腹部膨満感、及び腹痛であった。短期間の休薬の回数は多かったが、減量はなく、全体的にセルメチニブの忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断したが、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].3 歳の男性であった。乳児期に NF1 と診断され、翌年に PN と診断された。PN に対し、ペグインターフェロン（1 年）及びシロリムス 2 コース（14 カ月及び 10 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は左腰仙部神経叢、大腿／上肢にあり、それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の腫瘍

疼痛強度 4/10）、外観上の変形、腸管機能障害、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 1,736 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-16.94%であり、その後の来院時も縮小が持続した（pre-Cycle 9 で-24.88%、pre-Cycle 13 で-21.26%、pre-Cycle 17 で-31.51%、pre-Cycle 21 で-31.16%、最大変化率は pre-Cycle 25 の-34.68%であった）。奏効は 20.8 カ月間持続し、DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-31.22%）。

患者は 8 歳を超えていたため、NRS-11 及び PII を実施した。NRS-11 による標的 PN 疼痛強度は、ベースライン時の 4 から pre-Cycle 3 の 2 に改善したが、pre-Cycle 5 に悪化（スコア 5）し、pre-Cycle 9 で 2、pre-Cycle 13 で 0、pre-Cycle 25 で 1 に戻った。小児自己報告による PII スコアは、ベースライン時に 3.5/6 であり、pre-Cycle 3 の 0.5 以降改善し、pre-Cycle 5 では 0.83、pre-Cycle 9 及び 13 では 0、pre-Cycle 25 では 0.5 であった。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 3 で腫瘍の疼痛の改善が認められ、pre-Cycle 3、9、13、及び 25 では著明改善であった。ベースライン時にパラセタモールを必要時に使用しており、投与期間を通じて間欠的疼痛に対する治療薬が必要であった。NRS-11 による疼痛強度、PII、及び GIC において、pre-Cycle 9 から腫瘍の疼痛に明らかな改善が認められ、抗腫瘍効果と概ね一致していた。画像所見の奏効及び症状の両方が持続した。

左下体四半部の運動機能は、pre-Cycle 5 及び 9 に可動域の改善を認め、pre-Cycle 13 及び 25 に運動の強度の改善を認めた。小児自己報告による PROMIS では、pre-Cycle 3 に可動性の改善が認められたが、pre-Cycle 25 に悪化した。しかし、患者は pre-Cycle 5 以降より速く走れるようになり、移動補助具（歩行器／杖）によりよく動き回っていると報告した。小児自己報告による PN 関連の病的状態の GIC は pre-Cycle 3 から改善し、その後の全ての来院時に中等度改善であり、pre-Cycle 9 には著明改善であった。その後の可動域及び運動の強度の機能評価は、画像所見の奏効と概ね一致したが、腫瘍容積の減少のように改善はしなかった。小児自己報告は、親代理報告により補強されており、非常に肯定的で画像所見の奏効の期間中続いていた。

腸管機能障害は腸管／膀胱に関する質問票による 3 項目の質問で評価しており、腸管関連事象の発現件数が減少し、pre-Cycle 9 以降完全に発現がなくなり、改善が認められた。

患者は、pre-Cycle 9 に両脚の腫脹は同様であると報告し、pre-Cycle 13 に片方の膝の腫脹がより小さくなったと報告した。一連の写真において、左脚の腫脹は pre-Cycle 13 に減少（腫瘍容積変化率は-21.26%）し、pre-Cycle 25（最大変化時）には右脚よりもほんのわずかに大きな変化であるものの左脚で更なる改善が認められた。

PedsQL は評価ごとに変動し、一貫した改善は認められなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、斑状丘疹状皮疹、皮膚刺激、皮膚乾燥、口内炎、蜂巣炎、爪囲炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、不眠症、疲労、下痢、及び腹痛であった。短期間の休薬（爪囲炎のため）はあったが、減量はなく、セルメチニブの忍容性は全体的に良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted].1 歳の男性であり、5 年前に PN を有する NF1 と診断された。PN に対する治療歴はなかった。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は前頸部（気道）にあり、縦隔内に伸展していた。それに伴い気道閉塞、呼吸機能障害、及び外観上の変形が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形及び気道機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 492 mL であった。

セルメチニブ投与により標的 PN は緩徐に縮小し、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 で-7.11%、pre-Cycle 9 で-20.53%、pre-Cycle 13 で-23.17%、pre-Cycle 17 で-24.59%であった。Cycle 21 には再増殖が認められたが、腫瘍容積変化率はベースライン時と比較して-17.28%であった。次の来院時は腫瘍容積が減少し、最大変化率は pre-Cycle 25 の-27.44%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-23.17%）、奏効期間は 20.5 カ月であった。投与期間中に休薬又は減量はなかったため、pre-Cycle 21 の再増殖の解釈は困難である。

気道機能の記録で FEV1（ベースラインからの変化率）の上昇が認められたが、臨床的に意義のある変化が認められたのは pre-Cycle 25 のみであった。AHI の評価では、ベースライン時は 0.5、pre-Cycle 13 及び 25 は 1.3 であった。ベースライン値が低く、投与期間中の変化を評価できなかった。小児自己評価による GIC では、PN 関連の病的状態は pre-Cycle 3（中等度改善）、並びに pre-Cycle 5、9、及び 13（著明改善）で改善が認められ、pre-Cycle 25 では中等度改善であった。GIC の改善は腫瘍の縮小開始時点から認められたが、pre-Cycle 25 に認められた肺機能の改善は、画像所見の最大奏効時期と関連性があった。

一連の写真において改善が認められ、pre-Cycle 5（腫瘍容積変化率は-21.26%）には腫瘍はより小さくなり、最大変化時（pre-Cycle 25）には更なる改善が認められ、顔／頸部の外形の確認がより容易になった。患者は pre-Cycle 5 に腫瘍が小さくなり、pre-Cycle 9 により正常に見えるようになったと報告した。

小児自己報告による PedsQL は親代理報告の評価と大きく異なり、小児自己報告はより肯定的で一貫して高いスコアの評価であった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、そう痒症、アトピー性皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、無症候性の駆出率低下、及び便秘であった。セルメチニブの忍容性は良好で、長期休薬及び減量はなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].6 歳の男性であった。13 年前に NF1 と診断され、チロシンキナーゼ阻害薬（PLX3397）1 コース（3 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は後頸部（頸部傍脊椎）、前頸部（気道）、胸部（胸腔内、縦隔、傍脊椎、胸壁）、及び上腕部にあり、それに伴い気道閉塞、外観上の変形、及び運動麻痺が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 671 mL であった。

セルメチニブ投与により標的 PN は緩徐に縮小し、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 で-10.73%、pre-Cycle 9 で-11.48%、pre-Cycle 13 及び 17 で-20.27%であり、最大変化率は pre-Cycle 21 の-24.59%であった。Cycle 21 では 42 日間の休薬（手術のため）があり、奏効に影響を及ぼした可能性があった。わずかに再増殖が認められたが、pre-Cycle 25 ではベースラインと比較して腫瘍容積変化率は-21.46%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-22.21%）、奏効期間は 16.5 カ月であった。

気道機能にわずかな改善が認められたが、最大 FEV1（ベースラインからの変化率）は pre-Cycle 25 の+10.9%であり、臨床的に意義があると考えられる値を下回った。AHI の評価より、ベースライン又は pre-Cycle 13 に睡眠障害は認められなかった。肺機能の改善はわずかであり、画像所見の奏効とは関連性はなかった。

運動機能は、pre-Cycle 13 及び 25 に両側上体四半部の可動域がわずかに改善した。運動の強度に変化は認められず、全体を通して 5 であった。小児自己報告による PROMIS の身体的機能では、pre-Cycle 5 から可動性に改善が認められ、その後の各来院時にも持続していた。小児自己報告による GIC のスコアでは気道機能障害又は運動機能障害を区別することはできず、PN 関連の病的状態は、pre-Cycle 5 では著明改善であり、その後の全ての来院時に持続していた。疼痛は PN 関連の病的状態と判断されなかったが、ベースライン時の標的 PN（上肢）の疼痛強度は 3/10 であった一方で、患者の選択による疼痛（尾骨）は 5/10 であった。Pre-Cycle 5 では両部位で疼痛はなく（0/10）、患者はこの改善を報告した。小児自己報告による PII スコアは、ベースライン時に 1.17/6 であったが、pre-Cycle 3 以降疼痛による支障なく改善した。イブプロフェンはベースライン時と試験期間中に断続的に使用した。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 3 及びその後の全ての来院時に、腫瘍の疼痛は著明改善であった。Pre-Cycle 25 に患者は、疼痛はなく友人とより長く過ごすことができると報告した。疼痛は、抗腫瘍効果が認められるよりわずかに早く改善した。

一連の写真では、外観上の変形は軽度であり、匿名化の画像処理により変化を正確に評価することは困難であった。患者は pre-Cycle 9 に腫瘍が小さくなったと報告し、友人も同様に話していたと報告した。また、親は pre-Cycle 5 で腫瘍の視認性の低下について好意的に報告し、pre-Cycle 9 には腫瘍が見えなくなったと感じ、患者はよりポジティブになり自信をもったことを報告した。

小児自己報告による PedsQL では、感情の機能（pre-Cycle 9 以降）、学校及び社会的機能（pre-Cycle 13 以降）の改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、浮動性めまい、認知障害、失神寸前の状態、嘔吐、及び下痢であった。セルメチニブの忍容性は良好で、長期休薬及び減量は認められなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断したが、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].2 歳の男性であった。13 年前に PN を有する NF1 と診断された。眼窩 PN に対し、切除手術を 2 回受け、シロリムス 1 コース（1 年 10 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は左眼窩にあり、腫瘍容積は小さく（17.3 mL）、外観上の変形が発現していた。

セルメチニブ投与により標的 PN は徐々に縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 で-15.03%、pre-Cycle 9 で-25.43%、pre-Cycle 13 で-32.37%、pre-Cycle 17 で-31.21%、最大変化率は pre-Cycle 21 の-34.10%であった。Cycle 21 に 11 日間の休薬（爪囲炎のため）があり、pre-Cycle 25 の腫瘍容積変化率は-30.06%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており、DCO 前の来院時（pre-Cycle 31）の腫瘍容積変化率は-23.70%であったが、22 日間の休薬（中耳炎のため）により変化率の改善が鈍くなった可能性がある。奏効期間は 22.1 カ月であった。

疼痛は PN 関連の病的状態と判断されなかったが、ベースライン時の標的 PN の疼痛強度は 4/10 であった一方、全体の疼痛強度は 7/10 であった。Pre-Cycle 3 に標的 PN の疼痛強度が 3/10 に減少し、pre-Cycle 5 以降疼痛は認められなかった。小児自己報告による PII 評価は、ベースライン時に疼痛による支障がほとんど報告されなかったため、明確ではなかった。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 3 及びその後の全ての来院時に著明改善であった。

一連の写真では、pre-Cycle 9（腫瘍容積変化率は-25.43%）及び最大変化時（pre-Cycle 21）に最も近い pre-Cycle 25 でわずかな改善が認められており、そのわずかな変化は pre-Cycle 9 及び 13 と同様であった。患者は各来院時に、標的 PN が小さくなったと報告した。Pre-Cycle 13 に抗腫瘍効果と関連して顕著に縮小した PN について、親も腫瘍容積減少に対して好意的に報告していた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、そう痒症、皮膚乾燥、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、爪囲炎、左室駆出率低下（無症候性で基準値内のまま）、眼乾燥、嘔吐、及び下痢であった。セルメチニブの忍容性は良好であり、減量はなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].2 歳の男性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。硬膜外神経線維腫に対する切除手術を受け、イマチニブ 1 コース（12 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は広範囲で、後頸部（頸部傍脊椎）、前頸部（気道）、左顔面及び左外耳道、並びに胸部（胸腔内、縦隔、胸郭、傍脊椎、及び胸壁）にあった。それに伴い疼痛、気道閉塞、呼吸機能障害、言語障害、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。治験担当医師は、疼痛、外観上の変形、気道機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。標的 PN 腫瘍容積は大きく、ベースライン時は 1,630 mL であった。

セルメチニブ投与により標的 PN の縮小が認められ、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 で-20.61%、pre-Cycle 9 で-28.16%、pre-Cycle 13 で-26.69%、最大変化率は pre-Cycle 17 の-28.96%、pre-Cycle 21 では最大変化率と同程度の-28.53%であった。Cycle 21 に 38 日間の休薬（皮膚感染のため）があり、奏効に影響を及ぼした可能性がある（pre-Cycle 25 の腫瘍容積変化率は-23.44%）。Cycle 28 で 20 日間の休薬（不眠症及び霧視のため）があった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており、DCO 前の来院時（pre-Cycle 31）の腫瘍容積変化率は-20.46%であり、奏効期間は 24.8 カ月であった。

Pre-Cycle 13 に FEV1 の数値上の上昇（ベースラインから+15.1%）が認められたが、これはより早期の来院時に FEV1 が悪化した後、年齢／身長で予測される基準値内に回復したことを示している。患者はベースライン時に睡眠障害があり、ベースライン時の AHI は 2.8 と試験期間中の

変化を評価するには低値（5 未満）ではあったものの、投与期間中の pre-Cycle 13 及び 25 での AHI はそれぞれ 1 及び 0.3 であり睡眠障害なしと分類された。FEV1 の変化は画像所見の奏効時期と関連性はなかった。

左上体四半部の運動機能について、運動の強度又は可動域に変化はなかった。親代理報告による PROMIS の身体的機能では、pre-Cycle 5、9、及び 13 に可動性の改善が認められたが、pre-Cycle 25 にはベースライン時に戻った。GIC のスコアでは気道機能障害又は運動機能障害を区別することはできず、また、親代理報告による PN 関連の病的状態の変化は、pre-Cycle 3 では軽度改善、pre-Cycle 5 では中等度改善、pre-Cycle 9 及び 13 では著明改善、pre-Cycle 25 では中等度改善であった。親は各来院時に会話の点で改善していると報告した。

患者は[redacted].2 歳であったため、親代理報告で PII 評価を実施した。ベースライン時に 3.5/6 であり、pre-Cycle 3 で改善（0.17）し、pre-Cycle 5 に支障は認められず、pre-Cycle 9 に 1.0、pre-Cycle 13 に 0.67 であった。Pre-Cycle 25 に疼痛による支障が再び認められた（2.33）が、ベースライン値未満であった。親代理報告による GIC では腫瘍の疼痛に改善が認められた（pre-Cycle 3 に中等度改善、pre-Cycle 25 を含む以降の全ての来院時に著明改善）。親は、オピオイド鎮痛薬の使用が減少し、行動が改善するなど、改善による影響は大きいと報告した。Pre-Cycle 25 の疼痛による支障の悪化と pre-Cycle 25 のわずかな腫瘍の再増殖が概ね一致したことを含め、疼痛の改善は腫瘍容積の減少と広く関連性があった。

一連の写真では、pre-Cycle 5 に色素沈着の明らかな改善（PN 腫瘍容積変化率は-20.61%）が認められ、最大変化時に最も近い時点を含め、腫脹の程度にわずかな減少が認められた。また、親は pre-Cycle 9 に腫瘍の縮小を報告した。

親代理報告による PedsQL は評価ごとに変動し、pre-Cycle 13 で最高スコアであった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、そう痒症、皮膚乾燥、皮膚感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、嘔吐、及び腹痛であった。セルメチニブの忍容性は良好であり、減量はなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].8 歳の男性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。過去に頸部 PN に対し切除手術、組入れ 7 年前に気管切開、脳室腹腔シャント術を受けた。ペグインターフェロン（1 年 2 カ月）、シロリムス（3.5 カ月）、及びイマチニブ（5 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は広範で、両後頸部（頸部傍脊椎）、前頸部（気道）、及び胸部（胸腔内、縦隔内、胸郭、傍脊椎、及び胸壁）にあり、それに伴い気道閉塞、呼吸機能障害、外観上の変形、腸管機能障害、膀胱機能障害、及び運動機能障害が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害、腸管／膀胱機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。標的 PN 腫瘍容積は非常に大きく、ベースライン時は 3,820 mL であった。

セルメチニブ投与により標的 PN は縮小し、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 で-14.24%、pre-Cycle 9 で-20.21%であった。Cycle 9 において 30 日間の休薬があり（整形外科手術のため）、pre-Cycle 13 の腫瘍容積変化率は-23.12%であり、最大変化率は pre-Cycle 17 の-25.24%であった。患者は Grade 4 の皮膚潰瘍及び Grade 3 の骨髄炎が認められたため Cycle 19 に休薬し、3 カ月後に皮膚潰瘍のためにセルメチニブの投与を中止した。

気管切開を受けていたため肺機能検査は実施されなかったが、pre-Cycle 13 の親代理報告による GIC では、気管切開による分泌物が減少していることが示されていた。

運動機能については、pre-Cycle 3 の運動機能の改善を除いて、可動域又は親代理報告による PROMIS の身体的機能に変化は認められなかった。親代理報告による GIC で、各来院時に頭部の動きに改善が認められた。親代理報告による GIC スコアでの PN 関連の病的状態を区別することはできないが、pre-Cycle 5 では軽度改善、pre-Cycle 9 及び 13 では中等度改善であったと判断された。

患者は 8 歳を超えていたが NRS-11 による疼痛の強度及び PII を実施せず、親代理報告で PII を実施し、ベースライン時には 0 であったが試験期間中に悪化した。GIC による腫瘍の疼痛は、pre-Cycle 9 に中等度改善であったことを除き変化はなかった。

一連の写真の変化を十分評価することは、患者の状況及び気管切開のため困難であった。親は、pre-Cycle 5 及び 13 に縮小した腫瘍のサイズについて報告した。

親代理報告による PedsQL の合計スコアは、ベースライン時に著しく低く（34.78）、pre-Cycle 5 にのみ改善した（身体的機能、社会的機能、及び感情の機能は全て改善した）。しかし、pre-Cycle 9 にも社会的機能及び感情の機能に改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、斑状丘疹状皮疹、疲労、体重減少、便秘、鼓腸、及び嘔吐であった。Grade 4 の皮膚潰瘍及び Grade 3 の骨髄炎は入院を要し、セルメチニブ及び身体的不動状態との関連性ありと判断されたが、対症療法及びセルメチニブ投与中止によりいずれも消失した。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められず、有害事象が PN 腫瘍容積の改善を上回ると判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].1 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、3 年後に PN と診断された。過去に胸椎 PN の切除手術を 2 回受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は腰仙部神経叢（両側）にあり、それに伴い疼痛、外観上の変形、膀胱機能障害、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 322 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-20.19%、pre-Cycle 9 に更に縮小し、変化率は-27.64%であった。Cycle 10 に 33.5 日間の休薬（齲歯及び末梢性浮腫のため）があり、わずかな再増殖が認められた（pre-Cycle 13 の腫瘍容積変化率-20.50%）。Pre-Cycle 17 には最大変化率の-28.26%となるまで縮小し、奏効は 19.3 カ月間持続した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 25、腫瘍容積変化率は-26.09%）。

患者は 8 歳未満であったため、疼痛は親代理報告による PII（ベースライン時に 4.17/6）で評価し、pre-Cycle 3（スコア 2.0）、pre-Cycle 5（1.5）及び pre-Cycle 9（0.17）で改善が認められたが、pre-Cycle 13 及び 25（スコア 2.0）では更なる変化はなかった。親代理報告による腫瘍の疼痛の GIC は pre-Cycle 3 から改善し、pre-Cycle 3 に軽度改善、その後、pre-Cycle 5、9、及び 13 に中等度改善であったが、pre-Cycle 25 にはベースラインから変化はなかった。Pre-Cycle 25 では脊椎を屈曲するのに強い疼痛があり、Cycle 28 では脊椎ロッドを挿入したことの報告があった。ベースライン時に装具を必要とする側弯症が認められていた。PII は pre-Cycle 3 から pre-Cycle 9 まで、及び腫瘍の疼痛の GIC は pre-Cycle 13 まで改善が認められ、抗腫瘍効果と概ね一致してい

た。Pre-Cycle 25 では疼痛の改善が認められなかった（腫瘍容積の縮小は持続していた）が、画像所見の奏効及び症状改善はいずれも投与 1 年目において持続した。

運動機能は、pre-Cycle 5 以降運動の強度の改善が認められたが、可動域の改善は認められなかった。Pre-Cycle 5、9、及び 13 に親代理報告による PROMIS では、可動性及び上肢の改善が認められた。PROMIS のスコア及び運動の強度の改善と画像所見の奏効に関連性が認められた。膀胱機能障害は改善が認められなかった。

ベースライン時に外観上の変形の程度はわずかであったことから、一連の写真ではわずかな変化のみが認められた。

親代理報告による PedsQL では、感情の機能（pre-Cycle 3 以降）、身体的及び社会的機能（pre-Cycle 5 以降）で改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、そう痒症、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、食欲不振、関節痛、脱毛症（毛髪菲薄化）、毛髪変色（脱色）、皮膚色素減少、末梢性浮腫、浮動性めまい、悪心、及び腹痛であった。減量はなく、セルメチニブの忍容性は全体的に良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断したが、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].4 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、1 年後に PN と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は腰仙部神経叢（左側）、会陰／直腸周囲／膀胱、及び大腿／上腿にあり、それに伴い疼痛、外観上の変形、膀胱機能障害、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 1,267 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に標的 PN のわずかな縮小（標的 PN 腫瘍容積の変化率は-7.97%）が認められ、pre-Cycle 9 に-11.52%、pre-Cycle 13 に-23.20%であった。標的 PN は更に縮小し、最大変化率は pre-Cycle 17 の-28.49%であった。Pre-Cycle 21 には再増殖が認められたにも関わらず（ベースラインと比較して腫瘍容積変化率は-22.89%）、奏効は 12.2 カ月間持続した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており、直近の来院は pre-Cycle 25 で腫瘍容積変化率が-16.26%であった。Cycle 21 終了時の休薬及びその後の減量の後に更なる腫瘍の再増殖が認められた。

患者は 8 歳未満であったため、疼痛は親代理報告による PII で評価した。ベースライン時に支障はなかったが、pre-Cycle 9 及び 13 では 0.17/10、pre-Cycle 25 では 0.33/10 であった。親代理報告による腫瘍の疼痛の GIC は、pre-Cycle 3 から改善（軽度改善）し、その後 pre-Cycle 9 に著明改善、pre-Cycle 13 及び 25 では軽度改善に戻った。親は pre-Cycle 3 に腫瘍の疼痛はもうないと報告した。ベースライン時の疼痛は、PII 及び GIC を用いて容易に評価できなかったため、画像所見の奏効と関連付けるには十分な精度ではなかった。

運動機能は、pre-Cycle 5 から左下体四半部に運動の強度で改善を示し持続したが、可動域に変化は認められなかった。親代理報告による PROMIS では pre-Cycle 3、9、13、及び 25 に可動性の改善が認められた。親は pre-Cycle 9 から患者が遠くまで歩くことができたと報告した。
Pre-Cycle 13 にも同様の報告をした。運動機能の改善はわずかであり、腫瘍の最大変化率が示される前に認められた。

膀胱機能障害はベースライン時の腫瘍関連の病的状態であったが、患者報告アウトカムの膀胱ドメインでは、ベースライン時に排尿（増加）が軽度な異常として認められ、pre-Cycle 5 に正常化した。その後の評価は全て正常であった。

一連の写真より、腫脹及び色素沈着の両方が pre-Cycle 9 から改善し、pre-Cycle 13 に更に改善した（腫瘍容積変化率は-23.20%）。しかし、pre-Cycle-25 に患者は痩せ衰えており、一連の比較は困難であったが、最良効果は pre-Cycle 17 であった。

親代理報告による PedsQL では、特に身体的機能のドメインにおいて、pre-Cycle 3 以降改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、湿疹、斑状丘疹状皮疹、口内炎、脱毛症（毛髪菲薄化）及び毛髪変色（脱色）、末梢性浮腫、爪囲炎、不眠症、並びに下痢であった。休薬及び減量は皮膚関連の有害事象によるものであった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].4 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、13 年後に PN と診断された。過去に下肢 PN の部分切除手術を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は右下腿及び大腿／上肢にあり、それに伴い疼痛（ベースライン時の NRS-11 疼痛強度 6/10）、外観上の変形、及び可動域低下が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 871 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-20.32%、pre-Cycle 9 に-16.53%、その後 pre-Cycle 13 に-36.17%であった。標的 PN は更に縮小し、最大変化率は pre-Cycle 17 の-43.05%であった。奏効は概ね持続し、pre-Cycle 21 で-37.0%、pre-Cycle 25 で-36.39%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており、直近の腫瘍容積変化率は pre-Cycle 31 の-36.85%であり、奏効期間は 16.7 カ月であった。

NRS-11 による腫瘍疼痛強度（ベースライン時 6/10）は、pre-Cycle 3 に改善（3/10）し、pre-Cycle 5 にわずかに悪化（4/10）し、pre-Cycle 9 に 3/10 に戻った。その後 pre-Cycle 13 に 1/10 に改善し、pre-Cycle 25 に疼痛が認められなくなった。小児自己報告による PII はベースライン時にわずかであった（0.5/6）。小児自己報告による腫瘍の GIC も、pre-Cycle 3 から pre-Cycle 13 まで中等度改善であり、pre-Cycle 25 には著明改善であった。疼痛の改善は、画像所見の奏効時期と関連性がある。

運動機能は、pre-Cycle 9 のみ右下体四半部の可動域の増加を示した。小児自己報告による PROMIS では pre-Cycle 25 に可動性の改善が認められた。患者は pre-Cycle 5 に下腿の柔軟性が増加したと報告し、pre-Cycle 13 には下腿をより良く動かせるようになったと報告した。運動機能の改善はわずかであり、画像所見の奏効時期と関連付けることは困難である。

一連の写真よりわずかな変化のみが認められた。Pre-Cycle 5 に右下腿の腫脹はより減少（腫瘍容積変化率は-20.32%）し、pre-Cycle 13 では右下腿は左下腿よりわずかに大きい程度になった。この所見は pre-Cycle 25 でも同様に認められ、最良効果は pre-Cycle 17 に認められた。
Pre-Cycle 25 に患者は、腫瘍が軟化し小さくなり、親が pre-Cycle 9 に腫瘍が小さくなったと話したと報告し、また、衣服がよりフィットするようになったこと、以降の来院時により自信をもつようになってきたことを報告した。

小児自己報告による PedsQL の身体的機能は pre-Cycle 3 以降改善し、感情の機能、社会的機能、及び学校機能は pre-Cycle 5、9、及び 13 に改善した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、口内炎、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、不眠症、浮動性めまい、腹痛、便秘、嘔吐、及び下痢であった。減量はなく、セルメチニブの忍容性は全体的に良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].2 歳の男性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。過去に頸部 PN の部分切除手術を 2 回、ペグインターフェロン（8 カ月）及びシロリムス（11 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は広範で、左前頸部（気道）、左後頸部（頸部傍脊椎）、腕神経叢、及び前腕にあり、縦隔、胸部傍脊椎及び胸壁を含む胸部に及んでいた。それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の腫瘍疼痛強度は 3/10）、嚥下困難、気道閉塞、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 3,314 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-20.46%、pre-Cycle 9 で-22.93%、pre-Cycle 13 では-22.39%であった。治験薬投与を継続していたが、pre-Cycle 17、21、及び 25 に標的 PN を完全に可視化できず、計画していた解析では使用できない部分的な腫瘍容積を測定した（pre-Cycle 13 はベースライン時の MRI と同じ領域に概ね一致する部分的な腫瘍容積も測定した。なお、これは 1 回のみ許容することを予め定めていた）。DCO 時点で、計画された解析で使用できるデータのみを用いたときの奏効期間は 7.4 カ月であった。

NRS-11 による腫瘍疼痛強度（ベースライン時 3/10）は、pre-Cycle 3 に 1/10 に改善し、pre-Cycle 5 及び 9 に疼痛は認められず、pre-Cycle 13 に 1/10 に戻り、pre-Cycle 25 に再び疼痛は認められなくなった。小児自己報告による PII はベースライン時に 1.17/6 であり、pre-Cycle 3 には 0.33/6 に低下し、その後は疼痛による支障は認められなかった。小児自己報告による腫瘍の疼痛の GIC も、pre-Cycle 3 から改善を示し、pre-Cycle 25 を含む pre-Cycle 3 以降の全ての来院時に著明改善が認められた。ベースライン時に患者はガバペンチン 1 日 3 回を使用していた。投与期間中、ガバペンチンは BID に減量し、その後使用を止めており、実際に患者は pre-Cycle 9 に使用を止めたと報告した。イブプロフェンは必要に応じて使用した。疼痛の改善は、画像所見の奏効時期と関連性がある。

気道機能は、pre-Cycle 9、13、及び 25 に FEV1 の臨床的に意義のある改善を示した。ただし、pre-Cycle 13 から 25 の間に認められた改善は、側弯症手術によるものと考えられた。ベースライン時の AHI は基準値内であった。MRI の部分的な腫瘍容積と関連付けることは困難であるが、pre-Cycle 13 までに腫瘍容積及び呼吸機能に改善が認められた。

運動機能は、pre-Cycle 5 以降、左上体四半部の可動域の増加を示したが、運動の強度に変化はなかった。小児自己報告による PROMIS では pre-Cycle 3 及び 9 に可動性の改善が認められ、上肢の改善が pre-Cycle 3 及び 25 に認められた。患者は pre-Cycle 5 に、右腕を使って左腕を上げることができるようになったと報告し、その後の各来院時に更なる改善が示された。また、pre-Cycle 9 の親代理報告では、患者が自身で服を着ることができるようになったことを示した。運動の改善は、画像所見の奏効時期と関連性があると考えられる。

一連の写真から、左上腕部は pre-Cycle 5 に縮小が認められた（PN 腫瘍容積変化率-20.46%と概ね一致）。複数の部分的な腫瘍容積の測定（pre-Cycle 17、21、及び 25）があったが、腫脹及び色素沈着は pre-Cycle 13 までに徐々に改善した。Pre-Cycle 25 に姿勢が変化し、外観上の変形の改善が認められた。Pre-Cycle 13 及び pre-Cycle 25 の評価の間に側弯症手術を受けた。

小児自己報告による PedsQL では、身体的機能及び感情の機能（pre-Cycle 3 以降）で大幅な改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪心、嘔吐、及び下痢であった。左手首骨折、入院を要する皮膚感染、及び左上腕骨骨折による長期休薬が複数回あったが、減量は必要とせず、セルメチニブの忍容性は全体的に良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted]歳の男性であった。[redacted]歳のときに PN を有する NF1 と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は顔面及び眼窩の左側にあり、それに伴い外観上の変形及び顔面運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 352 mL であった。治験担当医師は、外観上の変形を PN 関連の病的状態と判断した。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 にわずかな標的 PN の縮小（ベースラインからの腫瘍容積変化率は-10.80%）が認められ、その後の評価時に SD が持続した。Pre-Cycle 25 の標的 PN 腫瘍容積の変化率は-7.39%であった。

一連の写真より、pre-Cycle 9 に眼窩下の腫脹の減少（腫瘍容積変化率は-5.68%）、及び pre-Cycle 13 に顔面左側（頬及び下顎領域）の腫脹のわずかな減少が認められ、pre-Cycle 25 でも再び減少が認められた。しかし、評価時に部分的な腫瘍容積のみが測定されたため、PN 腫瘍容積減少が最大であった時期は不明である。小児自己報告による GIC では、PN 関連の病的状態が pre-Cycle 5 から改善（pre-Cycle 5 に軽度改善、pre-Cycle 9 及び 13 まで持続）し、その後 pre-Cycle 25 に中等度改善であった。Pre-Cycle 9 に、患者は外観の改善について好意的に報告した。

小児自己報告による PedsQL はベースライン時に非常に良好であり、試験期間を通して良好なままであった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、爪囲炎、浮動性めまい、悪心、便秘、腹痛、及び下痢であった。爪囲炎により休薬及び減量に至った。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断したが、患者が治験薬投与の継続を希望したため、DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].7 歳の女性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。過去にペグインターフェロン 2 コース（12 カ月及び 13 カ月）及びイマチニブ（12 カ月）による治療を受けており、SPRINT 試験組入れ 2 カ月前にペグインターフェロンを中止した。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は広範

で、右腰仙部神経叢、会陰／直腸周囲／膀胱、大腿／上肢、下肢、及び足にあり、それに伴い疼痛、外観上の変形、運動機能障害、感覚障害、腸管機能障害、及び膀胱機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 2,375 mL であった。治験担当医師は、疼痛、外観上の変形、腸管／膀胱機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に標的 PN 腫瘍容積変化率は-9.26%で、わずかな減少が認められた。しかし、Cycle 4 では減量を伴う 9 週間の長期休薬があり、その後 Cycle 6 で更に 3 週間の休薬及び 2 回目の減量があった。これらは全て CTCAE Grade 3 の体重増加によるものであった。患者は pre-Cycle 9 に追加の MRI を受け、標的 PN の再増殖によりベースライン時の腫瘍容積と同様になった（ベースラインと比較して腫瘍容積変化率は-0.51%）。その後、患者は体重増加により治験薬投与を中止しており、実際の投与期間が 175.5 日であった。本概要には COA の要約を含めなかった。

投与中止後、患者の出身国（カナダ）で未承認医薬品の例外的な使用許可の元での治療使用（コンパッショネートユース）によりセルメチニブの投与が可能になるまでインターフェロンの投与を再開し、その後より低用量でセルメチニブの投与を再開した。治験担当医師は、患者は治験薬投与により疼痛が改善したため、臨床的ベネフィットが認められたと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].4 歳の女性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。過去に部分切除手術を受け、イマチニブ（8 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN 腫瘍容積は小さく（138 mL）、頸部並びに体幹の後方（頸部傍脊椎）、縦隔、胸部傍脊椎、及び胸壁を含む胸部にあった。それに伴い疼痛、気道閉塞、外観上の変形、運動機能障害が発現していた。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められた（標的 PN 腫瘍容積の変化率-2.17%）が、Cycle 4 に体重増加（セルメチニブとの関連性なし）及び予定していた側弯症手術のため 3 カ月間の長期休薬があった。その後、PN は徐々に縮小し、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 9 に-15.94%、pre-Cycle 13 に-20.29%、pre-Cycle 17 に-21.01%であった。最大変化率は pre-Cycle 21 の-23.19%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており、DCO 前の来院の pre-Cycle 25 では、腫瘍容積変化率は-21.74%であり、奏効期間は 11.6 カ月であった。

患者が選択した PN に関してのみ報告し、その部位が来院ごとに変化したことから、NRS-11 による腫瘍疼痛強度の評価は困難である。治験担当医師が選択した腫瘍は一貫して評価しなかった。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 13（軽度改善）及び pre-Cycle 25（中等度改善）に腫瘍の疼痛が改善し、その後の抗腫瘍効果と概ね一致していた。

気道機能では、pre-Cycle 5 及び 9 の来院前に FEV1 の悪化が認められたが、pre-Cycle 13 及び 25 では FEV1 においてベースラインからの臨床的に意義のある改善が認められた。AHI はベースライン時に基準値内であった。PN 腫瘍容積の改善時期は呼吸機能の改善時期と関連性があった。

運動機能では、運動の強度及び可動域に変化は認められなかった。小児自己報告による PROMIS の上肢では pre-Cycle 3 及びその後の全ての評価で悪化した。小児自己報告による PROMIS では pre-Cycle 3 及び 5 に可動性の改善が認められたが、pre-Cycle 9 及び 25 に悪化が認められた。一方で、親代理報告では pre-Cycle 9 及び 25 に可動性の改善を示した。

一連の写真を比較することは困難であったが、頸部腫脹は pre-Cycle 5 から徐々に減少し、pre-Cycle 9 にやや減少し、pre-Cycle 13 に再び減少した（pre-Cycle 13 の腫瘍容積変化率は-20.29%）。最良効果（pre-Cycle 21）に最も近い評価時の pre-Cycle 25 では、わずかな変化のみ認められた。Pre-Cycle 25 に、患者は頸部の外観が良くなり、より正常になったと報告した。

小児自己報告による PedsQL スコアはベースライン時に良好であり、合計スコアは 90.22 であった。しかし、身体的機能は pre-Cycle 5 及びその後の評価時に悪化し、一方で感情の機能は pre-Cycle 5 でのみ悪化、学校機能は pre-Cycle 13 でのみ悪化した。これに対し、ベースライン時の親代理報告のスコアは小児自己報告のスコアよりも低く（73.91）、身体的機能の改善は pre-Cycle 9 及び 25、学校機能の改善は pre-Cycle 9 に記録された。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、毛髪変色（脱色）、便秘、及び嘔吐であった。全体的に、セルメチニブの忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断したが、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].7 歳の女性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は後頸部（頸部傍脊椎）にあり、それに伴い気道閉塞、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 689 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI の評価から標的 PN の縮小が認められ、標的 PN 腫瘍容積の変化率は-17.27%、pre-Cycle 9 に-26.42%、pre-Cycle 13 に-28.16%であった。最大変化率は pre-Cycle 17 の-30.48%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており、DCO 前の来院である pre-Cycle 25 では腫瘍容積変化率は-23.66%であり、奏効期間は 14.3 カ月であった。

NRS-11 による腫瘍疼痛強度はベースライン時に 3/10 であり、その後は認められなかった。気道機能は、FEV1 及び気道抵抗に関して投与期間を通して変化が認められなかった。患者はベースライン時に睡眠障害を有していた。ベースライン時の AHI が 2.2 と低値（5 未満）であり、試験期間中の変化を評価することはできなかったが、投与期間中の pre-Cycle 13 の評価 AHI 0.9 は睡眠障害なしと分類された。

運動機能は、pre-Cycle 5 以降で影響を受けていた左上体四半部の可動域の増加が認められた。小児自己報告による GIC では、PN 関連の病的状態が pre-Cycle 3 及びその後の各来院時に改善が認められた。これは画像所見の奏効時期と関連性がある。

一連の写真では、腫脹及び色素沈着の程度はいずれも pre-Cycle 9 に改善（腫瘍容積変化率は-26.42%）が認められ、pre-Cycle 25 までに更に改善が認められた。最良効果は pre-Cycle 17 で認められた。患者は pre-Cycle 3 に腫瘍が小さくなったように見えると報告し、その後の各来院時も同じ報告を繰り返した。

小児自己報告による PedsQL はベースライン時には良好であったが、pre-Cycle 25 に身体的機能が悪化した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、脱毛症（毛髪菲薄化）及び毛髪変色（脱色）、疲労、浮動性めまい、腹痛、下痢、悪心、並びに嘔吐であった。左室駆出率低下が認められたが、基準値内

でありセルメチニブの休薬又は減量には至らなかった。全体的に、治験薬の忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].5 歳の女性であった。[redacted]歳頃に NF1 と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は頸部及び体幹（頸部傍脊椎、胸腔内／胸部／傍脊椎／胸壁）の両側にあり、それに伴い疼痛、気道閉塞、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 563 mL であった。

セルメチニブ投与により、標的 PN は徐々に縮小した。Pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-10.66%、pre-Cycle 9 に-6.22%、pre-Cycle 13 に-13.85%、pre-Cycle 17 に-20.43%であった。最大変化率は pre-Cycle 25（DCO 前の最終来院）の-20.78%であった。奏効期間は 3.2 カ月であり、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

NRS-11 による腫瘍疼痛強度はベースライン時に 1/10 であり、pre-Cycle 5 及びその後の来院時全てで疼痛は認められなかった。小児自己報告による PII はベースライン時に 0.83/6 であり、投与期間中に改善しなかった。小児自己報告による GIC では、腫瘍の疼痛は pre-Cycle 3 及び 5 では軽度改善、pre-Cycle 9、13 及び 25 では著明改善であった。ベースライン時の疼痛がわずかであったため、画像所見の奏効との関連性の有無を示すことは困難である。

気道機能は、FEV1 及び気道抵抗に関して投与期間全体で変化がなかった。ベースライン時の AHI は基準値内であった。

運動機能は、影響を受けていた右上体四半部の可動域又は運動の強度に変化は認められなかった。小児自己報告による PROMIS では pre-Cycle 25 に上肢の改善が認められた。小児自己報告による GIC において、患者は pre-Cycle 3 以降より長く歩こうと考えていたと報告した。

一連の写真のうち投与早期の画像（pre-Cycle 5 及び 9）における変化は限定的であった。最初の奏効（pre-Cycle 21 の腫瘍容積変化率は-20.43%、該当する画像はなし）が認められる前の pre-Cycle 13 に腫脹の減少が認められた。Pre-Cycle 25 の写真における腫瘍の部位より、外観上の変形の更なる改善の有無を判断することは不可能である。

小児自己報告による PedsQL は、身体的機能は pre-Cycle 3 以降、社会的機能は pre-Cycle 3 及び 25 に改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、疲労、食欲不振、末梢性浮腫、下痢、悪心、及び嘔吐であった。全体的に、治験薬の忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

2.7.3.6.2 [redacted] の患者

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted].5 歳の男性であった。乳児期に NF1 と診断され、その後すぐに PN と診断された。イマチニブによる治療を 4 年以上受けていたが、組入れ 7 カ月前に中止した。組入れ前に気管切開を受けた。

セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定されたが、腫瘍容積は 1,791 mL と大きかった。標的 PN は頭部及び頸部（前頸部［気道］、後頸部［頸部傍脊椎］）、顔面、外耳道及び眼窩の右側、舌、胸腔内、胸部傍脊椎、縦隔、並びに胸壁にあった。それに伴い視力喪失、顔面運動機能障害、難聴、嚥下困難、言語障害、気道閉塞、呼吸障害、運動麻痺、可動域低下、及び外観上の変形が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害、運動機能障害、及び視覚障害を PN 関連の病的状態と判断した。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-18.87%であり、縮小が認められた。PN の縮小は継続し、最大変化率は pre-Cycle 17 の-31.49%に到達した。奏効期間は 15.7 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 25、PN 腫瘍容積変化率は-30.60%）。

患者は気管切開を受けていたため、肺機能検査は実施しなかった。視力は測定できなかった。ベースライン時に眼球突出が認められ、投与期間中に改善は認められなかった。影響を受けていた両側上体四半部の可動域は、pre-Cycle 5 から改善が認められ持続していたが、運動の強度は測定されなかった。親代理報告による PROMIS では、pre-Cycle 5 及び 9 に（ベースライン時の平均 T スコアを下回る状態から）可動性の改善が示された。他の評価では可動性に変化はなく、いずれの時点でも上肢の機能にベースラインからの変化は認められなかった。親代理報告による GIC では、PN 関連の病的状態は投与期間にわたって徐々に改善し、pre-Cycle 3 で軽度改善、pre-Cycle 5 で中等度改善、pre-Cycle 9、13、及び 25 で著明改善であった。親は pre-Cycle 5 に、患者の聴覚が改善し、より活動的になったと報告した。患者の認知機能は pre-Cycle 13 及び 25 に改善しており、患者はより幸せそうだと報告された。

これらの臨床的改善は主に、PN 腫瘍容積の縮小が記録されたときの GIC（pre-Cycle 5 以降）における報告から判断されたものであるため、臨床的改善の時期を正確にすることは困難である。なお、症状の変化は画像所見の奏効と関連すると考えられる。

一連の写真では、ベースライン時にはかなりの外観上の変形が認められ、投与早期の pre-Cycle 5 に前頸部の腫脹の程度に明らかな改善（腫瘍容積変化率は-18.87%）が認められたものの、外観上の変形は相当なままであった。その後の pre-Cycle 25 の写真は pre-Cycle 13 よりわずかに良好な改善が認められた。最良効果は pre-Cycle 17 で認められ、外観上の変形の改善と概ね関連性がある。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、皮膚乾燥、毛髪変色（脱色）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、骨粗鬆症、爪囲炎、不眠症、悪心、便秘、及び腹痛であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted].4 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、生後 1 年以内に PN と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は右前及び後頸部、腕神経叢、並びに前腕にあり、それに伴い外観上の変形、脱力感及び可動域低下を伴う運動機能障害が発現していた。ベースライン時の部分的な標的 PN 腫瘍容積は 1,247 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-20.45%、pre-Cycle 9 に-21.81%（最大変化率）であり、縮小が認められた。その後の測定値はベースライン時を下回ったままであったが、再増殖が認められ、pre-Cycle 13 に-13.23%、pre-Cycle 17 に-14.76%、pre-Cycle 21 に-12.43%、pre-Cycle 25 に-12.51%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-10.91%）。ベースライン時の評価を含む全ての腫瘍容積は部分的な容積であり、部分的な容積に基づいて各再ステージング来院時に奏効が判定可能であった。奏効が徐々に悪化したことを説明する長期休薬又は減量はなかった。

運動機能では、影響を受けていた右上体四半部の運動の強度に変化は認められなかったが、可動域は改善（ベースライン時の 565º から pre-Cycle 9 の 794º まで）し、pre-Cycle 13 及び 25 では可動域は 800º 前後で維持された。小児自己及び親代理報告による PROMIS のいずれも pre-Cycle 9 に身体的機能の上肢の改善が認められ、親代理報告ではその後の評価時点でも改善が持続したが、小児自己報告では改善は持続しなかった。小児自己報告では、pre-Cycle 5 の可動性の改善を除き、可動性に変化は認められなかった。小児自己報告による GIC では、患者は一貫して疼痛（疼痛は治験担当医師が判断した PN 関連の病的状態ではなかった）及び腫瘍関連の病的状態の改善を記録した。患者及び親の両方が、PN に触れた際に痒みが減少し、感覚や疼痛が減少したと報告しており、これは PII でも示された。運動機能の改善は主に可動域の改善であり、画像所見の奏効時期と概ね一致していた（いずれも pre-Cycle 9 に認められた）。その後画像所見の奏効は低下したが、運動機能の改善は持続した。

一連の写真から、患者の肩から下の右腕はかなり変形しており、ベースライン時に色素沈着が認められた。Pre-Cycle 5（腫瘍容積変化率は-20.45%）に腫脹のわずかな減少が認められ、pre-Cycle 9 でわずかに改善し、最良効果と概ね一致した。MRI では腫瘍容積の更なる減少は認められず、実際に再増殖が認められたが、pre-Cycle 25 に外観の悪化は認められず、色素沈着は改善を続けた。小児自己報告による PedsQL では、全てのドメインで pre-Cycle 3 以降ベースラインから顕著に減少し改善が認められた。全ての評価はベースラインから良好な変動であったが、これらを PN 腫瘍容積の変化と関連付けることはできなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、爪囲炎、胃排出不全、及び嘔吐であった。有害事象によりセルメチニブの減量を伴わない短期間の休薬があった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted].7 歳の男性であった。4 年前に PN を有する NF1 と診断された。PN に対し、イマチニブ 1 コース（11 カ月）及びスニチニブ（3 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は右後頸部（頸部傍脊椎）、上腕部（腕神経叢）、前腕、胸腔内、縦隔、及び胸部／傍脊椎／胸壁に

あった。右上腕部の PN は疼痛、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 624 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-25.80%、最大変化率は pre-Cycle 9 の-37.50%であり、奏効は 16.7 カ月間持続した。Grade 2 の爪囲炎は、pre-Cycle 13（腫瘍容積変化率は-34.62%、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）前に発現（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）し、休薬及び 2 段階の減量を必要とした。休薬期間中の pre-Cycle 17（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の腫瘍容積変化率は-25.32%であった。セルメチニブの最終投与から 3 週間経過せずに PN 進行（最良効果と比較して+54.4%、ただしベースラインと比較した pre-Cycle 21［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］の腫瘍容積変化率は-3.53%）のため投与中止を決定した。爪囲炎処置のため、治験実施計画書で推奨されていた休薬及び減量により PN が再増殖した可能性がある。

患者は 8 歳を超えていたため、評価期間中に NRS-11 を実施しており、ベースライン時の右上腕痛は 8/10 であった。Pre-Cycle 3 の最初の評価時に、疼痛強度は 2/10 に改善し、pre-Cycle 5 に疼痛はなく、pre-Cycle 9 に 2/10 に戻り、pre-Cycle 13 に再び疼痛はなくなった。疼痛による支障はわずかであった。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 3 から PN 疼痛の改善が認められ、pre-Cycle 5、9、及び 13 で著明改善であり、疼痛が改善したと報告した。更に、親は pre-Cycle 20 に、セルメチニブを減量したときに疼痛及び頭痛が増すと報告した。親は、用量の減量は MRI における PN の再増殖や疼痛の再発と関連することを示唆したが、画像所見の変化と患者の症状を関連付けることは困難であった。

運動機能では、影響を受けていた右上体四半部の可動域に pre-Cycle 5 の最初の評価から改善を示し（ベースライン時の 761º から 881º に改善）、その後の 2 回の来院時も同様に改善を示し、全ての評価で運動の強度の改善が認められた。PROMIS の身体的機能は、pre-Cycle 3、9、及び 13 に上肢の改善、並びに pre-Cycle 3 及び 9 に可動性の改善が認められた（小児自己報告）。親代理報告では pre-Cycle 3 及び 5 に両ドメインのスコアの改善報告があった。可動域の改善の開始時期は、画像所見の奏効の開始時期と概ね一致したが、画像所見の奏効が認められなかった間も可動域の改善は持続していた。

一連の写真では、pre-Cycle 5 でわずかな改善（PN 腫瘍容積変化率は-25.80%）が認められ、その後徐々に改善し、最終の pre-Cycle 13 の写真は、pre-Cycle 9（最良効果時）の画像よりも大幅な改善を認めた。これは、セルメチニブ投与中止前の pre-Cycle 17 の腫瘍容積変化率が-25.32%であったことから予想外ではない。小児自己報告による PedsQL の合計スコアは、pre-Cycle 9 まで全体的な改善を示し、pre-Cycle 13 にベースライン値から悪化した状態に戻った。Pre-Cycle 13 にベースラインから変化はなかったが、親代理報告の評価は同様であった。

爪囲炎はセルメチニブとの関連性ありと判断された。対症療法を実施したにもかかわらず、爪囲炎のためにセルメチニブを数回休薬し 2 回減量した。その他、セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、食欲減退、悪心、嘔吐、及び便秘があった。

患者は PN の病勢進行のため治験薬投与を中止したが、治験担当医師は、疼痛改善により患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].0 歳の男性であり、2 年前に PN を有する NF1 と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は右下腿、腰仙部神経叢、及び大腿／上肢にあり、それに伴い疼痛及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 1,041 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-20.75%であり、縮小が認められた。最大変化率は pre-Cycle 9 の-25.36%であり、奏効は 24 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 31、腫瘍容積変化率は-19.31%）。

患者は[redacted]歳であったため、疼痛は親代理報告による PII で評価したが、（当時の治験実施計画書に従い）ベースライン時では実施しなかった。Pre-Cycle 3 及び 5 に、疼痛による支障はそれぞれ 1/6 及び 1.5/6 であり、その後は疼痛による支障はなかった。親代理報告による GIC では、全ての来院時に腫瘍の疼痛の改善が報告された。Pre-Cycle 13 に親は、患者は車で移動する際に疼痛はなかったと報告し、pre-Cycle 25 では長時間座る際に疼痛はなかったと報告した。疼痛は画像所見の奏効と概ね一致して早期に改善し始めたと結論するのが妥当であるが、腫瘍容積が安定又はわずかな再増殖が認められたにもかかわらず、その後のサイクルで疼痛が維持又は更に改善されており、疼痛に関する親代理報告を画像所見の奏効と関連付けることは困難である。

運動機能は、pre-Cycle 13 及び 25 では影響を受けていた右下体四半部の可動域及び pre-Cycle 5 以降の運動の強度にわずかな改善を認めた。親代理報告による PROMIS では可動性についてベースライン時に記録されなかったが、最初の評価と比較して pre-Cycle 9、13、及び 25 で改善が認められた。更に、親代理報告による GIC では、腫瘍関連の病的状態は pre-Cycle 3 以降改善と記録された（pre-Cycle 3 及び 5 で軽度改善、pre-Cycle 9 で中等度改善、pre-Cycle 13 で著明改善、pre-Cycle 25 で中等度改善）。運動機能の改善が認められたが、改善時期と画像所見の奏効時期は一致していない。

親代理報告による PedsQL ではスコアが全体的に増加し、pre-Cycle 9 及び 25 に感情の機能、身体的機能、及び社会的機能のドメインで改善した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、発疹、皮膚乾燥、脱毛症、爪囲炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪心、嘔吐、及び耳痛であった。悪心及び嘔吐によるセルメチニブの減量を伴わない短期間の休薬があった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].9 歳の男性であった。生後 1 年以内に PN を有する NF1 と診断され、インターフェロン α を 2 コース（13 カ月及び 5 カ月）、ピルフェニドン、及びイマチニブ（5 年以上）による治療を受けた。また、舌半切除術及び乳突洞削開術を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は、前頸部（気道）、後頸部（頸部傍脊椎）、顔面、舌、左外耳道、及び胸部（胸腔内、肝臓、縦隔、傍脊椎、及び胸壁）にあった。それに伴い気道閉塞、呼吸障害、嚥下困難、難聴、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。標的 PN は大きく、ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 2,962 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-22.69%であり、縮小が認められた。更に縮小が認められ、最大変化率は pre-Cycle 9 の-31.60%であり、奏効期間は 7.4 カ月間であった。最終来院は pre-Cycle 13（PN 腫瘍容積変化率は-24.81%）であり、悪性末梢神経鞘腫瘍の発現により投与を中止した。

気道機能の評価は、気管皮膚瘻（気管切開による）のため実施しなかった。運動機能は、pre-Cycle 5 及び 9 に両側上体四半部の可動域が改善した。運動の強度に変化は認められなかっ

た。小児自己報告による PROMIS における身体的機能の可動性に変化は認められなかったが、親代理報告では pre-Cycle 5 及び 13 に改善が認められた。小児自己報告による GIC スコアでは腫瘍の疼痛及び PN 関連の病的状態の変化は全ての来院で非常に大幅な改善を認めた（PN 関連の病的状態の変化がなかった pre-Cycle 9 は除く）が、気道機能障害を区別することはできない。小児自己報告は pre-Cycle 3 の早期に非常に期待のもてるものであり、より良好に呼吸及び睡眠ができると話したことであった。AHI は、ベースライン時は正常であったが、pre-Cycle 13 では異常が認められており、同じ来院時の他の評価と一貫しなかった。

この大きい腫瘍の程度は一連の写真において明らかであった。Pre-Cycle 5 の写真ではわずかな縮小（腫瘍容積変化率は-22.69%）が認められ、pre-Cycle 9（最良効果時）でわずかな改善が認められた。Pre-Cycle 13 の写真では頭部がわずかに異なる部位にあったが、腫瘍の腫脹は少ないようであった。Pre-Cycle 3 に患者はより正常な外観になったと報告した。同じ時点で親も PN が軟化し小さくなったと報告した。Pre-Cycle 5 には患者の外観が更に良くなり、pre-Cycle 9 及び 13 では好意的に報告し、患者は将来に望みをもっていると報告した。

画像所見の奏効及び写真上の所見を含むわずかな症状改善が認められたが、気道機能障害に対する効果と時期の関連性を評価することはできなかった。悪性末梢神経鞘腫瘍は左顔面／耳の PN 周辺に確認された。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、発疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、嘔吐、及び下痢であった。悪性末梢神経鞘腫瘍の発現はセルメチニブとの関連性はなく、治療介入及び試験中止を必要とした。

悪性末梢神経鞘腫瘍の発現により、本試験の治験薬投与は短縮されたが、悪性末梢神経鞘腫瘍の切除手術及び放射線療法後に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再開し、20[redacted] 年 [redacted] 月の時点でセルメチニブの投与を継続していた。治験担当医師は、SPRINT 試験のセルメチニブ投与期間中において患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].1 歳の女性であった。PN を有する NF1 と診断された日付は記録されなかったが、その時点でイマチニブ 1 コース（12 カ月）による治療が開始されており、これは組入れ 2 年以上前であった。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は広範で、後頸部（頸部傍脊椎）、前頸部（気道）、舌、胸部（胸腔内、縦隔）、及び骨盤（腰仙部神経叢）にあった。それに伴い疼痛、気道閉塞、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。治験担当医師は、疼痛、外観上の変形、気道機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。標的 PN は大きく、ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 1,824 mL であった。

セルメチニブ投与により標的 PN が緩徐に縮小し、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 に-12.88%、pre-Cycle 9 に-20.50%であり、pre-Cycle 13 に更に-28.56%となり、pre-Cycle 17 には最大変化率の-28.78%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており（DCO 前の来院は pre-Cycle 25、腫瘍容積変化率は-27.36%）、奏効期間は 14.8 カ月であった。

気道機能は FEV1 が pre-Cycle 9（ベースラインからの変化率+17.7%）、pre-Cycle 13（+19.9%）、及び pre-Cycle 25（+28.8%）に上昇し、改善が認められた。肺機能の改善は、画像所見の奏効時期と関連性があった。患者はベースライン時に睡眠障害を有していた。ベースライン時の AHI が 4.9（5 未満）と低く、試験期間中に変化を評価することはできなかったが、pre-Cycle 13 の評価 AHI 1 は睡眠障害なしに分類され、pre-Cycle 25 ではベースライン時と同程度であった。

運動機能は、pre-Cycle 5 から両側上体四半部の可動域に改善が認められたが、その後の評価では変化の閾値を完全には満たさなかった。運動の強度に変化は認められなかった。小児自己報告による PROMIS では、pre-Cycle 9、13、及び 25 に上肢機能の改善が認められた。小児自己報告による GIC スコアでは気道機能障害又は運動機能障害を区別することはできず、PN 関連の病的状態の変化は限定的であり、pre-Cycle 5 及び 13 に軽度改善として記録されたのみであった。その他の評価では不変であった。小児自己報告に変化は示されなかった。

ベースライン時に前頸部、腰仙部神経叢、及び後頸部の頸部傍脊椎に疼痛が認められたため、疼痛評価の追跡は容易ではなかった。NRS-11 において患者の選択した PN 疼痛は各来院で同じ部位ではなく、一方で治験担当医師は全ての来院で頸部を選択したがスコアは記録されなかった。ベースライン時の全般的腫瘍疼痛強度の 5/10 は、pre-Cycle 5 に改善（3/10）し、pre-Cycle 9 には疼痛は認められなかった。疼痛は pre-Cycle 13 に再び認められたが、直近の来院である pre-Cycle 25 では 0/10 で疼痛は認められなかった。小児自己報告による PII で改善が認められ、ベースライン時の 4/6 から pre-Cycle 3 に支障なしになり、pre-Cycle 5、9、及び 13 では低値で支障が認められ、pre-Cycle 25 には支障なしとなった。しかし、小児自己報告による GIC では、PN 疼痛及び全般的疼痛の改善が pre-Cycle 13（それぞれ、軽度改善及び中等度改善）及び pre-Cycle 25（いずれも中等度改善）にのみ認められ、それ以前の来院時に疼痛の変化は認められなかった。疼痛及びその効果を評価するために用いられる様々な方法に差があることを考慮すると、これらの変化と画像所見の奏効に強い関連性があることは明白ではない。

一連の写真上の改善はわずかであり、pre-Cycle 9 までにわずかに改善（腫瘍容積変化率は-20.50%）し、pre-Cycle 25 までにやや改善した。最良効果は pre-Cycle 17 であった。Pre-Cycle 3 に患者はより正常な外観になったと報告した。同じ時点で親も PN が軟化し小さくなったと報告した。Pre-Cycle 5 には患者の外観が良くなり pre-Cycle 9 及び 13 では好意的に報告し、将来に望みをもっていると報告した。

PedsQL は、小児自己報告と親代理報告の両方で学校機能及び社会的機能の改善が認められたが、身体的機能のドメインでは、pre-Cycle 3（小児自己報告及び親代理報告）及び pre-Cycle 25（親代理報告）でのみ改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症、皮膚乾燥、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、脱毛症、悪心、嘔吐、及び腹痛であった。長期休薬及び減量はなく、セルメチニブの忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].4 歳の男性であった。PN を有する NF1 と診断された日付は記録されなかった。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は腰仙部神経叢内、会陰／膀胱／直腸周囲、及び両側大腿／上肢にあり、それに伴い疼痛、運動機能障害、及び外観上の変形が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 1,175 mL であった。

セルメチニブ投与により、標的 PN は緩徐に縮小し始め、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 に-10.89%、pre-Cycle 9 に-20.08%であった。Pre-Cycle 13 の来院前に約 2 週間の休薬を必要とする爪囲炎を発現した。その時点で腫瘍容積は増加しており、PN 腫瘍容積変化率はベースライン時と比較して-10.47%であった。セルメチニブを減量したときに、更に 12 日間休薬した。爪囲炎は Grade 1 になったが、再び悪化し、更に 4 週間の休薬及び 2 回目の減量を必要とした。7 週間後に

実施された規定外の MRI では、更なる再増殖が認められ、腫瘍容積がベースライン値に戻り、PN は最良効果から病勢進行が認められた。爪囲炎のため患者は投与を中止し、pre-Cycle 17 の再ステージング来院は実施しなかった。爪囲炎処置のための休薬及び減量により PN が再増殖した可能性がある。

患者は 8 歳未満であったため、疼痛は親代理報告による PII で評価し、ベースライン時は 1.67/6 であった。親代理報告では投与期間中の pre-Cycle 3、5、及び 9 に疼痛による支障はない（0/6）と評価したが、pre-Cycle 13 の最終評価では疼痛による支障としては最大の 6/6 まで悪化し、追加の鎮痛薬が処方された。Pre-Cycle 13 の親代理報告による GIC では、PN 疼痛は不変であったが、全般的疼痛が中等度悪化であったと記録された。これは Grade 3 の爪囲炎の発現と同時期であった。疼痛による支障が認められなくなる時期は画像所見の奏効よりも早く、pre-Cycle 13 の PII が PN 又は爪囲炎に関連しているかどうかの判断は困難である。

運動機能は、運動の強度、可動域、及び PROMIS の身体的機能に変化は認められなかった。親代理報告による GIC において、腫瘍関連の病的状態は pre-Cycle 9 で軽度改善であり、pre-Cycle 13 は不変であった。臨床的に意義のある運動機能の変化を画像所見の奏効と関連付けることはできなかった。

一連の写真では、ベースライン時と pre-Cycle 13 の間に変化は認められなかった。しかし、pre-Cycle 5 では腫瘍及び外観上の変形が小さくなり、pre-Cycle 9 では更に認められた。これは、最初の MRI における腫瘍容積の減少、その後の投与を中止する前の再増殖と関連性があると考えられる。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、爪囲炎、口内炎、口腔内痛、斑状丘疹状皮疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪心、嘔吐、及び便秘であった。

爪囲炎（セルメチニブとの関連性あり）の発現によりセルメチニブの投与を中止した。これは治験担当医師が、減量を必要とする重症度を定義している治験実施計画書に従ったことによる。しかし、治験担当医師は患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。実際に患者は試験中止後に別の MEK 阻害薬を処方された。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].7 歳の女性であった。1 歳未満の乳児期に PN を有する NF1 と診断された。組入れ 2 年前に眼窩 PN の切除手術を受けた。標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は顔面及び眼窩の右側にあり、それに伴い外観上の変形及び視力喪失が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 44.5 mL であった。Pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で評価した標的 PN 腫瘍容積の変化率は-25.97%で縮小が認められ、pre-Cycle 9 に-32.58%と縮小が持続し、pre-Cycle 13 には最大変化率の-38.88%であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続しており（DCO 前の来院は pre-Cycle 25、腫瘍容積変化率は-33.71%）、奏効期間は 18.5 カ月であった。

視力の評価では、影響を受けていた眼の視力に変化は認められなかったが、pre-Cycle 5 のみ右眼の眼球突出のわずかな改善が認められた。匿名化の画像処理により、病的状態の多くが不明瞭になっていたため、一連の写真を通じて患者の外観上の変形の変化を評価するのは困難であった。Pre-Cycle 5 以降わずかな改善が認められたようであった。治験担当医師は疼痛を PN 関連の病的状態と判断しなかったが、親代理報告による PII ではベースライン時の疼痛による支障は 1.5/6 であり、pre-Cycle 25 では疼痛による支障は完全になくなった。親代理報告による GIC では、pre-Cycle 3 の最初の評価時以降 PN 疼痛及び全般的疼痛の改善を認めた。Pre-Cycle 3 に軽度改善、その後の全ての来院で著明改善であった。更に、GIC による PN 関連の病的状態は全ての

来院で改善し、pre-Cycle 3 及び 5 で中等度改善、その後の全ての来院で著明改善であった。特に外観上の変形については、親代理報告も好意的であった。Pre-Cycle 5 に外観が改善し目を見開くような状態の減少に繋がり、pre-Cycle 9 に外観の改善は患者の自信とメンタルヘルスの改善にも関連していた。Pre-Cycle 13 までに両方の観点で改善が持続し、pre-Cycle 25 に更に改善が認められた。患者が若年齢であることより、改善は親により詳述され、画像所見の奏効と同時に初回来院時から認められている。しかし、視覚機能障害に特異的な改善は認められなかった。

親代理報告による PedsQL では、GIC で認められた改善が反映されており、PedsQL のベースライン時の合計スコアは 20.65 と低かったが、pre-Cycle 25 には 89.13 に達した。Pre-Cycle 3 に社会的機能及び感情の機能の改善、pre-Cycle 5 に学校機能の改善、pre-Cycle 9 に身体的機能の改善が認められた。その後、4 つのドメイン全てで顕著な改善が認められ、改善は持続した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、湿疹、口内炎、爪囲炎、悪心、嘔吐、腹痛、便秘、及び下痢であった。無症候性の左室駆出率低下が認められたが、基準値内であり用量変更には至らなかった。休薬及び減量はなく、セルメチニブの忍容性は良好であった。

治験担当医師は、患者はセルメチニブ投与により臨床的ベネフィットを認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].5 歳の男性であった。乳児期に NF1 と診断され、組入れ前 1 年未満に PN と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は右腰仙部神経叢及び右大腿／上肢にあり、それに伴い疼痛が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 5.6 mL と小さく、画像評価により結節性と判断された。

セルメチニブ投与により増殖が鈍化したが標的 PN の縮小は認められず、腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 に-7.14%、pre-Cycle 9 に-3.57%であり、pre-Cycle 13 にはベースライン時の腫瘍容積に戻った。投与中止前の最後の再ステージング来院時である pre-Cycle 21 では、標的 PN 腫瘍容積の変化率はベースライン時と比較して-3.57%であった。

疼痛は治験担当医師により PN 関連の病的状態と判断されたが、患者は若年例のため、小児自己報告の NRS-11 及び親代理報告の PII を実施しなかった。ベースライン時にガバペンチン及びアセトアミノフェンを使用しており、投与期間中にガバペンチンの使用を継続していた。親代理報告の GIC を実施しなかったが、親代理報告の PedsQL ではわずかな改善が認められた。

ベースライン時の疼痛の程度及びその後の変化を把握できる画像所見及びその他の評価はなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、膿疱性皮疹、そう痒症、皮膚乾燥、爪囲炎、疲労、悪心、嘔吐、腹痛、便秘、及び下痢であった。複数回の短期間の休薬があった。患者は更なる治験薬投与を拒否し、セルメチニブの投与は中止された。

患者は更なる治験薬投与を拒否し、治験担当医師は患者に臨床的ベネフィットは認められないと判断した。ベースライン時に好酸球性皮膚炎及びアレルギーが認められており、セルメチニブ投与により皮膚毒性が誘発され、治験担当医師は患者に有害であると判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].7 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、組入れ 5 年前に PN と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。標的 PN は腰仙部神経叢及び左大腿にあり、それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の PN 疼痛は 10/10）、膀胱機能障害、腸管機能障害、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 269 mL であった。

セルメチニブ投与により最初は増殖率が鈍化したが、PN 腫瘍容積は減少しなかった。腫瘍容積変化率は pre-Cycle 5 に+5.20%、pre-Cycle 9 に+2.23%、pre-Cycle 13 及び 17 ではそれぞれ +17.10%及び+18.22%であり、治験担当医師は投与中止を決定した。

膀胱機能障害は pre-Cycle 5 以降改善し、画像所見で試験前に認められていた増殖率にほぼ戻ったことが示された後でも持続していた。腸管機能障害も改善が認められたが、ベースライン時に認められていたのはわずかな軽度な機能障害であった。運動機能障害では、可動域、運動の強度、小児自己報告による PROMIS の身体的機能又は可動性に改善は認められなかったが、親代理報告では pre-Cycle 3 及び 13 に可動性の改善が認められた。小児自己報告による NRS-11 では、PN 関連疼痛が各来院時に改善し、ベースライン時の 10/10 から pre-Cycle 3 の 3/10 に低下し、小児自己報告による PII の低下の時期と概ね一致した。小児自己報告による GIC では、PN 疼痛及び全般的疼痛の両方が pre-Cycle 5 及びその後の全ての来院時に中等度改善であった。Cycle 4 から必要時にオピオイド鎮痛薬が追加使用されたが、疼痛強度及び疼痛による支障の改善は投与期間を通して持続した。一連の写真では識別可能な変化は認められなかった。

小児自己報告による PedsQL はベースライン時に 13.04 と非常に低かったが、試験期間を通して、感情の機能、身体的機能、社会的機能、及び学校機能に改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、口内炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、脱毛症、悪心、嘔吐、下痢、及び腹痛であった。体重増加により休薬及び減量があった。

治験担当医師は投与を中止し、セルメチニブ投与による臨床的ベネフィットは認められなかったが、一方で安全性上の問題は認められなかったと判断した。服薬遵守に問題があり、膀胱機能の改善は必ずしもセルメチニブ投与に関連性があるものではなかった。有害作用の程度が低いことも、遵守率が低いことが原因である可能性が高い。

2.7.3.6.3 [redacted] の患者

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].5 歳の男性であった。乳児期（1 歳未満）に PN を有する NF1 と診断され、右眼球摘出術、腫瘍減量術、及び再建術を含む多くの外科的手術を受けた。更に、ビンクリスチン（1 カ月）及びメトトレキサート（1 年）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 165 mL であった。標的 PN は顔面及び眼窩の右側にあり、それに伴い外観上の変形及び難聴が発現していた。視覚障害も有していた。

PN 腫瘍容積は、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI で減少が認められた（最大変化率-21.21%）。その後の腫瘍容積はベースライン時と比較して減少したが、奏効は認められず、再増殖が認められた。Pre-Cycle 13 に MRI を実施したときはセルメチニブを 1 カ月間休薬しており、ベースラインからの腫瘍容積変化率は-9.09%であったが、腫瘍容積は前回の再ステー

ジング時から増加していた。結節性不整脈により 2 カ月間長期休薬し、その後減量した。セルメチニブ投与再開 2 週間後に当該事象が再発したため、更に 3 カ月間の長期休薬が必要となった。長期休薬後の腫瘍容積を調べるため、pre-Cycle 14 に規定外の MRI を実施し、腫瘍容積はベースライン値に戻っていた。その後、セルメチニブ投与を再開し、投与再開 2 カ月になったときの pre-Cycle 17 で MRI が実施され、ベースラインからの腫瘍容積変化率は-20.00%を示し、pre-Cycle 21 でも持続した（腫瘍容積変化率は-16.67%）。試験終盤である Cycle 23～24 で爪囲炎のため 9 日間休薬し、DCO 前の直近（pre-Cycle 25）の MRI ではベースラインからの変化率は-9.09%であり、治験薬投与を継続した。治験担当医師は、結節性不整脈及び爪囲炎はセルメチニブとの関連性なしと判断した。休薬は抗腫瘍効果に影響を及ぼした可能性がある。

ベースライン時点で既に右眼を摘出しており、眼科診察は実施されなかった。一連の写真から右顔面の外観上の変形は腫脹にわずかな減少を認めた。小児自己報告による GIC では、来院時に患者は PN 関連の病的状態について不変と軽度改善の間で変動していると判断しており、pre-Cycle 25 でのみ、顔面腫瘍の柔らかさ及び腫脹が減少したと報告した。親代理報告による GIC では、PN 関連の病的状態は pre-Cycle 9 以降軽度改善であったと考えられ、また、pre-Cycle 9、13、及び 25 には PN が小さく見えた／ほとんど見えなかったと報告があった。画像所見及び外観上の変形の観点の評価のいずれも改善が認められたが、これらは画像所見の奏効と密接に関連性があるとは考えられない。

ベースライン時、疼痛は治験担当医師により標的 PN 関連の病的状態と判断されなかったが、NRS-11 による全般的疼痛は 4/10 であった。Pre-Cycle 3、5、及び 13 の疼痛スコアは 3/10 であったが、直近の来院の pre-Cycle 25 では 4/10 に戻り、投与期間中に改善は認められなかった。同様に、PII もベースライン時のわずかな作用のみであり、改善は認められなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、疲労、頭痛、鼻潰瘍、鼻出血、悪心、嘔吐、及び下痢であった。休薬及び減量はなかった。

全体的に、治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。IPR 評価会議で、治験担当医師は投与期間中に患者の聴覚が改善したと報告した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].8 歳の男性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断され、組入れ 5 年前に、PN とは関連のない脛骨偽関節のために左下肢は切断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は左手にあり、それに伴い外観上の変形並びに脱力感及び可動域低下を伴う運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 238 mL であった。

セルメチニブ投与による標的 PN の縮小は 20%に到達せず、投与 2 年後、組入れ前に進行性 PN が確認されなかった本患者のセルメチニブ投与を中止した。腫瘍容積変化率はわずかであり、pre-Cycle 5 に-4.62%、最大変化率は pre-Cycle 17 の-12.61%であり、pre-Cycle 25 の最終評価では-3.78%であった。セルメチニブの忍容性は良好であり、効果の欠如の解釈にならない感染／せつにより 9 日間の短期間の休薬のみがあった。

運動機能は、影響を受けていた左上体四半部の可動域及び運動の強度に改善は認められなかった。小児自己報告による PROMIS では、身体的機能の上肢に改善は認められなかった。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 9 には左手をよく使用していると患者は報告したが、腫瘍関連の病的状態では不変と軽度改善の間で変動し、pre-Cycle 25 の最終来院時に軽度改善が認められ

た。疼痛はベースライン時に PN 関連の病的状態として記録されなかったが、NRS-11 による PN 部位の疼痛はベースライン時に 2/10 であり、pre-Cycle 5 から投与期間終了時まで 0/10 に改善した。同様に、小児自己報告で疼痛による支障はベースライン時の 0.83/6 から pre-Cycle 5 以降 0/6 に改善した。

一連の写真からも腫脹及び外観上の変形に改善は認められず、pre-Cycle 25 の最終の写真では左手は以前の画像よりもわずかに腫脹が増加しているようであった。小児自己報告による PedsQL では、pre-Cycle 3 以降各ドメインで全体的な改善が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、膿瘍、蜂巣炎、皮膚乾燥、発疹、そう痒症、口内炎、疲労、嘔吐、腹痛、及び下痢であった。

治験担当医師は、2 年間の治験薬投与後、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったが、一方で安全性上の問題はなかったと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].2 歳の男性であった。約 9 年前に PN を有する NF1 と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は頸部（頸部傍脊椎）並びに胸部、傍脊椎、及び胸壁にあり、それに伴い疼痛（ベースライン時の小児自己報告による PN 疼痛は 3/10、NRS-11 による全般的疼痛は 8/10）、外観上の変形、運動機能障害、及び感覚障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 305 mL であった。

Pre-Cycle 5 ではわずかな腫瘍の変化が認められた（腫瘍容積変化率は-0.98%）が、セルメチニブとの関連性ありと判断された急性腎障害及び血中クレアチニン増加により Cycle 7 にセルメチニブの投与を中止したため、以降の MRI は実施されなかった。

投与期間が短縮されたため、COA は限られた実施であった。運動機能の変化は認められなかった。疼痛、特に腫瘍の疼痛は、NRS-11 の疼痛強度尺度、小児自己報告による PII、及び小児自己報告による GIC の疼痛のドメインで pre-Cycle 3 以降改善が認められた。実際、NRS-11 は、pre-Cycle 9 のセルメチニブを中止した後もベースライン時と比較して低いままであった。この効果は、画像所見の奏効との関連性で期待されるよりも顕著に改善している。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、嘔吐、腹痛、及び下痢であった。

全体的に、セルメチニブの毒性により投与が短縮された。治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断し、また、腎機能は正常に戻ったが患者のベネフィットよりリスクの方が高いと判断した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に[redacted]歳の男性であった。生後[redacted]カ月の乳児期に PN を有する NF1 と診断された。乳児期に腫瘍減量術及び尿管皮膚瘻造設術を受け、組入れ 6 週間前に中止したシロリムスによる治療を 3 カ月受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は会陰部、直腸周囲、直腸、腰仙部神経叢を含む骨盤内にあり、それに伴い膀胱機能障害及び外観上の変形が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 427 mL であった。

PN 腫瘍容積は、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI から減少（ベースラインからの腫瘍容積変化率は-20.84%）し、pre-Cycle 9 で-22.25%、pre-Cycle 13 で-24.59%と減少し続

けた。最大変化率は pre-Cycle 25（DCO の直近の MRI）の-35.83%であり、奏効は 18.4 カ月間持続した。

患者は若年齢であるため、親代理報告で腸管／膀胱の評価を実施し、尿管皮膚瘻造設術を受けた箇所はそのままであり、改善は認められなかった。親代理報告による PedsQL では、pre-Cycle 13 までにいくつかの改善が認められたが、ベースライン時の値に戻り、pre-Cycle 25 ではベースライン時を下回った。親代理報告による GIC は実施されなかった。

写真は匿名化の画像処理により、生殖器部は確認できなかった。IPR 評価会議で治験担当医師は、右臀部の外観上の変形に改善が認められたと判断した。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、嘔吐、下痢、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、悪心、皮膚乾燥、頭痛、及び便秘であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。IPR 評価会議で、治験担当医師は患者の泌尿器科医がセルメチニブ投与による奏効を喜んでいると報告した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].3 歳の女性であった。12 年前に NF1、13 年前に PN と診断された。PN に対しインターフェロンγ（5 カ月）による治療を受け、PN とは関連のない膝手術を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は左腰仙部神経叢及び大腿にあり、それに伴い疼痛（ベースライン時の NRS-11 による PN 疼痛は 1/10、全般的疼痛は 7/10）、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 548 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI から標的 PN の縮小が認められ（腫瘍容積変化率は-13.50%）、最大変化率は pre-Cycle 17 の-30.84%であった。奏効は 11.1 カ月間持続し、患者は DCO 時点で投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 25、腫瘍容積変化率は-28.10%）。

Pre-Cycle 3 のセルメチニブ投与における最初の評価時に、標的 PN 疼痛は 0/10 であり、全般的な腫瘍疼痛強度は 1/10 に改善した。いずれの尺度でも pre-Cycle 5 に疼痛は認められず、pre-Cycle 9 に疼痛が認められ（それぞれ 1/10 及び 2/10）、pre-Cycle 13 に疼痛は認められなかった。小児自己報告の PII も pre-Cycle 3、13、及び 25 に改善を認めた。小児自己報告による GIC では、投与期間中に腫瘍の疼痛に改善が認められ、pre-Cycle 3 に中等度改善、pre-Cycle 5 及び 9 に軽度改善、pre-Cycle 13 に軽度悪化、pre-Cycle 25 にベースライン時と比較して中等度改善であった。Pre-Cycle 13 に親は患者が下肢の疼痛なしに運動することができたと報告した。最初の再ステージングの MRI 実施前の pre-Cycle 3 から疼痛評価は様々な側面で改善が認められたが、画像所見の奏効時期と完全ではないが一貫していた。

運動機能は左下体四半部の運動の強度及び可動域にわずかな改善を認めた。PROMIS の可動性による報告では、小児自己報告のスコアに早期に改善が認められたが pre-Cycle 25 ではベースラインからの変化はなかった。小児自己報告による GIC では、pre-Cycle 3 の腫瘍関連の病的状態は中等度改善であった（pre-Cycle 5 では不変、pre-Cycle 9 では軽度改善、pre-Cycle 13 及び 25 では不変）。全体的に運動機能に変化はなく画像所見の奏効との関連性はなかった。

一連の写真では外観上の変形の変化を評価することは困難であったが、これは衣服により評価対象箇所の一部が不明瞭になったためであった。小児自己報告による PedsQL は明らかなパターンのない変動があり、解釈は困難であった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、悪心、及び上腹部痛であった。爪囲炎も認められたが、治験担当医師はセルメチニブとの関連性なしと判断した。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].2 歳の男性であった。生後 1 年以内に NF1 と診断され、翌年に PN と診断された。組入れ 5 年前に気管切開を受け、翌年に頸部の腫瘍減量術を受けた。

セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は気道に影響を及ぼす前頸部、顔面、外耳道、及び右腕神経叢にあった。それに伴い気道閉塞及び呼吸障害、嚥下困難、言語障害、難聴、顔面運動機能障害、外観上の変形、並びに可動域低下が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。PN 腫瘍容積は大きく、ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 2,975 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI から標的 PN の縮小が認められ、腫瘍容積変化率は-15.8%であった。複数回の来院（pre-Cycle 9、17、21、及び 25）で、部分的な標的 PN 腫瘍容積しか評価できず、これは評価時に奏効率が得られなかったことを意味した。しかし、pre-Cycle 13 の腫瘍容積変化率が-22.12%であったことが助長し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 25）。患者は 1 週間未満の短期間の休薬が 3 回あったもののセルメチニブの忍容性は良好であった。

気管切開を受けていたため気道機能の評価はできなかった。Pre-Cycle 5 の可動域の評価では、全ての罹患関節を含んでおらず、その後の来院時ではベースラインから徐々に数値上の増加が認められた（全ての罹患関節を含んでいた）が、最大増加である 156º は臨床的に意義のある変化の閾値には達していなかった。これは運動の強度の評価でも同様であった。患者の年齢より、PROMIS の身体的機能は親代理報告で実施し、上肢に関する報告は pre-Cycle 3、5、及び 25 に改善が認められ、可動性の改善は pre-Cycle 5 でのみ認められた。親代理報告による GIC では、各来院時の PN 関連の病的状態において軽度改善であった。患者はベースライン時にかなりの顔面の外観上の変形を有していた。IPR 評価会議時に治験担当医師は改善が認められたが、外観上の変形はかなり残っていたと感じていた。親は pre-Cycle 9 及び 25 に患者の顔の歪みが少なくなったように見えると報告した。これは一連の写真において、特に pre-Cycle 13 及び 25 に腫脹の減少とともに認められる。更に、親は pre-Cycle 25 に患者の聴覚がわずかに改善したと報告した。治験担当医師も IPR 評価会議で、障害は残るものの聴覚にわずかな改善が認められ、耳の慢性的な排膿は不要になったと報告した。患者の重症度及び MRI 画像を伴う技術的な問題から、症状の変化と画像所見の奏効の関連性を評価することは困難である。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、膿疱性皮疹、口内炎、下痢、発熱、嘔吐、皮膚乾燥、頭痛、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。左室駆出率低下が認められたが、セルメチニブの減量を必要としなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].8 歳の女性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断され、翌年に右眼を摘出された。口腔 PN に対し、腫瘍減量術を 3 回（20[redacted] 年、20[redacted] 年、及び 20[redacted] 年）受

け、シロリムス 1 コース（6 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は右顔面及び右眼窩にあり、それに伴い疼痛（NRS-11 による PN 疼痛は 9/10 及び全般的疼痛は 8/10）、視力喪失、顔面運動機能障害、嚥下困難、言語障害、及び外観上の変形が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 146 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI から標的 PN の縮小が認められ、腫瘍容積変化率は-14.38%、最大変化率は pre-Cycle 9 の-35.82%であった。奏効は 14.8 カ月間持続し、患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた（DCO 前の来院は pre-Cycle 25、腫瘍容積変化率は-26.71%）。毒性（トランスアミナーゼ増加）により、Cycle 7 にセルメチニブ投与を 19 日間休薬し、その後セルメチニブを減量した。Cycle 11 に毒性が再発し、22 日間休薬した後、2 回目の減量を行った。PN 腫瘍容積は一貫してベースラインよりも 20%超の減少が認められたが、pre-Cycle 9 に達した値を超える改善が認められなかったことから、2 回目の減量が腫瘍容積の改善に影響を及ぼした可能性があった。

患者は 8 歳を超えていたため、NRS-11 及び PII を実施した。Pre-Cycle 3 のセルメチニブ投与の最初の評価時に、PN 疼痛は 4/10 に改善し、pre-Cycle 5 では 6/10 であり、pre-Cycle 9 に 3/10 に戻り、その後 pre-Cycle 13 で 7/10、直近の来院である pre-Cycle 25 では 5/10 であった。したがって、全ての投与期間中の来院で、PN 関連疼痛はベースライン時と比較して改善が認められた。小児自己報告による疼痛による支障は、ベースライン時に 4.6/6 であり、pre-Cycle 3 に顕著な改善（1.17/6）が認められた。スコアは、pre-Cycle 25 を除く全ての時点で改善した。ベースライン時に疼痛処置のためにイブプロフェン 1 日 3 回及びガバペンチンを使用していたが、イブプロフェンの使用は減少した。親は、セルメチニブ投与中は患者がガバペンチンを要する頻度が少なかったと報告した。小児自己報告による GIC において、腫瘍の疼痛及び全般的疼痛は、pre-Cycle 3 及びその後の全ての来院時に軽度改善であった。疼痛症状は pre-Cycle 3 の早期から改善し、画像所見の奏効も pre-Cycle 5 の早期に認められた。疼痛評価及び画像所見の奏効はともに改善傾向が認められたが、疼痛評価（特に NRS-11）の変動は、画像所見の奏効の程度と直接的な関連はなかった。

視力は PN 関連の病的状態と記録されたが、右眼は幼い頃に摘出されていたため評価できなかった。一連の写真では、眼は匿名化のため画像処理されているが、pre-Cycle 5 に顔面腫脹の減少が認められ（腫瘍容積変化率は-14.38%）、pre-Cycle 9 で更に腫脹のわずかな減少が認められた（最大腫瘍容積変化率と概ね一致）。MRI で PN の更なる縮小が認められなかったが、腫脹の改善は pre-Cycle 13 及び 25 で持続していた。患者は pre-Cycle 5 に、右顔面の腫脹の減少を報告した。IPR 評価会議で、治験担当医師は、pre-Cycle 13 には患者は眼をより開くことができ、眼窩周囲の腫脹が減少したと報告した。

小児自己報告による PedsQL はベースライン時に全てのドメインで低く、投与期間中に改善は認められなかった。患者は 10 代であったが、感情の機能及び社会的機能のドメインは pre-Cycle 13 及び 25 に悪化した。親による評価では、pre-Cycle 13 に身体的機能、感情の機能、及び社会的機能の改善が認められたが、pre-Cycle 25 に社会的機能の悪化が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、及び頭痛であった。Grade 3 の AST 増加及び ALT 増加に対し休薬及び減量したが、AST 増加の再発により回復のため 2 回目の休薬及び減量を必要とした。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].3 歳の女性であった。乳児期に NF1 と診断され、[redacted]～[redacted] 歳の時点で視路神経膠腫に対し、化学療法 1 コース（1 年）を受けた。PN は組入れ 8 年前に診断されたが、外科的又は内科的治療は受けていなかった。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は右胸部、傍脊椎、及び胸壁にあり、それに伴い疼痛（ベースライン時の NRS-11 による PN 疼痛は 6/10）及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 233 mL であった。

Pre-Cycle 5 では腫瘍の変化はわずか（腫瘍容積変化率-7.73%）であり、その後の再ステージングの来院では緩徐な奏効が認められた（pre-Cycle 9 で-15.45%、pre-Cycle 13 で-18.45%、pre-Cycle 17 の最終 MRI で-24.46%）。その後、患者は側弯症の悪化に対して手術が必要となり、ロッド挿入により本試験で必要な MRI 撮像が不可能となることから、医師は投与中止を決定した。

患者は 8 歳を超えていたため、NRS-11 及び PII を実施した。Pre-Cycle 3 のセルメチニブ投与における最初の評価時に PN 疼痛は 3/10 に改善し、pre-Cycle 5 では 2/10 であったものの、ベースライン時の値に戻り始め、pre-Cycle 9 では 4/10、pre-Cycle 13 では 6/10 であった。全般的疼痛は全ての来院で改善し、pre-Cycle 13 では 0/10 であった。小児自己報告による PII で評価した疼痛による支障は、ベースライン時（0.5/6）に極わずかであり、pre-Cycle 9 及び 13 では疼痛による支障はなかった（0/6）。試験組入れ前の週ではパラセタモールを使用しており、Cycle 17（治験担当医師がセルメチニブ投与を中止する 1 カ月前）では疼痛に対しガバペンチン BID を開始した。小児自己報告による GIC では、最初は PN 疼痛が著明改善であったが、pre-Cycle 13 には軽度改善になった。患者は pre-Cycle 3 に背中の疼痛なしに友人についていくことができ、pre-Cycle 9 も同様であったが、pre-Cycle 13 では背中に疼痛があったと報告した。同来院時に、親は患者の背部痛の悪化の原因が側弯症なのか PN なのかを判断するのは困難であると報告した。疼痛の改善と画像所見の緩徐な奏効には一貫性があると考えられたものの、最終の来院時には、画像所見の奏効は最大であったが疼痛が再発しており、明らかな相違が認められた。このことの説明がつくセルメチニブの休薬又は減量はなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、上腹部痛、皮膚剥脱、及び腹痛であった。左室駆出率低下はセルメチニブとの関連性はなく、用量変更を必要としなかった。

治験担当医師は、患者は投与期間中に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。20[redacted] 年 [redacted] 月に早期アクセスプログラムを通じてセルメチニブ投与を再開した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted] 歳の女性であった。乳児期に PN を有する NF1 と診断された。患者は [redacted] 歳の時点で、眼 PN の減量及び眼瞼下垂の矯正のために手術を受けた。[redacted] 歳の時点で、気管切開を伴う口蓋及び前頭部の腫瘍減量術を受け、5 カ月後に後頭骨切除手術を受けた。組入れ 6 カ月前に頸椎 PN の減量術を受けた。更に、シロリムス（10 カ月）、サリドマイド（6 カ月）、及びイマチニブ（4 年 9 カ月）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は右顔面、眼窩、外耳道、及び前頸部にあり、それに伴い外観上の変形、気道閉塞及び呼吸障害、難聴、視覚障害、並びに顔面運動機能障害が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害及び視覚障害を PN 関連の病的状態として判断した。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 574 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI から標的 PN の縮小が認められ、腫瘍容積変化率は-21.08%であった。その後、腫瘍容積は減少し続け（pre-Cycle 13 に-25.78%、pre-Cycle 17 に-27.87%）、最大変化率は pre-Cycle 21 の-37.63%であった。DCO 時点（pre-Cycle 25 で-31.36%）で奏効は 18.4 カ月間持続し、患者は投与を継続していた。

患者はベースライン時点で気管切開を受けていたため、気道機能は評価されなかった。腫瘍が縮小したため、気管切開用チューブを抜去した。親は pre-Cycle 13 に気管切開用チューブを抜去できるようになったと報告した。IPR 評価会議で、治験担当医師は、pre-Cycle 13 の再ステージング来院（セルメチニブ投与 10 カ月）後に気管切開用チューブが抜去され、患者は良好な状態が続いていると報告した。小児自己報告による GIC では、PN 関連の病的状態が pre-Cycle 13 及び 25 に中等度改善であった。

ベースライン時に右眼に視力障害があり、投与期間中に改善しなかった。ベースライン時に右眼の眼球突出測定は実施せず、投与期間中の最初の測定は pre-Cycle 5 であり、その後の測定値に変化は認められなかった。

一連の写真から、pre-Cycle 9 に右顔面下部の腫脹に減少が認められ、pre-Cycle 25 に更なる改善が認められた。更に、最大奏効が認められた時点（pre-Cycle 21）に最も近い撮影時の pre-Cycle 25 に気管切開用チューブは抜去された。IPR 評価会議で、治験担当医師は画質及び匿名化の画像処理により、写真から解釈することは困難であると判断した。

小児自己報告による PedsQL では、投与期間中の改善は認められず、実際、pre-Cycle 13 に合計スコア、並びに感情の機能、社会的機能、及び身体的機能で低下が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、食欲減退、ALT 増加、及び AST 増加であった。駆出率低下も認められたが、セルメチニブとの関連性はなく、用量変更を必要としなかった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].4 歳の男性であった。生後 [redacted] カ月の乳児期に PN を有する NF1 と診断された。[redacted] 歳の時点で、膀胱 PN の切除手術を受けた。また、ペグインターフェロン 1 コース（2 年）による治療も受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。組入れ時の腫瘍容積は 532 mL（20[redacted] 年 [redacted] 月）であり、1 年前の腫瘍容積は 255 mL（20[redacted] 年 [redacted] 月）であったため 2 倍になっており、100%の増加率であった。標的 PN は会陰部、直腸周囲、膀胱、腰仙部神経叢、左大腿／上肢にあり、それに伴い腸管機能障害、膀胱機能障害、及び外観上の変形が発現していた。

Pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI では、PN 腫瘍容積変化率は-13.72%であり、pre-Cycle 9 では-17.29%であった（最大変化率）。その後の腫瘍容積は、pre-Cycle 13 で-15.79%、pre-Cycle 17 で-11.28%、pre-Cycle 21 では-2.82%でほとんどベースライン時の値に戻っていた。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。セルメチニブの長期休薬はなかった。

患者は若年齢であるため、親代理報告で腸管／膀胱の評価を実施した。Pre-Cycle 5 及び 9 の便失禁の減少以外に、腸管機能に変化は認められなかった。Pre-Cycle 5 に膀胱機能の改善が認められ、日中の尿失禁は減り、夜間の尿失禁がなくなり、トイレに行く頻度が減少した。Pre-Cycle 9

でこれほどはよくなってはいなかった。したがって、症状のわずかな変化と最大変化が奏効というより安定であった画像所見の変化を密接に関連付けることは困難である。

親代理報告による GIC では、PN 関連の病的状態の改善が認められ、経時的に徐々にベネフィットが示された（pre-Cycle 5 に軽度改善、pre-Cycle 9 に中等度改善、pre-Cycle 13 に著明改善）。腸管／膀胱に関する質問票では、pre-Cycle 5 及び 9 の便による汚れの減少（週 3 回）のように限られた改善を認めたが、pre-Cycle 3 に親代理報告による GIC で、患者が腸管及び膀胱機能をよりよくコントロールできたと報告した。更に、患者がより活動的になり、運動に参加し、学校の先生も気付くほど、運動においてより積極的に取り組むようになった。

親代理報告による PedsQL では、pre-Cycle 9 及び 13 の学校機能の改善と同様に、全ての来院時に身体的機能及び社会的機能に改善が認められた。QoL の合計スコアは来院ごとに改善し、合計スコアはベースライン時に 58.7/100、pre-Cycle 3 に 68.5/100、pre-Cycle 5 に 70.7/100、pre-Cycle 9 に 85.9/100、pre-Cycle 13 に 91.3/100 であった。

写真は匿名化の画像処理により、生殖器部を含む標的 PN に伴う外観上の変形の変化の画像を評価することができなかった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、下痢、皮膚乾燥、頭痛、粘膜感染、及び口内炎であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

2.7.3.6.4 [redacted]（[redacted]）の患者

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].6 歳の男性であった。乳児期に NF1 と診断され、8 年後に PN と診断された。組入れ 2 年前に頸椎 PN の切除手術を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は不明であった。標的 PN は後頸部（頸部傍脊椎）及び右腕神経叢にあり、それに伴い疼痛（NRS-11 によるベースライン時の PN 疼痛は 2/10）及び運動機能障害が発現していた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 40.9 mL であった。

セルメチニブ投与は、毒性のため最初の再ステージングの MRI の前に中止された。下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満感、及び腹痛を伴う胃腸毒性が発現したため、セルメチニブの投与を休薬、減量し、その後中止した。

治験担当医師は、患者は毒性により治験薬投与を中止したため、患者に臨床的ベネフィットは認められなかったと判断した。下痢は治験薬投与の中止により後遺症なく完全に回復した。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に 1[redacted].6 歳の男性であった。8 年前の幼い頃に PN を有する NF1 と診断された。シロリムス（14 カ月）、イマチニブ（7 カ月）、及びペグインターフェロン（3 年以上）による治療を受けた。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%未満であり、非進行性 PN と判定された。標的 PN は前頸部及び上気道にあり、それに伴い気道閉塞、呼吸障害、睡眠障害、可動域低下、及び外観上の変形が発現していた。治験担当医師は、外観上の変形、気道機能障害、及び運動機能障害を PN 関連の病的状態と判断した。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 80 mL であった。

セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの MRI から標的 PN の縮小が認められ、腫瘍容積変化率は-23.13%であった。この奏効は更にわずかな縮小を伴いその後の来院時にも持続し、最大変化率は pre-Cycle 9 の-31.50%であった。その後 pre-Cycle 13 には-29.50%、pre-Cycle 17 に-27.25%、pre-Cycle 21 に-26.25%で安定した状態であった。DCO 前の最終の来院は pre-Cycle 25（腫瘍容積変化率は-27.63%）であり、奏効期間は 18.7 カ月であった。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。Cycle 8 にセルメチニブ投与と関連性のない腕の骨折により 25 日間の休薬があった。

患者は睡眠障害又は無呼吸を有していると叙述されており、ベースライン時及び投与期間中の睡眠検査評価時の機能障害が AHI に反映されていた。FEV1 はベースラインから段階的な改善がよく示され、pre-Cycle 9 で+17.1%、pre-Cycle 13 及び pre-Cycle 25 でそれぞれ+26.6%及び+48.7%であった。これらの測定値は臨床的に意義があると判断される+12%を上回っていた。肺機能は改善が持続する一方で画像所見の奏効は安定した状態であったが、これらの改善は画像上の変化と同じ傾向にあった。

運動機能については、右上体四半部を評価し、運動の強度及び可動域に変化は認められなかった。小児自己報告による PROMIS では、身体的機能の上肢に変化は認められなかったが、可動性スコアは変動し、pre-Cycle 5 に改善、pre-Cycle 9 に悪化、及び pre-Cycle 25 に再び改善が認められた。ベースライン時の PROMIS の結果に障害は認められず、pre-Cycle 5 及び 25 の小児自己報告を除き、改善は認められなかった。PROMIS の可動性で示された変動は画像所見の奏効時期と関連しなかった。

一連の写真では前頸部の視認が困難であったが、pre-Cycle 9（最良効果時）では、ベースライン時と比較して腫脹は少なかった。これは pre-Cycle 25 まで持続していたと考えられる。患者は pre-Cycle 13 に PN が小さくなったと報告し、親も同様に報告した。更に、親は pre-Cycle 25 に PN が目立たなくなりより容易にシャツを着られるようになったと報告した。

PedsQL スコアは、ベースライン時に全てのドメインで良好であり、pre-Cycle 9 の身体的機能の低下（腕の骨折時期と概ね一致）を除き、全体を通して良好なままであった。小児自己報告による GIC は pre-Cycle 9 では実施されなかったが、PN 関連の病的状態の変化は改善又は不変のいずれかであった。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、毛包炎、毛髪変色（脱色）、頭痛、発熱、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、爪囲炎、浮動性めまい、嘔吐、及び下痢であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。特に CPAP 装置の使用は投与前に増加していたが、投与期間中は安定し、咽頭 PN は見えづらくなっていた。患者は DCO 時点で治験薬投与を継続していた。

被験者番号 [redacted]

患者は本試験組入れ時に [redacted].1 歳の男性であった。6 年前に NF1 及び 4 年前に PN と診断された。セルメチニブ投与開始前の標的 PN 増殖率は 20%以上であり、進行性 PN と判定された。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 483 mL であった。標的 PN は左下腿にあり、それに伴い疼痛（ベースライン時の NRS-11 による PN 疼痛は 9/10）、外観上の変形、及び運動機能障害が発現していた。

セルメチニブ投与により、標的 PN 腫瘍容積は減少し、pre-Cycle 5 の腫瘍容積変化率は-4.35%であった。その後、徐々に増殖し続け、pre-Cycle 9 ではベースラインから+5.18%、pre-Cycle 13

では+4.14%であり、pre-Cycle 17 及び 21 では増殖が継続していた（それぞれ+14.91%及び+18.63%）。患者は DCO 時点でセルメチニブ投与を継続していた。DCO までに奏効が得られなかったのは、セルメチニブの減量や長期休薬に起因するものではない。

患者は 8 歳を超えていたため、NRS-11 及び PII を実施した。Pre-Cycle 3 のセルメチニブ投与における最初の評価時に PN 疼痛強度は 8/10 であり、pre-Cycle 5 に 7/10 に減少した。Pre-Cycle 9 では 8/10 に戻り、pre-Cycle 13 では疼痛はなかった（0/10）。小児自己報告による PII で評価した疼痛による支障は、ベースライン時に 2.83/6 であり、pre-Cycle 3、5、及び 9 に改善を認めたが、pre-Cycle 13 にはベースライン時の値まで戻っていた。小児自己報告による GIC（pre-Cycle 9 及び 13 にのみ実施）では、PN 関連疼痛は pre-Cycle 9 に著明悪化であったが、pre-Cycle 13 に中等度改善であった。親代理報告による GIC はより肯定的であり、親は pre-Cycle 9 及び 13 に PN 関連疼痛が著明改善であったと判断した。実際、患者が PN 関連疼痛を訴えなくなったと pre-Cycle 9 に親は報告した。PN が増殖したにもかかわらず、症状に関していくつかの改善が報告されたため、疼痛評価の結果を画像所見と関連付けることは困難である。Pre-Cycle 13 までの投与期間中の PN 増殖率は組入れ前よりかなり鈍化した。これはこの期間の疼痛改善に影響した可能性がある。

運動機能では、影響を受けていた左下体四半部の可動域の改善が pre-Cycle 5 の最初の評価から認められ（ベースライン時の 345º から pre-Cycle 5 の 495º）、その後の来院でもベースラインから大幅な改善が認められた。運動の強度の変化は少なかった（改善は pre-Cycle 5 のみ）。小児自己報告による PROMIS では、身体的機能の可動性及び上肢はベースライン時に基準値内であったが、全ての評価でベースラインから悪化した。PROMIS による身体的機能の悪化は画像所見と概ね一致しているが、改善した可動域は腫瘍容積の変化との関連性は認められなかった。

一連の写真でも投与期間中に明らかな変化は認められなかった。

小児自己報告による PedsQL では、4 つのドメイン全てにおいて pre-Cycle 5 を除く全ての評価でベースラインからの悪化が認められた。

セルメチニブとの関連性ありと判断された有害事象は、皮膚乾燥、人格変化（過度に感情的）、注意力障害、学習障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、疲労、及び腹痛であった。

治験担当医師は、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者は DCO 時点で投与を継続していた。治験担当医師は、患者が更なる投与を拒否したため [redacted]（20[redacted] 年 [redacted] 月）後すぐに治験薬の投与を中止し、試験を中止したと報告した。しかし、その後腫瘍が増悪し、鎮痛薬の増量を必要とする重大な疼痛が再度発現したため、患者は早期アクセスプログラムによりセルメチニブ投与を再開した（20[redacted] 年 [redacted] 月）。

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.4　臨床的安全性
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 10
本概要内での取り決め 12
2.7.4.1 医薬品への曝露 13
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
2.7.4.1.1.1 NCI 主導で実施された NF1 の小児試験及び併合戦略 15
2.7.4.1.1.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料） 15
2.7.4.1.1.1.2 SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料） 15
2.7.4.1.1.1.3 小児患者の併合集団（主な参考資料） 16
2.7.4.1.1.2 成人患者の単独投与併合集団（主な参考資料） 17
2.7.4.1.1.3 その他の参考資料 22
2.7.4.1.1.3.1 臨床薬理試験 22
2.7.4.1.1.3.2 早期アクセスプログラム（Early Access Programme） 23
2.7.4.1.1.3.3 アストラゼネカ社外で実施された小児試験 23
2.7.4.1.1.4 クラスエフェクト 24
2.7.4.1.1.5 関連する非臨床所見 27
2.7.4.1.1.6 収集した安全性評価項目及び評価方法 29
2.7.4.1.1.6.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の実施 29
2.7.4.1.1.6.2 SPRINT 試験、成人患者の単独投与併合集団、及び臨床薬理試験で収集した安全性評価項目 29
2.7.4.1.1.6.3 安全性評価時期 31
2.7.4.1.1.6.4 SPRINT 試験における長期安全性及び遅発性有害事象の評価 31
2.7.4.1.1.6.5 安全性データの用語とコード化 31
2.7.4.1.1.6.6 手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与したときの注目すべき有害事象の特定 32
2.7.4.1.1.6.7 臨床検査による安全性評価 36
2.7.4.1.1.6.8 バイタルサイン、心電図、左室駆出率、眼科診察、及び身体所見 37
2.7.4.1.1.6.9 患者毎の叙述 38
2.7.4.1.1.6.10 委員会・諮問委員会の役割 38
2.7.4.1.1.6.11 データの取扱い及び統計解析手法：SPRINT 試験及び成人患者の単独投与併合集団 38
2.7.4.1.1.7 安全性評価に含まれる試験の要約 39
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 47
2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 47
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況：成人患者の単独投与併合集団 54
2.7.4.1.2.3 小児患者と単独投与の成人患者における曝露量の比較 57
2.7.4.1.2.4 患者の内訳：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 57
2.7.4.1.2.5 患者の内訳：成人患者の単独投与併合集団 57
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 58
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 58

2.7.4.1.3.2 人口統計学的特性：成人患者の単独投与併合集団のサブグループ 62
2.7.4.1.3.3 小児患者と成人患者の単独投与併合集団との比較 65
2.7.4.2 有害事象 65
2.7.4.2.1 有害事象の解析 65
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 71
2.7.4.2.1.1.1 治験薬との関連性ありと判断された有害事象 71
2.7.4.2.1.1.2 比較的よくみられる有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 72
2.7.4.2.1.1.3 比較的よくみられる有害事象：成人患者の単独投与併合集団 76
2.7.4.2.1.1.4 小児患者及び成人患者における比較的よくみられる有害事象の比較 78
2.7.4.2.1.2 小児患者及び成人患者における CTCAE Grade 3 以上の有害事象 79
2.7.4.2.1.3 副作用の解析 85
2.7.4.2.1.4 死亡 96
2.7.4.2.1.4.1 死亡：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 96
2.7.4.2.1.4.2 死亡：成人患者の単独投与併合集団 96
2.7.4.2.1.4.3 死亡：進行中の試験 101
2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象 101
2.7.4.2.1.5.1 重篤な有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 101
2.7.4.2.1.5.2 重篤な有害事象：成人患者の単独投与併合集団 104
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 106
2.7.4.2.1.6.1 その他の重要な有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 106
2.7.4.2.1.6.2 その他の重要な有害事象：成人患者の単独投与併合集団 108
2.7.4.2.1.7 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における長期安全性評価 108
2.7.4.2.1.7.1 治験薬の最終投与 30 日超に発現した有害事象 108
2.7.4.2.1.7.2 セルメチニブ長期曝露中の有害事象 109
2.7.4.2.1.8 投与中止に至った有害事象 112
2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 112
2.7.4.2.1.8.2 投与中止に至った有害事象：成人患者の単独投与併合集団 116
2.7.4.2.1.9 用量変更に至った有害事象 117
2.7.4.2.1.9.1 用量変更に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児併合データ 117
2.7.4.2.1.9.2 用量変更に至った有害事象：成人患者の単独投与併合集団 121
2.7.4.2.1.10 健康被験者を対象とした臨床薬理試験、早期アクセスプログラム試験、及びアストラゼネカ社外で実施された試験における有害事象プロファイル 122
2.7.4.2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析：注目すべき有害事象 122
2.7.4.2.2.1 皮膚及び粘膜事象 122
2.7.4.2.2.1.1 ざ瘡様皮疹 124
2.7.4.2.2.1.2 非ざ瘡様皮疹 125
2.7.4.2.2.1.3 爪の障害事象 127
2.7.4.2.2.1.4 口腔粘膜炎 128
2.7.4.2.2.1.5 主な参考資料における皮膚及び粘膜事象 130
2.7.4.2.2.2 骨髄に対する影響 130
2.7.4.2.2.2.1 白血球減少性事象 131
2.7.4.2.2.2.2 リンパ球減少性事象 132

2.7.4.2.2.2.3 好中球減少性事象 132
2.7.4.2.2.2.4 血小板減少性事象 133
2.7.4.2.2.2.5 赤血球減少性事象 134
2.7.4.2.2.3 網膜事象 136
2.7.4.2.2.3.1 視覚障害事象 137
2.7.4.2.2.3.2 網膜静脈閉塞事象、中心性漿液性網膜症事象、及び網膜色素上皮剥離事象 139
2.7.4.2.2.3.3 その他の網膜事象 139
2.7.4.2.2.4 心臓事象 139
2.7.4.2.2.4.1 駆出率減少事象 140
2.7.4.2.2.4.2 浮腫事象 144
2.7.4.2.2.4.3 その他の心臓事象 144
2.7.4.2.2.5 筋事象 144
2.7.4.2.2.5.1 クレアチンホスホキナーゼ増加事象 146
2.7.4.2.2.5.2 筋事象 146
2.7.4.2.2.5.3 その他の事象 148
2.7.4.2.2.6 骨端軟骨異形成症 149
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明 155
2.7.4.3 臨床検査値の評価 155
2.7.4.3.1 血液学的検査 156
2.7.4.3.1.1 血液学的検査項目のベースラインからの経時的変化 156
2.7.4.3.1.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 156
2.7.4.3.1.1.2 成人患者の単独投与併合集団 161
2.7.4.3.1.2 個々の血液学的検査項目の変化 166
2.7.4.3.1.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 166
2.7.4.3.1.2.2 成人患者の単独投与併合集団 171
2.7.4.3.2 血液生化学検査 173
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値のベースラインからの経時的変化 174
2.7.4.3.2.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 174
2.7.4.3.2.1.2 成人患者の単独投与併合集団 181
2.7.4.3.2.2 個々の血液生化学検査評価項目の変化 186
2.7.4.3.2.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 186
2.7.4.3.2.2.2 成人患者の単独投与併合集団 191
2.7.4.3.2.3 肝臓に関連する生化学検査 194
2.7.4.3.2.3.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 194
2.7.4.3.2.3.2 成人患者の単独投与併合集団 198
2.7.4.3.2.4 腎臓に関連する生化学検査 201
2.7.4.3.2.4.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 201
2.7.4.3.2.4.2 成人患者の単独投与併合集団 202
2.7.4.3.2.5 その他の重要な検査項目 203
2.7.4.3.3 尿検査 204
2.7.4.3.3.1 尿検査：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 204
2.7.4.3.3.2 尿検査：成人患者の単独投与併合集団 204
2.7.4.3.4 健康被験者を対象とした臨床薬理試験における臨床検査の安全性プロファイル 204
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 205

2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数 205
2.7.4.4.1.1 血圧及び脈拍数：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 205
2.7.4.4.1.2 血圧及び脈拍数：成人患者の単独投与併合集団 205
2.7.4.4.2 心臓の所見 206
2.7.4.4.2.1 心臓の所見：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 206
2.7.4.4.2.2 心臓の所見：成人患者の単独投与併合集団 206
2.7.4.4.2.2.1 左室駆出率の解析 206
2.7.4.4.2.2.2 心電図の解析 207
2.7.4.4.3 眼科診察 208
2.7.4.4.3.1 眼科診察：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団 208
2.7.4.4.3.2 眼科診察：成人患者の単独投与併合集団 208
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 210
2.7.4.5.1 内因性要因 211
2.7.4.5.1.1 年齢の影響 211
2.7.4.5.1.1.1 年齢の影響：小児患者の併合集団 211
2.7.4.5.1.1.2 年齢の影響：成人患者の単独投与併合集団 213
2.7.4.5.1.2 性別の影響 213
2.7.4.5.1.2.1 性別の影響：小児患者の併合集団 213
2.7.4.5.1.2.2 性別の影響：成人患者の単独投与併合集団 214
2.7.4.5.1.3 人種の影響 214
2.7.4.5.1.3.1 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 215
2.7.4.5.2 外因性要因 215
2.7.4.5.2.1 NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関の影響 215
2.7.4.5.3 薬物相互作用 216
2.7.4.5.3.1 薬物／食物相互作用 216
2.7.4.5.3.2 薬物相互作用 216
2.7.4.5.3.2.1 薬物相互作用-CYP3A4 誘導薬及び阻害薬 216
2.7.4.5.3.2.2 薬物相互作用-ビタミン E 216
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 217
2.7.4.5.5 過量投与 217
2.7.4.5.6 薬物乱用 217
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 217
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 217
2.7.4.6 市販後データ 218

表目次

表 1 副作用に対するセルメチニブの推奨される用量変更 13
表 2 副作用に対するセルメチニブの推奨される減量 14
表 3 小児患者の併合集団データの提示例 17
表 4 成人患者の単独投与併合集団における有害事象データの提示例 18

表 5　小児患者の併合集団、成人患者の単独投与併合集団及びそのサブグループ（硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループ）の安全性解析対象集団の患者数 19
表 6　成人患者の単独投与併合集団を構成する試験の要約 20
表 7　臨床薬理試験においてセルメチニブ単独投与を受けた被験者数の要約 22
表 8　アストラゼネカ社外で実施している進行中の小児試験 24
表 9　注目すべき有害事象 33
表 10　試験の要約の臨床概要 2.7.1、2.7.2、及び 2.7.3 における記載箇所 40
表 11　セルメチニブの曝露期間：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） 51
表 12　セルメチニブの休薬：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） 53
表 13　セルメチニブの曝露期間：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 55
表 14　セルメチニブの休薬：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 56
表 15　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約：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） 59
表 16　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 63
表 17　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） 67
表 18　有害事象の発現状況：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 69
表 19　主な有害事象（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、小児患者の併合集団、又は 25 mg/m^2 BID サブグループで発現割合 30%以上）：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） 74
表 20　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 77
表 21　主な有害事象の比較（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で発現割合 30%以上又は硫酸塩サブグループで発現割合 10%以上）：小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 78
表 22　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（小児患者の併合集団において発現例数 2 例以上）：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） 81
表 23　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 84
表 24　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における副作用の発現割合 91

表 25　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における臨床検査値の CTCAE Grade シフトの頻度 94
表 26　死亡（死因を問わない）の概要：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 97
表 27　死亡に至った有害事象一覧：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 98
表 28　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）：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） 102
表 29　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 105
表 30　長期曝露中の有害事象：SPRINT 試験第 I 相パート 110
表 31　セルメチニブの投与中止に至った有害事象：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） 114
表 32　セルメチニブの投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 116
表 33　セルメチニブの用量変更に至った有害事象（小児患者の併合集団で発現例数 2 例以上）：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） 118
表 34　セルメチニブの用量変更に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 121
表 35　ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 124
表 36　非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 125
表 37　爪の障害事象（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 127
表 38　口腔粘膜炎（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 129
表 39　白血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 131
表 40　血小板減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 133
表 41　赤血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 135
表 42　網膜事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 136
表 43　心臓事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 140

表 44　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における駆出率減少に関する臨床検査値の CTCAE Grade シフトの頻度 143
表 45　筋事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団） 145
表 46　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値に関する事象の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：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） 157
表 47　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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） 158
表 48　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 162
表 49　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 163
表 50　血液学的検査値の変化：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） 170
表 51　血液学的検査値に認められた CTCAE Grade の変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 173
表 52　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：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） 176
表 53　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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） 177
表 54　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 182
表 55　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 183
表 56　血液生化学検査値の変化：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） 190
表 57　血液生化学検査値で認められた Grade の変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団） 193
表 58　セルメチニブ投与期間における総ビリルビン最大値別の ALT 及び AST 最大値（Hy's Law 基準による評価）：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） 197

表 59　セルメチニブ投与期間における総ビリルビン最大値別の ALT 及び AST 最大値（Hy's Law 基準による評価）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）..... 200
表 60　年齢別の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）..... 212
表 61　性別の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）..... 214

図目次

図 1　男性患者における成長の実測値及び予測値の関係：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 1 151
図 2　女性患者における成長の実測値及び予測値の関係：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 1 152
図 3　男性患者における成長の実測値及び予測値の関係：Natural history study（年齢を一致させたコホート）及び用量別の SPRINT 試験第 I 相パート 153
図 4　女性患者における成長の実測値及び予測値の関係：Natural history study（年齢を一致させたコホート）及び用量別の SPRINT 試験第 I 相パート 154

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
90DSU	90-day safety update report
AJCC	American Joint Committee on Cancer：米国癌合同委員会
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve or Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity：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_{0-6}	Area under the plasma concentration-time curve within time span 0 to 6 hours：投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve within time span 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded independent central review：盲検下独立中央判定
BID	Twice daily：1 日 2 回投与
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area：体表面積
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CCHMC	Cincinnati Children's Hospital Medical Center
CHOP	Children’s Hospital of Philadelphia
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
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CNMC	Children’s National Medical Centre
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンホスホキナーゼ
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
DoR	Duration of response：奏効期間
EAP	Early Access Programme：早期アクセスプログラム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HLGT	High Level Grouped Term：高位グループ用語

略語及び専門用語	用語の説明
HLT	High level term：高位用語
IC_{50}	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
ILD	Interstitial lung disease：間質性肺疾患
ISS	Integrated summary of safety
LLN	Lower limit of normal：基準値下限
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MAPK	Mitogen-activated protein kinase：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
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
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
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
NOEL	No observable effect level：無作用量
NSCLC	Non-small-cell lung cancer：非小細胞肺癌
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター2
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
PET	Positron emission tomography：陽電子放出断層撮影
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PN	Plexiform neurofibroma(s)：叢状神経線維腫
POB	Pediatric Oncology Branch：（NCI の）小児腫瘍学部門
PS	Performance status
QTc	Corrected QT interval：補正 QT 間隔
QTcF	Corrected QT interval using Fridericia’s formula：Fridericia 法による補正 QT 間隔
ΔΔQTcF	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
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RPED	Retinal pigment epithelial detachment：網膜色素上皮剥離
SMQ	Standardized MedDRA Query：MedDRA 標準検索式
$t_{½}$	Terminal half-life：終末相の消失半減期
TTD	Time to death：死亡までの期間
TTO	Time to onset：発現までの期間
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
WHO	World Health Organization：世界保健機関

本概要内での取り決め

試験名及び試験番号

本概要では、SPRINT 試験は試験名と相を用いる。また、全試験の要約表で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。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：臨床に関する概括評価、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 項表 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 相パート治験総括報告書の 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。ISS の図表を相互参照する場合は、第 5 部 3 項における当該報告書の項番号を記載する。つまり、ISS の Table 2.7.4.X.X.X を参照する場合は、「第 5 部 3.5.3.X 項の ISS pool Table 2.7.4.X.X.X 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。

2.7.4.1 医薬品への曝露

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、ATP と競合しない、強力かつ選択的な MEK1/2 阻害薬である。

本邦における効能・効果及び用法・用量（案）については、臨床に関する概括評価の補遺 2.5.1.1 項表 1 を参照されたい。

小児と成人の薬物動態に類似性が認められることから、小児の用量を BSA 換算とすることの妥当性は固定用量の成人データにより支持される。小児用量 25 mg/m^2 BID は BSA を 1.9 m^2 と仮定した場合、成人の MTD（75 mg BID）の約 60%に相当する。

3 歳以上の小児患者における用量は、BSA に基づいて個別に算出する。BSA の最小値は 0.55 m^2 である。添付文書（案）に記載している投与量ノモグラムには 8 つの BSA 範囲（0.55～0.69 m^2、0.70～0.89 m^2、0.90～1.09 m^2、1.10～1.29 m^2、1.30～1.49 m^2、1.50～1.69 m^2、1.70～1.89 m^2、及び 1.90 m^2 以上）が含まれる。最初の 2 つの BSA 範囲（0.55～0.69 m^2、0.70～0.89 m^2）及び投与量ノモグラムは SPRINT 試験の治験実施計画書と異なっている。これらの BSA 範囲において、患者において理論上 30 mg/m^2 BID に相当する曝露量とならないように調整した。各 BSA 範囲において 1,000 例の 25 mg/m^2 における AUC の中央値及び 75%予測区間をシミュレーションした結果、BSA に基づいた投与量では BSA 範囲間で同程度の曝露量が得られることが示された（臨床概要 2.7.2.3.4.6 項を参照）。

副作用等により用量の変更が必要と判断された場合、セルメチニブの用量変更は表 1 に従う。セルメチニブの用量は表 2 に示すとおり、25%以上減量することが可能であり、2 段階の減量が可能である。SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた有害事象の大部分は、支持療法／対症療法の併用又は非併用下でのセルメチニブの用量変更により回復した。

表 1　副作用に対するセルメチニブの推奨される用量変更

CTCAE Grade [a]	推奨される用量変更
CTCAE Grade 1 又は CTCAE Grade 2（忍容可能）	臨床的必要性に応じて投与及びモニタリングを継続
CTCAE Grade 2（忍容不能） 又は CTCAE Grade 3	毒性が CTCAE Grade 0 又は 1 に回復するまで休薬し、再開する場合は 1 段階減量する（表 2 参照）。
CTCAE Grade 4	毒性が CTCAE Grade 0 又は 1 に回復するまで休薬し、再開する場合は 1 段階減量する（表 2 参照）。投与中止を検討する。

[a]　有害事象共通用語規準（CTCAE）

表 2　副作用に対するセルメチニブの推奨される減量

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

[a] Based on BSA

本概要には、申請を裏付ける臨床安全性データの要約を示す。

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本申請において、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評価を裏付ける主なデータは、NCI 主導で実施された非盲検の SPRINT 試験から得られた。本概要では、以下のとおり個別の試験データ及び併合データとして示す（表 3 参照）。日本人 NF1 小児患者を対象とした国内第 I 相試験（D1346C00013 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（D1532C00067 試験、参考資料）の結果の詳細は、臨床概要 2.7.6 項及び治験総括報告書に示す。

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料）（50 例、DCO：2018 年 6 月 29 日）：CTEP により NCI POB 主導で実施された試験で、目的とする集団におけるセルメチニブの安全性プロファイルの評価を裏付ける評価資料である。
  - 90-day safety update report（90DSU）（DCO：2019 年 3 月 29 日）を FDA に 2019 年 12 月に提出した。90DSU には SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者における更に約 9 カ月間の追跡調査の結果が含まれている。本報告で、セルメチニブ曝露期間の増加に伴う主要な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。また、90DSU には、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）前にセルメチニブの投与を中止した 2 例のデータも含まれている。この 2 例は、SPRINT 試験の治験実施計画書改訂版 O によって適格となったため、セルメチニブが再投与された。
- SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料）（24 例、DCO：2018 年 6 月 29 日）：CTEP により NCI POB 主導で実施された非盲検の用量設定試験である。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。
- 小児患者の併合集団（74 例、DCO：2018 年 6 月 29 日）：本集団は、SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 を併合した安全性データで構成され、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU のデータは含まない。本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を特徴付けるため、及びセルメチニブを投与され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。

アストラゼネカ社が実施し、完了した 7 試験（表 6）において、セルメチニブ単独投与を受けた成人癌患者から得られた安全性データは、単独投与としてのセルメチニブの安全性評価を更に裏付けている。これらの試験のデータを併合し、以下のとおりとした。

- 成人患者の単独投与併合集団（347 例、各試験の DCO 日は表 6 参照）：これらのデータは SPRINT 試験の小児患者におけるデータを補足するものであり、主要なデータを補完し、より大規模な集団での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可能にする。

潜在的リスク及び特定されたリスクを評価するため、以下の試験における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［2.7.4.1.1.3.1 項を参照］）。
- 組入れ時に 3 歳以上であり、かつ PN を有する NF1 小児患者（2.7.4.1.1.3.2 項を参照）を含む、進行中の EAP（D1346R00001 試験／D1346R00002 試験）。EAP における患者は小児（18 歳未満）として NF1 と診断されていることが条件であったが、EAP に参加した時点で 18 歳超である可能性があった。
- アストラゼネカ社外で実施されたセルメチニブの申請効能・効果の範囲で評価した試験に組み入れられた小児患者 291 例の重篤な有害事象。

補足データからの重篤な有害事象を評価したが、セルメチニブの新たな安全性シグナルは特定されなかった。

2.7.4.1.1.1 NCI 主導で実施された NF1 の小児試験及び併合戦略

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

本申請の中心的なデータは CTEP により NCI POB が実施した SPRINT 試験である。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、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 例が、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID の単独投与を受けた。リスク・ベネフィット評価をするための安全性評価では、この患者集団における 2018 年 6 月 29 日の DCO 時点のセルメチニブの安全性プロファイルに焦点を当てている。治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点のデータに基づいて実施されたリスク・ベネフィット評価について、追加の曝露期間後に変化がなかったことを確認するため、2019 年 12 月に FDA に提出された 90DSU の結論を本概要に記載した。特に明記しない限り、本概要に示す SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の結果は全て、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点のものである。本申請時点において、SPRINT 試験第 II 相パート層 2 は実施中であるため、本申請資料には含まれていない。

2.7.4.1.1.1.2 SPRINT 試験第 I 相パート（参考資料）

SPRINT 試験第 I 相パートでは、適格性基準として、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る手術不能な PN を有する NF1 小児患者 24 例に、セルメ

チニブ 20 mg/m^2 BID（12 例）、25 mg/m^2 BID（6 例）、又は 30 mg/m^2 BID（6 例）を継続して経口投与した場合の安全性データが得られている（DCO：2018 年 6 月 29 日）。可能な限り大きな集団で安全性を評価するため、これらのデータを SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータと併合した。

2.7.4.1.1.1.3 小児患者の併合集団（主な参考資料）

小児集団におけるセルメチニブ単独投与の裏付けとなる補足的な安全性データは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート（20 mg/m^2、25 mg/m^2、又は 30 mg/m^2 BID 投与）において、セルメチニブを投与された 74 例の小児患者の併合集団（DCO：2018 年 6 月 29 日）から得られた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU（DCO：2019 年 3 月 29 日）から得られたデータは、小児患者の併合集団には含まれていない。投与量を 20 mg/m^2 から 25 mg/m^2、25 mg/m^2 から 30 mg/m^2、20 mg/m^2 から 30 mg/m^2 としたとき、セルメチニブの曝露量（AUC）は、それぞれ 1.19 倍、1.09 倍、1.3 倍に上昇する。検討した用量範囲が狭いこと、及び曝露量の変動が大きい（定常状態における最高血中濃度［$C_{max, ss}$］及び AUC_{0-6} の個体間変動はそれぞれ 52%及び 41%）ことから、全ての用量の安全性データを併合した（臨床概要 2.7.2.3.2.5 項及び 2.7.2.3.2.7 項を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の安全性データと比較するため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートの全ての患者を含めた安全性解析対象集団（以下、小児患者の併合集団と表記）を作成した。重要なリスク・ベネフィットを検討するために、安全性評価では SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者集団におけるセルメチニブの安全性プロファイルを中心に検討した。

SPRINT 試験第 I 相パートにおけるセルメチニブの総曝露量の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の約 2 倍であったが、両試験の試験対象集団、試験デザイン、及び安全性評価のスケジュールは類似しており、データを併合することが可能である。SPRINT 試験第 I 相パートの患者では、セルメチニブの曝露期間が長いため、経時的な安全性プロファイルの評価が可能である。また、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートに参加した全ての患者（20 mg/m^2 BID 投与及び 30 mg/m^2 BID 投与を含む）を併合したデータは、より大きな集団での安全性及び忍容性プロファイルを特徴付けるため、及びセルメチニブを投与された小児患者から得られた利用可能な全てのデータは安全性事象を確実に評価するために用いた。

安全性評価のための小児患者の併合集団データは、SPRINT 試験第 I 相パート又は第 II 相パート層 1 で用量を問わずセルメチニブを投与された全ての小児患者（第 I 相パートでは適格性基準として組入れ時に 3～18 歳、第 II 相パート層 1 では適格性基準として組入れ時に 2～18 歳［注：実際は 3 歳未満の患者は組み入れられなかった］）の併合データに基づいている。初回用量の割り当てに基づき、いずれかの試験で 25 mg/m^2 BID を投与された小児患者 56 例のサブグループからの安全性データも別途提示する（注：SPRINT 試験第 I 相パートで 20 mg/m^2 BID からの増量又は 30 mg/m^2 BID からの減量により 25 mg/m^2 BID を投与された患者は、このサブグループには含めなかった）。SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、セルメチニブ 20 mg/m^2 BID 投与、25 mg/m^2 BID 投与、又は 30 mg/m^{2}BID 投与が割り当てられた。各用量別の小児患者の安全性データも別途提示するが、20 mg/m^2 BID を投与された患者は 12 例のみ、30 mg/m^2 BID を投与された患者は 6 例のみであり、SPRINT 試験第 I 相パートでは割り当てられた用量で 3 サイクル（MTD 評価期間）の投与を完了した患者は、当該患者の用量を漸増することが可能であったことから、各用量群はそれぞれの用量レベルの安全性プロファイルを確実には反映していない。

2.7.4.2.1 項を通して提示する小児患者の併合集団データ及び各試験に組み入れられた小児患者の患者数と用量の例示を表 3 に示す。

表 3　　小児患者の併合集団データの提示例

	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Safety parameter	xx (xx.x)	xx (xx.x)	xx (xx.x)	xx (xx.x)	xx (xx.x)	xx (xx.x)

2.7.4.1.1.2 成人患者の単独投与併合集団（主な参考資料）

小児患者における安全性データは、試験対象集団、用量、及び曝露量が異なるため、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併合していない。なお、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（2.7.4.1.1.4 項を参照）。成人を対象とした臨床試験において、セルメチニブの忍容性は良好であり、予測可能かつ許容可能な安全性プロファイルが示された。小児におけるセルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与（BSA が 1.9 m^2 以上の場合の最高用量は 50 mg）は、BSA を 1.9 m^2 と仮定した場合、成人における 75 mg BID 投与の約 60%に相当し、成人を対象とした試験の大部分で用いられた 75 mg よりも低い。BSA はセルメチニブの曝露量に影響を及ぼす主要な共変量（曝露量の 20%超の変化）であるため、小児患者では BSA に基づく投与が適切である。そのため、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評価のため、成人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は適切な補足データであると考えられる。補足的な成人患者の単独投与併合集団は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の安全性データとの比較のために作成され、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータと、成人を対象とした単独投与試験のデータとの比較が可能になった。本概要の全項を通して、SPRINT 試験のデータを成人の安全性プロファイルと比較して、新たな臨床的安全性に関する所見又はシグナルについて評価する。

概して、セルメチニブの体内動態は健康成人被験者、成人患者、及び小児患者で同様であるため、ある集団の結果を他の集団と比較することが可能であり、成人の単独投与データを参考資料とする妥当性を更に確実にする。

成人患者の単独投与併合集団は、セルメチニブ単独投与を受けた成人癌患者を対象とする、アストラゼネカ社が実施し完了した試験で構成される（表 6）。これには、単独投与試験、又は併用療法試験において非盲検下で単独投与を行った単独投与データ（併用療法投与期間完了後に非盲検下でセルメチニブ単独投与を受けた継続試験を含む）が含まれる。各試験の要約を 2.7.4.1.1.7 項に示す。個々の試験における詳細な安全性データの報告（本概要に含まれない対照群に関する詳細を含む）は、個々の治験総括報告書を参照されたい。アストラゼネカ社外で実施された試験及びアストラゼネカ社が実施した試験において、他の抗癌薬と併用したセルメチニブの試験は、成人患者の単独投与併合集団から除外した。

成人患者の単独投与併合集団には、臨床開発中に使用された 2 種類のセルメチニブ製剤（セルメチニブ硫酸塩又はセルメチニブ遊離塩基を用いた製剤）のいずれかで実施された試験の患者 347 例のデータが含まれた。

- 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
  本製剤は、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 相単独投与試験で用いた。
- 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
  SPRINT 試験第 II 相パートで使用したセルメチニブカプセルは、市販予定であるセルメチニブ硫酸塩をヒプロメロースカプセルに充填した含有量 10 mg（白色）又は 25 mg（青色）のカプセルである。

セルメチニブ 75 mg BID 硫酸塩サブグループ及びセルメチニブ 100 mg BID 遊離塩基サブグループにおけるデータは、成人患者の単独投与併合集団とは別に提示する。

アストラゼネカ社は、特に患者が自宅で自己投与する臨床開発を可能にするため、セルメチニブの経口懸濁液（100 mg まで投与を実施）からカプセルに切り替えた。血漿中濃度推移はセルメチニブカプセルと経口懸濁液で同様であり、血漿中濃度推移は二相性の消失を示した。相対バイオアベイラビリティが高いため、カプセル投与後のセルメチニブの濃度の実測値は、2～3 倍高かったが、いずれの製剤のデータも成人患者の単独投与併合集団に含まれている（臨床概要 2.7.1.2.2.1 項を参照）。

成人を対象とした臨床試験の一部で使用されたセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルは、SPRINT 試験に直接関連する製剤であり、成人患者の単独投与併合集団の硫酸塩サブグループの患者数は SPRINT 試験の小児患者の併合集団の患者数と同程度であった。しかし、安全性評価に更に 268 例の遊離塩基サブグループを追加し、小児データと比較するためのより大きな併合集団のデータを用いることで、より頑健な安全性の解釈が可能となる。D1532C00005 試験では、用量で補正した $AUC_{0\text{-}24}$ に基づく遊離塩基を用いた懸濁液に対する硫酸塩を用いたカプセルの相対バイオアベイラビリティ（90% CI）は、263%（214%, 322%）と推定された（臨床概要 2.7.2.2.2.1.3 項を参照）。硫酸塩を用いたカプセルの MTD（75 mg）で認められた $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値は、遊離塩基を用いた懸濁液の MTD（100 mg）で認められた幾何最小二乗平均値より統計学的に有意に高かった。しかし、硫酸塩を用いたカプセルの MTD で認められた曝露量が、遊離塩基を用いた懸濁液の MTD で認められた曝露量よりも低い患者もいたため、この傾向は全ての患者で一貫していなかった（05 試験の治験総括報告書参照）。したがって、本概要では、成人患者の単独投与併合集団及び硫酸塩サブグループの両方のデータを、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団データと比較するための補足データとして評価する。遊離塩基サブグループのデータは、安全性評価項目の発現割合が成人患者の単独投与併合集団全体と比較して遊離塩基サブグループで高い場合にのみ記述する。

2.7.4.2.1 項を通して提示する成人患者の単独投与併合集団における有害事象の例示を表 4 に示す。成人患者の単独投与併合集団に含めた試験の要約を 2.7.4.1.1.7 項に示す。

表 4　　成人患者の単独投与併合集団における有害事象データの提示例

	Selumetinib 75 mg BID Hyd-sulfate (N=79)	Selumetinib 100 mg BID Free base (N=268)	Total Adult monotherapy pool (N=347)
Safety parameter	**Number (%) of patients**		
	xx (xx.x)	xx (xx.x)	xx (xx.x)

小児患者の併合集団、成人患者の単独投与併合集団及びそのサブグループ（硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループ）の安全性解析対象集団に含まれる各試験の患者数を表 5 に示す。

安全性解析対象集団には、セルメチニブを 1 回以上投与された全ての患者が含まれる。

表 5　　小児患者の併合集団、成人患者の単独投与併合集団及びそのサブグループ（硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループ）の安全性解析対象集団の患者数

Study/pooled dataset	Paediatric pool All doses (NF1 and inoperable PN)	Adult monotherapy free base 100 mg BID	Adult monotherapy Hyd-sulfate 75 mg BID	Adult monotherapy pool (All tumour types)
Total exposed	**74**	**268**	**79**	**347**
NCI 11-C 0161; 8799 Phase II Stratum 1; D1532C00057 (SPRINT Phase II Stratum 1)	50	0	0	
NCI 11-C 0161; 8799 Phase I; D1532C00057 (SPRINT Phase I)	24	0	0	
D1532C00005 (Phase I)	0	0	34	34
D1532C00020 (Phase I)	0	0	30	30
D1344C00001 (Phase III) (SUMIT)	0	0	15	15
D1532C00003 (Phase II)	0	158	0	158
D1532C00008 (Phase II)	0	37	0	37
D1532C00011 (Phase II)	0	34	0	34
D1532C00012 (Phase II) [a, b]	0	39	0	39

[a] Patient [redacted] was randomised to the selumetinib group but had a cerebrovascular accident before treatment was started; disease progression occurred 13 days after randomization and the patient did not receive selumetinib.

[b] 1 patient ([redacted]) was randomised to receive pemetrexed but received selumetinib. The patient remained in the study and continued to take selumetinib. For reporting purposes in the CSR, this patient appeared in the Evaluable for Safety analysis set as receiving selumetinib, however, this patient was not included in the Adult monotherapy pool.

BID Twice daily

成人患者を対象とした単独投与試験 7 試験の安全性データの大部分は併合可能であったが、心電図、心臓超音波検査、眼科診察、及び尿検査の評価は試験間で異なる間隔で実施されたため、併合は不可能であった。これらのデータは、個々の試験における絶対値及びベースラインからの変化量として示す。

表 6　　成人患者の単独投与併合集団を構成する試験の要約

試験番号／（データカットオフ）	相／試験の詳細	剤形／セルメチニブの用法・用量	試験対象集団／成人患者の単独投与併合集団の患者数（セルメチニブ投与患者数[a]）
セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセル			
D1532C00005（2008 年 6 月 17 日）	第 I 相 セルメチニブカプセルの安全性、忍容性、及び薬物動態、並びに遊離塩基を用いた懸濁液及び硫酸塩を用いたカプセルの相対バイオアベイラビリティを評価する非盲検試験	セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセル セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 パート A：セルメチニブ硫酸塩を用い、25、50、75、又は 100 mg BID パート B：セルメチニブ硫酸塩を用い 75 mg 又は遊離塩基を用い 100 mg 単回投与 パート B の Day 9 以降はセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルを BID 経口投与	進行固形癌成人患者 34 例（56 例） （パート A：7 例［28 例］、パート B：27 例［28 例］）
D1532C00020（2009 年 4 月 ▌日）	第 I 相 食後及び空腹時に投与したセルメチニブの薬物動態、安全性、及び忍容性を評価する非盲検クロスオーバー試験	セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセル 75 mg BID	進行固形癌成人患者 30 例（30 例）
D1344C00001（SUMIT 試験、非盲検）（20▌年▌月▌日）	第 III 相 セルメチニブとダカルバジン併用時の有効性をプラセボとダカルバジン併用時と比較する無作為化二重盲検試験	セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセル セルメチニブ 75 mg BID＋ダカルバジン 1,000 mg/m^2 を 21 日毎に投与	一次治療を受けている転移性ぶどう膜黒色腫成人患者 15 例[b]（114 例[c]）
セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液			
D1532C00003（20▌年▌月▌日）	第 II 相 セルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する無作為化非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg BID 又はテモゾロミド 200 mg/m^2 を 1 サイクル 28 日間として 5 日間投与	切除不能な AJCC Stage 3 又は 4 の悪性黒色腫成人患者 158 例[d]（158 例[d]）

表 6　　成人患者の単独投与併合集団を構成する試験の要約

試験番号／（データカットオフ）	相／試験の詳細	剤形／セルメチニブの用法・用量	試験対象集団／成人患者の単独投与併合集団の患者数（セルメチニブ投与患者数[a]）
D1532C00008（2008 年 4 月 [redacted] 日）	第 II 相 セルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg BID 又はカペシタビン 1,250 mg/m^2 BID を 2 週間経口投与し、その後 1 週間休薬	ゲムシタビンによる一次治療が無効であった進行性又は転移性膵癌成人患者 37 例（37 例）
D1532C00011（2007 年 6 月 [redacted] 日）	第 II 相 セルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg BID 又はカペシタビン 1,250 mg/m^2 BID を 2 週間経口投与し、その後 1 週間休薬	1 レジメン以上の化学療法前治療が無効であった大腸癌成人患者 34 例（34 例）
D1532C00012（2007 年 7 月 [redacted] 日）	第 II 相 セルメチニブとペメトレキセドの有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg BID 又はペメトレキセド 500 mg/m^2	1 又は 2 レジメンの化学療法前治療が無効であった NSCLC 成人患者 39 例（40 例）

[a] 無作為化二重盲検試験では、投与患者数はセルメチニブ又は対照群の例数である。なお、提示した患者数は組み入れられた患者数を反映している。

[b] 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、セルメチニブ及びダカルバジン併用療法に無作為割付けされた 5 例、並びにプラセボ及びダカルバジン併用療法に無作為割付けされた 10 例で構成され、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。

[c] セルメチニブ及びダカルバジン併用療法に無作為割付けされ投与受けた 97 例と、プラセボ及び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 17 例で構成され、病勢進行後に非盲検下でセルメチニブ（又はセルメチニブ及びダカルバジン）の投与を受けた患者を含む。

[d] 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、NSCLC：非小細胞肺癌

2.7.4.1.1.3 その他の参考資料

2.7.4.1.1.3.1 臨床薬理試験

セルメチニブの臨床薬理試験では、セルメチニブを単回で単独投与した約 380 例の成人被験者の安全性情報が得られている（表 7）。これらの試験の併合データセットは作成していない。各試験の治験総括報告書は第 5 部に、安全性に関する所見は必要に応じて本概要中に適宜記載する。成人被験者を対象とした単独投与での臨床薬理試験の要約及びより詳細な情報については、臨床概要 2.7.2.2.2 項を参照されたい。

表 7　　臨床薬理試験においてセルメチニブ単独投与を受けた被験者数の要約

試験番号	試験の種類	セルメチニブ用量	セルメチニブ投与被験者数
D1532C00066	生物学的同等性	75 mg （セルメチニブ硫酸塩）	27
D1532C00069	食事の影響	75 mg （セルメチニブ硫酸塩）	34
D1532C00071	QTc 間隔	75 mg （セルメチニブ硫酸塩）	54
D1532C00077	薬物動態及びマスバランス	75 mg （[^{14}C]-セルメチニブ硫酸塩）	6
D1532C00078	製造方法が異なるセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルの生物学的同等性又は相対バイオアベイラビリティ	75 mg （セルメチニブ硫酸塩）	48
D1532C00080	[^{14}C]-セルメチニブ静脈内投与に対するセルメチニブを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ	75 mg 投与後に[^{14}C]-セルメチニブ 80 µg を投与 （セルメチニブ硫酸塩）	12
D1532C00081	腎機能障害	50 mg （セルメチニブ硫酸塩）	24
D1532C00082	肝機能障害	50、25、又は 20 mg （セルメチニブ硫酸塩）	32
D1532C00083	薬物動態 - CYP3A4 阻害薬イトラコナゾール及び CYP2C19 阻害薬フルコナゾールの影響の評価	25 mg （セルメチニブ硫酸塩）	26
D1532C00085	薬物動態 - CYP3A4 誘導薬リファンピシンの影響の評価	75 mg （セルメチニブ硫酸塩）	22
D1532C00086	アジア人を対象とした、用量漸増、薬物動態	25、35、又は 50 mg （セルメチニブ硫酸塩）	72
D1532C00089	セルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルの相対バイオアベイラビリティ並びに食事の影響	カプセル 50 mg セルメチニブ顆粒 25 mg （セルメチニブ硫酸塩）	24
合計			381

2.7.4.1.1.3.2　早期アクセスプログラム（Early Access Programme）

Intermediate Access Program（EAP protocol、D1346R00001/D1346R00002 試験）において、セルメチニブを投与した手術不能な PN を有する NF1 患者約 166 例（D1346R00001 試験の約 108 例、D1346R00002 試験の約 58 例）の安全性データについて、2019 年 1 月 31 日に DCO したデータを提示する。適格性基準は D1346R00001 試験及び D1346R00002 試験で基本的に同じである。重篤な有害事象、有害事象、及び副作用（報告者が関連性ありと判断した有害事象）は、CIOMS I の詳細な症例報告と相互参照した CIOMS II のラインリストとして提示する。組入れ時点で 18 歳未満の患者及び 18 歳以上の患者別にデータを示す。本概要には必要に応じて EAP から得られた安全性情報を記載する。

2.7.4.1.1.3.3　アストラゼネカ社外で実施された小児試験

アストラゼネカ社外で実施された小児試験に関する報告書は、様々な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 291 例に関する追加の安全性データ（DCO：2019 年 1 月 31 日）を提供し、CIOMS I の詳細な症例報告と相互参照された CIOMS II のラインリストとして提示された重篤な有害事象を含む。本報告書では、18 歳までの小児患者で発現した重篤な有害事象のみを対象とした。

D1532C00094 試験（ESR-15-10858）は、18 歳の患者における安全性データが得られるためアストラゼネカ社外で実施された小児試験に関する報告書に含めた。D1340C00094 試験、D1346C00008 試験、D1532L00007 試験、及び D6184C00002 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。

以下のアストラゼネカ社外で実施された試験から小児データを入手した（表 8）。この一覧には、セルメチニブの用量漸増試験が含まれる。

表 8　　アストラゼネカ社外で実施している進行中の小児試験

アストラゼネカ社外での試験番号／アストラゼネカ社での試験番号	試験タイトル	試験開始日（最初の患者の組入れ日）	組入れ患者数
ESR-15-10858 D1532C00094	9840‐手術不能な叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型（NF1）患者における、MEK1/2 阻害薬であるセルメチニブ硫酸塩（AZD6244）の第 II 相試験	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	21
ESR-15-10801 D1340C00023	複数回再発した前駆 B 細胞及び T 細胞性急性リンパ性白血病の小児及び成人患者にセルメチニブ及びデキサメタゾンを投与した第 I/II 相試験[a]	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	5
ESR-16-12080 D1346C00008	APEC1621-E‐小児における Molecular Analysis for Therapy Choice（PedMATCH CRADA）：活性化 MAPK 経路の変異を有する患者に対するセルメチニブの第 II 相試験のサブプロトコル	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	5
ESR-15-11383 D1346C00008	Molecular Analysis for Therapy Choice（MATCH）NCi Extramural CRADA17-1-0070 統合試験‐NCI-MATCH（Protocol EAY131）及び NCI Pediatric MATCH（Protocol APEC1621）試験におけるアストラゼネカ社製抗癌薬の使用	同上	
ISS62440015 D1532C00043	PBTC-029‐再発又は難治性の低悪性度神経膠腫小児患者を対象としたセルメチニブの第 I 相、第 II 相及び再投与試験	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	193
ESR-15-11144 D6184C00002	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors in children（ESMART）[a] Molecular Analysis for Therapy Choice （MATCH）NCi Extramural CRADA 17-1-0070 統合試験‐NCI-MATCH（Protocol EAY131）及び NCI Pediatric MATCH（Protocol APEC1621）臨床試験におけるアストラゼネカ社製抗癌薬の使用	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	64[b]
ESR-15-10775 D1532L00007	神経線維腫症 2 型関連の腫瘍を有する患者を対象としたセルメチニブの第 II 相試験	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	3

[a] 併用投与試験

[b] 本試験での投与を受けた患者数を反映している。

MAPK：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ、MEK：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ、NCI：米国国立がん研究所

2.7.4.1.1.4 クラスエフェクト

セルメチニブは、Array BioPharma 社から導入された、経口投与可能な、ATP と競合しない、強力かつ選択的な MEK1/2 阻害薬である。

MAPK 経路は、多くの正常な細胞プロセスや多数のヒト悪性腫瘍において重要な役割を果たすシグナル伝達ネットワークである。そのエフェクターの 1 つである MEK は、様々な腫瘍の発生

に必須である。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、発疹及びざ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（ILD 又は肺臓炎）、及び肝酵素上昇がある。なお、本項の副作用に関する記載は、トラメチニブに関するデータは全て単独投与、ビニメチニブに関するデータは全てエンコラフェニブと併用、cobimetinib に関するデータは全てベムラフェニブと併用したときのデータである。

眼の副作用

MEK 阻害に関連する眼の有害事象には、網膜静脈閉塞及び網膜色素上皮層にみられる特徴的な滲出性網膜剥離が含まれ、後者は網膜剥離、中心性漿液性網膜症、網脈絡膜症、又は網膜色素上皮剥離（すなわち、RPED）に分類される（McCannel et al 2014、Stjepanovic et al 2016、Urner-Bloch et al 2016、Weber et al 2016）。網膜静脈閉塞の発現割合は RPED よりも低いが、視力に影響を及ぼす可能性がある。一方、RPED はより高い発現割合で認められるが、多くの場合、無症候性又は軽度の症候性であり、概ね完全に回復する（Urner-Bloch et al 2014）。文献で述べられているように、MEK に関連した漿液性網膜症は、多くの場合、時間依存的であり、MEK 阻害薬の投与継続の有無にかかわらず可逆的である。MEK 阻害薬を投与した患者では、RPED 事象の徴候及び症状のモニタリングが推奨されるが、視覚への影響が比較的少なく、関連する漿液性網膜症は一過性であることから、一般的に投与中止は不要と考えられる（Niro et al 2015、van Dijk et al 2015）。光干渉断層撮影は、網膜の横断画像を得ることができる非侵襲的な検査であり、RPED を検出するための高感度の検査である。クラスエフェクトとして認められたことから、MEK 阻害薬を用いた試験では、網膜への作用を十分に評価して全体的な発現割合をより明確にするため、光干渉断層撮影を含む広範なモニタリングが実施されている。

MEK 阻害薬の国内外の添付文書には、関連する眼の有害事象に関する詳細な情報が記載されている。Cobimetinib の海外の添付文書には、患者に漿液性網膜症及び網膜静脈閉塞が認められたと記載されている。ビニメチニブを投与された患者に漿液性網膜症及び網膜静脈閉塞が認められており、トラメチニブの単独投与で RPED 及び網膜静脈閉塞等の視覚障害に関連する疾患が認められた。トラメチニブの臨床試験において、霧視、視力低下、及びその他の視覚現象等の症状が報告されている。一般的に、網脈絡膜症、霧視、眼窩周囲浮腫、視覚障害、及び RPED 等の眼の有害事象は、CIOMS では高い発現割合（1/100 以上 1/10 未満）で発現するものとして分類され、網膜静脈閉塞、網膜剥離、及び視神経乳頭浮腫は発現割合の低い事象（1/1,000 以上 1/100 未満）として分類されている。

クレアチンホスホキナーゼ増加

クレアチンホスホキナーゼ増加も MEK 阻害薬では非常によくみられる事象である。筋症状の発現や、稀に明らかな横紋筋融解症と関連することがあるが、一般的に症状や臨床的な結果は伴わない。頭部下垂症候群は、MEK 阻害に伴って認められている、稀ではあるが特徴的なミオパチーであり、首伸筋の衰弱により頭部が下がった姿勢を生じる。MEK 阻害薬を中止すると完全に回復する（Chen et al 2012）。

Cobimetinib をベムラフェニブ又はプラセボと併用投与した GO28141 試験では、cobimetinib+ベムラフェニブ群の方が cobimetinib+プラセボ群よりも、無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合が高かった。本試験の両投与群で横紋筋融解症が各 1 件認められ、同時に血中クレアチンホスホキナーゼ増加も認められた。トラメチニブを単独投与した患者でも横紋筋融解症が報告されている。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、MEK 阻害薬の一般的に非常によ

くみられる事象として分類されている。横紋筋融解症は、トラメチニブを単独投与したときの稀な副作用として分類されている。

LVEF 低下／左室機能不全

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、臨床試験への参加から除外された）。無症候性又は症候性の LVEF 低下／左室機能不全は、機能障害が重度でない又は症候性でない場合は、一般的に MEK 阻害薬の使用を中止、又は減量することで、完全に回復する（Flaherty et al 2012a、Flaherty et al 2012b、Abdel-Rahman et al 2015b、Banks et al 2017）。トラメチニブ単独投与、ビニメチニブ及びエンコラフェニブを併用、又は cobimetinib 及びベムラフェニブを併用投与した患者において、ベースラインからの LVEF 低下が報告されている。事象の初回発現までの期間の中央値は、トラメチニブ投与では 2～5 カ月、cobimetinib 投与では 4 カ月（範囲：1～13 カ月）であった。MEK 阻害薬では、駆出率減少はよくみられる事象、トラメチニブの心不全は単独投与の稀な副作用とされている。

皮膚の副作用

皮疹／発疹は、MEK 阻害薬による最も高い発現割合で報告される有害事象の 1 つであり（Balagula et al 2011、Curry et al 2014、Patel et al 2015）、臨床試験における発現割合は 57%～93%（Adjei et al 2008、Infante et al 2012、Kim et al 2013）、CTCAE Grade は概ね 1 又は 2 であった。MEK 阻害薬投与後に認められた CTCAE Grade 3 以上の皮膚の有害事象の発現割合は、10%未満と報告された（Kim et al 2013）。MEK 阻害薬で最も多く報告されている皮膚の有害事象は丘疹膿疱性皮疹であり、その発現割合は 40%～93%と報告されている。その他の有害事象には爪囲炎及び亀裂、毛髪の変化、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。MEK 阻害薬で報告された主な皮膚の有害事象は、発疹、斑状丘疹状皮疹、及びざ瘡様皮膚炎である。

高血圧

無作為化臨床試験のメタアナリシスにより、MEK 阻害薬を用いた 7 試験では全ての重症度の高血圧が 2.5%～15%で報告され、トラメチニブを用いた 4 試験では重症度の高い高血圧が 2%～12%で報告された（Abdel-Rahman et al 2015b、Flaherty et al 2012a、Welsh and Corrie 2015）。ビニメチニブに関連した血圧上昇も報告されている。MEK 阻害薬では、高血圧は非常によくみられる事象として報告されている。

消化管の副作用

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ての重症度の口内炎、下痢、及び嘔吐のリスク増加を伴うことが示された（Abdel-Rahman et al 2015a）。Cobimetinib を投与した患者において、CTCAE Grade 3 以上の重篤な下痢が報告されている。下痢、悪心、及び嘔吐は、MEK 阻害薬で非常によくみられる又はよくみられる事象として報告されている。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、より重度の消化管関連の事象（死亡に至った場合を含む大腸炎及び消化管穿孔）が報告されている。

呼吸器の副作用：間質性肺疾患又は肺臓炎

第 III 相試験において、トラメチニブ単独投与を受けた患者の 2.4%（5/211 例）に ILD 又は肺臓炎が発現し、5 例全例が入院を要した。ILD 又は肺臓炎の初回発現までの期間の中央値は 160

日（範囲：60～172 日）であった（Flaherty et al 2012a）。ビニメチニブにおいても ILD 又は肺臓炎が報告されている。

肝酵素上昇

トラメチニブを用いた臨床試験において、ALT 及び AST の増加が報告されており、ビニメチニブを用いた臨床試験においても同様に報告されている。MEK 阻害薬において、トランスアミナーゼ上昇は非常に高い発現割合で報告された事象であった。主な肝関連の有害事象は ALT 及び AST の増加であり、その大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。トラメチニブ単独投与では、これらの肝事象の 90%超が投与開始後 6 カ月以内に発現した。

2.7.4.1.1.5 関連する非臨床所見

手術不能な PN を有する NF1 患者への長期投与を支持するようデザインした *in vitro* 及び *in vivo* の薬理、安全性薬理、薬物動態、及び毒性試験からなる包括的なパッケージにおいてセルメチニブを評価した。初期の試験ではセルメチニブ遊離塩基を用い、ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験（単回投与又は BID で 1 日のみ投与）及び 1 カ月間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験（*in vitro* 細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、及び *in vivo* マウス骨髄細胞を用いる小核試験）、並びに一連の安全性薬理試験（行動、心血管系、呼吸器系、及び消化管系の機能／忍容性の評価）を実施した。セルメチニブ遊離塩基は溶解度が低く、バイオアベイラビリティが低いため、セルメチニブ硫酸塩が開発され、以降の試験で使用された。硫酸塩を用いた製剤の開発後、更に *in vivo* 遺伝毒性試験（マウス小核試験）、*in vitro* 光毒性試験、マウス及びカニクイザルを用いたそれぞれ最長 6 カ月間及び 9 カ月間の反復投与試験、げっ歯類を用いたがん原性試験（用量設定試験を含む）、及びマウスを用いた生殖発生毒性試験（受胎能及び初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生）が実施された。

セルメチニブは、心血管系、中枢神経系、呼吸器系、及び消化管系の機能に対する影響を、一連の安全性薬理試験において評価されている。これらの試験では、セルメチニブに関連した毒性学的に重要な影響は認められなかった。セルメチニブの非臨床安全性プロファイルを以下に示す。毒性の標的器官に関する更なる情報については、毒性試験の概要文 2.6.6.9 項を参照されたい。

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（ラットで顕微鏡的びらん及び潰瘍を伴う痂皮）、消化管（マウスで炎症性及び潰瘍性の消化管所見）、成長軟骨板（骨端軟骨）異形成（ラット）、及び軟部組織の石灰化（げっ歯類）であった。マウスでみられた消化管のびらん性及び炎症性変化は、肝臓（門脈域への細胞浸潤）及びリンパ細網系（血中赤血球の低下を伴う骨髄細胞充実性低下［萎縮］）の二次的変化を伴った。胃腸障害は、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。軟部組織の石灰化は、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、25 mg/m^2 BID の臨床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。皮膚及び粘膜への影響は、セルメチニブの注目すべき有害事象である（2.7.4.2.2.1 項を参照）。MEK 阻害薬の既知のクラスエフェクトに関する詳細は、2.7.4.1.1.4 項を参照されたい。

セルメチニブは、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いたマウスリンフォーマ試験において遺伝毒性を示さなかったが、*in vivo* でマウス骨髄において小核の誘発が認められ、これは薬理作用に一致する染色体数的異常誘発の結果であった。染色体数的異常の NOEL におけ

る非結合形の C_{max} は、臨床での非結合形の血漿中濃度の平均値の 28 倍であった。がん原性について、遺伝子改変 rasH-2 マウスでは臨床での非結合形の曝露量の 16 倍（雄）～24 倍（雌）、及びラットでは臨床での非結合形の曝露量の約 2.9 倍（雌）～3.7 倍（雄）の用量において評価したが、セルメチニブはがん原性を示さなかった。

受胎能の評価では、臨床推奨用量での臨床曝露量（非結合形の AUC に基づく）の 22 倍の曝露量で、雄の受胎能に影響は認められなかった。雌マウスでは、臨床においてセルメチニブを 25 mg/m^2 BID 投与したときの曝露量の 3.5 倍の非結合形曝露量において、受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。セルメチニブ（臨床曝露量の 3.5 倍）を投与した雌マウスでは、胚・胎児生存率の軽度な低下が認められたが、受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。3 週間の休薬期間終了後、着床後胚損失率及び胚生存率に対するセルメチニブ投与と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、適切な休薬期間をおいた場合、雌の受胎能はセルメチニブ投与の影響が回復することが示唆された。

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 NOEL における非結合形セルメチニブの全身曝露量は、25 mg/m^2 BID の臨床曝露量の 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 日時点で縮瞳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。

小児患者へのセルメチニブの投与を裏付けるための幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。しかし、最長 6 カ月間の反復投与毒性試験では、性的に未熟なカニクイザル（投与開始時に 25～44 カ月齢）及び投与開始時に 6～7 週齢のマウスを使用しており、これらの試験は 12 歳以上の青年期集団に対して適切と考えられる。これらの試験で確立された標的器官の毒性プロファイルは、あらゆる年齢の小児に適切であると考えられる。

発達中の器官系への影響に関して、3 カ月間投与後のラットの大腿脛骨関節に骨端軟骨異形成と一致する病理組織学的所見が認められた。これらの作用は、小児患者に 25 mg/m^2 BID 投与したときの非結合形セルメチニブの曝露量の平均値の 11 倍の曝露量で認められた。ラットを用いた 3 カ月間投与試験で認められた骨端軟骨異形成は、セルメチニブの主要な薬理作用と一致しており（Matsushita and Murakami 2012）、ビニ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）。ビニ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は、成長軟骨板がまだ閉じていない若年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重要な変化は認められていない。小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団における臨床所見の詳細については、2.7.4.2.2.6 項を参照されたい。

また、セルメチニブの光毒性のリスクについては、毒性試験の概要文 2.6.6.9.13 項を参照されたい。

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。

2.7.4.1.1.6 収集した安全性評価項目及び評価方法

2.7.4.1.1.6.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の実施

SPRINT 試験は、CTEP により NCI POB 主導で実施した共同試験である。米国の 4 実施医療機関（NCI POB、CHOP、CCHMC、及び CNMC）で、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 が実施された。患者の大半が NCI POB（27 例［54%］）で組み入れられ、CHOP 及び CCHMC で各 10 例（20%）、CNMC で 3 例（6%）が組み入れられた。

治験実施計画書で必要とされた安全性評価には、病歴、身体所見、有害事象、バイタルサイン、及び臨床検査が含まれた。CHOP、CCHMC、及び CNMC で SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた患者の全ての安全性評価は、治験責任医師又は治験分担医師により、それぞれの実施医療機関で実施された。NCI POB に組み入れられた患者は、全般的に NCI POB から離れた場所に居住していた。NCI で全ての再ステージングの来院（ベースライン時、pre-Cycle 5、9、13、17、21、及び 25、その後は試験を継続する限り 6 サイクル毎）を実施し、再ステージングの来院で実施すべき安全性評価は、NCI POB の治験責任医師又は治験分担医師が実施した。小児及びその家族の便宜のため、地方の医療従事者が試験で必要な評価の一部（病歴、身体所見、及び臨床検査等）を実施した。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た NCI POB から報告された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）の種類及び発現割合を、NCI POB 以外の実施医療機関が報告した予期される有害事象と比較することによって評価した（2.7.4.5.2.1 項を参照）。更に、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び全ての重篤な有害事象についても、NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関とで比較した。

2.7.4.1.1.6.2 SPRINT 試験、成人患者の単独投与併合集団、及び臨床薬理試験で収集した安全性評価項目

SPRINT 試験、並びにセルメチニブの臨床プログラムに含まれる成人を対象とした単独投与試験及び臨床薬理試験において、以下の項目に関する標準的な方法により安全性を評価した。

- 有害事象、重篤な有害事象、治験薬の用量変更（休薬又は減量）に至った有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象
- 臨床検査データ（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）。
- 12 誘導心電図
- 身体所見（バイタルサイン、身長、体重［及び SPRINT 試験の BSA］を含む）
- 成人については WHO 又は ECOG PS、及び小児患者については Lansky PS（16 歳以下の患者）又は Karnofsky PS（16 歳超の患者）

上述の標準的な評価に加えて、既知のクラスエフェクトである MEK 阻害薬に関連する眼の副作用及び駆出率減少を評価するために、以下の評価を実施した（2.7.4.1.1.6.8 項を参照）。

- 成人を対象とした試験における心臓超音波検査又は MUGA
- SPRINT 試験における心臓超音波検査又は心臓 MRI
- 眼科診察

その他の評価は、各治験実施計画書に従って実施した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で収集した安全性評価項目及び評価方法は、統計解析計画書に記載している（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の付録 12.1.9 を参照）。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収集された安全性評価項目及び評価方法は、ISS の統計解析計画書に記載している（第 5 部 3.5.3.1 項の ISS SAP を参照）。

臨床薬理試験において収集された安全性評価項目及び評価方法は、各試験の治験総括報告書に記載されている（D1532C00080 試験、D1532C00078 試験、D1532C00089 試験、D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00077 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D1532C00083 試験、D1532C00085 試験、及び D1532C00086 試験の治験総括報告書は第 5 部を参照）。

有害事象

有害事象及び重篤な有害事象の定義は、CTEP により NCI 主導で実施した 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。

有害事象及び重篤な有害事象の定義は、併合解析に含めた各試験の治験実施計画書の 7.1 項（SPRINT 試験）、6.4 項（D1344C00001 試験［SUMIT 試験］）、4.7 項（05 試験、D1532C00020 試験、D1532C00003 試験）、4.3 項（D1532C00011 試験、D1532C00012 試験）、及び 4.4 項（D1532C00008 試験）に記載されている。

臨床薬理試験における有害事象及び重篤な有害事象の定義は、治験実施計画書の 6 項（78 試験）、6.3 項（66 試験、69 試験、71 試験、80 試験、81 試験、82 試験、83 試験、85 試験、86 試験）、6.4 項（77 試験）、及び 13.1 項（89 試験）に記載されている。

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は、安全性事象の報告にいくつかの相違があった。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。その他の相違点は以下のとおりである。

- SPRINT 試験では、基準値範囲外の臨床検査値は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、通常、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、又は重篤性の基準を合致した場合に、有害事象として報告された。各臨床検査値については、最大 CTCAE Grade での発現割合及び CTCAE Grade 3 又は 4 の毒性が認められた患者の割合を示したため、臨床検査データの過剰報告の影響はごくわずかである。臨床検査値について、ベースラインからベースライン後の最大 CTCAE Grade まで 2 種類の発現割合を集計しシフト表を作成した。また、臨床検査値は、CTCAE Grade の 2 段階（又はそれ以上）変化に関連する情報を含む表を提示して評価した。

- 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全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。その結果、試験データベースに大量の有害事象が報告され、全ての事象の臨床像の構築に役立つ。しかし、主要な診断名に含まれる全ての症状がセルメチニブに起因するものではない。

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は、報告される有害事象の件数が多く、各事象の臨床像を明らかにするのに役立つため有益である。

2.7.4.1.1.6.3 安全性評価時期

SPRINT 試験

有害事象及び重篤な有害事象は、同意取得時から投与期間全体及び安全性追跡調査期間（セルメチニブの投与中止から 30 日間と定義）まで収集した。治験担当医師は、追跡調査期間後にセルメチニブとの関連性ありと判断された事象も全て報告した。安全性評価のスケジュールについては、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の 5 項及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書の 5 項を参照されたい。セルメチニブの投与中止後、30 日間の追跡調査期間後に発現し、治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、NCI POB が収集した。

セルメチニブの最終投与から 30 日超に発現し、治験担当医師又は治験依頼者により治験薬／介入と少なくとも関連の可能性があると判断された重篤な有害事象は、NCI 及び CTEP が定義した安全性報告手順に従って記録及び報告された。

成人患者の単独投与併合集団及び臨床薬理試験

有害事象及び重篤な有害事象は、同意取得時から投与期間全体及び安全性追跡調査期間（セルメチニブの最終投与日から 30 日間と定義）まで収集した。30 日間の追跡調査期間後に発現した試験手順に関連すると判断された重篤な有害事象又は死亡は、安全性データベースに収集した。安全性評価のスケジュールについて、各試験の治験総括報告書を参照されたい。

2.7.4.1.1.6.4 SPRINT 試験における長期安全性及び遅発性有害事象の評価

遅発性有害事象は、セルメチニブの投与中止から 30 日超に発現し、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重篤な有害事象と定義し、慢性的／長期曝露期間中のセルメチニブの安全性プロファイルの評価、及び遅発性有害事象の検出／特定を行った。本申請に含まれる長期安全性評価データは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた患者における 2015 年 8 月 12 日から 2018 年 6 月 29 日の DCO までのデータである。

2.7.4.1.1.6.5 安全性データの用語とコード化

安全性の評価（SPRINT 試験及び成人患者の単独投与併合集団）において、有害事象は MedDRA（Version 21.0）の器官別大分類及び基本語を用いて分類した。重症度判定の基準は、CTCAE Grade が定義されている場合は、全ての事象について CTCAE Version 4.03 を使用した。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。

2.7.4.1.1.6.6　手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与したときの注目すべき有害事象の特定

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、いくつかの医学概念（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。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、SMQ、HLT、及び／又は HLGT を用いた。これらの SMQ、HLT、及び HLGT には狭義と広義の両方の用語が含まれるため、いくつかの注目すべき有害事象の医学概念は更にサブカテゴリーに分割し、各サブカテゴリーが特定の医学的事象を代表するようにした。更に、各注目すべき有害事象の医学概念に含まれる報告された全ての基本語をレトロスペクティブに検討し、同じ医学的事象サブカテゴリーに属する特定の基本語をグループ化した。例えば、注目すべき有害事象の網膜事象には、広域検索の SMQ で網膜障害に該当する全ての基本語が含まれる。したがって、この医学概念は、RPED、中心性漿液性網膜症、網膜静脈閉塞、その他の網膜事象及び視覚障害全般（網膜病変を示さない）を代表する基本語のサブグループに分割された。同様に、注目すべき有害事象の心臓事象には、広域検索の SMQ で心不全に該当する全ての基本語が含まれる。したがって、この医学概念は、LVEF 低下、浮腫、及びその他の心臓障害を代表する基本語のサブグループに分割された。注目すべき有害事象の医学概念及び対応するサブカテゴリーを表 9 に示す。

ある事象を注目すべき有害事象として指定することが、その事象とセルメチニブとの関連性が推定されることを意味するものではない。注目すべき有害事象は必ずしも安全性シグナル又は潜在的リスクを構成するものではなく、一部はセルメチニブ投与患者における安全性事象を特徴付けるために定義したものである。

表 9　　注目すべき有害事象

医学概念	基本語の特定方法	注目すべき有害事象（グループ化事象）	注目すべき有害事象のサブカテゴリー用語（サブグループ化事象）	主な基本語
皮膚及び粘膜事象	HLT ざ瘡 HLT 膿疱状態	ざ瘡様皮疹	なし	ざ瘡様皮膚炎 毛孔性皮疹
	HLT 発疹および皮疹 NEC HLT そう痒症 NEC	非ざ瘡様皮疹	なし	発疹 そう痒症 斑状丘疹状皮疹 紅斑性皮疹 丘疹性皮疹 斑状皮疹 全身性そう痒症 全身性皮疹 麻疹様発疹 そう痒性皮疹
	HLT 爪および爪床の状態 基本語爪囲炎	爪の障害事象	なし	爪囲炎 爪の障害
	HLT 口腔内軟部組織障害 NEC HLT 口内炎および口腔内潰瘍形成	口腔粘膜炎	なし	口内炎
骨髄に対する影響	SMQ 造血障害による白血球減少症	白血球減少性事象	白血球減少性事象	白血球減少症
			リンパ球減少性事象	リンパ球減少症
			好中球減少性事象	好中球減少症
	SMQ 造血障害による血小板減少症	血小板減少性事象	なし	血小板減少症 血小板数減少
	SMQ 造血障害による赤血球減少症	赤血球減少性事象	なし	貧血 ヘモグロビン減少

表 9　　注目すべき有害事象

医学概念	基本語の特定方法	注目すべき有害事象（グループ化事象）	注目すべき有害事象のサブカテゴリー用語（サブグループ化事象）	主な基本語
網膜事象	SMQ 網膜障害	網膜色素上皮剥離 中心性漿液性網膜症事象 網膜静脈閉塞事象 その他の網膜事象	その他の網膜事象	網脈絡膜症 網膜剥離 網膜裂孔
			視覚障害事象	霧視 視力障害 硝子体浮遊物 光視症 眼の障害 羞明
			網膜静脈閉塞	網膜静脈閉塞
			中心性漿液性網膜症	中心性漿液性網膜症
			RPED	網膜色素上皮剥離
心臓事象	SMQ 心不全	駆出率減少事象 その他の心臓事象	駆出率減少	駆出率減少
			浮腫	末梢性浮腫 末梢腫脹 浮腫
			その他の心臓事象	左室機能不全 心室機能不全

表 9　　注目すべき有害事象

医学概念	基本語の特定方法	注目すべき有害事象（グループ化事象）	注目すべき有害事象のサブカテゴリー用語（サブグループ化事象）	主な基本語
筋事象	SMQ 横紋筋融解症／ミオパチー	筋事象 クレアチンホスホキナーゼ増加事象	クレアチンホスホキナーゼ増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
			筋事象	筋骨格痛 筋力低下 筋肉痛
			その他の事象	低カルシウム血症
骨端軟骨異形成症	HLT 骨端障害	骨端軟骨異形成症	なし	なし

HLT：高位用語、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、SMQ：MedDRA 標準検索式

2.7.4.1.1.6.7 臨床検査による安全性評価

SPRINT 試験

SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、以下の臨床検査値を収集した。

- 血液学的検査：分画を含む全血球数及び血小板
- 血液生化学検査：電解質（ナトリウム、カリウム、クロール、及び二酸化炭素［CO_2］を含む）、カルシウム、リン、マグネシウム、クレアチニン、BUN、グルコース、AST、ALT、ビリルビン、尿検査、総蛋白質、アルブミン、CPK、アミラーゼ、及びリパーゼ

臨床検査値測定用の検体は、スクリーニング時、投与期間全体及び追跡調査期間中に間隔を空けて採取した（詳細は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。臨床検査値異常は、ベースライン値に回復するまで又は事象が安定するまで追跡した。臨床検査は、各実施医療機関で実施した。臨床検査値異常が、臨床的に重要と判断された場合、治験担当医師は、治験薬に対する措置及び患者の転帰に関する詳細を報告した。

小児患者の併合集団では、臨床検査結果は各実施医療機関の基準値範囲（ULN 又は LLN［いずれも該当する場合］）に従って分類した（血液学的検査値及び血液生化学検査値に低／高のフラグを付す）（第 5 部 3.5.3.1 項の ISS SAP を参照）。重症度は、臨床検査値及び CTCAE Version 4.03 の要件のみに基づいて割り当てた。CTCAE Grade に臨床的な評価は考慮しなかった（第 5 部 3.5.3.1 項の ISS SAP を参照）。

成人患者の単独投与併合集団

各試験の治験実施計画書に従って、標準的な血液学的検査及び血液生化学検査を含む臨床検査を実施した。

成人患者の単独投与併合集団での解析には、成人を対象とした単独投与試験 7 試験全てで収集された以下の臨床検査値が含まれる。

- 血液学的検査：赤血球数、白血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数、単球絶対数、好酸球絶対数、好塩基球絶対数、ヘモグロビン、及び血小板数
- 血液生化学検査：アルブミン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、総蛋白質、総ビリルビン、BUN、及び補正カルシウム

成人患者の単独投与併合集団では、検査結果はプロジェクトの基準値範囲（ULN 又は LLN［いずれも該当する場合］）を用いて、NCI CTCAE Version 4.03 に従って分類する（第 5 部 3.5.3.1 項の ISS SAP を参照）。重症度は、臨床検査値及び CTCAE の要件のみに基づいて割り当てた。CTCAE Grade に臨床的な評価は考慮しなかった。CTCAE Grade は、総蛋白質、BUN、好酸球絶対数、好塩基球絶対数、及び単球絶対数については割り当てなかった。

臨床検査値の解析

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、併合解析には以下を含めた。

- 絶対値及び投与期間における「最悪の場合」の値を用いたベースラインからの変化量の記述統計量
- 投与期間中の最大 CTCAE Grade 毎のシフト表（患者数及び割合）
- 投与期間中の臨床的に重要な変化の以下の 3 つのカテゴリー毎の要約（患者数及び割合）： CTCAE Grade の 1 段階以上の変化、2 段階以上の変化、並びに CTCAE Grade 3 又は 4 への変化

ベースラインからの変化量又は CTCAE Grade の変化の要約には、ベースライン時の評価及びベースライン後の評価の両方を有する患者を含めた。発現割合は、ベースライン値及び投与期間中の値が得られた患者数を用いて算出した。

Hy's Law の可能性の評価するため、投与期間中の ALT 及び AST の最大増加量と総ビリルビンの最大増加量をクロス集計した要約表を作成した（臨床検査値は実施医療機関での測定結果を用いた）。

アルブミン、ヘモグロビン、白血球数、好中球絶対数、リンパ球絶対数、及び血小板数について、ベースラインから投与期間中の最小値までのシフト図をそれぞれ作成した。ALT、AST、及び総ビリルビンについて、ベースラインから投与期間中の最大値までのシフト図をそれぞれ作成した。ULN の倍数で表した ALT と総ビリルビン及び AST と総ビリルビンの散布図を作成した。

2.7.4.1.1.6.8 バイタルサイン、心電図、左室駆出率、眼科診察、及び身体所見

SPRINT 試験

バイタルサインは、スクリーニング時、投与期間全体、及び追跡調査期間中に間隔を空けて測定した。身体所見は試験期間全体で実施した。眼科診察は眼科医が実施し、評価時期は SPRINT 試験第 I 相パートと SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で異なった。それぞれの試験で規定したスケジュールに従って、ベースライン時及び試験期間中の様々な間隔で心電図又は心臓超音波検査のデータを収集し、評価を実施した。SPRINT 試験第 I 相パートでは心電図及び心臓超音波検査／MUGA のデータを定期的に収集した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では心電図及び心臓超音波検査／MUGA のデータを定期的に収集し、心電図は臨床的に必要な場合にのみ実施しデータを収集した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は SPRINT 試験第 I 相パートにおける安全性データの収集に関する詳細な情報は、それぞれの治験実施計画書を参照されたい。

成人患者の単独投与併合集団

バイタルサイン及び身体所見の評価は、各試験の治験実施計画書に従って実施した。身体所見、血圧、脈拍数、体温、心電図、心臓超音波検査／MUGA、LVEF、及び眼科診察を実施しデータを収集した。

バイタルサインの解析

バイタルサイン（収縮期血圧及び拡張期血圧のみ）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両方で報告された。ベースライン及び投与期間中の最大血圧値（座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧）の要約を作成し、ベースラインから投与期間中の最大血圧値までのシフト図を収縮期血圧及び拡張期血圧についてそれぞれ作成した。

心電図、心臓超音波検査／MUGA 及び眼科診察は、各試験の治験総括報告書から評価した。

2.7.4.1.1.6.9 患者毎の叙述

SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、試験期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に以下の事象を発現した患者を対象に、電子（プログラム）及び手書きの情報より、安全性に関する叙述を作成した。

- 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
- 原疾患による死亡
- 治験薬の早期投与中止
- 試験の早期中止
- その他の重要な有害事象
- CTCAE Grade 3 以上の注目すべき有害事象

いずれかに合致する有害事象が発現した患者 1 例に対して 1 つの安全性に関する叙述を作成し、上記の一覧にある全ての関連する事象を含めた。患者の安全性に関する叙述は、上記の階層的な順序で該当する項に記載した（例：患者に重篤な有害事象が発現し、有害事象により治験薬の投与中止に至った場合、その叙述は重篤な有害事象の項にのみ記載した）。

患者の安全性に関する叙述は、SPRINT 試験の治験総括報告書の 11.4 項に示す。

本申請資料に含まれるその他の全ての試験については、個々の治験総括報告書に叙述が含まれている。

2.7.4.1.1.6.10 委員会・諮問委員会の役割

SPRINT 試験ではデータモニタリング委員会は設置されなかった。

2.7.4.1.1.6.11 データの取扱い及び統計解析手法：SPRINT 試験及び成人患者の単独投与併合集団

安全性及び忍容性は、報告された有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、及び身体所見に基づいて評価した。セルメチニブを 1 回以上投与された全ての患者を含む安全性解析対象集団を対象として要約した。適切な場合、記述統計量を用いて要約した。

有害事象

有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した有害事象が報告された患者数及び割合について記述的に要約した。遅発性有害事象（セルメチニブの投与中止から 30 日超に発現した有害事象）については、別途要約表を作成した。有害事象の要約表における器官別大分類及び基本語の並び順は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の発現割合に従った。

更に、比較的よくみられる有害事象（発現割合 10%以上）の基本語別の要約表を作成した。

臨床検査値

小児患者の併合集団について、臨床検査の結果を報告した。成人患者を対象とした単独投与試験について、臨床検査の評価は各試験の治験総括報告書で報告した。

バイタルサイン、心電図、及び心臓超音波検査／MUGA

小児患者の併合集団について、バイタルサインの結果を報告した。成人患者を対象とした単独投与試験について、バイタルサインの評価は各試験の治験総括報告書で報告した。

ベースライン時及び投与期間中の最大血圧値（座位収縮期血圧及び座位拡張期血圧）の要約を作成した。

再投与患者

SPRINT 試験の治験実施計画書改訂版 O により、過去にセルメチニブの投与を中止した患者の一部で再投与が可能となった。再投与の適格性及び再投与を受けた患者の統計解析における取扱い方法の詳細については、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report を参照されたい。

内因性要因及び外因性要因

有害事象と内因性要因（年齢、性別、及び人種［小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団］）及び外因性要因（有害事象報告における地方の医療従事者の関与による影響［小児患者の併合集団のみ］）との関連性について、サブグループ解析を実施した。以下のカテゴリーの有害事象について要約した。

- 有害事象全体
- 基本語別の有害事象
- 基本語別の CTCAE Grade 3 以上の有害事象
- 基本語別の重篤な有害事象
- グループ化事象別、サブグループ化事象別、及び基本語別の注目すべき有害事象、（全体の発現割合に従った降順で記載）
- 遅発性有害事象（セルメチニブの投与中止から 30 日超に発現した有害事象）（小児患者の併合集団のみ）

データ解析方法の詳細は ISS の統計解析計画書に記載している（第 5 部 3.5.3.1 項の ISS SAP を参照）。

2.7.4.1.1.7 安全性評価に含まれる試験の要約

SPRINT 試験第 II 相パート層 1、SPRINT 試験第 I 相パート、及び臨床薬理試験の要約の記載箇所を表 10 に示す。日本人 NF1 小児患者を対象とした国内第 I 相試験（D1346C00013 試験）及び日本人成人癌患者を対象とした国内第 I 相試験（D1532C00067 試験、参考資料）の要約は、臨床概要 2.7.6 項及び治験総括報告書に示す。

表 10　　試験の要約の臨床概要 2.7.1、2.7.2、及び 2.7.3 における記載箇所

試験	試験の要約の記載箇所
承認効能・効果における主要な試験	
SPRINT 試験第 II 相パート層 1	臨床概要 2.7.3.2.2.1 項
SPRINT 試験第 I 相パート	臨床概要 2.7.3.2.2.2 項
臨床薬理試験	
D1532C00066	臨床概要 2.7.1.2.2.3 項
D1532C00069	臨床概要 2.7.1.2.2.4 項
D1532C00071	臨床概要 2.7.2.2.2.2.1 項
D1532C00077	臨床概要 2.7.2.2.2.1.1 項
D1532C00078	臨床概要 2.7.1.2.2.7 項
D1532C00080	臨床概要 2.7.1.2.2.8 項
D1532C00081	臨床概要 2.7.2.2.2.1.4 項
D1532C00082	臨床概要 2.7.2.2.2.1.4 項
D1532C00083	臨床概要 2.7.2.2.2.1.5 項
D1532C00085	臨床概要 2.7.2.2.2.1.5 項
D1532C00086	臨床概要 2.7.2.2.2.1.4 項
D1532C00089	臨床概要 2.7.1.2.2.11 項

成人患者の単独投与併合集団での安全性データに含まれる試験（セルメチニブ硫酸塩を用いた製剤を投与した試験：05 試験、20 試験、D1344C00001 試験［SUMIT］、及び遊離塩基を用いた製剤を投与した試験：03 試験、08 試験、11 試験、及び 12 試験）の要約を以下に示す。

05 試験

本試験でセルメチニブを投与された 56 例のうち、34 例が成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。内訳は、パート A で 75 mg BID 投与された 7 例、及びパート B でクロスオーバー法による単回投与後、Day 9 以降に 75 mg BID 投与された 27 例であった（なお、遊離塩基を用いた懸濁液でセルメチニブ 100 mg を Day 1 に投与された 1 例は、試験中に原疾患の悪化により遊離塩基 100 mg 懸濁液の単回投与後に投与中止に至り、硫酸塩を用いたカプセルによるセルメチニブ 75 mg の反復投与を受けなかったため、成人患者の単独投与併合集団から除外された）。

試験名：進行固形癌患者を対象にセルメチニブ固形経口製剤（カプセル）の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する、多施設共同、非盲検、第 I 相試験

主要目的：進行固形癌患者を対象にセルメチニブカプセルの安全性及び忍容性を評価する。

主な副次的目的：セルメチニブカプセルを単回及び反復経口投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を評価する。血漿中セルメチニブ及び／又は N-脱メチル化体濃度と薬力学の変化との関連性の可能性を検討する。また、用時調製する経口液剤（セルメチニブ 100 mg）と比較したセルメチニブカプセルの相対バイオアベイラビリティを検討する（パート B のみ）。

試験対象集団：標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない 18 歳以上の男性又は女性進行固形癌患者を対象とした。WHO PS が 0～2 の患者を組み入れた（PS が 2 の場合、組入れ

前 2 週間以内は状態が悪化せず安定している患者を適格とした）。63 例を組み入れ、そのうち 56 例に次の投与を行った。パート A ではセルメチニブ 25 mg BID（6 例）、50 mg BID（7 例）、75 mg BID（7 例）、及び 100 mg BID（8 例）を投与し、パート B では遊離塩基を用いた懸濁液によりセルメチニブ 100 mg（14 例）及び硫酸塩を用いたカプセルによりセルメチニブ 75 mg（14 例）を投与した。

試験デザイン：非対照、用量漸増パート（パート A）、無作為化、クロスオーバー法を用いた相対バイオアベイラビリティパート（パート B）、及び MTD での安全性拡大投与パート（パート C）からなる、3 パート、多施設共同、非盲検、第 I 相試験であった。なお、パート C は実施しなかった。

薬物動態の結果：セルメチニブの曝露量は、検討した 25～100 mg の用量範囲内で概ね用量に比例して上昇した。用量で補正した $AUC_{0\text{-}24}$ で算出した硫酸塩を用いたカプセルの遊離塩基を用いた懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティの推定値（90% CI）は 263%（214%, 322%、26 例）であり、硫酸塩を用いたカプセルのバイオアベイラビリティは遊離塩基を用いた懸濁液と比較して統計学的に有意に高値を示した。

安全性の結果：進行固形癌患者において、セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルの安全性プロファイルは良好であった。本試験で認められた有害事象の種類は、セルメチニブの既知の安全性プロファイル及び進行固形癌患者の疾患特性と概ね一致していた。全ての患者において、有害事象が 1 件以上報告された。主な有害事象（用量、重症度、治験薬との関連性、又は重篤度にかかわらず）は、疲労、ざ瘡様皮膚炎、悪心、下痢、及び末梢性浮腫であった。これらの事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象が 13/28 例（46.4%）（パート A）及び 20/28 例（71.4%）（パート B）に報告された。最も多く報告された CTCAE Grade 3 以上の有害事象は疲労であった。重篤な有害事象が 12/28 例（42.9%）（パート A）及び 9/28 例（32.1%）（パート B）に報告された。最も多く報告された重篤な有害事象は嘔吐であった。本試験では、治験薬の減量又は休薬は極めて少なく、パート A 及びパート B で 75 mg BID 投与から減量した患者は認められなかった。

20 試験

本試験でセルメチニブ投与を受けた 30 例全例が成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。

試験名：進行固形癌患者を対象に食後及び空腹時にセルメチニブを投与したときの影響を評価する非盲検、第 I 相試験

主要目的：セルメチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価する。

主な副次的目的：食後及び空腹時に投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態、安全性及び忍容性、並びに探索的に有効性（RECIST に基づく測定可能病変を有する患者における ORR）を評価する。

試験対象集団：標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない 18 歳以上の男性又は女性固形癌患者を対象とした。WHO 又は ECOG PS が 0～2 の患者を組み入れた（PS が 2 の場合、組入れ前 2 週間以内は状態が悪化せず安定している患者を適格とした）。投与期 A で食事の影響を評価するため、31 例を 2 つの投与順序（Day 1 に食後 Day 8 に空腹時投与［食後／空腹投与群：15 例］又は Day 1 に空腹時 Day 8 に食後投与［空腹／食後投与群：16 例］）のいずれかに無作為に割り付けた。30 例が治験薬（セルメチニブ 75 mg 単回投与）の投与を受け、治験薬の投与を受けなかった空腹／食後投与群の 1 例は解析から除外された。投与期 A において、食

後／空腹投与群の 2 例が空腹時投与期に試験を中止した。したがって、28 例が投与期 A を完了し、延長投与期 B に移行して、Day 10 から疾患進行までセルメチニブ 75 mg BID 投与を受けた。

試験デザイン：進行固形癌患者を対象にセルメチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価する多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験であった。

薬物動態の結果：食後又は空腹時に投与したときの薬物動態データから、セルメチニブの曝露量に対する食事の有意な影響が示された。セルメチニブ 75 mg を食後投与したときの単回投与後の C_{max} 及び AUC は、空腹時に投与したときと比較して、それぞれ 62%及び 19%低下した。セルメチニブの吸収速度を t_{max} によって検討した結果、セルメチニブ 75 mg を食後投与したときの t_{max} は空腹時と比較して約 3 時間遅延した。

安全性の結果：本試験におけるセルメチニブの安全性プロファイルは、過去にセルメチニブの単独投与で認められたものと概ね一致していた。試験に組み入れられた患者の大部分で 1 件以上の有害事象が報告され、有害事象の大部分は反復投与時に発現した（有害事象が発現しなかった唯一の患者は、Day 1 に同意撤回により試験を中止した患者であった）。主な有害事象（重症度、治験薬との関連性、又は重篤度にかかわらず）は、悪心、発疹、下痢、疲労、便秘、呼吸困難、及び嘔吐であった。これらの事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。試験期間中、全体の 60%の患者に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現したが、これらの事象の大部分が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。重篤な有害事象が 40%の患者に、治験薬の投与中止に至った有害事象が 20%の患者に発現した。

D1344C00001（SUMIT）試験

無作為割付けされた治験薬の投与中止後に非盲検下でのセルメチニブ単独投与を受けた 15 例（セルメチニブ／ダカルバジン併用群 5 例、プラセボ／ダカルバジン併用群 10 例）が、成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。

試験名：一次全身療法が適応となる転移性ぶどう膜黒色腫患者を対象にセルメチニブ及びダカルバジン併用投与時の有効性をプラセボ及びダカルバジン併用投与時と比較する無作為化、二重盲検試験

主要目的：PFS を指標にセルメチニブ／ダカルバジン併用群の有効性をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。

主な副次的目的：セルメチニブ／ダカルバジン併用群における有効性（ORR、DoR、及び Week 6 の腫瘍サイズの変化を指標とする）並びに安全性及び忍容性を、プラセボ／ダカルバジン併用群と比較して評価する。セルメチニブ／ダカルバジン併用群における全生存期間をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。

試験対象集団：全身療法を受けたことがない転移性ぶどう膜黒色腫と診断された 18 歳以上の男性又は女性患者を対象とした。組み入れられた 152 例のうち、129 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた（セルメチニブ 75 mg BID／ダカルバジン併用群 97 例、プラセボ BID／ダカルバジン併用群 32 例）。BICR による病勢進行判定の後、非盲検期に 23 例（17.8%）が治験薬の投与を受けた。

試験デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、第 III 相試験であった。BICR により病勢進行と判定された場合、当該患者は非盲検下でセルメチニブ（単独投与又はダカルバジンとの併用投与）の投与を受けることができた。

安全性の結果：非盲検期にセルメチニブ単独投与を受けた 15 例では、14/15 例（93.3%）に有害事象が報告された。これらの事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。主な有害事象は、腹痛、下痢、及び悪心（各 4/15 例［26.6%］）、並びにざ瘡様皮膚炎及び発疹（各 3/15 例［20.0%］）であった。その他の有害事象は全て 2 例以下で認められた。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 3 例で認められ、吐血、肝酵素上昇、発疹、及び尿路感染が各 1 例で報告された。重篤な有害事象は 2 例に認められ、吐血及び尿路感染が各 1 例に認められた。非盲検下でのセルメチニブの投与中止に至った有害事象が 4 例（肝酵素上昇、発熱、網膜静脈閉塞、及び尿路感染が各 1 例）で認められ、非盲検期に死亡は報告されなかった。

非盲検期の安全性及び忍容性データは、二重盲検期のデータ（臨床概要 2.7.6.2.11 項）と概ね一致していると考えられた。転移性ぶどう膜黒色腫患者において、セルメチニブ／ダカルバジン併用は忍容性が良好であり、安全性所見はこの併用療法の既知の安全性プロファイルと概ね一致した。

03 試験

本試験ではセルメチニブ 100 mg BID 投与を受けた 158 例が成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。このうち 99 例がセルメチニブ群に無作為割付けされ、59 例がテモゾロミド群に無作為割付けされ、その後セルメチニブに切り替えた。

試験名：切除不能な悪性黒色腫患者（AJCC III/IV 期）を対象にセルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、第 II 相試験

主要目的：主要評価項目（PFS）及び副次的評価項目（TTD、ORR［RECIST に基づく評価］、及び DoR）により、AJCC III/IV 期の切除不能な悪性黒色腫患者を対象にセルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する。

主な副次的目的：1）有害事象、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査、バイタルサイン、MUGA／心臓超音波検査、及び心電図により、AJCC III/IV 期の切除不能な悪性黒色腫患者を対象にセルメチニブの安全性及び忍容性を評価する。2）C_{max}、AUC、及び $t_{½}$等の薬物動態パラメータを算出し、セルメチニブを BID で反復投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討する。

試験対象集団：組織学的又は細胞学的に切除不能な AJCC III/IV 期の悪性黒色腫と確定診断された 18 歳以上の男性又は女性患者を対象とした。組み入れられた 239 例のうち、200 例が無作為割付けされた。これら 200 例のうち、6 例は不適格、不明、又はその他の理由で治験薬の投与を受けなかった。99 例がセルメチニブ（100 mg BID）の投与を受け、95 例がテモゾロミド（200 mg/m^2/day を 28 日間隔で 5 日間）の投与を受けた。テモゾロミド群に割り付けられた 59 例は、その後セルメチニブに切り替えた。

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、第 II 相試験であった。テモゾロミド投与後に客観的な病勢進行が確認された場合、セルメチニブに切り替えてもよいこととし、忍容できない毒性が認められず、臨床的ベネフィットが得られている場合（治験担当医師の判断に基づき）は、客観的な病勢進行が確認されるまでセルメチニブを投与した。

薬物動態の結果：セルメチニブ 100 mg BID 投与後、血漿中セルメチニブ濃度が定常状態に到達する Day 8 までにわずかな累積が認められ、C_{max} 及び AUC の幾何平均値（それぞれ 555.9 ng/mL 及び 1,756 ng･h/mL）は、Day 1（それぞれ 454.5 ng/mL 及び 1,418 ng･h/mL）と比較して、1.2 倍に上昇した。これは、セルメチニブの $t_{½}$ と概ね一致しており、本試験では約 8 時間と推定された。Day 8 では、N-脱メチル体の相対的な曝露量はセルメチニブの 5.4%であった。

安全性の結果：ほとんどの患者で、試験期間中に 1 件以上の有害事象が認められた。テモゾロミド群では、セルメチニブ群と比較して、治験薬との関連性ありと判断された有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、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の発現割合は低かった。しかし、いずれの投与群においても、ほとんどの有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 で、管理可能と判断された。セルメチニブ群で発現した主な有害事象は、皮膚関連の事象（ざ瘡様皮膚炎）、消化管関連の事象（下痢及び悪心）、浮腫関連の事象（末梢性浮腫）であった。テモゾロミド群では発現した主な有害事象は、骨髄抑制（白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症）及び消化管関連の事象（便秘、悪心、及び嘔吐）であった。セルメチニブ群における悪心、嘔吐、及び便秘の発現割合は、テモゾロミド群と比較して低かった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象が 1 件以上発現した患者は、セルメチニブ群（57.6%）の方がテモゾロミド群（37.9%）よりも多かった。この差は主に、CTCAE Grade 3 以上のざ瘡様皮膚炎がセルメチニブ群で多く発現したことが要因であった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者は、テモゾロミド群（2 例［2.1%］）の方がセルメチニブ群（10 例［10.1%］）よりも少なかった。2 例以上で報告された投与中止に至った有害事象は腹痛（セルメチニブ群 2 例）のみであった。本試験では、3/194 例（1.5%）（いずれもセルメチニブ群）に死亡に至った重篤な有害事象が発現した（心肺停止、髄膜転移、及び死亡）。死亡に至った重篤な有害事象のうち 1 例（心肺停止）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。

テモゾロミドからセルメチニブに切り替えた後、ほとんどの患者で 1 件以上の有害事象が認められた（56/59 例［94.9%］）。切り替えた患者のうち、14 例（23.7%）で CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められ、6 例（10.2%）で重篤な有害事象が認められた。切り替えた患者で死亡に至った有害事象は認められなかった。切り替えた患者における安全性プロファイルは、無作為割付けされたセルメチニブ又はテモゾロミドを投与したときに認められた安全性プロファイルと概ね一致した。

本試験においてセルメチニブを投与したときの有害事象プロファイルは第 I 相試験と概ね一致しており、新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。

08 試験

本試験においてセルメチニブ 100 mg BID の投与を受けた 37 例全例が、成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。

試験名：一次ゲムシタビン療法無効の進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検、第 II 相試験

主要目的：TTD を指標に、進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブ又はカペシタビンを投与したときの有効性を比較する。

副次的目的：1）病勢進行を指標に、進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブ又はカペシタビンを投与したときの有効性を比較する。2）有害事象の発現状況及び臨床検査値を指標に、進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験対象集団：目標患者数を 64 例以上とした。一次ゲムシタビン療法無効で組織学的又は細胞学的に膵癌が確定診断された 18 歳以上の患者を対象とした。

試験デザイン：多施設共同、無作為化、非盲検、並行 2 群間、第 II 相試験であった。患者を 1:1 の比率でセルメチニブ（100 mg BID）又はカペシタビン（1,250 mg/m^2 を BID で 2 週間投与した後、1 週間休薬）に割り付けた。

結果：本試験では、87 例が組み入れられ、そのうち 70 例がいずれかの投与群に割り付けられた。セルメチニブ群に 38 例及びカペシタビン群に 32 例が割り付けられた。しかし、セルメチニブ群に割り付けられた 1 例は急速に状態が悪化したため、治験薬は投与されなかった。男性の割合が、セルメチニブ群（24 例［63%］）で、カペシタビン群（11 例［34%］）と比較して高かった。

両投与群の安全性プロファイルは、既知のセルメチニブの安全性プロファイル又はカペシタビンの過去に報告されている安全性プロファイルと同様であった。セルメチニブ群の 10 例（27%）及びカペシタビン群の 9 例（28%）が休薬した。セルメチニブ群の 10 例（27%）及びカペシタビン群の 8 例（25%）が減量した。セルメチニブの減量は 1/2 の用量への減量であった。報告された有害事象の数及び種類は、治験薬及び原疾患の性質と概ね一致していた。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、セルメチニブ群 32 例（86%）、及びカペシタビン群 21 例（66%）に認められた。DCO までにセルメチニブ群の 2 例（5%）に、治験薬との関連性なしと判断された死亡に至った有害事象が認められ、いずれも肺塞栓症であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、セルメチニブ群の 2 例（5%）及びカペシタビン群の 4 例（13%）に認められた。投与期間中又は投与終了から 30 日以内に、セルメチニブ群の 16 例（43%）及びカペシタビン群の 8 例（25%）で 1 件以上の重篤な有害事象が報告された。臨床検査値からセルメチニブの新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。

11 試験

本試験においてセルメチニブ 100 mg BID の投与を受けた 34 例全例が、成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。

試験名：1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検、第 II 相試験

主要目的：病勢進行を指標に、転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブ又はカペシタビンを投与したときの有効性を比較する。

副次的目的：有害事象の発現状況及び臨床検査値を指標に、転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験対象集団：1 又は 2 種類の化学療法（オキサリプラチン及び／又はイリノテカンを含む）による前治療が無効であった、18 歳以上の結腸直腸癌患者で、WHO PS が 0～2、12 週超の生存が見込める患者を対象とした。上皮成長因子受容体（EGFR）阻害薬、MEK 阻害薬、又はカペシタビン単独投与のいずれかによる前治療を受けていた患者、並びに脳転移又は脊髄圧迫（既治療かつ 1 カ月間ステロイド治療なしで安定している場合を除く）を有する患者は不適格とした。

14 実施医療機関で組み入れられた 69 例が無作為割付けされ、セルメチニブ群に 34 例及びカペシタビン群に 35 例が割り付けられた。Mandatory tumor assessment visit 時点で、セルメチニブ群 30 例（88%）及びカペシタビン群 28 例（80%）が、治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は原疾患の状態悪化（病勢進行）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群で概ね同様であり、本試験の対象集団は、広範な結腸直腸癌患者集団を代表していた。

試験デザイン：患者は、セルメチニブ 100 mg を BID で経口投与（用時調製する経口液剤）又はカペシタビン 1,250 mg/m^2 を BID で 2 週間経口投与した後、1 週間休薬（1 サイクル 3 週間）のいずれかに無作為割付けされた。患者は、客観的及び／又は臨床的な病勢進行が確認されるまで、治験薬の投与を受けた。病勢進行イベントは、客観的及び／又は臨床的な病勢進行

（RECIST に基づく）若しくは死因を問わない死亡のうち最も早いイベントと定義した。本試験では腫瘍評価スケジュールが固定されていなかったため、事前に定義された Mandatory tumor assessment visit 時点において、それまでに病勢進行が認められなかった全ての患者を評価した。

安全性の結果：両投与群の患者の大部分で、治験薬との関連性ありと判断された有害事象が 1 件以上発現した。セルメチニブ群で認められた主な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、下痢、末梢性浮腫、無力症、悪心、食欲不振、及び鼻咽頭炎であった。これは、セルメチニブの過去に報告された安全性プロファイルと概ね一致しており、多くの事象で重症度は軽度又は中等度（CTCAE Grade 1 又は 2）であった。過去に報告されたセルメチニブの安全性プロファイルと概ね一致して、浮腫関連の有害事象及び発疹関連の有害事象は多くの異なる基本語で報告された。カペシタビン群で認められた主な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、悪心、及び無力症であり、過去に報告されたカペシタビンの安全性プロファイルと概ね一致していた。

試験終了（各患者の治験薬の最終投与から 30 日後と定義）前に、合計 6 例が死亡した。内訳は、セルメチニブ群の 2 例及びカペシタビン群の 4 例であった。1 例を除き、原疾患の状態悪化によって死亡した。セルメチニブ群の 1 例（7[redacted] 歳の女性）が、急性腎前性腎不全の発現後に死亡し、本事象は、治験担当医師によりおそらく治験薬との関連性ありと判断された。重篤な有害事象はいずれの投与群においても 6 例（18%）に発現したが、複数の患者に発現した特定の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重篤な有害事象が発現した患者はわずかであった（セルメチニブ群の 3 例及びカペシタビン群の 1 例）。安全性及び臨床検査値からセルメチニブの新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。

12 試験

本試験でセルメチニブ 100 mg BID の投与を受けた 39 例が、成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた。

試験名：1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の進行性非小細胞肺癌患者を対象にセルメチニブとペメトレキセドの有効性及び安全性を比較する非盲検、無作為化、第 II 相試験

主要目的：病勢進行を指標に、進行性 NSCLC 患者を対象に二次又は三次治療としてセルメチニブ又はペメトレキセドを投与したときの有効性を比較する。

副次的目的：有害事象の発現状況及び臨床検査値を指標に、進行性 NSCLC 患者を対象としてセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験対象集団：WHO PS が 0～2、12 週超の生存が見込まれ、1 又は 2 種類の化学療法による前治療が無効であった 18 歳以上の進行性 NSCLC 患者を対象とした。MEK 阻害薬又はペメトレキセドによる前治療を受けていた患者、並びに脳転移又は脊髄圧迫（既治療かつ 1 カ月間ステロイド治療なしで安定している場合を除く）を有する患者は不適格とした。

10 実施医療機関で組み入れられた 84 例が無作為割付けされ、セルメチニブ群に 40 例、ペメトレキセド群に 44 例が割り付けられた。なお、1 例（被験者番号 [redacted]）はセルメチニブ群に無作為割付けされたが、治験薬の投与開始前に脳血管発作を発現した。当該患者は無作為割付けから 13 日後に病勢進行が認められ、セルメチニブは投与されなかった。Mandatory tumor assessment visit 時点で、セルメチニブ群 29 例（73%）及びペメトレキセド群 26 例（59%）が、治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は、原疾患の状態悪化（病勢進行）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で概ね同様であり、本試験の対象集団は、広範な進行性 NSCLC 患者集団を代表していた。

試験デザイン：患者は、セルメチニブ 100 mg を BID で経口投与（用時調製する経口液剤）又はペメトレキセド 500 mg/m^2 を 3 週間毎に 10 分間の静脈内投与のいずれかに無作為割付けされた。患者は、客観的及び／又は臨床的な病勢進行が確認されるまで、治験薬の投与を受けた。病勢進行イベントは、客観的及び／又は臨床的な病勢進行（RECIST に基づく）若しくは死因を問わない死亡のうち最も早いイベントと定義した。本試験では腫瘍評価スケジュールが固定されていなかったため、事前に定義された Mandatory tumor assessment visit 時点において、それまで病勢進行が認められなかった全ての患者を評価した。

安全性の結果：両投与群の患者の大部分で、治験薬との関連性ありと判断された有害事象が 1 件以上発現した。セルメチニブ群で認められた主な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、下痢、悪心、及び嘔吐であった。これは、セルメチニブの過去に報告された安全性プロファイルと概ね一致しており、多くの事象で重症度は軽度又は中等度（CTCAE Grade 1 又は 2）であった。ペメトレキセド群で認められた主な有害事象は、疲労、貧血、悪心、及び食欲不振であり、メトレキセドの過去に報告された安全性プロファイルと概ね一致していた。

試験終了（各患者の治験薬の最終投与から 30 日後と定義）前に、合計 16 例が死亡した。内訳はセルメチニブ群及びペメトレキセド群各 8 例であり、大部分が病勢進行による死亡（死亡に至った有害事象がセルメチニブ群及びペメトレキセド群各 2 例）であった。11 例（14%）に試験中又は最終投与から 30 日以内に重篤な有害事象が 1 件以上発現した（セルメチニブ群 4 例［10%］及びペメトレキセド群 7 例［17%］）。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は好中球減少症（ペメトレキセド群 2 例［5%］）であった。重篤な有害事象の発現例数及び種類はいずれの投与群でも進行性 NSCLC 患者集団の特徴を示すものであった。本試験では、セルメチニブ投与したときの臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2019 年 1 月 31 日時点で、臨床プログラム全体において、4,109 例の癌又は神経線維腫症患者（成人及び小児）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 [redacted] 社が実施する [redacted] 試験、2,197 例は医師又は共同グループ主導で実施する試験で投与を受けた。医師主導で実施する試験のうち、8 試験はセルメチニブ 25 mg/m^2 単独投与で小児患者を対象に実施されている（手術不能の PN を有する NF1、神経線維腫症 2 型、再発又は難治性の低悪性度神経膠腫、*NF1* 変異型消化管間質腫瘍、前駆 B 細胞型及び T 細胞型急性リンパ性白血病）。そのうち 2 試験は Molecular Analysis for Therapy Choice（MATCH）プロトコル、1 試験は European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumours in children（E SMART）に基づいている。更に、166 例が EAP 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。

2.7.4.1.2.1 全般的な曝露状況：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書における ORR の主要解析のための DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、46 例（92.0%）が試験を継続しており、このうち 34 例（68.0%）はセルメチニブの投与を継続していた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.1.1 を参照）。

小児患者の併合集団及び各データサブセットにおけるセルメチニブの曝露状況を表 11 に示す。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、セルメチニブの総曝露期間の中央値は 801.50 日（26.3 カ月）、実際の曝露期間の中央値は 721.5 日（23.7 カ月）であった。実際の曝露期間の最大値は約 2.8 年（1,022 日、34 カ月）であった。総曝露期間と実際の曝露期間の差は小さかった。全ての患者がセルメチニブを休薬したが、大部分の患者の休薬期間は投与期間に比べて概ね短く、セルメチニブの忍容性が良好であることが示された。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で、6 例（12.0%）は 12 カ月未満、11 例（22.0%）は 12 カ月以上 24 カ月以下、33 例（66.0%）は 24 カ月超 36 カ月以下の期間セルメチニブの投与を受けた（表 11）。

投与サイクルは 28 日間とし、サイクル間に休薬期間を設けなかった。ただし、休薬に至った患者については休薬期間を考慮し、投与サイクルを 28 日間超とすることが可能であった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、50 例全例が 1 回以上休薬した（表 12）。有害事象による休薬、投薬過誤、又は患者の服薬不遵守（1 回の服薬忘れを含む）は全て、投与データにおいては休薬とみなされた。最も多かった休薬理由は、患者の服薬不遵守（42 例［84.0%］）であり、小児患者で予測されたものであった。休薬回数は 1～105 回であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.1.2 を参照）。休薬回数には、1 回の服薬忘れによる複数回の休薬が含まれており、投与期間が長いことが一因であると考えられた（詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照）。

投与データに基づくと、38 例（76.0%）が有害事象により休薬したと記録された（表 12）。一方、カテゴリー別の有害事象の全体的な発現状況（表 17）において、休薬に至った有害事象は 40 例（80.0%）に認められた。この不一致は、休薬に至った有害事象が認められ有害事象一覧に含まれる 40 例のうち、2 例は投与一覧で休薬したと記録されていたものの、休薬の理由として「有害事象」とは記録されていなかったためであった（詳細は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照）。したがって、有害事象による用量変更データは、電子症例報告書の投与ページではなく、電子症例報告書の有害事象ページから得た。上記のように、有害事象一覧のデータでは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 40 例（80.0%）に休薬に至った有害事象が認められた。

用量変更に至った有害事象を 2.7.4.2.1.9.1 項に、セルメチニブの投与中止に至った有害事象を 2.7.4.2.1.8.1 項に示す。

<u>SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90-day safety update report</u>

90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点で、44 例（88.0%）が試験を継続しており、このうち 30 例（60.0%）及び更に 2 例の再投与患者がセルメチニブの投与を継続していた。再投与の 2 例は、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）前にセルメチニブの投与を中止し、その後、SPRINT 試験の治験実施計画書改訂版 O に従って再投与の適格例となった。

セルメチニブの総曝露期間の中央値は 1,027.50 日（33.8 カ月）、実際の曝露期間の中央値は 943.98 日（31.0 カ月）であった。実際の曝露期間の最大値は 1,290 日（42.4 カ月）であり、約 3.5 年に相当する。再投与患者については、総曝露期間からは最初の投与中止から再投与までの投与していない期間を除いている。

90DSU の DCO 時点では、17 例（34.0%）が総投与期間 36 カ月（3 年）を超えていた。これには、総投与期間が 950 日（約 31.2 カ月）及び 861 日（約 28.3 カ月）であった 2 例の再投与患者（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は含まれていなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 22 を参照）。

90DSU において、総投与期間と実際の投与期間の差は依然として小さかった。治験総括報告書（DCO：2018 年 6 月 29 日）において、全ての患者が休薬したものの、大部分の患者の休薬期間は投与期間に比べて概ね短く、セルメチニブの忍容性が良好であることが示された。

詳細は、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report を参照されたい。

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（25 mg/m^2 BID）でセルメチニブの投与を受けた 50 例と、SPRINT 試験第 I 相パートで用量（20 mg/m^2、25 mg/m^2、又は 30 mg/m^2 BID）を問わずセルメチニブの投与を受けた 24 例から構成された。小児患者の併合集団の曝露期間及び総投与期間の中央値は、SPRINT 試験第 I 相パートのデータが含まれているため、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 よりも長かった。SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書における ORR の主要解析のための DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で、16 例（66.7%）が SPRINT 試験第 I 相パートを継続しており、このうち 13 例（54.2%）はセルメチニブの投与を継続していた（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 11.1.1 を参照）。SPRINT 試験第 I 相パートでは、総投与期間の中央値は約 4.4 年（1,606 日）、実際の投与期間の中央値は約 4.1 年（1,488.5 日）であった（SPRINT 試験第 I 相パート治験総括報告書の 8.1 項を参照）。

有害事象の発現状況（表 17）では、有害事象により投与中止又は休薬に至った患者の割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（投与中止：12.0%、休薬：80.0%）及び小児患者の併合集団（投与中止： 12.2%、休薬：78.4%）で概ね一致しており、有害事象により減量に至った患者の割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（24.0%）及び小児患者の併合集団（32.4%）で同程度であった。

小児患者の併合集団では、セルメチニブの総曝露期間の中央値は 855.5 日（28.1 カ月）、実際の曝露期間の中央値は 777.8 日（25.6 カ月）であった。実際の曝露期間の最大値は 5.5 年（1,995 日、66 カ月）であった（表 11）。

小児患者の併合集団では、7 例（9.5%）が 12 カ月未満、12 例（16.2%）が 12 カ月以上 24 カ月以下、36 例（48.6%）が 24 カ月超 36 カ月以下、2 例（2.7%）が 36 カ月超 48 カ月以下、12 例（16.2%）が 48 カ月超 60 カ月以下、5 例（6.8%）は 60 カ月超の期間セルメチニブの投与を受けた（表 11）。

74 例全例が 1 回以上休薬した。休薬の理由は「その他」、「患者の服薬不遵守（1 回の服薬忘れを含む）」、及び「有害事象」で同程度であった（それぞれ 87.8%、82.4%、及び 77.0%［表 12］）。

小児患者の併合集団で最も多い休薬回数は 5 回（6 例［8.1%］）であり、10 回以下が 31 例（41.9%）であった。休薬は 1 回（2 例［2.7%］）～200 回（1 例［1.4%］）であった（詳細は、第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.2.2.1、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書、及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートでは、1 回の服薬忘れは休薬とみなされたため、試験期間を通して休薬回数が比較的多かったが、全ての休薬が有害事象によるものではなかった（手術、歯科処置等による休薬もあった）。

SPRINT 試験の症例報告書の休薬に関するページでは、休薬の主な理由は有害事象に限定されず、「投薬過誤」、「患者の服薬不遵守」、又は「その他の具体的な理由」も記録された。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のデータと同様に、投与データに記録された有害事象により休薬に至った例数と有害事象一覧表に記録された休薬に至った有害事象の発現例数との間には不一致

がある。そのため、セルメチニブの安全性評価において、休薬に至った有害事象は、有害事象一覧表に記録されたデータに基づいて評価する。

セルメチニブの用量変更に至った有害事象を 2.7.4.2.1.9.1 項に、投与中止に至った有害事象を 2.7.4.2.1.8.1 項に示す。

表 11　　セルメチニブの曝露期間：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）

		Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Total treatment duration (days)[a]	Mean (SD)	725.7 (253.50)	819.2 (362.54)	1519.2 (533.11)	1598.3 (13.84)	1380.0 (700.01)	978.2 (506.14)
	Median (min-max)	801.5 (28-1053)	818.5 (28-1617)	1738.5 (158-2169)	1597.0 (1583-1617)	1409.5 (500-2131)	855.5 (28-2169)
	Total treatment years	99.3	125.6	49.9	26.3	22.7	198.2
Total treatment duration (months)[b]	Mean (SD)	23.8 (8.33)	26.9 (11.91)	49.9 (17.51)	52.5 (0.45)	45.3 (23.0)	32.1 (16.63)
	Median (min-max)	26.3 (1-35)	26.9 (1-53)	57.1 (5-71)	52.5 (52-53)	46.3 (16-70)	28.1 (1-71)
Total treatment duration (months)[b]	<12	6 (12.0)	6 (10.7)	1 (8.3)	0	0	7 (9.5)
	≥12 to ≤24	11 (22.0)	11 (19.6)	0	0	1 (16.7)	12 (16.2)
	>24 to ≤36	33 (66.0)	33 (58.9)	1 (8.3)	0	2 (33.3)	36 (48.6)
	>36 to ≤48	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (2.7)
	>48 to ≤60	0	6 (10.7)	5 (41.7)	6 (100.0)	1 (16.7)	12 (16.2)
	>60	0	0	3 (25.0)	0	2 (33.3)	5 (6.8)
Actual treatment duration (days)[c]	Mean (SD)	669.6 (240.98)	755.7 (339.02)	1384.0 (506.03)	1473.3 (54.84)	1189.5 (620.91)	892.7 (461.43)
	Median (min-max)	721.50 (26-1022)	742.5 (26-1539)	1468.5 (139-1995)	1488.5 (1389-1539)	1204.5 (424-1904)	777.8 (26-1995)
	Total treatment years	91.7	115.9	45.5	24.2	19.5	180.9

表 11　　セルメチニブの曝露期間：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）

		Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Actual treatment duration (months)[b]	Mean (SD)	22.0 (7.92)	24.8 (11.14)	45.5 (16.63)	48.4 (1.80)	39.1 (20.40)	29.3 (15.16)
	Median (min-max)	23.7 (1-34)	24.4 (1-51)	48.2 (5-66)	48.9 (46-51)	39.6 (14-63)	25.6 (1-66)
Actual treatment duration (months)[b]	<12	6 (12.0)	6 (10.7)	1 (8.3)	0	0	7 (9.5)
	≥12 to ≤24	21 (42.0)	21 (37.5)	0	0	2 (33.3)	23 (31.1)
	>24 to ≤36	23 (46.0)	23 (41.1)	1 (8.3)	0	1 (16.7)	25 (33.8)
	>36 to ≤48	0	2 (3.6)	4 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (8.1)
	>48 to ≤60	0	4 (7.1)	4 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	10 (13.5)
	>60	0	0	2 (16.7)	0	1 (16.7)	3 (4.1)

[a] Total treatment duration (days)=last dose date where dose >0 mg to first dose date+1.

[b] One month = 30.4375 days.

[c] Actual treatment duration (days)=sum of days of study dose administered.

BID　Twice daily; Max　Maximum; Min　Minimum; SD　Standard deviation.

Rows are cumulative and patients are included if they have taken selumetinib treatment up to and including that month.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.2.1.1 から引用

表 12　　セルメチニブの休薬：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）

		Number (%) of patients					
		Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Received planned starting dose	Yes	50 (100)	56 (100)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	74 (100)
	No	0	0	0	0	0	0
Number of patients with no dose interruption		0	0	0	0	0	0
Number of patients with an interruption	Any	50 (100)	56 (100)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	74 (100)
Reason for dose interruption[a]	Medication error	4 (8.0)	4 (7.1)	3 (25.0)	0	2 (33.3)	9 (12.2)
	Other	41 (82.0)	47 (83.9)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	65 (87.8)
	Patient compliance	42 (84.0)	47 (83.9)	8 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	61 (82.4)
	Adverse event	38 (76.0)	43 (76.8)	9 (75.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	57 (77.0)

[a] Reasons for interruptions are not mutually exclusive for patients with multiple interruptions although will be counted only once per category. Dose interruptions due to "Subject forgot to take dose" are not included.

BID　Twice daily.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.2.2.1 から引用

2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団におけるセルメチニブの曝露状況の要約を表 13 に示す。

曝露期間及び総投与期間の中央値は、硫酸塩サブグループと成人患者の単独投与併合集団で同程度であった。

硫酸塩サブグループ

硫酸塩サブグループ（79 例）におけるセルメチニブの総曝露期間の中央値は 57.0 日（1.9 カ月［範囲：0～11 カ月］）であり、79 例（100.0%）でセルメチニブの投与期間は 12 カ月未満であった。セルメチニブの実際の曝露期間の中央値は 50 日（1.6 カ月［範囲：0～11 カ月］）であった。実際の曝露期間の最大値は 1 年を少し下回った（324 日［11 カ月］）（表 13）。

硫酸塩サブグループの 15 例（19.0%）が 1 回以上休薬した。休薬した患者のほとんどは、休薬が 1 回のみ（13 例［16.5%］）であり、最大休薬回数は 3 回（1 例［1.3%］）であった。セルメチニブの休薬理由は大部分が「有害事象」であった（表 14）。

成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団（347 例）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］）であった。337 例（97.1%）は 12 カ月未満、10 例（2.9%）は 12 カ月以上 24 カ月以下の期間セルメチニブの投与を受けた。実際の曝露期間（中央値 2.0 カ月）は総曝露期間（中央値 2.1 カ月）と同程度であったことから、硫酸塩サブグループの約 20%でセルメチニブを休薬したものの、毒性による休薬期間の中央値は短く、曝露量への影響はなく、セルメチニブの忍容性は良好であることが示された。実際の曝露期間の最大値は 1 年を少し上回った（436 日［14 カ月］）（表 13）。

成人患者の単独投与併合集団全体で、82 例（23.6%）が 1 回以上休薬した。休薬した患者のほとんどは、休薬が 1 回のみ（66 例［19.0%］）であり、最大休薬回数は 11 回（1 例［0.3%］）であった。セルメチニブの休薬理由は大部分が「有害事象」であった（表 14）。

小児データと同様に、成人データでも投与データに記録された有害事象により休薬に至った例数と有害事象一覧表に記録された休薬に至った有害事象の発現例数との間には不一致があった。そのため、セルメチニブの安全性の評価において、休薬に至った有害事象は、有害事象一覧に記録されたデータに基づいて評価した。

セルメチニブの用量変更に至った有害事象を 2.7.4.2.1.9.2 項に、投与中止に至った有害事象を 2.7.4.2.1.8.2 項に示す。

表 13　　セルメチニブの曝露期間：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

		Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Adult monotherapy pool (N=347)
Total treatment duration (days)[a]	Mean (SD)	75.3 (64.45)	96.5 (90.18)	91.7 (85.39)
	Median (min-max)	57.0 (1-329)	64.5 (1-436)	63.0 (1-436)
	Total treatment years	16.3	70.8	87.1
Total treatment duration (months)[b]	Mean (SD)	2.5 (2.12)	3.2 (2.96)	3.0 (2.81)
	Median (min-max)	1.9 (0-11)	2.1 (0-14)	2.1 (0.14)
Total treatment duration (months)[b]	<12	79 (100)	258 (96.3)	337 (97.1)
	≥12 to ≤24	0	10 (3.7)	10 (2.9)
Actual treatment duration (days)[b,c]	Mean (SD)	70.6 (62.80)	93.1 (87.44)	88.0 (82.93)
	Median (min-max)	50.0 (1-324)	64.0 (1-436)	62.0 (1-436)
	Total treatment years	15.3	68.3	83.6
Actual treatment duration (months)[c]	Mean (SD)	2.3 (2.06)	3.1 (2.87)	2.9 (2.72)
	Median (min-max)	1.6 (0-11)	2.1 (0-14)	2.0 (0-14)
Actual treatment duration (months)[b]	<12	79 (100)	260 (97.0)	339 (97.7)
	≥12 to ≤24	0	8 (3.0)	8 (2.3)
Relative dose intensity (RDI)	Mean (SD)	86.6 (16.97)	92.6 (14.77)	91.2 (15.48)
	Median	94.0	100.0	100.0
	Min	27	13	13
	Q1	80.0	94.6	87.9
	Q2	100.0	100.0	100.0
	Max	100	100	100

[a] Total treatment duration (days) = last dose date where dose >0 mg - first dose date +1.

[b] One month = 30.4375 days.

[c] Actual treatment duration (days) = total treatment duration (days) - total duration of dose interruptions (days).

Relative dose intensity (RDI) is the percentage of the actual cumulative dose delivered up to the actual last day of dosing relative to the intended cumulative dose up to the actual last day of dosing.

BID　Twice daily; Max　Maximum; Min　Minimum; n　Number of patients included in analysis; SD　Standard deviation; Q1　Lower quartile; Q3　Upper quartile.

Source:　第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.2.1.2 及び Table 2.7.4.2.3 から改変

表 14　　セルメチニブの休薬：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients		
		Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Adult monotherapy pool (N=347)
Received planned starting dose	Yes	79 (100)	267 (99.6)	346 (99.7)
Number of patients with no dose interruption		64 (81.0)	201 (75.0)	265 (76.4)
Number of patients with an interruption	Any	15 (19.0)	67 (25.0)	82 (23.6)
	1 interruption	13 (16.5)	53 (19.8)	66 (19.0)
	2 interruptions	1 (1.3)	6 (2.2)	7 (2.0)
	3 interruptions	1 (1.3)	6 (2.2)	7 (2.0)
	4 interruptions	0	1 (0.4)	1 (0.3)
	11 interruptions	0	1 (0.4)	1 (0.3)
Reason for interruption[a]	Adverse event	13 (16.5)	59 (22.0)	72 (20.7)
	Other	2 (2.5)	9 (3.4)	11 (3.2)

[a] Reasons for interruptions are not mutually exclusive for patients with multiple interruptions although these were counted only once per category. Dose interruptions due to "Subject forgot to take dose" were not included.

BID　Twice daily.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.2.2.2 から引用

アストラゼネカ社は、患者がベネフィットを得られる場合、解析／データベース固定後も治験薬の投与を継続することを可能にしている。そのため、患者に臨床的ベネフィットがある限り試験が継続され、最後の患者が治験薬投与を中止した時点で試験が終了する。本申請のための成人患者の単独投与併合集団に組み入れられた以下の患者は、解析／データベース固定後もセルメチニブの投与を継続した。

05 試験の被験者番号 [redacted] は、転移性悪性黒色腫のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブの初回投与を受けた。[redacted] で、本患者のセルメチニブの総曝露期間は約 10.5 年であった。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブ 75 mg BID 投与を開始した。試験期間中に、臨床的に重要な有害事象又は安全性のシグナルとなる有害事象は認められなかった。解析／データベース固定後のセルメチニブ投与期間中は、重篤な有害事象のみを収集した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に皮膚感染（基本語：皮膚感染）を発現し同日に入院した。皮膚の培養検査では *Pseudomonas* 陽性であった。治験薬を休薬し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に予防目的のクリンダマイシンとともに治験薬が休薬前と同じ用量で投与再開された。治験担当医師は、皮膚感染は試験手順との関連性ありと判断した。アストラゼネカ社の医学専門家は、皮膚感染はセルメチニブとの関連性なしと判断した。DCO 時点で患者はセルメチニブ投与を継続していた。

2.7.4.1.2.3 小児患者と単独投与の成人患者における曝露量の比較

成人患者で認められた安全性事象は、総曝露期間の中央値が 1.9 カ月の硫酸塩サブグループに基づいており、これに対して小児患者では総曝露期間の中央値は 26.3 カ月であった。

小児患者における曝露期間は、全般的に成人癌患者と比較して長かった。このことは、セルメチニブの臨床試験に組み入れられた成人癌患者は、主に治療後期の進行癌患者であり、その大部分は投与期間中に病勢進行したために投与を中止したという事実によって説明することができる。しかし、セルメチニブ 75 mg BID で約 10.5 年間投与された成人患者 1 例のデータからは、安全性に関する懸念は認められなかった。このような患者は少ないが、得られたデータから、長期投与におけるセルメチニブの忍容性プロファイルを理解する一助となる。

成人データと小児データ間で認められた休薬の差は、理由の 1 つとして、SPRINT 試験では小児患者の 84%で患者の服薬不遵守が発生しており、それら全てに休薬が含まれたことが考えられる。その他の理由としては、小児患者は成人患者よりも服薬を忘れやすい傾向があったこと、及び小児患者では曝露期間が長くなることで休薬が生じる機会も多くなり、休薬の可能性が高くなったこと等が考えられる。

2.7.4.1.2.4 患者の内訳：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートの患者の内訳については、それぞれの治験総括報告書を参照されたい。90DSU 期間を通しての SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者の内訳については、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report を参照されたい。

2.7.4.1.2.5 患者の内訳：成人患者の単独投与併合集団

硫酸塩サブグループ

硫酸塩サブグループでは、79 例が組み入れられ、全例が 1 回以上セルメチニブの投与を受けた。各試験の DCO 時点で、8.9%の患者が試験を継続中であり、84.8%の患者がセルメチニブ投与を継続中であった。全体で、15.2%の患者がセルメチニブの投与を中止しており、中止理由は病

勢進行（10.1%）又は有害事象（5.1%）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.1.2.1 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団では、348 例が無作為割り付けされ、347 例（99.7%）が 1 回以上セルメチニブの投与を受けた。この 347 例を成人患者の単独投与併合集団における安全性解析対象集団とした。各試験の DCO 時点で、116 例（33.3%）が試験を継続中であり、95 例（27.4%）がセルメチニブの投与を継続中であった。全体で、72.6%の患者がセルメチニブの投与を中止した。主な中止理由は、病勢進行（58.8%）、次いで有害事象（8.6%）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.1.2.1 を参照）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団における人口統計学的特性及び疾患特性の要約を表 15 に示す。

小児患者の併合集団を構成する SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートのベースライン特性は同様であった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、試験組入れ時の年齢の中央値は 10.2 歳（範囲：4～17 歳）であり、32 例（64.0%）が 2～11 歳、17 例（34.0%）が 12～16 歳、1 例（2.0%）が 17 歳以上であった。全体で、患者の 60%が男性、40%が女性であった。大部分（42/47 例［89.4%］）が白人であった（表 15）。

小児患者の併合集団において、試験組入れ時の年齢の中央値は 10.3 歳（範囲：3～19 歳）であり、45 例（60.8%）が 2～11 歳、24 例（32.4%）が 12～16 歳、5 例（6.8%）が 17 歳以上であった。全体で、患者の 58.1%が男性、41.9%が女性であった。大部分（60/69 例［87.0%］）が白人であった（表 15）。

詳細は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照されたい。

表 15　　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約：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）

	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Demographics						
Age (years)						
Mean (SD)	10.3 (3.92)	10.1 (3.98)	11.3 (4.21)	7.8 (4.10)	13.3 (5.17)	10.5 (4.16)
Median (range)	10.2 (4-17)	9.8 (3-17)	11.8 (6-19)	6.8 (3-14)	14.9 (5-18)	10.3 (3-19)
Age group (years), n (%)						
≥2 to ≤11	32 (64.0)	37 (66.1)	6 (50.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	45 (60.8)
≥12 to ≤16	17 (34.0)	18 (32.1)	5 (41.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	24 (32.4)
>16	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	3 (50.0)	5 (6.8)
Sex						
Male, n (%)	30 (60.0)	33 (58.9)	7 (58.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	43 (58.1)
Female, n (%)	20 (40.0)	23 (41.1)	5 (41.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	31 (41.9)
Race[a]						
White, n (%)	42 (89.4)	48 (90.6)	9 (75.0)	6 (100)	3 (75.0)	60 (87.0)
Non-white, n (%)	5 (10.6)	5 (9.4)	3 (25.0)	0	1 (25.0)	9 (13.0)
Total	47 (100)	53 (100)	12 (100)	6 (100)	4 (100)	69 (100)
Height (cm)						
Mean (SD)	133.1 (21.74)	132.0 (21.93)	136.8 (22.63)	122.9 (23.38)	148.7 (24.72)	134.1 (22.44)
Median (min-max)	132.6 (97-171)	130.5 (97-171)	133.5 (110-172)	120.4 (99-156)	151.8 (107-174)	133.5 (97-174)
Weight (kg)						
Mean (SD)	34.95 (16.452)	34.30 (16.188)	36.28 (21.216)	28.86 (13.794)	50.01 (19.276)	35.90 (17.580)
Median (min-max)	29.79 (15.7-88.7)	29.05 (15.7-88.7)	27.40 (18.0-88.7)	24.95 (16.8-52.8)	54.04 (22.3-69.5)	29.79 (15.7-88.7)

表 15　　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約：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）

	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Body surface area (m^2)[b]						
Mean (SD)	1.127 (0.3401)	1.112 (0.3385)	1.158 (0.4144)	0.983 (0.3235)	1.420 (0.3955)	1.144 (0.3606)
Median (min-max)	1.040 (0.67-1.93)	1.020 (0.67-1.93)	1.010 (0.76-2.01)	0.910 (0.67-1.51)	1.540 (0.80-1.82)	1.040 (0.67-2.01)
Baseline disease characteristics						
Performance status						
Karnofsky[c] (patients >16 years old), n	3	3	1	0	3	7
Mean (SD)	83.3 (5.77)	83.3 (5.77)	90.0	n/a	86.7 (5.77)	85.7 (5.35)
Median (min-max)	80.0 (80-90)	80.0 (80-90)	90.0 (90-90)	n/a	90.0 (80-90)	90.0 (80-90)
PS score (90), n (%)	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	n/a	2 (33.3)	4 (5.4)
PS score (80), n (%)	2 (4.0)	2 (3.6)	0	n/a	1 (16.7)	3 (4.1)
Lansky[d] (patients ≤16 years old), n	47	53	11	6	3	67
Mean (SD)	86.8 (8.10)	87.0 (8.45)	90.0 (10.95)	88.3 (11.69)	90.0 (10.00)	87.6 (8.89)
Median (min-max)	90.0 (70-100)	90.0 (70-100)	90.0 (70-100)	90.0 (70-100)	90.0 (80-100)	90.0 (70-100)
PS score (100), n (%)	6 (12.0)	8 (14.3)	5 (41.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	14 (18.9)
PS score (90), n (%)	24 (48.0)	26 (46.4)	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	29 (39.2)
PS score (80), n (%)	13 (26.0)	14 (25.0)	3 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	18 (24.3)
PS score (70), n (%)	4 (8.0)	5 (8.9)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	6 (8.1)
Target PN location						
Abdomen	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
Arm	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
Chest	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
Extremities, pelvis	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
Extremity	4 (8.0)	4 (7.1)	0	0	0	4 (5.4)
Head	9 (18.0)	9 (16.1)	0	0	0	9 (12.2)
Head - face or neck - nos	0	2 (3.6)	0	2 (33.3)	0	2 (2.7)
Head/neck	8 (16.0)	8 (14.3)	0	0	1 (16.7)	9 (12.2)
Mediastinum, retroperitoneum	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
Neck	0	1 (1.8)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (2.7)

表 15　　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約：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）

	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Neck/chest	0	0	1 (8.3)	0	1 (16.7)	2 (2.7)
Neck/trunk	12 (24.0)	12 (21.4)	0	0	0	12 (16.2)
Ocular orbits	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)
Other	0	1 (1.8)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (2.7)
Pelvis	0	1 (1.8)	3 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (6.8)
Spine	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
Thigh	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)
Trunk	5 (10.0)	6 (10.7)	0	1 (16.7)	0	6 (8.1)
Trunk/extremity	12 (24.0)	12 (21.4)	0	0	0	12 (16.2)
Whole body	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)
Previous NF1 treatment						
Medical therapy	31 (62.0)	36 (64.3)	8 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	50 (67.6)
Radiation	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
Surgery	28 (56.0)	31 (55.4)	9 (75.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	44 (59.5)

[a] White includes Caucasian; Non-white includes Asian - Japanese, Asian - Non Japanese and Black or African American.

[b] Body surface area (m2) = 0.20247 * (0.01 * Height)^0.725 * Weight^0.425 (DuBois method).

[c] Karnofsky performance status scores: 90　Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms of disease; 80　Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.

[d] Lansky performance status scores: 100　Fully active, normal; 90　Minor restrictions in physically strenuous activity; 80　Active, but tires more quickly; 70　Both greater restriction of and less time spent in play activity.

5 patients (2 from Phase I and 3 from Phase II) reported unknown racial data and were excluded from the summary.　All 5 patients with unknown racial data were from site NCI POB.

BID　Twice daily; BMI　Body mass index; cm　centimeter; kg　kilogram; Max　maximum; Min　minimum; N　Number of patients in treatment group; n　Number of patients included in analysis; nos　Not otherwise specified; PS　Performance status; SD　Standard deviation.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.1.2.1、Table 2.7.4.1.3.1、Table 2.7.4.1.5.1、及び Table 2.7.4.1.7.1 から改変

2.7.4.1.3.2　人口統計学的特性：成人患者の単独投与併合集団のサブグループ

成人患者の単独投与併合集団における人口統計学的特性及び疾患特性の要約を表 16 に示す。成人患者の単独投与併合集団は全て癌患者であった。

本項では、成人患者の単独投与併合集団の硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループにおける人口統計学的特性及び疾患特性を提示するとともに、個々のサブグループの安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある差を特定するために、2 つのサブグループの比較も提示する。

硫酸塩サブグループ

硫酸塩サブグループでは、試験組入れ時の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：26～84 歳）であり、59 例（74.7%）が 65 歳未満、20 例（25.3%）が 65 歳以上であった。患者の約 60%が男性、約 40%が女性であった。患者の大部分（93.7%）は白人であり、71 例（89.8%）は WHO PS が 0 又は 1 であった。

全体で、5 例（6.3%）が局所進行性癌、74 例（93.7%）が転移性癌に分類された。全体的な原疾患の分類にかかわらず、21 例（26.6%）に局所進行病変が認められた。原疾患に関連する前治療は、化学療法（57 例［72.2%］）、放射線療法（24 例［30.4%］）、その他の抗癌療法（22 例［27.8%］）、免疫療法（4 例［5.1%］）、及び肝内療法（1 例［1.3%］）であった。

遊離塩基サブグループ

遊離塩基サブグループでは、試験組入れ時の年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：20～84 歳）であり、179 例（66.8%）が 65 歳未満、89 例（33.2%）が 65 歳以上であった。患者の約 60%が男性、約 40%が女性であった。遊離塩基サブグループの 3 例については人種データが得られなかったが（患者の判断）、残りの 265 例のうち、大部分（95.5%）が白人であった。患者の大半（156 例［58.2%］）は WHO PS が 0 又は 1 であり、110 例（41.0%）は PS のデータが得られなかった。

全体で、4 例（1.5%）が局所進行性癌、153 例（57.1%）が転移性癌に分類された。原疾患に関連する前治療は、放射線療法（51 例［19.0%］）、免疫療法（43 例［16.0%］）、その他の抗癌療法（41 例［15.3%］）、及び化学療法（39 例［14.6%］）であった。

成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団では、試験組入れ時の年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：20～84 歳）であり、238 例（68.6%）は 65 歳未満、109 例（31.4%）は 65 歳以上であった。患者の約 60%が男性、約 40%が女性であった。遊離塩基サブグループの 3 例については人種データが得られなかったが（患者の判断）、残りの 344 例のうち、大部分（95.1%）は白人であった。患者の大半（227 例［65.4%］）は WHO PS が 0 又は 1 であり、110 例（31.7%）では PS のデータが得られなかった。

全体で、9 例（2.6%）が局所進行性癌、227 例（65.4%）が転移性癌に分類された。全体的な原疾患の分類にかかわらず、54 例（15.6%）に局所進行病変が認められた。原疾患に関連する前治療は、化学療法（96 例［27.7%］）、放射線療法（75 例［21.6%］）、その他の抗癌療法（63 例［18.2%］）、及び免疫療法（47 例［13.5%］）であった。1 例は肝内療法を受けていた。

表 16　ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の要約：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Demographic parameter	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Age (years)			
Mean (SD)	57.8 (11.86)	58.7 (12.52)	58.5 (12.36)
Median (min-max)	61.0 (26-84)	60.0 (20-84)	60.0 (20-84)
Age group (years), n (%)			
<65	59 (74.7)	179 (66.8)	238 (68.6)
≥65	20 (25.3)	89 (33.2)	109 (31.4)
Sex, n (%)			
Male	46 (58.2)	161 (60.1)	207 (59.7)
Female	33 (41.8)	107 (39.9)	140 (40.3)
Race[a], n (%)			
White	74 (93.7)	253 (95.5)	327 (95.1)
Non-white	5 (6.3)	12 (4.5)	17 (4.9)
WHO/ECOG performance status, n (%)			
(0) Normal activity	34 (43.0)	111 (41.4)	145 (41.8)
(1) Restricted activity	37 (46.8)	45 (16.8)	82 (23.6)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	8 (10.1)	2 (0.7)	10 (2.9)
(3) In bed more than 50% of the time	0	0	0
(4) 100% bedridden	0	0	0
(5) Death	0	0	0
Missing	0	110 (41.0)	110 (31.7)
Overall disease classification, n (%)			
Metastatic[b]	74 (93.7)	153 (57.1)	227 (65.4)
Locally advanced[c]	5 (6.3)	4 (1.5)	9 (2.6)
Missing	0	111 (41.4)	111 (32.0)
Extent of disease at baseline, n (%)			
Locally advanced[c]	21 (26.6)	33 (12.3)	54 (15.6)
Metastatic[b]	74 (93.7)	153 (57.1)	227 (65.4)
Previous treatment modalities, n (%)			
Chemotherapy	57 (72.2)	39 (14.6)	96 (27.7)
Radiotherapy	24 (30.4)	51 (19.0)	75 (21.6)
Other anti-cancer therapy	22 (27.8)	41 (15.3)	63 (18.2)
Immunotherapy	4 (5.1)	43 (16.0)	47 (13.5)
Intra-hepatic therapy	1 (1.3)	0	1 (0.3)

[a] White includes Caucasian; Non-white includes Asian - Japanese, Asian - Non Japanese and Black

[b] Metastatic disease - patient has any metastatic site of disease

[c] Locally advanced - patient has only locally advanced sites of disease

Three patients in Study D1532C00003, Site 00057 refused to divulge racial data and were excluded from the summary.
BID: Twice daily; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; kg Max maximum; Min minimum; N Number of patients in treatment group; n number of patients included in analysis; SD Standard deviation; WHO World Health Organisation
Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.2.2、Table 2.7.4.1.5.2、Table 2.7.4.1.6、及び Table 2.7.4.1.7.2 から改変

硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループの比較

硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループにおけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性の解析により、2 つのサブグループ間で安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある以下の差が特定された。

- 硫酸塩サブグループの患者は、遊離塩基サブグループの患者と比較して、より進行した癌が多く、併存疾患が多かった。
- WHO PS が 1（活動制限あり［Karnofsky PS 90/80 に相当］）及び 2（日中のベッド過ごす時間が 50%以下［Karnofsky PS 70/60 に相当］）であった患者の割合は、遊離塩基サブグループ（PS 1 が 16.8%及び 2 が 0.7%）と比較して、硫酸塩サブグループ（PS 1 が 46.8%及び 2 が 10.1%）が高かった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.5.2 を参照）。
- ベースライン時に転移性癌（硫酸塩サブグループ 93.7%、遊離塩基サブグループ 57.1%）、局所進行病変（硫酸塩サブグループ 26.6%、遊離塩基サブグループ 12.3%）、化学療法歴（硫酸塩サブグループ 72.2%、遊離塩基サブグループ 14.6%）を有していた患者の割合は、遊離塩基サブグループと比較して硫酸塩サブグループが高かった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.6 及び Table 2.7.4.1.7.2 を参照）。
- ベースライン時に、遊離塩基サブグループと比較して硫酸塩サブグループで多かった併存疾患（器官別大分類）は、胃腸障害（硫酸塩サブグループ 58.2%、遊離塩基サブグループ 23.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（硫酸塩サブグループ 41.8%、遊離塩基サブグループ 15.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（硫酸塩サブグループ 38.0%、遊離塩基サブグループ 12.7%）、血管障害（硫酸塩サブグループ 35.4%、遊離塩基サブグループ 26.5%）、代謝および栄養障害（硫酸塩サブグループ 35.4%、遊離塩基サブグループ 21.3%）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.4.2.2 を参照）。
- 上記の併存疾患の差は、硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループにおいて、ベースライン時に併用薬の投与を受けていた患者の割合の差（それぞれ 100%及び 74.3%）に反映された（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.8.2 を参照）。

硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループ間でベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に若干の差が認められたが、遊離塩基サブグループを追加することで、安全性評価に更に 268 例の患者データが増加する。また、小児データと比較するためにより多くのデータを併合することで、安全性データのより頑健な解釈が可能となる。

セルメチニブ硫酸塩及び遊離塩基を用いた製剤を投与した 2 つのサブグループの安全性評価では、安全性プロファイルが概ね類似していることが示されたが、セルメチニブのいくつかの副作用を含む一部の有害事象の発現割合及び重症度に差が認められた。これらについては 2.7.4.2.1 項

に詳述する。硫酸塩サブグループでは、遊離塩基サブグループと比較して有害事象の発現割合及び重症度が高いと考えられたが、これは硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループの患者集団に固有の違いによっておそらく説明可能と考えられる。

セルメチニブ硫酸塩を用いた製剤は SPRINT 試験で使用されたため、硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団のデータは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団と比較するための参考資料として評価される。遊離塩基サブグループから得られたデータは、成人患者の単独投与併合集団全体と比較して遊離塩基サブグループで認められた安全性評価項目の発現割合が高い場合にのみ記述する。

2.7.4.1.3.3 小児患者と成人患者の単独投与併合集団との比較

小児患者及び成人患者の人口統計学的特性及び疾患特性の比較は実施しなかった。

2.7.4.2 有害事象

本項では、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における臨床安全性データの要約を示す。

安全性データに関する主な焦点は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（評価資料）である。これらのデータは、小児患者の併合集団、成人患者の単独投与併合集団、臨床薬理試験の EAP、及びアストラゼネカ社外で実施された小児試験のデータによって裏付けられる。日本人 NF1 小児患者を対象とした国内第 I 相試験（D1346C00013 試験、評価資料）の結果の詳細は、臨床概要 2.7.6 項及び治験総括報告書に示す。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

SPRINT 試験第 II 相パート層 1、小児患者の併合集団、又は成人患者の単独投与併合集団において、いずれかのカテゴリーで有害事象を 1 件以上発現した例数及び発現割合をそれぞれ表 17 及び表 18 に要約した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団における有害事象の重症度は、概ね軽度又は中等度であった。追加の処置（対症療法及び／又は支持療法）の有無にかかわらず用量変更により管理することが可能であったため、患者は長期間にわたってセルメチニブ投与を継続できた。セルメチニブの安全性プロファイルを特徴付ける、高い発現割合で認められた有害事象（45%超）（ざ瘡様皮疹、消化管関連の事象［下痢及び嘔吐］、爪囲炎及び発熱）は、概ねセルメチニブの投与中止に至るものではなかった。小児患者で認められた有害事象プロファイルは、成人患者の単独投与試験で認められたものと概ね一致していた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、73/74 例（98.6%）で 1 件以上の有害事象が認められた（表 17）。73 例（98.6%）に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有害事象が認められた。患者の約 2/3（50 例［67.6%］）で CTCAE Grade 3 以上の有害事象が、17 例（23.0%）で重篤な有害事象が認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。セルメチニブの投与中止に至った有害事象が 9 例（12.2%）（2.7.4.2.1.8.1 項を参照）、休薬に至った有害事象が 58 例（78.4%）、及び減量に至った有害事象が 24 例（32.4%）（2.7.4.2.1.9.1 項を参照）に認められた。

各カテゴリーの有害事象の全体的な発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団で同程度であったが、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が

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と比較して高かった（それぞれ 32.4%及び 24.0%）。これは、小児患者の併合集団に第 I 相用量漸増試験が含まれていることによるものと考えられる。

90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点で、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）以降に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で新たに認められた CTCAE Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した有害事象はなかった。治験総括報告書の DCO 以前に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現していた 6 例において、90DSU 期間中に CTCAE Grade 3 の有害事象が新たに 1 件以上認められた。新たな CTCAE Grade 4 の有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象は認められず、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はなかった。しかし、1 例（被験者番号 [redacted]）で、CTCAE Grade 3 の重篤な有害事象である MPNST が、治験薬を投与していない期間で認められたことは重要である（2.7.4.2.1.5.1 項を参照）。

成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団では、329 例（94.8%）で 1 件以上の有害事象（表 18）が認められた。309 例（89.0%）で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有害事象が認められた。患者の約半数（163 例［47.0%］）に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められ、このうち 98 例（28.2%）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。重篤な有害事象は 91 例（26.2%）で認められ、このうち 32 例（9.2%）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。11 例（3.2%）で死亡に至った有害事象が認められた（肺塞栓症［3 例］、呼吸不全［2 例］、並びに急性腎障害、心肺停止、死亡、喀血、腸管穿孔、及び髄膜転移［各 1 例］、詳細は 2.7.4.2.1.4.2 項を参照）。3 例（0.9%）で死亡に至った有害事象（心肺停止、急性腎障害、及び呼吸不全、各 1 例）が認められ、いずれも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。セルメチニブの投与中止に至った有害事象が 54 例（15.6%）（2.7.4.2.1.8.2 項を参照）、休薬に至った有害事象が 94 例（27.1%）、及びセルメチニブの減量に至った有害事象が 19 例（5.5%）（2.7.4.2.1.9.2 項を参照）に認められた。

各カテゴリーの有害事象の全体的な発現割合は、硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループで概ね同程度であったが、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の発現割合は、硫酸塩サブグループが遊離塩基サブグループと比較して高かった（両サブグループの人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性の比較は 2.7.4.1.3.2 項を参照）。

- CTCAE Grade 3 以上の有害事象：硫酸塩サブグループで 59.5%、遊離塩基サブグループで 43.3%
- 重篤な有害事象：硫酸塩サブグループで 32.9%、遊離塩基サブグループで 24.3%
- 投与中止に至った有害事象：硫酸塩サブグループで 29.1%、遊離塩基サブグループで 11.6%

表 17　　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）

	Number of patients[a]					
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Any AE	49 (98.0)	55 (98.2)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	73 (98.6)
Any AE causally related to selumetinib[b]	49 (98.0)	55 (98.2)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	73 (98.6)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	31 (62.0)	36 (64.3)	8 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	50 (67.6)
Any AE of CTCAE Grade ≥3 causally related to selumetinib[b]	19 (38.0)	22 (39.3)	5 (41.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	32 (43.2)
Any AE with outcome of death	0	0	0	0	0	0
Any AE with outcome of death causally related to selumetinib[b]	0	0	0	0	0	0
Any SAE　(including events with outcome=death)	12 (24.0)	14 (25.0)	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	17 (23.0)
Any SAE (including events with outcome=death), causally related to selumetinib[b]	6 (12.0)	7 (12.5)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	8 (10.8)
Any AE leading to discontinuation of selumetinib	6 (12.0)	6 (10.7)	1 (8.3)	0	2 (33.3)	9 (12.2)
Any AE leading to dose reduction of selumetinib	12 (24.0)	15 (26.8)	5 (41.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	24 (32.4)
Any AE leading to dose interruption of selumetinib	40 (80.0)	45 (80.4)	8 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	58 (78.4)
Any AE leading to dose modification	40 (80.0)	45 (80.4)	8 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	58 (78.4)
Any AEs of special interest	49 (98.0)	55 (98.2)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	73 (98.6)
Any AEs of special interest, causally related to treatment[b]	49 (98.0)	55 (98.2)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	73 (98.6)
Any AEs of special interest of CTCAE Grade 3 or higher	11 (22.0)	14 (25.0)	3 (25.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	22 (29.7)

表 17　　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）

	Number of patients[a]					
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Any AEs of special interest of CTCAE Grade 3 or higher, causally related to treatment[b]	9 (18.0)	12 (21.4)	2 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	18 (24.3)
AEs with a start date >30 days after discontinuation of selumetinib	4 (8.0)	4 (7.1)	0	0	1 (16.7)	5 (6.8)

[a] 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.

[b] 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 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.1.1.1 から引用

表 18　　有害事象の発現状況：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Any AE	77 (97.5)	252 (94.0)	329 (94.8)
Any AE causally related to selumetinib[b]	70 (88.6)	239 (89.2)	309 (89.0)
Any AE of CTCAE Grade ≥3	47 (59.5)	116 (43.3)	163 (47.0)
Any AE of CTCAE Grade ≥3 causally related to selumetinib[b]	22 (27.8)	76 (28.4)	98 (28.2)
Any AE with outcome=death	3 (3.8)	8 (3.0)	11 (3.2)
Any AE with outcome=death causally related to selumetinib[b]	0	3 (1.1)	3 (0.9)
Any SAE　(including events with outcome = death)	26 (32.9)	65 (24.3)	91 (26.2)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to selumetinib[b]	7 (8.9)	25 (9.3)	32 (9.2)
Any AE leading to hospitalisation (including events with outcome = death)	22 (27.8)	56 (20.9)	78 (22.5)
Any AE leading to hospitalisation (including events with outcome = death), causally related to selumetinib[b]	6 (7.6)	21 (7.8)	27 (7.8)
Any SAE causing discontinuation of selumetinib	7 (8.9)	20 (7.5)	27 (7.8)
Any SAE causing discontinuation of selumetinib, causally related to selumetinib[b]	4 (5.1)	12 (4.5)	16 (4.6)
Any AE leading to discontinuation of selumetinib	23 (29.1)	31 (11.6)	54 (15.6)
Any AE leading to dose reduction of selumetinib	3 (3.8)	16 (6.0)	19 (5.5)
Any AE leading to dose interruption of selumetinib	18 (22.8)	76 (28.4)	94 (27.1)
Any AE leading to dose modification of selumetinib[c]	19 (24.1)	83 (31.0)	102 (29.4)
Any other significant AEs[c]	0	0	0
Any other significant AEs, causally related to treatment[b,d]	0	0	0
Any AEs of special interest	68 (86.1)	221 (82.5)	289 (83.3)
Any AEs of special interest, causally related to treatment[b]	61 (77.2)	211 (78.7)	272 (78.4)
Any AEs of special interest of CTCAE Grade 3 or higher	11 (13.9)	47 (17.5)	58 (16.7)
Any AEs of special interest of CTCAE Grade 3 or higher, causally related to treatment[b]	9 (11.4)	37 (13.8)	46 (13.3)

[a] Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category.　Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories.　Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

[b] As assessed by the investigator.

[c] Includes dose interruptions or reductions.

[d] Significant AEs, other than SAEs and those AEs leading to discontinuation of study treatment, which are of particular clinical importance, were identified and classified as other significant AEs (OAEs).

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.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; BID　Twice daily;　CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA　Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE　Serious adverse event.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.1.2.1 から引用

小児患者及び成人単独投与患者における有害事象のカテゴリー別解析の比較

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び硫酸塩サブグループで同程度であり、その他のカテゴリーでは差が認められた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、成人患者の単独投与併合集団の硫酸塩サブグループでのデータと比較して、以下のカテゴリーの有害事象の全体的な発現割合が高かった。

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、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有害事象の発現割合は約 10%高かった。
- 減量に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 24.0%、硫酸塩サブグループで 3.8%
- 休薬に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 80.0%、硫酸塩サブグループで 22.8%

これは、セルメチニブ総投与期間が硫酸塩サブグループの 79 例全例（100.0%）で 12 カ月未満であったことと比較して、小児患者では 24 カ月超 36 カ月以下の患者の割合が 50%超と、小児患者における曝露期間が長かったことによると説明できる。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象間で 2 倍の差がある一方、総投与期間と実投与期間の差が小さいことから、多くの患者がセルメチニブを休薬していたとしても、半数以上の患者で有害事象による休薬期間の中央値が短かったことが示されている。

小児患者では曝露期間が長いにもかかわらず（2.7.4.1.2.1 項を参照）、成人患者と比較して重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が低かったことは注目に値する。
SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、成人患者の単独投与併合集団の硫酸塩サブグループでのデータと比較して、以下のカテゴリーの有害事象の全体的な発現割合が低かった。

- 死亡に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で発現なし、硫酸塩サブグループで 3.8%
- 重篤な有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 24.0%、硫酸塩サブグループで 32.9%
- 投与中止に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 12.0%、硫酸塩サブグループで 29.1%

重篤な有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（24%）では、硫酸塩サブグループ（32.9%）と比較して低かった。これは、小児患者が成人進行癌患者と比較して相対的に健康状態の良好な患者集団であること、SPRINT 試験のために小児患者の有害事象管理ガイドラインが設定されていたこと等の複数の要因による可能性がある。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 治験薬との関連性ありと判断された有害事象

SPRINT 試験の小児集団で認めら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、有害事象を小児患者と成人患者に分けて考察しなかった。

2.7.4.2.1.1.2 比較的よくみられる有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1、小児患者の併合集団、又は 25 mg/m^2 BID サブグループでセルメチニブを投与した患者の 30%超に認められた主な有害事象を表 19 に示す。これらの有害事象の大部分は、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。

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 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（56.0%）、発熱（56.0%）、ざ瘡様皮膚炎、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%）、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。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団における主な器官別大分類は、臨床検査（それぞれ 98.0%及び 98.6%）、皮膚および皮下組織障害（98.0%及び 98.6%）、胃腸障害（96.0%及び 97.3%）、代謝および栄養障害（96.0%及び 97.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（84.0%及び 87.8%）、感染症および寄生虫症（82.0%及び 83.8%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（82.0%及び 83.8%）、筋骨格系および結合組織障害（70.0%及び 74.3%）、及び神経系障害（70.0%及び 71.6%）であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 を参照）。その他の全ての器官別大分類は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団いずれにおいても 55%以下と報告された。

小児患者の併合集団では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた主な有害事象（45%以上）と同一の有害事象が概ね同程度の発現割合で認められたが、小児患者の併合集団では、咳嗽及び腹痛も発現割合が 45%以上であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 ではそれぞれ 40.0%及び 44.0%、小児患者の併合集団ではそれぞれ 50.0%及び 45.9%）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点での主な有害事象（発現割合 45%以上）には、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で認められた有害事象に加え、腹痛及び貧血（治験総括報告書の DCO 時点で 45%未満）が含まれた。治験総括報告書の DCO 時点で腹痛は 44.0%（22 例）、貧血が 42.0%（21 例）であったが、90DSU の DCO 時点ではいずれの有害事象も 46.0%（23 例）に認められた。

曝露量が最も高い患者を特定し、その安全性プロファイルを探索するため、薬物動態モデリングを実施した。BSA 範囲 0.60～0.89 m^2（SPRINT 試験の治験実施計画書による）の 2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）で BSA 範囲 0.60～0.89 m^2 及び試験全体のいずれにおいてもセルメチニブの最高曝露量（AUC）が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の全患者を対象とした薬物動態評価を Cycle 1 Day 27 に実施した。2 例において、BSA 範囲 0.60～0.89 m^2 である間、曝露量はセルメチニブ投与期間中維持されたと想定される。セルメチニブへの曝露量が最も高い SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の上記 2 例の安全性プロファイルを以下に示す。

被験者番号 [redacted]

- 患者は組入れ時 [redacted].2 歳の男性、BSA は 0.88 m^2 であり、セルメチニブ 20 mg BID 投与であった。BSA が 0.909 m^2 になった Day 57 に 25 mg BID 投与を開始した（SPRINT 試験の治験実施計画書に従い BSA の範囲は 0.9～1.09 m^2）。BSA の範囲が 0.60～0.89 m^2 であった 57 日間に、CTCAE Grade 1 の嘔吐 3 件及び CTCAE Grade 1 の下痢 1 件のためセルメチニブを休薬した。嘔吐は 1 日に 4 回の報告があったが総期間は 9 日未満であった

（セルメチニブの初回投与後 10 日に発現して 4 日間持続、初回投与後 22 日に発現して 2 日間持続、初回投与後 33 日に発現して 3 日間持続）。下痢は初回投与後 42 日に報告され、3 日間持続した。嘔吐 3 件全て及び下痢 1 件はセルメチニブとの関連性があり、いずれも転帰は回復した。これら 4 件の事象による総休薬期間は 14 日間であった。患者は、その後の BSA の範囲で更なる減量を必要とせず、試験を継続しており、[redacted]で Cycle 32 であった。

被験者番号 [redacted]

- 患者は組入れ時[redacted].5 歳の男性、BSA は 0.71 m^2 であり、20 mg BID 投与（SPRINT 試験の治験実施計画書に従い BSA の範囲は 0.6～0.89 m^2）であった。患者は DCO 時点まで同じ BSA の範囲を維持したままであり、実際の投与期間は 564 日間であった。この BSA の範囲内の 564 日間に、CTCAE Grade 2 の過敏症（初回投与後 183 日に発現して 8 日間持続）、CTCAE Grade 1 の嘔吐（初回投与後 231 日に発現して 2 日間持続）、CTCAE Grade 3 の下痢（初回投与後 292 日に発現して 4 日間持続）、及び CTCAE Grade 2 の皮膚感染（初回投与後 377 日に発現して 21 日間持続）のため、セルメチニブの投与を 4 回休薬した。治験担当医師は、4 件の事象全てがセルメチニブとの関連性ありと判断し、更に過敏症及び嘔吐はそれぞれセラヴィクリーム及び咳嗽にも起因すると判断した。患者はベースライン時に好酸球性湿疹及びアレルギーを有しており、皮膚感染を悪化させた可能性があった。過敏症のため 8 日間、嘔吐のため 2 日間、下痢のため 2 日間、皮膚感染のため 11 日間、セルメチニブを休薬した。これら 4 件の事象による総休薬期間は 23 日間であった。いずれの事象も回復した。下痢により入院し、皮膚感染によりセルメチニブの減量に至った（20 mg 朝/10 mg 就寝前）。更に、両事象はそれぞれ支持療法及び対症療法により処置された。患者は好酸球性結腸炎の病歴があり、過去にこの診断に起因する粘液-水様性非血便を複数回発現していた。また、*Clostridium difficile* による血性下痢が 3 件認められた。DCO 時点で、患者は 20 mg 朝/10 mg 就寝前の投与スケジュールを継続していた。

曝露-反応解析により、セルメチニブへの曝露量と 13 の関連する有害事象（ざ瘡様皮疹、非ざ瘡様皮疹、爪の障害、口腔粘膜炎、白血球減少性事象、血小板減少性事象、赤血球減少性事象、LVEF 低下、クレアチンキナーゼ増加、悪心、嘔吐、下痢、及び肝臓事象）の発現割合との間に明らかな関連性は認められなかった。曝露量と投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、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。詳細は第 5 部 3.3.5.1 項のセルメチニブ母集団解析報告書（Report MS-01）を参照されたい。

表 19　主な有害事象（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、小児患者の併合集団、又は 25 mg/m^2 BID サブグループで発現割合 30%以上）：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	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Preferred term	**Number (%) of patients[a]**					
Patients with any AE	49 (98.0)	55 (98.2)	12 (100)	6 (100)	6 (100)	73 (98.6)
嘔吐	41 (82.0)	45 (80.4)	10 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)	61 (82.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	38 (76.0)	44 (78.6)	6 (50.0)	6 (100)	6 (100)	56 (75.7)
下痢	35 (70.0)	40 (71.4)	11 (91.7)	5 (83.3)	6 (100)	57 (77.0)
悪心	33 (66.0)	37 (66.1)	11 (91.7)	4 (66.7)	6 (100)	54 (73.0)
皮膚乾燥	30 (60.0)	34 (60.7)	6 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	43 (58.1)
疲労	28 (56.0)	32 (57.1)	7 (58.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	44 (59.5)
発熱	28 (56.0)	33 (58.9)	6 (50.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	42 (56.8)
ざ瘡様皮膚炎	25 (50.0)	28 (50.0)	6 (50.0)	3 (50.0)	6 (100)	40 (54.1)
低アルブミン血症	25 (50.0)	28 (50.0)	8 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	37 (50.0)
口内炎	25 (50.0)	27 (48.2)	6 (50.0)	2 (33.3)	5 (83.3)	38 (51.4)
頭痛	24 (48.0)	29 (51.8)	6 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	40 (54.1)
口腔咽頭痛	24 (48.0)	25 (44.6)	3 (25.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	30 (40.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (46.0)	27 (48.2)	8 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	37 (50.0)
爪囲炎	23 (46.0)	26 (46.4)	5 (41.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	33 (44.6)
そう痒症	23 (46.0)	26 (46.4)	4 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	31 (41.9)
腹痛	22 (44.0)	24 (42.9)	7 (58.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	34 (45.9)
貧血	21 (42.0)	23 (41.1)	8 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	33 (44.6)
上腹部痛	20 (40.0)	23 (41.1)	5 (41.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	32 (43.2)

表 19　主な有害事象（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、小児患者の併合集団、又は 25 mg/m^2 BID サブグループで発現割合 30%以上）：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	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
咳嗽	20 (40.0)	26 (46.4)	7 (58.3)	6 (100)	4 (66.7)	37 (50.0)
四肢痛	18 (36.0)	19 (33.9)	3 (25.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	26 (35.1)
斑状丘疹状皮疹	18 (36.0)	22 (39.3)	4 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	29 (39.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (34.0)	20 (35.7)	5 (41.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	27 (36.5)
便秘	17 (34.0)	21 (37.5)	2 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	25 (33.8)
鼻閉	17 (34.0)	21 (37.5)	5 (41.7)	4 (66.7)	6 (100)	32 (43.2)
好中球数減少	16 (32.0)	18 (32.1)	8 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	30 (40.5)
インフルエンザ様疾患	15 (30.0)	16 (28.6)	2 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	20 (27.0)
アレルギー性鼻炎	15 (30.0)	15 (26.8)	1 (8.3)	0	0	16 (21.6)
低血糖	14 (28.0)	17 (30.4)	3 (25.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	22 (29.7)
中耳炎	14 (28.0)	17 (30.4)	2 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	22 (29.7)
高血糖	11 (22.0)	15 (26.8)	6 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	23 (31.1)
リンパ球数減少	10 (20.0)	14 (25.0)	7 (58.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	26 (35.1)
白血球数減少	10 (20.0)	12 (21.4)	7 (58.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	23 (31.1)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of events in SPRINT Phase II Stratum 1.

Patients with multiple events in the same PT were counted only once in that PT.

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.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.6.1 から引用

2.7.4.2.1.1.3 比較的よくみられる有害事象：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団及び各サブグループにおいて、セルメチニブを投与した患者の10%超で認められた主な有害事象を表 20 に示す。これらの主な有害事象は、既知の MEK 阻害薬クラスエフェクトに基づき予測される有害事象と概ね一致していた。更に、市販されている他の MEK 阻害薬の添付文書（2.7.4.2.1.1.4 項を参照）で報告されている副作用であり、セルメチニブ単独投与で特定された副作用も含まれていた。

硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団における主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 30%以上の有害事象について、硫酸塩サブグループの発現割合が高い順に成人患者の単独投与併合集団と比較）は、疲労（それぞれ 50.6%及び 28.5%）、悪心（48.1%及び 36.6%）、下痢（45.6%及び 48.1%）、ざ瘡様皮膚炎（34.2%及び 49.6%）、及び末梢性浮腫（26.6%及び 30.3%）であった（表 20）。全ての有害事象がセルメチニブの既知の副作用であった。更に、他の MEK 阻害薬の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、皮膚障害、胃腸障害、及び一般・全身障害の有害事象が含まれていた。

硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団における主な器官別大分類は、胃腸障害（それぞれ 78.5%及び 73.8%）、皮膚および皮下組織障害（74.7%及び 78.1%）、一般・全身障害および投与部位の状態（69.6%及び 61.1%）、呼吸器、及び胸郭および縦隔障害（50.6%及び 32.3%）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

表 20　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Patients with any AE	77 (97.5)	252 (94.0)	329 (94.8)
疲労	40 (50.6)	59 (22.0)	99 (28.5)
悪心	38 (48.1)	89 (33.2)	127 (36.6)
下痢	36 (45.6)	131 (48.9)	167 (48.1)
ざ瘡様皮膚炎	27 (34.2)	145 (54.1)	172 (49.6)
末梢性浮腫	21 (26.6)	84 (31.3)	105 (30.3)
発疹	21 (26.6)	15 (5.6)	36 (10.4)
便秘	20 (25.3)	34 (12.7)	54 (15.6)
食欲減退	19 (24.1)	40 (14.9)	59 (17.0)
腹痛	19 (24.1)	30 (11.2)	49 (14.1)
咳嗽	18 (22.8)	16 (6.0)	34 (9.8)
嘔吐	17 (21.5)	65 (24.3)	82 (23.6)
皮膚乾燥	16 (20.3)	26 (9.7)	42 (12.1)
浮動性めまい	15 (19.0)	18 (6.7)	33 (9.5)
貧血	13 (16.5)	24 (9.0)	37 (10.7)
頭痛	12 (15.2)	28 (10.4)	40 (11.5)
労作性呼吸困難	11 (13.9)	27 (10.1)	38 (11.0)
口内乾燥	11 (13.9)	12 (4.5)	23 (6.6)
呼吸困難	11 (13.9)	9 (3.4)	20 (5.8)
高血圧	10 (12.7)	18 (6.7)	28 (8.1)
発熱	9 (11.4)	22 (8.2)	31 (8.9)
そう痒症	9 (11.4)	17 (6.3)	26 (7.5)
霧視	9 (11.4)	12 (4.5)	21 (6.1)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of events in the selumetinib 75 mg treatment group.

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

Patients with multiple events in the same preferred term were counted only once in that preferred term.

Patients with events in more than 1 preferred term were counted once in each of those preferred terms.

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.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0

AE　Adverse event; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.6.2 から引用

2.7.4.2.1.1.4 小児患者及び成人患者における比較的よくみられる有害事象の比較

成人患者を対象とした試験で発現割合 10%超であった有害事象は、小児患者の併合集団においても認められた。小児患者及び成人患者における有害事象には、数値上の差が認められた。この差は、小児患者で、頭痛、腹痛、上腹部痛、咳嗽、及び鼻閉のような事象の発現割合が高いと予測されていることから説明できる（CDC 2018、CHOP 2018）。主な有害事象は、セルメチニブの副作用であった。年齢、適応症（NF1 に対して進行性／転移性癌）、並びに化学療法歴及び多剤化学療法歴の有無の点で集団間に差があったにもかかわらず、小児患者及び成人単独投与患者におけるセルメチニブの安全性プロファイルは、全体として同様であった。

表 21　主な有害事象の比較（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で発現割合 30%以上又は硫酸塩サブグループで発現割合 10%以上）：小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All doses (N=74)	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Preferred term	**Number (%) of patients[a]**			
Patients with any AE	49 (98.0)	73 (98.6)	77 (97.5)	329 (94.8)
嘔吐	41 (82.0)	61 (82.4)	17 (21.5)	82 (23.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	38 (76.0)	56 (75.7)	1 (1.3)	2 (0.6)
下痢	35 (70.0)	57 (77.0)	36 (45.6)	167 (48.1)
悪心	33 (66.0)	54 (73.0)	38 (48.1)	127 (36.6)
皮膚乾燥	30 (60.0)	43 (58.1)	16 (20.3)	42 (12.1)
疲労	28 (56.0)	44 (59.5)	40 (50.6)	99 (28.5)
発熱	28 (56.0)	42 (56.8)	9 (11.4)	31 (8.9)
ざ瘡様皮膚炎	25 (50.0)	40 (54.1)	27 (34.2)	172 (49.6)
低アルブミン血症	25 (50.0)	37 (50.0)	5 (6.3)	7 (2.0)
口内炎	25 (50.0)	38 (51.4)	5 (6.3)	28 (8.1)
頭痛	24 (48.0)	40 (54.1)	12 (15.2)	40 (11.5)
口腔咽頭痛	24 (48.0)	30 (40.5)	6 (7.6)	18 (5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (46.0)	37 (50.0)	7 (8.9)	17 (4.9)
爪囲炎	23 (46.0)	33 (44.6)	1 (1.3)	9 (2.6)
そう痒症	23 (46.0)	31 (41.9)	9 (11.4)	26 (7.5)
腹痛	22 (44.0)	34 (45.9)	19 (24.1)	49 (14.1)
貧血	21 (42.0)	33 (44.6)	13 (16.5)	37 (10.7)
上腹部痛	20 (40.0)	32 (43.2)	5 (6.3)	23 (6.6)
咳嗽	20 (40.0)	37 (50.0)	18 (22.8)	34 (9.8)
四肢痛	18 (36.0)	26 (35.1)	3 (3.8)	16 (4.6)
斑状丘疹状皮疹	18 (36.0)	29 (39.2)	2 (2.5)	12 (3.5)

表 21　主な有害事象の比較（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で発現割合 30%以上又は硫酸塩サブグループで発現割合 10%以上）：小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All doses (N=74)	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (34.0)	27 (36.5)	6 (7.6)	13 (3.7)
便秘	17 (34.0)	25 (33.8)	20 (25.3)	54 (15.6)
鼻閉	17 (34.0)	32 (43.2)	0	0
好中球数減少	16 (32.0)	30 (40.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	15 (30.0)	20 (27.0)	3 (3.8)	5 (1.4)
アレルギー性鼻炎	15 (30.0)	16 (21.6)	0	2 (0.6)
浮動性めまい	14 (28.0)	18 (24.3)	15 (19.0)	33 (9.5)
食欲減退	11 (22.0)	16 (21.6)	19 (24.1)	59 (17.0)
高血圧	9 (18.0)	12 (16.2)	10 (12.7)	28 (8.1)
末梢性浮腫	6 (12.0)	9 (12.2)	21 (26.6)	105 (30.3)
霧視	4 (8.0)	7 (9.5)	9 (11.4)	21 (6.1)
発疹	3 (6.0)	3 (4.1)	21 (26.6)	36 (10.4)
口内乾燥	2 (4.0)	4 (5.4)	11 (13.9)	23 (6.6)
呼吸困難	2 (4.0)	4 (5.4)	11 (13.9)	20 (5.8)
労作性呼吸困難	0	0	11 (13.9)	38 (11.0)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of events in SPRINT Phase II Stratum 1. Most common is defined as a total frequency of ≥30% of patients in SPRINT Phase II Stratum 1 or ≥10% in the adult Hyd-sulfate sub-group.

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

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib.

MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; BID　Twice daily; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び Table 2.7.4.3.1.6.1、並びに第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 及び Table 2.7.4.3.1.6.2 から改変

2.7.4.2.1.2 小児患者及び成人患者における CTCAE Grade 3 以上の有害事象

CTCAE Grade 3 以上の有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団で同程度であった（それぞれ 31/50 例［62.0%］及び 50/74 例［67.6%］）（表 22）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、CTCAE Grade 3 以上の主な器官別大分類は、胃腸障害（24.0%）、臨床検査（20.0%）、及び感染症および寄生虫症（18.0%）であった。CTCAE Grade 3 以上の主な有害事象（発現割合 5%以上）は、下痢（16.0%）、低酸素症（8.0%）、発熱（8.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.0%）、爪囲炎（6.0%）、嘔吐（6.0%）、及び体重増加（6.0%）であった。その他の CTCAE Grade 3 以上の有害事象は全て 2 例（4.0%）以下であった（表 22）。

90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点において、CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた患者の累積総数は、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日、31 例［62.0%］）時点と同一であった。しかし、治験総括報告書の DCO 以前に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められた 6 例において、CTCAE Grade 3 以上の新たな有害事象（治験総括報告書の DCO 以前に認められた事象又は 90DSU 期間中に新たに認められた事象を含む）が認められた。当該 CTCAE Grade 3 以上の新たな有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（2 例）並びに皮膚乾燥、リパーゼ増加、悪心、発熱、嘔吐、及び体重増加（各 1 例）であった。90DSU の DCO 時点で CTCAE Grade 3 以上のざ瘡様皮膚炎が認められた例数は、治験総括報告書の DCO 時点と比較して 1 例のみ増加した（それぞれ 6.0%及び 4.0%）。90DSU の DCO 時点で認められた CTCAE Grade 3 以上の主な有害事象（発現割合 5%以上）は治験総括報告書の DCO 時点と概ね一致していた。

小児患者の併合集団では、CTCAE Grade 3 以上の主な器官別大分類は、胃腸障害（27.0%）、感染症および寄生虫症（25.7%）、及び臨床検査（24.3%）であった。CTCAE Grade 3 以上の主な有害事象（発現割合 5%以上）は、下痢（14.9%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び爪囲炎（各 9.5%）、発熱、嘔吐、及び体重増加（各 8.1%）、並びに齲歯、低酸素症、及び失神（5.4%）であった。その他の CTCAE Grade 3 以上の有害事象は全て 2 例（2.7%）以下であった（表 22）。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び成人患者の単独投与併合集団の硫酸塩サブグループで同程度であったが（それぞれ 62.0%及び 59.5%）、小児患者の併合集団では成人患者の単独投与併合集団と比較して発現割合が高かった（それぞれ 67.6%及び 47.0%、表 23）。

表 22　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（小児患者の併合集団において発現例数 2 例以上）：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 SOC and PT	Number(%) of patients[a]					
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Patients with any AE of CTCAE Grade 3 or higher	31 (62.0)	36 (64.3)	8 (66.7)	5 (83.3)	6 (100)	50 (67.6)
感染症および寄生虫症	9 (18.0)	10 (17.9)	7 (58.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	19 (25.7)
爪囲炎	3 (6.0)	4 (7.1)	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (9.5)
胃腸炎	0	1 (1.8)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (2.7)
血液およびリンパ系障害	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
貧血	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
神経系障害	3 (6.0)	3 (5.4)	2 (16.7)	0	1 (16.7)	6 (8.1)
失神	2 (4.0)	2 (3.6)	1 (8.3)	0	1 (16.7)	4 (5.4)
頭痛	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
胃腸障害	12 (24.0)	14 (25.0)	4 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	20 (27.0)
下痢	8 (16.0)	8 (14.3)	2 (16.7)	0	1 (16.7)	11 (14.9)
嘔吐	3 (6.0)	5 (8.9)	1 (8.3)	2 (33.3)	0	6 (8.1)
齲歯	2 (4.0)	2 (3.6)	2 (16.7)	0	0	4 (5.4)
皮膚および皮下組織障害	5 (10.0)	6 (10.7)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	7 (9.5)
ざ瘡様皮膚炎	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
湿疹	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)	2 (3.6)	0	1 (16.7)	0	2 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.0)	5 (8.9)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	6 (8.1)
発熱	4 (8.0)	5 (8.9)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	6 (8.1)

表 22　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（小児患者の併合集団において発現例数 2 例以上）：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 SOC and PT	Number(%) of patients[a]					
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
臨床検査	10 (20.0)	11 (19.6)	4 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	18 (24.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (6.0)	4 (7.1)	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	7 (9.5)
体重増加	3 (6.0)	3 (5.4)	3 (25.0)	0	0	6 (8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
リパーゼ増加	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
好中球数減少	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.0)	4 (7.1)	0	0	0	4 (5.4)
低酸素症	4 (8.0)	4 (7.1)	0	0	0	4 (5.4)

[a] Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade 3 or higher, sorted in decreasing frequency of events in the selumetinib Phase II Stratum 1 treatment group.

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); MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities (version 21.0); PT　Preferred term; SOC　System organ class.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.4.1.1 から引用

CTCAE Grade 3 以上の有害事象：成人患者の単独投与併合集団

CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、硫酸塩サブグループ（47 例［59.5%］）が成人患者の単独投与併合集団（163 例［47.0%］）と比較して高かった（表 23）。この差は、いずれかの特定の基本語又は器官別大分類の発現割合が増加したことによるものではないと考えられた。

硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団では、CTCAE Grade 3 以上の主な器官別大分類は、胃腸障害（13.9%及び 11.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（11.4%及び 8.4%）、感染症および寄生虫症（11.4%及び 6.9%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（10.1%及び 5.5%）、臨床検査（8.9%及び 5.5%）、及び皮膚および皮下組織障害（7.6%及び 12.1%）であった。しかし、皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）では、成人患者の単独投与併合集団の CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合が、硫酸塩サブグループと比較して高かった（それぞれ 12.1%及び 7.6%）。これは、CTCAE Grade 3 以上のざ瘡様皮膚炎の有害事象の発現割合が遊離塩基サブグループで高かったこと（遊離塩基サブグループで 9.7%、硫酸塩サブグループで 2.5%）が主な要因であった。

硫酸塩サブグループでは、CTCAE Grade 3 以上の主な有害事象（発現割合 3%以上）は、疲労（8.9%）並びに貧血、血中アルカリホスファターゼ増加、呼吸困難、下気道感染、及び嘔吐（各 3.8%）であった。その他の CTCAE Grade 3 以上の有害事象は全て 2 例（2.5%）以下であった（表 23）。成人患者の単独投与併合集団では、CTCAE Grade 3 以上の主な有害事象（発現割合 3%以上）は、ざ瘡様皮膚炎（8.1%）、疲労（4.6%）、下痢及び嘔吐（各 2.3%）であった（表 23）。

表 23　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC and PT	Number(%) of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Patients with any AE of CTCAE Grade 3 or higher	47 (59.5)	116 (43.3)	163 (47.0)
胃腸障害	11 (13.9)	30 (11.2)	41 (11.8)
嘔吐	3 (3.8)	5 (1.9)	8 (2.3)
腹痛	2 (2.5)	3 (1.1)	5 (1.4)
便秘	2 (2.5)	2 (0.7)	4 (1.2)
腹水	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)
下痢	0	8 (3.0)	8 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (11.4)	20 (7.5)	29 (8.4)
疲労	7 (8.9)	9 (3.4)	16 (4.6)
発熱	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)
感染症および寄生虫症	9 (11.4)	15 (5.6)	24 (6.9)
下気道感染	3 (3.8)	0	3 (0.9)
尿路感染	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)
熱性感染症	2 (2.5)	0	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (10.1)	11 (4.1)	19 (5.5)
呼吸困難	3 (3.8)	3 (1.1)	6 (1.7)
労作性呼吸困難	2 (2.5)	2 (0.7)	4 (1.2)
臨床検査	7 (8.9)	12 (4.5)	19 (5.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.8)	1 (0.4)	4 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	3 (1.1)	5 (1.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	0	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.6)	36 (13.4)	42 (12.1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (2.5)	26 (9.7)	28 (8.1)
発疹	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)
心臓障害	4 (5.1)	4 (1.5)	8 (2.3)
左室機能不全	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)
血管障害	4 (5.1)	4 (1.5)	8 (2.3)
高血圧	2 (2.5)	3 (1.1)	5 (1.4)
血液およびリンパ系障害	3 (3.8)	5 (1.9)	8 (2.3)

表 23　CTCAE Grade 3 以上の有害事象（発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC and PT	Number(%) of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
貧血	3 (3.8)	3 (1.1)	6 (1.7)

[a] Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade 3 or higher, sorted in decreasing frequency of events in the selumetinib 75 mg treatment group

Patients with multiple AEs of CTCAE grade 3 or higher in the same preferred term were counted only once in that preferred term. Patients with events in more than 1 PT were 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.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event;　BID　Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA　Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT　Preferred term; SOC　System organ class.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.4.2.1 から引用

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 を硫酸塩サブグループと比較、また、小児患者の併合集団を成人患者の単独投与併合集団と比較したとき、CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合はほとんどの器官別大分類で同程度であった。しかし、胃腸障害及び臨床検査（器官別大分類）では、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、発現割合が 10%～20%高かった。感染症および寄生虫症（器官別大分類）の発現割合は、小児患者の併合集団で成人患者の単独投与併合集団と比較して約 20%高かった（表 22 及び表 23）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団では、主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合が、硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団と比較していずれもわずかに高かった。しかし、下痢の発現割合のみが小児患者で 10%以上高く、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 16.0%、硫酸塩サブグループで 0%、また、小児患者の併合集団で 14.9%、成人患者の単独投与併合集団で 2.3%であった（表 22 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.4.2.2 を参照）。これらの差は小児患者と成人患者で一般的に認められる差と概ね一致している（2.7.4.2.1.1.4 項を参照）。

2.7.4.2.1.3　副作用の解析

本項の目的は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団で得られた副作用データを評価することである。

概して、セルメチニブの安全性プロファイルは小児患者と成人患者で同様であった。副作用の詳細な評価から、小児患者と成人患者間ではいくつかの主な副作用で発現割合及び重症度に若干の差があることが示唆された。この差は何らかの傾向を示すものではなく、検討した集団における差及び各集団における曝露期間の差を反映していると考えられる。

SPRINT 試験の小児患者で認めら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。小児集団又は成人集団のいずれの副作用の解析においても、治験薬との関連性ありと判断された有害事象を別途考察しなかった。

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を全て評価し、アストラゼネカ社が特定した。表 24 に示す発現割合は、アストラゼネカ社又は Array BioPharma 社が実施し完了した試験で、成人進行癌患者のセルメチニブ単独投与併合集団における、治験薬の投与期間中に認められた全ての有害事象（治験担当医師により判断された治験薬との関連性は問わない）を示す。

治験実施計画書では、臨床検査値の変化を有害事象として報告することは必須ではなかった。しかし、治験担当医師の判断で、臨床検査値の変化を有害事象として分類することができた。報告された有害事象には、治験実施計画書に従った臨床検査値の変化の報告に関するガイダンスを満たしていなかったものもあった。小児患者において臨床検査（器官別大分類）に含まれる全ての副作用の発現割合は成人患者と比較して高かった。これは、SPRINT 試験での臨床検査データの報告方法によって説明可能である。

全ての副作用について全般的に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、成人の硫酸塩サブグループよりも個々の副作用の発現率（100 人・年あたり）が低かった。この結果は、小児の用量が成人の用量の 60%であるという事実と概ね一致している。この傾向は、患者内での用量漸増を可能とした用量漸増試験である SPRINT 試験第 I 相パートが含まれている小児患者の併合集団にも当てはまった。しかし、以下の副作用については例外が認められ、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の事象発現率（100 人・年あたり）は、成人の硫酸塩サブグループと比較して高い又は同程度であった。

- 爪囲炎：事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 23.15、小児患者の併合集団で 16.65、及び硫酸塩サブグループで 6.14 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.2.2.1 を参照）。小児患者の併合集団では、休薬に至った爪囲炎が 11 例（13.9%）、減量に至った爪囲炎が 4 例（5.4%）であったが、セルメチニブの投与中止に至った爪囲炎は 1 例（1.4%）のみであった。爪囲炎の大部分は回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。小児患者は、指しゃぶりや爪噛みにより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と報告されている（Rockwell 2001）。
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加：事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 38.25、小児患者の併合集団で 28.26、及び硫酸塩サブグループで 6.14 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.2.2.1 を参照）。小児患者の併合集団では、用量変更に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加は少なく、セルメチニブの投与中止に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の大部分は回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。小児患者において血中クレアチンホスホキナーゼ増加は稀ではない。CPK 値は、身体活動後に一過性に上昇することが知られている。CPK の上昇の程度は、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と報告されている（Moghadam-Kia et al 2016）。また、加齢に伴って CPK 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）。

- 駆出率減少：事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 11.07、小児患者の併合集団で 8.58、及び硫酸塩サブグループで 12.29 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.2.2.1 を参照）。しかし、小児患者の併合集団では休薬及び減量に至った駆出率減少は各 1 例（1.4%）のみに発現した。駆出率減少の大部分は回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。
- 口内炎：事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 25.16、小児患者の併合集団で 19.17、及び硫酸塩サブグループで 30.71 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.2.2.1 を参照）。小児患者の併合集団では、休薬に至った口内炎は 5 例（6.8%）、減量に至った口内炎は 2 例（2.7%）で認められ、セルメチニブの投与中止に至った口内炎は 1 例（1.4%）のみであった。口内炎の大部分は回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。
- 低アルブミン血症：事象発現率（100 人・年あたり、最大 CTCAE Grade の低アルブミン血症）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 25.16、小児患者の併合集団で 18.67、及び硫酸塩サブグループで 30.71 であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。しかし、小児患者の併合集団では、セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った低アルブミン血症は認められなかった。低アルブミン血症の大部分は回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び成人の硫酸塩サブグループ間での発現までの期間（日）の中央値の解析から、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全ての副作用の発現までの期間の中央値が概して長かったことが示された。以下については例外が認められ、小児患者の併合集団における発現までの期間の中央値は、成人の硫酸塩サブグループと同程度であった。

- 最大 CTCAE Grade の口内乾燥の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 46 日、小児患者の併合集団で 8 日、及び硫酸塩サブグループで 27 日であった。しかし、小児患者の併合集団では、用量変更又は投与中止に至った口内乾燥は認められず、全ての口内乾燥が回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。
- 最大 CTCAE Grade の悪心の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 39 日、小児患者の併合集団で 28.5 日、及び硫酸塩サブグループで 23.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。
- 最大 CTCAE Grade の血中クレアチニン増加の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 57 日及び小児患者の併合集団で 57 日であった。しかし、小児患者の併合集団でセルメチニブの用量変更に至った血中クレアチニン増加は認められず、投与中止に至った血中クレアチニン増加が 1 件認められた。血中クレアチニン増加の約半数は回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。血中クレアチニン増加は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では有害事象として報告されたが、硫酸塩サブグループでは報告されなかった。これは、SPRINT 試験では基準値範囲外の臨床検査値が有害事象として報告されることが多かったのに対し、アストラゼネカ社が実施した試験では、臨床症状と関連する場合、治験担当医師が臨床的に重要な事象と判断した場合、又は重篤性の基準を満たした場合を除き、基準値範囲外の臨床検査値が有害事象として報告されることは少なかったためと考えられる。しかし、硫酸塩サブグループの臨床検査値の

データにおいて血中クレアチニン増加は認められており、小児患者でのデータと同様であった。

- ざ瘡様皮膚炎の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 13 日、小児患者の併合集団で 27 日、及び硫酸塩サブグループで 15 日であった。小児患者の併合集団では、セルメチニブの休薬に至ったざ瘡様皮膚炎は 2 件のみであり、減量又は投与中止に至ったざ瘡様皮膚炎は認められなかった。ざ瘡様皮膚炎の大部分は未回復又は転帰が未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

血中クレアチニン増加を除き、小児患者の併合集団における全ての副作用の発現率（100 人・年あたり）は、成人の硫酸塩サブグループよりも低かった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で、成人の硫酸塩サブグループと比較して発現割合が 2 倍以上であった事象は、皮膚乾燥、爪囲炎、発熱、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）を含む毛髪変色（医学概念）であった。これらの事象の全ては、小児患者では成人患者と比較して多く認められる。上記の事象に関連する全ての臨床検査値でも、小児患者における発現割合は、成人の硫酸塩サブグループの発現割合と比較して 2 倍以上であった。

Eudravigilance データベースにおける様々な薬剤及びワクチンで報告された副作用の解析から、小児の副作用は、一般・全身障害および投与部位の状態、神経系障害、皮膚および皮下組織障害、及び感染症および寄生虫症（器官別大分類）において、成人よりも多いことが示された。小児での主な副作用は発熱（13%）及び嘔吐（6%）であり、成人での上位 3 つの副作用（悪心、呼吸困難、及び発熱［それぞれ 4%、4%、及び 3%］）よりも発現割合が高かった。ただし、最も報告の多い 20 種類の有効成分（このうち 12 種類はワクチン）における副作用を合わせると、小児では 52%であったのに対し、成人では 28%であったと報告されている（Blake et al 2014）。

小児患者及び成人患者のいずれにおいても、CTCAE Grade 1 に該当する皮膚乾燥の発現割合が高かったが、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における皮膚乾燥の発現割合（30 例［60%］）は硫酸塩サブグループ（16 例［20.3%］）よりも高かった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。皮膚乾燥は小児患者では成人患者と比較して多く認められるが、これは小児の皮脂腺の活性が成人と比較して低いことによるものと考えられる（Pochi et al 1979）。

小児患者は、指しゃぶりや爪噛みにより口腔内細菌叢が手指に直接接種されることで、急性爪囲炎を発症しやすいと報告されている（Rockwell 2001）。毛髪変化は概して小児集団で認められるが、セルメチニブを投与された小児患者で、成人患者と比較して毛髪変化がより顕著又はより高い発現割合であった理由は不明である。しかし、NF1 小児患者を対象としたトラメチニブ（MEK 阻害薬）の試験でも同様の変化が認められた（社内資料）。小児における口腔粘膜病変の有病率も高く、4.1%～69.5%の範囲であると報告されている（Colaci and Sfasciotti 2013）。これらのデータを考慮すると、セルメチニブの作用機序に基づき、セルメチニブを投与された小児患者におけるこれらの事象の発現割合は、自然発現割合よりも高い可能性が示唆される。

CTCAE Grade 3 の事象の発現割合は、小児患者の爪囲炎及び発熱（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でそれぞれ 6.0%及び 8.0%）が成人患者（硫酸塩サブグループでそれぞれ 0%及び 2.5%）と比較して高かった。CTCAE Grade 3 のその他の事象の発現割合は、下痢及び嘔吐（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 でそれぞれ 16.0%及び 6.0%）が成人患者（硫酸塩サブグループでそれぞれ 0%及び 3.8%）と比較して高かった。CTCAE Grade 3 の事象の発現割合が高かった臨床検査（器官別

大分類）に含まれる事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、及びヘモグロビン減少（注：ヘモグロビン減少の医学概念には貧血及びヘモグロビン減少［基本語］が含まれる）であった（表 24）。しかし、これらの事象は無症候性であった。SPRINT 試験の治験実施計画書の 4 項では、皮膚関連の事象（ざ瘡様皮膚炎、湿疹性皮疹／乾燥症、及び爪囲炎）、視覚関連の事象、消化管関連の事象（下痢及び口内炎）、及び肺関連の事象（呼吸困難）について、小児特有の有害事象管理ガイドラインを定め、これらの有害事象を発現した患者が、より長期間治験薬の投与を継続できるようにするとともに、一貫した毒性管理をするようにしている。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で硫酸塩サブグループと比較して発現割合が 15%超高かった消化管の副作用は、嘔吐（それぞれ 82%及び 21.5%）、下痢（70%及び 45.6%）、悪心（66%及び 48.1%）、及び口内炎（50%及び 6.3%）であった（表 24）。小児集団及び成人集団いずれも、これらの事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり、休薬又は減量に至った事象ではなかった。Grade 4 以上の事象は認められなかった。

SPRINT 試験第 II 相パートにおいて Grade 3 の消化管関連の事象は、下痢（16%）、悪心（2%）、及び嘔吐（6%）であった（表 24）。1 例は、減量に至った下痢を発現し、その後投与中止した。悪心又は嘔吐による減量又は投与中止は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 及び IEMT 13.1 を参照）。硫酸塩サブグループにおいて Grade 3 の消化管関連の事象は、悪心（1.3%）及び嘔吐（3.8%）のみ認められた（表 24）。1 例がセルメチニブの減量に至った下痢を発現し、セルメチニブの投与中止に至った悪心及び嘔吐を各 1 例が発現した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。

注目すべきこととして、小児患者の併合集団において、高リン酸塩血症は有害事象として報告されなかった。更に、成人を対象とした試験で認められた高リン酸塩血症の発現割合が非常に低かった（0.6%）。小児患者では臨床検査値であるリン酸塩の軽度な増加が認められたが、この臨床検査値は CTCAE Version 4 に含まれないため、Grade 分類ができなかった。高リン酸塩血症の臨床検査値に関連する臨床的に重要な事象はなかった。

カルシウム・リン積増加

血清中の総カルシウム・リン積は、軟部組織におけるミネラルの結晶化のリスクを示す指標である（Meema et al 1976、Alfrey and Ibels 1978）。セルメチニブ遊離塩基又はセルメチニブ硫酸塩をラット及びマウスへ投与したとき、種々の組織における用量依存的な軟部組織の石灰化（カルシウム）が認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.9.6 項を参照）。セルメチニブ遊離塩基を 29 日間又はセルメチニブ硫酸塩を最長 26 週間、カニクイザルに MTD まで投与したところ、組織の石灰化は認められなかった。

他の MEK 阻害薬である PD0325901（Brown 2010）及び GEN-A（Diaz et al 2012）の投与時にラットの軟部組織及び血管の石灰化が報告されており、これはリン酸カルシウムの沈着と一致していた。しかし、セルメチニブ同様に MEK 阻害薬は、いずれもイヌ又は霊長類において血清リンの増加又は軟部組織の石灰化を引き起こさなかった（Brown 2010、Diaz et al 2012）。このことは、げっ歯類は非げっ歯類よりも本所見を発現しやすい傾向にあることを示している。

ラットにおいては、血清リン及び血漿 1,25-ジヒドロキシビタミン D が増加し、血清カルシウム及びリンの恒常性が破綻することにより組織の石灰化が起こるが、投与を中止することにより血清リンへの影響は回復するとの報告がある（Brown 2010）。

MEK の阻害は FGF-23 の伝達を抑制し、腎臓における 25-ヒドロキシビタミン D3 1-アルファヒドロキシラーゼ及び 1,25-ヒドロキシビタミン D3 24-ヒドロキシラーゼの制御に変化をもたらす

とともに、血清ビタミン D 値及び無機リン酸値を増加させ、軟部組織での石灰化を引き起こすことが GEN-A 及び PD0325901 を用いたラットの研究で示されている（Diaz et al 2012）。

PD0325901 の第 I 相臨床試験における血清カルシウム及び無機リン酸の測定から、ヒトにおいても組織の石灰化は起こりにくいことが示唆されている（Brown 2010）。

カルシウム・リン積の増加は、臨床検査（器官別大分類）で報告された有害事象の CTCAE Grade 分類のガイダンス（CTCAE Version 4.03）に含まれていないため、表 25 には含まれていない。カルシウム・リン積は成人を対象とした単独投与試験 2 試験（03 試験及び 05 試験）で算出し、解析した。

03 試験の 6/158 例で、カルシウム・リン積がカットオフ値の 4.5 mM^2 を超えていた。これら 6 例のうち、重篤な高リン酸塩血症として報告された臨床的に重要な変化が認められたのは 1 例のみであった。

- 被験者番号 [redacted] は、ベースライン時のリン酸塩値、カルシウム値、及びマグネシウム値は基準値範囲内であった。リン酸塩値は治験薬初回投与の週の終了時に上昇し始め、セルメチニブの初回投与後 15 日に、カルシウム・リン積が治療介入を推奨する実施医療機関の閾値を超えた。患者はセベラマー塩酸塩（レナジェル®）の治療を受け、重篤な有害事象として高リン酸塩血症（CTCAE Grade 3）が報告された。本事象はセルメチニブの休薬又は減量を必要としなかった。本事象は 127 日後に消失し、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。

05 試験では、セルメチニブ硫酸塩 75 mg の投与後、経時的にカルシウム・リン積のわずかな増加が認められた。2/34 例は、カルシウム・リン積がカットオフ値の 4.5 mM^2 を超えた。いずれの患者もセルメチニブ硫酸塩 100 mg BID 投与群であり、4.5 mM^2 超のカルシウム・リン積に対する治療は行われなかった。被験者番号 [redacted] は、ベースライン時のカルシウム・リン積が 2.98 mM^2 であり、Day 8 までに 4.71 mM^2 に増加した。Day 8 には高血圧の悪化も認められ（147/88 mmHg から 180/100 mmHg に増加）、アムロジピンが投与された。Day 14 までに、カルシウム・リン積は許容範囲内に回復し、血圧（123/88 mmHg）も許容範囲内に回復した。被験者番号 [redacted] では、重要な有害事象又は重要な新規併用薬は認められなかったが、試験期間を通してカルシウム・リン積の増加が認められた。Day 169 にカットオフ値である 4.5 mM^2 を超えたが、Day 197 までに許容範囲内に回復した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、16 例（32.0%）でカルシウム・リン積の増加が認められた。カルシウム・リン積の増加に関連する重篤な有害事象は認められなかった。これらの患者では、組織の石灰化の懸念となる臨床的に重要な事象は認められなかった。カルシウム・リン積は、セルメチニブの臨床開発プログラムにおける通常のシグナル検出の一環としてモニタリングを継続する。

高リン酸塩血症

高リン酸塩血症は、臨床検査（器官別大分類）で報告された有害事象の CTCAE Grade 分類のガイダンス（CTCAE Version 4.03）に含まれていないため、表 25 には含まれていない。成人患者を対象とした単独投与試験の大部分では、リン酸塩濃度の平均値がベースライン値と比較して増加する傾向が報告されたが、高リン酸塩血症の重篤な有害事象は 1 件のみであった（上記参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、高リン酸塩血症の有害事象は認められなかった。

表 24　　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における副作用の発現割合

System Organ Class Grouped concept/ MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients							
	Adult Monotherapy Pool (Hyd-sulfate sub-group) (N=79)		Adult Monotherapy Pool (N=347)		NF1 Pediatric Patients (Phase II Stratum 1) (N=50)		NF1 Pediatric pool (N=74)	
	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3
眼障害								
中心性漿液性網膜症／網膜色素上皮剥離	2 (2.5)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (1.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
霧視	9 (11.4)	0	21 (6.1)	0	4 (8.0)	0	7 (9.5)	0
胃腸障害								
下痢	36 (45.6)	0	167 (48.1)	8 (2.3)	35 (70.0)	8 (16.0)	57 (77.0)	11 (14.9)
口内乾燥	11 (13.9)	0	23 (6.6)	0	2 (4.0)	0	4 (5.4)	0
悪心	30 (48.1)	1 (1.3)	127 (36.6)	6 (1.7)	33 (66.0)	1 (2.0)	54 (73.0)	1 (1.4)
口内炎（口腔粘膜炎）	5 (6.3)	0	28 (8.1)	0	25 (50.0)	0	38 (51.4)	1 (1.4)
嘔吐	17 (21.5)	3 (3.8)	82 (23.6)	8 (2.3)	41 (82.0)	3 (6.0)	61 (82.4)	6 (8.1)
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	40 (50.6)	7 (8.9)	121 (34.9)	20 (5.8)	28 (56.0)	0	44 (59.5)	0
顔面浮腫	7 (8.9)	0	39 (11.2)	0	2 (4.0)	0	5 (6.8)	0
末梢性浮腫	21 (26.6)	1 (1.3)	108 (31.1)	4 (1.2)	6 (12.0)	0	9 (12.2)	0
発熱	9 (11.4)	2 (2.5)	31 (8.9)	3 (0.9)	28 (56.0)	4 (8.0)	42 (56.8)	6 (8.1)

表 24　　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における副作用の発現割合

System Organ Class Grouped concept/ MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients							
	Adult Monotherapy Pool (Hyd-sulfate sub-group) (N=79)		Adult Monotherapy Pool (N=347)		NF1 Pediatric Patients (Phase II Stratum 1) (N=50)		NF1 Pediatric pool (N=74)	
	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.6)	1 (1.3)	13 (3.7)	3 (0.9)	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	7 (8.9)	2 (2.5)	17 (4.9)	5 (1.4)	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	1 (1.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	38 (76.0)	3 (6.0)	56 (75.7)	7 (9.5)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	14 (28.0)	1 (2.0)	21 (28.4)	1 (1.4)
駆出率減少	2 (2.5)	0	4 (1.2)	0	11 (22.0)	0	17 (23.0)	1 (1.4)
ヘモグロビン減少 [a]	13 (16.5)	3 (3.8)	44 (12.7)	7 (2.0)	21 (42.0)	2 (4.0)	33 (44.6)	2 (2.7)
高リン酸塩血症	1 (1.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
低アルブミン血症	5 (6.3)	0	7 (2.0)	1 (0.3)	25 (50.0)	0	37 (50.0)	0
血圧上昇	12 (15.2)	2 (2.5)	31 (8.9)	6 (1.7)	9 (18.0)	0	12 (16.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	22 (27.8)	5 (6.3)	57 (16.4)	10 (2.9)	2 (4.0)	0	4 (5.4)	0

表 24　　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における副作用の発現割合

System Organ Class Grouped concept/ MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients							
	Adult Monotherapy Pool (Hyd-sulfate sub-group) (N=79)		Adult Monotherapy Pool (N=347)		NF1 Pediatric Patients (Phase II Stratum 1) (N=50)		NF1 Pediatric pool (N=74)	
	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3	All CTCAE Grades	CTCAE Grade ≥3
皮膚および皮下組織障害								
皮膚乾燥	16 (20.3)	0	42 (12.1)	0	30 (60.0)	0	43 (58.1)	0
毛髪変色	5 (6.3)	0	21 (6.1)	0	16 (32.0)	0	29 (39.2)	0
爪囲炎	1 (1.3)	0	9 (2.6)	0	23 (46.0)	3 (6.0)	33 (44.6)	7 (9.5)
発疹（ざ瘡様）	27 (34.2)	2 (2.5)	172 (49.6)	28 (8.1)	25 (50.0)	2 (4.0)	40 (54.1)	2 (2.7)
発疹（全て）	48 (60.8)	4 (5.1)	235 (67.7)	36 (10.4)	39 (78.0)	3 (6.0)	59 (79.7)	4 (5.4)

[a] Refers to the medical concept of Haemoglobin decreased and includes the PTs of anaemia and haemoglobin decreased.

Table includes data from Adult Monotherapy studies 75 mg BID dosing include D1344C00001, D1532C00005, D1532C00020. Adult Monotherapy studies all dosing include D1344C00001, D1532C00003, D1532C00005, D1532C00008, D1532C00011, D1532C00012, D1532C00020.

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 項の IEMT 03 から引用

表 25　　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における臨床検査値の CTCAE Grade シフトの頻度

System Organ Class Grouped concept/ MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients							
	Adult Monotherapy Pool (Hyd-sulfate sub-group) (N=79)		Adult Monotherapy Pool (N=347)		NF1 Pediatric Patients (Phase II Stratum 1) (N=50)		NF1 Pediatric pool (N=74)	
	Any CTC Grade shift	≥3 CTC Grade shift	Any CTC Grade shift	≥3 CTC Grade shift	Any CTC Grade shift	≥3 CTC Grade shift	Any CTC Grade shift	≥3 CTC Grade shift
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (35.4)	3 (3.8)	129 (37.2)	9 (2.6)	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ラーゼ増加	37 (46.8)	4 (5.1)	166 (47.8)	9 (2.6)	20 (40.0)	0	34 (45.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 [a]	-	-	-	-	33 (66.0)	3 (6.0)	51 (68.9)	7 (9.5)
血中クレアチニン増加	63 (79.7)	0	260 (74.9)	1 (0.3)	48 (96.0)	1 (2.0)	72 (97.3)	1 (1.4)
駆出率減少 [b]	15 (19.0)	1 (1.3)	-	-	22 (44.0)	2 (4.0)	-	-
ヘモグロビン減少	29 (36.7)	0	138 (39.8)	0	20 (40.0)	2 (4.0)	31 (41.9)	2 (2.7)
低アルブミン血症	36 (45.6)	1 (1.3)	105 (30.3)	1 (0.3)	25 (50.0)	0	36 (48.6)	0
血圧上昇	53 (67.1)	0	162 (46.7)	3 (0.9)	25 (50.0)	0	37 (50.0)	0

[a] Blood CPK data not available in adult studies

[b] Ejection fraction not calculated for adult monotherapy pool; actual data not available for phase 1 SPRINT (data is limited to interpretation). Grading for the adult Hyd-sulfate sub-group is calculated based on change in ejection fraction expressed as the actual drop in ejection fraction percentage points. Grading for the paediatric patients in SPRINT Phase II Stratum 1 is calculated based on change in ejection fraction expressed as a percentage of baseline value (see Section 2.7.4.2.2.4.1).

Table includes data from Adult Monotherapy studies 75 mg BID dosing include D1344C00001, D1532C00005, D1532C00020. Adult Monotherapy studies all dosing include D1344C00001, D1532C00003, D1532C00005, D1532C00008, D1532C00011, D1532C00012, D1532C00020.

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 項の IEMT 11 から引用

得られた全てのデータのレビュー中に、ヘモグロビン減少及び毛髪変色（医学概念）、並びに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、治験薬概要書の安全性参照情報に追加された。レビューの一環として、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。

ヘモグロビン減少（医学概念）

ヘモグロビン減少（医学概念）には、ヘモグロビン減少及び貧血の 2 つの基本語が含まれている。セルメチニブ投与を受けた小児患者における貧血（基本語）の発現割合（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 42.0%、2.7.4.2.2.2.5 項を参照）は NF1 患者で認められた自然発現割合よりも高かった。NF1 小児患者における貧血の自然発現割合は約 1.5%である。米国の小児における貧血の有病率は 5～11 歳の年齢群で 1.9%、12～14 歳の年齢群で 1.6%であった。中等度～重度の貧血の有病率は、5～11 歳の年齢群で 0.5%、12～14 歳の年齢群で 0.4%であった（Le CHH 2016）。

作用機序の観点から、造血の調節における Ras/Raf/MEK/細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）経路の役割は、赤血球前駆細胞の分化及び増殖に対するセルメチニブの潜在的な作用を更に裏付けるものと考えられる。このことは、セルメチニブとヘモグロビン値の低下との関連の可能性を生物学的に説明するものであると考えられる。データに基づき、貧血及びヘモグロビン減少（基本語）を含むヘモグロビン減少（医学概念）は、セルメチニブの副作用と判断された。しかし、貧血の有害事象は臨床的に重要とは判断されず、データを正確に反映するため、ヘモグロビン減少（医学概念）が臨床検査（器官別大分類）の項目に、セルメチニブの副作用として追加された。

毛髪変化（医学概念）

成人患者の単独投与併合集団では、合計 21 例（6.1%）に毛髪変色（医学概念）が認められた（報告用語：薄毛［基本語：脱毛症］が 16 例［4.6%］及び報告用語：毛髪の脱色［基本語：毛髪変色］が 7 例［2.0%］）。全ての有害事象はいずれも CTCAE Grade が 1 又は 2 であり、セルメチニブの用量変更に至った 1 例を除き、セルメチニブを休薬した患者は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT13.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。これに対し、小児患者の併合集団では、1 件以上の脱毛症が 22 例（29.7%）、1 件以上の毛髪変色が 20 例（27%）で認められた。13/74 例（17.5%）は脱毛症及び毛髪変色の両方を発現した。全ての事象はいずれも CTCAE Grade 1 であり、休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 及び第 5 部 3.5.3.2 項 Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 を参照）。

III/IV 期の切除不能黒色腫患者にセルメチニブ 100 mg を BID で投与したとき、毛髪の色素沈着の減少が認められていた（Schad et al 2010）。投与中止後に再度色素沈着が生じており、毛髪の色素沈着の減少はセルメチニブ投与と相関していた。同様の所見は、c-Kit 阻害薬を投与した患者でも認められている（Moss et al 2003）。c-Kit の阻害により、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性が低下し、その下流の転写因子である小眼球症関連転写因子（チロシナーゼメッセンジャーリボ核酸［mRNA］の発現を調節）の発現が低下する。これによりメラノサイトの増殖及びメラニン形成が制御される。このような毛髪変化が、小児患者で成人患者よりも顕著又はより頻繁に認められる理由は不明である。

小児患者及び成人患者のデータに基づいて、脱毛症（基本語）（報告用語：薄毛）及び毛髪変色（基本語）を含むこの医学概念は、セルメチニブの副作用と判断され、セルメチニブの治験薬概要書の安全性参照情報の皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）の項目に追加された。

血中クレアチニン増加（基本語）

小児患者及び硫酸塩サブグループのいずれにおいても、セルメチニブを投与した患者では、クレアチニンの中央値にベースラインから経時的にわずかな増加が認められた。わずかな増加傾向が認められたが、10 μM は超えなかった。クレアチニンは糸球体濾過により尿中排泄され、また腎取り込みトランスポーターOCT2 等の有機カチオントランスポーターによる能動的な血液中からの取り込みもある。セルメチニブによる OCT2 阻害（IC_{50}=5.64 μM）の影響は、EMA、FDA 及び本邦の薬物相互作用ガイドラインに記載の基準（非結合形 C_{max}/IC_{50} で判定）に従い、小児用量のセルメチニブ 25 mg/m^2 BID では臨床的に重要な薬物相互作用が生じるリスクは低いと判断された（非結合形 C_{max}/IC_{50}=0.005 はカットオフ基準未満）（CHMP Guideline 2012、FDA Guidance 2017）。しかし、成人患者で検討した高濃度のセルメチニブでは、OCT2 を阻害する可能性があり、CTCAE Grade 1 及び 2 の軽度な血中クレアチニン増加が認められたことを説明できる。セルメチニブ投与後のクレアチニン増加は臨床的に重要なものではなかった。得られたデータに基づき、セルメチニブの治験薬概要書の安全性参照情報の臨床検査（器官別大分類）の項目に、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追加された（2.7.4.2.2.5 項も参照）。

2.7.4.2.1.4 死亡

2.7.4.2.1.4.1 死亡：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートで死亡は認められなかった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU 期間中の死亡も認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2 死亡：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団において合計 172 例（49.6%）が死亡し、このうち 152 例（43.8%）は病勢進行によるものであった（表 26）。セルメチニブ投与中に死亡に至った有害事象（発現日がセルメチニブの初回投与日から最終投与 30 日後までの有害事象）は 11 例（3.2%）に認められ、このうち 3 例（0.9%）の死亡に至った有害事象がセルメチニブとの関連性ありと判断された。セルメチニブの投与中止から 30 日超に死亡に至った有害事象は 3 例（0.9%）に認められた（有害事象データの詳細は各試験の治験総括報告書を参照）。

全体として、死亡に至った有害事象で最も多く報告された器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。詳細は各試験の治験総括報告書に示す。

死亡に至った有害事象の 14 例のうち、

- 11 例がセルメチニブ投与期間中に死亡に至った有害事象を発現した。
  - 7 例（2.0%）では、治験担当医師により、死亡は原疾患及び死亡に至った有害事象のいずれにも起因すると判断された。
  - 4 例（1.2%）では、死亡は有害事象のみによるものと判断された。
  - 3 例（0.9%）（いずれも遊離塩基サブグループ）の死亡に至った有害事象は、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。
- 3 例が 30 日間の追跡調査期間後に死亡に至った有害事象を発現した。
  - 2 例（0.6%）では、治験担当医師により、死亡は原疾患及び死亡に至った有害事象のいずれにも起因すると判断された。
  - 1 例（0.3%）では、死亡は有害事象のみによるものと判断された。

表 26　死亡（死因を問わない）の概要：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Category	N (%) of patients		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Total number of deaths	33 (41.8)	139 (51.9)	172 (49.6)
Death related to disease under investigation only	29 (36.7)	123 (45.9)	152 (43.8)
AE with outcome of death only	1 (1.3)	3 (1.1)	4 (1.2)
AE with outcome of death only (AE start date falling after 30 day follow up period)	1 (1.3)	0	1 (0.3)
Death related to disease and an AE with outcome of death	2 (2.5)	7 (2.6)[a]	9 (2.6)[a, b]
Other deaths[c]	0	6 (2.2)	6 (1.7)

[a] Includes 2 patients with an AE start date falling after 30 day follow up period.

[b] Total number of patients who died due to disease and an AE with outcome of death occurring during selumetinib treatment or up to 30 days following the date of last dose of selumetinib is 7 patients.

[c] Patients who died and were not captured in the earlier categories.

Death related to disease under investigation was determined by the investigator

Rows are mutually exclusive; patients were only reported in one category.

AE　Adverse event; BID　Twice daily

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.5.1.2 から引用

死亡に至った有害事象の原因は、進行癌患者で予想されるものと概ね一致していた。死亡に至った有害事象の多くは、基礎疾患（7/11 例）、併用薬又は患者の病歴に起因するものであった。死亡に至った有害事象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た 3 例では報告された基本語が異なっており、2 例以上で認められた有害事象はなかった。3 例全例に他の交絡因子が認められた（詳細は表 27 参照）。

成人患者の単独投与併合集団における死亡の叙述は各試験の治験総括報告書に示す。

表 27　　死亡に至った有害事象一覧：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

試験番号／被験者番号	性別（男性／女性）／年齢[a]（歳）	有害事象名（MedDRA 基本語）	治験薬の投与開始日から有害事象の発現日までの期間（日）	初回投与日／最終投与日から死亡までの期間（日）	有害事象とセルメチニブとの関連性[b]	主な死因	死亡と原疾患との関連性	コメント[c]
硫酸塩 75 mg BID（79 例）								
D1532C00005 /[redacted]	女性/6[redacted]	肺塞栓症	18	32/32	なし	遠隔転移を伴う小腸癌	あり	n/a
D1532C00005 /[redacted]	女性/6[redacted]	呼吸不全	83	85/3	なし	誤嚥性肺炎	なし	n/a
D1532C00020 /[redacted]	女性/6[redacted]	腸管穿孔	27	30/12	なし	遠隔転移を伴う膵癌	あり	死亡に至った有害事象と誤って報告されたことが治験総括報告書に記載されている。死因は病勢進行であった。腸管穿孔は治験担当医師によりセルメチニブとの関連性なしと判断された。
遊離塩基 100 mg BID（268 例）								
D1532C00003 /[redacted]	男性/4[redacted]	心肺停止	40	40/2	あり	心肺停止	あり	患者は高血圧（冠動脈疾患の独立リスク因子）の病歴を有し、抗痙攣薬及びメチルフェニデート（RITALIN™）[d]を含む多数の併用薬を服用していたため、治験薬との関連性の判断を困難にしている。
D1532C00003 /[redacted]	男性/6[redacted]	髄膜転移	70	75/19	なし	髄膜転移	あり	n/a
D1532C00003 /[redacted]	男性/6[redacted]	死亡	17	17/6	なし	死亡	あり	n/a
D1532C00008 /[redacted]	女性/6[redacted]	肺塞栓症	55	58/1	なし	肺塞栓症	なし	n/a
D1532C00008 /[redacted]	男性/6[redacted]	肺塞栓症	117	121/35	なし	肺塞栓症	なし	n/a

表 27　　死亡に至った有害事象一覧：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

試験番号／被験者番号	性別（男性／女性）／年齢[a]（歳）	有害事象名（MedDRA 基本語）	治験薬の投与開始日から有害事象の発現日までの期間（日）	初回投与日／最終投与日から死亡までの期間（日）	有害事象とセルメチニブとの関連性[b]	主な死因	死亡と原疾患との関連性	コメント[c]
D1532C00011 /[redacted]	女性/7[redacted]	急性腎障害	6	8/2	あり	急性腎障害	なし	記載された診断を確認できる臨床検査データはなかった。 更に、尿中細菌叢による感染、白血球数の増加、及び低血圧の所見が認められた。併用薬及び、病歴に関する情報もなく、治験薬との関連性の判断を困難にしている。 死亡前に下肢浮腫の臨床徴候が認められ、異常な腹水及び広範な転移が認められた。これと感染の可能性と組み合わせることで、腎前性腎不全の別の説明ができる可能性がある。
D1532C00012 /[redacted]	女性/3[redacted]	呼吸不全	19	24/19	あり	呼吸不全	あり	患者は原疾患である NSCLC と併存疾患として心嚢液貯留、胸水、及び肺塞栓症の基礎疾患の既往歴を有しており、再発により、息切れ／呼吸困難、呼吸不全、及び死亡の別の説明ができる可能性がある。既知の栓友病及び病勢進行を伴う NSCLC 患者における肺塞栓症の再発は本事象の別の説明ができる可能性が高いと考えられる。
D1532C00012 /[redacted]	男性/6[redacted]	喀血	68	69/3	なし	喀血	あり	n/a

[a]　年齢=同意取得時
[b]　治験担当医師による評価
[c]　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死亡に至った有害事象を有する患者についてのみコメントを記載する。
[d]　現在、ノバルティス社は RITALIN の商標を所有している。
発現日がセルメチニブの初回投与日以降（又は CTCAE Grade が悪化した日が初回投与日以降）で、セルメチニブの最終投与後 30 日以内の有害事象を含む。
CTCAE version 4.03、MedDRA version 21.0.
BID：1 日 2 回投与、CTCAE：有害事象共通用語規準、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NSCLC：非小細胞肺癌
Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.5.2.2 及び Table 2.7.4.3.5.4.2 から改変

2.7.4.2.1.4.3 死亡：進行中の試験

アストラゼネカ社が実施中の成人を対象としたセルメチニブ単独投与試験はない。

2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 重篤な有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

全体で、投与期間中に SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 12 例（24.0%）及び小児患者の併合集団の 17 例（23.0%）で 1 件以上の重篤な有害事象が発現した（表 28）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 8 例（16.0%）及び小児患者の併合集団の 11 例（14.9%）で入院に至った有害事象が発現した（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.1.1.1 を参照）。セルメチニブとの関連の可能性がある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（6 例［12.0%］）及び小児患者の併合集団（8 例［10.8%］）で同程度であった（表 17 及び第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.1.1.1 を参照）。90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点で、治験薬投与下で新たに発現した重篤な有害事象は認められなかった。1 例（被験者番号 [redacted]）で CTCAE Grade 3 の MPNST が重篤な有害事象として認められたが、治験薬投与下で発現したものではなかったため、90DSU には含まれていないことに注意する必要がある。当該患者の詳細は本項の悪性末梢神経鞘腫瘍を参照されたい。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での主な重篤な有害事象は、貧血、下痢、及び低酸素症（各 2 例［4.0%］）であり、その他の重篤な有害事象は全て 1 例（2.0%）で認められた。小児患者の併合集団での主な重篤な有害事象は、貧血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、下痢、低酸素症、及び発熱（各 2 例［2.7%］）であり、その他の重篤な有害事象は全て 1 例（1.4%）で認められた（表 28 及び第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.3.1.1.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での主な有害事象（2.7.4.2.1.1.2 項を参照）のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.0%）、下痢（4.0%）、及び発熱（2.0%）のみが重篤な有害事象として認められた（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.3.1.1.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、本解析の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で重篤な有害事象の大部分が無処置、又は一時的な休薬若しくは減量の後に回復した。重篤な上腕骨骨折を発現した 1 例（2.0%）及びセルメチニブの投与中止に至った重篤な有害事象を発現した 4 例（8.0%）の転帰は不明であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.3.2.1 を参照）。90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点で、重篤な上腕骨骨折の転帰は不明のままであった。

小児患者の併合集団において重篤な有害事象を発現した患者の一覧は第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.3.2.1 を参照されたい。詳細は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照されたい。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団における主な重篤な有害事象の発現割合は低いため、成人患者の単独投与併合集団での発現割合との意味のある比較はできなかった（表 28 及び表 29）。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重篤な有害事象の発現割合は同程度であるが（23.0%及び 26.2%）、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の重篤な有害事象の発現割合は硫酸塩サブグループと比較して低かった（24.0%及び 32.9%）。

表 28　　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）：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 SOC and PT	Number (%) of patients[a]					
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Patients with any SAE	12 (24.0)	14 (25.0)	2 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	17 (23.0)
血液およびリンパ系障害	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
貧血	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
低酸素症	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
胃腸障害	3 (6.0)	4 (7.1)	0	1 (16.7)	0	4 (5.4)
下痢	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
発熱	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
臨床検査	2 (4.0)	3 (5.4)	0	1 (16.7)	0	3 (4.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	2 (3.6)	0	1 (16.7)	0	2 (2.7)

[a] Number (%) of patients with an SAE, sorted by SOC and then in decreasing frequency of events in the Phase II Stratum 1 treatment group

Patients with multiple SAEs are counted once for each SOC/PT.

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; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities (version 21.0); PT　Preferred term; SOC　System organ class.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.3.1.1.1 から引用

注目すべき有害事象以外で、その他の重要な有害事象にも分類されない重篤な有害事象のうち、注目すべき事象の叙述を以下に示す。その他の小児患者の補足データ（2.7.4.1.1.3.2 項を参照）の内容も含む。

悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）

NF1 は、悪性腫瘍、特に MPNST の発現の主要なリスク因子であり、NF1 患者のごく少数に併存疾患として悪性腫瘍を発現する（Korf 2000）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点で有害事象として MPNST が 2 件認められた。1 件はセルメチニブ投与期間中に、1 件はセルメチニブ投与中止の 6 カ月後に発現した。90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）時点で、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では更に 1 件の MPNST が認められた、これらの事象について詳細を以下に記載する。SPRINT 試験第 I 相パートでは MPNST は認められなかった。

被験者番号 [redacted]（MPNST）

患者は 1[redacted].9 歳の男性であり、Day 376 に CTCAE Grade 3 の MPNST が報告された。患者は生後約 9 カ月で NF1 と診断された。その後、複数の PN が発現し、最も重症であったのは頭部及び頸部、並びに左肺の含気減少及び気管の狭窄を伴う半胸郭の叢状であった。前治療として、インターフェロンアルファ（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）、ピルフェニドン（20[redacted] 年～20[redacted] 年、正確な日付は不明）、ペグインターフェロンアルファ-2b（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 7 月）、イマチニブ（20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）、高周波アブレーション（20[redacted] 年 [redacted] 月）、右舌半切除手術（20[redacted] 年）、及び右乳突洞削開術（20[redacted] 年）を受けていた。その後、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた。セルメチニブの初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。患者はセルメチニブ 30 mg BID 投与（25 mg/m^2 BID 投与に相当）を毎日受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、患者は pre-Cycle 13 の volumetric MRI で左頸部腫瘤の増大が認められ、悪性転換が示唆された。PET スキャン及び耳鼻咽喉科の専門医との協議後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に左頸部神経線維腫の摘出生検を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、病理報告書より左頸部神経線維腫は高い Grade の MPNST であることが示された。患者は治験薬投与を中止した。セルメチニブの最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 364）であった。

本事象は医学的に重要な事象の基準により重篤と判断され、セルメチニブの投与中止に至った。本事象は 83 日間の追加の治療介入（手術及び放射線療法）の後に回復したと報告され、治験担当医師により基礎疾患に起因すると判断された。

治験担当医師は、SPRINT 試験のセルメチニブの投与期間中に、患者に臨床的ベネフィットが認められたと判断した。患者の担当医師は、アストラゼネカ社の未承認医薬品の例外的な使用許可の基本（コンパッショネート治療）に沿ってセルメチニブの投与を適用した。そのため、患者は「その他（コンパッショネート治療開始）」の理由で試験を中止した。患者は、MPNST の外科的切除及び放射線療法後、中間アクセスプロトコルを通じてセルメチニブ投与を再開した。EAP プログラムにおいて、患者は貧血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ざ瘡様皮膚炎、好中球数減少、爪囲炎、及び白血球数減少を発現し、これらの事象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。爪囲炎を除き、その他全ての事象の重症度は軽度又は中等度であった。爪囲炎によりセルメチニブを休薬した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び好中球数減少は回復したが、その他の事象は全て本報告時点で継続中であった。

最後のセルメチニブ再供給の依頼は 20[redacted] 年 [redacted] 月に行われ、患者はセルメチニブによる治療を継続している。

被験者番号 [redacted]（MPNST）

患者は 1[redacted] 歳の男性であり、セルメチニブ投与中止 6 カ月後に MPNST が報告された。12 年前に PN と診断され、病理学的に孤立性結節腫瘍と判断された。過去に 12 カ月間のペグインターフェロンによる治療及び 2 回の切除手術を受けていた。その後、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた。治験薬の初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した細針生検により MPNST（非定型神経線維腫）と判断された。MPNST は化学療法、切除手術、放射線療法により治療された。孤立性結節腫瘍は、他の病理学的 PN よりも転換のリスクが高いことが知られている。治験担当医師は、MPNST への転換は原疾患の自然経過による可能性が高く、本事象はセルメチニブとの関連性なしと判断した。

被験者番号 [redacted]（MPNST）

患者は [redacted].2 歳の女性であり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU 期間（DCO：2019 年 3 月 29 日）で、セルメチニブの最終投与後 41 日に、MPNST が報告された。患者は生後約 [redacted] カ月で NF1 と診断された。その後、左骨盤及び臀部に PN を発現し、左会陰／直腸周囲／膀胱、及び左後腹部／骨盤（腰仙骨神経叢）に影響を及ぼした。前治療として、セレコキシブ及びペグインターフェロンアルファ-2b（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月）を受けていた。その後、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れられた。セルメチニブの初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。患者はセルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与（BSA で補正）を毎日受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の MRI では、L4 レベルの左脊柱起立筋に 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から徐々に増大していると考えられる優位病変が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の PET 検査では、左傍仙骨部の筋肉内の神経線維腫病変に中等度の異常な代謝亢進が認められた（Standardised uptake value：6.24）。増殖病変の評価期間中の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を休薬した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、超音波検査及び CT ガイド下で実施した左傍脊椎腫瘤の生検により、腫瘤は MPNST と判断された。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に MPNST の切除手術を受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に左傍脊椎腫瘍の再検査及び切除手術を受けた。その後、重篤な有害事象である MPNST により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（90DSU DCO［2019 年 3 月 29 日］後、社内資料）に治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、MPNST は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

EAP より 5 件の重篤な有害事象が Global Safety Database に記録された。これらの重篤な有害事象は医学的に重要な事象の基準により重篤と判断された。2/5 件の重篤な有害事象（病勢進行及び MPNST の悪性肉腫）はセルメチニブに起因するものではなかった。しかし、3 件の重篤な有害事象である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報告された。Standardised uptake value の範囲は 3.7～5.8 であった。3 件全てで外科的切除が行われ、セルメチニブの投与が再開された。

MPNST が認められた事象数は、NF1 集団における既存の PN の MPNST への自然形質転換の生涯リスクと概ね一致している（8%～15.8%、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 を発現した例数は、NF1 患者集団において発表されている PN から MPNST への悪性形質転換の自然発現割合より少ない。

2.7.4.2.1.5.2 重篤な有害事象：成人患者の単独投与併合集団

全体で、投与期間中に成人患者の単独投与併合集団の 91 例（26.2%）で 1 件以上の重篤な有害事象が発現し（致死的及び非致死的な重篤な有害事象を含む）、硫酸塩サブグループの 26 例（32.9%）に重篤な有害事象が認められた（表 29）。合計で硫酸塩サブグループの 22 例

（27.8%）及び成人患者の単独投与併合集団の 78 例（22.5%）で入院に至った有害事象が発現した（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.4.1.2 を参照）。

硫酸塩サブグループで発現割合 2.0%以上の重篤な有害事象は、嘔吐（4 例［5.1%］）、下気道感染（3 例［3.8%］）、貧血、便秘及び発熱（各 2 例［2.5%］）であった。成人患者の単独投与併合集団で発現割合 2%以上の重篤な有害事象は、嘔吐（8 例［2.3%］）のみであった（表 29 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.1.2.1 を参照）。発現割合 2.0%以上の重篤な有害事象は、下気道感染を除いて全てセルメチニブの副作用であった。

硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団での主な有害事象は、疲労、悪心、下痢、ざ瘡様皮膚炎、及び末梢性浮腫であるが（2.7.4.2.1.1.3 項を参照）、これらの事象のうち重篤な有害事象として報告された例数は少なく、疲労（0%及び 0%）、悪心（1.3%及び 0.9%）、下痢（0%及び 0.9%）、ざ瘡様皮膚炎（0%及び 0.3%）、及び末梢性浮腫（0%及び 0.3%）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.1.2.1 を参照）。

セルメチニブとの関連の可能性があると判断された重篤な有害事象の発現割合は、硫酸塩サブグループ（7 例［8.9%］）及び成人患者の単独投与併合集団（32 例［9.2%］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.1.2.1 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団では、重篤な有害事象の大部分（64.9%）が無処置、若しくは一時的な休薬、又は減量の後に回復若しくは軽快した。非致死的な重篤な有害事象が認められた 16 例（4.6%）及び致死的な重篤な有害事象が認められた 10 例（2.9%）では、セルメチニブの投与中止に至った（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.2.2 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団における主な患者の重篤な有害事象に関する一覧は第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.2.2 を参照されたい。

表 29　　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC and PT	Number [%] of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Patients with any SAE	26 (32.9)	65 (24.3)	91 (26.2)
胃腸障害	9 (11.4)	15 (5.6)	24 (6.9)
嘔吐	4 (5.1)	4 (1.5)	8 (2.3)
便秘	2 (2.5)	0	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	8 (10.1)	15 (5.6)	23 (6.6)
下気道感染	3 (3.8)	0	3 (0.9)
血液およびリンパ系障害	3 (3.8)	4 (1.5)	7 (2.0)
貧血	2 (2.5)	2 (0.7)	4 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.5)	8 (3.0)	10 (2.9)
発熱	2 (2.5)	2 (0.7)	4 (1.2)

[a] Number (%) of patients with an SAE, sorted in decreasing frequency of events in the Hyd sulfate treatment group.

Patients with multiple SAEs were counted once for each SOC/PT.

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.
CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0.
AE Adverse event; BID Twice daily, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; PT Preferred term; SAE Serious adverse event; SOC System organ class.
Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.1.2.1 から引用

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.6.1 その他の重要な有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

体重増加は、治験担当医師がセルメチニブの用量変更により管理していたという事実に基づき、その他の重要な有害事象と判断された。

SPRINT 試験第 I 相パートでは、その他の重要な有害事象に該当する有害事象は認められなかった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 3 例で認められた体重増加がその他の重要な有害事象に該当した。治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）から 90DSU の DCO（2019 年 3 月 29 日）までの期間に、追加で 1 例にその他の重要な有害事象である体重増加が認められた。

体重増加

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、体重増加の一部の事象は、治験担当医師がセルメチニブの用量変更により管理していたという事実に基づき、その他の重要な有害事象と判断された。体重増加に該当する全ての事象を以下に要約する。

3 例にその他の重要な有害事象である体重増加が発現し、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。これらの事象は全て CTCAE Grade 3 であり、非重篤であった。全ての事象がセルメチニブの用量変更に至った。2 例は休薬し、1 例が休薬後に減量に至った。2 例は回復したが、残りの 1 例は転帰が不明であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照）。

- 被験者番号 [redacted]：患者は [redacted].3 歳の男性、ベースライン時の体重は 3[redacted].7 kg（BSA 1.1 m^2）であり、pre-Cycle 31 に CTCAE Grade 3 の体重増加が発現した（Day 841 に発現）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.4.1 及び付録 12.2.7.1 を参照）。患者の BMI はベースライン時に 10%～50%分位点の間であった。Pre-Cycle 31 に記録された体重は 5[redacted].4 kg であった。体重増加の事象のため、治験担当医師によりセルメチニブを休薬した（10 日間）。BMI はベースライン時に 20.91、Day 841 に 27.60、休薬後の Day 1,037 に 26.49 と記録された。体重増加の転帰は報告されなかった。治験担当医師は、体重増加は「食事／活動レベル」との関連の可能性があるが、セルメチニブとの関連性はないと判断した。
- 被験者番号 [redacted]：患者は [redacted].7 歳の女性、ベースライン時の体重は 2[redacted].0 kg（BSA 0.826 m^2）であり、Day 105 に CTCAE Grade 3 の体重増加が発現した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.4.1 及び付録 12.2.7.1 を参照）。患者の BMI はベースライン時 50%分位点をわずかに下回った。体重増加の事象によりセルメチニブを休薬後、減量した。また、本事象は追加の治療介入を必要とせず、発現から 100 日後に回復した。治験担当医師は、体重増加はセルメチニブとの関連の可能性があると判断し

た。患者のベースライン時の BMI は 15.37 であった。セルメチニブの休薬に至った体重の最大値は 2[redacted].4 kg（BMI 19.19）であった。セルメチニブ休薬中に記録された体重は 2[redacted].9 kg（BMI 17.42）であった。セルメチニブの投与再開した後の次の評価では、体重は 2[redacted].37 kg（BMI 18.4）に増加した。しかし、その後の評価では、セルメチニブ投与期間中であるにもかかわらず体重が 2[redacted].90 kg（BMI 17.41）に減少した。
セルメチニブ投与により、pre-Cycle 5 の標的 PN 腫瘍容積変化率は-9.26%でありわずかな縮小が認められた。しかし、Cycle 4 では減量を伴う 9 週間の長期の休薬があり、その後 Cycle 6 で更に 3 週間の休薬及び 2 回目の減量があった。その全てが CTCAE Grade 3 の体重増加によるものであった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.5.1、付録 12.2.6.1、及び付録 12.2.7.1 を参照）。Pre-Cycle 9 の追加の MRI では、標的 PN の再増殖によりベースライン時の腫瘍容積と同様になった（ベースライン時と比較した腫瘍容積変化率-0.51%）。Cycle 8 に治験薬の投与を中止し、実際の投与期間は 175.5 日であった。治験薬中止後、患者の出身国（カナダ）で未承認医薬品の例外的な使用許可の元での治療使用（コンパッショネートユース）によりセルメチニブの投与が可能となるまでインターフェロンの投与を再開した。セルメチニブは低用量で再開した。本申請のための DCO 時点で、有害事象は報告されなかった。

- 被験者番号 [redacted]：患者は 1[redacted].7 歳の女性、ベースライン時の体重は 5[redacted].2 kg（BSA 1.48 m^2）であり、Day 169 に体重増加が発現した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.4.1 及び付録 12.2.7.1 を参照）。患者の BMI はベースライン時に 90%分位点を超えていた。本事象によりセルメチニブを休薬後、減量した。本事象は追加の治療介入を必要とせず、発現から 22 日後に回復した。治験担当医師は、体重増加はセルメチニブとの関連の可能性があると判断した。
患者のベースライン時の体重は 5[redacted].20 kg（BMI 23.90）であり、Day 169 に体重は 6[redacted].7 kg（BMI 28.68）であった。次の評価日である Day 221 に体重は 6[redacted].5 kg（BMI 29.29）であった。投与期間中、BMI は増加し続け、BMI の最大値は 30.85 であった。
患者はセルメチニブの服薬遵守に問題があることが確認された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.1.3 を参照）。治験担当医師は治験薬投与を中止し、セルメチニブ投与による臨床的なベネフィット又は悪影響は認められなかったと判断した。

治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点から 90DSU DCO（2019 年 3 月 29 日）時点までの期間に、別の患者でその他の重要な有害事象として体重増加が発現した（以下詳述のとおり）。

- 被験者番号 [redacted]：患者は 1[redacted].6 歳の男性、CTCAE Grade 3 の体重増加をセルメチニブ投与の Day 1,022 に発現し、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。ベースライン時の体重は 5[redacted] kg（BSA 1.4 m^2）であり、Day 1,022 には 8[redacted] kg と記録された（社内資料）。治験担当医師によりセルメチニブを休薬し、90DSU の DCO 時点で本事象は継続中であった。なお、本事象の発現日及び本事象による休薬の開始日は Cycle 36 Day 28（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であり、[redacted] で入手できるデータの最終サイクルであった。休薬期間及び本事象の転帰に関する更なるデータは、患者が次の再ステージングの来院に戻るまで入手できなかった。その他の重要な有害事象として体重増加を発現した他の患者と同様に、本患者も以前にも体重増加を発現していたが、いずれも CTCAE Grade 1 で非重篤であり、用量変更又は治療介入を必要としなかった。以前に報告された本事象はいずれも回復しており、1 件は治験担

当医師によりセルメチニブとの関連性ありと判断され、1 件は治験担当医師により思春期に関連していると判断された。

成人患者を対象とした試験（08 試験及び 12 試験）のデータを検討した結果、これらの患者における体重増加は、浮腫の交絡因子によるものと考えられた。転移性胆道癌を対象とした第 II 相試験において、セルメチニブを投与された患者は非体液体重の平均値が 8.6 ポンド増加したことが示されている（Bekaii-Saab et al 2011）。著者らは、この所見はセルメチニブの免疫調節作用による可能性があると報告している。しかし、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での体重増加の発現割合（5/50 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で認められた発現割合（6/81 例［7.4%］）と概ね一致している（Ribeiro and Coutinho 2015）。

2.7.4.2.1.6.2 その他の重要な有害事象：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団ではその他の重要な有害事象に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.7 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における長期安全性評価

SPRINT 試験第 I 相パート及び第 II 相パート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を解析した。本解析では、以下の 2 つのデータ項目を検討した。

- セルメチニブの投与中止 30 日超の安全性データ
- 臨床試験における長期曝露中に収集されたデータ

2.7.4.2.1.7.1 治験薬の最終投与 30 日超に発現した有害事象

セルメチニブの半減期に基づくと、最終投与 30 日後以降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。

本試験では投与中止後 30 日以内に発現した全ての有害事象を収集した。30 日間の期間後（治験実施計画書で義務付けられている最長 5 年間まで）は、セルメチニブとの関連性ありと判断された重篤な有害事象のみを収集した。

小児患者の併合集団の 5 例（6.8%）で、セルメチニブの最終投与 30 日超に発現した有害事象が認められた（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.8.1.1.1 を参照）。

SPRINT 試験第 I 相パートでは、1 例（被験者番号 [redacted]、30 mg/m^2 BID）で最終投与 30 日超に発現した有害事象が 4 件認められた（疲労、頚部痛、好中球数減少、及び白血球数減少）。疲労の有害事象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た。当該患者では、Day 500 に CTCAE Grade 2 の疲労が発現し、セルメチニブの投与中止に至った。CTCAE Grade 2 の疲労は、Day 541（セルメチニブの投与中止 41 日後）に CTCAE Grade 1 に低下した。CTCAE Grade 1 の疲労は支持療法を伴わず回復した。

SPRINT 試験では、CTCAE Grade の変化も新たな有害事象として報告されたため、SPRINT 試験第 II 相パートの層 1 で 4 例（8.0%）にセルメチニブの最終投与 30 日超に発現した有害事象が報告された。そのうち 3 例の有害事象は、セルメチニブ投与下で発現した有害事象の改善に伴う CTCAE Grade の変化により、新たな有害事象として報告された事象であった。

治験薬投与下では発現せず、セルメチニブの投与中止 30 日超に発現した有害事象は高血圧及び四肢痛であり、いずれも同一の患者で認められた（被験者番号 [redacted]）。

被験者番号 [redacted] は、Day 223（セルメチニブ投与中止日と同日）に CTCAE Grade 2 の高血圧及び CTCAE Grade 1 の四肢痛（報告用語：上肢痛）を発現した。いずれの事象も追加の支持療法を必要とすることなく 120 日後に回復した。いずれの事象も、治験担当医師によりセルメチニブとの関連性なしと判断された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の付録 12.2.7.2 を参照）。当該患者ではベースライン時に両方の事象が記録されており、右上肢脱力の病歴があり、ベースライン時の収縮期血圧は 136 mmHg、拡張期血圧は 65 mmHg であった。高血圧は試験中に再発事象として認められ、Day 85 及び Day 223 に 2 件の高血圧が記録された。いずれも治験担当医師によりセルメチニブとの関連性なしと判断された。

2.7.4.2.1.7.2 セルメチニブ長期曝露中の有害事象

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は、セルメチニブを長期投与したときの忍容性の評価及びモニタリングのためにデザインされた。このデータは SPRINT 試験第 I 相パートからは得られていない。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、セルメチニブ投与開始から 7 年間又は投与終了後 5 年間のうち、いずれかの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 の治験実施計画書の 3.6.2 項に記載した長期追跡調査期間を完了後、試験を完了したとみなされた。

長期追跡調査では、年 1 回の健康診断と評価を行った。潜在的な安全性に関する懸念がある場合、この期間は延長が可能であった。臨床的に必要とされた場合、治験担当医師の判断で追加の評価を実施することが可能であった。

セルメチニブの長期投与の影響を理解するため、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全ての有害事象を解析し、より長期の曝露期間で認められた有害事象に傾向があるかを確認した。更に可能な限り大規模な患者集団データから傾向を特定できるよう、SPRINT 試験第 I 相パートのデータを加えて小児患者の併合集団を対象として本解析を実施した。

SPRINT 試験第 I 相パートのデータ（後述）が含まれているため、曝露期間の中央値及び総投与期間の長さは、小児患者の併合集団の方が SPRINT 試験第 II 相パート層 1 よりも長かった。SPRINT 試験第 I 相パートでは、総投与期間の中央値は約 4.4 年（1,606.0 日）、実際の投与期間の中央値は約 4.1 年（1,488.5 日）であった（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 8.1 項を参照）。

小児患者の併合集団では、セルメチニブへの総曝露期間の中央値は 855.5 日（28.1 カ月）、実際の曝露期間の中央値は 777.8 日（25.6 カ月）であった。実際の曝露期間の最大値は 5.5 年（1,995 日、66 カ月）（表 11）であった。

SPRINT 試験第 I 相パートで認められたセルメチニブの全ての副作用を表 30 に示す。本表は、治験担当医師により基礎疾患又はその他の併存疾患に起因すると判断された事象も含めた。セルメチニブへの曝露 1 年目に発現した事象をそれ以降の年に発現した事象と比較し、長期曝露の影響を評価した。

概して、副作用の大部分はセルメチニブへの曝露 1 年目に発現した。SPRINT 試験第 I 相パートにおける曝露 1 年目とそれ以降の年での結果の比較を以下に示す。セルメチニブを 3 年超投与された患者は 20 例未満であり、3 年以降では、意味のある評価を行うことができなかった。小児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た。

表 30　　長期曝露中の有害事象：SPRINT 試験第 I 相パート

	Number (%) of patients							
	Year 1 N=24		Year 2 N=23		Year 3 N=20		Year 4 N=17	
MedDRA SOC and PT	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
眼障害	1 (4)	0	1 (4)	0	1 (5)	0	0	0
霧視	1 (4)	0	1 (4)	0	1 (5)	0	0	0
胃腸障害	24 (100)	1 (4)	17 (74)	3 (13)	13 (65)	1 (5)	13 (76)	2 (12)
下痢	16 (66)	0	10 (43)	1 (4)	5 (25)	1 (5)	9 (53)	2 (12)
口内乾燥	2 (8)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	18 (75)	0	11 (48)	0	4 (20)	0	3 (18)	0
口内炎	9 (38)	0	6 (26)	1 (4)	4 (20)	0	5 (29)	0
嘔吐	19 (79)	1 (4)	11 (48)	1 (4)	10 (50)	1 (5)	4 (24)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (83)	1 (4)	10 (43)	0	7 (35)	0	5 (29)	1 (6)
顔面浮腫	2 (8)	0	0	0	1 (5)	0	0	0
疲労	14 (58)	0	5 (22)	0	4 (20)	0	1 (6)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (6)	0
発熱	10 (42)	1 (4)	5 (22)	0	2 (10)	0	3 (18)	1 (6)
臨床検査	23 (96)	3 (13)	21 (91)	1 (4)	19 (95)	0	15 (88)	1 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (29)	0	2 (9)	0	2 (10)	0	1 (6)	0
貧血	7 (29)	0	4 (17)	0	4 (20)	0	7 (41)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (38)	0	6 (26)	0	5 (25)	0	5 (29)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18 (75)	2 (8)	14 (61)	1 (4)	10 (50)	0	9 (53)	1 (6)
血中クレアチニン増加	6 (25)	0	5 (22)	0	2 (10)	0	0	0
駆出率減少	2 (8)	1 (4)	0	0	2 (10)	0	2 (12)	0

表 30　　長期曝露中の有害事象：SPRINT 試験第 I 相パート

	Number (%) of patients							
	Year 1 N=24		Year 2 N=23		Year 3 N=20		Year 4 N=17	
MedDRA SOC and PT	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
高血圧	3 (13)	0	0	0	1 (5)	0	0	0
低アルブミン血症	10 (42)	0	5 (22)	0	6 (30)	0	4 (24)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4)	0	0	0	1 (5)	0	1 (6)	0
呼吸困難	1 (4)	0	0	0	1 (5)	0	1 (6)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (88)	1 (4)	12 (52)	2 (9)	10 (50)	1 (5)	8 (47)	1 (6)
脱毛症 [a]	6 (25)	0	3 (13)	0	1 (5)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (42)	0	5 (22)	0	1 (5)	0	3 (18)	0
皮膚乾燥	9 (38)	0	4 (17)	0	1 (5)	0	1 (6)	0
毛髪変色	7 (29)	0	1 (4)	0	1 (5)	0	0	0
爪囲炎	4 (17)	0	4 (17)	2 (9)	5 (25)	1 (5)	4 (24)	1 (6)
紅斑性皮疹	1 (4)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	6 (25)	1 (4)	3 (13)	0	3 (15)	0	2 (12)	0

[a] PT alopecia (reported term: Hair thinning).

Includes data from SPRINT Phase I only.

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib.

MedDRA version 21.0.　CTCAE version 4.0.

AE　Adverse event;　ADR　Adverse drug reaction; CPK　Creatine phosphokinase; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA　Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT　Preferred term; SOC　System organ class.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool IEMT 17_Ph1 から引用

小児患者で、成人患者と比較してより高い発現割合に認められた事象、すなわち口腔口内炎、爪囲炎、発熱、皮膚乾燥、及び毛髪変色の医学概念（脱毛症［報告用語：薄毛］及び毛髪変色を含む）は、主に曝露 1 年目に高い発現割合で報告された。全体として、これらの事象の発現割合は経時的に低下し、曝露 1 年目に認められた CTCAE Grade 3 の事象の発現割合を上回ることはなかった。例外について以下に考察する。

爪囲炎は、セルメチニブへの曝露 1 年後に発現割合が高かった唯一の副作用であった。CTCAE Grade 3 以上の発現割合が高かったのは、曝露 2 年目のみであった。小児患者における爪囲炎の発現割合の詳細は 2.7.4.2.2.1.3 項を参照されたい。

第 I 相試験でセルメチニブ 30 mg/m^2 BID を投与された患者において、セルメチニブの曝露 2 年目に CTCAE Grade 3 の口内炎が認められた。本事象は、セルメチニブの休薬後に減量したが、追加の治療介入を必要とせず回復した。

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を通して一定であった。駆出率減少事象及び血中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減少した。CTCAE Grade 3 の駆出率減少は曝露 1 年目にのみ認められた。その後のセルメチニブの長期投与期間において認められた事象は全て CTCAE Grade 2 であった。セルメチニブの長期追跡調査期間中に駆出率減少は報告されなかった。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、又は性成熟障害に関連する有害事象は認められなかった。

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、曝露後数年間で低くなると考えられた（2.7.4.2.1.2 項を参照）。これは、セルメチニブを約 10 年間投与した 1 例から得られたデータと概ね一致していた。

長期間のセルメチニブ投与により、新たな安全性シグナルは認められなかった。例数が少ないため意味のある結論を導くことはできないが、セルメチニブの安全性プロファイルは経時的に悪化しないと考えられる。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。

2.7.4.2.1.8 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.8.1 投与中止に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

セルメチニブ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 の 6 例（12.0%）に合計 7 件、小児患者の併合集団の 9 例（12.2%）に合計 12 件認められた（表 31 及び第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.2.1 を参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU 期間において、治験薬投与下で新たにセルメチニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。1 例（被験者番号 [redacted]）は、治験薬非投与下で発現した重篤な有害事象 MPNST により、セルメチニブの投与中止に至った（2.7.4.2.1.5.1 項を参照）。この重篤な有害事象は治験担当医師によりセルメチニブとの関連性なしと判断された。セルメチニブの最終投与 30 日超に発現したため、90DSU には含めなかった。

全体として、投与中止に至った有害事象のうち、6/14 件（42.9%）が CTCAE Grade 2、6/14 件（42.9%）が CTCAE Grade 3、2/14 件（14.3%）が CTCAE Grade 4 であった。血中クレアチニン増加（1 例で 2 件）及び MPNST を除き、ほとんどの投与中止に至った有害事象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。投与中止に至った皮膚潰瘍、MPNST、急性腎障害（1 件）、血中クレアチニン増加（1 例で 2 件）、及び下痢は重篤な有害事象と判断された（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.2.1 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、2 例以上で認められた投与中止に至った有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.1.1 を参照）。セルメチニブの投与中止に至った有害事象の大部分（11/14 件［78.6%］）は、セルメチニブの投与中止後に回復した。3 件の投与中止に至った有害事象の転帰は不明であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.2.1 を参照）。

小児患者の併合集団のセルメチニブの安全性プロファイルを特徴付ける主な有害事象（2.7.4.2.1.1.2 項を参照）のうち、小児患者の併合集団ではセルメチニブの投与中止に至ることは稀であった。投与中止に至った有害事象は、下痢、悪心、疲労、及び口内炎が各 1 例に認められた（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.1.1 を参照）。

全体として、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 での投与中止に至った有害事象の発現割合は、硫酸塩サブグループより低く（12.0%及び 29.1%）、小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団では同程度であった（12.2%及び 15.6%）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、投与中止に至った有害事象の発現割合が硫酸塩サブグループと比較して相対的に低かったことから、NF1 小児患者集団における推奨 1 日用量のセルメチニブの忍容性が示唆された。

表 31　　セルメチニブの投与中止に至った有害事象：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）

	Number (%) of patients[a]					
MedDRA SOC and PT	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Patients with any AE leading to discontinuation[b]	6 (12.0)	6 (10.7)	1 (8.3)	0	2 (33.3)	9 (12.2)
臨床検査	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
血中クレアチニン増加	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
体重増加	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	1 (16.7)	3 (4.1)
下痢	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
悪心	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.4)
口内炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
爪囲炎	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
悪性末梢神経鞘腫	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
急性腎障害	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
皮膚潰瘍	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)
疲労	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)

表 31　　セルメチニブの投与中止に至った有害事象：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）

	Number (%) of patients[a]					
MedDRA SOC and PT	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)
筋肉痛	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (1.4)

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation, sorted in decreasing frequency of events in Phase II Stratum 1.

[b] Action taken, selumetinib permanently stopped.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each SOC/PT.

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.

MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event;　BID　Twice daily, MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; PT　Preferred term; SOC　System organ class.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.1.1 から引用

2.7.4.2.1.8.2 投与中止に至った有害事象：成人患者の単独投与併合集団

セルメチニブの投与中止に至った有害事象は、硫酸塩サブグループの 23 例（29.1%）、成人患者の単独投与併合集団の 54 例（15.6%）に認められた（表 32）。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、ほとんどの投与中止に至った有害事象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た（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.6.2.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、主なセルメチニブの投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象は、疲労（4 例［5.1%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、労作性呼吸困難、及び左室機能不全（各 2 例［2.5%］）であり、その他の全てのセルメチニブの投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象は各 1 例のみに認められた。成人患者の単独投与併合集団では、主なセルメチニブの投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎及び疲労（各 4 例［1.2%］）、並びに左室機能不全及び肺塞栓症（各 3 例［0.9%］）であり、その他の全ての投与中止に至った有害事象／重篤な有害事象は 2 例（0.6%）以下に認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.6.1.2 を参照）。

硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団のセルメチニブの安全性プロファイルを特徴付ける主な有害事象（2.7.4.2.1.1.3 項を参照）は、概してセルメチニブの投与中止に至らなかった。投与中止に至った有害事象（硫酸塩サブグループ及び成人患者の単独投与併合集団）は、疲労（5.1%及び 1.2%）、悪心（1.3%及び 0.6%）、下痢（0.0%及び 0.3%）、ざ瘡様皮膚炎（1.3%及び 1.2%）、及び末梢性浮腫（0.0%及び 0.0%）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.1.2.1 を参照）。

表 32　セルメチニブの投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC and PT	Number (%) of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Patients with any AE leading to discontinuation[b]	23 (29.1)	31 (11.6)	54 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.6)	3 (1.1)	9 (2.6)
疲労	4 (5.1)	0	4 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.3)	5 (1.9)	10 (2.9)
労作性呼吸困難	2 (2.5)	0	2 (0.6)
臨床検査	4 (5.1)	0	4 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	0	2 (0.6)
心臓障害	3 (3.8)	4 (1.5)	7 (2.0)
左室機能不全	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation, sorted in decreasing frequency of events in the selumetinib 75mg BID treatment group

[b] Action taken, selumetinib permanently stopped

Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each SOC/PT.
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.
CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0
AE Adverse event; BID Twice daily, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT Preferred term; SOC System organ class.
Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.6.1.2 から引用

2.7.4.2.1.9 用量変更に至った有害事象

2.7.4.2.1.9.1 用量変更に至った有害事象：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児併合データ

小児患者の併合集団において、3 例以上で認められたセルメチニブの用量変更（休薬及び／又は減量）に至った有害事象を表 33 に示す。用量変更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 及び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、用量変更に至った有害事象の主な器官別大分類は感染症および寄生虫症（それぞれ 40.0%及び 41.9%）及び胃腸障害（それぞれ 36.0%及び 40.5%）であった（表 33）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、40 例（80.0%）でセルメチニブの休薬に至った有害事象が、12 例（24.0%）でセルメチニブの減量に至った有害事象が認められた。小児患者の併合集団では、58 例（78.4%）でセルメチニブの休薬に至った有害事象が、24 例（32.4%）にセルメチニブの減量に至った有害事象が認められた（表 17）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU 期間中に、更に 2 例が初めて休薬に至った有害事象を発現し、1 例が初めて減量に至った有害事象を発現した。これらの患者に関する詳細は、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report を参照されたい。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で、セルメチニブの用量変更（休薬及び／又は減量）に至った主な有害事象は、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。その他のセルメチニブの用量変更に至った有害事象は、全て 4 例（8.0%）以下に認められた（表 33）。

小児患者の併合集団で、セルメチニブの用量変更に至った主な有害事象は、嘔吐（19 例［25.7%］）、爪囲炎（12 例［16.2%］）、下痢（11 例［14.9%］）、インフルエンザ様疾患（9 例［12.2%］）及び悪心（8 例［10.8%］）であった。その他のセルメチニブの用量変更に至った有害事象は、全て 5 例（6.8%）以下に認められた（表 33）。セルメチニブの用量変更に至った主な有害事象は、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、又はあらゆる小児集団で一般的に認められていた事象（インフルエンザ様疾患）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、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で硫酸塩サブグループと比較して高く（それぞれ 80.0%及び 24.1%）、小児患者の併合集団では成人患者の単独投与併合集団と比較して高かった（それぞれ 78.4%及び 29.4%）（表 33 及び表 34）。小児患者では、用量変更に至った有害事象の発現割合が高かったが、これは SPRINT 試験での投与期間が成人患者の単独投与試験と比較して長かったためと考えられる。

表 33　　セルメチニブの用量変更に至った有害事象（小児患者の併合集団で発現例数 2 例以上）：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）

	Number (%) of patients[a]					
MedDRA SOC and PT	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
Patients with any AE leading to dose modification[b]	40 (80.0)	45 (80.4)	8 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	58 (78.4)
感染症および寄生虫症	20 (40.0)	23 (41.1)	5 (41.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	31 (41.9)
爪囲炎	7 (14.0)	8 (14.3)	2 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	12 (16.2)
皮膚感染	4 (8.0)	4 (7.1)	0	0	0	4 (5.4)
胃腸炎	1 (2.0)	2 (3.6)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	3 (4.1)
レンサ球菌性咽頭炎	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	1 (16.7)	3 (4.1)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.8)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (2.7)
上気道感染	0	1 (1.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (2.7)
尿路感染	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
ウイルス感染	0	1 (1.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (2.7)
胃腸障害	18 (36.0)	22 (39.3)	5 (41.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	30 (40.5)
嘔吐	12 (24.0)	15 (26.8)	3 (25.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	19 (25.7)
下痢	6 (12.0)	7 (12.5)	2 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	11 (14.9)
上腹部痛	4 (8.0)	5 (8.9)	0	1 (16.7)	0	5 (6.8)
悪心	5 (10.0)	5 (8.9)	2 (16.7)	0	1 (16.7)	8 (10.8)
口内炎	2 (4.0)	3 (5.4)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (6.8)
齲歯	2 (4.0)	2 (3.6)	1 (8.3)	0	0	3 (4.1)
腹部不快感	0	1 (1.8)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (2.7)
腹痛	0	1 (1.8)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (2.7)

表 33　　セルメチニブの用量変更に至った有害事象（小児患者の併合集団で発現例数 2 例以上）：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）

	Number (%) of patients[a]					
MedDRA SOC and PT	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (22.0)	12 (21.4)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	14 (18.9)
インフルエンザ様疾患	7 (14.0)	8 (14.3)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	9 (12.2)
発熱	4 (8.0)	5 (8.9)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	5 (6.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (12.0)	7 (12.5)	1 (8.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (12.2)
骨折	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	1 (16.7)	3 (4.1)
臨床検査	5 (10.0)	6 (10.7)	1 (8.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	10 (13.5)
体重増加	3 (6.0)	3 (5.4)	0	0	0	3 (4.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)	2 (3.6)	1 (8.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (6.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.0)	6 (10.7)	3 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	10 (13.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)	3 (5.4)	1 (8.3)	2 (33.3)	0	4 (5.4)
そう痒症	1 (2.0)	2 (3.6)	0	1 (16.7)	0	2 (2.7)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.0)	1 (1.8)	0	0	1 (16.7)	2 (2.7)
皮膚乾燥	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (8.3)	0	0	2 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.0)	5 (8.9)	0	1 (16.7)	0	5 (6.8)
低酸素症	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
眼障害	3 (6.0)	3 (5.4)	0	0	0	3 (4.1)
霧視	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
神経系障害	2 (4.0)	3 (5.4)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	4 (5.4)
頭痛	2 (4.0)	3 (5.4)	1 (8.3)	1 (16.7)	0	4 (5.4)
精神障害	3 (6.0)	3 (5.4)	0	0	0	3 (4.1)

表 33　　セルメチニブの用量変更に至った有害事象（小児患者の併合集団で発現例数 2 例以上）：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）

	Number (%) of patients[a]					
MedDRA SOC and PT	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)	Phase I 20 mg/m^2 BID (N=12)	Phase I 25 mg/m^2 BID (N=6)	Phase I 30 mg/m^2 BID (N=6)	Paediatric pool All doses (N=74)
不眠症	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
腎および尿路障害	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)
血尿	2 (4.0)	2 (3.6)	0	0	0	2 (2.7)

[a] Number (%) of patients with an AE leading to dose modification of selumetinib, sorted in decreasing frequency of events in the selumetinib 25mg/m^2 BID treatment group.

[b] AE action taken, dose increased, dose reduced or drug interrupted.

Patients with multiple AEs leading to dose modification are counted once for each SOC/PT.

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.

MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event;　BID　Twice daily, MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; PT　Preferred term; SOC　System organ class.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.7.1.1 から引用

2.7.4.2.1.9.2 用量変更に至った有害事象：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団では、いずれかの投与群で発現割合 2%以上のセルメチニブの用量変更（休薬及び／又は減量）に至った有害事象を表 34 に示す。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で硫酸塩サブグループよりも高かったが（それぞれ 29.4%及び 24.1%）、これは、遊離塩基サブグループでざ瘡様皮膚炎の発現割合が高かったことが主な要因であった（表 24 及び表 34）。

硫酸塩サブグループでは、3 例（3.8%）以上で認められた用量変更に至った有害事象はなかった。セルメチニブの用量変更に至った主な有害事象は、下痢、呼吸困難、発熱、発疹、及び嘔吐（各 2 例［2.5%］）であり、その他のセルメチニブの用量変更に至った有害事象は全て 1 例に認められた。

成人患者の単独投与併合集団において、セルメチニブの用量変更に至った主な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（24 例［6.9%］）、下痢（9 例［2.6%］）、及び嘔吐（7 例［2.0%］）であった。その他のセルメチニブの用量変更に至った有害事象は全て 6 例以下に認められた。

表 34　セルメチニブの用量変更に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC and PT	N (%) of patients[a]		
	Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)	Free base sub-group 100 mg BID (N=268)	Total selumetinib Adult monotherapy pool (N=347)
Patients with any AE leading to dose modification[b]	19 (24.1)	83 (31.0)	102 (29.4)
胃腸障害	6 (7.6)	27 (10.1)	33 (9.5)
下痢	2 (2.5)	7 (2.6)	9 (2.6)
嘔吐	2 (2.5)	5 (1.9)	7 (2.0)
悪心	0	6 (2.2)	6 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.3)	37 (13.8)	42 (12.1)
発疹	2 (2.5)	0	2 (0.6)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.3)	23 (8.6)	24 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.8)	11 (4.1)	14 (4.0)
発熱	2 (2.5)	3 (1.1)	5 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.9)	5 (1.9)	8 (2.3)
呼吸困難	2 (2.5)	1 (0.4)	3 (0.9)

[a] Number (%) of patients with an AE leading to dose modification, sorted in decreasing frequency of events in the selumetinib 75mg BID treatment group.

[b] AE Action taken, Dose Increased, Dose Reduced or Drug Interrupted.

Patients with multiple AEs leading to dose modification are counted once for each SOC/PT.

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

Includes AEs with an onset date on or after the date (or with an onset date before, whose CTCAE grade worsened on or after) 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; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; PT Preferred term; SOC System organ class.
Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.7.1.2 から引用

2.7.4.2.1.10 健康被験者を対象とした臨床薬理試験、早期アクセスプログラム試験、及びアストラゼネカ社外で実施された試験における有害事象プロファイル

全体として、補足的な試験の安全性プロファイルは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おり、これらの試験から新たな安全性所見は認められなかった。関連する有害事象に該当する場合、この補足データを用いて簡単な叙述を示した。

2.7.4.2.2 器官別又は症候群別有害事象の解析：注目すべき有害事象

本項では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団のデータを示す。評価した用量範囲が限定的であったため（20 mg/m^2 BID、25 mg/m^2 BID、及び 30 mg/m^2 BID における体内動態は変動によって曝露量が重複していたため）、注目すべき有害事象のデータは小児患者の併合集団（74 例）の合計として示している。これにより注目すべき有害事象の特徴付けと確認を行うためのより大きな集団のデータが得られる。硫酸塩サブグループと比較して認められた差については、関連する項で考察する。セルメチニブの小児用量（25 mg/m^2 BID）は、成人の MTD（75 mg BID）の約 60%であり、TTO、持続期間等の安全性パラメータに影響を及ぼす可能性がある。

本項では、注目すべき有害事象のデータをサブカテゴリー別に示す。基本語が以下の基準を満たす場合、基本語レベルでの具体的な考察を記載する。

- 副作用に該当し、小児患者で成人患者の単独投与併合集団と比較してより多く認められた有害事象（基本語）、又は重要な潜在的リスクに分類される安全性の懸念に関する有害事象（基本語）

上記に基づいて、口内炎（口腔粘膜炎）、霧視、ざ瘡様皮膚炎、爪囲炎、駆出率減少、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加について考察する。注目すべき有害事象は 2.7.4.1.1.6.6 項のとおりに選択した。

本項では、注目すべき有害事象をカテゴリー別に示し、その後医学概念別に示す。より大きな集団で注目すべき有害事象の特徴付けと確認を行うため、SPRINT 試験第 I 相パートでいずれかの用量のセルメチニブ投与を受けた全ての患者を含む小児患者の併合集団を評価した。

全体として、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の結果と概ね一致していた。新たな重要な安全性に関する懸念は特定されなかった。

2.7.4.2.2.1 皮膚及び粘膜事象

小児患者及び成人患者のいずれでも、セルメチニブ単独投与中に最も多く認められた有害事象は発疹であり、実際は概ねざ瘡様皮膚炎であった。

最大 CTCAE Grade のざ瘡様皮膚炎の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 13 日、硫酸塩サブグループで 15 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。事象

発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 25.16、硫酸塩サブグループで 165.86 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、蜂巣炎を含む皮膚剥脱又は皮膚感染を発現した患者の大部分は、ざ瘡様皮膚炎又は発疹の有害事象を併発しなかった。

4 例で、皮膚感染及び発疹の有害事象が併発した。

- 被験者番号 [redacted] では、CTCAE Grade 1 のざ瘡様皮膚炎と CTCAE Grade 2 の皮膚感染が併発した。皮膚感染は、ざ瘡様皮膚炎（176 日間持続）と 11 日間重なって発現した。治験担当医師は、皮膚感染はぶどう球菌感染に起因する可能性があると判断した。
- 被験者番号 [redacted] では、CTCAE Grade 2 の発疹と CTCAE Grade 1 の皮膚感染が併発した。皮膚感染は、発疹（113 日間持続）と 3 日間重なって発現した。治験担当医師は、皮膚感染はセルメチニブとの関連性はおそらくなしと判断した。
- 被験者番号 [redacted] では、CTCAE Grade 1 の斑状丘疹状皮疹と CTCAE Grade 1 の皮膚感染が併発した。皮膚感染は、斑状丘疹状皮疹（76 日間持続）と 53 日間重なって発現した。治験担当医師は、皮膚感染はセルメチニブとの関連性はおそらくなく、白癬感染に起因すると判断した。
- 被験者番号 [redacted] では、CTCAE Grade 1 の発疹と CTCAE Grade 2 の皮膚感染が重なって発現したことが認められた。患者の病歴である湿疹が交絡因子となり、投与期間中にぶどう球菌感染及びその後の皮膚感染を発現した。

しかし、一部の成人患者、特により重度のざ瘡様皮疹の患者では、皮膚剥脱の併発が認められ、蜂巣炎、毛包炎、又は膿疱性皮疹を含む皮膚感染も認められた。

爪囲炎は小児患者及び成人患者のいずれでも認められているが、爪囲炎の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（23 例［46.0%］）が硫酸塩サブグループ（1 例［1.3%］）と比較して高かった（2.7.4.2.1.1.4 項を参照）。最大 CTCAE Grade の爪囲炎の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 306 日、硫酸塩サブグループで 137 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 23.15、硫酸塩サブグループで 6.14 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

小児患者及び成人患者のいずれでも、CTCAE Grade 1 の皮膚乾燥の発現割合は高かったが、皮膚乾燥の発現割合は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1（30 例［60.0%］）が硫酸塩サブグループ（16 例［20.3%］）と比較して高かった（2.7.4.2.1.1.4 項を参照）。最大 CTCAE Grade の皮膚乾燥の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 118.5 日、硫酸塩サブグループで 19.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 30.2、硫酸塩サブグループで 98.28 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

全体として、皮膚関連の病歴を有する患者では、セルメチニブ投与期間中に皮膚関連の有害事象が発現する傾向が高かった。皮膚および皮下組織障害（器官別大分類）に分類され、用量変更に至った有害事象 11 件のうち、8 件は皮膚関連の病歴を有していた。病歴は割合が高い順に、そう痒症（4 例）、皮膚色素過剰（3 例）、ざ瘡様皮膚炎（2 例）、アトピー性皮膚炎（2 例）、及

び湿疹（1 例）であった。1 例（被験者番号 [redacted]）が投与中止に至ったが、皮膚関連の病歴はなかった。

2.7.4.2.2.1.1 ざ瘡様皮疹

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。概して、小児患者の併合集団で認められたざ瘡様皮疹は、非重篤、軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。小児を対象とした試験の治験実施計画書では、これらの事象を管理するための特定の毒性管理ガイドラインを設定していた。

ざ瘡様皮疹（ざ瘡及び膿疱状態の HLT［グループ化事象］）の有害事象を表 35 に示す。

表 35　ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: ざ瘡様皮疹 [b]		
Any AE	25 (50.0)	40 (54.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	2 (4.0)	2 (2.7)
AESI/PT		
ざ瘡様皮膚炎	25 (50.0)	40 (54.1)

[a] Patients with multiple events in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the HLTs of acnes and pustular conditions.

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0

AE　Adverse event; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT　High level term; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; PT　Preferred term.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 から引用

小児患者の併合集団

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%（40/74 例）に認められた（表 35）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（38 例［51.4%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 2 例（2.7%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の注目すべき有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 を参照）。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 27.0 日で、持続期間の中央値は 111.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

3 例が、ざ瘡様皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹を同期間に、又はいずれかを発現してから 30 日以内にもう一方も発現した。ざ瘡様皮疹は、概して青年期患者（12 歳以上）で認められた。蜂巣炎に至った発疹は認められなかった。

小児患者の併合集団では、2 例がセルメチニブの休薬に至った有害事象を発現したが、セルメチニブの減量に至った有害事象、セルメチニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。ざ瘡様皮疹（グループ化事象）を発現した 40 例のうち、15 例は回復し、25 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者の併合集団でセルメチニブの投与後に認められたざ瘡様皮疹（グループ化事象）の TTO、持続期間の中央値、及び重症度は、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。小児患者の併合集団では、ざ瘡様皮膚炎（グループ化事象）が青年期患者でより多く認められた。患者数が少ないため、小児患者の併合集団及び硫酸塩サブグループ間のざ瘡様皮疹（グループ化事象）の発現割合について意味のある解析は実施できない。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象が 50.0%（25/50 例）に認められた（表 35）。ざ瘡様皮疹（グループ化事象）として認められた有害事象は、全てざ瘡様皮膚炎（基本語）であった。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（23 例［46.0%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 2 例（4.0%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 を参照）。ざ瘡様皮膚炎の初回発現までの期間の中央値は 13.0 日で、持続期間の中央値は 59.5 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

1 例がセルメチニブの休薬に至ったざ瘡様皮膚炎を発現し、対症療法を伴い、その後改善した。本事象は DCO の時点で CTCAE Grade 1 で継続中であった。セルメチニブの減量に至った有害事象、セルメチニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。ざ瘡様皮膚炎を発現した 25 例のうち、9 例は回復し、16 例の転帰は未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

2.7.4.2.2.1.2 非ざ瘡様皮疹

その他の発疹（非ざ瘡様）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、小児患者の併合集団で認められた非ざ瘡様皮疹は、非重篤、軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。SPRINT 試験の治験実施計画書では、これらの事象を特定する有害事象管理ガイドラインを設定していた（SPRINT 試験の治験実施計画書の 4 項を参照）。

非ざ瘡様皮疹（発疹および皮疹 NEC 並びにそう痒症 NEC の HLT を含むグループ化事象）の有害事象を表 36 に示す。

表 36　非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 非ざ瘡様皮疹 [b]		
Any AE	35 (70.0)	48 (64.9)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	1 (2.0)	2 (2.7)
AESI/PT		
そう痒症	23 (46.0)	31 (41.9)
発疹	3 (6.0)	3 (4.1)

表 36　非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
紅斑性皮疹	1 (2.0)	2 (2.7)
斑状丘疹状皮疹	18 (36.0)	29 (39.2)
そう痒性皮疹	1 (2.0)	1 (1.4)

[a] Patients with multiple events in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the HLT of rashes, eruptions and exanthems NEC and the PT of pruritus NEC.

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT　High level term; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; NEC　Not elsewhere classified; PT　Preferred term.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 から引用

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象が 64.9%（48/74 例）に認められた（表 36）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（46 例［62.2%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 2 例（2.7%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 を参照）。非ざ瘡様皮膚炎の初回発現までの期間の中央値は 190.5 日で、持続期間の中央値は 34.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

5 例がセルメチニブの休薬に至った有害事象、2 例がセルメチニブの減量に至った有害事象を発現した。セルメチニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。非ざ瘡様皮膚炎を発現した 48 例のうち、29 例は回復し、19 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

セルメチニブ投与後に認められた CTCAE Grade 1 又は 2 の非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の発現割合は、小児患者の併合集団（46 例［62.2%］）で硫酸塩サブグループ（30/79 例［38.0%］）と比較して高かった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.3.2 を参照）。しかし、これらの事象の TTO の中央値は小児患者の併合集団（190.5 日）で、硫酸塩サブグループ（18.5 日）と比較して比較的長く、持続期間は短かった（それぞれ 34 日及び 72 日）。CTCAE Grade 3 の有害事象及び用量変更に至った有害事象の発現数は小児患者の併合集団及び硫酸塩サブグループで同程度であった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象が 70.0%（35/50 例）に認められた（表 36）。非ざ瘡様皮疹（グループ化事象）の有害事象は、主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（34 例［68.0%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 1 例（2.0%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 を参

照）。非ざ瘡様皮膚炎の初回発現までの期間の中央値は 156.0 日、持続期間の中央値は 33.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

2 例（4.0%）がセルメチニブの休薬に至った有害事象を発現し、1 例（2.0%）がセルメチニブの減量に至った有害事象を発現した。セルメチニブの投与中止に至った有害事象は認められなかった。非ざ瘡様皮膚炎を発現した 35 例のうち、21 例が回復し、14 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

2.7.4.2.2.1.3 爪の障害事象

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、小児患者の併合集団で認められた爪の障害事象は、非重篤、軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

爪の障害事象（爪および爪床の状態［感染および外寄生を除く］の HLT 及び爪囲炎［基本語］）の有害事象を表 37 に示す。

表 37　爪の障害事象（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 爪の障害事象 [b]		
Any AE	23 (46.0)	34 (45.9)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	3 (6.0)	7 (9.5)
AESI/PT		
爪甲脱落症	0	1 (1.4)
爪囲炎	23 (46.0)	33 (44.6)

[a] Patients with multiple events in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the HLT of nail and nail bed conditions and the PT paronychia.

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; BID Twice daily; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT High level term; ISS Integrated Summary of Safety; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; N Total number of patients; PT Preferred term.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 から引用

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、爪の障害事象（グループ化事象）の有害事象が 45.9%（34/74 例）に認められた（表 37）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（27 例［36.5%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 7 例（9.5%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 を参照）。爪の障害事象（グループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 386.0 日で、持続期間の中央値は 42.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

11 例がセルメチニブの休薬に至った有害事象、4 例がセルメチニブの減量に至った有害事象、1 例がセルメチニブの投与中止に至った有害事象を発現した。爪の障害事象（グループ化事象）を発現した 34 例のうち、24 例は回復し、10 例の転帰は未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

患者の大部分は用量変更及び追加の対症療法／支持療法により回復した。DCO 時点で、継続中の事象の重症度は軽度又は中等度であった。この所見は、MAPK 経路の阻害により、角化細胞の増殖停止及び早期分化を生じることによるものと考えられる（Roberts and Der 2007）。また、小児患者は、指しゃぶりや爪噛みにより口腔内細菌叢が手指に直接接種されることで、急性爪囲炎を発症しやすいと報告されている（Rockwell 2001）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

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）として認められた有害事象 23 件は、全て爪囲炎であった。爪囲炎は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（20 例［40.0%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 3 例（6.0%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。最大 CTCAE Grade の爪囲炎の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 例がセルメチニブの休薬に至り、3 例がセルメチニブの休薬後、減量に至った（2 例は 2 回目の減量であった）。1 例がセルメチニブの投与中止に至った爪囲炎を発現した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照）。爪囲炎を発現した 23 例のうち、14 例は回復し、9 例の転帰は未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者の併合集団における爪囲炎の発現件数は、成人癌患者の既知の安全性データと比較して多かった。爪囲炎を発現した患者の大部分は、支持療法又は対症療法のいずれかを受けていた（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.6.1.1 を参照）。更に、12/74 例がセルメチニブの用量変更に至り（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.7.1.1 を参照）、そのうち 4 例が減量に至った。

SPRINT 試験第 I 相パートでは、CTCAE Grade 3 のセルメチニブの減量に至った有害事象が 1 例で認められた（SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書を参照）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、3 例が休薬後、減量に至った（被験者番号 [redacted]、[redacted]、及び [redacted]）。被験者番号 [redacted] は、減量に至った爪囲炎を Day 386（CTCAE Grade 2）及び Day 445（CTCAE Grade 2）に 2 回発現した。被験者番号 [redacted] は、減量に至った爪囲炎を Day 249（CTCAE Grade 2）及び Day 372（CTCAE Grade 2）に 2 回発現した。被験者番号 [redacted] は、減量に至った爪囲炎を Day 217（CTCAE Grade 3）に発現した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書を参照）。

1 例（被験者番号 [redacted]）が CTCAE Grade 3 の爪囲炎によりセルメチニブの投与中止に至った。当該患者は CTCAE Grade 2 の減量に至った爪囲炎を 2 回発現しており、その後投与中止に至った CTCAE Grade 3 の爪囲炎を発現した。

2.7.4.2.2.1.4 口腔粘膜炎

口腔粘膜炎は、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、小児患者の併合集団で認められた口腔粘膜炎は、非重篤、軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

口腔粘膜炎（口腔内軟部組織障害 NEC 及び口内炎および口腔内潰瘍形成の HLT）の有害事象を表 38 に示す。

表 38　口腔粘膜炎（グループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 口腔粘膜炎 [b]		
Any AE	25 (50.0)	39 (52.7)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	0	1 (1.4)
AESI/PT		
口唇炎	0	1 (1.4)
口腔内潰瘍形成	1 (2.0)	1 (1.4)
口内炎	25 (50.0)	38 (51.4)

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the HLTs of oral soft tissue disorders NEC and stomatitis and ulceration

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT　High level term; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; NEC　Not elsewhere classified; PT Preferred term.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 から引用

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、口腔粘膜炎（グループ化事象）の有害事象が 52.7%（39/74 例）に認められた（表 38）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（38 例［51.4%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 1 例（1.4%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 を参照）。最大 CTCAE の口腔粘膜炎（グループ化事象）の発現までの期間の中央値は 109.0 日、持続期間の中央値は 37.0 日であった。

5 例がセルメチニブの休薬に至った有害事象、2 例がセルメチニブの減量に至った有害事象、1 例がセルメチニブの投与中止に至った有害事象を発現した。口腔粘膜炎（グループ化事象）を発現した 39 例のうち、31 例は回復し、8 例の転帰は未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

CTCAE Grade 1 及び 2 の口腔粘膜炎（グループ化事象）の発現割合は、小児患者の併合集団（39/74 例［52.7%］）で硫酸塩サブグループ（6/79 例［7.6%］）と比較して高かった。TTO の中央値は、小児患者の併合集団（109.0 日）で硫酸塩サブグループ（18.5 日）と比較して長かった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。口腔口内炎の発現割合の増加は、この事象の自然発現割合が高い集団において、セルメチニブが寄与した結果と考えられる（Shulman 2005）。

1 例（被験者番号 [redacted]）では、口内炎が複数回発現した後にセルメチニブ 30 mg/m^2 BID の投与を中止した（最大 CTCAE Grade 3）。当該患者は、口内炎により複数回休薬しており、更に休薬後に減量していた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、口腔粘膜炎（グループ化事象）として認められた有害事象のうち、25 例は口内炎であり、1 例は CTCAE Grade 1 の口腔内潰瘍形成であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、口内炎は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 以上の口内炎は認められなかった。口内炎の発現までの期間の中央値は 105.0 日で、持続期間の中央値は 12.0 日であった。2 例がセルメチニブの休薬に至った口内炎を発現し、減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。口内炎を発現した 25 例のうち、19 例は回復し、6 例の転帰は未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

2.7.4.2.2.1.5　主な参考資料における皮膚及び粘膜事象

成人患者を対象とした試験（05 試験及び 20 試験［セルメチニブ硫酸塩］）では、患者によっては治験薬投与期間中のある時点で 2～3 種類の皮膚関連の事象が報告され、セルメチニブ投与期間中の早期及び後期に発現した皮膚の有害事象の種類が異なることが示された。投与期間中最初の 1 カ月間に発現した、発現割合の高い皮膚関連の有害事象は、05 試験で発現割合が高い順にざ瘡様皮膚炎、発疹（斑状丘疹状皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、剥脱性発疹）、紅斑、皮膚剥脱、毛包炎、及び丹毒であった。20 試験で投与期間中最初の 1 カ月間で認められたのは、発疹、ざ瘡（ざ瘡／ざ瘡様皮膚炎）、及びそう痒症のみであった。

更に 05 試験で投与期間を延長した（投与期間が 3 カ月超）後に発現した皮膚関連の有害事象は、皮膚乾燥、そう痒症、皮膚亀裂、及び爪囲炎であった。20 試験で投与期間を延長した（投与期間が約 1 カ月以上）後に発現した有害事象は、皮膚亀裂、剥脱性発疹、毛髪変色、色素沈着障害、皮膚障害、及び蕁麻疹であった。

発現割合の低かったその他の皮膚関連の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全、脱毛症（報告用語：薄毛）、及び毛髪色素脱失（報告用語：毛髪の脱色）であった。05 試験の 1 例はざ瘡様皮膚炎により投与中止に至った。

2.7.4.2.2.2　骨髄に対する影響

セルメチニブ投与後の血液学的検査値（ヘモグロビン、血小板、好中球、及び白血球）の中央値は、小児患者及び成人患者で同様にベースラインから減少した。小児患者及び成人患者いずれでも、患者の大部分は CTCAE Grade の変化がなく、ほとんど臨床的な処置を必要とせず、臨床的に重要な続発症は認められなかった。

ヘモグロビン減少の医学概念（ヘモグロビン減少及び貧血の基本語が含まれる）は、臨床検査（器官別大分類）のセルメチニブの副作用であった。ヘモグロビン減少（医学概念）の中で最大 CTCAE Grade の基本語の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 197.0 日、硫酸塩サブグループで 15.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 21.14、硫酸塩サブグループで 79.86 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.2.2.1 を参照）。

小児患者では成人患者と比較して全ての臨床検査値で事象発現率（100 人・年あたり）が高かった。これは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では基準値範囲外の臨床検査値が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、臨床症状と関連する場合、治験担当医師が臨床的に重要な事象と判断した場合、又は重篤性の基準を満たした場合のみ、基準値範囲外の臨床検査値が有害事象として報告されていたことによるものであった。

2.7.4.2.2.2.1 白血球減少性事象

白血球減少症は、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、小児患者の併合集団で認められた白血球減少症は、軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

白血球減少性事象（造血障害による白血球減少症 NEC の SMQ）の有害事象を表 39 に示す。

表 39 白血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m² BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 白血球減少性事象 [b]		
Any AE	22 (44.0)	44 (59.5)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	1 (2.0)	2 (2.7)
AESI/PT		
白血球数減少	10 (20.0)	23 (31.1)
AESI Sub-group term: リンパ球減少性事象（基本語）		
リンパ球数減少	10 (20.0)	26 (35.1)
AESI Sub-group term: 好中球減少性事象（基本語）		
好中球数減少	16 (32.0)	30 (40.5)

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the SMQ of haematopoietic leukopenias

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; BID Twice daily; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS Integrated Summary of Safety; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; N Total number of patients; PT Preferred term; SMQ Standardised MedDRA query.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 及び第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 から改変

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、白血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象が 23/74 例（31.1%）に認められた（表 39）。有害事象は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。白血球減少性事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 279.0 日で、持続期間の中央値は 57.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

白血球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 23 例のうち、セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った患者は認められなかった。白血球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 23 例のうち、18 例は回復し、5 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者の併合集団の臨床検査データから、重要な傾向又は変化のパターンは特定されなかった。小児患者の併合集団で CTCAE Grade 1 及び 2 の有害事象が多く認められたが、最大 CTCAE Grade の事象の発現までの期間の中央値及び持続期間の中央値は、小児患者の併合集団で硫酸塩サブグループと比較して長かった（硫酸塩サブグループは 1.3%［1/79 例］、TTO 2.0 日、持続期間 2.0 日）。白血球減少性事象（サブグループ化事象）は臨床的に重要なものではなく、感染症の増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.2.2.2　リンパ球減少性事象

血液学的検査値に関する臨床検査所見については、2.7.4.3.1.1.1 項及び 2.7.4.3.1.2.1 項を参照されたい。

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、リンパ球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象が 35.1%（26/74 例）に認められた（表 39）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（25 例［33.8%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 1 例（1.4%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。リンパ球減少性事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 330.5 日、持続期間の中央値は 68.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

リンパ球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 26 例のうち、セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った患者は認められなかった。リンパ球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 26 例のうち、21 例は回復し、5 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

リンパ球数の中央値にベースラインからの低下傾向は認められなかった。

小児患者の併合集団の臨床検査データから、重要な傾向又は変化のパターンは特定されなかった。小児患者の併合集団で CTCAE Grade 1 及び 2 の有害事象が多く認められたが、最大 CTCAE Grade の事象の発現までの期間の中央値及び持続期間の中央値は、小児患者の併合集団で成人患者の単独投与併合集団と比較して長かった（成人患者の単独投与併合集団サブグループではリンパ球減少性事象［サブグループ化事象］は認められず、硫酸塩サブグループでは 1 件、TTO 30.0 日、持続期間 2.0 日）。リンパ球減少性事象（サブグループ化事象）は臨床的に重要なものではなく、感染症の増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.2.2.3　好中球減少性事象

血液学的検査値に関する臨床検査所見については、2.7.4.3.1.1.1 項及び 2.7.4.3.1.2.1 項を参照されたい。

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、好中球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象が 40.5%（30/74 例）に認められた（表 39）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（28 例［37.8%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 2 例（2.7%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。好中球減少性事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 224.5 日、持続期間の中央値は 71.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

好中球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 30 例のうち、セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った患者は認められなかった。好中球減少性事象（サブグループ化事象）を発

現した 30 例のうち、27 例は回復し、3 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

全ての事象は非重篤であり、ほとんどが支持療法／対症療法を伴わず管理され、セルメチニブの用量変更又は投与中止には至らなかった。好中球減少性事象（サブグループ化事象）と同時に報告された感染の有害事象はなかった。

いずれの用量でも好中球数のベースラインからのわずかな減少が認められたが、サイクル間で変動した場合でも-1×10^9 /L 以上の変化はなかった。経時的な減少傾向は認められず、標準偏差は大きかった。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好中球減少性事象（サブグループ化事象）と同時に報告された感染の有害事象はなかった。

小児患者の併合集団で CTCAE Grade 1 及び 2 の有害事象が多く認められたが、最大 CTCAE Grade の事象の発現までの期間の中央値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同程度であり、持続期間の中央値は小児患者の併合集団で硫酸塩サブグループと比較して長かった（硫酸塩サブグループで好中球減少性事象［サブグループ化事象］は認められず、成人患者の単独投与併合集団サブグループでは 1 件、TTO 262.0 日、持続期間 4.0 日であった）。好中球減少性事象（サブグループ化事象）は臨床的に重要なものではなく、感染症の増加傾向は認められなかった。

2.7.4.2.2.2.4 血小板減少性事象

血小板減少症は、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、血小板減少症は軽度であり、投与中止には至らなかった。また、標準的な支持療法により管理可能であり、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

血液学的検査値に関する臨床検査所見については、2.7.4.3.1.1.1 項及び 2.7.4.3.1.2.1 項を参照されたい。

血小板減少性事象（造血障害による血小板減少症の SMQ）の有害事象を表 40 に示す。

表 40　血小板減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 血小板減少性事象 [b]		
Any AE	6 (12.0)	8 (10.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	0	0
AESI/PT		
血小板数減少	6 (12.0)	8 (10.8)

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the SMQ of haematopoietic thrombocytopenias

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; BID Twice daily; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS Integrated Summary of Safety; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; N Total number of patients; PT Preferred term; SMQ Standardised MedDRA query.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 から引用

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、血小板減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象が 10.8%（8/74 例）に認められた（表 40）。有害事象は全て CTCAE Grade 1 であり、CTCAE Grade 2 以上の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。血小板減少性事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 124.0 日で、持続期間の中央値は 72.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

血小板減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 8 例のうち、セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った患者は認められなかった。血小板減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 8 例のうち、7 例は回復し、1 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者の併合集団の臨床検査データから、重要な傾向又は変化のパターンは特定されなかった。小児患者の併合集団で CTCAE Grade 1 及び 2 の有害事象が多く認められたが、最大 CTCAE Grade の事象の発現までの期間の中央値は、小児患者の併合集団と硫酸塩サブグループで同程度であった（1/79 例［1.3%］、TTO 134.0 日）。これらの有害事象は臨床的に重要なものではなかった。小児患者の併合集団で鼻出血が認められたが、これらの事象の発現前に血小板数減少は認められなかった。

最も多く報告された出血性の有害事象は鼻出血であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 14 例及び小児患者の併合集団 22 例、全て CTCAE Grade 1）（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。その他の出血性の事象は、小児患者の併合集団の 4 例で認められた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で下部消化管出血及び口腔内出血、小児患者の併合集団では更に肛門出血及び直腸出血［2 例］）。直腸出血の 2 件の有害事象のうち 1 件（CTCAE Grade 2）を除いて、全ての出血性の事象は CTCAE Grade 1 であった。治験担当医師によりセルメチニブとの関連性なしと判断されたのは口腔内出血のみであった（口腔内の嚢胞状網状組織によるものと判断された）。SPRINT 試験第 I 相パートの 1 例（被験者番号 [redacted]、30 mg/m^2 BID）に、肛門出血及び直腸出血の両方の有害事象が認められた。血小板減少性事象（サブグループ化事象）と同時に報告された出血性の有害事象はなかった。

2.7.4.2.2.2.5 赤血球減少性事象

赤血球減少症は、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、赤血球減少症は、非重篤、軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。また、標準的な支持療法により管理可能であり、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

血液学的検査値に関する臨床検査所見については、2.7.4.3.1.1.1 項及び 2.7.4.3.1.2.1 項を参照されたい。

赤血球減少性事象（造血障害による赤血球減少症の HLT）の有害事象を表 41 に示す。

表 41　赤血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 赤血球減少性事象 [b]		
Any AE	21 (42.0)	33 (44.6)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	2 (4.0)	2 (2.7)
AESI/PT		
貧血	21 (42.0)	33 (44.6)

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the SMQ of haematopoietic erythropenia.

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; PT Preferred term; SMQ　Standardised MedDRA query.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 から引用

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、赤血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象が 33/74 例（44.6%）に認められた（表 41）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（31 例［41.9%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 2 例（2.7%）に認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。赤血球減少性事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 169.0 日、持続期間の中央値は 120.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

赤血球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 33 例のうち、1 例がセルメチニブの休薬に至った。投与中止に至った患者は認められなかった。赤血球減少性事象（サブグループ化事象）を発現した 33 例のうち、23 例は回復し、10 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

- 被験者番号 [redacted] では、セルメチニブ投与開始後 558 日に CTCAE Grade 3 の有害事象が発現した。本事象により休薬し、支持療法により回復した（事象は 58 日間持続）。治験担当医師は、本事象はセルメチニブとの関連性があり、基礎疾患である骨髄炎にも起因すると判断した。
- 被験者番号 [redacted] では、セルメチニブ投与開始後 197 日に CTCAE Grade 3 の有害事象が発現した。本事象はセルメチニブを投与中に支持療法により回復した（事象は 27 日間持続）。治験担当医師は、本事象はセルメチニブとの関連性ありと判断した。本事象は、CTCAE Grade 3 の急性腎障害、CTCAE Grade 4 のクレアチニン増加、及び CTCAE Grade 1 の血尿と併発した。

全体として、ヘモグロビンの中央値にベースラインからのわずかな減少が認められたが、サイクル間で変動しており、10 g/L を上回る減少は概ねなかった。経時的な減少傾向は認められず、標準偏差は大きかった。

小児患者の併合集団で赤血球減少性事象（サブグループ化事象）の有害事象が多く認められた（33/74 例［44.6%］）が、最大 CTCAE Grade の事象の発現までの期間の中央値及び持続期間の中央値は、小児患者の併合集団で硫酸塩サブグループと比較して長かった（硫酸塩サブグループで 13/79 例［16.5%］、TTO 12.0 日、持続期間 10.0 日）。これらの有害事象は臨床的に重要なものではなかった。ヘモグロビン減少はセルメチニブの副作用であり、臨床上の続発症を伴わない検査所見に限られていた。ヘモグロビン（高値）及びリンパ球（高値）に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.2.2.3 網膜事象

眼に対する影響は、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、網膜に対する影響は軽度又は中等度であり、投与中止には至らなかった。標準的な支持療法により管理可能であり、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

小児患者の併合集団において網膜静脈閉塞事象、中心性漿液性網膜症事象、RPED 事象（サブグループ化事象）は認められなかった（表 42）。

小児患者及び成人患者いずれも霧視が認められ、概ね CTCAE Grade 1 であった。霧視の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 455.5 日、硫酸塩サブグループで 27 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 4.03、硫酸塩サブグループで 55.29 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

中心性漿液性網膜症／RPED 及び網膜静脈閉塞の有害事象が、セルメチニブを投与された患者の少数で認められた。患者は概ね、プロテインキナーゼ B 阻害又はインスリン様増殖因子 1 受容体阻害をターゲットとする他の抗癌薬、若しくは細胞毒性を有する化学療法薬を併用投与していた。

治験総括報告書の DCO（2018 年 6 月 29 日）時点の、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、その他の網膜事象の SMQ）を表 42 に示す。90DSU 期間中（DCO：2019 年 3 月 29 日）に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で更なる網膜事象は認められなかった。

表 42　　網膜事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 網膜色素上皮剥離事象、中心性漿液性網膜症事象、網膜静脈閉塞事象、及びその他の網膜事象 [b]		
Any AE	8 (16.0)	12 (16.2)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	0	0
AESI Sub-group term: その他の網膜事象（基本語）		
脈絡網膜瘢痕	1 (2.0)	1 (1.4)
AESI Sub-group term: 視覚障害事象（基本語）		

表 42　　網膜事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
羞明	2 (4.0)	3 (4.1)
霧視	4 (8.0)	7 (9.5)
硝子体障害	1 (2.0)	1 (1.4)
AESI Sub-group term: 網膜静脈閉塞事象（基本語）		
網膜静脈閉塞	0	0
AESI Sub-group term: 網膜色素上皮剥離事象（基本語）		
網膜色素上皮剥離	0	0
AESI Sub-group term: 中心性漿液性網膜症事象（基本語）		
中心性漿液性網膜症	0	0

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the SMQ of retinal disorders, RPED events, central serous retinopathy events, retinal vein occlusion events, other retinal disorders.

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.

CTCAE version 4.03; MedDRA version 21.0.

AE　Adverse event; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; PT　Preferred term; SMQ　Standardised MedDRA query.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 及び第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 から改変

2.7.4.2.2.3.1　視覚障害事象

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、視覚障害事象（サブグループ化事象）の有害事象が 11/74 例（14.9%）に認められた。有害事象は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。視覚障害事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 181.0 日で、持続期間の中央値は 4.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

視覚障害事象（サブグループ化事象）を発現した 11 例のうち、2 例がセルメチニブの休薬に至った。投与中止に至った患者は認められなかった。視覚障害事象（サブグループ化事象）を発現した 11 例のうち、9 例は回復し、2 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者における眼科診察では、網膜病変は認められなかった（社内資料）。

74 例のうち、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のは CTCAE Grade 1 の霧視の 1 件のみであった。治験担当医師は、「タブレット端末の使用」、「起床時」及び「併存疾患」も霧視の原因と判断した。有害事象の大部分は回復し、治験担当医師によりセルメチニブとの関連性はおそらくなしと判断された。脈絡網膜瘢痕、霧視、及び硝子体障害の各

1 件は転帰が不明であった。羞明を 2 件発現した 1 例（被験者番号 [redacted]）は、治験担当医師によりセルメチニブとの関連の可能性があると判断された。注目すべきことに、当該患者は間欠性片頭痛型頭痛の病歴があり、2 件の羞明と併発していた。

網膜事象の注目すべき有害事象の SMQ に含まれない事象を以下に示す。

被験者番号 [redacted]：患者のベースライン時の眼科診察では両眼の遠視性乱視を示した。右眼の水晶体は正常で透明であった。20[redacted] 年 [redacted] 月の次の検査（セルメチニブの曝露後 331 日）で、右眼の水晶体に新たな変化が認められた。検査の結果、異常を示し、視線の外側に新たに CTCAE Grade 1 の白内障が認められたが視力に影響はなかった。白内障はその時点で治療介入を必要としなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月及び 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した検査では、以前の所見からの変化は認められなかった。角膜は評価において正常／透明のままであった。

被験者番号 [redacted]：患者は、両眼で無症候性の CTCAE Grade 1 の白内障が有害事象として最初に認められた。定期的な眼科診察では「後嚢での線状の跡」が認められ、右眼よりも左眼でより顕著であるようであった。しかし、患者は無症状であった。白内障の早期の状態であると考えられたため有害事象として報告された。病変の進行はなく、患者の視力は正常のままであったため、セルメチニブの投与を再開した。治験担当医師及び眼科医への相談の結果、本事象は有害事象ではないことが判明した。眼科医は、硝子体の所見は基準値範囲内の変異であり、臨床的に重要ではなく、白内障は認められないと結論付けた。

小児患者の併合集団でのセルメチニブ投与後の視覚障害事象（サブグループ化事象）の発現割合及び重症度は、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。各有害事象の TTO の中央値は、小児患者の併合集団（181 日）で硫酸塩サブグループ（16.5 日）と比較して長く、持続期間は短かった（持続期間の中央値は小児患者の併合集団で 4 日、硫酸塩サブグループで 13.0 日）。なお、小児患者の併合集団では、成人患者の単独投与併合集団と比較して投与期間が長かった。

その他の補足データで認められたその他の視覚事象の叙述を以下に示す。その他の視覚事象 3 件は、EAP を通じて報告された。大部分の症例で意味のある結論を導くための情報が不十分であった。

- [redacted] 歳の女性患者が「異常な眼の所見」（基本語：眼の障害）を報告した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与（BSA で補正）を開始した。投与開始後約 6 カ月の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、患者は眼の障害を発現した。本事象によりセルメチニブは休薬され、DCO 時点での転帰は不明であった。治験担当医師は、本事象はセルメチニブとの関連性ありと判断した。
- 1[redacted] 歳の女性患者が視野欠損を発現した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与（BSA で補正）を開始した。投与開始後約 9 カ月の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、患者は視野欠損を発現した。本事象によりセルメチニブは投与中止され、DCO 時点での転帰は不明であった。治験担当医師は、本事象はセルメチニブとの関連性ありと判断したが、患者の病歴である視神経萎縮、眼球萎縮、左眼の萎縮、及び（腫瘍が原因による）視交差障害は強い交絡因子と考えられる。
- 1[redacted] 歳の男性患者が眼の障害を発現した。患者はセルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与（BSA で補正）を開始した（日付不明）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、患者は眼の障害を発現した。本事象は 1 日後に回復したと報告され、治験担当医師はセルメチニブとの関連性ありと判断した。

2.7.4.2.2.3.2 網膜静脈閉塞事象、中心性漿液性網膜症事象、及び網膜色素上皮剥離事象

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、網膜静脈閉塞事象、中心性漿液性網膜症事象、及び RPED 事象（サブグループ化事象）の有害事象は認められなかった（表 42）。

成人患者の単独投与試験 D1344C00001 試験（セルメチニブ+ダカルバジンの二重盲検投与後）において、セルメチニブの投与を受けた 1 例で網膜静脈閉塞が 1 件認められた。本事象の簡潔な叙述は 2.7.4.4.3.2 項に示す。

アストラゼネカ社外で実施された試験である D1532C00043 試験（再発又は難治性の小児のローグレード星細胞腫に対するセルメチニブの第 I 相薬物動態試験）から網膜事象が 1 件報告された。本事象の叙述を以下に示す。

基本語：網膜剥離

視神経に影響を及ぼす毛細胞性星細胞腫を有する 1[redacted] 歳の女性患者が、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与期間中に、重篤な有害事象（重要な医学的事象）として網膜剥離、網膜変化、及び視覚愁訴を発現した（注：これらの事象に関して CTCAE Grade は報告されなかった）。1 週間前から眼鏡に水滴がついて視界が遮られるという症状が断続的に起こり、本の文字を両眼で読むことに影響し、右側の視力が低下したことより、Cycle 6 Day 22 に神経眼科クリニックを受診した。患者はセルメチニブ投与開始前に、視界が変動する黒くらみの病歴があった。眼の肉眼的検査では特筆すべきことはなかった。無散瞳眼底検査では、両側の黄斑の中心に軽度の過透過性の色素変化が認められた。視野は左眼で最大限となり、右眼の側頭下では減少していた。光干渉断層撮影により黄斑は中心窩で両眼の網膜色素上皮の剥離が始まっていることが明らかとなった。セルメチニブ投与は中止され、追跡調査の来院で眼科医は、網膜浮腫に続発する網膜剥離はセルメチニブとの関連性ありと判断した。視覚愁訴及び網膜変化は回復した。

光干渉断層撮影検査の結果に基づき、アストラゼネカ社の医学専門家は本事象を RPED と判断した。

2.7.4.2.2.3.3 その他の網膜事象

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、その他の網膜事象（サブグループ化事象）で 1 件の有害事象（基本語：脈絡網膜瘢痕）が 1/74 例（1.4%）に認められた（表 42）。本有害事象は CTCAE Grade 1 であり、発現までの期間は 105.0 日で、セルメチニブの用量変更又は投与中止には至らなかった。転帰は未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

成人を対象とした試験におけるその他の網膜事象の詳細は 2.7.4.4.3.2 項に示す。

2.7.4.2.2.4 心臓事象

心臓機能への影響は、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、心臓事象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、標準的な支持療法により管理可能であり、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

小児患者及び成人患者いずれでも、セルメチニブの投与を受けた患者の少数で、可逆的、無症候性の LVEF 低下が記録された。追跡調査評価が可能な患者で、セルメチニブ投与期間中の（多くの場合、処置を伴わない）可逆的な LVEF 変化が示された。駆出率減少（最大 CTCAE Grade

の事象）の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 226 日、硫酸塩サブグループで 50 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 11.07、硫酸塩サブグループで 12.29 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

心臓事象（心不全の SMQ 及び駆出率減少の基本語）の有害事象を表 43 に示す。

表 43　　心臓事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 駆出率減少事象、その他の心臓事象 [b]		
Any AE	18 (36.0)	26 (35.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	0	1 (1.4)
AESI Sub-group term: 駆出率減少事象（基本語）		
駆出率減少	11 (22.0)	17 (23.0)
AESI Sub-group term: 浮腫事象（基本語）		
末梢性浮腫	6 (12.0)	9 (12.2)
末梢腫脹	1 (2.0)	1 (1.4)
AESI Sub-group term: その他の心臓事象（基本語）		
右室駆出率低下	1 (2.0)	1 (1.4)

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the SMQ of cardiac failure and PTs ejection fraction decreased and other cardiac events.

Includes AEs with an onset 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; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; PT　Preferred term; SMQ　Standardised MedDRA query.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 及び第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 から改変

成人患者の単独投与併合集団における心臓の所見の詳細については 2.7.4.4.2.2 項を参照されたい。

2.7.4.2.2.4.1　駆出率減少事象

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、駆出率減少事象（サブグループ化事象）の有害事象が 17/74 例（23.0%）に認められた（表 43）。有害事象は主に CTCAE Grade 2 であり（16 例［21.6%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 1 例（1.4%）で認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。駆出率減少事象（サブグループ化事

象）の初回発現までの期間の中央値は 232.0 日、持続期間の中央値は 75.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

セルメチニブの休薬及び減量に至った駆出率減少事象（サブグループ化事象）は、各 1 例（1.4%）で認められた。駆出率減少事象（サブグループ化事象）を発現した 17 例のうち、12 例は回復し、5 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、駆出率減少事象（サブグループ化事象）の有害事象が 11/50 例（22.0%）に認められた（表 43）。有害事象は全て CTCAE Grade 2 であり（11 例［22.0%］）、CTCAE Grade 3 以上の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。駆出率減少事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 226.0 日で、持続期間の中央値は 77.5 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

駆出率減少事象（サブグループ化事象）を発現した 11 例のうち、セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った患者は認められなかった。駆出率減少事象（サブグループ化事象）を発現した 11 例のうち、6 例は回復し、5 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者の併合集団での駆出率減少は、全て定期的な検査で特定された。これらの事象には、浮腫、呼吸困難、動悸、疲労、又は失神等の心不全／心臓障害を示唆する症状は伴わなかった。駆出率減少の有害事象の大部分は、ベースラインからの低下としての判定値を満たした数値上の減少であったが、基準値範囲内を維持していたと判断された。10%の低下は有害事象として記録された。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、駆出率減少を発現した 11 例のうち、6 例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、4 例はセルメチニブとの関連性なしと判断された（被験者番号 [redacted]［原疾患の先天性漏斗胸により交絡が生じた］、被験者番号 [redacted]［検査のばらつきに起因すると判断された］、並びに被験者番号 [redacted] 及び [redacted]［いずれも関連性なしと判断された］）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の付録 12.2.7.1 を参照）。先天性漏斗胸の病歴があり、注目すべき有害事象である駆出率減少及び右室駆出率低下を併発していた被験者番号 [redacted] を除いて、注目すべき有害事象である心臓事象を併発した患者は認められなかった。SPRINT 試験第 I 相パートでは、駆出率減少の有害事象が 6 例（25.0%）で認められ、全例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た。

3 例（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の被験者番号 [redacted] 及び [redacted]、並びに SPRINT 試験第 I 相パートの被験者番号 [redacted]）のみで、LVEF 値が組入れ時の選択基準として規定されたカットオフ値の 53%を下回る 50%及び 52%に低下した。

- 被験者番号 [redacted]：ベースライン時の LVEF は 65%であった。CTCAE Grade 2 の駆出率減少（LVEF は 50%）は、pre-Cycle 5 に発現し、セルメチニブ投与中に対症療法を必要とせずに回復した（事象は 38 日間持続）。治験担当医師は、本事象をセルメチニブとの関連性ありと判断した。
- 被験者番号 [redacted]：患者は CTCAE Grade 2 の駆出率減少を発現した。ベースライン時の LVEF は 63%であり、pre-Cycle 9 の LVEF は 52%と記録された。本事象は、セルメチニブの用量変更を必要とせず回復した（事象は 113 日間持続）。治験担当医師は、本事象はセルメチニブとの関連性なしと判断した。
- 被験者番号 [redacted]：患者は Day 139 に CTCAE Grade 3 の駆出率減少を発現した。LVEF はベースライン時の 65%から 50%に低下した。本事象により休薬した後に減量

し、51 日後に回復した。駆出率減少は無症候性であった。回復した後は、更なる駆出率減少は発現しなかった。治験担当医師は、本事象をセルメチニブとの関連性ありと判断し、上気道感染とも関連の可能性があると判断した。患者は [redacted]（Day 2,033、投与開始から 5.6 年）で治験薬投与を継続していた。

90DSU 期間中（DCO：2019 年 3 月 29 日）では、3 例（被験者番号 [redacted]、[redacted]、及び [redacted]）に駆出率減少が再発し、別の 1 例（被験者番号 [redacted]）に初回の駆出率減少が報告された。これらの患者に関する詳細は、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report を参照されたい。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の別の新たな 1 例（被験者番号 [redacted]）のみが、組入れ時の選択基準として規定されたカットオフ値の 53%を下回る LVEF 値を示した。

- 被験者番号 [redacted] に非重篤かつ無症候性の CTCAE Grade 2 の駆出率減少が認められ（Day 1,282）、減量に至った。駆出率は、最初のベースライン時（Day -1）の 65%及び再投与前（Cycle 201、再投与期間の Day 1）のベースライン値の 60%から 50%に低下した。治験担当医師は、本事象をセルメチニブとの関連性ありと判断した。

被験者番号 [redacted] は、心臓事象である結節性不整脈（心臓事象の注目すべき有害事象の SMQ に含まれない）を発現した。Day 317 に CTCAE Grade 2 の結節性不整脈が発現し、休薬後に減量に至った（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書の 8.3.4 項及び付録 12.2.7.1 を参照）。当該患者は[redacted]（Day 886）時点で治験薬の投与を継続していた。

試験期間中に、投与期間中の心電図を記録した患者では、心電図、心臓超音波検査、又は MUGA において臨床的に重要な傾向は認められなかった。

駆出率減少は、小児患者の併合集団（17/74 例［23.0%］）で硫酸塩サブグループ（2/79 例［2.5%］）と比較して多く認められた（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。これは、小児患者の併合集団で駆出率減少の有害事象の大部分が、ベースラインからの低下としての判定値を満たした数値上の減少（10%）による報告であったことによるものであり、駆出率は実施医療機関における基準の下限値より上であり、基準値範囲内を維持していたと考えられる。

CTCAE Grade シフト（表 25）に基づく LVEF 低下の評価において、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の小児患者における CTCAE Grade シフトの算出には、硫酸塩サブグループと比較して保守的な手法が用いられた。硫酸塩サブグループでは実際の測定値（%）の差を用いたのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 ではベースラインからの変化率を用いた。小児データを成人データと直接比較するため、LVEF に関する CTCAE Grade シフトは全て測定値（%）の差による低下も用いて算出した。CTCAE Grade シフトに関するベースラインからの変化の算出方法はいずれも適切と考えられるが、その透明性を確保するために、異なる方法間での結果の差異を表 44 に示す。

表 44　　セルメチニブを単独投与された成人進行癌患者及び手術不能な PN を有する NF1 小児患者における駆出率減少に関する臨床検査値の CTCAE Grade シフトの頻度

System Organ Class Grouped concept/ MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients			
	Adult Monotherapy Pool (Hyd-sulfate sub-group) (N=79)		NF1 Paediatric Patients (Phase II Stratum 1) (N=50)	
	Any CTCAE Grade Shift	≥3 CTCAE Grade Shift	Any CTCAE Grade Shift	≥3 CTCAE Grade Shift
臨床検査				
駆出率減少 [a]	Not done	Not done	22 (44.0)	2 (4.0)
駆出率減少 [b]	15 (19.0)	1 (1.3)	11 (22.0)	0

[a] Calculated based on change in ejection fraction expressed as a percentage of baseline value.

[b] Calculated based on change in ejection fraction expressed as the actual drop in percentage points.

Adult Monotherapy (75 mg BID) studies include D1344C00001, D1532C00005, D1532C00020.

NF1 Paediatric studies include SPRINT Phase II Stratum 1 patients.

Ejection fraction was not calculated for the the adult monotherapy pool; actual data is not available for SPRINT Phase I (data is limited to interpretation).

BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical Dictionary for Regulatory Activities; NF1　Neurofibromatosis type 1; PN　Plexiform neurofibroma.

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 24 から引用

TTO の中央値は、硫酸塩サブグループ（50.0 日）と比較して、小児患者の併合集団（232 日）で長かった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

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注目すべき有害事象の駆出率減少（サブグループ化事象）に関して、その他の補足データ（EAP）を以下に示す。該当する場合は叙述も示す。

- 心室駆出率のベースラインからの低下（基本語：駆出率減少）及び心室駆出率の低下（基本語：駆出率減少）については、意味のある結論を導くには情報が不十分であった。
- 1 例の LVEF がベースラインの 73%から 60%へ 10%を超えて低下した。本事象はセルメチニブの用量変更には至らなかった。当該患者は 1 カ月後に回復し、同日の心電図では 67%と報告された。
- 心室駆出率の低下（基本語：駆出率減少）が認められた 1 例は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブの投与を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、心室駆出率が低下した（基本語：駆出率減少）。詳細は得られていない。本事象により、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブの投与を中止し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に患者は回復した。医師は、心室駆出率減少事象を重篤（医学的に重要な事象）と評価し、セルメチニブとの関連性ありと判断した。
- 心室駆出率の低下（基本語：駆出率減少）が認められた 1 例は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にセルメチニブの投与を開始した。ベースラインの駆出率は 75%であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、駆出率が 63%となり心室駆出率の低下（基本語：駆出率減少）が認められた。本事象によりセルメチニブの投与中止に至った。報告時点で、本事象は継続中であった。

医師は、心室駆出率減少を重篤（医学的に重要な事象）と評価し、セルメチニブとの関連性ありと判断した。

2.7.4.2.2.4.2 浮腫事象

小児患者の併合集団では、浮腫事象（サブグループ化事象）の有害事象が 10/74 例（13.5%）に認められた（表 43）。有害事象は全て CTCAE Grade 1 であり、CTCAE Grade 2 以上の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。浮腫事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 451.5 日、持続期間の中央値は 94.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

浮腫事象（サブグループ化事象）を発現した 10 例のうち、1 例がセルメチニブの休薬に至った。セルメチニブの投与中止に至った浮腫事象（サブグループ化事象）は認められなかった。浮腫事象（サブグループ化事象）を発現した 10 例のうち、6 例が回復し、4 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。浮腫事象（サブグループ化事象）は、心臓に起因することを示唆するいずれの有害事象とも関連していなかった。

浮腫事象（サブグループ化事象）の発現割合は、小児患者の併合集団（10/74 例［13.5%］）と比較して、硫酸塩サブグループ（25/79 例［31.6%］）で高かった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。これは、成人癌患者でみられる一般的な併存疾患によるものと考えられる。セルメチニブ投与による浮腫の正確な発症機序は不明であるが、硫酸塩サブグループにおいて、小児患者の併合集団と比較して高い浮腫の発現割合に寄与した可能性のある多くの併存疾患が特定された。硫酸塩サブグループの患者は、ベースライン時に肝臓（64.6%）、泌尿生殖器（6.3%）、及びリンパ節（60.8%）に転移を有する進行性／転移性癌を有しており（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.6 を参照）、浮腫の発現に寄与した可能性がある。更に、硫酸塩サブグループで、ベースライン時の併存疾患は、肝胆道系障害（3.8%）、心臓障害（11.4%）、及び腎および尿路障害（7.6%）であり、これらも浮腫の発現に寄与した可能性がある（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.4.2.2 を参照）。硫酸塩サブグループで、ベースライン時に患者の 6.3%又は 2.5%がそれぞれ末梢性浮腫又はリンパ浮腫を有しており、最終的に患者の 12.7%が併用薬としてフロセミド（浮腫の治療において最も一般的に使用される薬剤）を投与された（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.6 及び Table 2.7.4.1.8.2 を参照）。

2.7.4.2.2.4.3 その他の心臓事象

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、その他の心臓事象（サブグループ化事象）の有害事象（基本語：右室機能不全）が 1/74 例（1.4%）に認められた（表 43）。本有害事象は CTCAE Grade 1 であり、発現までの期間は 221.0 日、持続期間は 363.0 日であった。本事象はセルメチニブの用量変更又は投与中止には至らず、回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。本事象からセルメチニブに関連する安全性シグナルは特定されなかった。

SPRINT 試験におけるセルメチニブ投与後のその他の心臓事象の発現割合及び重症度は、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。

2.7.4.2.2.5 筋事象

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、筋事象は軽度又は中等度であり、ほとんど投与中止には至らなかった。また、標準的な支持療法により管理可能であり、セルメチニブの投与継続中に概ね回復した。

小児患者の併合集団では、総 CPK 値の上昇はセルメチニブの投与期間中高い発現割合で認められた。CPK 値の上昇は主に CTCAE Grade が低く（ベースラインから CTCAE Grade の 1 段階又は 2 段階の悪化）、患者の大部分では無症候性であった。成人患者を対象とした試験からのデータでは、CPK 値がほとんど収集されておらずデータが限られているため、成人患者との臨床検査値の比較には限界がある。

最大 CTCAE Grade の事象について、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 105.5 日、硫酸塩サブグループで 45.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 38.25、硫酸塩サブグループで 6.14 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

筋事象（横紋筋融解症／ミオパチーの SMQ、筋事象及びクレアチンホスホキナーゼ増加のサブグループ化事象）の有害事象を表 45 に示す。

表 45　　筋事象（医学概念）の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	SPRINT Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)	Paediatric pool All Doses (N=74)
AESI Term: 筋事象、クレアチンホスホキナーゼ増加事象 [b]		
Any AE	43 (86.0)	65 (87.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	4 (8.0)	8 (10.8)
AESI Sub-group term: クレアチンホスホキナーゼ増加事象（基本語）		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	38 (76.0)	56 (75.7)
血中クレアチニン増加	14 (28.0)	21 (28.4)
AESI Sub-group term: 筋事象（基本語）		
筋力低下	1 (2.0)	3 (4.1)
筋骨格痛	3 (6.0)	4 (5.4)
筋肉痛	0	6 (8.1)
AESI Sub-group term: その他の事象（基本語）		
急性腎障害	1 (2.0)	1 (1.4)
着色尿	0	1 (1.4)
低カルシウム血症	12 (24.0)	19 (25.7)

[a] Patients with multiple events reported in the same grouped / PT are counted only once in that grouped / PT. Patients with events in more than 1 grouped / PT are counted once in each of those grouped / PTs.

[b] Grouped term consisting of the SMQ of rhabdomyolysis/myopathy and the PTs of muscle events and CPK increased.

Includes AEs with an onset 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; AESI　Adverse event of special interest; BID　Twice daily; CPK　Creatine phosphokinase; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety; MedDRA　Medical dictionary for regulatory activities; N　Total number of patients; PT Preferred term; SMQ　Standardised MedDRA query.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.3.1 及び第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 から改変

2.7.4.2.2.5.1　クレアチンホスホキナーゼ増加事象

小児患者の併合集団

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 63/74 例（85.1%）に認められた（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（55 例［74.3%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 5 例（6.8%）で、CTCAE Grade 4 は 3 例（4.1%）で認められた（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。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小児患者の併合集団で 84.0 日、持続期間の中央値は 143.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

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）を発現した 63 例のうち、3 例がセルメチニブの休薬、1 例が減量し、1 例が投与中止に至った（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。小児患者の併合集団で認められた有害事象の大部分は、用量変更又は対症療法／支持療法のいずれも必要とせず、セルメチニブ投与中に回復した。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）を発現した 63 例のうち、39 例は回復し、24 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

血中クレアチンホスホキナーゼ増加：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が 38 例（76.0%）に認められた（表 45）。最大 CTCAE Grade の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の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。事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、セルメチニブの用量に変更なく回復した。CTCAE Grade 3 以上の事象は 3 例（6%）に、CTCAE Grade 4 の事象は 1 例（2.0%）（被験者番号 [redacted]）に認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 1 例（2.0%）（被験者番号 [redacted]）でのみ、セルメチニブの休薬後に減量に至った有害事象が認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値の有害事象である、CTCAE Grade 1 及び 2 の無症候性のクレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は、硫酸塩サブグループ（2/347 例［0.6%］）と比較して、小児患者の併合集団（63/74 例［85.1%］）で高かったが（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）、小児では稀ではない。CPK 値は、身体活動後に一過性に上昇することが知られている。CPK 上昇の程度は、身体活動の種類及び継続時間に依存し、日常的に身体活動を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 CPK 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は筋肉痛又は筋力低下等の筋肉の有害事象を伴っていなかったが、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。

2.7.4.2.2.5.2　筋事象

小児患者の併合集団

小児患者の併合集団では、筋事象（サブグループ化事象）の有害事象が 11/74 例（14.9%）に認められた（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（10 例［13.5%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 1 例（1.4%）で認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。筋事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 365.0 日、持続期間の中央値は 29.0 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

小児患者の併合集団では、筋事象（サブグループ化事象）を発現した 11 例のうち、1 例がセルメチニブの休薬に至り、1 例がセルメチニブの投与中止に至った。筋事象（サブグループ化事象）を発現した 11 例全例が回復した（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

筋事象（サブグループ化事象）の発現割合は、硫酸塩サブグループ（9/79 例［11.4%］）と小児患者の併合集団（11/74 例［14.9%］）で同程度であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。これは、成人癌患者の年齢が高いこと、及びその併存疾患に起因する可能性がある。

小児患者の併合集団では、筋肉痛の 1 例のみがセルメチニブの投与中止に至った（被験者番号[redacted]、SPRINT 試験第 I 相パート）。当該患者は合計 500 日間のセルメチニブ 30 mg/m^2 BID 投与を受けた。クレアチンホスホキナーゼ増加の CTCAE Grade の重症度の変動が複数回認められ、休薬により管理された。Day 156 に発現した CTCAE Grade 1 の筋肉痛を除いて、全て無症候性であった。本事象は、8 日間持続し、治験担当医師によりセルメチニブとの関連の可能性があると判断された。患者からは、腕立て伏せをしたためであったと報告された。この筋肉痛（CTCAE Grade 1）及び疲労（CTCAE Grade 2）の有害事象により、Day 500 にセルメチニブの投与中止に至った。いずれの事象も無処置で回復した。

6 例で、クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋肉痛が併発（いずれかの事象の 30 日以内の発現であり、筋肉痛が報告された時点で継続中）した。

- 被験者番号[redacted]（20 mg/m^2 BID）に CTCAE Grade 1 の筋肉痛が、CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加と合計 6 日間併発した。いずれの事象も対症療法又は用量変更を必要とせず回復し、治験担当医師により、重いバックパックを持っていたこと及びセルメチニブとの関連性ありと判断された。
- 被験者番号[redacted]（20 mg/m^2 BID）に 2 件の CTCAE Grade 1 の筋肉痛が、継続中の血中クレアチンホスホキナーゼ増加と併発した。治験担当医師により、いずれの筋肉痛もセルメチニブとの関連性はなしと判断された。いずれの事象も用量変更なく回復し、対症療法は 2 件中 1 件に実施された。
- 被験者番号[redacted]（30 mg/m^2 BID）では、試験期間中に 2 件の筋力低下が報告された。
  - 1 件目の筋力低下は CTCAE Grade 1 であり、2 件目は CTCAE Grade 3 であったが CTCAE Grade 1 に改善した。いずれの事象も治験担当医師により L4～L5 の椎間板脱出に起因すると判断され、2 件目の発現でのみ支持療法及び休薬を必要とした。
  - 患者は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加と 5 件の筋肉痛（CTCAE Grade 1 が 4 件及び CTCAE Grade 2 が 1 件）が併発した。5 件の筋肉痛は全て対症療法又は用量変更を必要とせず回復した。
- 被験者番号[redacted]（30 mg/m^2 BID）に、CTCAE Grade 1 及び 2 の筋肉痛が各 1 件、継続中の血中クレアチンホスホキナーゼ増加と併発した。1 件目の筋肉痛（CTCAE Grade 1）は CTCAE Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加と併発し、セルメチニブ及び腕立て伏せと関連性があり、休薬後に減量に至った。2 件目の筋肉痛（CTCAE Grade 2）は、CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加と 37 日間併発した。CTCAE Grade 2 の筋肉痛により、セルメチニブの投与は中止された。治験担当医師は、いずれの事象もセルメチニブとの関連性ありと判断した。
- 被験者番号[redacted]（30 mg/m^2 BID）に、3 件の CTCAE Grade 1 の筋肉痛が発現した。これらのうち 1 件のみが継続中の CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加と 61 日間併発した。これらのうち 2 件は用量変更なく回復したが、2 件中 1 件は対症療

法を受けた。治験担当医師は、いずれの事象もセルメチニブとの関連性ありと判断した。

- 被験者番号 [redacted]（30 mg/m^2 BID）に、Day 171 に CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（26 日間持続）が、Day 280 に CTCAE Grade 1 の筋肉痛（26 日間持続）が発現した。しかし、これらは併発ではなかった。筋肉痛は、CTCAE Grade 1 の低カルシウム血症と合計 1 日間併発した。3 事象は全て対症療法又は用量変更を必要とせず回復し、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。

筋肉痛又は筋力低下と、クレアチンホスホキナーゼ増加との間に関連性は認められなかった。上記患者の全例で、血中クレアチンホスホキナーゼ増加を伴って筋肉痛又は筋力低下が併発した後、セルメチニブの投与期間中に他の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。しかし、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が記録された時点では、筋肉痛又は筋力低下は再発しなかった。

SPRINT 試験で認められた筋肉痛に関して、重いバックパックを背負うこと、椎間板脱出、及び腕立て伏せの交絡因子が認められた。筋力低下の事象に関して、L4/L5 椎間板脱出、並びに併存する症状である側弯症、四肢非対称、及び関節可動域低下の交絡因子が認められた。筋骨格痛に関して、重い物を持ち上げることが交絡因子として認められた。筋損傷を示唆する事象と関連する低カルシウム血症は認められなかった。

2.7.4.2.2.5.3 その他の事象

小児患者の併合集団で、その他の事象（サブグループ化事象）の有害事象は 19/74 例（25.7%）で認められた。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であり（18 例［24.3%］）、CTCAE Grade 3 の有害事象は 1 例（0.3%）で認められた。CTCAE Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。その他の事象（サブグループ化事象）の初回発現までの期間の中央値は 277.0 日、持続期間の中央値は 62.50 日であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

その他の事象（サブグループ化事象）を発現した 19 例のうち、1 例がセルメチニブの投与中止に至った。その他の事象（サブグループ化事象）を発現した 19 例のうち、15 例が回復し、4 例は転帰が未回復又は未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 4.1 を参照）。

その他の事象（サブグループ化事象）の有害事象の発現例数は、低カルシウム血症が要因であった。この臨床検査値の経時的な結果に傾向は認められなかった。SPRINT 試験では、臨床的に重要でない場合も基準値範囲外の臨床検査値が有害事象として報告された。

横紋筋融解症／ミオパチーの SMQ には急性腎障害（基本語）も含まれた。本事象は 1 例（被験者番号 [redacted]、SPRINT 試験第 II 相パート層 1）で pre-Cycle 8 に認められ、CTCAE Grade 3 の事象は重篤と判断された（入院に至った）。本事象は治験担当医師によりセルメチニブとの関連ありの可能性があると判断され、投与中止に至った。更に、対症療法を行い 148 日後に回復した。

- 被験者番号 [redacted] は、Day 223（0.6 年）に入院及びセルメチニブの投与中止に至った 4 件の重篤な有害事象を発現した。急性腎障害（2 件、CTCAE Grade 3 及び 2）、血中クレアチニン増加（2 件、CTCAE Grade 3 及び 4）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 8.3.2 項及び 8.3.3 項を参照）。これらの重篤な有害事象の発現前に、軽度の嘔吐、下痢、及び悪心が 2〜3 週間発現していた（全て CTCAE Grade 2）。当該患者は CTCAE Grade 3 の低カルシウム血症（重要な医学的事象）の重篤な有害事象も発現し

ていた。CTCAE Grade 4 の血中クレアチニン増加、CTCAE Grade 3 の急性腎障害、及び CTCAE Grade 3 の低カルシウム血症が併発した。急性腎障害に起因するものと判断された CTCAE Grade 3 及び 4 の血中クレアチニン増加を除いて、全ての重篤な有害事象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。

2.7.4.2.2.6　骨端軟骨異形成症

非臨床試験のデータに基づき、骨端軟骨異形成症がセルメチニブ投与の潜在的リスクとして確認されている。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は骨端軟骨異形成症の有害事象は認められなかった。

非臨床試験において、骨端軟骨異形成のリスクが認められた（毒性試験の概要文 2.6.6.9.5 項を参照）。Han Wistar 系ラットを用いた 3 カ月反復投与試験では、25 mg/m^2 BID を投与した臨床試験での曝露量の 11 倍以上の曝露量において、大腿脛骨関節に病理組織学的所見が認められた。多数の薬剤でげっ歯類の成長軟骨板の肥大化軟骨細胞数増加が認められており、この病的状態は「成長軟骨板（骨端軟骨）異形成」と呼ばれている（Brown et al 2005、Frazier et al 2007、Hall et al 2006）。遺伝子操作されたマウスモデルにより、MEK 阻害は肥大軟骨細胞の帯域拡大及び長骨における一次骨化中心形成遅延に関与していることが明らかにされている（Matsushita and Murakami 2012）。したがって、これらのモデルで認められた骨への影響はセルメチニブの主要な薬理作用に概ね一致するものといえる。ビニメチニブ及び血管新生阻害薬に関する公表データでは、非臨床試験において、休薬後に骨端軟骨異形成が回復することが報告されている（Glade Bender et al 2011、Hall et al 2006）。

ラットにおける骨端軟骨異形成は臨床試験での曝露量の 11 倍以上の曝露量で発現したものであるが、骨格の成長が未熟な患者では、セルメチニブの投与により、成長軟骨板に影響が生じる可能性がある。そのため、小児を対象としたセルメチニブ投与試験では、定期的な骨の成長評価及び骨端軟骨異形成症の兆候について患者のモニタリングを実施した。

骨端軟骨異形成症のリスクを確認するため、代替マーカーである身長を用いて成長軟骨板への影響を確認した。成長曲線は、小児の成長と全体的な健康状態を評価する最良のツールであり、潜在的な健康問題を示すことも可能である。近年採用された WHO の成長曲線（出生時から 5 歳までの小児対象）は、最適な環境で育った世界中の小児の大規模サンプルから作成された。これは、年齢及び性別による体重及び身長の実際の分布を表しており、医師が小児の成長を対照集団と比較することを可能にする（WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2006、de Onis et al 2007、Kuczmarski et al 2000）。

栄養又は環境問題等の出生後の因子、内分泌障害若しくは慢性疾患は、成長に影響を及ぼす可能性がある。成長曲線のみからでも多くの情報が得られる。遺伝的潜在能力の調整は、通常、体重と身長に同様の影響を及ぼす。内分泌疾患は、通常、体重よりも身長に影響を及ぼす。栄養の問題及び全身性疾患は、最初に体重に影響を及ぼし、その後は身長の伸びに影響を及ぼす可能性がある。セルメチニブが小児の成長軟骨板に影響を及ぼすと、身長と成長曲線にも影響を及ぼすという仮説を立てた。この仮説を検証するため、小児患者の併合集団の身長と Natural history study（外部対照）の患者との比較を実施した。

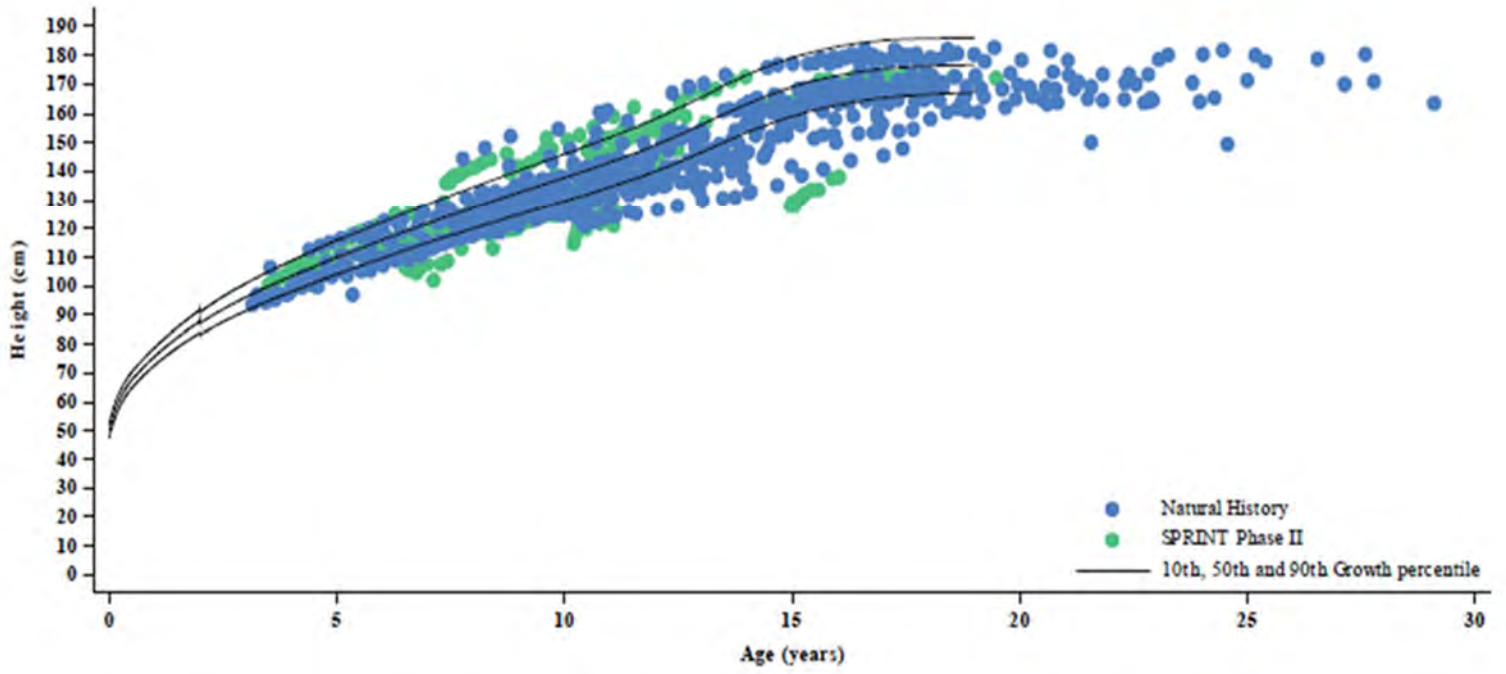
Natural history study は、NCI POB が実施したプロスペクテクティブな研究であり、NF1 の臨床診断を受けた又は *NF1* 変異が確認されている小児及び成人患者を対象としている。本試験の目的は、NF1 関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析すること、並びに NF1 関連病態の生物学的特性について理解を深めることであった。Natural history study の一部の患者は、臨床試験において治験薬（セルメチニブを含む）の投与を受けていた。Natural history study

の詳細は、臨床概要 2.7.3.1.2.2 項を参照されたい。Natural history study のデータは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価項目である PN の増殖率及び PFS の外部対照として使用され、成長曲線の評価においては、小児患者の身長及び成長曲線へのセルメチニブの影響を評価するために、小児患者の併合集団との比較対照集団として使用された。

SPRINT 試験第 I 相パートの治験実施計画書では、身長、体重、BSA は、pre-Cycle 4、6、11 及びその後は 6 サイクル毎（pre-Cycle 17、23、29 等）に記録したが、SPRINT 試験第 II 相パート層の 1 の治験実施計画書では、pre-Cycle 5、9、13、17、21、25 及びその後は 6 サイクル毎（pre-Cycle 31、37、43 等）に記録した。これらのデータセットを用いて小児患者の併合集団の測定値をプロットし、Natural history study の患者の測定値を対照集団として重ねてプロットした。Natural history study の 9 例はセルメチニブの投与を受けており、これらの患者は本解析では適切に打ち切られた。

身長（cm）と年齢（歳）の関連性を図 1、図 2、図 3 及び図 4 に示す。図中の点は、それぞれの試験における個々の測定値を示している。以下の図では、Natural history study からの年齢を一致させたデータ（青）、SPRINT 試験第 I 相パートの個々の用量（20 mg/m^2 BID、25 mg/m^2 BID、及び 30 mg/m^2 BID）のデータ（凡例に示す色を使用）、又は SPRINT 試験第 II 相パート層 1（25 mg/m^2 BID）のデータ（緑）を示す。黒線は、WHO の成長曲線の 10、50、及び 90%分位点値を示す。Natural history study の後 SPRINT 試験に組み入れられた患者については、いずれか 1 つの試験で集計した。この場合、SPRINT 試験への組入れ前は、Natural history study に含め、SPRINT 試験への組入れ後は、SPRINT 試験の投与群に含めた。

図 1　　男性患者における成長の実測値及び予測値の関係：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



NH = Natural History.

30 patients are presented in this plot for SPRINT and 56 patients for Natural History.

Black lines represent 10th, 50th and 90th growth percentile (sourced from World Health Organization site): Data is reported in days for 0-5 year old, while data is reported in months for 5-19 years old. Growth data is converted to years: days/365.25 or　months/12. Height is measured lying down between age 0-2 years and standing up thereafter.

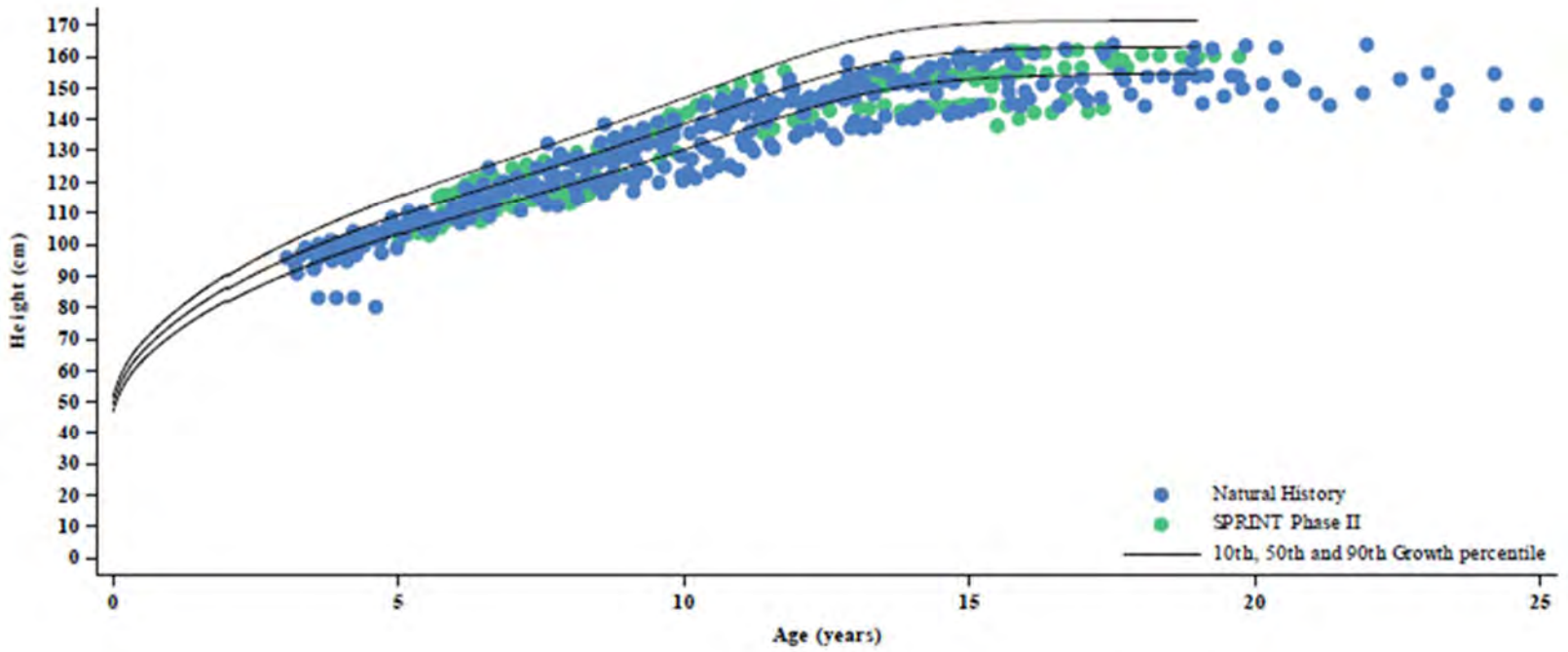
SPRINT: Age is collected at the time of informed consent and is derived at each later assessment.　NH: Age is reported at each assessment.

There is a discontinuity in the centile curves at age 2 years when height changes from measured laying down to measured standing up.

SPRINT Data cut-off 29th June 2018 and Natural History data as of 19th Feb 2019 (Imaging data)

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 01 の Figure IEMT001a から引用

図 2　　女性患者における成長の実測値及び予測値の関係：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



NH = Natural History.

20 patients are presented in this plot for SPRINT and 36 patients for Natural History.

Black lines represent 10th, 50th and 90th growth percentile (sourced from World Health Organization site): Data is reported in days for 0-5 year old, while data is reported in months for 5-19 years old. Growth data is converted to years: days/365.25 or　months/12. Height is measured lying down between age 0-2 years and standing up thereafter.

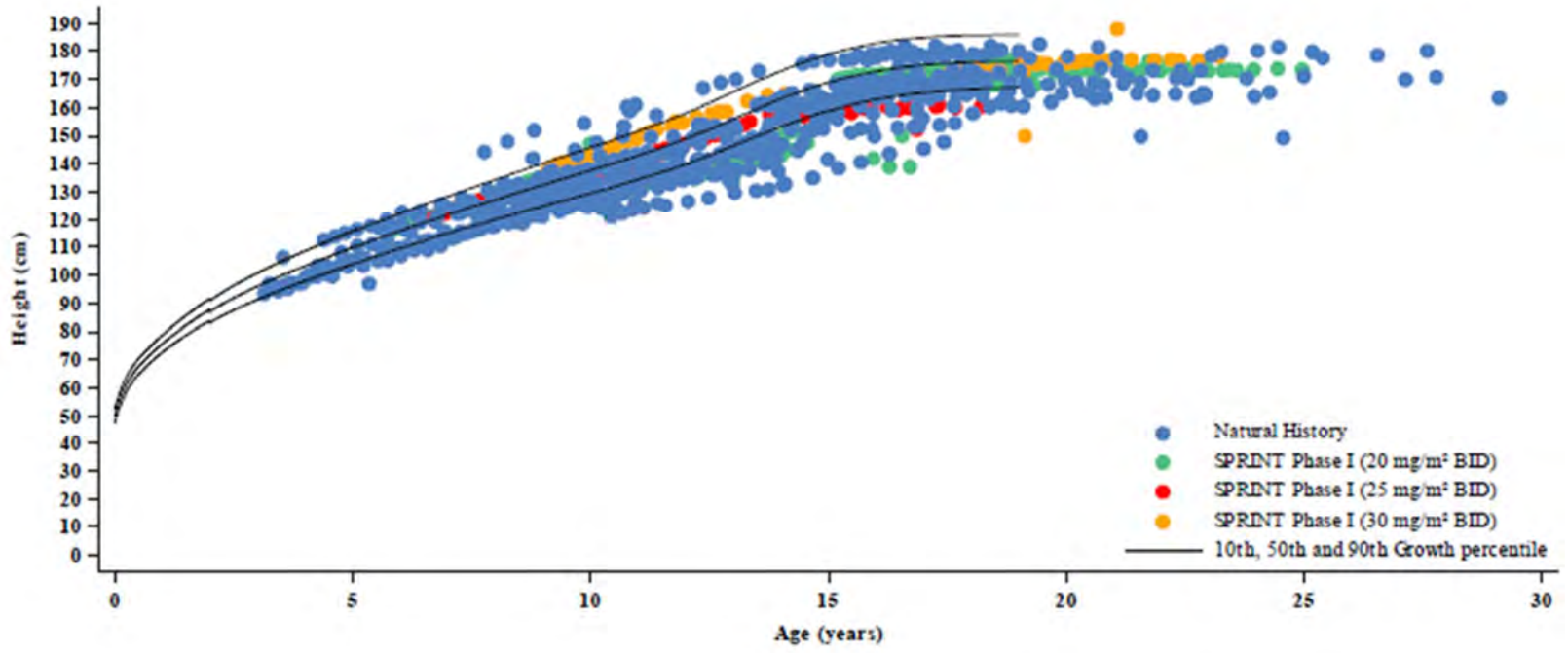
SPRINT: Age is collected at the time of informed consent and is derived at each later assessment.　NH: Age is reported at each assessment.

There is a discontinuity in the centile curves at age 2 years when height changes from measured laying down to measured standing up.

SPRINT Data cut-off 29th June 2018 and Natural History data as of 19th Feb 2019 (Imaging data)

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 01 の Figure IEMT001b から引用

図 3　　男性患者における成長の実測値及び予測値の関係：Natural history study（年齢を一致させたコホート）及び用量別の SPRINT 試験第 I 相パート



NH = Natural History.

13 patients are presented in this plot for SPRINT and 56 patients for Natural History.

Black lines represent 10th, 50th and 90th growth percentile (sourced from World Health Organization site): Data is reported in days for 0-5 year old, while data is reported in months for 5-19 years old. Growth data is converted to years: days/365.25 or　months/12. Height is measured lying down between age 0-2 years and standing up thereafter.

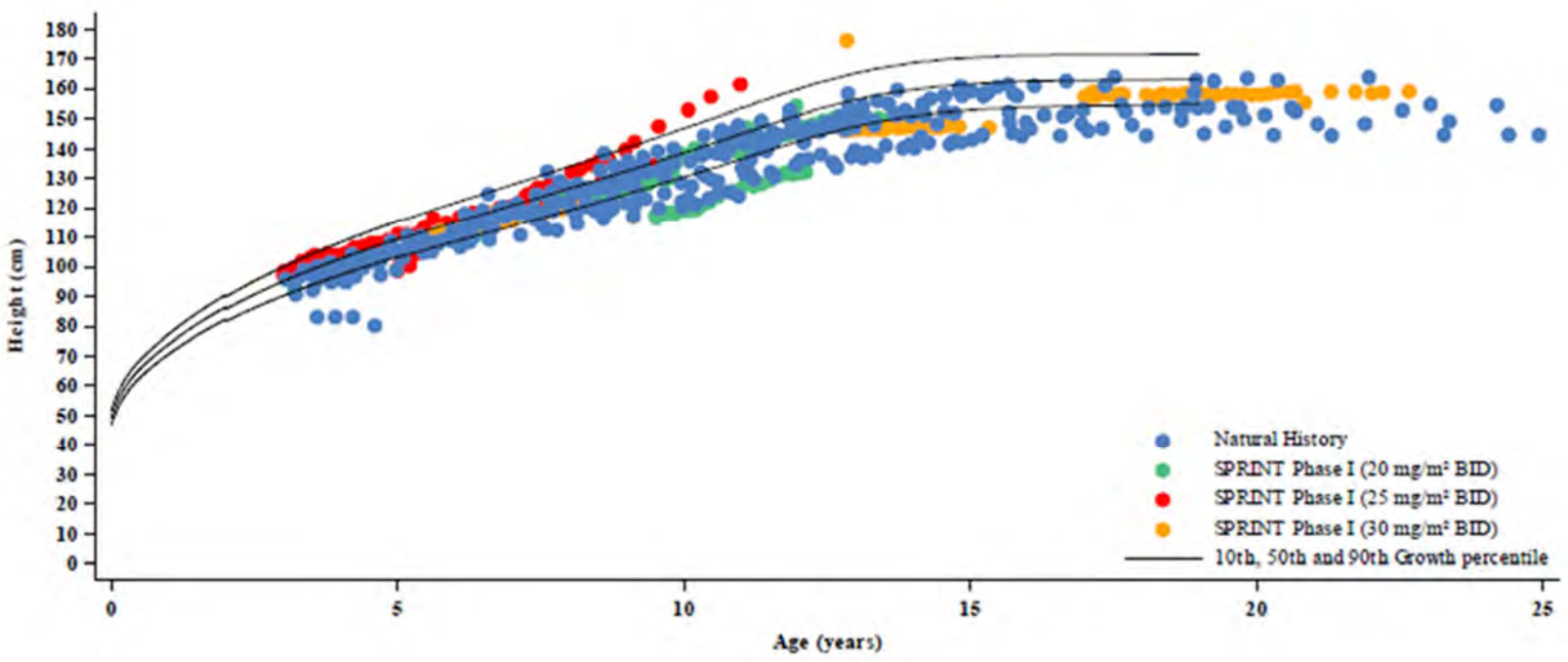
SPRINT: Age is collected at the time of informed consent and is derived at each later assessment.　NH: Age is reported at each assessment.

There is a discontinuity in the centile curves at age 2 years when height changes from measured laying down to measured standing up.

SPRINT Data cut-off 29th June 2018 and Natural History data as of 19th Feb 2019 (Imaging data)

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 01 の Figure IEMT001g から引用

図 4　　女性患者における成長の実測値及び予測値の関係：Natural history study（年齢を一致させたコホート）及び用量別の SPRINT 試験第 I 相パート



NH = Natural History.

11 patients are presented in this plot for SPRINT and 36 patients for Natural History.

Black lines represent 10th, 50th and 90th growth percentile (sourced from World Health Organization site): Data is reported in days for 0-5 year old, while data is reported in months for 5-19 years old. Growth data is converted to years: days/365.25 or　months/12. Height is measured lying down between age 0-2 years and standing up thereafter.

SPRINT: Age is collected at the time of informed consent and is derived at each later assessment.　NH: Age is reported at each assessment.

There is a discontinuity in the centile curves at age 2 years when height changes from measured laying down to measured standing up.

SPRINT Data cut-off 29th June 2018 and Natural History data as of 19th Feb 2019 (Imaging data)

Source: 第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 01 の Figure IEMT001h から引用

データに基づいて、セルメチニブは SPRINT 試験に組み入れられた患者の骨格の成長に悪影響を及ぼさないと考えられた。小児患者の併合集団では、セルメチニブへの総曝露期間の中央値は 855.5 日（28.1 カ月）、実際の曝露期間の中央値は 777.8 日（25.6 カ月）であった。実際の曝露期間の最大値は 5.5 年（1,995 日、66 カ月）であった（2.7.4.1.2.1 項を参照）。本データは、SPRINT 試験第 I 相パートで CTEP により NCI 主導で実施した独立したデータ解析を裏付けるものである（Dombi et al 2016）。

2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明

SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、試験期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に以下の事象を発現した患者を対象に、電子（プログラム）及び手書きの情報より、安全性に関する叙述が作成された。

- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- 原疾患による死亡
- 治験薬の早期投与中止
- 試験の早期中止
- その他の重要な有害事象
- CTCAE Grade 3 以上の注目すべき有害事象

いずれかに合致する有害事象が発現した患者 1 例に対して 1 つの安全性に関する叙述を作成し、上記の一覧にある全ての関連する事象を含めた。患者の安全性に関する叙述は、上記の階層的な順序で該当する項に記載した（例：患者に重篤な有害事象が発現し、有害事象により治験薬の投与中止に至った場合、その叙述は重篤な有害事象の項にのみ記載した）。

患者の安全性に関する叙述は、SPRINT 試験第 I 相パート及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に示す。90DSU 期間に報告された SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者の安全性の叙述は、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report に示す。本申請資料に含まれるその他の全ての試験については、個々の治験総括報告書に叙述が含まれている。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

セルメチニブ投与期間中に血液学的検査及び血液生化学検査値の変化が認められた。これらの変化は、患者への臨床的に重要なリスクを特定するために、治験担当医師により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と併せて評価した。

臨床検査値の変化について、事象の発現までの期間又は臨床経過のパターンは特定されなかった。ヘモグロビン減少、血中クレアチニン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高リン酸塩血症、低アルブミン血症、及びカルシウム・リン積増加を除いた、臨床検査値のその他の変化は、セルメチニブの副作用として特定されず、臨床上問題となるとは考えられなかった。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、基準値範囲外の臨床検査値が有害事象として報告されるのに対し、アストラゼネカ社が実施した試験では、臨床症状と関連する場合、治験担当医師が臨床的に重要な事象と判断した場合、又は重篤性の基準を満たした場合のみ基準値範囲外の臨床検査値が有害事象として報告された。したがって、小児患者の併合集団では、全ての臨床検査値の事象発現率（100 人・年あたり）が成人患者の単独投与併合集団よりも概して高かった。

2.7.4.3.1 血液学的検査

本項では、血液学的検査の臨床評価に加えて、血液およびリンパ系障害又は臨床検査（器官別大分類）に含まれる有害事象を報告する（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.1 を参照）。

骨髄に対する影響に関する注目すべき有害事象は、2.7.4.2.2.2 項を参照されたい。

2.7.4.3.1.1 血液学的検査項目のベースラインからの経時的変化

2.7.4.3.1.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団で認められた主要な血液学的検査項目の投与期間中の最大 CTCAE Grade を表 46 に、ベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化を表 47 に示す。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はヘモグロビン（低値）であり、全体で、28.6%（14/49 例）がベースラインから 1 段階悪化、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。次に多くみられた CTCAE Grade 変化は好中球（低値）であり（33.3%［16/48 例］）、全体で、10.4%（5/48 例）がベースラインから 1 段階悪化、18.8%（9/48 例）がベースラインから 2 段階悪化、4.2%（2/48 例）がベースラインから 3 段階悪化した。いずれの検査項目でもベースラインから CTCAE Grade が 4 段階変化した患者はみられず、CTCAE Grade が 3 段階変化したのはいずれの検査項目も 4.2%以下であった（表 47 及び表 50）。90DSU（DCO：2019 年 3 月 29 日）期間中に主要な血液学的検査値に変化が認められた SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者はほとんどいなかった。主要な血液学的検査値に関連して、90DSU 期間中に新たに CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値が認められた患者はおらず、CTCAE Grade 0 から CTCAE Grade 2 への好中球（低値）の 2 段階の悪化は 1 例のみで認められた。

小児患者の併合集団では、最も多くみられた CTCAE Grade 変化は好中球（低値）であり（41.7%［30/72 例］）、全体で、13.9%（10/72 例）がベースラインから 1 段階悪化、23.6%（17/72 例）がベースラインから 2 段階悪化、4.2%（3/72 例）がベースラインから 3 段階悪化した。次に多くみられた CTCAE Grade 変化はヘモグロビン（低値）であり（39.7%［29/73 例］）、全体で、31.5%（23/73 例）がベースラインから 1 段階悪化、2.7%（2/73 例）がベースラインから 2 段階悪化、2.7%（2/73 例）がベースラインから 3 段階悪化した。いずれの検査項目でもベースラインから CTCAE Grade が 4 段階変化した患者はみられず、CTCAE Grade が 3 段階変化したのはいずれの検査項目も 4.2%以下であった（表 47 及び表 50）。

セルメチニブ投与中に、血小板、好中球、及び白血球の中央値のベースラインからの減少が認められた患者の大部分は、CTCAE Grade の変化がない又は 1 段階の変化であった。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、臨床的な処置をほとんど必要とせず、臨床的に重要な続発症は認められなかった。これまでに、感染関連や出血関連の事象にかかわる血液学的検査値の減少は認められていない。ヘモグロビン減少はセルメチニブの副作用とした（2.7.4.2.1.3 項を参照）。

表 46　　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値に関する事象の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：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）

Laboratory parameter	Evaluable patients [a]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [b]				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SPRINT Phase II Stratum 1: 25 mg/m^2 BID (N=50)						
Haemoglobin (Low)	49 (98.0)	29 (59.2)	15 (30.6)	3 (6.1)	2 (4.1)	0
Neutrophils (Low)	49 (98.0)	33 (67.3)	5 (10.2)	9 (18.4)	2 (4.1)	0
Lymphocytes (Low)	49 (98.0)	38 (77.6)	8 (16.3)	2 (4.1)	1 (2.0)	0
Platelets (Low)	49 (98.0)	44 (89.8)	5 (10.2)	0	0	0
Paediatric pool: All Doses (N=74)						
Haemoglobin (Low)	73 (98.6)	43 (58.9)	25 (34.2)	3 (4.1)	2 (2.7)	0
Neutrophils (Low)	73 (98.6)	43 (58.9)	8 (11.0)	19 (26.0)	3 (4.1)	0
Lymphocytes (Low)	73 (98.6)	48 (65.8)	21 (28.8)	3 (4.1)	1 (1.4)	0
Platelets (Low)	73 (98.6)	66 (90.4)	7 (9.6)	0	0	0

[a] Patients with at least 1 on treatment value, were used for calculation of percentages.

[b] Derived from laboratory assessments between first dose of selumetinib and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib, and is the maximum CTCAE grade (Low/High).

Patients with no Low/High graded assessments during treatment were excluded.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.9.1 から引用

表 47　　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SPRINT Phase II Stratum 1: 25 mg/m^2 BID (N=50)							
Haemoglobin (Low)	0	45 (91.8)	28 (57.1)	13 (26.5)	2 (4.1)	2 (4.1)	0
	1	4 (8.2)	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	29 (59.2)	15 (30.6)	3 (6.1)	2 (4.1)	0
Neutrophils (Low)	0	48 (100)	32 (66.7)	5 (10.4)	9 (18.8)	2 (4.2)	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	48 (100)	32 (66.7)	5 (10.4)	9 (18.8)	2 (4.2)	0
Lymphocytes (Low)	0	45 (91.8)	35 (71.4)	7 (14.3)	2 (4.1)	1 (2.0)	0
	1	3 (6.1)	2 (4.1)	1 (2.0)	0	0	0
	2	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	38 (77.6)	8 (16.3)	2 (4.1)	1 (2.0)	0
Platelets (Low)	0	49 (100)	44 (89.8)	5 (10.2)	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	44 (89.8)	5 (10.2)	0	0	0

表 47　　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Paediatric pool: All Doses (N=74)							
Haemoglobin (Low)	0	67 (91.8)	41 (56.2)	22 (30.1)	2 (2.7)	2 (2.7)	0
	1	6 (8.2)	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.4)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	73 (100)	43 (58.9)	25 (34.2)	3 (4.1)	2 (2.7)	0
Neutrophils (Low)	0	70 (97.2)	42 (58.3)	8 (11.1)	17 (23.6)	3 (4.2)	0
	1	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	72 (100)	42 (58.3)	8 (11.1)	19 (26.4)	3 (4.2)	0
Lymphocytes (Low)	0	68 (93.2)	45 (61.6)	19 (26.0)	3 (4.1)	1 (1.4)	0
	1	4 (5.5)	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0
	2	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	73 (100)	48 (65.8)	21 (28.8)	3 (4.1)	1 (1.4)	0
Platelets (Low)	0	73 (100)	66 (90.4)	7 (9.6)	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	73 (100)	66 (90.4)	7 (9.6)	0	0	0

[a] Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of selumetinib.

[b] Patients with a baseline value and at least 1 on treatment value.　Percentages have been calculated using the number of patients with a baseline value and a post baseline value.

[c] Derived from laboratory assessments between the start of treatment and 30 days following the date of last dose of selumetinib and is the maximum CTCAE grade.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.7.1 から引用

2.7.4.3.1.1.2 成人患者の単独投与併合集団

成人患者を対象とした単独投与試験全体で、血液学的検査値のベースラインからの経時的な変化は概ね小さく、臨床的に重要ではないと考えられた（詳細は各試験の治験総括報告書を参照）。

成人患者の単独投与併合集団で認められた主要な血液学的検査項目の投与期間中の最大CTCAE Grade を表 48 に、ベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化を表 49 に示す。

硫酸塩サブグループでは、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はヘモグロビン（低値）であり（38.2%［29/76 例］）（表 51）、全体で、30.3%（23/76 例）がベースラインから 1 段階悪化、7.9%（6/76 例）がベースラインから 2 段階悪化した（表 49）。次に多くみられた CTCAE Grade 変化はリンパ球（低値）であり（34.5%［20/58 例］）（表 51）、全体で、24.1%（14/58 例）がベースラインから 1 段階悪化、5.2%（3/58 例）がベースラインから 2 段階悪化、5.2%（3/58 例）がベースラインから 1 段階改善した。いずれの検査項目でもベースラインから CTCAE Grade が 3 段階又は 4 段階変化した患者はみられなかった（表 49 及び表 51）。

遊離塩基サブグループでは、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はヘモグロビン（低値）であり（43.5%［114/262 例］）（表 51）、全体で、37.4%（98/262 例）がベースラインから 1 段階悪化、4.2%（11/262 例）がベースラインから 2 段階悪化、1.9%（5/262 例）がベースラインから 1 段階改善した（表 49）。次に多くみられた CTCAE Grade 変化はリンパ球（低値）であり（33.6%［46/137 例］）（表 51）、全体で、13.1%（18/137 例）がベースラインから 1 段階悪化、6.6%（9/137 例）がベースラインから 2 段階悪化、2.2%（3/137 例）がベースラインから 3 段階悪化した。また、8.8%（12/137 例）がベースラインから 1 段階改善、2.9%（4/137 例）がベースラインから 2 段階改善した。好中球（低値）の CTCAE Grade が 4 段階変化した 1 例（0.4%）を除き、いずれの検査項目でも CTCAE Grade が 4 段階変化した患者はみられなかった（表 49 及び表 51）。

表 48　　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Evaluable patients [a]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [b]				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)						
Haemoglobin (Low)	76 (96.2)	20 (26.3)	39 (51.3)	12 (15.8)	5 (6.6)	0
Neutrophils (Low)	59 (74.7)	56 (94.9)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0
Lymphocytes (Low)	59 (74.7)	36 (61.0)	13 (22.0)	7 (11.9)	3 (5.1)	0
Platelets (Low)	76 (96.2)	63 (82.9)	13 (17.1)	0	0	0
Adult monotherapy pool (N=347)						
Haemoglobin (Low)	338 (97.4)	78 (23.1)	193 (57.1)	58 (17.2)	9 (2.7)	0
Neutrophils (Low)	306 (88.2)	292 (95.4)	7 (2.3)	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
Lymphocytes (Low)	199 (57.3)	131 (65.8)	31 (15.6)	24 (12.1)	12 (6.0)	1 (0.5)
Platelets (Low)	338 (97.4)	280 (82.8)	57 (16.9)	0	0	1 (0.3)

[a] Patients with at least 1on treatment value, were used for calculation of percentages.

[b] Derived from laboratory assessments between first dose of selumetinib and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib, and is the maximum CTCAE grade (Low/High).

Patients with no Low/High graded assessments during treatment were excluded.

CTCAE version 4.03.

CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.9.2 から引用

表 49　　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)							
Haemoglobin (Low)	0	37 (48.7)	20 (26.3)	14 (18.4)	3 (3.9)	0	0
	1	35 (46.1)	0	25 (32.9)	7 (9.2)	3 (3.9)	0
	2	4 (5.3)	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	76 (100)	20 (26.3)	39 (51.3)	12 (15.8)	5 (6.6)	0
Neutrophils (Low)	0	58 (98.3)	55 (93.2)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	59 (100)	56 (94.9)	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0
Lymphocytes (Low)	0	46 (79.3)	35 (60.3)	8 (13.8)	3 (5.2)	0	0
	1	6 (10.3)	1 (1.7)	2 (3.4)	3 (5.2)	0	0
	2	6 (10.3)	0	2 (3.4)	1 (1.7)	3 (5.2)	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	58 (100)	36 (62.1)	12 (20.7)	7 (12.1)	3 (5.2)	0
Platelets (Low)	0	73 (96.1)	63 (82.9)	10 (13.2)	0	0	0
	1	3 (3.9)	0	3 (3.9)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	76 (100)	63 (82.9)	13 (17.1)	0	0	0

表 49　　セルメチニブ投与期間における主要な血液学的検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Free base sub-group 100 mg BID (N=268)							
Haemoglobin (Low)	0	132 (50.4)	55 (21.0)	68 (26.0)	9 (3.4)	0	0
	1	117 (44.7)	3 (1.1)	84 (32.1)	28 (10.7)	2 (0.8)	0
	2	13 (5.0)	0	2 (0.8)	9 (3.4)	2 (0.8)	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	262 (100)	58 (22.1)	154 (58.8)	46 (17.6)	4 (1.5)	
Neutrophils (Low)	0	244 (100)	233 (95.5)	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	244 (100)	233 (95.5)	5 (2.0)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
Lymphocytes (Low)	0	103 (75.2)	82 (59.9)	10 (7.3)	8 (5.8)	3 (2.2)	0
	1	15 (10.9)	7 (5.1)	4 (2.9)	4 (2.9)	0	0
	2	15 (10.9)	4 (2.9)	3 (2.2)	3 (2.2)	4 (2.9)	1 (0.7)
	3	4 (2.9)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	137 (100)	93 (67.9)	17 (12.4)	17 (12.4)	9 (6.6)	1 (0.7)
Platelets (Low)	0	251 (95.8)	216 (82.4)	34 (13.0)	0	0	1 (0.4)
	1	11 (4.2)	1 (0.4)	10 (3.8)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	262 (100)	217 (82.8)	44 (16.8)	0	0	1 (0.4)

[a] Baseline was defined as the last result obtained prior to the start of selumetinib.

[b] Patients with a baseline value and at least one on treatment value.　Percentages have been calculated using the number of patients with a baseline value and a post baseline value.

[c] Derived from Lab assessments between the start of treatment and 30 days following the date of last dose of selumetinib and is the maximum CTCAE grade.

CTCAE version 4.03.

CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISS　Integrated Summary of Safety.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.7.2 から引用

2.7.4.3.1.2 個々の血液学的検査項目の変化

CTCAE Grade は、臨床検査値及び CTCAE Version 4.03 の要件のみに基づいて割り当てる（すなわち、該当する場合、CTCAE Grade は臨床検査値が ULN 又は LLN 内であることを反映している）。CTCAE Grade の臨床評価は考慮されていない。

2.7.4.3.1.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

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、主要な血液学的検査値である好中球（低値）、リンパ球（低値）、血小板（低値）、及びヘモグロビン（低値）について、評価可能な患者の大部分は、投与期間中の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 であった（表 46）。主な CTCAE Grade 変化は、ヘモグロビン（低値）及び好中球（低値）であった。しかし、全体のエビデンスでは、ヘモグロビン減少とは異なり、好中球（低値）の中央値はベースラインから減少傾向を示していなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Figure 2.7.4.4.7.1 を参照）。全ての主要な血液学的検査値について、CTCAE Grade が変化した患者の大部分は 1 段階の変化であった（表 47 及び表 50）。個々の検査値についての詳細を以下に示す。

好中球（低値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中の好中球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 67.3%、CTCAE Grade 1 が 10.2%、CTCAE Grade 2 が 18.4%、CTCAE Grade 3 が 4.1%であった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中の好中球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 58.9%、CTCAE Grade 1 が 11.0%、CTCAE Grade 2 が 26.0%、CTCAE Grade 3 が 4.1%であった（表 46）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 16/48 例（33.3%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。5 例（10.4%）が 1 段階悪化、9 例（18.8%）が 2 段階悪化、2 例（4.2%）が 3 段階悪化した。CTCAE Grade が 4 段階悪化した患者は認められなかった。小児患者の併合集団では、評価可能例の 30/72 例（41.7%）に CTCAE Grade の悪化が認められた。10 例（13.9%）が 1 段階悪化、17 例（23.6%）が 2 段階悪化、3 例（4.2%）が 3 段階悪化した（表 47 及び表 50）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は小児患者の併合集団では、血液およびリンパ系障害（器官別大分類）の好中球減少症の有害事象は認められず、臨床検査（器官別大分類）の好中球数減少の有害事象の発現割合は低かった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、好中球数減少が 16 例（32.0%）で認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。CTCAE Grade 3 の好中球数減少は 1 例（2.0%）のみで認められた。小児患者の併合集団では、好中球数減少が 30 例（40.5%）で認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。CTCAE Grade 3 の好中球数減少は 2 例（2.7%）で認められた（1 例は SPRINT 試験第 I 相パートの 20 mg/m^2 BID 群）（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の好中球数減少を発現した 15/16 例（及び小児患者の併合集団の 29/30 例）は投与期間中に回復した（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.8.1 を参照）。全ての得られたデータの好中球数減少は投与期間中に併用治療を必要とせず回復し、セルメチニブの投与中止、減量、又は休薬に至った事象はなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.9.1 を参照）。

好中球のベースラインからの経時的な変化量の box plot は、SPRINT 試験の各治験総括報告書に示す（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.3.7.1.4.12 及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 11.3.7.1.4.12 を参照）。小児患者の併合集団における好中

球絶対数のベースライン値と投与期間中の最小値を比較した散布図については第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Figure 2.7.4.4.7.1 を参照されたい。

リンパ球（低値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中のリンパ球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 77.6%、CTCAE Grade 1 が 16.3%、CTCAE Grade 2 が 4.1%、CTCAE Grade 3 が 2.0%であった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中のリンパ球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 65.8%、CTCAE Grade 1 が 28.8%、CTCAE Grade 2 が 4.1%、CTCAE Grade 3 が 1.4%であった（表 46）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 10/49 例（20.4%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。7 例（14.3%）が 1 段階悪化、2 例（4.1%）が 2 段階悪化、1 例（2.0%）が 3 段階悪化した。3 例はリンパ球数が改善した（2 例が 1 段階改善、1 例が 2 段階改善）。小児患者の併合集団では、評価可能例の 23/73 例（31.5%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。19 例（26.0%）が 1 段階悪化、3 例（4.1%）が 2 段階悪化、1 例（1.4%）が 3 段階悪化した。3 例はリンパ球数が改善した（2 例が 1 段階改善、1 例が 2 段階改善）（表 47 及び表 50）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は小児患者の併合集団では、血液およびリンパ系障害（器官別大分類）のリンパ球減少症の有害事象は認められず、臨床検査（器官別大分類）のリンパ球数減少の有害事象の発現割合は低かった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、リンパ球数減少が 10 例（20.0%）で認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。CTCAE Grade 3 のリンパ球数減少は 1 例（2.0%）のみで認められた。小児患者の併合集団では、リンパ球数減少が 26 例（35.1%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。CTCAE Grade 3 のリンパ球数減少は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 1 例（1.4%）のみで認められた（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のリンパ球数減少を発現した 9/10 例は回復した（8 例は投与期間中に回復、1 例は追跡調査期間中に回復）。小児患者の併合集団では、23/26 例が回復した（22 例は投与期間中に回復、1 例は追跡調査期間中に回復）（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.8.1 を参照）。全ての得られたデータのリンパ球数減少は投与期間中に回復し（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 1 例は本事象に対する治療を受けた）、セルメチニブの投与中止、減量、又は休薬に至った事象はなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.9.1 を参照）。

ヘモグロビン（低値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中のヘモグロビン（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 59.2%、CTCAE Grade 1 が 30.6%、CTCAE Grade 2 が 6.1%、CTCAE Grade 3 が 4.1%であった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中のヘモグロビン（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 58.9%、CTCAE Grade 1 が 34.2%、CTCAE Grade 2 が 4.1%、CTCAE Grade 3 が 2.7%であった（表 46）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 18/49 例（36.7%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。14 例（28.6%）が 1 段階悪化、2 例（4.1%）が 2 段階悪化、2 例（4.1%）が 3 段階悪化した。1 例はヘモグロビンが改善した（CTCAE Grade 1 から CTCAE Grade 0 へ 1 段階改善）。小児患者の併合集団では、評価可能例の 27/73 例（37.0%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。23 例（31.5%）が 1 段階悪化、2 例（2.7%）が 2 段階悪化、2 例（2.7%）

が 3 段階悪化した。2 例はヘモグロビンが改善した（いずれも CTCAE Grade 1 から CTCAE Grade 0 へ 1 段階改善）（表 47 及び表 50）。

臨床検査（器官別大分類）のヘモグロビン減少の有害事象は認められなかったが、血液およびリンパ系障害（器官別大分類）の貧血の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、貧血が 21 例（42.0%）で認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。CTCAE Grade 3 の貧血は 2 例（4.0%）のみで認められた。小児患者の併合集団では、貧血が 33 例（44.6%）で認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。CTCAE Grade 3 の貧血は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 2 例（2.7%）のみであった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 のヘモグロビン減少を発現した 18/21 例は回復した（16 例は投与期間中に回復、2 例は追跡調査期間後に回復）。小児患者の併合集団では、貧血を発現した 30/33 例は回復した（27 例は投与期間中に回復、3 例は追跡調査期間後に回復）（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.8.1 を参照）。全ての得られたデータのヘモグロビン減少は投与期間中に回復し（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 2 例が本事象に対する治療を受け、1 例はセルメチニブの休薬に至った）、セルメチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった。小児患者の併合集団で、治療を要する又はセルメチニブの休薬に至った追加の患者は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.9.1 を参照）。

ヘモグロビンのベースラインからの経時的な変化量の box plot を、SPRINT 試験の各治験総括報告書に示す（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11.3.7.1.4.3 及び SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 11.3.7.1.4.3 を参照）。小児患者の併合集団におけるヘモグロビンのベースライン値と投与期間中の最小値を比較した散布図については第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Figure 2.7.4.4.5.1 を参照されたい。

血小板（低値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中の血小板（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 89.8%、CTCAE Grade 1 が 10.2%であった。投与期間中に CTCAE Grade 2 以上の事象は認められなかった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中の血小板（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 90.4%、CTCAE Grade 1 が 9.6%であった。投与期間中に CTCAE Grade 2 以上の事象は認められなかった（表 46）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 5/49 例（10.2%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。5 例全例（10.2%）が 1 段階悪化であった。小児患者の併合集団では、評価可能例の 7/73 例（9.6%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。7 例全例（9.6%）が 1 段階悪化であった（表 47 及び表 50）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は小児患者の併合集団では、血液およびリンパ系障害（器官別大分類）の血小板減少症の有害事象は認められず、臨床検査（器官別大分類）の血小板数減少の有害事象の発現割合は低かった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、血小板数減少が 6 例（12.0%）に認められ、全て CTCAE Grade 1 であった。小児患者の併合集団では、血小板数減少が 8 例（10.8%）に認められ、全て CTCAE Grade 1 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 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で認められた血小板数減少は全て、投与期間中に本事象に対する治療介入を必要とせず回復した。セルメチニブの投与中止、減量、又

は休薬に至った事象はなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.2.8.1 及び Table 2.7.4.3.2.9.1 を参照）。

骨髄に対する影響に関する有害事象は、2.7.4.2.2.2 項で考察する。

表 50　　血液学的検査値の変化：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）

	n/N (%) of patients								
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)			Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)			Paediatric pool All doses N=74		
	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Haemoglobin (Low)	19/49 (38.8)	4/49 (8.2)	2/49 (4.1)	22/55 (40.0)	4/55 (7.3)	2/55 (3.6)	29/73 (39.7)	4/73 (5.5)	2/73 (2.7)
Neutrophils (Low)	16/48 (33.3)	11/48 (22.9)	2/48 (4.2)	18/54 (33.3)	12/54 (22.2)	2/54 (3.7)	30/72 (41.7)	20/72 (27.8)	3/72 (4.2)
Lymphocytes (Low)	13/49 (26.5)	4/49 (8.2)	1/49 (2.0)	16/55 (29.1)	4/55 (7.3)	1/55 (1.8)	26/73 (35.6)	5/73 (6.8)	1/73 (1.4)
Platelets (Low)	5/49 (10.2)	0/49	0/49	5/55 (9.1)	0/55	0/55	7/73 (9.6)	0/73	0/73

Percentages are based on the total numbers of patients with baseline value recorded.

Note: Table 2.7.4.4.11.1.1 is incorrectly titled in the programmed outputs.　The title has been amended in this document to reflect the correct intent of the table.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; N　Number of patients with baseline value recorded; ISS　Integrated Summary of Safety.

Source:　第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.11.1.1 から引用

2.7.4.3.1.2.2 成人患者の単独投与併合集団

本項では、硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループのみのデータを示す。

硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループいずれにおいても、主要な血液学的検査値である好中球（低値）、リンパ球（低値）、及び血小板（低値）について、評価可能な患者の大部分は、投与期間中の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 であり、ヘモグロビン（低値）は CTCAE Grade 1 であった（表 48）。主な CTCAE Grade 変化は、ヘモグロビン（低値）及びリンパ球（低値）であった。全体のエビデンスに基づき、ヘモグロビン減少とは異なり、リンパ球の中央値は box plot ではベースラインから減少傾向を示していなかった。全ての主要な血液学的検査値について、CTCAE Grade が変化した患者の大部分は 1 段階の変化であった（表 51 及び表 49）。個々の検査値についての詳細を以下に示す。

好中球（低値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 59 例について、投与期間中の好中球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 94.9%、CTCAE Grade 1 が 3.4%、CTCAE Grade 2 が 1.7%であった（表 48）。遊離塩基サブグループの評価可能な 247 例について、投与期間中の好中球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 95.5%、CTCAE Grade 1 が 2.0%、CTCAE Grade 2 が 1.6%、CTCAE Grade 3 が 0.4%、CTCAE Grade 4 が 0.4%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.9.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 3/59 例（5.1%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。2 例（3.4%）が 1 段階悪化、1 例（1.7%）が 2 段階悪化した。CTCAE Grade 3 又は 4 への CTCAE Grade 悪化は認められなかった。1 例で好中球の改善が認められた（CTCAE Grade 2 から CTCAE Grade 0 へ 2 段階改善）。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 11/244 例（4.5%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。5 例（2.0%）が 1 段階悪化、4 例（1.6%）が 2 段階悪化、2 例（0.8%）が 3 段階以上悪化した（表 51 及び表 49）。

成人患者の単独投与併合集団では、好中球減少の有害事象の発現割合は低かった。硫酸塩サブグループでは認められず、遊離塩基サブグループでは好中球減少症（CTCAE Grade 4）の 1 例（0.4%）のみであった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。本有害事象は投与期間中に回復し、セルメチニブの投与中止、減量、又は休薬には至らなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.7.2 及び Table 2.7.4.3.2.9.2 を参照）。

リンパ球（低値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 59 例について、投与期間中のリンパ球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 61.0%、CTCAE Grade 1 が 22.0%、CTCAE Grade 2 が 11.9%、CTCAE Grade 3 が 5.1%であった（表 48）。遊離塩基サブグループの評価可能な 140 例について、投与期間中のリンパ球（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 67.9%、CTCAE Grade 1 が 12.9%、CTCAE Grade 2 が 12.1%、CTCAE Grade 3 が 6.4%、CTCAE Grade 4 が 0.7%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.9.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 17/58 例（29.3%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。14 例（24.1%）が 1 段階悪化、3 例（5.2%）が 2 段階悪化した。CTCAE Grade 4 への CTCAE Grade 悪化は認められなかった。3 例でリンパ球数の改善が認められた（全例が 1 段階改善）。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 30/137 例（21.9%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。18 例（13.1%）が 1 段階悪化、9 例（6.6%）が 2 段階悪化、3 例（2.2%）が 3

段階悪化した。16 例（11.7%）でリンパ球数の改善が認められた（12 例［8.8%］が 1 段階改善、4 例［2.9%］が 2 段階改善）（表 51 及び表 49）。

成人患者の単独投与併合集団では、リンパ球減少症の有害事象の発現割合は低かった。硫酸塩サブグループでは認められず、遊離塩基サブグループではリンパ球減少症（CTCAE Grade 1）の 1 例（0.4%）のみであった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。本事象は、試験の DCO 時点では投与期間中に回復していなかったが、セルメチニブの投与中止、減量、又は休薬には至らなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.7.2 及び Table 2.7.4.3.6.1.2 を参照）。

ヘモグロビン（低値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 76 例について、投与期間中のヘモグロビン（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 26.3%、CTCAE Grade 1 が 51.3%、CTCAE Grade 2 が 15.8%、CTCAE Grade 3 が 6.6%であった（表 48）。遊離塩基サブグループの評価可能な 262 例について、投与期間中のヘモグロビン（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 22.1%、CTCAE Grade 1 が 58.8%、CTCAE Grade 2 が 17.6%、CTCAE Grade 3 が 1.5%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.9.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 29/76 例（38.2%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。23 例（30.3%）が 1 段階悪化、6 例（7.9%）が 2 段階悪化した。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 109/262 例（41.6%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。98 例（37.4%）が 1 段階悪化、11 例（4.2%）が 2 段階悪化した。5 例（1.9%）でヘモグロビンの改善が認められた（全例が 1 段階改善）。いずれのサブグループでも、CTCAE Grade 4 への CTCAE Grade 変化は認められなかった（表 51 及び表 49）。

成人患者の単独投与併合集団では、ヘモグロビン減少又は貧血の有害事象が認められた。貧血は硫酸塩サブグループで 13 例（16.5%）、遊離塩基サブグループで 24 例（9.0%）に認められ、ヘモグロビン減少は硫酸塩サブグループで 0 例、遊離塩基サブグループで 8 例（3.0%）に認められた。貧血及びヘモグロビン減少は主に CTCAE Grade 1 又は CTCAE Grade 2 であり、いずれの事象でも最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 4 であった（遊離塩基サブグループの 1 例）（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。貧血の約 50%及びヘモグロビン減少の約 25%は、試験の DCO 時点で投与期間中に回復していた。全体として、貧血の 3 例は休薬に至ったが、セルメチニブの投与中止又は減量に至った事象はなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.7.2 及び Table 2.7.4.3.6.1.2 を参照）。

血小板（低値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 76 例について、投与期間中の血小板（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 82.9%、CTCAE Grade 1 が 17.1%であった（表 48）。遊離塩基サブグループの評価可能な 262 例について、投与期間中の血小板（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 82.8%、CTCAE Grade 1 が 16.8%、CTCAE Grade 4 が 0.4%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.9.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 10/76 例（13.2%）で CTCAE Grade の悪化が認められ、全例が 1 段階悪化であった。CTCAE Grade 2 以上への CTCAE Grade 変化は認められなかった。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 35/262 例（13.4%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。34 例（13.0%）が 1 段階悪化、1 例（0.4%）が 4 段階悪化した。CTCAE Grade 2 又は 3 への CTCAE Grade 変化は認められなかった（表 49）。

血小板減少症又は血小板数減少の有害事象の発現割合は低かった。血小板減少症は硫酸塩サブグループで 1 例（1.3%）、遊離塩基サブグループで 6 例（2.2%）に認められた。血小板数減少は遊離塩基サブグループで 1 例（0.4%）に認められた。全体として、有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は CTCAE Grade 2 であり、遊離塩基サブグループの 2 例（0.7%）では CTCAE Grade 4 の血小板減少症が認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。血小板（低値）に関連する有害事象の約 40%は試験の DCO 時点で投与期間中に回復していた。セルメチニブの投与中止、休薬、又は減量に至った事象はなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.2.7.2 及び Table 2.7.4.3.6.1.2 を参照）。

骨髄に対する影響に関する有害事象は、2.7.4.2.2.2 項で考察する。

表 51　　血液学的検査値に認められた CTCAE Grade の変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

	n/N (%) of patients					
	Selumetinib Hyd-Sulfate 75 mg BID (N=79)			Selumetinib free base 100 mg BID (N=268)		
	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Neutrophils - Low	4/59 (6.8)	2/59 (3.4)	0/59	11/244 (4.5)	6/244 (2.5)	2/244 (0.8)
Lymphocytes - Low	20/58 (34.5)	3/58 (5.2)	0/58	46/137 (33.6)	16/137 (11.7)	3/137 (2.2)
Haemoglobin - Low	29/76 (38.2)	6/76 (7.9)	0/76	114/262 (43.5)	11/262 (4.2)	0/262
Platelets - Low	10/76 (13.2)	0/76	0/76	36/262 (13.7)	1/262 (0.4)	1/262 (0.4)

Percentages are based on the total numbers of patients with baseline value recorded.

Note: Table 2.7.4.4.11.1.2 is incorrectly titled in the programmed outputs. The title has been amended in this document to reflect the correct intent of the table.

CTCAE version 4.03.

BID Twice daily; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; N Number of patients with baseline value recorded; ISS Integrated Summary of Safety.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.11.1.2 から引用

2.7.4.3.2　血液生化学検査

小児患者及び成人患者を対象としたいずれの試験でも、トランスアミナーゼ上昇の大部分は基準値範囲内又は CTCAE Grade 1 以下の悪化であった。小児患者では、セルメチニブ投与開始後約 4 カ月で血清トランスアミナーゼ値の上昇が認められたのに対し、成人患者では、セルメチニブ投与開始後概ね数週間以内に明らかな上昇が認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の最大 CTCAE Grade について、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における発現までの期間の中央値は 113.0 日であり、硫酸塩サブグループでは 15.0 日であった。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 23.15、硫酸塩サブグループでは 43.0 であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の最大 CTCAE Grade について、SPRINT 試験第 II 相

パート層 1 における発現までの期間の中央値は 197.0 日であり、硫酸塩サブグループでは 16.0 日であった。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 17.11、硫酸塩サブグループでは 36.86 であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。

小児患者及び成人患者を対象としたいずれの試験でも、CTCAE Grade 1 又は 2 の血清アルブミン減少が報告された。

低アルブミン血症の最大 CTCAE Grade について、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における発現までの期間の中央値は 224.0 日であり、硫酸塩サブグループでは 5.0 日であった。事象発生率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 25.16、硫酸塩サブグループでは 30.71 であった。セルメチニブの用量変更又は投与中止に至った低アルブミン血症は認められなかった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では有害事象の大部分は回復したが、硫酸塩サブグループでは有害事象の大部分は未回復又は転帰が未報告であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。

セルメチニブを投与された成人患者において、血清リン値で基準値範囲を上回るわずかな増加（高リン酸塩血症）が認められた。この基本語の CTCAE Grade は CTCAE Version 4.0 に含まれていないため、小児患者との比較はできなかった。

血中クレアチニン増加の無症候性 CTCAE Grade の 1 段階又は 2 段階の変化は成人患者及び小児患者で同程度であった。

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値のベースラインからの経時的変化

2.7.4.3.2.1.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団で認められた主要な血液生化学検査項目の投与期間中の最大 CTCAE Grade を表 52 に、ベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化を表 53 に示す。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はクレアチニン（高値）であった（98.0%［48/49 例］）（表 56）。全体で、63.3%（31/49 例）がベースラインから 1 段階悪化、32.7%（16/49 例）がベースラインから 2 段階悪化、1.0%（1/49 例）がベースラインから 4 段階悪化した（表 53）。次に多くみられた CTCAE Grade 変化はクレアチンキナーゼ（高値）であった（71.4%［30/42 例］）（表 56）。全体で、57.1%（24/42 例）がベースラインから 1 段階悪化、7.1%（3/42 例）がベースラインから 2 段階悪化、4.8%（2/42 例）がベースラインから 3 段階悪化、2.4%（1/42 例）がベースラインから 4 段階悪化した（表 53 及び表 56）。90DSU（DCO：2019 年 3 月 29 日）期間中に SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で主要な血液生化学検査値に変化が認められた患者は、ほとんどいなかった。主要な血液生化学検査値に関連して、リパーゼ（高値）を除く全ての血液生化学検査項目で、90DSU 期間中に新たに CTCAE Grade 3 又は 4 の臨床検査値が認められた患者はいなかった。リパーゼ（高値）は投与期間中に 1 例（被験者番号 [redacted]、Day 952）で認められ、最大 CTCAE Grade 3 であった。治験担当医師により、臨床的に重要ではないと判断され、有害事象としては記録されなかった。当該患者についての詳細は、第 5 部 3.5.3.5 項の 90-day safety update report 2.4.2 項を参照されたい。

小児患者の併合集団では、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はクレアチニン（高値）であった（98.6%［72/73 例］）（表 56）。全体で、56.2%（41/73 例）がベースラインから 1 段階悪化、41.1%（30/73 例）がベースラインから 2 段階悪化、1.4%（1/73 例）がベースラインから 4 段階悪化した（表 53）。次に多くみられた CTCAE Grade 変化はクレアチンキナーゼ（高値）であった（72.7%［48/66 例］）（表 56）。全体で、48.5%（32/66 例）がベースラインから 1 段階

悪化、13.6%（9/66 例）がベースラインから 2 段階悪化、7.6%（5/66 例）がベースラインから 3 段階悪化、3.0%（2/66 例）がベースラインから 4 段階悪化した（表 53 及び表 56）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団のデータの全体的な比較より、投与期間中に、カルシウム、グルコース、マグネシウム、カリウム、又はナトリウムに臨床的に重要な変化は認められなかったことが示された。中央値は経時的に概ね一貫していた。低アルブミン血症及び血中クレアチニン増加はセルメチニブの副作用とした。

表 52　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：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）

Laboratory parameter	Evaluable patients [a]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [b]				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SPRINT Phase II Stratum 1: 25 mg/m^2 BID (N=50)						
Albumin (Low)	49 (98.0)	25 (51.0)	19 (38.8)	5 (10.2)	0	0
AST (High)	49 (98.0)	27 (55.1)	18 (36.7)	3 (6.1)	1 (2.0)	0
ALT (High)	49 (98.0)	32 (65.3)	15 (30.6)	0	2 (4.1)	0
Creatine kinase (High)	49 (98.0)	14 (28.6)	29 (59.2)	3 (6.1)	2 (4.1)	1 (2.0)
Creatinine (High)	49 (98.0)	1 (2.0)	31 (63.3)	16 (32.7)	0	1 (2.0)
Bilirubin (High)	49 (98.0)	48 (98.0)	1 (2.0)	0	0	0
Paediatric pool: All Doses (N=74)						
Albumin (Low)	73 (98.6)	37 (50.7)	28 (38.4)	8 (11.0)	0	0
AST (High)	73 (98.6)	38 (52.1)	31 (42.5)	3 (4.1)	1 (1.4)	0
ALT (High)	73 (98.6)	47 (64.4)	24 (32.9)	0	2 (2.7)	0
Creatine kinase (High)	73 (98.6)	20 (27.4)	37 (50.7)	9 (12.3)	5 (6.8)	2 (2.7)
Creatinine (High)	73 (98.6)	1 (1.4)	41 (56.2)	30 (41.1)	0	1 (1.4)
Bilirubin (High)	73 (98.6)	68 (93.2)	4 (5.5)	1 (1.4)	0	0

[a] Patients with at least one on treatment value, used for calculation of percentages.

[b] Derived from Lab assessments between first dose of selumetinib and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib, and is the maximum CTCAE grade (low/high).

Patients with no low/high graded assessments during treatment are excluded.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.10.1 から引用

表 53　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
SPRINT Phase II Stratum 1: 25 mg/m^2 BID (N=50)							
Albumin (Low)	0	49 (100)	25 (51.0)	19 (38.8)	5 (10.2)	0	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	25 (51.0)	19 (38.8)	5 (10.2)	0	0
AST (High)	0	45 (91.8)	27 (55.1)	16 (32.7)	2 (4.1)	0	0
	1	4 (8.2)	0	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	27 (55.1)	18 (36.7)	3 (6.1)	1 (2.0)	0
ALT (High)	0	49 (100)	32 (65.3)	15 (30.6)	0	2 (4.1)	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	32 (65.3)	15 (30.6)	0	2 (4.1)	0
Creatine kinase (High)	0	42 (100)	12 (28.6)	24 (57.1)	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.4)
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	42 (100)	12 (28.6)	24 (57.1)	3 (7.1)	2 (4.8)	1 (2.4)

表 53　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Creatinine (High)	0	49 (100)	1 (2.0)	31 (63.3)	16 (32.7)	0	1 (2.0)
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (00)	1 (2.0)	31 (63.3)	16 (32.7)	0	1 (2.0)
Bilirubin (High)	0	49 (100)	48 (98.0)	1 (2.0)	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	49 (100)	48 (98.0)	1 (2.0)	0	0	0
Paediatric pool: All Doses (N=74)							
Albumin (Low)	0	72 (98.6)	37 (50.7)	27 (37.0)	8 (11.0)	0	0
	1	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	73 (100)	37 (50.7)	28 (38.4)	8 (11.0)	0	0
AST (High)	0	67 (93.1)	37 (51.4)	28 (38.9)	2 (2.8)	0	0
	1	5 (6.9)	0	3 (4.2)	1 (1.4)	1 (1.4)	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	72 (100)	37 (51.4)	31 (43.1)	3 (4.2)	1 (1.4)	0

表 53　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：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）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALT (High)	0	72 (98.6)	47 (64.4)	23 (31.5)	0	2 (2.7)	0
	1	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	73 (100)	47 (64.4)	24 (32.9)	0	2 (2.7)	0
Creatine kinase (High)	0	66 (100)	18 (27.3)	32 (48.5)	9 (13.6)	5 (7.6)	2 (3.0)
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	66 (100)	18 (27.3)	32 (48.5)	9 (13.6)	5 (7.6)	2 (3.0)
Creatinine (High)	0	73 (100)	1 (1.4)	41 (56.2)	30 (41.1)	0	1 (1.4)
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	73 (100)	1 (1.4)	41 (56.2)	30 (41.1)	0	1 (1.4)
Bilirubin (High)	0	71 (98.6)	67 (93.1)	4 (5.6)	0	0	0
	1	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	72 (100)	67 (93.1)	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0

[a] Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

[b] Patients with a baseline value and at least one on treatment value.　Percentages have been calculated using the number of patients with a baseline value and a post baseline value.

[c] Derived from Lab assessments between the start of treatment and 30 days following the date of last dose of study medication and is the maximum CTCAE grade.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.8.1 から引用

2.7.4.3.2.1.2 成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団で認められた主要な血液生化学検査項目の投与期間中の最大CTCAE Grade を表 54 に、ベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化を表 55 に示す。

併合データが入手できない場合、硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループのみ示す。

硫酸塩サブグループでは、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はクレアチニン（高値）であった（83.1%［64/77 例］）（表 57）。全体で、75.3%（58/77 例）がベースラインから 1 段階悪化、6.5%（5/77 例）がベースラインから 2 段階悪化、1.3%（1/77 例）がベースラインから 1 段階改善した（表 55）。次に多くみられた CTCAE Grade 変化はアルブミン（低値）であった（50.0%［38/76 例］）（表 57）。全体で、23.7%（18/76 例）がベースラインから 1 段階悪化、22.4%（17/76 例）がベースラインから 2 段階悪化、1.3%（1/76 例）がベースラインから 3 段階悪化した。また、2.6%（2/76 例）がベースラインから 1 段階改善した。いずれの検査項目でも、4 段階の CTCAE Grade 変化はみられなかった（表 55 及び表 57）。

遊離塩基サブグループでは、最も多くみられた CTCAE Grade 変化はクレアチニン（高値）であった（77.1%［202/262 例］）（表 57）。全体で、69.5%（182/262 例）がベースラインから 1 段階悪化、5.3%（14/262 例）がベースラインから 2 段階悪化、0.4%（1/262 例）がベースラインから 3 段階悪化、1.9%（5/262 例）がベースラインから 1 段階改善した（表 55）。次に多くみられた CTCAE Grade 変化は AST（高値）であった（52.0%［130/250 例］）（表 57）。全体で、45.2%（113/250 例）がベースラインから 1 段階悪化、4.4%（11/250 例）がベースラインから 2 段階悪化、2.0%（5/250 例）がベースラインから 3 段階悪化した。また、0.4%（1/250 例）がベースラインから 1 段階改善した。いずれの検査項目でも、4 段階の CTCAE Grade 変化はみられなかった（表 55 及び表 57）。

表 54　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値の最大 CTCAE Grade 別発現例数（%）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Evaluable patients [a]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [b]				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)						
Albumin (Low)	77 (97.5)	33 (42.9)	10 (13.0)	27 (35.1)	7 (9.1)	0
AST (High)	76 (96.2)	28 (36.8)	36 (47.4)	6 (7.9)	6 (7.9)	0
ALT (High)	77 (97.5)	43 (55.8)	25 (32.5)	5 (6.5)	4 (5.2)	0
Creatinine (High)	77 (97.5)	9 (11.7)	63 (81.8)	5 (6.5)	0	0
Bilirubin (High)	77 (97.5)	64 (83.1)	7 (9.1)	5 (6.5)	1 (1.3)	0
Adult monotherapy pool (N=347)						
Albumin (Low)	336 (96.8)	209 (62.2)	43 (12.8)	74 (22.0)	10 (3.0)	0
AST (High)	326 (93.9)	135 (41.4)	160 (49.1)	18 (5.5)	13 (4.0)	0
ALT (High)	338 (97.4)	183 (54.1)	123 (36.4)	20 (5.9)	12 (3.6)	0
Creatinine (High)	339 (97.7)	62 (18.3)	255 (75.2)	21 (6.2)	1 (0.3)	0
Bilirubin (High)	338 (97.4)	301 (89.1)	24 (7.1)	8 (2.4)	4 (1.2)	1 (0.3)

[a] Patients with at least one on treatment value, used for calculation of percentages.

[b] Derived from Lab assessments between first dose of selumetinib and up to and including 30 days following the date of last dose of selumetinib, and is the maximum CTCAE grade (low/high).

Patients with no low/high graded assessments during treatment are excluded.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 から引用

表 55　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79)							
Albumin (Low)	0	57 (75.0)	31 (40.8)	8 (10.5)	17 (22.4)	1 (1.3)	0
	1	6 (7.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (5.3)	0	0
	2	13 (17.1)	0	1 (1.3)	6 (7.9)	6 (7.9)	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	76 (100)	32 (42.1)	10 (13.2)	27 (35.5)	7 (9.2)	0
AST (High)	0	61 (81.3)	28 (37.3)	26 (34.7)	3 (4.0)	4 (5.3)	0
	1	13 (17.3)	0	9 (12.0)	2 (2.7)	2 (2.7)	0
	2	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	75 (100)	28 (37.3)	35 (46.7)	6 (8.0)	6 (8.0)	0
ALT (High)	0	68 (88.3)	42 (54.5)	21 (27.3)	2 (2.6)	3 (3.9)	0
	1	7 (9.1)	1 (1.3)	4 (5.2)	1 (1.3)	1 (1.3)	0
	2	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
	3	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	77 (100)	43 (55.8)	25 (32.5)	5 (6.5)	4 (5.2)	0
Creatinine (High)	0	71 (92.2)	8 (10.4)	58 (75.3)	5 (6.5)	0	0
	1	6 (7.8)	1 (1.3)	5 (6.5)	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	77 (100)	9 (11.7)	63 (81.8)	5 (6.5)	0	0

表 55　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Bilirubin (High)	0	72 (93.5)	64 (83.1)	5 (6.5)	3 (3.9)	0	0
	1	4 (5.2)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
	2	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	77 (100)	64 (83.1)	7 (9.1)	5 (6.5)	1 (1.3)	0
Free base sub-group 100 mg BID (N=268)							
Albumin (Low)	0	237 (92.2)	173 (67.3)	27 (10.5)	37 (14.4)	0	0
	1	7 (2.7)	0	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
	2	13 (5.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	8 (3.1)	2 (0.8)	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	257 (100)	174 (67.7)	33 (12.8)	47 (18.3)	3 (1.2)	0
AST (High)	0	230 (92.0)	106 (42.4)	110 (44.0)	9 (3.6)	5 (2.0)	0
	1	20 (8.0)	1 (0.4)	14 (5.6)	3 (1.2)	2 (0.8)	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	250 (100)	107 (42.8)	124 (49.6)	12 (4.8)	7 (2.8)	0
ALT (High)	0	234 (89.7)	137 (52.5)	78 (29.9)	13 (5.0)	6 (2.3)	0
	1	27 (10.3)	3 (1.1)	20 (7.7)	2 (0.8)	2 (0.8)	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	261 (100)	140 (53.6)	98 (37.5)	15 (5.7)	8 (3.1)	0

表 55　　セルメチニブ投与期間における主要な血液生化学検査値のベースラインから最大 CTCAE Grade までの変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

Laboratory parameter	Baseline [a]	Patients at baseline [b]	Maximum overall CTCAE grade during treatment (%) [c]				
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Creatinine (High)	0	244 (93.1)	48 (18.3)	181 (69.1)	14 (5.3)	1 (0.4)	0
	1	17 (6.5)	5 (1.9)	11 (4.2)	1 (0.4)	0	0
	2	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	262 (100)	53 (20.2)	192 (73.3)	16 (6.1)	1 (0.4)	0
Bilirubin (High)	0	251 (96.2)	233 (89.3)	12 (4.6)	2 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)
	1	10 (3.8)	4 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	Total evaluable	261 (100)	237 (90.8)	17 (6.5)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)

[a] Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

[b] Patients with a baseline value and at least one on treatment value.　Percentages have been calculated using the number of patients with a baseline value and a post baseline value.

[c] Derived from Lab assessments between the start of treatment and 30 days following the date of last dose of study medication and is the maximum CTCAE grade.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.8.2 から引用

2.7.4.3.2.2 個々の血液生化学検査評価項目の変化

2.7.4.3.2.2.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

報告された血液生化学検査値の解析は、いずれかの血液生化学検査に関連する又は重要な有害事象と併せて検討した。

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 は 30%超の患者でベースラインから悪化した。しかし、その他の全ての血液生化学検査値について、CTCAE Grade のベースラインからの悪化の割合は概ね低いうえ続発症はなく、臨床的に重要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間で、血液生化学検査値の CTCAE Grade 変化がみられた患者の割合は概ね同程度であり、CTCAE Grade が 3 段階以上変化した割合も同程度であった。大部分の検査項目で認められた CTCAE Grade の変化は 1 段階又は 2 段階であり、いずれかのサブグループで 3 段階以上変化した患者の割合は低かった（表 56）。セルメチニブの副作用とした、主要な個々の血液生化学検査値について、以下に示す。

アルブミン（低値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中のアルブミン（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 51.0%、CTCAE Grade 1 が 38.8%、CTCAE Grade 2 が 10.2%であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はみられなかった。小児患者の併合集団では、評価可能な 73 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 50.7%、CTCAE Grade 1 が 38.4%、CTCAE Grade 2 が 11.0%であった。投与期間中に CTCAE Grade 3 以上であった患者はいなかった（表 52）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 24/49 例（49.0%）でアルブミン（低値）の CTCAE Grade の悪化が認められた。19 例（38.8%）が 1 段階悪化、5 例（10.2%）が 2 段階悪化した。小児患者の併合集団では、評価可能患者の 35/73 例（47.9%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。27 例（37.0%）が 1 段階悪化、8 例（11.0%）が 2 段階悪化した。3 段階以上悪化した患者はいなかった（表 56 及び表 53）。

小児患者では低アルブミン血症の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、低アルブミン血症が 25 例（50.0%）に、小児患者の併合集団では 37 例（50.0%）に認められた。有害事象は主に CTCAE Grade 1 であり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 5 例（10.0%）及び小児患者の併合集団の 8 例（10.8%）でのみ CTCAE Grade 2 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

AST（高値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中の AST（高値）の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 55.1%、CTCAE Grade 1 が 36.7%、CTCAE Grade 2 が 6.1%、CTCAE Grade 3 が 2.0%であった。CTCAE Grade 4 であった患者はいなかった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 52.1%、CTCAE Grade 1 が 42.5%、CTCAE Grade 2 が 4.1%、CTCAE Grade 3 が 1.4%であった（表 52）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 20/49 例（40.8%）で AST の CTCAE Grade の悪化が認められた。17 例（34.7%）が 1 段階悪化、3 例（6.1%）が 2 段階悪化した。3 段階以上悪化した患者はいなかった。小児患者の併合集団では、評価可能例の 32/72 例

（44.4%）で CTCAE Grade の悪化が認められ、29 例（40.3%）が 1 段階悪化、3 例（4.2%）が 2 段階悪化した。3 段階以上悪化した患者はいなかった（表 56 及び表 53）。

小児患者ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 23 例（46.0%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、3 例（6.0%）でのみ CTCAE Grade 2、1 例（2.0%）のみ CTCAE Grade 3 であった。小児患者の併合集団では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 37 例（50.0%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、4 例（5.4%）のみ CTCAE Grade 2、1 例（1.4%）のみ CTCAE Grade 3 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

ALT（高値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中の ALT（高値）の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 65.3%、CTCAE Grade 1 が 30.6%、CTCAE Grade 2 が 0%、CTCAE Grade 3 が 4.1%であった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中の ALT の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 64.4%、CTCAE Grade 1 が 32.9%、CTCAE Grade 2 が 0%、CTCAE Grade 3 が 2.7%であった（表 52）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 17/49 例（34.7%）で ALT の CTCAE Grade の悪化が認められた。15 例（30.6%）は 1 段階悪化、2 例（4.1%）は 3 段階悪化した。2 段階又は 4 段階悪化した患者はいなかった。小児患者の併合集団では、評価可能例の 25/73 例（34.2%）で CTCAE Grade の悪化が認められ、23 例（31.5%）で 1 段階悪化、2 例（2.7%）で 3 段階悪化した。2 段階又は 4 段階悪化した患者はいなかった（表 56 及び表 53）。

小児患者ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 17 例（34.0%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、2 例（4.0%）でのみ CTCAE Grade 3 であった。CTCAE Grade 2 であった患者はいなかった。小児患者の併合集団では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 27 例（36.5%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、2 例（2.7%）のみで CTCAE Grade 3 であった。CTCAE Grade 2 であった患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

クレアチニン（高値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中のクレアチニン（高値）の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 2.0%、CTCAE Grade 1 が 63.3%、CTCAE Grade 2 が 32.7%、CTCAE Grade 3 が 0%、CTCAE Grade 4 が 2.0%であった。小児患者の併合集団では、評価可能の 73 例について、投与期間中の血中クレアチニン増加の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 1.4%、CTCAE Grade 1 が 56.2%、CTCAE Grade 2 が 41.1%、CTCAE Grade 3 が 0%、CTCAE Grade 4 が 1.4%であった（表 52）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 48/49 例（98.0%）でクレアチニンの CTCAE Grade の悪化が認められた。31 例（63.3%）が 1 段階悪化、16 例（32.7%）が 2 段階悪化、1 例（2.0%）が 4 段階悪化した。3 段階悪化した患者はいなかった。小児患者の併合集団では、評価可能例の 72/73 例（98.6%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。41 例（56.2%）が 1 段階悪化、30 例（41.1%）が 2 段階悪化、1 例（1.4%）が 4 段階悪化した。3 段階悪化した患者はいなかった（表 56 及び表 53）。

小児患者では血中クレアチニン増加の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、血中クレアチニン増加が 14 例（28.0%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1

であり、4 例（8.0%）が CTCAE Grade 2、1 例（2.0%）が CTCAE Grade 4 であった。小児患者の併合集団では、血中クレアチニン増加が 21 例（28.4%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、7 例（9.5%）が CTCAE Grade 2、1 例（1.4%）が CTCAE Grade 4 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。被験者番号 [redacted] は、CTCAE Grade 4 の血中クレアチニン増加を発現し、血中クレアチニン増加は重篤な有害事象である急性腎障害との関連性ありと判断された。叙述を 2.7.4.2.1.7.1 項に示す。

小児患者の併合集団での腎および尿路障害（器官別大分類）に関連する有害事象は、2.7.4.3.2.4.1 項に示す。

クレアチンキナーゼ（高値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中のクレアチンキナーゼ（高値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 28.6%、CTCAE Grade 1 が 59.2%、CTCAE Grade 2 が 6.1%、CTCAE Grade 3 が 4.1%、CTCAE Grade 4 が 2.0%であった。小児患者の併合集団では、評価可能な 73 例について、投与期間中のクレアチンキナーゼ増加の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 27.4%、CTCAE Grade 1 が 50.7%、CTCAE Grade 2 が 12.3%、CTCAE Grade 3 が 6.8%、CTCAE Grade 4 が 2.7%であった（表 52）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 30/42 例（71.4%）でクレアチンキナーゼの CTCAE Grade の悪化が認められた。24 例（57.1%）が 1 段階悪化、3 例（7.1%）が 2 段階悪化、2 例（4.8%）が 3 段階悪化、1 例（2.4%）が 4 段階悪化した。小児患者の併合集団では、評価可能例の 48/66 例（72.7%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。32 例（48.5%）が 1 段階悪化、9 例（13.6%）が 2 段階悪化、5 例（7.6%）が 3 段階悪化、2 例（3.0%）が 4 段階悪化した（表 56 及び表 53）。

小児患者では血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 38 例（76.0%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、4 例（8.0%）が CTCAE Grade 2、4 例（8.0%）が CTCAE Grade 3、1 例（2.0%）が CTCAE Grade 4 であった。小児患者の併合集団では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 56 例（75.7%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 であり、10 例（13.5%）が CTCAE Grade 2、5 例（6.8%）が CTCAE Grade 3、2 例（2.7%）が CTCAE Grade 4 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、CTCAE Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が被験者番号 [redacted]（1[redacted].3 歳の男性）に認められた。本事象は Day 221 に発現し、セルメチニブの休薬に至り、8 日間持続した（Day 228 に CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告された）。当該患者は Day 53 及び Day 165 にも CTCAE Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現していたが、いずれも無症候性／心臓関連ではないと判断された。当該患者は Day 25、Day 110 及び Day 250 にも CTCAE Grade 2 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現していた。また、Day 585 にも CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1 を参照）。

ビリルビン（高値）

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の評価可能な 49 例について、投与期間中のビリルビン（高値）の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 98.0%、CTCAE Grade 1 が 2.0%であった。小児患者の併合集団の評価可能な 73 例について、投与期間中のビリルビン（高値）の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 93.2%、CTCAE Grade 1 が 5.5%、CTCAE Grade 2 が 1.4%であった（表 52）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、全体として、評価可能例の 1/49 例（2.0%）でビリルビンの 1 段階の CTCAE Grade の悪化が認められた。他の患者で CTCAE Grade 変化は認められなかった。小児患者の併合集団では、評価可能例の 5/72 例（6.9%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。全例がベースラインから 1 段階悪化であった（表 56 及び表 53）。

小児患者では血中ビリルビン増加の有害事象が認められた。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、CTCAE Grade 1 の血中ビリルビン増加が 1 例（2.0%）のみで認められた。小児患者の併合集団では、血中ビリルビン増加が 5 例（6.8%）に認められ、全て CTCAE Grade 1 であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。

表 56　　血液生化学検査値の変化：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）

	n/N (%) of patients								
	Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50)			Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56)			Paediatric pool All doses (N=74)		
	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Albumin (low)	24/49 (49.0)	5/49 (10.2)	0/49	27/55 (49.1)	6/55 (10.9)	0/55	35/73 (47.9)	8/73 (11.0)	0/73
AST (high)	20/49 (40.8)	3/49 (6.1)	0/49	24/55 (43.6)	3/55 (5.5)	0/55	32/72 (44.4)	3/72 (4.2)	0/72
ALT (high)	17/49 (34.7)	2/49 (4.1)	2/49 (4.1)	19/55 (34.5)	2/55 (3.6)	2/55 (3.6)	25/73 (34.2)	2/73 (2.7)	2/73 (2.7)
Creatine kinase (high)	30/42 (71.4)	6/42 (14.3)	3/42 (7.1)	36/48 (75.0)	10/48 (20.8)	4/48 (8.3)	48/66 (72.7)	16/66 (24.2)	7/66 (10.6)
Creatinine (high)	48/49 (98.0)	17/49 (34.7)	1/49 (2.0)	54/55 (98.2)	22/55 (40.0)	1/55 (1.8)	72/73 (98.6)	31/73 (42.5)	1/73 (1.4)
Bilirubin (high)	1/49 (2.0)	0/49	0/49	2/55 (3.6)	0/55	0/55	5/72 (6.9)	0/72	0/72

Percentages are based on the total numbers of patients with baseline value recorded.

Note: Table 2.7.4.4.11.2.1 is incorrectly titled in the programmed outputs.　The title has been amended in this document to reflect the correct intent of the table.

CTCAE version 4.03.

BID　Twice daily; CTCAE　Common Terminology Criteria for Adverse Events; N　Number of patients with baseline value recorded; ISS　Integrated Summary of Safety.

Source:　第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.11.2.1 から引用

2.7.4.3.2.2.2 成人患者の単独投与併合集団

報告された血液生化学検査値の解析は、いずれかの血液生化学検査と関連する又は重要な有害事象と併せて検討した。

本項では、硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループのみのデータを示す。

成人患者の単独投与併合集団では、アルブミン（低値）、AST（高値）、ALT（高値）、及びクレアチニン（高値）の CTCAE Grade は硫酸塩サブグループの 30%超の患者でベースラインから悪化した。しかし、その他の全ての血液生化学検査値について、CTCAE Grade のベースラインからの悪化の発現割合は概ね低いうえ続発症はなく、臨床的に重要とは判断されなかった。硫酸塩サブグループ及び遊離塩基サブグループ間で、血液生化学検査値の CTCAE Grade 変化がみられた患者の割合は概ね同程度であり、CTCAE Grade が 3 段階以上変化した頻度も同程度であった。大部分の検査項目で認められた CTCAE Grade の変化は 1 段階又は 2 段階であり、いずれかのサブグループで 3 段階以上変化した患者の割合は低かった（表 57）。セルメチニブの副作用とした、主要な個々の血液生化学検査値について、以下に示す。

アルブミン（低値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 77 例について、投与期間中のアルブミン（低値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 42.9%、CTCAE Grade 1 が 13.0%、Grade 2 が 35.1%、Grade 3 が 9.1%であった（表 54）。遊離塩基サブグループでは、評価可能な 259 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 68.0%、CTCAE Grade 1 が 12.7%、CTCAE Grade 2 が 18.1%、CTCAE Grade 3 が 1.2%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 36/76 例（47.4%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。18 例（23.7%）で 1 段階悪化、17 例（22.4%）で 2 段階悪化、1 例（1.3%）で 3 段階悪化した。2 例（2.6%）でアルブミン（低値）の改善が認められ、いずれも 1 段階の改善であった。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 69/257 例（26.8%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。31 例（12.1%）で 1 段階悪化、38 例（14.8%）で 2 段階悪化した。3 段階以上悪化した患者はいなかった。3 例（1.2%）でアルブミン（低値）の改善が認められ、2 例で 1 段階の改善、1 例で 2 段階の改善であった（表 57 及び表 55）。

成人患者の単独投与併合集団では、低アルブミン血症の有害事象が認められた。低アルブミン血症は硫酸塩サブグループの 5 例（6.3%）、遊離塩基サブグループの 2 例（0.7%）で認められた。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の有害事象は硫酸塩サブグループでは認められず、遊離塩基サブグループの 0.4%で認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

AST（高値）

硫酸塩サブグループの 51 例（64.6%）及び遊離塩基サブグループの 69 例（25.7%）は、ベースライン時に肝転移（胆嚢を含む）の病歴を有していた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.6 を参照）。

硫酸塩サブグループの評価可能な 76 例について、投与期間中の AST（高値）の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 36.8%、CTCAE Grade 1 が 47.4%、CTCAE Grade 2 が 7.9%、CTCAE Grade 3 が 7.9%であった（表 54）。遊離塩基サブグループでは、評価可能な 250 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は、CTCAE Grade 0 が 42.8%、CTCAE Grade 1 が 49.6%、CTCAE

Grade 2 が 4.8%、CTCAE Grade 3 が 2.8%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 37/75 例（49.3%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。28 例（37.3%）が 1 段階悪化、5 例（6.7%）が 2 段階悪化、4 例（5.3%）が 3 段階悪化した。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 129/250 例（51.6%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。113 例（45.2%）が 1 段階悪化、11 例（4.4%）が 2 段階悪化、5 例（2.0%）が 3 段階悪化した。1 例（0.4%）で AST（高値）が 1 段階改善した（表 57 及び表 55）。

成人患者の単独投与併合集団全体では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は硫酸塩サブグループの 7 例（8.9%）及び遊離塩基サブグループの 10 例（3.7%）で認められた。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の有害事象は硫酸塩サブグループの 2.5%及び遊離塩基サブグループの 1.1%で認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

ALT（高値）

硫酸塩サブグループの 51 例（64.6%）及び遊離塩基サブグループの 69 例（25.7%）は、ベースライン時に肝転移（胆嚢を含む）の病歴を有していた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.6 を参照）。

硫酸塩サブグループの評価可能な 77 例について、投与期間中の ALT（高値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 55.8%、CTCAE Grade 1 が 32.5%、CTCAE Grade 2 が 6.5%、CTCAE Grade 3 が 5.2%であった（表 54）。遊離塩基サブグループの評価可能な 261 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 53.6%、CTCAE Grade 1 が 37.5%、CTCAE Grade 2 が 5.7%、CTCAE Grade 3 が 3.1%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 28/77 例（36.4%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。22 例（28.6%）が 1 段階悪化、3 例（3.9%）が 2 段階悪化、3 例（3.9%）で 3 段階悪化した。2 例（2.6%）で ALT（高値）が 1 段階改善した。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 101/261 例（38.7%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。80 例（31.8%）で 1 段階悪化、15 例（5.7%）で 2 段階悪化、6 例（2.3%）で 3 段階悪化した。3 例（1.1%）で ALT（高値）が 1 段階改善した（表 57 及び表 55）。

成人患者の単独投与併合集団全体では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、硫酸塩サブグループの 6 例（7.6%）、遊離塩基サブグループの 7 例（2.6%）に認められた。有害事象は主に CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 の有害事象は硫酸塩サブグループの 1.3%及び遊離塩基サブグループの 0.7%で認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

クレアチニン（高値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 77 例について、投与期間中のクレアチニン（高値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 11.7%、CTCAE Grade 1 が 81.8%、CTCAE Grade 2 が 6.5%であった（表 54）。遊離塩基サブグループでは、評価可能な 262 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は Grade 0 が 20.2%、CTCAE Grade 1 が 73.3%、CTCAE Grade 2 が 6.1%、CTCAE Grade 3 が 0.4%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 63/77 例（81.8%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。58 例（75.3%）が 1 段階悪化、5 例（6.5%）が 2 段階悪化した。1 例（1.3%）でクレアチニン（高値）が 1 段階改善した。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 197/262 例（75.2%）で CTCAE Grade の悪化が認められ、182 例（69.5%）が 1 段階悪化、14 例（5.3%）で 2 段階悪化、1 例（0.4%）で 3 段階悪化した。5 例（1.9%）でクレアチニン（高値）が 1 段階改善した（表 57 及び表 55）。

成人患者の単独投与併合集団全体では、血中クレアチニン増加の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団での腎および尿路障害（器官別大分類）に関連する有害事象は、2.7.4.3.2.4.2 項に示す。

ビリルビン（高値）

硫酸塩サブグループの評価可能な 77 例について、投与期間中のビリルビン（高値）の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 83.1%、CTCAE Grade 1 が 9.1%、CTCAE Grade 2 が 6.5%、CTCAE Grade 3 が 1.3%であった（表 54）。遊離塩基サブグループでは、評価可能な 261 例について、投与期間中の最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 0 が 90.8%、CTCAE Grade 1 が 6.5%、CTCAE Grade 2 が 1.1%、CTCAE Grade 3 が 1.1%、CTCAE Grade 4 が 0.4%であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

硫酸塩サブグループでは、全体として、評価可能例の 11/77 例（14.3%）の CTCAE Grade の悪化が認められた。8 例（10.4%）では 1 段階悪化、3 例（3.9%）では 2 段階悪化した。遊離塩基サブグループでは、評価可能例の 19/261 例（7.3%）で CTCAE Grade の悪化が認められた。13 例（5.0%）で 1 段階悪化、2 例（0.8%）で 2 段階悪化、3 例（1.1%）で 3 段階悪化、1 例（0.4%）で 4 段階悪化した。また、4 例（1.5%）でビリルビン（高値）が 1 段階改善した（表 57 及び表 55）。

成人患者の単独投与併合集団全体では、血中ビリルビン増加の有害事象の発現割合は低かった。血中ビリルビン増加は硫酸塩サブグループの 1 例（1.3%）及び遊離塩基サブグループの 2 例（0.6%）で認められ、全て CTCAE Grade 1 であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

表 57　血液生化学検査値で認められた Grade の変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

	n/N (%) of patients					
	Selumetinib Hyd-Sulfate 75 mg BID (N=79)			Selumetinib free base 100 mg BID (N=268)		
	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Albumin - Low	38/76 (50.0)	18/76 (23.7)	1/76 (1.3)	72/257 (28.0)	39/257 (15.2)	0/257
Aspartate Aminotransferase - High	37/75 (49.3)	9/75 (12.0)	4/75 (5.3)	130/250 (52.0)	16/250 (6.4)	5/250 (2.0)

表 57　血液生化学検査値で認められた Grade の変化：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

	n/N (%) of patients					
	Selumetinib Hyd-Sulfate 75 mg BID (N=79)			Selumetinib free base 100 mg BID (N=268)		
	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥1 CTCAE grade changes	≥2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Alanine Aminotransferase - High	30/77 (39.0)	6/77 (7.8)	3/77 (3.9)	104/261 (39.8)	21/261 (8.0)	6/261 (2.3)
Creatinine - High	64/77 (83.1)	5/77 (6.5)	0/77	202/262 (77.1)	15/262 (5.7)	1/262 (0.4)
Bilirubin - High	11/77 (14.3)	3/77 (3.9)	0/77	23/261 (8.8)	6/261 (2.3)	4/261 (1.5)

Percentages are based on the total numbers of patients with baseline value recorded.

Note: Table 2.7.4.4.11.2.2 is incorrectly titled in the programmed outputs. The title has been amended in this document to reflect the correct intent of the table.

CTCAE version 4.03.

BID Twice daily; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; N Number of patients with baseline value recorded; ISS Integrated Summary of Safety.

Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.11.2.2 から引用

成人を対象とした試験では、01 試験を除き、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は検討されていない。01 試験では、血中クレアチンホスホキナーゼ増加は認められなかった。01 試験は、セルメチニブの無作為化二重盲検試験として初めて CPK 評価を治験実施計画書のスケジュールに含めた試験であった。アイソフォーム分析により、患者の大部分では、総 CPK の上昇は骨格筋由来 CPK 分画が要因であることが示され、総 CPK の増加は概ね筋由来であることが示唆された。

2.7.4.3.2.3 肝臓に関連する生化学検査

2.7.4.3.2.3.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

得られた全てのデータに基づいて、セルメチニブによる薬物性肝障害の誘発を示唆するエビデンスは認められていない。SPRINT 試験第 II 相パート層 1（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.2.14 を参照）又は 90DSU の期間中に、Hy's Law に該当すると確認された、又は疑われた症例はなかった。

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。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、肝臓での ALT、AST、ビリルビン、及び ALP の異常値の発現割合を含め、薬物性肝障害の可能性がある症例について解析した。

潜在的な Hy's Law の評価を裏付けるため、投与期間中の ALT 及び AST の最大値と投与期間中の総ビリルビン値の最大値をクロス集計表で示した要約表を示す（表 58）。

ALT 及び AST の臨床検査値異常（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、データを有する患者（49/50 例）の大部分で、投与期間中の AST 及び ALT の最大値が、ULN の 3 倍未満（それぞれ 46/49 例［93.9%］及び 47/49 例［95.9%］）であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、1 例の ALT が ULN の 3 倍以上 5 倍未満、1 例の ALT が ULN の 5 倍以上 10 倍未満、3 例の AST が ULN の 3 倍以上 5 倍未満の範囲内であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.12.1 を参照）。
- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では、CTCAE Grade 4 の ALT 及び AST が認められた患者はいなかった。CTCAE Grade 3 への悪化が認められた患者の割合は低かった（表 53）。2 例（被験者番号 [redacted] 及び被験者番号 [redacted]）は投与期間中の ALT が CTCAE Grade 3、1 例（被験者番号 [redacted]）は投与期間中の AST が CTCAE Grade 3 であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.7.1.2.2 を参照）。
  - 被験者番号 [redacted]（[redacted].9 歳の男性患者）では、Day 271 に ALT 及び AST の上昇が認められた（AST は ULN の 3.8 倍、ALT は ULN の 5.2 倍）。同日、患者は CTCAE Grade 3 の重篤な有害事象である *Clostridium difficile* 大腸炎を発現した。Day 273 までの AST 及び ALT は、ULN の 1 倍以下であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1 及び付録 12.2.8.1 を参照）。
  - 被験者番号 [redacted]（1[redacted].8 歳の女性患者）では、Day 167 に ALT 及び AST の上昇が認められた（ALT は ULN の 9.36 倍、AST は ULN の 6.0 倍）。当該患者で、ベースライン時に AST の上昇が認められ、試験期間を通してアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の有害事象が報告された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1 及び付録 12.2.8.1 を参照）。

総ビリルビンの増加を伴う ALT 又は AST の上昇（Hy's Law の評価）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）

投与期間中の ALT 及び AST の最大上昇について、総ビリルビン値の最大上昇別の評価により、総ビリルビン上昇の前又は同時に ALT 又は AST のいずれかが上昇した患者は認められなかった（表 58）。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は 90DSU 期間中に、Hy's Law に該当する可能性のある症例は特定されなかった。試験期間中のいずれの時点においても、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった患者はいなかった（表 58）。

ALT 及び AST の臨床検査値異常（小児患者の併合集団）

- 小児患者の併合集団では、データを有する患者（73/74 例）の大部分で、投与期間中の ALT 及び AST の最大値は ULN の 3 倍未満（各 70/73 例［95.9%］）であった。AST 又は ALT が ULN の 3 倍以上であった患者は少なかった（各 3/73 例［4.1%］）（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.12.1）。
- 小児患者の併合集団では、CTCAE Grade 4 の ALT 及び AST が認められた患者はいなかった。CTCAE Grade 3 への悪化が認められた患者の割合は低かった（表 53）。

総ビリルビンの増加を伴う ALT 又は AST の上昇（Hy's Law の評価）（小児患者の併合集団）

投与期間中の ALT 及び AST の最大値について、総ビリルビン値の最大値別の評価により、総ビリルビン上昇の前又は同時に ALT 又は AST のいずれかが上昇した患者は認められなかった（表 58）。

Hy's Law に該当する可能性のある症例は特定されなかった。試験期間中のいずれの時点においても、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となった患者はいなかった。

表 58　　セルメチニブ投与期間における総ビリルビン最大値別の ALT 及び AST 最大値（Hy's Law 基準による評価）：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）

Variable	Criterion	Number (%) of patients								
		Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=50) Total Bilirubin			Phase I + Phase II Stratum 1 25 mg/m^2 BID (N=56) Total Bilirubin			Paediatric pool All doses (N=74) Total Bilirubin		
		<2xULN	≥2xULN	Total	<2xULN	≥2xULN	Total	<2xULN	≥2xULN	Total
ALT	<3xULN	47 (95.9)	0	47 (95.9)	53 (96.4)	0	53 (96.4)	70 (95.9)	0	70 (95.9)
	≥3-5xULN	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (2.7)	0	2 (2.7)
	≥5-<10xULN	1 (2.0)	0	1 (2.0)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.4)	0	1 (1.4)
	≥10xULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	49 (100)	0	49 (100)	55 (100)	0	55 (100)	73 (100)	0	73 (100)
AST	<3xULN	46 (93.9)	0	46 (93.9)	52 (94.5)	0	52 (94.5)	70 (95.9)	0	70 (95.9)
	≥3-5xULN	3 (6.1)	0	3 (6.1)	3 (5.5)	0	3 (5.5)	3 (4.1)	0	3 (4.1)
	≥5-<10xULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥10xULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	49 (100)	0	49 (100)	55 (100)	0	55 (100)	73 (100)	0	73 (100)

ALT　Alanine aminotransferase; AST　Aspartate aminotransferase; BID　Twice daily; ULN　Upper limit of normal.
Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.12.1 から引用

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団における肝関連の有害事象

臨床検査（器官別大分類）で最も多く報告された肝胆道関連の有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 46.0%（23/50 例）、小児患者の併合集団で 50.0%（37/74 例）であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は小児患者の併合集団のいずれにおいても、肝胆道系障害（器官別大分類）の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 を参照）。

投与中止に至った肝関連の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.6.1.1 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では、臨床検査（器官別大分類）の CTCAE Grade 3 の有害事象の発現割合は低く、CTCAE Grade 3 の臨床検査値異常が認められた患者の割合と同程度であった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団では、2 例に CTCAE Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、1 例に CTCAE Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。CTCAE Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は報告されなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.3.1 を参照）。90DSU 期間中に重篤又は CTCAE Grade 3 以上の肝関連の事象は報告されなかった。

肝機能検査値の評価を、報告された肝胆道関連／肝機能検査値異常の有害事象と併せて検討した結果、セルメチニブを投与した小児患者で薬物性肝障害のリスクは特定されなかった。

2.7.4.3.2.3.2　成人患者の単独投与併合集団

ALT 及び AST の臨床検査値異常（成人患者の単独投与併合集団）

硫酸塩サブグループの 51 例（64.6%）及び遊離塩基サブグループの 69 例（25.7%）は、ベースライン時に肝転移（胆嚢を含む）の病歴を有していた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.1.6 を参照）。

成人の単独投与併合集団では、患者の大部分で、投与期間中の ALT 及び AST の最大値が、ULN の 3 倍未満であった（表 59）。

- 硫酸塩サブグループでは、68/77 例（88.3%）で投与期間中の ALT の最大値が ULN の 3 倍未満、64/76 例（84.2%）で投与期間中の AST の最大値が ULN の 3 倍未満であった。
  - 硫酸塩サブグループで ALT が ULN の 3 倍以上であった 9/77 例（11.7%）のうち、2 例（2.6%）は ULN の 5 倍以上 10 倍未満、2 例（2.6%）は ULN の 10 倍以上であった。
  - 硫酸塩サブグループで AST が ULN の 3 倍以上であった 12/76 例（15.8%）のうち、5 例（6.6%）は ULN の 5 倍以上 10 倍未満、1 例（1.3%）は ULN の 10 倍以上であった。
- 遊離塩基サブグループでは、238/261 例（91.2%）で投与期間中の ALT の最大値が ULN の 3 倍未満、231/250 例（92.4%）で投与期間中の AST の最大値が ULN の 3 倍未満であった。
  - 遊離塩基サブグループで ALT が ULN の 3 倍以上であった 23/261 例（8.8%）のうち、7 例（2.7%）は ULN の 5 倍以上 10 倍未満、1 例（0.4%）は ULN の 10 倍以上であった。

– 遊離塩基サブグループで AST が ULN の 3 倍以上であった 19/250 例（7.6%）のうち、6 例（2.4%）は ULN の 5 倍以上 10 倍未満、1 例（0.4%）は ULN の 10 倍以上であった。

成人の単独投与併合集団では、CTCAE Grade 4 の ALT 又は AST が認められた患者はいなかった。CTCAE Grade 3 の値が認められた患者の割合は低かった。硫酸塩サブグループでは、投与期間中に最大値が CTCAE Grade 3 であった ALT 又は AST が、それぞれ評価可能例の 4/77 例（5.2%）及び 6/76 例（7.9%）でみられた。遊離塩基サブグループでは、投与期間中に最大値が CTCAE Grade 3 であった ALT 又は AST が、それぞれ評価可能例の 8/261 例（3.1%）及び 7/250 例（2.8%）でみられた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

– CTCAE Grade 3 の AST 又は ALT 上昇が認められた患者の大部分は非重篤であった。CTCAE Grade 3 である ULN の 5 倍以上 10 倍未満の ALT かつ ULN の 2 倍以上の総ビリルビンが 2 例、及び ULN の 5 倍以上 10 倍未満の AST かつ ULN の 2 倍以上の総ビリルビンが 1 例に認められた（表 59）。しかし、いずれの患者も病勢進行及び併存疾患である胆石症の交絡因子が認められた。

総ビリルビンの増加を伴う ALT 又は AST の上昇（Hy's Law の評価）（成人患者の単独投与併合集団）

潜在的な Hy’s Law の評価を裏付けるため、投与期間中の ALT 及び AST の最大値と投与期間中の総ビリルビン値の最大値をクロス集計表で示した要約表を表 59 に示す。Hy’s Law に該当すると確認された症例はなかった。

D1344C00001 試験の 1 例が潜在的な Hy's Law の基準を満たした。簡単な叙述を以下に示す。

被験者番号 [redacted] は、二重盲検にてプラセボ+ダカルバジンの投与を受けた。本患者はベースライン時に肝転移があり、無作為割付けの 42 日後に遠隔リンパ節及び肺に客観的な病勢進行（実施医療機関の評価）が認められた。その後、非盲検下でのセルメチニブの初回投与後 70 日に AST（ULN の 11.2 倍）及び ALT（ULN の 12.7 倍）の上昇が同時に認められた。CTCAE Grade 3 の非重篤な肝酵素上昇により非盲検下でのセルメチニブ投与を中止した。追跡調査来院時、総ビリルビン増加が報告された（ULN の 2.8 倍）。これらの因子に加え、ALP が ULN の 2.3 倍に増加したことから、患者は Hy's Law の基準を満たさないことが示された。

表 59　　セルメチニブ投与期間における総ビリルビン最大値別の ALT 及び AST 最大値（Hy's Law 基準による評価）：成人患者の単独投与併合集団（安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients					
		Hyd-sulfate sub-group 75 mg BID (N=79) Total bilirubin			Free base sub-group 100 mg BID (N=268) Total bilirubin		
Variable	Criterion	<2xULN	≥2xULN	Total	<2xULN	≥2xULN	Total
Alanine aminotransferase	<3xULN	65 (84.4)	3 (3.9)	68 (88.3)	236 (90.4)	2 (0.8)	238 (91.2)
	≥3 to 5xULN	4 (5.2)	1 (1.3)	5 (6.5)	14 (5.4)	1 (0.4)	15 (5.7)
	≥5 to <10xULN	2 (2.6)	0	2 (2.6)	5 (1.9)	2 (0.8)	7 (2.7)
	≥10xULN	2 (2.6)	0	2 (2.6)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	Total	73 (94.8)	4 (5.2)	77 (100)	256 (98.1)	5 (1.9)	261 (100)
Aspartate aminotransferase	<3xULN	61 (80.3)	3 (3.9)	64 (84.2)	229 (91.6)	2 (0.8)	231 (92.4)
	≥3 to 5xULN	6 (7.9)	0	6 (7.9)	11 (4.4)	1 (0.4)	12 (4.8)
	≥5 to <10xULN	5 (6.6)	0	5 (6.6)	5 (2.0)	1 (0.4)	6 (2.4)
	≥10xULN	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	Total	73 (96.1)	3 (3.9)	76 (100)	246 (98.4)	4 (1.6)	250 (100)

ALT　Alanine aminotransferase; AST　Aspartate aminotransferase; ULN　Upper limit of normal.
Source: 第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.12.2 から引用

成人患者の単独投与併合集団における肝関連の有害事象

硫酸塩サブグループにおいて、臨床検査（器官別大分類）での主な肝胆道関連の有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（各 7/79 例［8.9%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6/79 例［7.95%］）であった。臨床検査（器官別大分類）の CTCAE Grade 3 の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2/79 例［2.5%］）、血中アルカリホスファターゼ増加（3/79 例［3.8%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1/79 例［1.3%］）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2/79 例［2.5%］）、及び肝酵素上昇（1/79 例［1.3%］）が報告された（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。肝胆道系障害（器官別大分類）での有害事象は、肝腫大（CTCAE Grade 2）、胆管炎（CTCAE Grade 3）、及び肝臓痛（CTCAE Grade 1）のみが各 1 例に報告された（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団において、臨床検査（器官別大分類）での主な肝胆道関連の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（17/347 例［4.9%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13/347 例［3.7%］）、及び血中アルカリホスファターゼ増加（8/347 例［2.3%］）であった。臨床検査（器官別大分類）の CTCAE Grade 3 の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5/347 例［1.4%］）、血中アルカリホスファターゼ増加（4/347 例［1.2%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3/347 例［0.9%］）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2/347 例［0.6%］）、及び肝酵素上昇（1/347 例［0.3%］）が報告された。肝胆道系障害（器官別大分類）での有害事象は、肝腫大（3 例［0.9%］）並びに胆管炎及び肝臓痛（各 2 例［0.6%］）のみが 2 例以上に報告された。肝胆道系障害（器官別大分類）の CTCAE Grade 3 の有害事象は、胆管炎（2 例［0.6%］）並びに肝細胞損傷、高ビリルビン血症、黄疸、及び門脈血栓症（各 1 例［0.3%］）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

2.7.4.3.2.4 腎臓に関連する生化学検査

2.7.4.3.2.4.1 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

得られた全てのデータに基づいて、セルメチニブが腎機能を低下させることを示唆するエビデンスは認められていない。

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、腎機能検査データを詳細に評価した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団のクレアチニンクリアランスのデータを要約した。これらのデータと腎関連／腎臓機能検査値異常の有害事象と併せた評価より、セルメチニブが腎毒性を誘発しないと考えられた。

腎機能検査値のベースラインからの経時的な変化量の平均値

小児患者のクレアチニン及び BUN の臨床検査データを、第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.2.1、Table 2.7.4.4.4.1、Table 2.7.4.4.8.1、Table 2.7.4.4.10.1、及び Table 2.7.4.4.11.2.1 に示す。軽度のクレアチニン上昇が認められたが、明らかな続発症はなく、セルメチニブの投与中止により回復し、その他の腎機能検査値（尿素、BUN）には変化が認められなかった。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 又は小児患者の併合集団で、CTCAE Grade 3 のクレアチニン値は認められなかった。しかし、1 例で CTCAE Grade 4 のクレアチニン値が認められた（2.7.4.3.2.2.1 項及び表 53）。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 16 例（32.7%）で投与期間中に BUN 高値（プロジェクトの基準値範囲を上回る）が認められ、このうち 1 例はベースライン時に BUN 高値であっ

た。小児患者の併合集団では 24 例が BUN 高値を示し、このうち 2 例はベースライン時に高値であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.4.4.1 を参照）。

腎機能検査値の臨床的に重要な個々の変化

1 例（被験者番号 [redacted]、1[redacted].2 歳の男性）では、Day 197 に CTCAE Grade 4 の血中クレアチニン増加が認められた。Day 197 以前のクレアチニン値は概ね基準値範囲内であったが、Day 197 にクレアチニン値 1,113.84 μM が記録された（ULN の 25.2 倍）。Day 204 までにクレアチニン値が ULN の 10 倍未満に低下したが、Day 686 までは ULN を超えていた（注：当該患者では Day 342 から Day 686 までに ULN の 44.2 倍から 70.72 倍に変化した）。当該患者は、Day 197 に CTCAE Grade 3 の急性腎障害の重篤な有害事象及び CTCAE Grade 4 の血中クレアチニン増加も発現した。これらの有害事象により Day 197 にセルメチニブの投与中止に至ったが、いずれの有害事象も回復した。急性腎障害の有害事象はセルメチニブとの関連の可能性があると判断され、血中クレアチニン増加の有害事象は急性腎障害との関連性ありと判断された（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1 及び付録 12.2.8.1 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における腎関連の有害事象

腎および尿路障害（器官別大分類）の有害事象は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 25/50 例（50.0%）及び小児患者の併合集団の 40/74 例（54.1%）で認められた。主な有害事象は血尿及び蛋白尿（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では各 11 例［22.0%］、小児患者の併合集団でそれぞれ 18 例［24.3%］及び 17 例［23.0%］）であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.1 を参照）。

腎および尿路障害（器官別大分類）の有害事象の大部分は CTCAE Grade 2 以下であった。腎および尿路障害（器官別大分類）で CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現した患者は 2 例のみであり、いずれも SPRINT 試験第 II 相パート層 1 であった。1 例（被験者番号 [redacted]）で CTCAE Grade 3 の急性腎障害が認められた。別の 1 例（被験者番号 [redacted]）で CTCAE Grade 3 の血尿が認められ、ナットクラッカー症候群と関連の可能性ありと判断された（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.4.1.1 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1 を参照）。急性腎障害の有害事象によりセルメチニブの投与中止に至り、CTCAE Grade 3 の血尿により休薬に至ったが、いずれも回復した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1 を参照）。その他の血尿は、CTCAE Grade 2 の 1 件を除き、全て CTCAE Grade 1 であった。

患者の大部分で、投与期間中には BUN に臨床的に重要な変化は認められなかった。中央値は経時的に概ね一貫していた。データのレビューに基づき、血中クレアチニン増加はセルメチニブの副作用とした（2.7.4.2.1.3 項を参照）。全体として、データ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。

2.7.4.3.2.4.2 成人患者の単独投与併合集団

腎機能検査値のベースラインからの経時的な変化量の平均値

成人患者の単独投与併合集団のクレアチニン及び BUN の臨床検査データを、第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.2.2、Table 2.7.4.4.4.2、Table 2.7.4.4.8.2、Table 2.7.4.4.10.2、及び Table 2.7.4.4.11.2.2 に示す。軽度のクレアチニン上昇が認められたが、明らかな続発症はなかった。成人患者の単独投与併合集団の遊離塩基サブグループの 1 例では、セルメチニブ投与期間中に最大 CTCAE Grade 3 のクレアチニン（高値）が認められた（ベースライン時の Grade 0 から 3 段階の悪化）が、硫酸塩サブグループでは最大 CTCAE Grade 3 のクレアチニン（高値）は認めら

れなかった。CTCAE Grade 4 のクレアチニン（高値）が認められた患者はいなかった（2.7.4.3.2.2.2 項及び第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。

腎機能検査値の臨床的に重要な個々の変化

成人患者におけるクレアチニン（高値）の臨床検査データの解析については、2.7.4.3.2.2.2 項に示す。ほとんどの患者で、投与期間中に認められた最大 CTCAE Grade は CTCAE Grade 1 であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.4.10.2 を参照）。成人患者の単独投与併合集団全体において、血中クレアチニン増加の有害事象は報告されなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団における腎関連の有害事象

腎および尿路障害（器官別大分類）の有害事象は、硫酸塩サブグループの 5/79 例（6.3%）及び遊離塩基サブグループの 15/268 例（5.6%）で認められた。CTCAE Grade 3 以上の腎関連の有害事象は、硫酸塩サブグループでは認められなかった。遊離塩基サブグループでは 2 例に CTCAE Grade 3 の腎関連の有害事象が報告され、CTCAE Grade 4（無尿）及び CTCAE Grade 5（急性腎障害）が各 1 例に認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.3.2 を参照）。これらのうち、急性腎障害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た。安全性データベースからの叙述を以下に示す。

<u>11 試験：急性腎前性腎不全</u>

11 試験は、1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検、第 II 相試験であった。

- 患者は 7[redacted] 歳の女性であり、CTCAE Grade 5 の急性腎前性腎不全を発現した。患者は第 IV 期の結腸直腸癌であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の CT では、多発性肺転移、肝転移、及び神経節転移、中等度の腹水及び右胸水が認められた。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬投与を開始した。
  20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に患者は入院し、低血圧の徴候並びに二次的に下肢に浮腫を伴った低潅流、低蛋白血症、及び低アルブミン血症を認めた。患者は乏尿性無尿を発現し、腎前性腎機能不全を示唆する水分摂取不足を伴う脱水の徴候が認められた。患者は急性腎前性腎不全と臨床診断され、緊急治療室での補液処置により治療した。入院前に、患者は自宅で救急医により 6 時間で glucosaline 1,000 mL 及びフロセミドによる治療を受けた。この治療後の尿は 200 mL のみであった。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に緊急治療室において、収縮期血圧が 80 mmHg 未満であったため、glucosaline 2,000 mL/24 時間及び生理食塩液 1,000 mL/2 時間を投与した。注目すべきは、患者は粘膜の脱水、並びに下肢及び上肢の冷感を認めたことであった。患者は過去 12 時間に水分を経口摂取していなかった。補液処置を行ったにもかかわらず、患者は急速に悪化した。患者の体重減少に関する記録はなかった。入院に至り、医学的に重要で、死亡に至ったため、本事象は重篤と判断された。治験薬投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中止され、患者は同日に死亡した。
  剖検は実施されなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬との関係性ありと判断した。

2.7.4.3.2.5 その他の重要な検査項目

Moreno Garcia らにより、様々な新規抗癌薬による治療を受けた患者において、皮疹及び血漿 CPK 上昇の間の関連性が報告されている。新規抗癌薬による皮膚毒性は角化細胞のストレスと関連していたため、皮膚での CPK が上昇し、血漿 CPK 値も上昇する可能性があった（Moreno

Garcia et al 2012）。小児患者の併合集団では、発疹（医学概念）及びクレアチンホスホキナーゼ増加が 39/74 例（52.7%）に報告された。しかし、クレアチンホスホキナーゼ増加と発疹の発現との関連性を示すエビデンスはなかった。これは、セルメチニブの単独投与により CPK 値が上昇することが知られているという事実に起因する可能性がある。発疹及びクレアチンホスホキナーゼ増加のいずれも発現した小児患者が多かったのは、いずれの事象もセルメチニブのよくみられる有害事象であるという事実に起因する可能性がある。

2.7.4.3.3 尿検査

セルメチニブ投与期間中に報告された尿検査の変化又は傾向は、成人患者と小児患者で同様であった。臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.3.3.1 尿検査：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団全体で、投与期間中に臨床的に重要な尿検査の変化又は傾向は認められなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び SPRINT 試験第 I 相パート治験総括報告書を参照）。

2.7.4.3.3.2 尿検査：成人患者の単独投与併合集団

成人患者を対象とした単独投与試験の尿検査データは限られていた。成人患者の単独投与併合集団に、投与期間中の臨床的に重要な尿検査の変化又は傾向はなかった（各治験総括報告書を参照）。

03 試験（セルメチニブ遊離塩基）：セルメチニブ群の 39 例に治験薬投与下での蛋白尿が認められた（15 例が陰性から微量、20 例が陰性から陽性、及び 4 例が微量から陽性）。CTCAE Grade 3 の蛋白尿がセルメチニブ初回投与の 1 日後に 1 件報告された。本事象は死亡時までに回復しなかったが、報告した治験担当医師により治験薬との関連性ありとは判断されなかった。

05 試験（セルメチニブ硫酸塩）：データが限られていたため、尿検査結果の解釈は困難であった。複数例で治験薬投与下での蛋白尿が認められた（11 例が陰性から微量、6 例が陰性から陽性、及び 2 例が微量から陽性）。ただし、尿検査法の特性から、蛋白尿の定量的評価は記録されなかった。

20 試験（セルメチニブ硫酸塩）：尿検査値のベースラインからの変化に明らかな傾向は認められなかった。しかし、データが限られていたため、尿検査結果の解釈は困難であった。複数例で治験薬投与下での蛋白尿が認められ（9 例が陰性から微量、4 例が陰性から陽性、及び 5 例が微量から陽性）、このうち 3 例では、試験期間中に尿路感染の有害事象が報告された。ただし、尿検査法の特性から、蛋白尿の定量的評価は記録されなかった。

D1344C00001 試験（セルメチニブ硫酸塩）：尿検査（尿試験紙により尿糖、尿蛋白、及び尿潜血をベースライン時及び臨床的に必要と判断された時点で測定）において、臨床的に意味のある新たな所見は認められなかった。

2.7.4.3.4 健康被験者を対象とした臨床薬理試験における臨床検査の安全性プロファイル

健康被験者を対象とした臨床薬理試験では、セルメチニブの安全性プロファイルの全般的な解釈に影響を及ぼすような臨床的安全性所見は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧及び拡張期血圧の CTCAE Grade 1 又は 2 への無症候性の悪化が、小児患者及び成人患者で認められた。これらの事象は対症療法により管理可能であった。最大 CTCAE Grade の高血圧発現までの期間の中央値は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では 168 日であり、硫酸塩サブグループでは 21.0 日であった。事象発現率（100 人・年あたり）は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で 9.06 であり、硫酸塩サブグループで 73.71 であった（第 5 部 3.5.3.4 項の IEMT 13.1 を参照）。

小児患者及び成人患者において、心電図パラメータに臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

バイタルサインの結果は、成人を対象とした試験の個々の治験総括報告書に示す。

小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団において、バイタルサイン、眼科診察、又は身体所見の安全性パラメータに予期せぬ変化は認められず、個別の異常で安全性に関する懸念が生じなかった。試験期間中に、拡張期血圧及び収縮期血圧に明らかな変化は認められず、平均値及び中央値の経時的推移は一定であった。

2.7.4.4.1 血圧及び脈拍数

2.7.4.4.1.1 血圧及び脈拍数：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

SPRINT 試験第 I 相パート、SPRINT 試験第 II 相パート層 1、又は SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の 90DSU 期間において、患者のバイタルサイン又は血圧に予期せぬ変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 血圧及び脈拍数：成人患者の単独投与併合集団

概して、ベースラインからベースライン後までの値の変化は小さく、臨床的に意味があるとは判断されなかった。また、検討した集団において、催不整脈（頻脈を含む）の傾向及び刺激伝導への影響は認められなかった。

硫酸塩サブグループでは、79 例（100%）でベースライン時の血圧が記録され、ほとんどの患者（57 例［72.2%］）は血圧が正常、又は CTCAE Grade 1（収縮期血圧 120～139 mmHg 又は拡張期血圧 80～89 mmHg）であった。残りの患者では、ベースライン時の血圧が 17 例（21.5%）で CTCAE Grade 2（収縮期血圧 140～159 mmHg 又は拡張期血圧 90～99 mmHg）、5 例（6.3%）で CTCAE Grade 3（収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool の Table 2.7.4.5.1.2 を参照）。

評価可能な 75 例において、血圧の投与期間中の最大 CTCAE Grade は、2/75 例（2.7%）が基準値範囲内、16/75 例（21.3%）が CTCAE Grade 1、36/75 例（48.0%）が CTCAE Grade 2、21/75 例（28.0%）が CTCAE Grade 3 であった。投与期間中の最大 CTCAE Grade へのベースラインからの最大変化は、22/75 例（29.3%）が変化なし、35/75 例（46.7%）が 1 段階変化、18/75 例（24.0%）が 2 段階変化し、3 段階変化した患者はいなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool の Table 2.7.4.5.1.2 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団では、237 例（68.3%）でベースライン時の血圧が記録され、ほとんどの患者（161/237 例［67.9%］）の血圧は正常又は CTCAE Grade 1（収縮期血圧 120～139 mmHg 又は拡張期血圧 80～89 mmHg）であった。残りの患者では、ベースライン時の血圧が

58/237 例（24.5%）で CTCAE Grade 2（収縮期血圧 140～159 mmHg 又は拡張期血圧 90～99 mmHg）、18/237 例（7.6%）で CTCAE Grade 3（収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool の Table 2.7.4.5.1.2 を参照）。

評価可能な 230 例において、血圧の投与期間中の最大 CTCAE Grade は、7/230 例（3.0%）が基準値範囲内、54/230 例（23.5%）が CTCAE Grade 1、95/230 例（41.3%）が CTCAE Grade 2、74/230 例（32.2%）が CTCAE Grade 3 であった。投与期間中の最大 CTCAE Grade へのベースラインからの最大変化は、68/230 例（29.6%）が変化なし、118/230 例（51.3%）が 1 段階変化、41/230 例（17.8%）が 2 段階変化、3/230 例（1.3%）が 3 段階変化した（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool の Table 2.7.4.5.1.2 を参照）。

2.7.4.4.2 心臓の所見

小児患者の併合集団での心臓事象に関連する有害事象を 2.7.4.2.2.4 項に示す。成人患者の単独投与併合集団の所見は本項に示す。

2.7.4.4.2.1 心臓の所見：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

LVEF の変化及び関連する有害事象の総合的な考察については、2.7.4.2.2.4 項を参照されたい。

2.7.4.4.2.2 心臓の所見：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団において、あらゆる重要な心臓超音波検査／MUGA 又は心電図所見に関する記述的な解析のためのデータの併合を行っていないが、個々の試験単位で評価した（詳細は各治験総括報告書を参照）。

2.7.4.4.2.2.1 左室駆出率の解析

成人患者の単独投与併合集団に含めた全ての試験において、スクリーニング時及び各治験実施計画書で規定された時点に実施された、心臓超音波検査／MUGA により、LVEF が評価された。08 試験、11 試験、及び 12 試験では、治験実施計画書の規定に従い心臓超音波検査／MUGA を実施したが、これらの検査結果から、試験データベース用の情報は収集しなかった。しかし、セルメチニブ投与中にうっ血性心不全、浮腫、又は呼吸困難等の心機能障害に合致する症状が発現した場合は、心臓超音波検査／MUGA を実施した。これらの事象は、治験実施計画書で規定に従い有害事象として報告された。

LVEF 評価データが報告された試験では、LVEF の平均値が低下する傾向が認められ、個々の試験での LVEF のベースラインからの変化量の平均値は-7.2%～-1.2%であった。LVEF 低下は、セルメチニブ単独投与時の既知の副作用である（2.7.4.1.1.4 項及び 2.7.4.2.1.3 項を参照）。全ての成人及び小児を対象とした試験の治験実施計画書では、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を設定していた。

03 試験（セルメチニブ遊離塩基）：セルメチニブ群では、Week 4 に LVEF の低下が一部の患者で認められたが、その他の患者では軽度の上昇が報告された。Week 4 における LVEF のベースラインからの変化量の平均値及び中央値はそれぞれ-1.2%及び-0.5%であり、範囲は-20%～+19%であった。

LVEF に関連する有害事象は、CTCAE Grade 1 の駆出率減少（セルメチニブ群 2 例及びテモゾロミド群 1 例）、CTCAE Grade 3 の左室機能不全（セルメチニブ群 1 例）及び CTCAE Grade 3 の

心室壁運動低下（セルメチニブ群 1 例）が報告された。これらの有害事象で、投与中止に至った有害事象はなかった。

1 例が 30 日間の報告期間外（セルメチニブ投与中止後 2 週間以上）に心筋炎及びうっ血性心不全により死亡に至った。

05 試験（セルメチニブ硫酸塩）：データより、全ての用量群において Week 8 時点で LVEF の平均値が低下する傾向が認められたが、明らかな用量-反応関係は認められなかった。75 mg BID の用量では、パート A 及びパート B の 35 例の併合データでは、Week 8 における LVEF のベースラインからの変化量の平均値は-7.2%（範囲：-25%～+10%）であった。有害事象として、駆出率減少が 4 件及び左室機能不全が 2 件報告され、これらは全て治験薬との関連性が否定できないと判断された。

20 試験（セルメチニブ硫酸塩）：全体集団での Day 56 における LVEF のベースラインからの変化量の平均値は-4.1%（中央値：-4.0%、範囲：-13%～+16%）であった。LVEF 又は駆出率の低下に関連する有害事象は報告されなかった。

D1344C00001 試験（セルメチニブ硫酸塩）：非盲検のセルメチニブ群では、LVEF がベースラインから 10%以上低下、又は絶対値が 50%未満に低下した患者はいなかった。

2.7.4.4.2.2.2 心電図の解析

71 試験（健康成人被験者を対象にセルメチニブが QTc 間隔に及ぼす影響を評価した第 I 相試験）において、セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したとき、450 ms を超える QTcF 間隔又は 30 ms を超える QTcF 間隔の延長は認められなかった。投与後 24 時間以上の測定間隔における ΔΔQTcF 間隔の両側 90% CI の上限は、主解析で 2.5 ms、感度分析で 2.3 ms であり、治験実施計画書で規定した上限の 10 ms を大きく下回ったことから、影響を及ぼさないと結論付けた。また、心拍数に対する臨床的に重要な影響は認められず、その他の心臓に対する安全性に関する懸念は認められなかった。

成人患者の単独投与併合集団に含めた全ての試験において、心電図測定はスクリーニング時及び各治験実施計画書の規定された時点に実施された。08 試験、11 試験及び 12 試験では、治験実施計画書の規定に従い心電図評価を実施したが、これらの結果から、試験データベース用の情報は収集しなかった。しかし、心虚血又はあらゆる不整脈に起因した可能性がある症状（胸痛又は動悸等）を伴う心臓事象に合致する症状が患者に認められた場合、並びに呼吸困難（12 試験では規定されていない）及び肺水腫が認められた場合は、心電図を再実施した。これらの事象は治験実施計画書で規定に従い有害事象として報告された。心電図パラメータに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

03 試験（セルメチニブ遊離塩基）：心電図はセルメチニブ群（スイッチ患者を含む）でのみ実施された。心電図パラメータに臨床的に重要な傾向はなく、QTcF 間隔にも重要な個々の所見は認められなかった。

セルメチニブ投与後（Day 1 及び推定定常状態である Day 8 に記録）に、平坦 T 波、心室内伝導障害及び第 1 度心ブロックを含む様々な心電図異常が認められた。しかし、これらの所見は、試験の対象となった患者集団（患者の年齢が 20～84 歳［平均値：57.1 歳］、併存疾患の既往あり）において予測できないものではなく、これらの事象は説明可能と考えられる。

05 試験（セルメチニブ硫酸塩）：心電図パラメータのレビューの結果、パート A の全ての用量群で QTcF 間隔の重要な延長を示す一貫した傾向は認められなかった。QTcF 間隔の平均値の最大延長は 75 mg BID 群で認められ、Day 8 の投与 2 時間後（5 例）に 12.9 ms（標準偏差：

13.2 ms、範囲：-1～+27 ms）の延長が認められた。パート B で硫酸塩を用いたカプセル又は遊離塩基を用いた懸濁液を単回投与したときの結果の比較において、QTcF 間隔の延長に重要な一貫した傾向は認められなかった。

投与期間中の QTcF 間隔の個別値において、QTcF 間隔が 500 ms を超えた患者及び 60 ms を超えて延長した患者は認められなかった。

1 例（セルメチニブ 100 mg 投与）で治験薬の投与中止後に心房細動が有害事象として報告され、2 例で頻脈が有害事象として報告された（1 例［パート A でセルメチニブ 75 mg 投与］は治験薬投与前の心電図で頻脈が認められ、1 例［パート A でセルメチニブ 100 mg 投与］は心房細動が報告された患者であり、セルメチニブの投与中止後に頻脈も報告された）。心電図について特定されたその他のベースラインの異常には、第 1 度心ブロック、左房ヘミブロック、右脚ブロック、及び心房性期外収縮があった。これらの結果は、試験の対象とした進行癌患者集団（パート A では患者の年齢が 30～66 歳［平均値：56.6 歳、標準偏差：12.6 歳］、パート B では患者の年齢が 26～79 歳［平均値：57.1 歳、標準偏差：13.5 歳］、併存疾患の既往あり）において予測できないものではなく、これらの事象は説明可能と考えられる。

20 試験（セルメチニブ硫酸塩）：心電図パラメータのレビューの結果、試験期間中に QTcF 間隔延長の注目すべき傾向は認められなかった。QTcF 間隔の平均値の最大延長は、Visit 5（Day 8）の投与前に認められ、2.5 ms（標準偏差：9.21 ms、範囲：-3～45 ms）であった。試験期間の QTcF 間隔の個別値において、QTcF 間隔が 500 ms を超えた患者及び 60 ms を超えて延長した患者は認められなかった。

試験期間中、心電図パラメータの変化に関連する有害事象は報告されなかった。

D1344C00001 試験（セルメチニブ硫酸塩）：心電図の評価は、ベースライン時及び試験期間中の臨床的に必要と判断された時点に実施された。本試験の非盲検期において、心臓超音波検査／MUGA 又は QTcF 間隔に関連する所見は認められなかった。

2.7.4.4.3 眼科診察

小児患者の併合集団での網膜事象に関連する有害事象を 2.7.4.2.2.3 項に示す。成人患者の単独投与併合集団の所見は本項に示す。

2.7.4.4.3.1 眼科診察：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 及び小児患者の併合集団

眼科的変化及び関連する有害事象の総合的な考察は、2.7.4.2.2.3 項を参照されたい。

2.7.4.4.3.2 眼科診察：成人患者の単独投与併合集団

治験実施計画書により、03 試験、08 試験、11 試験及び 12 試験ではベースライン時に眼科診察を実施しなかったが、視覚障害が認められた場合には規定の眼科診察を実施した。05 試験及び 20 試験では、ベースライン（Day 1）から 1 週間以内に眼科診察を実施し、投与後 4～6 週間に 1 回、及び視覚障害の有害事象が発現した場合は臨時に眼科診察を実施した。D1344C00001 試験では、ベースライン時、米国の実施医療機関では予定された 6 週間毎の評価時、及び全ての実施医療機関での視覚症状の発現時に眼科診察を実施した。

霧視、中心性漿液性網膜症、RPED 及び網膜静脈閉塞等の眼毒性は、セルメチニブ単独投与の既知の副作用である（2.7.4.1.1.4 項及び 2.7.4.2.1.3 項を参照）。全ての成人及び小児を対象とした

試験の治験実施計画書では、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を設定していた。

03 試験（セルメチニブ遊離塩基）：セルメチニブ群の 18 例（18.2%）で視覚関連の有害事象が認められた。霧視が最も多くみられ（8 例［8.1%］）、セルメチニブ群において視覚関連の有害事象が発現するまでの期間（1～144 日）に明らかなパターンは認められなかった。視覚関連の有害事象は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であった。1 例で霧視のためにセルメチニブを休薬した。眼障害の有害事象によって投与中止に至った患者はいなかった。セルメチニブ群で視覚関連の有害事象が認められた患者では、治験実施計画書に従って眼科診察（細隙灯検査を含む）が実施され、1 例で軽度の白内障及び緑内障、1 例でぶどう膜黒色腫が認められた。5 例が詳細不明であった。しかし、本試験はベースライン時に眼科診察を実施していないため、これらの所見から結論を導くことは困難である。

05 試験（セルメチニブ硫酸塩）：本試験では、治験薬投与下での視覚関連の有害事象は、Week 4～Week 6 の規定された追跡調査時に認められた 3 件のみであった。1 例で虹彩母斑、2 例で綿花状白斑が認められた（綿花状白斑が発現した 1 例は片側の発現であり、本患者は 2 型糖尿病を合併しており、試験期間中に高血圧を発現した。別の 1 例は両側に綿花状白斑が発現し、本患者は試験組入れ時に高血圧の既往を有していた）。

本試験で報告された視覚関連の有害事象の大部分は治験薬との関連性ありと判断された。視覚関連の有害事象は 10 例（パート A：75 mg 群 2 例、100 mg 群 1 例、パート B：7 例）で認められた。そのうち最も多く報告された事象は霧視であり、4 例に認められた。視覚関連の有害事象の大部分の重症度は CTCAE Grade 1 であった。重症度が CTCAE Grade 3 の視覚関連の有害事象は 1 件認められ、本事象は Day 2 に発現したが、4 日後に無処置で完全に回復した。CTCAE Grade 2 の視覚関連の有害事象により 1 例（セルメチニブ 100 mg 投与）が治験薬の投与中止に至った。しかし、本事象は悪心、真菌性尿路感染、食欲不振、及び急性腎不全と同日に発現し、いずれも治験薬の投与中止に至った有害事象として分類された。

08 試験（セルメチニブ遊離塩基）：セルメチニブ群の 4 例で眼障害（眼窩浮腫、霧視、視覚障害、及び硝子体浮遊物）が認められた。いずれの有害事象も重篤ではなく、セルメチニブの投与中止に至った有害事象もなかった。

11 試験（セルメチニブ遊離塩基）：眼障害はほとんど認められなかった。CTCAE Grade 1 の眼瞼浮腫が 2 例、光視症が 1 例、及び CTCAE Grade 2 の流涙増加が 1 例で認められた。

12 試験（セルメチニブ遊離塩基）：眼障害はほとんど認められなかった。CTCAE Grade 1 の霧視、注視麻痺、流涙増加、及び眼瞼浮腫が各 1 例で認められた。

20 試験（セルメチニブ硫酸塩）：患者の大部分で Week 4～Week 6 に眼科診察が実施され、臨時の眼科診察による追跡調査必要となったのは霧視の 1 例のみであった。試験期間中、患者の大部分の視力は正常であった。視覚障害の有害事象の発現後に眼科診察を受けた患者のうち、試験期間中に新たな眼の異常が 5 例で認められた。霧視が認められた 4 例では、新たな眼の異常として水晶体硬化症、網膜出血（高血圧症を合併している 1 例）、眼圧異常（眼圧上昇）が報告され、2 例は報告された所見が「霧視」であった。残りの 1 例では、視覚機能関連の有害事象は認められず、新たな眼の異常として両側白内障が認められた。

視覚機能関連の有害事象は 9 例で認められ、BID 投与中は 8 例に認められた。最も多く報告された視覚機能関連の有害事象は霧視（BID 投与中に 5 例）であった。投与開始から約 4 週間以内に発現した霧視はなかった。5 例のうち、4 例は治験薬に対する措置なしで回復し、1 例は DCO 時点で治験薬の投与を継続中であった。霧視の重症度は 2 例が CTCAE Grade 2 で、残りの 3 例は

CTCAE Grade 1 であった。3 例の霧視が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。5 例のうち、3 例にその他の交絡因子が認められた。試験期間中に霧視が報告された 5 例のうち 1 例は、眼科診察が実施され、白内障と軽度の眼圧上昇が認められた。スクリーニング時の眼科診察でも白内障が認められたが、この患者の既往歴に白内障の記録はなかった。1 例では左眼網膜出血が認められ（合併している高血圧に伴う）、別の 1 例では眼瞼黒色腫が認められ、これらによって霧視を発現した可能性があった。

発現割合の低いその他の視覚機能関連の事象は、視覚障害（2 例）、並びに光視症、視力低下、硝子体浮遊物、及び眼感染（各 1 例）であった。

視覚機能関連の有害事象は全て CTCAE Grade 1 又は 2 であり、大部分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。セルメチニブの投与中止に至った視覚機能関連の有害事象はなかった。

01 試験（セルメチニブ硫酸塩）：

非盲検下のセルメチニブ投与期間中に、1 例で眼科診察における異常及び有害事象として網膜静脈閉塞が認められた。

- 被験者番号 [redacted]：7[redacted] 歳単眼の女性。二重盲検期のセルメチニブの初回投与後 169 日の非盲検下のセルメチニブ単独投与期間中に、非重篤（CTCAE Grade 1）の網膜静脈閉塞が発現した。本事象に対する治療は実施されず、セルメチニブ投与は有害事象のために中止された。患者はセルメチニブ投与中止後 30 日に回復した。治験担当医師は、本事象はセルメチニブ投与との関連性ありと判断した。

非盲検下でセルメチニブ単独投与を受けた 1 例において、RPED／中心性漿液性網膜症が認められた。

- 被験者番号 [redacted]：6[redacted] 歳単眼の女性。非盲検下のセルメチニブ単独投与期間の初回投与後 3 日に非重篤（CTCAE Grade 2）の網脈絡膜症が発現した。これ以前の二重盲検期では、患者はプラセボ+ダカルバジンに割り付けられていた。患者は治療やセルメチニブの用量変更なく 18 日後に回復した。治験担当医師は、本事象はセルメチニブ投与との関連性ありと判断した。

網膜静脈閉塞又は RPED／中心性漿液性網膜症以外の網膜事象は、非盲検下のセルメチニブ単独投与期間にセルメチニブ投与を受けた 2 例で認められた。1 例は網膜剥離、もう 1 例は網膜剥離及び網膜裂孔であった。3 件の有害事象は全て非重篤であった。網膜剥離の 1 例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、セルメチニブを休薬した。

成人患者の単独投与併合集団における網膜への影響に関連する有害事象を 2.7.4.2.2.3 項に示す。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、人口統計学的因子及びその他の因子に基づいた治療の個別化又は患者管理に関連する安全性データを要約する。

セルメチニブの忍容性は、評価した全ての特別な患者集団で良好であった。

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、様々な内因性要因が安全性評価項目に及ぼす影響を要約する。これらのデータは、人口統計学的因子又は併存疾患等のその他の内因性要因に基づいた治療の個別化又は患者管理の決定に関連するものである。内因性要因の薬物動態に関連する影響の考察は、臨床概要 2.7.2.3.4 項を参照されたい。

小児患者の併合集団及び成人患者の単独投与併合集団における各内因性要因別のサブグループの安全性プロファイルは、有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の要約で評価し、小児患者の併合集団においてのみ、遅発性有害事象（セルメチニブの投与中止 30 日超に発現した有害事象）も要約して評価した。発現割合の解釈は全てのカテゴリーの内因性要因のサブグループにおいて小児患者の併合集団が少数であることを考慮して検討する必要がある。

小児患者と成人患者の安全性プロファイルの比較は、2.7.4.2 項、2.7.4.3 項、及び 2.7.4.4 項に記述する。

これらに基づき、本項で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データを示した。

2.7.4.5.1.1 年齢の影響

母集団薬物動態解析で、年齢がセルメチニブのクリアランスに対して、臨床的に重要ではないもののわずかな影響を及ぼすことが示された。小児患者（3～18 歳の患者）では年齢と BSA は相関しており、投与量は BSA 換算によるため、セルメチニブの曝露量への影響は小さく、臨床的に重要である可能性は低い（臨床概要 2.7.2.3.4.2 項を参照）。

2.7.4.5.1.1.1 年齢の影響：小児患者の併合集団

小児患者の併合集団の各サブグループでは、有害事象は 2～11 歳で 44 例（97.8%）、12～16 歳で 24 例（100%）、及び 16 歳超で 5 例（100%）に認められた。有害事象が認められなかったのは、2～11 歳のサブグループに分類された SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者 1 例（被験者番号 [redacted] ［ベースライン時 1[redacted].3 歳］）であった。当該患者はセルメチニブ 25 mg/m^2 BID の投与を合計 28 日間（実際の曝露は 25.5 日間）受けたが、治験実施計画書からの重要な逸脱（不遵守）により投与を中止した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書付録 12.2.7.1、付録 12.2.1.2、付録 12.2.4.1、及び付録 12.2.5.1 を参照）。有害事象全体の発現割合は、12～16 歳のサブグループと 2～11 歳のサブグループでは概ね同程度であったが、入院に至った有害事象の発現割合はより若い患者で高く、12～16 歳のサブグループでは 4.2%であったのに対し、2～11 歳のサブグループでは 22.2%であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.1.1.2 を参照）。16 歳超のサブグループは 5 例と少数であったため、意味のある比較はできなかった。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、12～16 歳のサブグループでは 58.3%、16 歳超のサブグループでは 80.0%で認められたのに対し、2～11 歳のサブグループでは 71.1%で認められた（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.4.1.2 を参照）。重篤な有害事象は、2～11 歳のサブグループでは 26.7%、12～16 歳のサブグループでは 20.8%に認められ、16 歳超のサブグループでは認められなかった。また、器官別大分類別又は基本語別の有害事象で発現割合の差が 10%を超える有害事象はなかった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.3.1.1.2 を参照）。

小児患者の併合集団では、器官別大分類別及び基本語別の有害事象の発現割合は、全ての年齢サブグループで概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.2 を

参照）。2～11 歳のサブグループと 12～16 歳のサブグループの間で発現割合の差が 10%を超え、かつ 2 倍以上であった注目すべき有害事象、治験薬との関連性ありと判断された有害事象、及び重要な有害事象を基本語別に表 60 に示す。なお、16 歳超のサブグループは 5 例と少数であったため発現割合の解釈は行っていない。例えば、この年齢サブグループでは 1 例の違いで発現割合が 20%変化する。

より詳細な評価により、思春期前の患者（2～11 歳）と思春期後の患者（12～16 歳）との間にいくつかの差異があることが示唆された。皮膚乾燥は 2～11 歳の小児でより多くみられるが、これは青年期と比較してより若い小児の方が皮脂腺の活動が少ないことが起因している可能性がある（Pochi et al 1979）。毛髪の変化は、概して小児患者でより顕著又はより高い発現割合で認められ、その理由は不明である。発熱は小児でより多く認められるが、小児患者の併合集団において、12 歳未満でより多く認められた理由は明らかではない。低カルシウム血症及び低アルブミン血症の発現割合が高かったが、この所見は臨床的に重要なものではなかった。

ざ瘡様皮膚炎は、12～16 歳のサブグループの発現割合が高かった。斑状丘疹状皮疹は、2～11 歳のサブグループでは 20 例（44.4%）、12～16 歳のサブグループでは 7 例（29.2%）に認められた。事象発現率（100 人・年あたり）は、2～11 歳及び 12～16 歳のサブグループでそれぞれ 16.36 及び 12.75 であり、年齢サブグループ間で同程度であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.2 を参照）。

表 60　　年齢別の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients		
	≥2 to 11 years (N=45)	12 to 16 years (N=24)	>16 years (N=5)
AEs of relevance with an increased incidence of >10 pp and a ≥2-fold difference in patients aged ≥2 to 11 years compared with patients aged 12 to 16 years, n (%)			
低アルブミン血症	30 (66.7)	6 (25.0)	1 (20.0)
皮膚乾燥	33 (73.3)	8 (33.3)	2 (40.0)
発熱	33 (73.3)	8 (33.3)	1 (20.0)
毛髪変色	16 (35.6)	3 (12.5)	1 (20.0)
低カルシウム血症	15 (33.3)	3 (12.5)	1 (20.0)
膿疱性皮疹	7 (15.6)	0	0
AEs of relevance with an increased incidence of >10pp and a ≥2-fold difference in patients aged 12 to 16 years compared with patients aged ≥2 to 11 years, n (%)			
ざ瘡様皮膚炎	12 (26.7)	23 (95.8)	5 (100)

Patients with multiple events in the same PT are counted only once in that PT. Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

Table sorted by difference in AE frequency between patients in the age groups of ≥2 to 11 years and 12 to 16 years (largest difference first)

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.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0

AE Adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; pp Percentage points; PT Preferred term.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.2 から引用

2.7.4.5.1.1.2 年齢の影響：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団では、有害事象は 65 歳未満のサブグループで 222 例（93.3%）及び 65 歳以上のサブグループで 107 例（98.2%）に認められた。各年齢サブグループの有害事象全体の発現割合は、65 歳以上のサブグループと 65 歳未満のサブグループでは概ね同程度であったが、重篤な有害事象及び入院に至った有害事象の発現割合は、65 歳以上のサブグループが高く、重篤な有害事象は 65 歳未満のサブグループで 21.8%、65 歳以上のサブグループで 35.8%、入院に至った有害事象は 65 歳未満のサブグループで 18.1%、65 歳以上のサブグループで 32.1%であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.1.2.2 を参照）。重篤な有害事象の発現割合はより高齢の集団の方が高かったが、器官別大分類別又は基本語別では発現割合の差が 10%を超える事象はなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.3.1.2.2 を参照）。

成人患者の単独投与併合集団及び硫酸塩サブグループでは、器官別大分類別及び基本語別の有害事象の発現割合は、両年齢サブグループで概ね同程度であった。発現割合が 10%超の有害事象において、年齢サブグループ間で発現割合が 2 倍であった有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.2 を参照）。

2.7.4.5.1.2 性別の影響

成人被験者 461 例（女性は 15%）を対象とした母集団薬物動態解析では、性別がセルメチニブの体内動態に対して及ぼす影響はわずかであることが示された。したがって、性別に基づいた用量調整は必要ない。小児患者では、セルメチニブの曝露量は男性と女性で同程度であった（臨床概要 2.7.2.3.4.5 項を参照）。

2.7.4.5.1.2.1 性別の影響：小児患者の併合集団

小児患者の併合集団で、性別の有害事象全体の発現割合は、男女間で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.1.1.3 を参照）。有害事象は男性サブグループでは 43 例（100%）及び女性サブグループでは 30 例（96.8%）に認められた。重篤な有害事象、入院に至った有害事象、休薬に至った有害事象、及び CTCAE Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現割合は、女性と比較して全て男性で高かった（発現割合の差が 10%超）。しかし、男女間の発現割合の解釈は、小児患者の併合集団が少数であった（男性 43 例及び女性 31 例）ことを考慮する必要がある。例えば、女性サブグループでは、1 例の違いで発現割合が 3%変化する。

小児患者の併合集団では、器官別大分類別及び基本語別の有害事象の発現割合は、男女間で概ね同程度であった。男性サブグループ及び女性サブグループの発現割合が一方の 2 倍以上であった注目すべき有害事象、治験薬との関連性ありと判断された有害事象、及び重要な有害事象を基本語別に表 61 に示す。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では男女間で若干の差があることが示唆された。貧血、高血圧、及び洞性頻脈は男性サブグループの発現割合が 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サブグループの発現割合が 2 倍高かった（臨床概要 2.7.4.5.1.1.2 項を参照）。

表 61　　性別の有害事象：小児患者の併合集団（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients	
	Male (N=43)	Female (N=31)
AEs of relevance with an increased incidence of >10pp and a ≥2-fold difference in male patients compared with female patients, n (%)		
貧血	25 (58.1)	8 (25.8)
高血圧	10 (23.3)	2 (6.5)
洞性頻脈	14 (32.6)	5 (16.1)
AEs of relevance with an increased incidence of >10pp and a ≥2-fold difference in female patients compared with male patients, n (%)		
脱毛症 [a]	6 (14.0)	16 (51.6)
毛髪変色	7 (16.3)	13 (41.9)

[a] PT alopecia (reported term: Hair thinning).

Patients with multiple events in the same PT are counted only once in that PT. 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.

Table sorted by decreasing difference in AE frequency between the 2 genders.

CTCAE version 4.03, MedDRA version 21.0.

AE Adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA Medical dictionary for regulatory activities; pp Percentage points; PT Preferred term.

Source: 第 5 部 3.5.3.2 項の ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.2.1.3 から引用

2.7.4.5.1.2.2　性別の影響：成人患者の単独投与併合集団

成人患者の単独投与併合集団では、有害事象は男性の 194 例（93.7%）及び女性の 135 例（96.4%）に認められた。各性別の有害事象全体の発現割合は、男女間で同程度であった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool の Table 2.7.4.3.1.1.2.3 を参照）。

器官別大分類別及び基本語別の有害事象の発現割合は、男女間で同程度であった。発疹（基本語）のみ、発現割合が男性サブグループ（14.5%）と女性サブグループ（4.3%）の間では発現割合の差が 10%を超え、2 倍以上高かった（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.2.2.3 を参照）。

2.7.4.5.1.3　人種の影響

成人データに基づくと、セルメチニブの血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC）は、欧米人被験者と比較してアジア人被験者で高かったが、これは集団間の体重差が交絡因子として影響していた。用量で補正したセルメチニブの AUC 及び C_{max} は、欧米人被験者よりも中国人被験者でやや高かった（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すると影響は小さくなった。用量及び体重で補正した AUC 及び C_{max} の幾何平均値の中国人被験者と欧米人被験者の比（90% CI）は、それぞれ 1.19（1.03, 1.38）及び 1.17（0.92, 1.48）であった。同様に、日本人被験者と欧米人被験者の間の曝露量（AUC 及び C_{max}）の平均値への影響は、体重又は BSA で補正することで約 1.6～1.8 倍から約 1.4～1.7 倍に低下した。

また、母集団薬物動態解析において、人種は全身クリアランス（すなわち AUC）との相関が認められた。人種をアジア人とアジア人以外に分類した。典型的なアジア人（29 歳、BSA 1.8 m^2）及び 10 歳で BSA 1 m^2 のアジア人におけるクリアランスに対する臨床的影響は 20%未満であった。したがって、セルメチニブの体内動態に認められた民族差は、特に小児患者は BSA に基づいてセルメチニブの投与量を調整することから、臨床的に重要ではない可能性が高いと考えられる（臨床概要 2.7.2.3.4.1 項を参照）。

2.7.4.5.1.3.1　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

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、有害事象は白人サブグループでは 42 例、非白人サブグループでは 5 例に認められた。小児患者の併合集団において、有害事象は白人サブグループでは 60 例、非白人サブグループでは 9 例に認められた（第 5 部 3.5.3.2 項 ISS Paediatric pool Table 2.7.4.3.1.1.1.4 を参照）。成人患者の単独投与併合集団において、白人サブグループでは 309 例、非白人サブグループでは 17 例に有害事象が認められた。硫酸塩サブグループにおいて、白人サブグループでは 72 例、非白人サブグループでは 5 例に有害事象が認められた（第 5 部 3.5.3.3 項の ISS Adult pool Table 2.7.4.3.1.1.2.4 を参照）。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グループ間の差の意味のある解釈ができなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関の影響

アストラゼネカ社は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で有害事象報告に対する地方の医療従事者による評価の影響を検討した（2.7.4.1.1.6.1 項を参照）。

予期された有害事象（セルメチニブの治験薬概要書に基づく）の種類及び発現割合を、再ステージング以外の来院で地方の医療従事者を利用した NCI POB からの報告と、NCI POB 以外の実施医療機関からの報告を比較した。また、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び全ての重篤な有害事象についても、NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関で比較した。

解析の結果、予期された有害事象は NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関で概ね一致し、有害事象別及び器官別大分類別の個々の事象の発現割合の差は 10%以下であり、地方の医療従事者が関与したことによる有害事象の過少報告はなかったことが示された。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象も、NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関で、概ね一致していた。CTCAE Grade 3 以上の有害事象は NCI POB で 63.0%、NCI POB 以外の実施医療機関は 60.9%に認められ、器官別大分類別及び基本語別の発現割合は NCI POB と NCI POB 以外の実施医療機関で同程度であった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.2.13.3 を参照）。器官別大分類で代謝および栄養障害にのみ発現割合の差が 10%を超えたが、これは低アルブミン血症（基本語）が NCI POB では 9 例（33.3%）、NCI POB 以外の実施医療機関では 16 例（69.6%）に認められたことによるものであった。その他の器官別大分類又は基本語で発現割合の差が 10%を超えた事象はなかった。重篤な有害事象は、NCI POB で 22.2%、NCI POB 以外の実施医療機関で 26.1%に認められた。重篤な有害事象の発現例数が非常に少なかった器官別大分類の胃腸障害（NCI POB で 0 例、NCI POB 以外の実施医療機関で 3 例［13.0%］）を除き、いずれの基本語又は器官別大分類も発現割合の差が 10%を超える重篤な有害事象はなかった（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 11.3.4.1.3 を参照）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 薬物／食物相互作用

空腹時及び高脂肪の食事後にセルメチニブを投与したときの曝露量に対する食事の影響を、進行固形癌患者（20 試験）及び健康被験者（69 試験）を対象に検討した。また、セルメチニブ青色カプセルの曝露量に対する低脂肪の食事の影響を、健康被験者（89 試験）を対象に検討した。

69 試験及び 20 試験のいずれも、高脂肪の食事後に投与したセルメチニブの C_{max}（それぞれ 50%及び 62%低下）及び AUC（それぞれ 16%及び 19%低下）に統計学的に有意な低下が認められたことから、食事はセルメチニブの吸収速度を低下させるが、総曝露量の低下は比較的小さいことが示された。89 試験では、低脂肪の食事後に投与したときのセルメチニブの C_{max} 及び AUC は空腹時と比較してそれぞれ 60%及び 38%低下した（臨床概要 2.7.2.3.5.1 項を参照）。

高脂肪及び低脂肪の食事は、おそらく胃排出時間の遅延により吸収速度を低下させると考えられる。したがって、セルメチニブは空腹時に投与し、投与前 2 時間及び投与後 1 時間は水以外の飲食又は飲み物の摂取をしないことが推奨される（すなわち、セルメチニブは食後 2 時間以上かつ次の食事の 1 時間以上前に投与すること）。セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルは、水と一緒にそのまま飲み込むことが推奨される。

2.7.4.5.3.2 薬物相互作用

2.7.4.5.3.2.1 薬物相互作用-CYP3A4 誘導薬及び阻害薬

健康被験者を対象に薬物相互作用試験を 2 試験実施し、強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（85 試験）、強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール及び強い CYP2C19／中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾール（83 試験）がセルメチニブの体内動態に及ぼす影響を評価した。リファンピシンがセルメチニブの曝露量を低下させ、イトラコナゾールがセルメチニブの曝露量を上昇させたことから、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示唆された。フルコナゾールもセルメチニブの曝露量を上昇させたことから、CYP2C19 もセルメチニブのクリアランスに寄与していることが示唆された。したがって、セルメチニブと強い CYP3A4 阻害薬又は強い CYP2C19 阻害薬との併用はセルメチニブの曝露量が上昇する可能性があり、強い CYP3A4 誘導薬との併用はセルメチニブの曝露量が低下する可能性がある（臨床概要 2.7.2.3.5.3.1 項を参照）。そのため、強い CYP3A4 阻害薬又は強い CYP2C19 阻害薬若しくは強い CYP3A4 誘導薬とセルメチニブとの併用を避けることが推奨される。

2.7.4.5.3.2.2 薬物相互作用-ビタミン E

セルメチニブカプセルには、水溶性ビタミン E の一種であるコハク酸 D-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000（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を投与され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/day 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を慎重に投与すべきである。このような患者に対しては、国際標準比（INR）を綿密にモニターするか、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、栄養補助食品としてビタミン E の同時摂取も避けるべきである。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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でセルメチニブを投与したとき、着床後胚損失率の上昇による生存胎児数の減少、胎児体重及び同腹児体重の平均値の減少、並びに早期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^2 BID 投与時の平均 AUC の 3.5 倍を超える曝露で認められ、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を示唆している。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又は精液中に移行され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。

妊娠可能な女性患者は、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。また、妊娠可能な女性患者は、セルメチニブ投与中及び最終投与後 1 週間は適切な避妊を行わなければならない。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有害な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。許容される避妊法には、埋め込み剤、注射剤、経口（合剤）避妊薬（セルメチニブとの相互作用は不明であるため、バリアー避妊法と併用すること）、子宮内避妊器具、及びパートナーの精管切除術等がある。ICH M3 によると、禁欲も有効な避妊法である。

2.7.4.5.5　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。セルメチニブの規定投与量は、1 回 25 mg/m^2（BSA）であるが、過量投与に対する特定の治療法はない。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。

2.7.4.5.6　薬物乱用

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に基づき、セルメチニブに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。

2.7.4.5.7　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 日後に安全性評価のための来院することと規定されている。得られたデータから、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。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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（2.7.4.2.1.1 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。

2.7.4.6　　市販後データ

臨床に関する概括評価 2.5.5.10 項を参照されたい。

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
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

表目次

表 1.1　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 5
表 1.2　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 8
表 1.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 10
表 1.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 13
表 1.5　重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 15
表 1.6　治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 16
表 1.7　投与中止に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 17
表 1.8　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 18
表 1.9　休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 19
表 1.10　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 20
表 1.11　減量に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 21
表 1.12　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 22
表 1.13　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 23
表 1.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021) 26
表 2.1　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 29
表 2.2　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 42

表 2.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 49
表 2.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 65
表 2.5　重篤な有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 73
表 2.6　治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 75
表 2.7　投与中止に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 76
表 2.8　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 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 77
表 2.9　休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 78
表 2.10　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 82
表 2.11　減量に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 84
表 2.12　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 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 85
表 2.13　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 86
表 2.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団) 102
表 3.1　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 111
表 3.2　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 114
表 3.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 116
表 3.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 119
表 3.5　重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 122
表 3.6　治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 123
表 3.7　投与中止に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 124
表 3.8　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted]) 125

表 3.9　休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted]) 126
表 3.10　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted]) 127
表 3.11　減量に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) ([redacted]: [redacted] 20[redacted]) 128
表 3.12　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted]) 129
表 3.13　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted]) 130
表 3.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted]) ... 134

表 1.1　　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE	Patients with any AE	12 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (66.7)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (8.3)
Hordeolum	麦粒腫	1 (8.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3)
Paronychia	爪囲炎	3 (25.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (8.3)
Skin infection	皮膚感染	1 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (16.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (8.3)
Headache	頭痛	2 (16.7)
Eye disorders	眼障害	3 (25.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (8.3)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)
Epistaxis	鼻出血	2 (16.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (83.3)
Abdominal pain	腹痛	3 (25.0)
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)
Constipation	便秘	1 (8.3)
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)
Gastritis	胃炎	1 (8.3)

表 1.1　　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Nausea	悪心	3 (25.0)
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)
Vomiting	嘔吐	4 (33.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (100.0)
Acne	ざ瘡	2 (16.7)
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)
Dry skin	皮膚乾燥	4 (33.3)
Eczema	湿疹	6 (50.0)
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (8.3)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (8.3)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)
Pyrexia	発熱	1 (8.3)
Investigations	臨床検査	3 (25.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (16.7)
Forearm fracture	前腕骨折	1 (8.3)
Wound	創傷	1 (8.3)

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

MedDRA version 24.0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any possibly related AE	Patients with any possibly related AE	11 (91.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (8.3)
Paronychia	爪囲炎	1 (8.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3)
Headache	頭痛	1 (8.3)
Eye disorders	眼障害	2 (16.7)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (66.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (8.3)
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)
Nausea	悪心	2 (16.7)
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (75.0)
Acne	ざ瘡	1 (8.3)
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (16.7)
Eczema	湿疹	6 (50.0)
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (8.3)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)
Pyrexia	発熱	1 (8.3)
Investigations	臨床検査	3 (25.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any AE	Patients with any AE	12 (100.0)	2 (16.7)	10 (83.3)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (66.7)	2 (16.7)	6 (50.0)	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	3 (25.0)	0	3 (25.0)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (83.3)	8 (66.7)	2 (16.7)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0

表 1.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Nausea	悪心	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	4 (33.3)	4 (33.3)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (100.0)	8 (66.7)	4 (33.3)	0	0	0
Acne	ざ瘡	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
Eczema	湿疹	6 (50.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0

表 1.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Investigations	臨床検査	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Forearm fracture	前腕骨折	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Wound	創傷	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any AE possibly related to treatment	Patients with any AE possibly related to treatment	11 (91.7)	5 (41.7)	6 (50.0)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (66.7)	7 (58.3)	1 (8.3)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (75.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	0	0	0
Acne	ざ瘡	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0

表 1.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dry skin	皮膚乾燥	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Eczema	湿疹	6 (50.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	0	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.5　　重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.6　　治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any possibly related SAE	Patients with any possibly related SAE	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.7　　投与中止に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib	Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.8　　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib, possibly related to treatment	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.9　　休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib	Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib	2 (16.7)
Investigations	臨床検査	2 (16.7)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.10　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib, possibly related to treatment	2 (16.7)
Investigations	臨床検査	2 (16.7)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.11　　減量に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib	Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib	2 (16.7)
Investigations	臨床検査	2 (16.7)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.12　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib, possibly related to treatment	2 (16.7)
Investigations	臨床検査	2 (16.7)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=5)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Patients with any AE	Patients with any AE	12 (100.0)	0	0	0					
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (8.3)	0	0					
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (8.3)	0	0					
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (8.3)	0	0					
Paronychia	爪囲炎	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0					
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (8.3)	0	0	0					
Skin infection	皮膚感染	0	0	1 (8.3)	0					
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)	0	0	0					
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	0	0	0					
Nervous system disorders	神経系障害									
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	0					
Dysaesthesia	異常感覚	1 (8.3)	0	0	0					
Headache	頭痛	2 (16.7)	0	0	0					
Eye disorders	眼障害									
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	0	0	0					
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	0	0	0					
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									

表 1.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=5)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0					
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal pain	腹痛	3 (25.0)	0	0	0					
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)	0	0	0					
Constipation	便秘	1 (8.3)	0	0	0					
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	0	0	0					
Gastritis	胃炎	0	0	1 (8.3)	0					
Nausea	悪心	3 (25.0)	0	0	0					
Stomatitis	口内炎	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0					
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0					
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Acne	ざ瘡	2 (16.7)	0	0	0					
Alopecia	脱毛症	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0					
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)	0	0	0					
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)	0	0	0					
Dry skin	皮膚乾燥	4 (33.3)	0	0	0					
Eczema	湿疹	6 (50.0)	0	0	0					
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	0	0	0					
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	0	0	0					

表 1.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=5)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (8.3)	0	0	0					
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (8.3)	0	0					
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (8.3)	0	0					
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Pyrexia	発熱	0	1 (8.3)	0	0					
Investigations	臨床検査									
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0					
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0					
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0					
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Forearm fracture	前腕骨折	0	0	1 (8.3)	0					
Wound	創傷	0	1 (8.3)	0	0					

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 1.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=5)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Patients with any AE possibly related to treatment	Patients with any AE possibly related to treatment	11 (91.7)	0	0	0					
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Paronychia	爪囲炎	0	1 (8.3)	0	0					
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	0	0	0					
Nervous system disorders	神経系障害									
Headache	頭痛	1 (8.3)	0	0	0					
Eye disorders	眼障害									
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	0	0	0					
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)	0	0	0					
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal pain	腹痛	1 (8.3)	0	0	0					
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)	0	0	0					
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	0	0	0					
Nausea	悪心	2 (16.7)	0	0	0					
Stomatitis	口内炎	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0					

表 1.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=5)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)	0	0	0					
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Acne	ざ瘡	1 (8.3)	0	0	0					
Alopecia	脱毛症	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0					
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)	0	0	0					
Dry skin	皮膚乾燥	2 (16.7)	0	0	0					
Eczema	湿疹	6 (50.0)	0	0	0					
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	0	0	0					
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	0	0	0					
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (8.3)	0	0					
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (8.3)	0	0					
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Pyrexia	発熱	0	1 (8.3)	0	0					
Investigations	臨床検査									

表 1.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: 16 June 2021)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=5)	12-<15 (N=0)	15-<18 (N=0)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0					
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0					
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0					

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.0

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE	Patients with any AE	49 (98.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	41 (82.0)
Abscess	膿瘍	1 (2.0)
Bacterial tracheitis	細菌性気管炎	1 (2.0)
Body tinea	体部白癬	3 (6.0)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.0)
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	1 (2.0)
Cellulitis	蜂巣炎	5 (10.0)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.0)
Conjunctivitis	結膜炎	5 (10.0)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (2.0)
Ear infection	耳感染	1 (2.0)
Eye infection	眼感染	2 (4.0)
Folliculitis	毛包炎	4 (8.0)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (2.0)
Furuncle	せつ	1 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (6.0)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (4.0)
Hordeolum	麦粒腫	2 (4.0)
Impetigo	膿痂疹	1 (2.0)
Influenza	インフルエンザ	2 (4.0)
Injection site infection	注射部位感染	1 (2.0)
Lung infection	肺感染	3 (6.0)
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	1 (2.0)
Mucosal infection	粘膜感染	2 (4.0)
Nail infection	爪感染	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)
Otitis externa	外耳炎	2 (4.0)
Otitis media	中耳炎	14 (28.0)
Paronychia	爪囲炎	23 (46.0)
Pharyngitis	咽頭炎	6 (12.0)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	7 (14.0)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (2.0)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	4 (8.0)
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	1 (2.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	6 (12.0)
Skin infection	皮膚感染	8 (16.0)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (2.0)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (2.0)
Tinea infection	白癬感染	2 (4.0)
Tracheitis	気管炎	1 (2.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (16.0)
Urinary tract infection	尿路感染	3 (6.0)
Vaginal infection	腟感染	1 (2.0)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	2 (4.0)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (2.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	3 (6.0)
Peripheral nerve sheath tumour malignant	悪性末梢神経鞘腫	1 (2.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (2.0)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	23 (46.0)
Anaemia	貧血	21 (42.0)
Lymph node pain	リンパ節痛	2 (4.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (4.0)
Immune system disorders	免疫系障害	6 (12.0)
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (2.0)
Hypersensitivity	過敏症	6 (12.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	48 (96.0)
Decreased appetite	食欲減退	11 (22.0)
Dehydration	脱水	7 (14.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (4.0)
Hyperglycaemia	高血糖	11 (22.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	11 (22.0)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	4 (8.0)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	9 (18.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	25 (50.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	12 (24.0)
Hypoglycaemia	低血糖	14 (28.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	13 (26.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	5 (10.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	8 (16.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	8 (16.0)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	1 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	20 (40.0)
Agitation	激越	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Anxiety	不安	5 (10.0)
Autoscopy	自己像幻視	1 (2.0)
Depression	うつ病	3 (6.0)
Hallucination, auditory	幻聴	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	10 (20.0)
Irritability	易刺激性	4 (8.0)
Personality change	人格変化	2 (4.0)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (2.0)
Tic	チック	1 (2.0)
Nervous system disorders	神経系障害	35 (70.0)
Aphasia	失語症	1 (2.0)
Cognitive disorder	認知障害	1 (2.0)
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (2.0)
Disturbance in attention	注意力障害	3 (6.0)
Dizziness	浮動性めまい	14 (28.0)
Drooling	よだれ	1 (2.0)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (2.0)
Dyspraxia	統合運動障害	1 (2.0)
Headache	頭痛	24 (48.0)
Lethargy	嗜眠	1 (2.0)
Neuralgia	神経痛	1 (2.0)
Paraesthesia	錯感覚	2 (4.0)
Presyncope	失神寸前の状態	4 (8.0)
Seizure	痙攣発作	1 (2.0)
Syncope	失神	2 (4.0)
Eye disorders	眼障害	17 (34.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Amblyopia strabismic	斜視弱視	1 (2.0)
Cataract	白内障	1 (2.0)
Chorioretinal scar	脈絡網膜瘢痕	1 (2.0)
Dry eye	眼乾燥	3 (6.0)
Eye discharge	眼脂	1 (2.0)
Eye oedema	眼球浮腫	1 (2.0)
Eye pain	眼痛	4 (8.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (2.0)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (2.0)
Lacrimation increased	流涙増加	8 (16.0)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (2.0)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (2.0)
Photophobia	羞明	2 (4.0)
Vision blurred	霧視	4 (8.0)
Vitreous disorder	硝子体障害	1 (2.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	9 (18.0)
Ear pain	耳痛	5 (10.0)
External ear inflammation	外耳の炎症	1 (2.0)
Middle ear effusion	中耳滲出液	1 (2.0)
Motion sickness	乗物酔い	1 (2.0)
Tinnitus	耳鳴	2 (4.0)
Cardiac disorders	心臓障害	12 (24.0)
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	1 (2.0)
Palpitations	動悸	1 (2.0)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (4.0)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	10 (20.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (2.0)
Vascular disorders	血管障害	14 (28.0)
Flushing	潮紅	2 (4.0)
Haematoma	血腫	1 (2.0)
Hypertension	高血圧	9 (18.0)
Hypotension	低血圧	1 (2.0)
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (82.0)
Asthma	喘息	1 (2.0)
Atelectasis	無気肺	2 (4.0)
Cough	咳嗽	20 (40.0)
Dysphonia	発声障害	1 (2.0)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4.0)
Epistaxis	鼻出血	14 (28.0)
Hiccups	しゃっくり	1 (2.0)
Hypoxia	低酸素症	4 (8.0)
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (4.0)
Nasal congestion	鼻閉	17 (34.0)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (2.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	24 (48.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	15 (30.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	5 (10.0)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)
Sneezing	くしゃみ	3 (6.0)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (2.0)
Tracheal inflammation	気管の炎症	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	2 (4.0)
Wheezing	喘鳴	2 (4.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	48 (96.0)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (10.0)
Abdominal pain	腹痛	22 (44.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	20 (40.0)
Anal incontinence	肛門失禁	2 (4.0)
Constipation	便秘	17 (34.0)
Dental caries	齲歯	4 (8.0)
Diarrhoea	下痢	35 (70.0)
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.0)
Faeces discoloured	変色便	2 (4.0)
Flatulence	鼓腸	4 (8.0)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (4.0)
Haematochezia	血便排泄	2 (4.0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (2.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (2.0)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (2.0)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (2.0)
Nausea	悪心	33 (66.0)
Oesophagitis	食道炎	1 (2.0)
Oral pain	口腔内痛	3 (6.0)
Post-tussive vomiting	咳嗽後嘔吐	1 (2.0)
Proctalgia	肛門周囲痛	2 (4.0)
Stomatitis	口内炎	25 (50.0)
Tongue discolouration	舌変色	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Vomiting	嘔吐	41 (82.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	49 (98.0)
Alopecia	脱毛症	12 (24.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	25 (50.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3 (6.0)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (2.0)
Dry skin	皮膚乾燥	30 (60.0)
Ecchymosis	斑状出血	1 (2.0)
Eczema	湿疹	13 (26.0)
Erythema	紅斑	4 (8.0)
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (2.0)
Hair colour changes	毛髪変色	11 (22.0)
Miliaria	汗疹	1 (2.0)
Pain of skin	皮膚疼痛	4 (8.0)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (2.0)
Pruritus	そう痒症	23 (46.0)
Rash	発疹	3 (6.0)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (2.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	18 (36.0)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (2.0)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (2.0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (4.0)
Skin fissures	皮膚亀裂	2 (4.0)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	3 (6.0)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Skin lesion	皮膚病変	1 (2.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (4.0)
Urticaria	蕁麻疹	3 (6.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	35 (70.0)
Arthralgia	関節痛	5 (10.0)
Arthritis	関節炎	1 (2.0)
Axillary mass	腋窩腫瘤	1 (2.0)
Back pain	背部痛	9 (18.0)
Bone pain	骨痛	1 (2.0)
Joint effusion	関節滲出液	1 (2.0)
Joint lock	関節ロック	1 (2.0)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0)
Limb asymmetry	四肢非対称	1 (2.0)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (2.0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (6.0)
Neck pain	頚部痛	8 (16.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (2.0)
Pain in extremity	四肢痛	18 (36.0)
Sever's disease	シーバー病	1 (2.0)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (2.0)
Tendonitis	腱炎	1 (2.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	25 (50.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)
Dysuria	排尿困難	1 (2.0)
Haematuria	血尿	11 (22.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	3 (6.0)
Pollakiuria	頻尿	2 (4.0)
Proteinuria	蛋白尿	11 (22.0)
Urinary incontinence	尿失禁	7 (14.0)
Urinary retention	尿閉	1 (2.0)
Urinary tract pain	尿路痛	3 (6.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (8.0)
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (2.0)
Menorrhagia	月経過多	1 (2.0)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (4.0)
Oligomenorrhoea	希発月経	1 (2.0)
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (2.0)
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (84.0)
Axillary pain	腋窩痛	1 (2.0)
Chills	悪寒	2 (4.0)
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0)
Facial pain	顔面痛	1 (2.0)
Fatigue	疲労	28 (56.0)
Gait disturbance	歩行障害	1 (2.0)
Hypothermia	低体温	1 (2.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	15 (30.0)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (2.0)
Localised oedema	限局性浮腫	4 (8.0)
Malaise	倦怠感	4 (8.0)
Medical device site bruise	医療機器使用部位内出血	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	2 (4.0)
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	1 (2.0)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (6.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (12.0)
Pain	疼痛	11 (22.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.0)
Pyrexia	発熱	28 (56.0)
Swelling	腫脹	1 (2.0)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	49 (98.0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (34.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	7 (14.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (46.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (20.0)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	38 (76.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	14 (28.0)
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (2.0)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	11 (22.0)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	10 (20.0)
Haptoglobin decreased	ハプトグロビン減少	1 (2.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	13 (26.0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (20.0)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	10 (20.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	16 (32.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (2.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (12.0)
Right ventricular ejection fraction decreased	右室駆出率低下	1 (2.0)
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (2.0)
Weight decreased	体重減少	3 (6.0)
Weight increased	体重増加	5 (10.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	10 (20.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	22 (44.0)
Arthropod bite	節足動物咬傷	3 (6.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (2.0)
Conjunctival abrasion	結膜擦過傷	2 (4.0)
Contusion	挫傷	3 (6.0)
Fall	転倒	13 (26.0)
Foot fracture	足骨折	1 (2.0)
Fracture	骨折	4 (8.0)
Head injury	頭部損傷	1 (2.0)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.0)
Joint dislocation	関節脱臼	1 (2.0)
Laceration	裂傷	2 (4.0)
Limb injury	四肢損傷	1 (2.0)
Poisoning	中毒	1 (2.0)
Procedural hypotension	処置による低血圧	1 (2.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4 (8.0)
Stoma site irritation	ストーマ部刺激感	1 (2.0)
Stress fracture	ストレス骨折	1 (2.0)
Sunburn	サンバーン	1 (2.0)

表 2.1　　有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (2.0)
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any possibly related AE	Patients with any possibly related AE	49 (98.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (56.0)
Abscess	膿瘍	1 (2.0)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (4.0)
Folliculitis	毛包炎	2 (4.0)
Furuncle	せつ	1 (2.0)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)
Impetigo	膿痂疹	1 (2.0)
Mucosal infection	粘膜感染	2 (4.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)
Otitis externa	外耳炎	1 (2.0)
Paronychia	爪囲炎	20 (40.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	3 (6.0)
Skin infection	皮膚感染	5 (10.0)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	1 (2.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (30.0)
Anaemia	貧血	14 (28.0)
Lymph node pain	リンパ節痛	1 (2.0)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (2.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.0)
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	32 (64.0)
Decreased appetite	食欲減退	8 (16.0)
Dehydration	脱水	1 (2.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (10.0)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	2 (4.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	4 (8.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	14 (28.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	8 (16.0)
Hypoglycaemia	低血糖	4 (8.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (10.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (2.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (4.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (2.0)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	1 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	10 (20.0)
Agitation	激越	1 (2.0)
Depression	うつ病	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	7 (14.0)
Irritability	易刺激性	2 (4.0)
Personality change	人格変化	1 (2.0)
Tic	チック	1 (2.0)
Nervous system disorders	神経系障害	25 (50.0)
Cognitive disorder	認知障害	1 (2.0)
Disturbance in attention	注意力障害	1 (2.0)
Dizziness	浮動性めまい	9 (18.0)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (2.0)
Headache	頭痛	18 (36.0)
Paraesthesia	錯感覚	1 (2.0)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2.0)
Eye disorders	眼障害	7 (14.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Cataract	白内障	1 (2.0)
Dry eye	眼乾燥	2 (4.0)
Eye pain	眼痛	1 (2.0)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (2.0)
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (2.0)
Photophobia	羞明	1 (2.0)
Vision blurred	霧視	1 (2.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.0)
Ear pain	耳痛	1 (2.0)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (4.0)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (4.0)
Vascular disorders	血管障害	6 (12.0)
Flushing	潮紅	1 (2.0)
Hypertension	高血圧	4 (8.0)
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (24.0)
Cough	咳嗽	3 (6.0)
Epistaxis	鼻出血	8 (16.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.0)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	48 (96.0)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (6.0)
Abdominal pain	腹痛	14 (28.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	18 (36.0)
Anal incontinence	肛門失禁	1 (2.0)
Constipation	便秘	14 (28.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Diarrhoea	下痢	30 (60.0)
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.0)
Faeces discoloured	変色便	1 (2.0)
Flatulence	鼓腸	4 (8.0)
Haematochezia	血便排泄	1 (2.0)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (2.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (2.0)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (2.0)
Nausea	悪心	29 (58.0)
Oral pain	口腔内痛	2 (4.0)
Stomatitis	口内炎	25 (50.0)
Vomiting	嘔吐	36 (72.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	47 (94.0)
Alopecia	脱毛症	12 (24.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	24 (48.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3 (6.0)
Dry skin	皮膚乾燥	28 (56.0)
Eczema	湿疹	9 (18.0)
Erythema	紅斑	1 (2.0)
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (2.0)
Hair colour changes	毛髪変色	11 (22.0)
Pain of skin	皮膚疼痛	3 (6.0)
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (2.0)
Pruritus	そう痒症	15 (30.0)
Rash	発疹	1 (2.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (2.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	17 (34.0)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (2.0)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.0)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (2.0)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	2 (4.0)
Skin irritation	皮膚刺激	1 (2.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (20.0)
Arthralgia	関節痛	4 (8.0)
Back pain	背部痛	1 (2.0)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0)
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0)
Neck pain	頚部痛	1 (2.0)
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (2.0)
Pain in extremity	四肢痛	4 (8.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (10.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)
Haematuria	血尿	3 (6.0)
Pollakiuria	頻尿	1 (2.0)
Proteinuria	蛋白尿	2 (4.0)
Urinary incontinence	尿失禁	1 (2.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.0)
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	26 (52.0)
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Facial pain	顔面痛	1 (2.0)
Fatigue	疲労	22 (44.0)
Localised oedema	限局性浮腫	3 (6.0)
Malaise	倦怠感	1 (2.0)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (4.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (6.0)
Pain	疼痛	1 (2.0)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.0)
Pyrexia	発熱	5 (10.0)
Investigations	臨床検査	48 (96.0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (26.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	6 (12.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (38.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	8 (16.0)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	37 (74.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4 (8.0)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	6 (12.0)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	7 (14.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (20.0)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	4 (8.0)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	7 (14.0)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	11 (22.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (12.0)
Right ventricular ejection fraction decreased	右室駆出率低下	1 (2.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Weight decreased	体重減少	3 (6.0)
Weight increased	体重増加	5 (10.0)
White blood cell count decreased	白血球数減少	7 (14.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)
Fracture	骨折	1 (2.0)
Sunburn	サンバーン	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any AE	Patients with any AE	49 (98.0)	0	18 (36.0)	27 (54.0)	4 (8.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	41 (82.0)	2 (4.0)	30 (60.0)	9 (18.0)	0	0
Abscess	膿瘍	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Bacterial tracheitis	細菌性気管炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Body tinea	体部白癬	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	5 (10.0)	0	5 (10.0)	0	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	5 (10.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Ear infection	耳感染	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	2 (4.0)	0	2 (4.0)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	4 (8.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (4.0)	0	2 (4.0)	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (4.0)	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Injection site infection	注射部位感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Lung infection	肺感染	3 (6.0)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Mucosal infection	粘膜感染	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Nail infection	爪感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Otitis externa	外耳炎	2 (4.0)	0	2 (4.0)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	14 (28.0)	0	14 (28.0)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	23 (46.0)	2 (4.0)	18 (36.0)	3 (6.0)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	6 (12.0)	0	6 (12.0)	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	7 (14.0)	0	7 (14.0)	0	0	0
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	6 (12.0)	0	6 (12.0)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	8 (16.0)	2 (4.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Tracheitis	気管炎	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (16.0)	0	8 (16.0)	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Urinary tract infection	尿路感染	3 (6.0)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
Vaginal infection	膣感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6.0)	1 (2.0)	0	2 (4.0)	0	0
Peripheral nerve sheath tumour malignant	悪性末梢神経鞘腫	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	23 (46.0)	19 (38.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0
Anaemia	貧血	21 (42.0)	17 (34.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0
Lymph node pain	リンパ節痛	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	6 (12.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	6 (12.0)	2 (4.0)	4 (8.0)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	48 (96.0)	30 (60.0)	16 (32.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
Decreased appetite	食欲減退	11 (22.0)	8 (16.0)	3 (6.0)	0	0	0
Dehydration	脱水	7 (14.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hyperglycaemia	高血糖	11 (22.0)	11 (22.0)	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	11 (22.0)	8 (16.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	4 (8.0)	4 (8.0)	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	9 (18.0)	9 (18.0)	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	25 (50.0)	20 (40.0)	5 (10.0)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	12 (24.0)	8 (16.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	14 (28.0)	11 (22.0)	3 (6.0)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	13 (26.0)	12 (24.0)	0	1 (2.0)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	5 (10.0)	5 (10.0)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	8 (16.0)	8 (16.0)	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	8 (16.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	0	0	0
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	20 (40.0)	11 (22.0)	8 (16.0)	1 (2.0)	0	0
Agitation	激越	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Anxiety	不安	5 (10.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	0	0	0
Autoscopy	自己像幻視	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Depression	うつ病	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	10 (20.0)	6 (12.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Irritability	易刺激性	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Personality change	人格変化	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Tic	チック	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	35 (70.0)	22 (44.0)	10 (20.0)	3 (6.0)	0	0
Aphasia	失語症	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	14 (28.0)	14 (28.0)	0	0	0	0
Drooling	よだれ	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Dyspraxia	統合運動障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Headache	頭痛	24 (48.0)	19 (38.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0
Lethargy	嗜眠	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	4 (8.0)	0	4 (8.0)	0	0	0
Seizure	痙攣発作	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Syncope	失神	2 (4.0)	0	0	2 (4.0)	0	0
Eye disorders	眼障害	17 (34.0)	11 (22.0)	6 (12.0)	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Amblyopia strabismic	斜視弱視	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Chorioretinal scar	脈絡網膜瘢痕	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	8 (16.0)	5 (10.0)	3 (6.0)	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Photophobia	羞明	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Vitreous disorder	硝子体障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	9 (18.0)	6 (12.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
Ear pain	耳痛	5 (10.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0	0
External ear inflammation	外耳の炎症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Middle ear effusion	中耳滲出液	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Motion sickness	乗物酔い	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Tinnitus	耳鳴	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	12 (24.0)	10 (20.0)	2 (4.0)	0	0	0
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Palpitations	動悸	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	10 (20.0)	9 (18.0)	1 (2.0)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	14 (28.0)	8 (16.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0	0
Flushing	潮紅	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Hypertension	高血圧	9 (18.0)	5 (10.0)	4 (8.0)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (82.0)	16 (32.0)	21 (42.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0
Asthma	喘息	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Atelectasis	無気肺	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Cough	咳嗽	20 (40.0)	15 (30.0)	5 (10.0)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	14 (28.0)	14 (28.0)	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	4 (8.0)	0	0	3 (6.0)	1 (2.0)	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	17 (34.0)	8 (16.0)	9 (18.0)	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	24 (48.0)	18 (36.0)	6 (12.0)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	15 (30.0)	1 (2.0)	14 (28.0)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	5 (10.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Tracheal inflammation	気管の炎症	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	48 (96.0)	18 (36.0)	18 (36.0)	12 (24.0)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	5 (10.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	22 (44.0)	17 (34.0)	5 (10.0)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	20 (40.0)	18 (36.0)	2 (4.0)	0	0	0
Anal incontinence	肛門失禁	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Constipation	便秘	17 (34.0)	13 (26.0)	4 (8.0)	0	0	0
Dental caries	齲歯	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0
Diarrhoea	下痢	35 (70.0)	21 (42.0)	6 (12.0)	8 (16.0)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Flatulence	鼓腸	4 (8.0)	4 (8.0)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Nausea	悪心	33 (66.0)	29 (58.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
Oesophagitis	食道炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Post-tussive vomiting	咳嗽後嘔吐	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	25 (50.0)	18 (36.0)	7 (14.0)	0	0	0
Tongue discolouration	舌変色	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	41 (82.0)	25 (50.0)	13 (26.0)	3 (6.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	49 (98.0)	14 (28.0)	30 (60.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0
Alopecia	脱毛症	12 (24.0)	12 (24.0)	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	25 (50.0)	12 (24.0)	11 (22.0)	2 (4.0)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	30 (60.0)	16 (32.0)	14 (28.0)	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	13 (26.0)	6 (12.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	0	0
Erythema	紅斑	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Hair colour changes	毛髪変色	11 (22.0)	11 (22.0)	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	23 (46.0)	13 (26.0)	10 (20.0)	0	0	0
Rash	発疹	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	18 (36.0)	13 (26.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	35 (70.0)	21 (42.0)	13 (26.0)	1 (2.0)	0	0
Arthralgia	関節痛	5 (10.0)	5 (10.0)	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Axillary mass	腋窩腫瘤	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Back pain	背部痛	9 (18.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	0	0	0
Bone pain	骨痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Joint lock	関節ロック	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Limb asymmetry	四肢非対称	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Muscle twitching	筋攣縮	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (6.0)	0	3 (6.0)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	8 (16.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	18 (36.0)	12 (24.0)	6 (12.0)	0	0	0
Sever's disease	シーバー病	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	25 (50.0)	18 (36.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Haematuria	血尿	11 (22.0)	10 (20.0)	0	1 (2.0)	0	0
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	11 (22.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	7 (14.0)	3 (6.0)	4 (8.0)	0	0	0
Urinary retention	尿閉	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Urinary tract pain	尿路痛	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Menorrhagia	月経過多	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Oligomenorrhoea	希発月経	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	42 (84.0)	19 (38.0)	19 (38.0)	4 (8.0)	0	0
Axillary pain	腋窩痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Chills	悪寒	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	疲労	28 (56.0)	22 (44.0)	6 (12.0)	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Hypothermia	低体温	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	15 (30.0)	7 (14.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	4 (8.0)	4 (8.0)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Medical device site bruise	医療機器使用部位内出血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (12.0)	6 (12.0)	0	0	0	0
Pain	疼痛	11 (22.0)	8 (16.0)	3 (6.0)	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	28 (56.0)	11 (22.0)	13 (26.0)	4 (8.0)	0	0
Swelling	腫脹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	49 (98.0)	12 (24.0)	27 (54.0)	8 (16.0)	2 (4.0)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (34.0)	15 (30.0)	0	2 (4.0)	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Amylase increased	アミラーゼ増加	7 (14.0)	6 (12.0)	1 (2.0)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (46.0)	19 (38.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (20.0)	10 (20.0)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	38 (76.0)	31 (62.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	14 (28.0)	9 (18.0)	4 (8.0)	0	1 (2.0)	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	11 (22.0)	0	11 (22.0)	0	0	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	10 (20.0)	10 (20.0)	0	0	0	0
Haptoglobin decreased	ハプトグロビン減少	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	13 (26.0)	8 (16.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (20.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	10 (20.0)	0	10 (20.0)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	16 (32.0)	5 (10.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (12.0)	6 (12.0)	0	0	0	0
Right ventricular ejection fraction decreased	右室駆出率低下	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Weight decreased	体重減少	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Weight increased	体重増加	5 (10.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	10 (20.0)	9 (18.0)	1 (2.0)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	22 (44.0)	5 (10.0)	14 (28.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Conjunctival abrasion	結膜擦過傷	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Fall	転倒	13 (26.0)	6 (12.0)	7 (14.0)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Fracture	骨折	4 (8.0)	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Laceration	裂傷	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Poisoning	中毒	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Procedural hypotension	処置による低血圧	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Stoma site irritation	ストーマ部刺激感	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Stress fracture	ストレス骨折	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Sunburn	サンバーン	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0

表 2.3　　CTCAE Grade 別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Wrist fracture	手首関節骨折	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any AE possibly related to treatment	Patients with any AE possibly related to treatment	49 (98.0)	2 (4.0)	28 (56.0)	16 (32.0)	3 (6.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (56.0)	3 (6.0)	21 (42.0)	4 (8.0)	0	0
Abscess	膿瘍	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (4.0)	0	2 (4.0)	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Mucosal infection	粘膜感染	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	20 (40.0)	2 (4.0)	15 (30.0)	3 (6.0)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	5 (10.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	0	0	0
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	15 (30.0)	13 (26.0)	0	2 (4.0)	0	0
Anaemia	貧血	14 (28.0)	12 (24.0)	0	2 (4.0)	0	0
Lymph node pain	リンパ節痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	32 (64.0)	22 (44.0)	9 (18.0)	0	1 (2.0)	0
Decreased appetite	食欲減退	8 (16.0)	6 (12.0)	2 (4.0)	0	0	0
Dehydration	脱水	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (10.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	4 (8.0)	4 (8.0)	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.0)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	14 (28.0)	13 (26.0)	1 (2.0)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	8 (16.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (10.0)	5 (10.0)	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	10 (20.0)	8 (16.0)	2 (4.0)	0	0	0
Agitation	激越	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	7 (14.0)	5 (10.0)	2 (4.0)	0	0	0
Irritability	易刺激性	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Personality change	人格変化	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Tic	チック	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	25 (50.0)	23 (46.0)	2 (4.0)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	9 (18.0)	9 (18.0)	0	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Headache	頭痛	18 (36.0)	17 (34.0)	1 (2.0)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	7 (14.0)	6 (12.0)	1 (2.0)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Photophobia	羞明	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	6 (12.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Flushing	潮紅	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (24.0)	11 (22.0)	1 (2.0)	0	0	0
Cough	咳嗽	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	8 (16.0)	8 (16.0)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	48 (96.0)	26 (52.0)	15 (30.0)	7 (14.0)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	14 (28.0)	11 (22.0)	3 (6.0)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	18 (36.0)	16 (32.0)	2 (4.0)	0	0	0
Anal incontinence	肛門失禁	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Constipation	便秘	14 (28.0)	10 (20.0)	4 (8.0)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	30 (60.0)	21 (42.0)	2 (4.0)	7 (14.0)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	4 (8.0)	4 (8.0)	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Nausea	悪心	29 (58.0)	27 (54.0)	2 (4.0)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	25 (50.0)	18 (36.0)	7 (14.0)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	36 (72.0)	28 (56.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	47 (94.0)	17 (34.0)	26 (52.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0
Alopecia	脱毛症	12 (24.0)	12 (24.0)	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	24 (48.0)	12 (24.0)	10 (20.0)	2 (4.0)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	28 (56.0)	14 (28.0)	14 (28.0)	0	0	0
Eczema	湿疹	9 (18.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0
Erythema	紅斑	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Hair colour changes	毛髪変色	11 (22.0)	11 (22.0)	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pruritus	そう痒症	15 (30.0)	10 (20.0)	5 (10.0)	0	0	0
Rash	発疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	17 (34.0)	13 (26.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (20.0)	9 (18.0)	1 (2.0)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	4 (8.0)	4 (8.0)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (10.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)	0	0	1 (2.0)	0	0
Haematuria	血尿	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Proteinuria	蛋白尿	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	26 (52.0)	24 (48.0)	2 (4.0)	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	22 (44.0)	21 (42.0)	1 (2.0)	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (6.0)	3 (6.0)	0	0	0	0
Pain	疼痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	5 (10.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0	0	0
Investigations	臨床検査	48 (96.0)	21 (42.0)	22 (44.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (26.0)	12 (24.0)	0	1 (2.0)	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	6 (12.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0	0	0

表 2.4　　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients (N=50)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (38.0)	17 (34.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	8 (16.0)	8 (16.0)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	37 (74.0)	31 (62.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	6 (12.0)	0	6 (12.0)	0	0	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	7 (14.0)	7 (14.0)	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (20.0)	6 (12.0)	4 (8.0)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	7 (14.0)	0	7 (14.0)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	11 (22.0)	5 (10.0)	6 (12.0)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (12.0)	6 (12.0)	0	0	0	0
Right ventricular ejection fraction decreased	右室駆出率低下	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0	0	0
Weight increased	体重増加	5 (10.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	7 (14.0)	6 (12.0)	1 (2.0)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0
Fracture	骨折	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0
Sunburn	サンバーン	1 (2.0)	0	1 (2.0)	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.5　　重篤な有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	12 (24.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (12.0)
Bacterial tracheitis	細菌性気管炎	1 (2.0)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.0)
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)
Skin infection	皮膚感染	1 (2.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)
Peripheral nerve sheath tumour malignant	悪性末梢神経鞘腫	1 (2.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.0)
Anaemia	貧血	2 (4.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (2.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (2.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.0)
Haematoma	血腫	1 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.0)
Hypoxia	低酸素症	2 (4.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (6.0)
Constipation	便秘	1 (2.0)
Diarrhoea	下痢	2 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (2.0)

表 2.5　　重篤な有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.0)
Pyrexia	発熱	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	2 (4.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.0)
Procedural hypotension	処置による低血圧	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.6　　治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any possibly related SAE	Patients with any possibly related SAE	6 (12.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.0)
Anaemia	貧血	2 (4.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (2.0)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (2.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (6.0)
Constipation	便秘	1 (2.0)
Diarrhoea	下痢	2 (4.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (2.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.7　　投与中止に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib	Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib	6 (12.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.0)
Paronychia	爪囲炎	1 (2.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)
Peripheral nerve sheath tumour malignant	悪性末梢神経鞘腫	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.0)
Diarrhoea	下痢	1 (2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (2.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	2 (4.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.0)
Weight increased	体重増加	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.8　　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 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib, possibly related to treatment	5 (10.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (2.0)
Paronychia	爪囲炎	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.0)
Diarrhoea	下痢	1 (2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (2.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.0)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	1 (2.0)
Weight increased	体重増加	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.9　　休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib	Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib	40 (80.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (40.0)
Bacterial tracheitis	細菌性気管炎	1 (2.0)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.0)
Furuncle	せつ	1 (2.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.0)
Lung infection	肺感染	1 (2.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)
Otitis externa	外耳炎	1 (2.0)
Paronychia	爪囲炎	7 (14.0)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	2 (4.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (2.0)
Skin infection	皮膚感染	4 (8.0)
Tracheitis	気管炎	1 (2.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.0)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	1 (2.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.0)
Anaemia	貧血	1 (2.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.0)
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (6.0)
Insomnia	不眠症	2 (4.0)
Personality change	人格変化	1 (2.0)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (4.0)
Headache	頭痛	2 (4.0)

表 2.9　　休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Eye disorders	眼障害	3 (6.0)
Eye pain	眼痛	1 (2.0)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (2.0)
Vision blurred	霧視	2 (4.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.0)
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	1 (2.0)
Vascular disorders	血管障害	2 (4.0)
Haematoma	血腫	1 (2.0)
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.0)
Atelectasis	無気肺	1 (2.0)
Cough	咳嗽	1 (2.0)
Hypoxia	低酸素症	2 (4.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (36.0)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (8.0)
Dental caries	齲歯	2 (4.0)
Diarrhoea	下痢	6 (12.0)
Nausea	悪心	5 (10.0)
Post-tussive vomiting	咳嗽後嘔吐	1 (2.0)
Stomatitis	口内炎	2 (4.0)
Vomiting	嘔吐	12 (24.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (8.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.0)

表 2.9　　休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (2.0)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (2.0)
Eczema	湿疹	1 (2.0)
Pruritus	そう痒症	1 (2.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)
Neck pain	頚部痛	1 (2.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (4.0)
Haematuria	血尿	2 (4.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (22.0)
Fatigue	疲労	1 (2.0)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	7 (14.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0)
Pyrexia	発熱	4 (8.0)
Investigations	臨床検査	5 (10.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (2.0)
Weight increased	体重増加	3 (6.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (12.0)
Foot fracture	足骨折	1 (2.0)
Fracture	骨折	2 (4.0)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (2.0)
Poisoning	中毒	1 (2.0)
Sunburn	サンバーン	1 (2.0)

表 2.9　　休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.10　　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib, possibly related to treatment	34 (68.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (24.0)
Furuncle	せつ	1 (2.0)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (2.0)
Paronychia	爪囲炎	6 (12.0)
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (2.0)
Skin infection	皮膚感染	3 (6.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.0)
Anaemia	貧血	1 (2.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.0)
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	1 (2.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.0)
Headache	頭痛	1 (2.0)
Eye disorders	眼障害	1 (2.0)
Vision blurred	霧視	1 (2.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.0)
Phlebitis	静脈炎	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	17 (34.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (8.0)
Diarrhoea	下痢	6 (12.0)
Nausea	悪心	5 (10.0)
Stomatitis	口内炎	2 (4.0)
Vomiting	嘔吐	9 (18.0)

表 2.10　　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (8.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (2.0)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (2.0)
Eczema	湿疹	1 (2.0)
Pruritus	そう痒症	1 (2.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0)
Pyrexia	発熱	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	4 (8.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)
Weight increased	体重増加	2 (4.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.0)
Fracture	骨折	1 (2.0)
Sunburn	サンバーン	1 (2.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.11　　減量に至った有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib	Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib	12 (24.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (8.0)
Paronychia	爪囲炎	3 (6.0)
Skin infection	皮膚感染	1 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	1 (2.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.0)
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.0)
Diarrhoea	下痢	1 (2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	4 (8.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)
Weight increased	体重増加	2 (4.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.12　　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 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=50)
Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib, possibly related to treatment	11 (22.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (8.0)
Paronychia	爪囲炎	3 (6.0)
Skin infection	皮膚感染	1 (2.0)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (2.0)
Insomnia	不眠症	1 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (2.0)
Diarrhoea	下痢	1 (2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)
Investigations	臨床検査	4 (8.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.0)
Weight increased	体重増加	2 (4.0)

MedDRA ver 21.0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Patients with any AE	Patients with any AE	49 (98.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Abscess	膿瘍	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacterial tracheitis	細菌性気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Body tinea	体部白癬	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.0)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	3 (6.0)	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear infection	耳感染	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.7)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Injection site infection	注射部位感染	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Metapneumovirus infection	メタニューモウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Mucosal infection	粘膜感染	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Nail infection	爪感染	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Otitis media	中耳炎	4 (8.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	4 (8.7)	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.9)
Paronychia	爪囲炎	0	9 (18.8)	3 (6.3)	4 (8.7)	0	2 (4.5)	3 (7.3)	0	2 (5.9)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	3 (6.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Pilonidal cyst	毛巣嚢胞	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (4.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	2 (4.0)	1 (2.1)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.7)	2 (5.9)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.9)
Tracheitis	気管炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.0)	0	1 (2.1)	3 (6.5)	0	2 (4.5)	0	0	1 (2.9)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Vaginal infection	腟感染	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
Peripheral nerve sheath tumour malignant	悪性末梢神経鞘腫	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害									
Anaemia	貧血	9 (18.0)	2 (4.2)	4 (8.3)	2 (4.3)	0	0	2 (4.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
Lymph node pain	リンパ節痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害									
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (4.0)	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	0	0	1 (2.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	4 (8.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)	0	1 (2.7)	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Dehydration	脱水	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	5 (10.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (5.4)	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	3 (6.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	9 (18.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	4 (8.7)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	2 (5.9)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (4.0)	1 (2.1)	4 (8.3)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.7)	1 (2.9)
Hypoglycaemia	低血糖	4 (8.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	3 (6.5)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (6.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.7)	2 (5.9)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.9)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5 (10.0)	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	1 (2.9)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (2.0)	0	3 (6.3)	1 (2.2)	2 (4.4)	1 (2.3)	0	0	0
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害									
Agitation	激越	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0	2 (4.4)	0	0	0	0
Autoscopy	自己像幻視	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.9)
Hallucination, auditory	幻聴	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (6.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	1 (2.7)	1 (2.9)

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Irritability	易刺激性	2 (4.0)	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Personality change	人格変化	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Tic	チック	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害									
Aphasia	失語症	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	4 (8.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	0
Drooling	よだれ	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspraxia	統合運動障害	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	9 (18.0)	3 (6.3)	4 (8.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	4 (9.1)	0	0	0
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Neuralgia	神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Seizure	痙攣発作	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害									

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Amblyopia strabismic	斜視弱視	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Chorioretinal scar	脈絡網膜瘢痕	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	2 (4.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Eye pain	眼痛	2 (4.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.4)	0	0	0	1 (2.9)
Ocular hypertension	高眼圧症	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Photophobia	羞明	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.9)
Vitreous disorder	硝子体障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害									
Ear pain	耳痛	1 (2.0)	0	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (2.9)
External ear inflammation	外耳の炎症	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Middle ear effusion	中耳滲出液	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Motion sickness	乗物酔い	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害									

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	4 (8.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害									
Flushing	潮紅	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Hypertension	高血圧	3 (6.0)	3 (6.3)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Asthma	喘息	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelectasis	無気肺	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0	0	0
Cough	咳嗽	5 (10.0)	7 (14.6)	3 (6.3)	3 (6.5)	1 (2.2)	0	0	1 (2.7)	0
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (8.0)	3 (6.3)	0	3 (6.5)	2 (4.4)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	0
Hiccups	しゃっくり	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (2.0)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Nasal congestion	鼻閉	4 (8.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	3 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	1 (2.9)
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (18.0)	1 (2.1)	6 (12.5)	3 (6.5)	1 (2.2)	2 (4.5)	2 (4.9)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	6 (12.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	1 (2.3)	2 (4.9)	0	2 (5.9)
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (6.0)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Tracheal inflammation	気管の炎症	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.9)
Wheezing	喘鳴	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal distension	腹部膨満	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	12 (24.0)	4 (8.3)	0	3 (6.5)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	0	1 (2.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	12 (24.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Anal incontinence	肛門失禁	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	10 (20.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.4)	0	1 (2.4)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (2.0)	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	26 (52.0)	3 (6.3)	2 (4.2)	3 (6.5)	0	0	0	0	1 (2.9)

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Nausea	悪心	19 (38.0)	5 (10.4)	4 (8.3)	3 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Oral pain	口腔内痛	2 (4.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Post-tussive vomiting	咳嗽後嘔吐	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	14 (28.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	3 (6.5)	1 (2.2)	0	2 (4.9)	0	0
Tongue discolouration	舌変色	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	31 (62.0)	5 (10.4)	4 (8.3)	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Alopecia	脱毛症	4 (8.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	4 (8.7)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	19 (38.0)	0	2 (4.2)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	2 (4.9)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.9)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	14 (28.0)	4 (8.3)	3 (6.3)	6 (13.0)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Ecchymosis	斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Eczema	湿疹	6 (12.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	3 (6.5)	2 (4.4)	0	0	0	0
Erythema	紅斑	3 (6.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Exfoliative rash	剥脱性発疹	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Hair colour changes	毛髪変色	3 (6.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	2 (4.3)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Pruritus	そう痒症	11 (22.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.3)	5 (11.1)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	0
Rash	発疹	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (16.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	2 (4.9)	0	3 (8.8)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	2 (4.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	2 (4.3)	0	1 (2.3)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Arthralgia	関節痛	2 (4.0)	0	3 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Axillary mass	腋窩腫瘤	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.4)	1 (2.3)	2 (4.9)	0	1 (2.9)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Joint lock	関節ロック	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Limb asymmetry	四肢非対称	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Muscle twitching	筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	2 (4.3)	0	1 (2.3)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	2 (4.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.2)	0	0	0	1 (2.7)	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	6 (12.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	3 (6.5)	2 (4.4)	0	1 (2.4)	1 (2.7)	1 (2.9)
Sever's disease	シーバー病	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害									
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	2 (4.0)	3 (6.3)	2 (4.2)	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.7)	0
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.0)	2 (4.2)	4 (8.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.7)	1 (2.9)
Urinary incontinence	尿失禁	3 (6.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Urinary tract pain	尿路痛	0	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Menorrhagia	月経過多	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.4)	0	0
Oligomenorrhoea	希発月経	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Axillary pain	腋窩痛	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Facial pain	顔面痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	17 (34.0)	2 (4.2)	4 (8.3)	0	2 (4.4)	0	2 (4.9)	0	1 (2.9)
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Hypothermia	低体温	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	2 (4.2)	1 (2.2)	5 (11.1)	0	1 (2.4)	2 (5.4)	4 (11.8)
Injection site reaction	注射部位反応	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (2.0)	0	0	2 (4.3)	0	1 (2.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Medical device site bruise	医療機器使用部位内出血	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Medical device site erythema	医療機器使用部位紅斑	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Medical device site rash	医療機器使用部位発疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	1 (2.2)	2 (4.4)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0)	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	2 (4.9)	0	0
Pain	疼痛	3 (6.0)	0	0	2 (4.3)	3 (6.7)	0	1 (2.4)	0	2 (5.9)

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	15 (30.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	3 (6.5)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	1 (2.9)
Swelling	腫脹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査									
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (10.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	3 (6.5)	0	0	0	1 (2.7)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	5 (10.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (26.0)	2 (4.2)	3 (6.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	2 (5.4)	1 (2.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (10.0)	2 (4.2)	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.4)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	24 (48.0)	10 (20.8)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	11 (22.0)	2 (4.2)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Breath sounds abnormal	呼吸音異常	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	3 (6.3)	4 (8.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (2.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	0	0	1 (2.7)	1 (2.9)

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Haptoglobin decreased	ハプトグロビン減少	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	5 (10.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (4.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	2 (4.3)	0	0	0	0	2 (5.9)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	4 (8.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	8 (16.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	2 (4.9)	0	1 (2.9)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Right ventricular ejection fraction decreased	右室駆出率低下	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Serum ferritin decreased	血清フェリチン減少	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Weight increased	体重増加	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (8.0)	0	0	3 (6.5)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctival abrasion	結膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)	0	0
Contusion	挫傷	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	5 (10.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.3)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Foot fracture	足骨折	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Fracture	骨折	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	1 (2.9)

表 2.13　　初回発現時期別の有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Poisoning	中毒	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (4.0)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Stoma site irritation	ストーマ部刺激感	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Stress fracture	ストレス骨折	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Sunburn	サンバーン	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Patients with any AE possibly related to treatment	Patients with any AE possibly related to treatment	49 (98.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Abscess	膿瘍	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Mucosal infection	粘膜感染	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	8 (16.7)	2 (4.2)	4 (8.7)	0	2 (4.5)	3 (7.3)	0	1 (2.9)
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.7)	1 (2.9)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害									
Anaemia	貧血	6 (12.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	2 (4.3)	0	0	2 (4.9)	1 (2.7)	0
Lymph node pain	リンパ節痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害									
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	4 (8.0)	0	0	0	1 (2.2)	2 (4.5)	0	1 (2.7)	0
Dehydration	脱水	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	0	1 (2.7)	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (10.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	3 (6.5)	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.9)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (2.0)	0	3 (6.3)	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	1 (2.7)	1 (2.9)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (2.3)	0	0	2 (5.9)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害									
Agitation	激越	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (6.0)	2 (4.2)	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Irritability	易刺激性	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Personality change	人格変化	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Tic	チック	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害									
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (4.0)	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	1 (2.3)	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	8 (16.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (6.7)	4 (9.1)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害									
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Dry eye	眼乾燥	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Ocular hypertension	高眼圧症	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Photophobia	羞明	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害									
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Cardiac disorders	心臓障害									
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害									

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Hypertension	高血圧	2 (4.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Cough	咳嗽	1 (2.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Epistaxis	鼻出血	4 (8.0)	2 (4.2)	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.7)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal distension	腹部膨満	2 (4.0)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	7 (14.0)	4 (8.3)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.4)	0	1 (2.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	11 (22.0)	6 (12.5)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Anal incontinence	肛門失禁	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	6 (12.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.4)	0	1 (2.4)	0	1 (2.9)
Diarrhoea	下痢	23 (46.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Faeces discoloured	変色便	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	2 (4.0)	0	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Nausea	悪心	17 (34.0)	4 (8.3)	4 (8.3)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	14 (28.0)	4 (8.3)	1 (2.1)	3 (6.5)	1 (2.2)	0	2 (4.9)	0	0
Vomiting	嘔吐	26 (52.0)	6 (12.5)	3 (6.3)	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Alopecia	脱毛症	4 (8.0)	2 (4.2)	2 (4.2)	4 (8.7)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	19 (38.0)	0	2 (4.2)	0	1 (2.2)	0	2 (4.9)	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.9)
Dry skin	皮膚乾燥	13 (26.0)	4 (8.3)	2 (4.2)	6 (13.0)	1 (2.2)	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Eczema	湿疹	2 (4.0)	1 (2.1)	0	2 (4.3)	4 (8.9)	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Exfoliative rash	剥脱性発疹	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Hair colour changes	毛髪変色	3 (6.0)	1 (2.1)	3 (6.3)	2 (4.3)	0	1 (2.3)	1 (2.4)	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (2.0)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Pruritus	そう痒症	8 (16.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.7)	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	7 (14.0)	4 (8.3)	0	0	1 (2.2)	0	2 (4.9)	0	3 (8.8)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Arthralgia	関節痛	1 (2.0)	0	3 (6.3)	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.0)	2 (4.2)	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害									
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Pollakiuria	頻尿	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Urinary incontinence	尿失禁	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Face oedema	顔面浮腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Facial pain	顔面痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	14 (28.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (4.4)	0	2 (4.9)	1 (2.7)	1 (2.9)
Localised oedema	限局性浮腫	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (4.4)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0)	0	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.4)	0	0
Pain	疼痛	0	0	0	0	1 (2.2)	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (2.1)	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Investigations	臨床検査									
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.0)	3 (6.3)	3 (6.3)	2 (4.3)	0	0	0	1 (2.7)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	5 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (18.0)	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	2 (5.4)	1 (2.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (8.0)	2 (4.2)	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23 (46.0)	10 (20.8)	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	4 (8.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	0	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (2.7)	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	0	1 (2.7)	1 (2.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (8.0)	3 (6.3)	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (2.0)	0	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (2.9)
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	3 (6.0)	1 (2.1)	2 (4.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (12.0)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	2 (4.9)	0	1 (2.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Right ventricular ejection fraction decreased	右室駆出率低下	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0	0	0
Weight increased	体重増加	2 (4.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0	1 (2.2)	0	0	0	0

表 2.14　　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (SPRINT 試験第 II 相パート層 1：安全性解析対象集団)

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=50)	3-<6 (N=48)	6-<9 (N=48)	9-<12 (N=46)	12-<15 (N=45)	15-<18 (N=44)	18-<21 (N=41)	21-<24 (N=37)	24- (N=34)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (8.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.4)	1 (2.7)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Fracture	骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)
Sunburn	サンバーン	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.1　　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE	Patients with any AE	12 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (66.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (8.3)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (8.3)
Hordeolum	麦粒腫	1 (8.3)
Impetigo	膿痂疹	2 (16.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3)
Paronychia	爪囲炎	5 (41.7)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (8.3)
Skin infection	皮膚感染	1 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (16.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)
Dysaesthesia	異常感覚	1 (8.3)
Headache	頭痛	2 (16.7)
Eye disorders	眼障害	3 (25.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (8.3)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)
Epistaxis	鼻出血	2 (16.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (91.7)
Abdominal pain	腹痛	3 (25.0)
Cheilitis	口唇炎	3 (25.0)
Constipation	便秘	1 (8.3)

表 3.1　　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)
Gastritis	胃炎	1 (8.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (8.3)
Nausea	悪心	3 (25.0)
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)
Vomiting	嘔吐	4 (33.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (100.0)
Acne	ざ瘡	1 (8.3)
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (50.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)
Dry skin	皮膚乾燥	4 (33.3)
Eczema	湿疹	7 (58.3)
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (8.3)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)
Urticaria	蕁麻疹	1 (8.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (8.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (16.7)
Menstruation irregular	不規則月経	2 (16.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (58.3)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (8.3)
Nodule	小結節	1 (8.3)
Pyrexia	発熱	5 (41.7)

表 3.1　　有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Investigations	臨床検査	4 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (41.7)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (8.3)
Bone contusion	骨挫傷	1 (8.3)
Forearm fracture	前腕骨折	1 (8.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (8.3)
Wound	創傷	1 (8.3)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any possibly related AE	Patients with any possibly related AE	11 (91.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (33.3)
Paronychia	爪囲炎	4 (33.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3)
Headache	頭痛	1 (8.3)
Eye disorders	眼障害	2 (16.7)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (75.0)
Abdominal pain	腹痛	1 (8.3)
Cheilitis	口唇炎	3 (25.0)
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)
Nausea	悪心	2 (16.7)
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (83.3)
Acne	ざ瘡	1 (8.3)
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (41.7)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (16.7)
Eczema	湿疹	7 (58.3)
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)

表 3.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (8.3)
Menstruation irregular	不規則月経	1 (8.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)
Pyrexia	発熱	1 (8.3)
Investigations	臨床検査	4 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any AE	Patients with any AE	12 (100.0)	1 (8.3)	10 (83.3)	1 (8.3)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (66.7)	1 (8.3)	6 (50.0)	1 (8.3)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	5 (41.7)	0	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Dysaesthesia	異常感覚	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0

表 3.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (91.7)	7 (58.3)	4 (33.3)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nausea	悪心	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	4 (33.3)	4 (33.3)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (100.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	0	0	0
Acne	ざ瘡	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (50.0)	5 (41.7)	1 (8.3)	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
Eczema	湿疹	7 (58.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0

表 3.3　CTCAE Grade 別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (58.3)	7 (58.3)	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nodule	小結節	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Forearm fracture	前腕骨折	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Wound	創傷	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any AE possibly related to treatment	Patients with any AE possibly related to treatment	11 (91.7)	2 (16.7)	8 (66.7)	1 (8.3)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (33.3)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0
Paronychia	爪囲炎	4 (33.3)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (75.0)	7 (58.3)	2 (16.7)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	3 (25.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0	0
Nausea	悪心	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	0	0

表 3.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Stomatitis	口内炎	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (83.3)	5 (41.7)	5 (41.7)	0	0	0
Acne	ざ瘡	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	3 (25.0)	3 (25.0)	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Eczema	湿疹	7 (58.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Menstruation irregular	不規則月経	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	0

表 3.4　CTCAE Grade 別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients (N=12)					
		Maximum reported CTCAE grade					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	0	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.5　　重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	1 (8.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (8.3)
Paronychia	爪囲炎	1 (8.3)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.6　治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any possibly related SAE	Patients with any possibly related SAE	1 (8.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (8.3)
Paronychia	爪囲炎	1 (8.3)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.7　　投与中止に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib	Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.8　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to discontinuation of selumetinib, possibly related to treatment	0

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.9　　休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib	Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib	3 (25.0)
Investigations	臨床検査	3 (25.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.10　治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to dose interruption of selumetinib, possibly related to treatment	3 (25.0)
Investigations	臨床検査	3 (25.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.11　　減量に至った有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib	Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib	2 (16.7)
Investigations	臨床検査	2 (16.7)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.12　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 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients (N=12)
Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib, possibly related to treatment	Patients with any AE leading to dose reduction of selumetinib, possibly related to treatment	2 (16.7)
Investigations	臨床検査	2 (16.7)
Ejection fraction decreased	駆出率減少	2 (16.7)

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Patients with any AE	Patients with any AE	12 (100.0)	0	0	0	0	0			
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	1 (8.3)	0	0			
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Impetigo	膿痂疹	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0			
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Paronychia	爪囲炎	0	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0			
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Skin infection	皮膚感染	0	0	1 (8.3)	0	0	0			
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Nervous system disorders	神経系障害									
Dizziness	浮動性めまい	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Dysaesthesia	異常感覚	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Headache	頭痛	2 (16.7)	0	0	0	0	0			
Eye disorders	眼障害									
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	0	0	0	0	0			

表 3.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0			
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal pain	腹痛	3 (25.0)	0	0	0	0	0			
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0			
Constipation	便秘	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	0	0	0	0	0			
Gastritis	胃炎	0	0	1 (8.3)	0	0	0			
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0			
Nausea	悪心	3 (25.0)	0	0	0	0	0			
Stomatitis	口内炎	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	0			
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)	0	1 (8.3)	0	0	0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Acne	ざ瘡	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Alopecia	脱毛症	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	0			
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	0	0			
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Dry skin	皮膚乾燥	4 (33.3)	0	0	0	0	0			
Eczema	湿疹	6 (50.0)	0	0	1 (8.3)	0	0			
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	0	0	0	0	0			

表 3.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害									
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (8.3)	0	0			
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0			
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	0	1 (8.3)	0	0			
Nodule	小結節	0	0	0	1 (8.3)	0	0			
Pyrexia	発熱	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0			
Investigations	臨床検査									
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3)	0			
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0			
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0			

表 3.13　　初回発現時期別の有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症									
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (8.3)	0	0			
Bone contusion	骨挫傷	0	0	0	1 (8.3)	0	0			
Forearm fracture	前腕骨折	0	0	1 (8.3)	0	0	0			
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Wound	創傷	0	1 (8.3)	0	0	0	0			

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

表 3.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data) (DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Patients with any AE possibly related to treatment	Patients with any AE possibly related to treatment	11 (91.7)	0	0	0	0	0			
Infections and infestations	感染症および寄生虫症									
Paronychia	爪囲炎	0	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	0			
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害									
Decreased appetite	食欲減退	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Nervous system disorders	神経系障害									
Headache	頭痛	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Eye disorders	眼障害									
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	2 (16.7)	0	0	0	0	0			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害									
Epistaxis	鼻出血	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Gastrointestinal disorders	胃腸障害									
Abdominal pain	腹痛	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Cheilitis	口唇炎	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0			
Diarrhoea	下痢	5 (41.7)	0	0	0	0	0			
Nausea	悪心	2 (16.7)	0	0	0	0	0			

表 3.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Stomatitis	口内炎	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	0	0			
Vomiting	嘔吐	3 (25.0)	0	0	0	0	0			
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害									
Acne	ざ瘡	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Alopecia	脱毛症	1 (8.3)	2 (16.7)	0	0	0	0			
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	0	0			
Dry skin	皮膚乾燥	2 (16.7)	0	0	0	0	0			
Eczema	湿疹	6 (50.0)	0	0	1 (8.3)	0	0			
Pruritus	そう痒症	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Rash macular	斑状皮疹	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害									
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (8.3)	0	0	0	0			
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態									
Pyrexia	発熱	0	1 (8.3)	0	0	0	0			

表 3.14　初回発現時期別の治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (D1346C00013 試験：安全性解析対象集団 - All data)
(DCO: [redacted] 20[redacted])

		Number (%) of patients								
		First onset period (months)								
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	0-<3 (N=12)	3-<6 (N=12)	6-<9 (N=12)	9-<12 (N=12)	12-<15 (N=12)	15-<18 (N=4)	18-<21 (N=0)	21-<24 (N=0)	24- (N=0)
Investigations	臨床検査									
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (8.3)	0			
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0			
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	0	0			
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0			

Note: This output used all data available until the date of data cut-off.
MedDRA version 24.1

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.5　参考文献
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
参考文献 3

参考文献

Abdel-Rahman et al 2015a
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.

Abdel-Rahman et al 2015b
Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Ahmed H. Risk of selected cardiovascular toxicities in patients with cancer treated with MEK inhibitors: a comparative systematic review and meta-analysis. J Glob Oncol. 2015;1(2):73-82.

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.

Alfrey and Ibels 1978
Alfrey AC, Ibels LS. Role of phosphate and pyrophosphate in soft tissue calcification. Adv Exp Med Biol. 1978;103:187-93.

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.

Blake et al 2014
Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Manche E, Saint-Raymond A, Hildalgo-Simon A. Comparison between paediatric and adult suspected adverse drug reactions reported to the European Medicines Agency: implications for pharmacovigilance. Paediatr Drugs. 2014;16(4):309-19.

Brown et al 2005
Brown AP, Courtney CL, King LM, Groom SC, Graziano MJ. Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33(4):449-55.

Brown 2010
Brown AP. Development of serum calcium and phosphorus as clinical biomarkers for drug-induced systemic mineralization: Case study with a MEK inhibitor. In: Bleavins MR, Carini C, Jurima-Romet M, Rahbari R, editors. Biomarkers in drug development: A Handbook of Practice, Application, and Strategy. 1st ed. John Wiley & Sons; 2010. p. 301-22.

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. Accessed 24 July 2019.

Chen et al 2012
Chen X, Schwartz GK, DeAngelis LM, Kaley T, Carvajal RD. Dropped head syndrome: report of three cases during treatment with a MEK inhibitor. Neurology. 2012;79(18):1929-31.

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. 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. Accessed 14 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 1988
Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd Ed. Hillside (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988. (Available upon request).

Colaci and Sfasciotti 2013
Colaci R, Sfasciotti GL. Most common oral mucosal lesions in children: Prevalence and differential diagnosis. WebmedCentral DENTISTRY 2013;4(12):WMC004483. Available from: https://www.webmedcentral.com/wmcpdf/Article_WMC004483.pdf. Accessed 14 October 2021.

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.

de Onis et al 2007
de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. J Nutr. 2007;137(1):144-8.

Diaz et al 2012
Diaz D, Allamneni K, Tarrant JM, Lewin-Koh SC, Pai R, Dhawan P, et al. Phosphorous dysregulation induced by MEK small molecule inhibitors in the rat involves blockade of FGF-23 signaling in the kidney. Toxicol Sci. 2012;125(1):187-95.

Dijkstal et al 2012
Dijkstal JM, Bothun ED, Harrison AR, Lee MS. Normal exophthalmometry measurements in a United States pediatric population. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2012;28(1):54-6.

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.

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

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.

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.

Frazier et al 2007
Frazier K, Thomas R, Scicchitano M, Mirabile R, Boyce R, Zimmerman D, et al. Inhibition of ALK5 signaling induces physeal dysplasia in rats. Toxicol Pathol. 2007;35(2):284-95.

Garwood et al 2012
Garwood MM, Bernacki JM, Fine KM, Hainsworth KR, Davies WH, Klein-Tasman BP. Physical, cognitive, and psychosocial predictors of functional disability and health-related quality of life in adolescents with neurofibromatosis-1. Pain Res Treat. 2012;2012:Article ID 975364.

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.

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

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.

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.

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.

Kim et al 2009
Kim A, Gillespie A, Dombi E, Goodwin A, Goodspeed W, Fox E, et al. Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. Neurology. 2009;73(16):1273-9.

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.

Kongkriangkai et al 2019
Kongkriangkai AM, King C, Martin LJ, Wakefield E, Prada CE, Kelly-Mancuso G, et al. Substantial pain burden in frequency, intensity, interference and chronicity among children and adults with neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. 2019;179(4):602-7.

Korf 2000
Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncologist. 2000;5(6):477-85.

Kuczmarski et al 2000
Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Adv Data 2000;(314):1-27.

Le CHH 2016
Le CHH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). PLoS One. 2016 NOV 15;11(11):e0166635. doi: 10.1371/journal.pone.0166635. PubMed PMID: 27846276. eCollection 2016.

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.

Matsushita and Murakami 2012
Matsushita T, Murakami S. The ERK MAPK pathway in bone and cartilage formation, In: Da Silva Xavier G Editor. Protein Kinases. InTech; 2012. p. 381-98.

McCannel et al 2014
McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, Wainberg ZA, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. JAMA Ophthalmol. 2014;132(8):1005-9.

Meema et al 1976
Meema HE, Oreopoulos DG, deVeber GA. Arterial calcifications in severe chronic renal disease and their relationship to dialysis treatment, renal transplant, and parathyroidectomy. Radiology. 1976;121(2):315-21.

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. 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.

Moreno Garcia et al 2012
Moreno Garcia V, Thavasu P, Blanco Codesido M, Molife LR, Vitfell Pedersen J, Puglisi M, et al. Association of creatine kinase and skin toxicity in phase I trials of anticancer agents. Br J Cancer. 2012;107(11):1797-800.

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.

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

Niro et al 2015
Niro A, Strippoli S, Alessio G, Sborgia L, Recchimurzo N, Guida M. Ocular toxicity in metastatic melanoma patients treated with mitogen-activated protein kinase kinase inhibitors: a case series. Am J Ophthalmol. 2015;160(5):959-67.

Patel et al 2015
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.

Pochi et al 1979
Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. J Invest Dermatol. 1979;73(1):108-11.

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.

Roydhouse et al 2019
Roydhouse JK, Fiero M, Kluetz PG. Investigating potential bias in patient-reported outcomes in open-label cancer trials. JAMA Oncol. 2019;5(4):457-8.

Sampson et al 2019
Sampson J, Thompson HL, Parilo DMW. Caring for children with neurofibromatosis type 1. Nursing. 2019;49(4):30-6.

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.

Shulman 2005
Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. Int J Paediatr Dent. 2005;15(2):89-97.

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.

Stjepanovic et al 2016
Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. Ann Oncol. 2016;27(6):998-1005.

Urner-Bloch et al 2014
Urner-Bloch U, Urner M, Stieger P, Galliker N, Winterton N, Zubel A, et al. Transient MEK inhibitor-associated retinopathy in metastatic melanoma. Ann Oncol. 2014;25(7):1437-41.

Urner-Bloch et al 2016
Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: long-term ophthalmic effects. Eur J Cancer. 2016;65:130-8.

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.

van Dijk et al 2015
van Dijk EH, van Herpen CM, Marinkovic M, Haanen JB, Amundson D, Luyten GP, et al. Serous retinopathy associated with mitogen-activated protein kinase kinase inhibition (binimetinib) for metastatic cutaneous and uveal melanoma. Ophthalmology. 2015;122(9):1907-16.

Weber et al 2016
Weber ML, Liang MC, Flaherty KT, Heier JS. Subretinal fluid associated with MEK inhibitor use in the treatment of systemic cancer. JAMA Ophthalmol. 2016;134(8):855-62.

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.

Welsh and Corrie 2015
Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(2):122-36.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group 2006
WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85.

Widemann et al 2014
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.

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.

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
セルメチニブ硫酸塩

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 10
2.7.6.1　臨床試験の一覧表 15
2.7.6.2　個々の試験の概要 25
2.7.6.2.1　国内第 I 相試験（D1346C00013 試験） 25
2.7.6.2.1.1　試験方法 25
2.7.6.2.1.2　試験成績 28
2.7.6.2.1.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性 28
2.7.6.2.1.2.2　有効性（DCO1） 33
2.7.6.2.1.2.3　長期有効性の評価（DCO2） 38
2.7.6.2.1.2.4　薬物動態 43
2.7.6.2.1.2.5　安全性（DCO1） 47
2.7.6.2.1.2.6　長期安全性の評価（DCO2） 52
2.7.6.2.1.3　結論 57
2.7.6.2.2　SPRINT 試験第 II 相パート層 1 59
2.7.6.2.2.1　試験方法 59
2.7.6.2.2.2　試験成績 67
2.7.6.2.2.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性 67
2.7.6.2.2.2.2　有効性（DCO1） 68
2.7.6.2.2.2.3　有効性（DCO2） 82
2.7.6.2.2.2.4　薬物動態 85
2.7.6.2.2.2.5　安全性（DCO1） 86
2.7.6.2.2.2.6　安全性（DCO2） 87
2.7.6.2.2.3　結論 87
2.7.6.2.3　SPRINT 試験第 I 相パート 89
2.7.6.2.3.1　試験方法 89
2.7.6.2.3.2　試験成績 95
2.7.6.2.3.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性 95
2.7.6.2.3.2.2　有効性（DCO1） 95
2.7.6.2.3.2.3　有効性（DCO2） 98
2.7.6.2.3.2.4　薬物動態 99
2.7.6.2.3.2.5　安全性（DCO1） 99
2.7.6.2.3.2.6　安全性（DCO2） 100
2.7.6.2.3.3　結論 101
2.7.6.2.4　海外第 II 相試験（D1532C00003 試験） 102
2.7.6.2.4.1　試験方法 102
2.7.6.2.4.2　試験成績 104
2.7.6.2.4.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性 104
2.7.6.2.4.2.2　有効性 104
2.7.6.2.4.2.3　薬物動態 104

2.7.6.2.4.2.4 安全性 104
2.7.6.2.4.3 結論 106
2.7.6.2.5 海外第 I 相試験（D1532C00005 試験） 107
2.7.6.2.5.1 試験方法 107
2.7.6.2.5.2 試験成績 109
2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 109
2.7.6.2.5.2.2 有効性 110
2.7.6.2.5.2.3 薬物動態 110
2.7.6.2.5.2.4 薬力学 110
2.7.6.2.5.2.5 安全性 111
2.7.6.2.5.3 結論 112
2.7.6.2.6 海外第 II 相試験（D1532C00008 試験） 113
2.7.6.2.6.1 試験方法 113
2.7.6.2.6.2 試験成績 115
2.7.6.2.6.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 115
2.7.6.2.6.2.2 有効性 115
2.7.6.2.6.2.3 安全性 116
2.7.6.2.6.3 結論 117
2.7.6.2.7 海外第 II 相試験（D1532C00011 試験） 118
2.7.6.2.7.1 試験方法 118
2.7.6.2.7.2 試験成績 119
2.7.6.2.7.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 119
2.7.6.2.7.2.2 有効性 119
2.7.6.2.7.2.3 安全性 119
2.7.6.2.7.3 結論 120
2.7.6.2.8 海外第 II 相試験（D1532C00012 試験） 121
2.7.6.2.8.1 試験方法 121
2.7.6.2.8.2 試験成績 122
2.7.6.2.8.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 122
2.7.6.2.8.2.2 有効性 122
2.7.6.2.8.2.3 安全性 123
2.7.6.2.8.3 結論 124
2.7.6.2.9 海外第 I 相試験（D1532C00020 試験） 125
2.7.6.2.9.1 試験方法 125
2.7.6.2.9.2 試験成績 126
2.7.6.2.9.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 126
2.7.6.2.9.2.2 薬物動態 127
2.7.6.2.9.2.3 有効性 128
2.7.6.2.9.2.4 安全性 128
2.7.6.2.9.3 結論 129
2.7.6.2.10 国内第 I 相試験（D1532C00067 試験） 130
2.7.6.2.10.1 試験方法 130
2.7.6.2.10.2 試験成績 132
2.7.6.2.10.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 132
2.7.6.2.10.2.2 薬物動態 133
2.7.6.2.10.2.3 有効性 134

2.7.6.2.10.2.4 安全性 134
2.7.6.2.10.3 結論 135
2.7.6.2.11 海外第 III 相試験（D1344C00001［SUMIT］試験） 136
2.7.6.2.11.1 試験方法 136
2.7.6.2.11.2 試験成績 138
2.7.6.2.11.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性 138
2.7.6.2.11.2.2 有効性 139
2.7.6.2.11.2.3 安全性 139
2.7.6.2.11.3 結論 141
2.7.6.2.12 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00066 試験） 142
2.7.6.2.12.1 試験方法 142
2.7.6.2.12.2 試験成績 144
2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 144
2.7.6.2.12.2.2 薬物動態 144
2.7.6.2.12.2.3 安全性 144
2.7.6.2.12.3 結論 145
2.7.6.2.13 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00069 試験） 146
2.7.6.2.13.1 試験方法 146
2.7.6.2.13.2 試験成績 148
2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 148
2.7.6.2.13.2.2 薬物動態 148
2.7.6.2.13.2.3 安全性 149
2.7.6.2.13.3 結論 150
2.7.6.2.14 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00071 試験） 152
2.7.6.2.14.1 試験方法 152
2.7.6.2.14.2 試験成績 155
2.7.6.2.14.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 155
2.7.6.2.14.2.2 薬物動態 155
2.7.6.2.14.2.3 薬力学 156
2.7.6.2.14.2.4 濃度-反応関係 156
2.7.6.2.14.2.5 安全性 156
2.7.6.2.14.3 結論 157
2.7.6.2.15 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00077 試験） 158
2.7.6.2.15.1 試験方法 158
2.7.6.2.15.2 試験成績 160
2.7.6.2.15.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 160
2.7.6.2.15.2.2 薬物動態 160
2.7.6.2.15.2.3 安全性 160
2.7.6.2.15.3 結論 161
2.7.6.2.16 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00078 試験） 162
2.7.6.2.16.1 試験方法 162
2.7.6.2.16.2 試験成績 164
2.7.6.2.16.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 164
2.7.6.2.16.2.2 薬物動態 165
2.7.6.2.16.2.3 安全性 165
2.7.6.2.16.3 結論 166

2.7.6.2.17 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00080 試験） 167
2.7.6.2.17.1 試験方法 167
2.7.6.2.17.2 試験成績 169
2.7.6.2.17.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 169
2.7.6.2.17.2.2 薬物動態 169
2.7.6.2.17.2.3 安全性 170
2.7.6.2.17.3 結論 171
2.7.6.2.18 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00081 試験） 172
2.7.6.2.18.1 試験方法 172
2.7.6.2.18.2 試験成績 175
2.7.6.2.18.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 175
2.7.6.2.18.2.2 薬物動態 175
2.7.6.2.18.2.3 安全性 176
2.7.6.2.18.3 結論 177
2.7.6.2.19 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00082 試験） 178
2.7.6.2.19.1 試験方法 178
2.7.6.2.19.2 試験成績 180
2.7.6.2.19.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 180
2.7.6.2.19.2.2 薬物動態 181
2.7.6.2.19.2.3 安全性 182
2.7.6.2.19.3 結論 183
2.7.6.2.20 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00083 試験） 184
2.7.6.2.20.1 試験方法 184
2.7.6.2.20.2 試験成績 187
2.7.6.2.20.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 187
2.7.6.2.20.2.2 薬物動態 187
2.7.6.2.20.2.3 安全性 189
2.7.6.2.20.3 結論 190
2.7.6.2.21 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00085 試験） 192
2.7.6.2.21.1 試験方法 192
2.7.6.2.21.2 試験成績 194
2.7.6.2.21.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 194
2.7.6.2.21.2.2 薬物動態 194
2.7.6.2.21.2.3 安全性 196
2.7.6.2.21.3 結論 196
2.7.6.2.22 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00086 試験） 198
2.7.6.2.22.1 試験方法 198
2.7.6.2.22.2 試験成績 199
2.7.6.2.22.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 199
2.7.6.2.22.2.2 薬物動態 199
2.7.6.2.22.2.3 安全性 204
2.7.6.2.22.3 結論 204
2.7.6.2.23 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00089 試験） 206
2.7.6.2.23.1 試験方法 206
2.7.6.2.23.2 試験成績 210
2.7.6.2.23.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 210

2.7.6.2.23.2.2 薬物動態 210
2.7.6.2.23.2.3 安全性 211
2.7.6.2.23.3 結論 211

表目次

表 1 臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧 15
表 2 目的及び評価項目 25
表 3 患者の内訳（組入れ患者集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 29
表 4 人口統計学的特性（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 30
表 5 ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団- Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 31
表 6 患者ごとのベースライン時の PN 腫瘍特性（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験） 32
表 7 最良総合効果—ベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象とした REiNS 基準に基づく ICR 判定（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 33
表 8 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験） 35
表 9 全般的評価（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験） . 38
表 10 最良総合効果—ベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象とした REiNS 基準に基づく ICR 判定（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験） 39
表 11 サブグループ別 ORR（ベースラインで測定可能病変を有する患者における REiNS 基準に基づく ICR 判定）（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験） 39
表 12 標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率（安全性解析対象集団 - All data, DCO2）（D1346C00013 試験） 41
表 13 全般的評価（安全性解析対象集団 - All data, DCO2）（D1346C00013 試験） . 43
表 14 セルメチニブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団 - All data）（D1346C00013 試験） 45
表 15 セルメチニブの曝露期間（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 47
表 16 有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 48
表 17 主な有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験） 49

表 18　注目すべき有害事象（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）..... 50
表 19　セルメチニブの曝露期間（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）..... 53
表 20　有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）..... 54
表 21　主な有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）..... 55
表 22　注目すべき有害事象（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）..... 57
表 23　目的及び評価項目（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）..... 59
表 24　主要解析（NCI POB 解析）及び感度分析（ICR 解析）の ORR（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）..... 68
表 25　臨床転帰の評価方法及び適格例数（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）..... 76
表 26　サブグループ別 ORR（NCI 解析）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS、DCO2）..... 83
表 27　目的及び評価項目（SPRINT 試験第 I 相パート）..... 89
表 28　標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率（SPRINT 試験第 I 相パート、FAS）..... 96
表 29　総合効果（SPRINT 試験第 I 相パート、FAS）..... 98
表 30　目的及び評価項目（D1532C00003 試験）..... 102
表 31　病勢進行が認められた患者数及び投与群間の HR（D1532C00012 試験、ITT）..... 122
表 32　目的及び評価項目（D1532C00020 試験）..... 125
表 33　食後投与及び空腹時投与したときの幾何最小二乗平均値、幾何最小二乗平均値の比、及び 90%信頼区間（PP 集団）（D1532C00020 試験）..... 127
表 34　t_{max}の要約（PP 集団）（D1532C00020 試験）..... 127
表 35　目的及び評価項目（D1532C00067 試験）..... 130
表 36　目的及び評価項目（D1344C00001 試験）..... 136
表 37　目的及び評価項目（D1532C00066 試験）..... 142
表 38　目的及び評価項目（D1532C00069 試験）..... 146
表 39　治験薬の詳細（D1532C00069 試験）..... 147
表 40　セルメチニブの主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00069 試験）..... 148
表 41　目的及び評価項目（D1532C00071 試験）..... 152
表 42　治験薬の詳細（D1532C00071 試験）..... 154

表 43 目的及び評価項目（D1532C00077 試験） 158
表 44 治験薬の詳細（D1532C00077 試験） 159
表 45 総放射能の尿中及び糞便中排泄に関するパラメータの要約（D1532C00077 試験） 160
表 46 目的及び評価項目（D1532C00078 試験） 162
表 47 治験薬の詳細（D1532C00078 試験） 163
表 48 主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00078 試験） 165
表 49 目的及び評価項目（D1532C00080 試験） 167
表 50 治験薬の詳細（D1532C00080 試験） 168
表 51 セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ、並びに[^{14}C]-セルメチニブ 80 μg を静脈内投与したときの[^{14}C]-セルメチニブの薬物動態パラメータの要約統計量（D1532C00080 試験） 170
表 52 目的及び評価項目（D1532C00081 試験） 172
表 53 治験薬の詳細（D1532C00081 試験） 174
表 54 腎機能別の主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00081 試験） 175
表 55 ESRD の被験者における透析の有無別の主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00081 試験） 176
表 56 目的及び評価項目（D1532C00082 試験） 178
表 57 治験薬の詳細（D1532C00082 試験） 180
表 58 肝機能障害の重症度別の主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00082 試験） 181
表 59 目的及び評価項目（D1532C00083 試験） 184
表 60 治験薬の詳細（D1532C00083 試験） 186
表 61 追加投与薬の詳細（D1532C00083 試験） 186
表 62 主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00083 試験） 188
表 63 t_{max} の統計解析結果（D1532C00083 試験） 189
表 64 目的及び評価項目（D1532C00085 試験） 192
表 65 治験薬の詳細（D1532C00085 試験） 193
表 66 追加投与薬の詳細（D1532C00085 試験） 193
表 67 主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00085 試験） 195
表 68 CYP3A4 誘導作用の統計解析結果（D1532C00085 試験） 196
表 69 目的及び評価項目（D1532C00086 試験） 198
表 70 セルメチニブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）（D1532C00086 試験） 201

表 71　用量比例性（薬物動態解析対象集団）（D1532C00086 試験）.....202
表 72　N-脱メチル体の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）（D1532C00086 試験）.....203
表 73　投与順序（D1532C00089 試験）.....207

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（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）.....36
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（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験）.....37
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（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）.....42
図 4　血漿中セルメチニブ濃度推移（線形スケール）（薬物動態解析対象集団 - All data）（D1346C00013 試験）.....44
図 5　セルメチニブ単回投与後の用量補正した薬物動態パラメータの実投与量（mg/m^2）別箱ひげ図（薬物動態解析対象集団 - All data）（D1346C00013 試験）.....46
図 6　Waterfall plot：標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率 （NCI POB 解析）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）.....69
図 7　Kaplan-Meier 曲線：DoR（NCI POB 解析）（REiNS、SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）.....71
図 8　Swimmer plots：各患者の奏効プロファイル（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）.....72
図 9　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）の PFS.....73
図 10　Kaplan-Meier 曲線：Natural history study の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 の PFS（SPRINT 試験の最大追跡期間で調整）.....74
図 11　NRS-11 疼痛強度スコアのベースラインからの平均変化量（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）.....78
図 12　治験担当医師が選択した標的病変の NRS-11 疼痛スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（MMRM）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）.....79
図 13　主要な運動機能評価スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（MMT 強度、片側上半身、MMRM）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）.....80
図 14　Waterfall plot：標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率（SPRINT 試験第 I 相パート、FAS）.....97

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
6MWT	6-minute walk test：6 分間歩行検査
AJCC	American Joint Committee on Cancer：米国癌合同委員会
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
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
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：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)u}$	Unbound area under the plasma concentration-time curve from zero to last quantifiable time point：非結合形の投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)u_D}$	Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration divided by dose：用量補正した非結合形の投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{_D}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose：用量補正した投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 6 hours：投与後 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 12 hours：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of last quantifiable plasma concentration：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t_D}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration divided by dose：用量補正した投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{u}	Unbound area under plasma concentration-time curve from zero to infinity：非結合形の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{u_D}	Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose：用量補正した投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AZD6244	Code for the investigational drug substance selumetinib：治験薬セルメチニブ（selumetinib）のコード名
BICR	Blinded independent central review：盲検下独立中央判定

略語及び専門用語	用語の説明
BID	Twice daily：1 日 2 回投与
BMI	Body mass index
BNP	B-type natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド
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
CGIC	Clinical global impression of change　：全般的評価
CI	Confidence interval：信頼区間
CK-MB	Creatine kinase muscle brain：心筋由来クレアチンキナーゼ
CL	Apparent total body clearance of the drug from plasma：全身クリアランス
CL/F	Apparent oral clearance：経口クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	Maximum unbound plasma concentration：非結合形の最高血漿中濃度
C_{max,u_D}	Unbound maximum observed concentration in plasma divided by dose：用量補正した非結合形の最高血漿中濃度
C_{max_D}	Maximum observed concentration in plasma divided by dose：用量補正した最高血漿中濃度
CMT	Clinically meaningful threshold：臨床的に意義のある閾値
CPK	Creatine phosphokinase (also known as creatine kinase)：クレアチンホスホキナーゼ
CPK-BB	Creatine phosphokinase-BB：脳由来クレアチンホスホキナーゼ
CPK-MB	Creatine phosphokinase-MB：心筋由来クレアチンホスホキナーゼ
CPK-MM	Creatine phosphokinase-MM：骨格筋由来クレアチンホスホキナーゼ
CR	Complete response：完全奏効
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CV	Coefficient of variation：変動係数
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
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

略語及び専門用語	用語の説明
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
FR_{AUC}	Ratio of AUC in fed state to AUC in the fasted state：空腹投与時に対する食後投与時の AUC の比
FR_{Cmax}	Ratio of Cmax in fed state to Cmax in the fasted state：空腹投与時に対する食後投与時の Cmax の比
Frel	Fraction of administered selumetinib granule dose systemically available relative to the capsule reference：セルメチニブカプセルに対する顆粒の相対バイオアベイラビリティ
GCSF	Granulocyte colony-stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子
GCV	Geometric coefficient of variation：幾何変動係数
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GIC	Global impression of change：全般的評価
HDPE	High-density polyethylene：高密度ポリエチレン
HEENT	Head, eyes, ears, nose and throat：頭部、眼、耳、鼻、及び口腔・咽頭
HIV	Human Immunodeficiency Virus：ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life：健康関連 QoL
ICR	Independent central review：独立中央判定
ITT	Intention-to-treat
LVEF	Left ventricular ejection fraction：左室駆出率
M/P	Metabolite to parent：代謝物／未変化体
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
MR_{AUC}	AUC metabolite to parent ratio, N-desmethyl selumetinib AUC/selumetinib AUC：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比
MR_{Cmax}	Cmax metabolite to parent ratio, N-desmethyl selumetinib Cmax/selumetinib Cmax：未変化体の Cmax に対する代謝物の Cmax の比
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
MUGA	Multi gated acquisition scan：マルチゲートスキャン
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NE	Non-evaluable：評価不能
NF1	Neurofibromatosis type 1：神経線維腫症 1 型
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog：神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ

略語及び専門用語	用語の説明
NRS-11	Numerical rating scale-11
NSCLC	Non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell：末梢血単核細胞
PD	Progressive disease：病勢進行
PedsQL	Paediatric 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
PP	Per-protocol
PR	Partial response：部分奏効
PR	ECG interval measured from the onset of the P wave to the onset of the QRS complex：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔
PRO	Patient-reported outcomes：患者報告アウトカム
PROMIS	Patient-reported outcomes measurement information system
PS	Performance status
QoL	Quality of life：生活の質
QRS	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the J point：心電図における Q の開始から S の終了までの時間
QT	ECG interval measured from the onset of the QRS complex to the end of the T wave：心電図における QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	Corrected QT interval：心電図における補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected according to Bazett's formula：心電図における Bazett 法により補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fredericia formula：Fridericia 法による補正 QT 間隔
Rac	Extent of accumulation：累積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
RP2D	Recommended Phase II dose：第 II 相試験推奨用量
RR	The time between corresponding points on 2 consecutive R waves on ECG：心電図における連続する 2 つの R 波間の間隔
SD	Stable disease：安定
$t_{½}$	Terminal half-life：半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TPA	12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (phorbol ester)：ホルボールエステル

略語及び専門用語	用語の説明
TPGS	Vitamin E polyethylene glycol succinate：コハク酸 D-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000
TTD	Time to death：死亡までの期間
TTP	Time to progression：無増悪期間
TTR	Time to response：奏効までの期間
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
V_{ss}	Volume of distribution at steady state after oral administration：定常状態における分布容積
V_{ss}/F	Apparent volume of distribution at steady state：定常状態におけるみかけの分布容積
Vz/F	Apparent volume of distribution at steady state based upon terminal elimination phase after oral administration：みかけの終末相分布容積
w/v	Weight per volume
WHO	World Health Organization：世界保健機関
ΔΔ	Double delta; placebo-subtracted change from baseline：ベースラインからの変化量のプラセボとの差
λ_z	Terminal rate constant：消失速度定数

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
評価資料							
第 I 相 D1346C00013 日本	5.3.5.2.1	セルメチニブの安全性及び薬物動態を検討する単群、非盲検試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 1 回 25 mg/m^2 を BID 経口投与（1 サイクル 28 日間）	12 例	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	中止基準に合致するまで	継続 中間報告書
第 II 相 D1532C00057 SPRINT 試験 第 II 相パート層 1 米国	5.3.5.2.3	セルメチニブの薬物動態、安全性、忍容性、及び有効性を評価する多施設共同、単群、非盲検試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 1 回 25 mg/m^2 を BID 経口投与（1 サイクル 28 日間）	50 例	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	中止基準に合致するまで（組入れ時に進行性 PN を有さず、かつ奏効が認められない患者では 2 年間）	継続 中間報告書
（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の外部対照） 08-C-0079 Natural history study	該当なし	プロスペクティブ非介入試験 （疾病の自然経過に関する試験）	PN 又はその他の NF1 に対する治療	111 例	35 歳以下の NF1 患者（MPNST を除く）	該当なし	継続 該当なし [a]

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
（SPRINT 試験 第 II 相パート層 1 の外部対照） 第 II 相 01-C-0222 tipifarnib 試験	該当なし	tipifarnib の有効性を検討する多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、クロスオーバー試験 （A 相のプラセボ群のみ対象）	プラセボを BID 経口投与 （1 サイクル 28 日間として 21 日間投与）	29 例 （A 相のプラセボ群）	手術不能な PN を有する NF1 小児及び青年期患者	該当なし	完了 該当なし[a]
参考資料（アストラゼネカ社外で実施された試験）							
第 I 相 D1532C00057 SPRINT 試験 第 I 相パート 米国	5.3.5.2.2	セルメチニブの安全性、忍容性、薬物動態、及び最大耐量を検討する多施設共同、単群、非盲検、用量漸増試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 1 回 20、25、又は 30 mg/m^2 を BID 経口投与 （1 サイクル 28 日間）	24 例	手術不能な PN を有する NF1 小児患者	中止基準に合致するまで（組入れ時に進行性 PN を有さず、かつ奏効が認められない患者では 2 年間）	継続 中間報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
参考資料（患者対象の臨床試験）							
第 II 相 D1532C00003 米国他計 10 カ国	5.3.5.4.1	セルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg を BID 経口投与 テモゾロミド 200 mg/m^2 を 1 日 1 回経口投与（1 サイクル 28 日間として 5 日間投与）	158 例 [b]	切除不能な悪性黒色腫患者 （AJCC III/IV 期）	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00005 オランダ他計 3 カ国	5.3.5.4.2	カプセルの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する非盲検試験	セルメチニブカプセル及びセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 パート A：セルメチニブカプセル 25、50、75、又は 100 mg を Day 1 に 1 日 1 回、Day 2 以降はセルメチニブカプセル 25、50、75、又は 100 mg を BID 経口投与 パート B：セルメチニブカプセル 75 mg 又はセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg を Day 1 及び Day 8 に単回投与、Day 9 以降はセルメチニブカプセル 75 mg を BID 経口投与	パート A： 28 例 パート B： 28 例	進行固形癌患者	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 II 相 D1532C00008 米国他計 5 カ国	5.3.5.4.3	セルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg を BID 経口投与 カペシタビン 1,250 mg/m^2 を BID 経口投与（2 週間投与後 1 週間休薬）	37 例	進行又は転移性膵癌患者	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 II 相 D1532C00011 フランス他計 6 カ国	5.3.5.4.4	セルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg を BID 経口投与 カペシタビン 1,250 mg/m^2 を BID 経口投与（2 週間投与後 1 週間休薬）	34 例	転移性結腸直腸癌患者	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 II 相 D1532C00012 ブルガリア他計 3 カ国	5.3.5.4.5	セルメチニブとペメトレキセドの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検試験	セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 100 mg を BID 経口投与 ペメトレキセド 500 mg/m^2 を静脈内投与（1 サイクル 21 日間として各サイクル Day 1 に投与）	40 例	進行性 NSCLC 患者	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 I 相 D1532C00020 英国他計 2 カ国	5.3.5.4.6	食後及び空腹時のセルメチニブの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 75 mg を Day 1（食後）及び Day 8（空腹時）に単回経口投与、Day 10 以降はセルメチニブ 75 mg を BID 経口投与	30 例	進行固形癌患者	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00067 日本	5.3.3.2.1	セルメチニブを単独投与したとき及びセルメチニブをドセタキセルと併用経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する非盲検、用量設定試験	セルメチニブカプセル 併用投与期：セルメチニブ 25 又は 75 mg を Day 1（Cycle 0）に単回経口投与、休薬後セルメチニブ 1 回 25 又は 75 mg を BID 経口投与+ドセタキセル 60 mg/m^2 を静脈内投与（1 サイクル 21 日間として各サイクル Day 1 に投与） 単独投与期：セルメチニブ 25、50 又は 75 mg を Day 1 に単回経口投与、休薬後セルメチニブ 1 回 25、50 又は 75 mg を BID 経口投与	25 例	進行固形癌患者 局所進行又は転移性 NSCLC 患者（IIIB/IV 期）	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 III 相 D1344C00001 SUMIT 試験 フランス他計 11 カ国	5.3.5.4.7	セルメチニブとダカルバジン併用時の有効性をプラセボとダカルバジン併用時と比較する無作為化、二重盲検試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 75 mg 又はプラセボを BID 経口投与+ダカルバジン 1,000 mg/m^2 を静脈内投与（1 サイクル 21 日間として各サイクル Day 1 に投与）	114 例[c]	転移性ブドウ膜黒色腫患者	病勢進行、又はその他の中止基準に合致するまで	完了 完全な報告書
参考資料（臨床薬理試験）							
第 I 相 D1532C00066 米国	5.3.1.2.3	セルメチニブの白色カプセル（第 II 相試験）及び青色カプセル（第 III 相試験）を単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を比較する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	セルメチニブカプセル及びセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 セルメチニブ 75 mg（白色又は青色カプセル）を単回経口投与 セルメチニブ 35 mg 懸濁液を単回経口投与	27 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00069 米国	5.3.1.2.1	セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブの吸収に対する食事の影響を検討する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 75 mg を食後及び空腹時に単回経口投与	34 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 I 相 D1532C00071 米国	5.3.4.1.1	セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの QTc に対する影響を検討するプラセボ対照、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 75 mg を単回経口投与（陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を使用）	54 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00077 英国	5.3.3.1.1	[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを検討する単施設、非盲検試験	セルメチニブカプセル [^{14}C]-セルメチニブ 75 mg 22.57 MBq（610 µCi）を単回経口投与	6 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00078 英国	5.3.1.2.4	セルメチニブの青色カプセルに対する variant カプセルの生物学的同等性又は相対バイオアベイラビリティを評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 75 mg（青色カプセル［標準製剤、free base variant、又は TPGS variant］）を単回経口投与	48 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 I 相 D1532C00080 英国	5.3.1.1.1	セルメチニブを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価するための[^{14}C]-セルメチニブの静脈内投与（マイクロドーズ）試験	セルメチニブカプセル及び[^{14}C]-セルメチニブ静脈内投与用溶液 セルメチニブ 75 mg を単回経口投与後に[^{14}C]-セルメチニブ 80 µg を 15 分間静脈内投与	12 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00081 米国	5.3.3.3.1	健康被験者及び腎機能障害を有する被験者にセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を比較する非盲検試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 50 mg を単回経口投与	24 例	健康被験者及び ESRD の被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00082 米国	5.3.3.3.2	健康被験者及び肝機能障害を有する被験者にセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を比較する非盲検試験	セルメチニブカプセル 健康被験者又は軽度肝機能障害を有する被験者：セルメチニブ 50 mg 中等度肝機能障害を有する被験者：セルメチニブ 50 又は 25 mg 重度肝機能障害を有する被験者：セルメチニブ 20 mg を単回経口投与	32 例	健康被験者及び肝機能障害を有する被験者（軽度／中等度／重度）	単回投与	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 I 相 D1532C00083 米国	5.3.3.4.1	セルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 阻害薬イトラコナゾール及び CYP2C19 阻害薬フルコナゾールの影響を検討する単施設、非盲検試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 25 mg を単回経口投与 イトラコナゾール 200 mg を BID 反復投与 フルコナゾール 400 mg を Day 1 に 1 日 1 回（その後は 200 mg を 1 日 1 回反復投与）	26 例	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00085 米国	5.3.3.4.2	セルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 誘導薬リファンピシンの影響を検討する単施設、非盲検試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 75 mg を単回経口投与 リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復投与	22 例	健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書
第 I 相 D1532C00086 英国	5.3.3.3.3	セルメチニブを単回経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する単施設、非盲検、用量漸増試験	セルメチニブカプセル セルメチニブ 25、35、又は 50 mg を単回経口投与	72 例（日本人 27 例）	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

表 1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の相／試験番号／実施国	試験報告書を添付した場所	試験の説明（目的・デザイン）	本剤の製剤／用法・用量	本剤の投与例数	対象患者／被験者	本剤の投与期間	進行状況／報告書種類
第 I 相 D1532C00089 米国	5.3.1.2.2	セルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	セルメチニブ顆粒及びカプセル セルメチニブ 25 mg 顆粒を空腹時及び食後に単回経口投与 セルメチニブ 50 mg カプセルを空腹時及び食後に単回経口投与 アセトアミノフェン 500 mg を単回経口投与	24 例	男性健康被験者	単回投与	完了 完全な報告書

[a] 08-C-0079 試験（Natural history study）及び 01-C-0222 試験（tipifarnib 試験）の結果の要約は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書に含まれる。

[b] セルメチニブが無作為投与された患者 99 例に加え、テモゾロミドに無作為化された後に後治療としてセルメチニブ投与された患者 59 例を含む。

[c] セルメチニブ+ダカルバジンが無作為投与された患者 97 例に加え、プラセボ+ダカルバジンに無作為化されて病勢進行後にセルメチニブ（又はセルメチニブ+ダカルバジン）の非盲検投与を受けた患者 17 例を含む。

AJCC：米国癌合同委員会、BID：1 日 2 回投与、CYP：シトクロム P450、DCO：データカットオフ、ESRD：末期腎不全、MPNST：悪性末梢神経鞘腫瘍、NF1：神経線維腫症 1 型、NSCLC：非小細胞肺癌、PN：叢状神経線維腫、QTc：補正 QT 間隔、TPGS：コハク酸 D-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 国内第 I 相試験（D1346C00013 試験）

試験の課題	手術不能かつ症候性の叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型の日本人小児患者を対象としたセルメチニブ（MEK1 阻害薬）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
試験実施施設	国内の 4 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2020 年 8 月 31 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO1：2021 年 6 月 16 日 DCO2：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.1.1 試験方法

目的及び評価基準

表 2 目的及び評価項目

目的			評価項目
主要	安全性 忍容性	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及び忍容性を評価する。	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、心電図所見、心臓超音波検査、眼科診察、骨成長、及びタナー段階
副次的	薬物動態	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未変化体及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定して薬物動態パラメータを算出する。	セルメチニブの未変化体及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータとして、AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$等（これらに限定されない）
副次的	有効性	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 PN を有する NF1 に対するセルメチニブの有効性を volumetric MRI 評価を用いて独立中央判定により評価する。	REiNS 基準に基づき volumetric MRI 評価を用いて独立中央判定により実施する抗腫瘍効果（ORR 及び DoR）
副次的	有効性	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 PN 関連の病的状態（morbidity）に対するセルメチニブの有効性を治験担当医師により評価する。	PN 関連の病的状態（morbidity）をベースライン時と照らし合わせた治験担当医師の判断に基づく CGIC
副次的	PRO	手術不能かつ症候性の PN を有する日本人 NF1 小児患者における健康関連 QoL に及ぼすセルメチニブの影響を評価する。	PedsQL（小児自己報告及び親代理報告）

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CGIC：全般的評価、C_{max}：最高血漿中濃度、DoR：奏効期間、MRI：磁気共鳴画像法、NF1：神経線維腫症 1 型、ORR：客観的奏効率、PedsQL：Paediatric Quality of Life Inventory、PN：叢状神経線維腫、PRO：患者報告アウトカム、QoL：生活の質、REiNS：Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

試験デザイン

本試験は、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。

主要評価項目はセルメチニブの安全性であった。安全性評価項目（臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、体重・身長、心電図所見、心臓超音波検査、眼科診察、骨成長、及びタナー段階）は治験実施計画書に規定した時点に測定し、有害事象は組入れ時から治験薬最終投与後 30 日目まで評価した。

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。薬物動態評価用検体は、Cycle 1 Day 1 の投与前、投与 0.5 時間後、1.5 時間後、3 時間後、6 時間後、及び 10～12 時間後（2 回目の投与前）並びに Cycle 2 Day 1 の投与前、投与 0.5 時間後、1.5 時間後、3 時間後、及び 6 時間後に採取した。Volumetric MRI 評価を用いた抗腫瘍効果及び CGIC は、Cycle 25 までは 4 サイクルごと、PedsQL（小児自己報告及び親代理報告）はベースライン時及び Cycle 3 以降は Cycle 13 まで 2 サイクルごと、その後 Cycle 25 まで 4 サイクルごとに評価することとした。Cycle 25 終了以降はいずれも、患者が治験薬の投与を継続している限り、又は治験担当医師の判断により病勢進行に至るまで、6 サイクルごとに実施する計画であった。

対象患者及び症例数

本試験は、NF1 と臨床診断された、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 小児患者を対象とした。同意取得時に 3 歳以上 18 歳以下、BSA が 0.55 m^2 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、9～12 例を組み入れることとした。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 以上であり、十分な血液学的機能及び臓器機能を有することを適格性基準とした。

スクリーニング時に、PN タイプについて、部位ごとに以下のように「典型的 PN」、「結節性 PN」及び「孤立性結節性 PN」に分類した。

- 典型的 PN：PN の結節性構成要素が<30%
- 結節性 PN：PN の結節性構成要素が≥30%
- 孤立性結節性 PN：病変の全ての部分が単体の結節性病変（ただし、標的病変／非標的病変として選択不可）

治験薬、用量、及び投与方法

治験薬はセルメチニブ 10 mg（白色）及び 25 mg（青色）カプセルを用いた。

セルメチニブは 1 回量として 25 mg/m^2 を BID で、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、相当するセルメチニブカプセルを水とともに経口投与した。BSA が 1.9 m^2 以上の場合は 50 mg とした。セルメチニブカプセルは BID で約 12 時間ごとに空腹時投与とし、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けるよう指導した。なお、特に注目すべき事象（例えば、下痢、呼吸困難、発疹、無症候性 LVEF 低下、及び視覚障害等）が発現した場合は、休薬又は減量可能とした。

投与期間

セルメチニブの投与は、治験担当医師の判断に基づいて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。

統計手法

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、本試験の概要では、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。標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率、PN に対する全般的評価、並びに薬物動態については 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解析結果を示した。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、2.7.6.2.1.2.3 項及び 2.7.6.2.1.2.6 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。

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には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、全例がセルメチニブの投与を受けた。DCO1 時点では、Cycle 7 Day 1 まで 12 例（100%）がセルメチニブの投与を継続していた（表 3）。DCO2 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。なお、本試験において、DCO1 時点では、治験実施計画書からの重要な逸脱（併用禁止薬の使用）が 1 例（8.3%）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）。DCO2 時点では、新たな治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されなかった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 10.2 項及び Appendix 16.2.2.1）。

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（表 4）。身長、体重、及び BSA の中央値はそれぞれ 142.40 cm（範囲：117.4～156.8 cm）、34.0 kg（範囲：20.7～58.9 kg）、及び 1.170 m^2（範囲：0.82～1.59 m^2）であった。

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（表 5）、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（表 8）。標的 PN のタイプは、ほとんどの患者が典型的 PN（11 例［91.7%］）で、結節性 PN は 1 例（8.3%）のみであった（表 5）。

対象患者の疾患特性については、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（表 5）。患者ごとのベースライン時の PN を表 6 に示す。

大半の患者（7 例［58.3%］）は試験参加前に PN 関連又は NF1 関連の手術を受けていた。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。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。前治療として放射線療法を受けた患者はいなかった。

表 3　　患者の内訳（組入れ患者集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

	Number (%) of Subjects (N=12)
Subjects enrolled[a]	12 (100.0)
Safety Analysis Set[b]	12 (100.0)
Subjects who did not receive treatment	0
Subjects ongoing study treatment at data cut-off[c]	12 (100.0)
Subjects who discontinued treatment[c]	0
Subjects ongoing study	12 (100.0)
Subjects who terminated study[d]	0

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

[a] Informed consent received.

[b] Safety analysis set - all subjects allocated to treatment who received any amount of study treatment.

[c] Percentages are calculated from number of subjects who received treatment.

[d] Percentages are calculated from number of subjects enrolled.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 9 から改変

表 4　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

		(N=12)
Age (years)	n	12
	Mean	12.62
	SD	3.146
	Median	13.25
	Min	7.5
	Max	18.2
Sex n (%)	Male	3 (25.0)
	Female	9 (75.0)
	Total	12 (100.0)
Race n (%)	Asian	12 (100.0)
Ethnic group n (%)	Not Hispanic or Latino	12 (100.0)
Ethnic population n (%)	Japanese	12 (100.0)
Height (cm)	n	12
	Mean	139.81
	SD	13.185
	Median	142.40
	Min	117.4
	Max	156.8
Weight (kg)	n	12
	Mean	35.00
	SD	11.774
	Median	34.00
	Min	20.7
	Max	58.9
Body Surface Area (m^2)	n	12
	Mean	1.159
	SD	0.2412
	Median	1.170
	Min	0.82
	Max	1.59

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

Percentages are calculated based on the number of subjects with data (Total row).
Max=Maximum, Min=Minimum, N=Number of subjects in treatment group, n=Number of subjects included in analysis, SD=Standard deviation.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 12 から引用

表 5　　ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団- Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

		(N=12)
Time from diagnosis of NF1 to start of selumetinib (years)	n	12
	Mean	10.37
	SD	4.052
	Median	9.28
	Min	4.2
	Max	17.9
NF1 diagnostic criteria n[a] (%)	Any café-au-lait macules	12 (100.0)
	Six or more café-au-lait macules	12 (100.0)
	Freckling in axillary / inguinal regions	9 (75.0)
	Optic glioma	1 (8.3)
	Two or more Lisch nodules (iris hamart.)	6 (50.0)
	A distinctive osseous lesion	4 (33.3)
	A first-degree relative with NF1	5 (41.7)
Target PN classification, n[b] (%)	Typical	11 (91.7)
	Nodular	1 (8.3)
	Solitary nodular	0
Target PN location, n[c] (%)	Neck/trunk	4 (33.3)
	Trunk/extremity	0
	Head and neck	1 (8.3)
	Head	2 (16.7)
	Extremity	2 (16.7)
	Body	0
	Trunk	3 (25.0)
	Other	0
Target PN symptoms, n (%)	Any symptoms	12 (100.0)
	Vision loss	0
	Facial motor dysfunction	1 (8.3)
	Auditory loss	1 (8.3)
	Difficulty swallowing	0
	Abnormal speech	2 (16.7)
	Airway obstruction	2 (16.7)
	Respiratory compromise	2 (16.7)
	Bladder dysfunction	0
	Bowel dysfunction	0
	Motor weakness	4 (33.3)
	Decreased range of motion	2 (16.7)
	Sensory deficit	2 (16.7)
	PN-related disfigurement	11 (91.7)
	Pain	7 (58.3)
	Other symptom	0
	Overall morbidity type - airway	2 (16.7)

表 5　　ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団- Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

		(N=12)
	Overall morbidity type - bowel/bladder	0
	Overall morbidity type - disfigurement	11 (91.7)
	Overall morbidity type - motor	5 (41.7)
	Overall morbidity type - pain	7 (58.3)
	Overall morbidity type - vision	0
	Overall morbidity type - other	0
Target PN laterality, n (%)	Bilateral	4 (33.3)
	Right	3 (25.0)
	Left	5 (41.7)
Target PN measurability, n (%)	No	0
	Yes	12 (100.0)

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

[a] Subjects can have >1 NF1 diagnostic criteria.

[b] Classification based on imaging.

[c] Target PN can involve >1 anatomical site.

Max=Maximum, Min=Minimum, N=Number of subjects in treatment group, n=Number of subjects included in analysis, NF1=Neurofibromatosis Type 1, PN=Plexiform Neurofibromas, SD=Standard deviation.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 13 から引用

表 6　　患者ごとのベースライン時の PN 腫瘍特性（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験）

Subject identifier	Analysis visit	PN type	PN location	PN laterality	PN measurability	PN classification
[redacted]	Baseline	Target	Extremity	Right	Yes	Typical PN
		Non-Target	Trunk	Right	Yes	Nodular PN
[redacted]	Baseline	Target	Trunk	Right	Yes	Nodular PN
		Non-Target	Neck/Trunk	Right	Yes	Nodular PN
[redacted]	Baseline	Target	Head	Left	Yes	Typical PN
		Non-Target	Head	Left	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Head And Neck	Left	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Neck/Trunk	Bilateral	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Head	Bilateral	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Extremity	Left	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Trunk	Left	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Neck/Trunk	Right	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Trunk	Left	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Neck/Trunk	Bilateral	Yes	Typical PN
[redacted]	Baseline	Target	Neck/Trunk	Bilateral	Yes	Typical PN

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 Table 14 から改変

2.7.6.2.1.2.2 有効性（DCO1）

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 カ月と短く、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。

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（表 7）。

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 14.2.2.2）。

表 7　最良総合効果—ベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象とした REiNS 基準に基づく ICR 判定（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

Response status	Best objective response	Number (%) of subjects (N=12)
Response	Total	0
	Complete response[a]	0
	Partial response[b]	0
Non-response	Total	12 (100.0)
	Stable disease	10 (83.3)
	Unconfirmed partial response[c]	3 (25.0)
	Stable disease	7 (58.3)
	Progression	2 (16.7)
	REiNS progression	2 (16.7)
	Death	0
	Not evaluable	0
	Incomplete post baseline assessments	0

Notes: This output uses all data available until the Cycle 7 Day 1 visit for each individual subject.
This table includes subjects who received at least one dose of selumetinib with measurable disease at baseline per ICR.
Subjects in the safety analysis set with no imaging assessments on treatment will be counted as non-responders.

[a] Response does not require confirmation.
[b] Response requires confirmation within 3 to 6 months.
[c] Partial response achieved but either no confirmation assessment was performed or a confirmation assessment was performed but response was not confirmed.

ICR=Independent central review, N=Number of subjects in treatment group, REiNS=Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 15 から引用

標的 PN 腫瘍容積の変化

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。12 例中 9 例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（すなわち Cycle 5 Day 1 時点）で-7.95%（範囲：-47.5%～28.3%）であった（表 8）。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）。

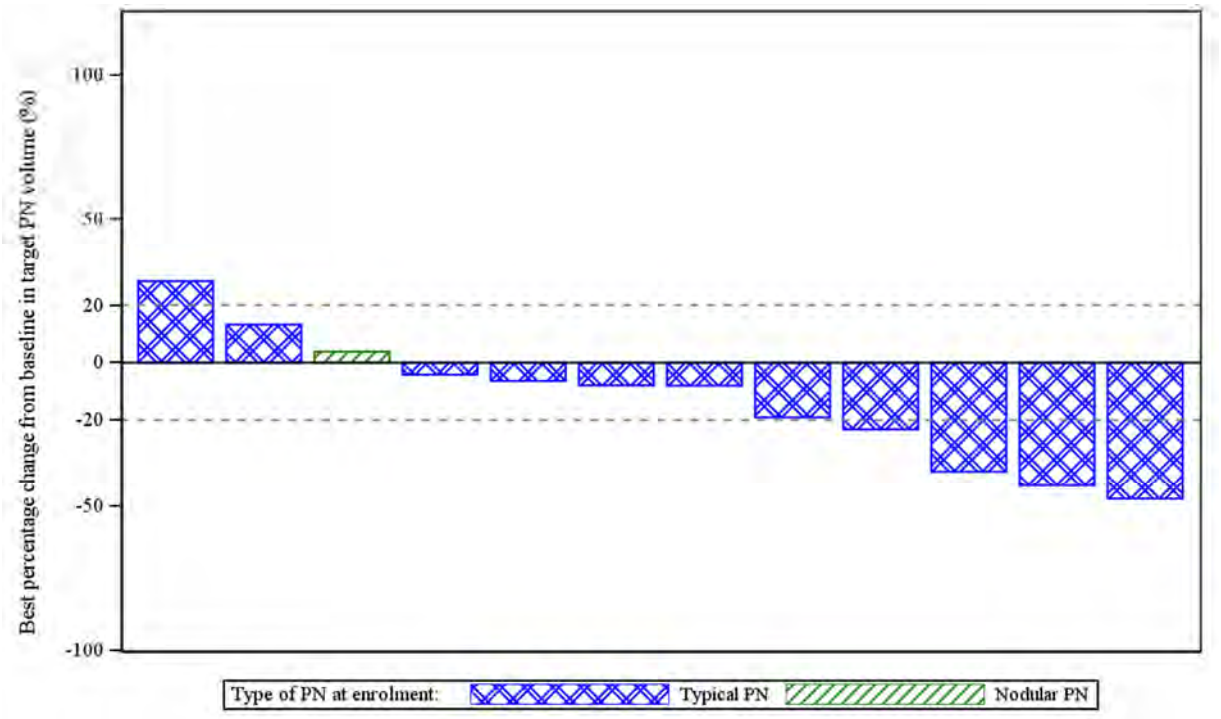
Cycle 9 Day 1 の評価を含む DCO1 時点までの解析では、7 例で Cycle 9 Day 1 の評価が完了し、この 7 例における Cycle 9 Day 1 での標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の中央値は-19.50%（範囲：-83.2%～19.9%）であった（表 8）。奏効解析評価可能な 12 例の標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の中央値は-19.25%（範囲：-83.2%～28.3%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.4.4）。Cycle 9 Day 1 を含む DCO1 時点までの全てのデータを対象とした標的 PN 腫瘍容積の最良変化率の waterfall plot を図 2 に示す。

表 8　　標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験）

		Observed at visit (mm)					Absolute change from baseline (mm)				
Time point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max
Baseline	12	520.5333	857.07513	207.7055	17.631	3089.854					
Cycle 5, Day 1	12	438.9939	800.20830	141.0300	18.309	2892.745	-116.6563	223.84017	-37.1950	-733.452	83.521
Cycle 9, Day 1	7	448.5430	814.95614	86.5510	21.144	2252.201	-359.0956	513.51922	-19.6100	-1284.591	3.513
		Observed at visit (mm)					Percentage change from baseline (%)				
Time point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max
Baseline	12	520.5333	857.07513	207.7055	17.631	3089.854					
Cycle 5, Day 1	12	438.9939	800.20830	141.0300	18.309	2892.745	-12.64	22.742	-7.95	-47.5	28.3
Cycle 9, Day 1	7	448.5430	814.95614	86.5510	21.144	2252.201	-22.64	33.164	-19.50	-83.2	19.9

Note: This output uses all data available until the date of data cut-off.
A negative change denotes a reduction in target PN volume.
Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.
Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of subjects with data at the time point, PN=Plexiform Neurofibromas, SD=Standard deviation.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 16 から引用

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（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）



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 were included, including unscheduled assessments.

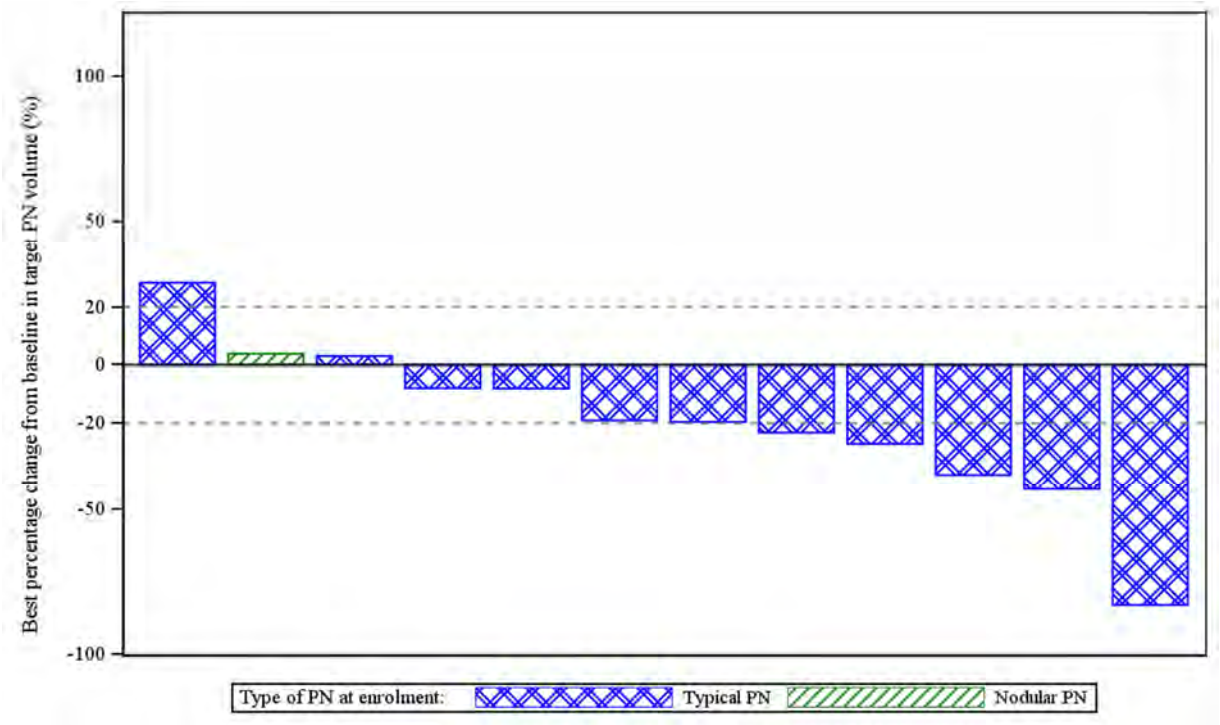
A negative change denotes a reduction in target PN volume.

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

MRI=Magnetic resonance imaging, PN=Plexiform Neurofibromas.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 2 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（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験）



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 were included, including unscheduled assessments.

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

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

MRI=Magnetic resonance imaging, PN=Plexiform Neurofibromas.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 3 から引用

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 カ月と短かった（表 15）。Cycle 7 Day 1 時点では、規定された治験薬投与開始後の volumetric MRI 評価は 1 回（Cycle 5 Day 1）実施されたののみであるため、CR 又は確定 PR が認められた患者はなく、DoR は算出不能であった。

PN に対する全般的評価（CGIC）

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（表 9）。

表 9　　全般的評価（安全性解析対象集団 - All data, DCO1）（D1346C00013 試験）

		Number (%) of subjects (N=12)						
Scheduled visit	n	Much better	Moderately better	A little better	About the same	A little worse	Moderately worse	Much worse
Cycle 5 Day 1	12	3 (25.0)	2 (16.7)	6 (50.0)	1 (8.3)	0	0	0
Cycle 9 Day 1	7	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	0

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

Clinical Global Impression of Change is the overall evaluation of change of the PN related morbidities (symptom and/or complications) as assessed by the Investigator.

n=Number of subjects with data at the time point, N=Number of subjects in treatment group, PN=Plexiform Neurofibromas.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 17 から引用

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患者は 2 例（16.7%）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）に鎮痛薬の使用を中止し、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）。

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 PedsQL 回答率は 100.0%であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.6.1 及び Table 14.2.6.2）。本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、Cycle 3 Day 1 から Cycle 7 Day 1 までの PedsQL 総スコアのベースラインからの変化量の平均値で経時的な改善が認められ（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 14.2.6.11）、Cycle 7 Day 1 における PedsQL 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 6.43±7.408 であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.6.3.1）。

2.7.6.2.1.2.3 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（表 10）。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。

表 10　最良総合効果—ベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象とした REiNS 基準に基づく ICR 判定（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）

Response status	Best objective response	Number (%) of subjects (N=12)
Response	Total	4 (33.3)
	Complete response [a]	0
	Partial response [b]	4 (33.3)
Non-response	Total	8 (66.7)
	Stable disease	6 (50.0)
	Unconfirmed partial response [c]	2 (16.7)
	Stable disease	4 (33.3)
	Progression	2 (16.7)
	REiNS progression	2 (16.7)
	Death	0
	Not evaluable	0
	Incomplete post baseline assessments	0

Notes: This output uses all data available until the Cycle 13 Day 1 visit for each individual subject. This table includes subjects who received at least one dose of selumetinib with measurable disease at baseline per ICR. Subjects in the safety analysis set with no imaging assessments on treatment will be counted as non-responders.

[a] Response does not require confirmation.

[b] Response requires confirmation within 3 to 6 months.

[c] Partial response achieved but either no confirmation assessment was performed, or a confirmation assessment was performed but response was not confirmed.

ICR=Independent central review, N=Total number of subjects, REiNS=Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 9 から引用

事後解析

背景因子別の ORR を表 11 に示した。ORR の評価が可能な症例数は限られており、各背景因子が本試験の日本人患者における本剤の有効性に影響を与えているか判断することは困難であるが、特定の背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼしたという明らかなエビデンスは認められなかった。

表 11　サブグループ別 ORR（ベースラインで測定可能病変を有する患者における REiNS 基準に基づく ICR 判定）（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）

Subgroup		N	Number (%) of subjects with a response [a]	95% CI [b]
Age (years)	<=13.25	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
	>13.25	6	1 (16.7)	0.4, 64.1
Sex	Male	3	1 (33.3)	0.8, 90.6
	Female	9	3 (33.3)	7.5, 70.1
Body weight (kg)	<=34.00	6	2 (33.3)	4.3, 77.7
	>34.00	6	2 (33.3)	4.3, 77.7

表 11　　サブグループ別 ORR（ベースラインで測定可能病変を有する患者における REiNS 基準に基づく ICR 判定）（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）

Subgroup		N	Number (%) of subjects with a response [a]	95% CI [b]
Time from NF1 diagnosis to the initial dose of selumetinib (years)	<=9.28	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
	>9.28	6	1 (16.7)	0.4, 64.1
Target PN volume at screening (mL)	<=207.7055	6	1 (16.7)	0.4, 64.1
	>207.7055	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
Classification of target PN at screening	Typical	11	4 (36.4)	10.9, 69.2
	Nodular	1	0 (0.0)	0.0, 97.5
	Solitary nodular	0		
Location of target PN	Head	3	0 (0.0)	0.0, 70.8
	Trunk	7	4 (57.1)	18.4, 90.1
	Trunk/ Extremity	0		
	Extremity	2	0 (0.0)	0.0, 84.2
Performance status	70	1	0 (0.0)	0.0, 97.5
	80	2	0 (0.0)	0.0, 84.2
	90	4	2 (50.0)	6.8, 93.2
	100	5	2 (40.0)	5.3, 85.3
Prior therapy for NF1	Yes	7	4 (57.1)	18.4, 90.1
	No	5	0 (0.0)	0.0, 52.2

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

[a] Includes subjects with complete response or confirmed partial response as determined by ICR per REiNS criteria.

[b] 2-sided exact 95% confidence interval calculated using the Clopper Pearson method.

CI = Confidence interval. ICR = Independent central review. N = Number of subjects in treatment group.

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Note: This table includes subjects who received at least one dose of selumetinib with measurable disease at baseline per ICR.

Subjects in the safety analysis set with no imaging assessments will be counted as non-responders.

Subjects in the safety analysis set with either prior cancer therapy, surgical history or radiation therapy will be counted for subjects with prior therapy for NF1.

Source：照会事項 220512-C-001 添付資料 1 から引用

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。

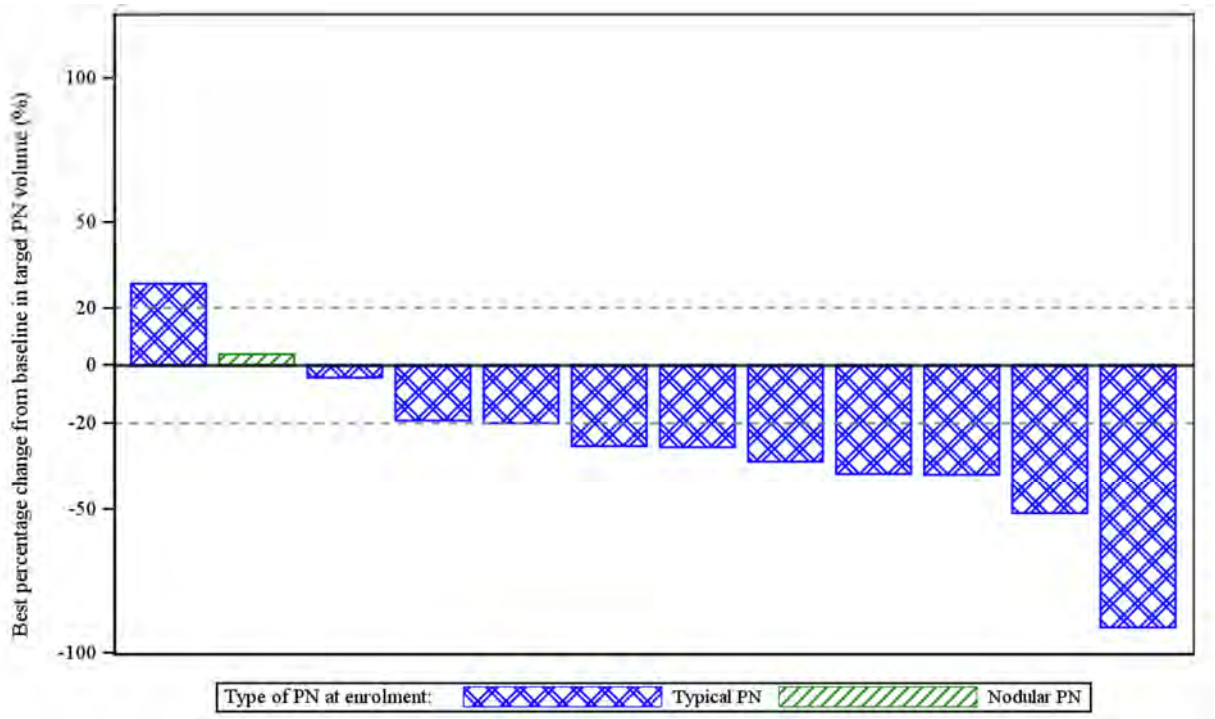
奏効解析評価可能な 12 例中 10 例で標的 PN 腫瘍容積の減少が報告された。ICR 評価による標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率の中央値は、Cycle 13 Day 1 で-21.75%（範囲：-91.2%～37.7%）であった（表 12）。また、奏効解析評価可能な 12 例の標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率の中央値は-28.10%（範囲：-91.2%～28.3%）であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14.2.4.3）。

表 12　　標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率（安全性解析対象集団 - All data, DCO2）（D1346C00013 試験）

		Observed at visit (mL)					Absolute change from baseline (mL)				
Time point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max
Baseline	12	521.6009	857.33534	207.7055	17.631	3089.854					
Cycle 5, Day 1	12	442.4119	800.19938	149.3645	18.309	2892.745	-79.1890	133.15606	-32.9485	-343.126	83.521
Cycle 9, Day 1	12	391.0431	628.70494	125.6525	21.144	2252.201	-130.5578	285.35551	-28.7315	-837.653	268.076
Cycle 13 Day 1	12	331.5796	535.89314	128.8290	19.415	1926.747	-190.0213	350.97888	-40.2055	-1163.107	111.075
		Observed at visit (mL)					Percentage change from baseline (%)				
Time point	n	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max
Baseline	12	521.6009	857.33534	207.7055	17.631	3089.854					
Cycle 5, Day 1	12	442.4119	800.19938	149.3645	18.309	2892.745	-12.84	23.964	-7.20	-60.6	28.3
Cycle 9, Day 1	12	391.0431	628.70494	125.6525	21.144	2252.201	-12.13	40.876	-19.70	-83.2	90.9
Cycle 13 Day 1	12	331.5796	535.89314	128.8290	19.415	1926.747	-23.38	32.279	-21.75	-91.2	37.7

Note: This output uses all data available until the date of data cut-off.
A negative change denotes a reduction in target PN volume.
Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.
Max=Maximum, Min=Minimum, n=Number of subjects with data at the time point, PN=Plexiform Neurofibromas, SD=Standard deviation.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 10 から引用

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（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）



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 were included, including unscheduled assessments.
A negative change denotes a reduction in target PN volume.
Reference lines represent ±20% change in tumour size, which represent progression and partial response respectively.
MRI=Magnetic resonance imaging; PN=Plexiform Neurofibromas.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Figure 2 から引用

奏効の持続性

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（CGIC）

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（表 13）。

表 13　　全般的評価（安全性解析対象集団 - All data, DCO2）（D1346C00013 試験）

		Number (%) of subjects (N=12)						
Scheduled visit	n	Much better	Moderately better	A little better	About the same	A little worse	Moderately worse	Much worse
Cycle 5 Day 1	12	3 (25.0)	2 (16.7)	6 (50.0)	1 (8.3)	0	0	0
Cycle 9 Day 1	12	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	0	0
Cycle 13 Day 1	12	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	4 (33.3)	0	0	0

Note: This output uses all data available until the date of data cut-off.
Clinical Global Impression of Change is the overall evaluation of change of the PN-related morbidities (symptom and/or complications) as assessed by the Investigator.
n=Number of subjects with data at the time point, N=Total numberof subjects, PN=Plexiform Neurofibromas.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 11 から引用

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）。

2.7.6.2.1.2.4 薬物動態

未変化体の血漿中濃度

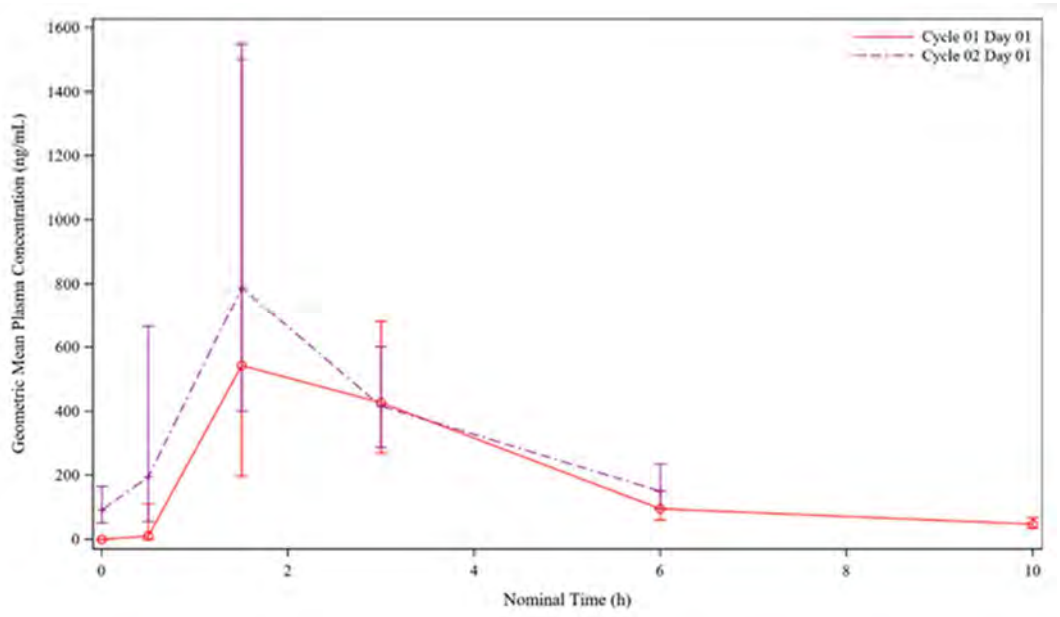
セルメチニブ 25 mg/m^2 を投与したときの Cycle 1 Day 1（単回投与後）及び Cycle 2 Day 1（定常状態）における血漿中セルメチニブ濃度推移を図 4 に、薬物動態パラメータを表 14 に示す。

セルメチニブを単回投与したとき（Cycle 1 Day 1）及び BID で反復投与し定常状態に達したとき（Cycle 2 Day 1）のいずれも速やかに吸収され、t_{max} の中央値はいずれも 1.5 時間であった。定常状態において、単回投与と比較して C_{max} は 1.1 倍に上昇し、AUC_{0-6} は 1.3 倍に上昇した。なお、C_{max} 及び AUC_{0-6} の個体間変動は比較的大きく、幾何変動係数の範囲は 40.3%～53.5%であった。

本試験におけるセルメチニブの所定用量は 25 mg/m^2 であったが、実際の用量は 23.4～27.5 mg/m^2 であった。

セルメチニブ単回投与後の用量補正した薬物動態パラメータを実投与量（mg/m^2）別の箱ひげ図で図 5 に示す。セルメチニブを単回投与（Cycle 1 Day 1）したときの用量補正 C_{max} 及び AUC_{0-t} を用量範囲 22.5～25 mg/m^2（5 例）及び 25～27.5 mg/m^2（7 例）別で比較した結果、四分位範囲は重なっていた。

図 4　　血漿中セルメチニブ濃度推移（線形スケール）（薬物動態解析対象集団 - All data）（D1346C00013 試験）



Vertical lines represent ± gSD.
Gmean=Geometric mean, gSD=Geometric standard deviation.
Gmean + gSD = EXP(arithmetic mean in log scale + SD in log scale).
Gmean - gSD = EXP(arithmetic mean in log scale - SD in log scale).
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 8 から引用

表 14　　セルメチニブの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団 - All data）
（D1346C00013 試験）

Parameter (units)	Statistic	Cycle 1 Day 1 (N=12)	Cycle 2 Day 1 (N=11)
C_{max} (ng/mL)	Geomean	783.1	869.4
	gCV%	52.70	53.53
t_{max} (h)	Median	1.49	1.47
	Min-Max	0.50-3.05	0.42-2.87
AUC_{0-t}[a] (ng·h/mL)	Geomean	2224	2395
	gCV%	37.61	40.32
AUC_{0-6} (ng·h/mL)	Geomean	1926	2396
	gCV%	41.64	40.32
AUC_{0-12} (ng·h/mL)	Geomean	2523[b]	NA
	gCV%	24.23	NA
C_{trough} (ng/mL)	Geomean	NA	92.66
	gCV%	NA	63.21
Rac C_{max}	Geomean	NA	1.101
	gCV%	NA	34.30
Rac AUC[c]	Geomean	NA	1.271
	gCV%	NA	17.32

[a] The last sample was 10 to 12 hours post-dose for Cycle 1 Day 1 and 6 hours post-dose for Cycle 2 Day 1

[b] N=8

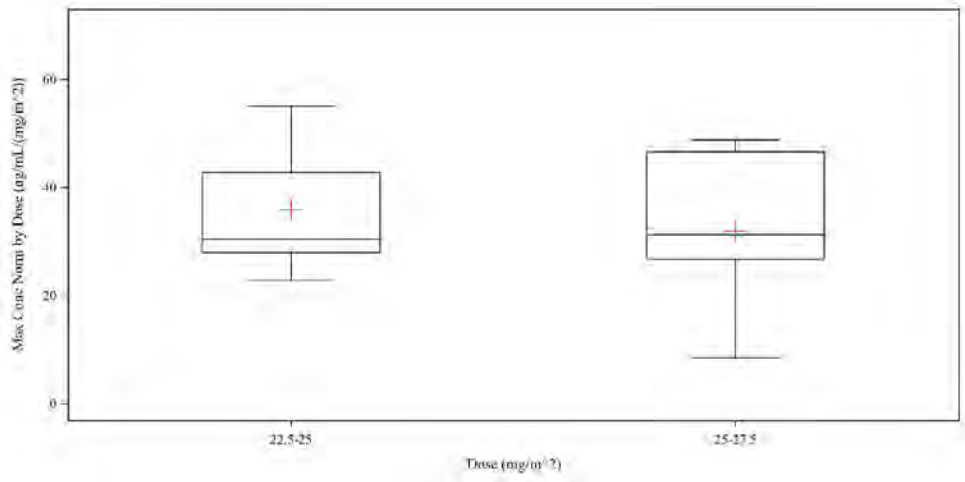
[c] Rac AUC was calculated using AUC_{0-6} for Cycle 1 Day 1 and Cycle 2 Day 1

gCV%=Geometric coefficient of variation; Geomean=Geometric mean; Max=Maximum; Min=Minimum; N=Number of patients in the given category; NA=Not applicable.

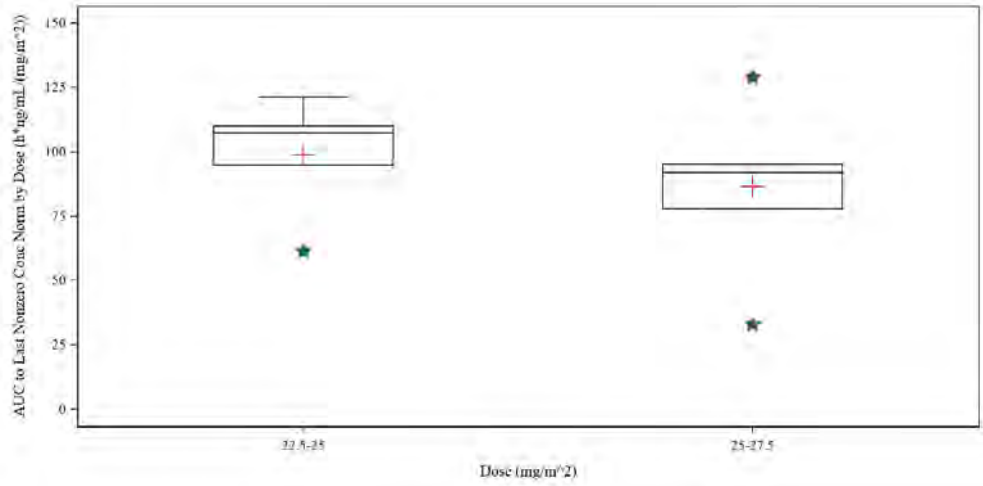
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 18 から引用

図 5　　セルメチニブ単回投与後の用量補正した薬物動態パラメータの実投与量（mg/m^2）別箱ひげ図（薬物動態解析対象集団 - All data）（D1346C00013 試験）

Dose-normalised C_{max}



Dose-normalised AUC_{0-t}



Actual dose level at baseline is presented.
Horizontal line: Median, Box: Q1 - Q3, Cross mark: Mean.
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 by Star mark.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Figure 10 から引用

N-脱メチル体の血漿中濃度

N-脱メチル体の未変化体に対する比率は低かった。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 における C_{max} の M/P 比の幾何平均値はそれぞれ 7.08%及び 4.70%、AUC_{0-t} の M/P 比の幾何平均値はそれぞれ 7.63%及び 5.16%であった（D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 14.2.9.2.3 及び Table 14.2.9.2.4）。

2.7.6.2.1.2.5 安全性（DCO1）

曝露状況

セルメチニブの曝露期間を表 15 に示す。

Cycle 7 Day 1 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）であった。実際の曝露期間の中央値は 5.8 カ月（範囲：3.3～5.8 カ月）で、総曝露期間と概ね同様であった。

Cycle 7 Day 1 までに、6 例の患者が少なくとも 1 回セルメチニブを休薬した。休薬理由は「有害事象」及び「患者の服薬不遵守」が最も多く各 2 例（16.7%）であった。本試験では、1 回の飲み忘れも「患者の服薬不遵守」による休薬としており、2 例で 11 回の飲み忘れによる休薬があった。有害事象により休薬した 2 例（16.7%）はいずれも減量して投与を継続した。

表 15　セルメチニブの曝露期間（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

Treatment duration		Summary statistic (N=12)
Total treatment duration (months)[a]	n	12
	Mean	5.8152
	SD	0.00000
	Median	5.8152
	Min	5.815
	Max	5.815
Total treatment years		5.815
Actual treatment duration (months)[b]	n	12
	Mean	5.4867
	SD	0.77491
	Median	5.8152
	Min	3.269
	Max	5.815
Total treatment years		5.487

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

[a] Total treatment duration = (min [last dose date, date of death, date of DCO] - first dose date + 1) / (365.25/12).

[b] Actual treatment duration = total treatment duration excluding dose interruptions, where a dose interruption is defined as any day with dose = 0 mg.

DCO=Data cut-off, Max=Maximum, Min=Minimum, N=Number of subjects in treatment group, SD=Standard deviation.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 19 から引用

有害事象

有害事象の分類別発現状況

有害事象の分類別発現状況を表 16 に示す。

Cycle 7 Day 1 時点で 12 例全例（100.0%）に 74 件の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%）に 52 件であった。認められた有害事象はすべて CTCAE Grade 1 又は 2 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。セルメチニブの用量変更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。注目すべき有害事象が 3 例（25.0%）に発現した。

表 16　有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

	Number (%) of subjects[a]	Total number of AEs[b]
AE Category	(N = 12)	(N = 12)
Any AE	12 (100.0)	74
Any AE possibly related to treatment[c]	11 (91.7)	52
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	0	0
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to treatment[c]	0	0
Any AE with outcome = death	0	0
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment[c]	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	0	0
Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to treatment[c]	0	0
Any AE leading to discontinuation of selumetinib	0	0
Any AE leading to dose reduction of selumetinib	2 (16.7)	2
Any AE leading to dose interruption of selumetinib	2 (16.7)	2
Any AEs of special interest	3 (25.0)	3
Any other significant AEs[d]	NA	NA

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

[a] 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.

[b] Subjects with multiple PTs in the same category are counted multiple times in that category. Multiple PTs belonging to more than one category are counted multiple times in each of those categories.

[c] As assessed by the Investigator.

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

Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 20 から引用

<u>主な有害事象</u>

主な有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）を表 17 に示す。

Cycle 7 Day 1 時点で 12 例全例（100%）に有害事象が認められ、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%）、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、及び皮膚乾燥が各 4 例（33.3%）であった。

表 17　主な有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects[a] (N=12)
Subjects with any AE	12 (100.0)
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.

[a] 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).

Medical Dictionary for Regulatory Activities 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 21 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 12 例中 11 例（91.7%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が認められ、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%）、口内炎及びざ瘡様皮膚炎が各 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）。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象

Cycle 7 Day 1 時点で CTCAE Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった（表 16）。

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 7 Day 1 時点で死亡、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は報告されなかった（表 16）。

休薬又は減量に至った有害事象はいずれも各 2 例（16.7%）に認められた（表 16）。この 2 例で報告された事象は無症候性の駆出率減少であり、セルメチニブの休薬後に減量して投与を継続した。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。当該患者の詳細は注目すべき有害事象に記載した。

注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現状況を表 18 に示す。

注目すべき有害事象は 3 例（25.0%）に 3 件発現した（表 16）。その内訳は、筋毒性（医学概念）の 1 例（8.3%）は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CTCAE Grade 1）、心毒性（医学概念）の 2 例（16.7%）はいずれも駆出率減少（CTCAE Grade 2）であった。

表 18　注目すべき有害事象（安全性解析対象集団 - Cycle 7 Day 1）（D1346C00013 試験）

Specific adverse event of interest	Number (%) of subjects[a] (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.

[a] 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.

Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0.

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

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 Table 22 から引用

注目すべき有害事象が認められた 3 例の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳、女性）：PN 関連の外観上の変形、疼痛、及び運動機能障害が発現していたが、PN 手術歴又は薬物療法歴はなかった。標的 PN は四肢にあり、非標的 PN が体幹にあった。併存疾患として、肝臓の血管腫、月経困難症、及び鉄欠乏性貧血を有していた。ベースライン時の LVEF は 66%であった。Cycle 1 Day 1 にセルメチニブ 30 mg BID 投与を開始した。
  Cycle 5 Day 1 の心臓超音波検査で LVEF が 49%であり、ベースラインから 10%超低下していた。Day 113 に注目すべき有害事象（心毒性）に含まれる CTCAE Grade 2 の駆出率減少が発現と報告され、セルメチニブを休薬（及び減量）に至った。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。LVEF の低下は無症候性であり、本事象に対する処置は不要と判断された。Cycle 6 Day 1（Day 149）に心臓超音波検査、心電図、トロポニン T、及び CK-MB 検査を実施した結果、CK-MB は正常化しており、LVEF は CTCAE Grade 1 に回復していた。治験実施計画書に従って、同日にセルメチニ

ブの用量を 1 段階低い 25 mg（朝）/20 mg（夜）とし投与を再開した。本事象は、発現 114 日後の Day 226 に無処置で回復した。

- 被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳、女性）：PN 関連の外観上の変形及び運動機能障害が発現していたが、PN 手術歴又は薬物療法歴はなかった。標的 PN は体幹にあり、非標的 PN が頸部／体幹にあった。併存疾患としてアレルギー性鼻炎及び鉄欠乏性貧血を有していた。ベースライン時の標的 PN の容積は 17.6 mL であった。ベースライン時の LVEF は 58%であった。Cycle 1 Day 1 にセルメチニブ 30 mg BID 投与を開始した。
  Cycle 2 Day 1 の心臓超音波検査で LVEF が 48%であり、ベースラインから 10%低下していた。Day 28 に注目すべき有害事象（心毒性）に含まれる CTCAE Grade 2 の駆出率減少が発現と報告され、セルメチニブの休薬（及び減量）に至った。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。心電図、トロポニン T 検査、及び CK-MB 検査を実施した結果、臨床的に重要な問題は確認されなかった。LVEF の低下は無症候性であり、本事象に対する処置は不要と判断され、セルメチニブを休薬し、試験を継続した。Cycle 3 Day 1（Day 57）に心臓超音波検査、心電図検査、トロポニン T、及び CK-MB 測定を実施した結果、LVEF は CTCAE Grade 1 まで回復したものの、軽度の低収縮状態であった。そのため、治験担当医師は、安全を期し休薬を継続し、経過観察と判断した。Cycle 3 Day 22（Day 78）に心臓超音波検査、心電図検査、トロポニン T、及び CK-MB 測定を実施した結果、LVEF が更に回復したため、治験実施計画書に従って、セルメチニブの用量を 1 段階低い 25 mg（朝）/20 mg（夜）とし投与を再開した。投与再開後、Cycle 5 Day 1（Day 107）に再度 LVEF が 47%とベースラインから 10%以上低下したため、セルメチニブを休薬した。Cycle 6 Day 1（Day 135）に心臓超音波検査、心電図、トロポニン T、及び CK-MB 検査を実施した結果、LVEF は 53%（CTCAE Grade 1）に回復しており、同日にセルメチニブの用量を 2 段階低い 20 mg（朝）/10 mg（夜）とし投与を再開した。DCO1 時点では、本事象は未回復であった。
- 被験者番号 [redacted]（1[redacted] 歳、女性）：PN 関連の会話障害、外観上の変形、呼吸機能低下、及び気道閉塞が発現しており、気管切開及び PN 部分切除を含む PN 手術歴を有していたが、薬物療法歴はなかった。標的 PN は頸部／体幹にあった。併存疾患として、喘息、低身長、汗疹、及び斜視を有していた。
  Day 86 に注目すべき有害事象（筋毒性）に含まれる CTCAE Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、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。セルメチニブ投与は用量変更なく継続され、本事象は発現 34 日後に無処置で回復した。

臨床検査値

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 1 又は 2 段階悪化した患者は、ヘモグロビン（低値）が 2 例（16.7%）、リンパ球（高値）、好中球（低値）、及び血小板（低値）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 14.3.7.1.3）。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 段階悪化した患者は、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、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

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）。

2.7.6.2.1.2.6 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

セルメチニブの曝露期間を表 19 に示す。

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。

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）。

Cycle 13 Day 1 までに、6 例の患者が少なくとも 1 回セルメチニブを休薬した。休薬理由は「有害事象」、「患者の服薬不遵守」、及び「患者の判断」が各 2 例（16.7%）、「その他の理由」が 1 例（8.3%）であった。有害事象により休薬した 2 例（16.7%）はいずれも減量して投与を継続した。その他の患者では投与量を変更することなく、投与を継続した。

表 19　セルメチニブの曝露期間（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）

Treatment duration		Summary statistic (N=12)
Total treatment duration (months)[a]	n	12
	Mean	11.5318
	SD	0.00000
	Median	11.5318
	Min	11.532
	Max	11.532
Total treatment years		11.532
Actual treatment duration (months)[b]	n	12
	Mean	11.1691
	SD	0.77369
	Median	11.5318
	Min	8.986
	Max	11.532
Total treatment years		11.169

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

[a] Total treatment duration = (min [last dose date, date of death, date of DCO] - first dose date + 1) / (365.25/12).

[b] Actual treatment duration = total treatment duration excluding dose interruptions, where a dose interruption is defined as any day with dose = 0 mg.

DCO=Data cut-off, Max=Maximum, Min=Minimum, N=Total number of subjects, SD=Standard deviation.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 12 から引用

有害事象

有害事象の分類別発現状況

有害事象の分類別発現状況を表 20 に示す。

Cycle 13 Day 1 時点で 12 例全例（100.0%）に 112 件の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%）に 64 件であった。認められた有害事象のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 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。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。注目すべき有害事象が 4 例（33.3%）に 5 件発現した。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 20　有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）
（D1346C00013 試験）

	Number (%) of subjects [a]	Total number of AEs [b]
AE Category	(N=12)	(N=12)
Any AE	12 (100.0)	112
Any AE possibly related to treatment [c]	11 (91.7)	64
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	1 (8.3)	2
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher, possibly related to treatment [c]	1 (8.3)	1
Any AE with outcome = death	0	0
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [c]	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	1 (8.3)	2
Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to treatment [c]	1 (8.3)	1
Any AE leading to discontinuation of selumetinib	0	0
Any AE leading to dose reduction of selumetinib	2 (16.7)	2
Any AE leading to dose interruption of selumetinib	2 (16.7)	2
Any AEs of special interest	4 (33.3)	5
Any other significant AEs [d]	NA	NA

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

[a] 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.

[b] Subjects with multiple PTs in the same category are counted multiple times in that category. Multiple PTs belonging to more than one category are counted multiple times in each of those categories.

[c] As assessed by the Investigator.

[d] 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, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0), N=Total number of subjects, NA=Not applicable, PT=Preferred term, SAE=Serious adverse event.

Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.1.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 13 から引用

主な有害事象

主な有害事象の発現状況（発現割合 10%以上）を表 21 に示す。

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%］）、ざ瘡様皮膚炎（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。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 21　　主な有害事象（発現割合 10%以上）（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）

System organ class / Preferred term	Number (%) of subjects [a] (N=12)
Subjects with any AE	12 (100.0)
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 (100.0)
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.

[a] 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).

Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.1.

AE=Adverse event, N=Total number of subjects.

Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 14 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%］）、下痢及びざ瘡様皮膚炎（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 Day1 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 及び 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（D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 14.4 項）。

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 Day1 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 及び Appendix 16.2.7.1）。

注目すべき有害事象

Cycle 13 Day 1 時点の注目すべき有害事象の発現状況を表 22 に示す。

注目すべき有害事象は 4 例（33.3%）に 5 件発現した。その内訳は、筋毒性（医学概念）の 1 例（8.3%）の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（CTCAE Grade 1）が 1 件及び 1 例（8.3%）の筋肉痛（CTCAE Grade 1）が 2 件、心毒性（医学概念）の 2 例（16.7%）の駆出率減少（CTCAE Grade 2）が 2 件であった。

このうち、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は、筋肉痛 1 例（8.3%）に 2 件であり、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）。

表 22　注目すべき有害事象（安全性解析対象集団 - Cycle 13 Day 1）（D1346C00013 試験）

Specific adverse event of interest	Number (%) of subjects[a] (N=12)
Subjects with any AESI	4 (33.3)
心毒性	2 (16.7)
駆出率減少	2 (16.7)
筋毒性	2 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)
筋肉痛	1 (8.3)

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

[a] 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.

Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.1.
AE=Adverse event, AESI=AE of special interest, N=Number of subjects in cohort.
Source：D1346C00013 試験の治験総括報告書 2 Table 17 から引用

臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

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。

2.7.6.2.1.3 結論

DCO1

- 本試験では重要な安全性に関する懸念は認められなかった。
- Cycle 7 Day 1 時点において、日本人 NF1 小児患者に対するセルメチニブ単独投与の忍容性は良好であり、長期投与に適した管理可能な安全性プロファイルを有する。
- セルメチニブを単回投与又は BID 反復投与したとき、セルメチニブは速やかに吸収された。C_{max} 及び AUC_{0-6} の個体間変動は比較的大きかった。また、BID 投与したときのセルメチニブの蓄積はわずかであった。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 における C_{max} の M/P 比の幾何平均値はそれぞれ 7.08%及び 4.70%、AUC_{0-t} の M/P 比の幾何平均値はそれぞれ 7.63%及び 5.16%であった。
- 標的 PN 腫瘍容積の評価に基づくセルメチニブの有効性は、本試験の副次的目的であった。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、投与期間が短く、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注意が必要であるものの、Cycle 7 Day 1 までの ICR 評価において、12 例中 9 例（75.0%）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。Cycle 5 Day 1 における標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は-7.95%であった。

DCO2

- Cycle 13 Day 1 時点で、ほとんどの患者でベースラインからの標的 PN 腫瘍容積の減少が報告され、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。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。ICR 評価における ORR は 33.3%であった。DoR の中央値は未到達であった。本試験において、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与の予備的な有効性が確認された。

- 本試験では新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- Cycle 13 Day 1 時点において、日本人 NF1 小児患者に対するセルメチニブ単独投与の忍容性は良好であり、長期投与に適した管理可能な安全性プロファイルを有する。

2.7.6.2.2 SPRINT 試験第 II 相パート層 1

試験の課題	手術不能な叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型小児患者を対象に MEK1 阻害薬のセルメチニブを投与した第 I/II 相試験
試験実施施設	NCI POB により、米国の 4 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2015 年 8 月 12 日 最後の患者の組入れ日：2016 年 8 月 22 日 DCO1：2018 年 6 月 29 日 DCO2：2021 年 3 月 31 日

SPRINT 試験では、第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 でそれぞれ別の治験総括報告書を作成した。SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書は DCO1（2018 年 6 月 29 日）のデータ、治験総括報告書の補遺は DCO2（2021 年 3 月 31 日）のデータに基づき作成した。

2.7.6.2.2.1 試験方法

目的及び評価基準

表 23 目的及び評価項目（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）

目的			評価項目
主要	有効性	Volumetric MRI を用いて、組入れ時に PN 関連の病的状態（morbidity）を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児及び青年期患者にセルメチニブを投与したときの CR+PR の割合を評価する。	ORR（PR は PN がベースラインから 20%以上減少と定義）（volumetric MRI を用いた中央判定）
副次的	有効性	全体集団における「典型的 PN」、「結節性 PN」、「孤立性結節性 PN」の患者[a,b]（組入れ時の PN 関連の病的状態［morbidity］の有無を問わない）[c]にセルメチニブを投与したときの CR+PR の割合を評価する。	ORR（PR は PN がベースラインから 20%以上減少と定義）（volumetric MRI を用いた中央判定）
副次的	安全性	セルメチニブを長期投与したときの忍容性及び安全性を評価する。	有害事象、臨床検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、体重、心電図／心臓超音波検査／心臓 MRI、眼科診察、症状チェックリスト、患者日誌、及び長期追跡調査
副次的	有効性	DoR を評価する[d]。	DoR（volumetric MRI を用いた中央判定）
副次的	安全性	セルメチニブを投与したときの骨密度に対する効果を評価する。（NCI で組入れ時に骨密度低下が認められた患者のみ）	二重エネルギーX 線吸収測定法
副次的	PRO	疼痛に対するセルメチニブの効果を評価する。	疼痛：NRS-11、Pain Interference Index、Pain Medication Survey

表 23　　目的及び評価項目（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）

目的			評価項目
副次的	機能的アウトカム、PRO	ベースライン時の PN に伴う機能障害を評価するとともに、各 PN 部位の機能的アウトカムに対するセルメチニブの効果を評価する。	運動機能に影響する PN：strength、range of motion、PROMIS（mobility and upper extremity)、grooved pegboard test[e]、leg length evaluation[e] 気道に影響する PN：Functional evaluations（sleep studies[e]、肺機能検査） 腸管／膀胱に影響する PN：PROs（dysfunctional voiding questionnaire） 眼窩に影響する PN：Functional evaluations（vision、exophthalmometry）[e] 他の PN 関連の病的状態（morbidity）：PN-specific functional evaluations[e]
副次的	PRO	QoL 及び身体的機能に対するセルメチニブの効果を評価する。	HRQoL：PedsQL、QoL background form 身体的機能：6-minute walk test（only in patients with lower extremity PN, cord compression or airway PN）[e]
副次的	有効性	外観上の変形に対するセルメチニブの効果を評価する。	写真（±動画）評価[e]
副次的	有効性	PN の病勢進行（以下、進行性 PN）（組入れ前 12～15 カ月以内に PN 腫瘍容積が 20%以上増加）[f]について TTP 及び PFS を評価し、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の PFS と比較する。	進行性 PN（組入れ前 12～15 カ月以内に PN 腫瘍容積が 20%以上増加）について TTP 及び PFS を、REiNS 基準に基づく volumetric MRI を用いた中央判定で評価し、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の PFS と比較する[e]。
副次的	薬物動態	投与初日及び定常状態におけるセルメチニブの体内動態を評価する。	投与初日及び定常状態のセルメチニブの体内動態[e]

[a] SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書には含めなかった。

[b] 追加解析として、組入れ時の PN 状態（進行性又は非進行性）別の ORR を示した。

[c] 目的の一部は SPRINT 試験第 II 相パート層 2 のデータが必要であるが、治験総括報告書には含めなかった。本目的は、組入れ時に PN 関連の病的状態（morbidity）を発現していた患者のデータのみを示した。

[d] DoR は奏効が確定した患者を対象とした。

[e] 結果は治験総括報告書（DCO1：2018 年 6 月 29 日）のみに記載し、治験総括報告書の補遺（DCO2：2021 年 3 月 31 日）には記載しなかった。

[f] 組入れ時に PN の病勢の進行が認められなかった患者の TTP 及び PFS の追加解析も示した。

CR：完全奏効、DCO：データカットオフ、DoR：奏効期間、HRQoL：健康関連 QoL、MRI：磁気共鳴画像法、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、NRS-11：Numerical rating scale-11、ORR：客観的奏効率、PedsQL：Paediatric Quality of Life Inventory、PFS：無増悪生存期間、PN：叢状神経線維腫、PR：部分奏効、PRO：患者報告アウトカム、PROMIS：Patient-reported outcomes measurement information system、QoL：生活の質、REiNS：Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis、TTP：無増悪期間

試験デザイン

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 は、PN 関連の病的状態（morbidity）を伴う手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与する多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。CTEP により NCI POB 主導で実施された。SPRINT 試験第 II 相パートには、PN 関連の病的状態の有無によって、層 1 又は層 2 に組み入れられた。すなわち、層 1 には組入れ時に重大な PN 関連の病的状態を有する患者、層 2 には組入れ時に重大な PN 関連の病的状態は有さないが、病的状態を発現する可能性がある患者を対象とした。組入れ時に認められた病的状態には、気道又は大血管に障害を発現する可能性がある頭頸部の PN、脊髄症を発現する可能性がある傍脊椎の PN、神経圧迫及び機能喪失を発現する可能性がある上腕又は腰部の PN、重大な奇形（眼窩の PN 等）又は外観上の変形（各施設の治験担当医師が定めた）を発現する可能性がある PN、四肢の肥大又は機能喪失を発現する可能性がある PN、及び疼痛を伴う PN が含まれた。

SPRINT 試験第 I 相パートで決定された RP2D であるセルメチニブ 25 mg/m^2 BID を経口投与（約 12 時間毎に投与）し、BSA が 1.9 m^2 以上の場合は全て 50 mg とした。1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間に休薬期間は設定しなかった。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することとした。主要目的は volumetric MRI を用いて中央判定で測定された標的 PN 腫瘍容積から算出した ORR であり、これは最も適切な主要有効性評価項目として、REiNS tumour evaluation working group により推奨されたものであった。副次的目的は、DoR、PFS 並びにセルメチニブの臨床転帰（clinical outcomes：疼痛、運動機能障害、気道機能障害、腸管／膀胱機能障害、視覚障害、及び外観上の変形）、HRQoL、薬物動態、安全性、及び忍容性に及ぼす影響が含まれた。

外部対照

SPRINT 試験第 II パート層 1 において、事前に規定した解析に詳述したとおり、NCI POB で実施された tipifarnib の無作為化比較試験（01-C-0222 試験の A 相のみ、以下 tipifarnib 試験［01-C-0222 試験］と表記）のプラセボ群の TTP 及び PFS の結果を外部対照として、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の有効性データの解釈及び説明に用いた。

- 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がある切除不能な進行性 PN を有する NF1 患者から得られた TTP 及び PFS データを用いた外部比較は、副次的評価項目として SPRINT 試験の治験実施計画書に含めた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 から得られた有効性データに加え、外部対照として NCI POB で実施された NF1 患者を対象とした Natural history study（以下、Natural history study と表記）から得られた PN 増殖データを用いた。追加の比較解析は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の統計解析計画書で以下のように事前に規定された。

- Natural history study：PN を有する NF1 患者から得られた PN 増殖及び PFS データの外部比較は、統計解析計画書に基づく追加解析である。

本試験の主要評価項目は ORR であり、有効性の副次的評価項目の一部は、安全性とともに DCO1 までのデータに基づいた治験総括報告書に記載されている。

また、手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを長期投与（4 年 7 カ月以上）したときの有効性及び安全性は、DCO1 から 2 年 9 カ月後の DCO2 までのデータに基づいた治験総括報告書の補遺に記載されている。

治験総括報告書の補遺では、治験総括報告書に記載された以下のデータを更新した。

- 患者の内訳及び併用薬
- 有効性評価項目：ORR、標的 PN 腫瘍容積の変化率、DoR、PFS、臨床転帰、TTP、TTR、PN 増殖率及び PFS の Natural history study との比較
- セルメチニブの投与期間、有害事象、臨床検査値

また、海外規制当局の要求に基づき、DCO2 では DCO1 で実施されていない以下の解析を新たに実施した。

- 小児患者におけるセルメチニブに特定の有害リスク（以下、特別な有害事象）：眼毒性（網膜色素上皮剥離及び網膜静脈閉塞等）、心毒性（心室機能不全等）、筋毒性（横紋筋融解症、症候性及び無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加等）、重篤な消化管毒性（大腸炎、イレウス、腸閉塞及び腸管穿孔等）、及び重篤な皮膚毒性
- 性別及び来院時の身長、体重、及び BMI、並びに初潮年齢
- 来院時のタナー段階

対象患者及び症例数

本試験の対象は、2 歳以上 18 歳以下、BSA が 0.55 m^2 以上、セルメチニブカプセルを飲み込むことができ、手術不能な PN を有する NF1 と確定診断された患者であった。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。更に、重大な PN 関連の病的状態を有することも組入れ条件とした。ベースライン時点で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。測定可能病変、すなわち 1 つ以上の測定可能 PN（1 次元で 3 cm 以上の PN）を有する患者を適格としたが、PN 切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存 PN が測定可能であった場合に限り適格とした。組入れ前に、標的 PN が volumetric MRI で測定可能かつ適切であることを NCI POB とともに確認した。

本試験には、合計 50 例の評価可能例を組み入れる計画であった。主要目的のための症例数は、目標奏効率に基づいて、両側 95% CI の下限が 15%を超える症例数となるよう設定した。評価可能な症候性の患者が合計 50 例であった場合、名目片側有意水準 2.5%の正確二項検定で帰無仮説（奏効率 15%）と対立仮説（奏効率 36%）の間の差を検出する検出力は 90%となる。50 例中奏効例が 14 例以上である場合、奏効率の正確な両側 95% CI の下限は 16.2%以上となる。よって、評価可能例 50 例のうち奏効例が 14 例以上である場合、両側 CI に基づく真の奏効率は統計学的有意に 15%を超える結果となる。

治験薬、用量、及び投与方法

セルメチニブは 10 mg（白色）及び 25 mg（青色）カプセルを用いた。

セルメチニブ 25 mg/m^2 BID を経口投与（約 12 時間毎に投与）で 1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間の休薬期間は設定しなかった。セルメチニブは空腹時に水とともに投与し、投与前 2 時間及び投与後 1 時間は飲食禁止とした。カプセルは粉砕又は破壊せず、そのまま飲み込むこととした。

投与量は BSA に基づいて算出し、投与量ノモグラムに従い算出した投与量に最も近い 5 mg 又は 10 mg 単位の用量を投与した。なお、BSA が 1.9 m^2 以上の場合は全て 50 mg とした。再ステー

ジングの評価時に、投与量ノモグラムに従って BSA の変化に応じてセルメチニブの投与量を調整した。

投与期間

投与期間は、患者がベネフィットを得る機会を確保できるよう決定されたが、以下の制限を設けた。

- 組入れ前約 1.5 年以内に原疾患の病勢の進行（以下、進行性 PN）（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上増加、最長径と直交する径の積が 13%以上増加、又は最長径が 6%以上増加）が確認された患者では、患者が投与要件を満たしている限り、投与期間は制限しなかった。
- 組入れ前 1.5 年以内に進行性 PN が確認されていない患者では、奏効が認められない（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上減少しない）場合の投与期間を 2 年間に制限した。
  - SD が認められ、毒性又は PD 以外の理由で 2 年後に投与中止した患者では、4～6 カ月毎に volumetric MRI によるモニタリングを継続した。セルメチニブ投与中止後約 2 年以内に標的 PN 腫瘍容積が 15%以上増加した場合、標的 PN 腫瘍容積の増殖を抑制するために、セルメチニブを再投与できた。患者はセルメチニブ再投与前に再同意したうえで、セルメチニブ又は特定の MEK1/2 阻害薬による前治療歴を除く全ての適格性基準を満たしていなければならないとした。これらの患者では、標的 PN 腫瘍容積が安定又は反応している（標的 PN 腫瘍容積が 20%未満の増加）限り、再投与を継続した。
  - 奏効が認められた患者では、PD が認められない、又は他の休薬基準に合致しない限り、投与期間は制限しなかった。
- 再投与：SD が認められ、毒性又は PD 以外の理由で 2 年後に投与中止した患者では、4～6 カ月毎に volumetric MRI によるモニタリングを継続した。セルメチニブ投与中止後約 2 年以内に標的 PN 腫瘍容積が 15%以上増加した場合、標的 PN 腫瘍の増殖を抑制するために、セルメチニブを再投与できた。患者はセルメチニブ再投与前に再同意したうえで、セルメチニブ又は特定の MEK1/2 阻害薬による前治療歴を除く全ての適格性基準を満たしていなければならないとした。DCO2 時点の解析においてこれらの患者では、初回投与時の MRI 評価の代わりに、再投与時の適格性を判定するための MRI 評価を、その後の腫瘍容積比較のための新たなベースライン値として使用した。この MRI 評価は、セルメチニブの再投与前の 4 週間以内に完了することとした。これらの患者では、標的 PN 腫瘍容積が安定又は反応している（標的 PN 腫瘍容積の増加が 20%未満である）限り、再投与を継続できた。

いずれの場合も、患者にとって最善の利益になると治験担当医師が判断した場合は、セルメチニブ投与を早期に中止することができた。

統計手法

<u>SPRINT 試験第 II 相パート層 1</u>

主要解析の DCO1 は 2018 年 6 月 29 日であった。

主要評価項目 ORR は、REiNS 基準に基づく CR 又は確定 PR（PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少と定義し、3～6 カ月以内に再度認められた場合に確定とした）が認められた患者

の割合と定義し、1 回以上セルメチニブの投与を受けた患者（すなわち FAS）を対象に算出した。FAS で画像評価を受けていない患者は非奏効例として集計した。

ORR は、Clopper-Pearson 法による正確な両側 95% CI とともに示した。

BOR は、投与開始から進行まで、又は進行が認められない場合は最後の評価可能な volumetric MRI 評価までの期間に認められた最良効果と定義し、カテゴリー別（確定 PR、未確定 PR、SD、PD 又は NE）に要約した。

DCO 時点のカテゴリー別（CR、未確定 PR、確定 PR、SD、PD、又は NE）の全奏効率及び組入れ時の PN 状態別（進行性、非進行性、不明）の ORR について、追加の要約を示した。

REiNS 基準に基づく ICR 解析で、volumetric MRI 評価（標的 PN 腫瘍容積のみ）の感度分析を実施した。抗癌薬の単群試験で有効性評価項目として抗腫瘍効果を検討する場合、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版又は Response Assessment in Neuro-Oncology 基準等の確立された基準に基づいて ICR 解析を実施することが一般的である。NCI POB 解析と ICR 解析による標的 PN の抗腫瘍効果の一致率を検討するため、NCI POB 解析と ICR 解析による PN の抗腫瘍効果をクロス表で要約した。

PN の抗腫瘍効果に関する副次的評価項目（DoR、PFS、TTP、及び TTR）は、標的 PN 腫瘍容積の volumetric MRI を NCI POB 解析に基づいて検討した。

DoR は所定の pre-Cycle volumetric MRI 評価に基づいて算出した。DoR は、最初に奏効が確認された（後に確定された）pre-Cycle volumetric MRI 評価から、進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又は（進行がない場合）死亡までの期間（すなわち 1 サイクル 28 日とし、PFS イベントが確認された又は打切りとなった pre-Cycle volumetric MRI 評価日と最初に奏効が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価日の差）と定義した。

Kaplan-Meier 法を用いて以下を実施した。

- DoR の中央値及び 95% CI を算出し、少なくとも 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、及び 68 サイクルにわたり奏効が持続している患者数及び割合を要約した。
- セルメチニブ初回投与から奏効発現までの期間の中央値及び 95% CI を算出し、少なくとも 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、及び 44 サイクル以内に奏効が発現した奏効例数及び割合を要約した。

本解析には CR 又は確定 PR が得られた患者のみを含めた。

組入れ時の PN 状態別（進行性、非進行性又は不明）に各患者の特性を swimmer plot に示した。また、確定 PR の開始点、PD、DCO 時点で継続中の確定 PR 又は SD を示す図記号も追加した。2 種類の DoR の感度分析、すなわち、ICR 解析（及び REiNS 基準）による感度分析、及び DoR に対する休薬の影響を評価するために、進行が確認された volumetric MRI 評価日又は（該当する場合）死亡日を用いた NCI POB 評価による感度分析を実施した。

PFS は、セルメチニブ初回投与から客観的進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又は（進行がない場合）死亡までの期間と定義した。TTR は、セルメチニブ初回投与から最初に CR 又は後に確定 PR が認められた pre-Cycle volumetric MRI 評価までの期間と定義した。最初に奏効が確認された pre-Cycle volumetric MRI と、DoR に関する評価項目で使用する MRI は同一であった。TTR は、所定の pre-Cycle volumetric MRI に基づいて算出した。TTR 評価には CR 又は確定 PR が得られた患者のみを含めた。

PFS 及び TTR の Kaplan-Meier 曲線を作成した。PFS の中央値（及び 95% CI：Kaplan-Meier 曲線より算出）、及び Cycle 4、8、12、16、24、30、36、42、及び 48 の無増悪生存割合を要約した。TTR の中央値（及び 95% CI：Kaplan-Meier 曲線より算出）、及び Cycle 5、9、13、17、21、25、29、33、37、41、及び 45 までに奏効が得られなかった患者の割合を要約した。

全ての PN 評価は、標的 PN の volumetric MRI に基づいて NCI POB で中央判定された。

他に指定しない限り、全ての PRO の解析は FAS を対象に実施した。小児自己報告及び親／保護者代理報告（以下、「親代理報告」）で得られた質問票を報告者別に解析し、提示した。小児自己報告又は親代理報告で得られた質問票は各ドメイン内で全年齢グループを統合した。所定の各評価時点における患者数の内訳及び遵守状況は、PRO 評価を実施した患者を対象に、全 PRO データを用いて評価した。

PRO に関する副次的評価項目の解析では、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、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。

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 の変化及び機能的アウトカム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／関連性も探索した。更に、主要な PRO の経時的変化と、機能的アウトカム及び標的 PN 腫瘍容積の変化率との関連性も混合効果モデル解析により評価した。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群との比較（TTP 及び PFS の外部対照）

01-C-0222 試験（NCT00021541 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）を対象とする 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（A 相及び B 相）、第 II 相試験であった。この 01-C-0222 試験 A 相のプラセボ群における有効性評価項目 PFS 及び TTP の結果を、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 における PFS 及び TTP データを評価するための外部対照として使用した。

PN の進行は、PN 腫瘍容積のベースラインからの 20%以上の増加と定義した。01-C-022 試験 A 相のプラセボ群、SPRINT 試験第 I 相パート層 1、及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、組入れ時に進行性 PN を有した患者の TTP 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ作成した。TTP 及び PFS の中央値（及び 95% CI：Kaplan-Meier 曲線から算出）も要約した。

Natural history study との比較（PN 増殖率及び PFS の外部対照）

NCI POB が実施中の Natural history study は、NF1 と臨床診断された患者又は実施中の NF1 臨床試験で *NF1 変異*が確認されている患者を対象としている。本試験の目的は、NF1 関連の腫瘍及び腫瘍以外の病態の特性を経時的に評価及び解析すること、並びに NF1 関連病態の生物学的特性について理解を深めることである。Natural history study では、患者が 18 歳になるまでは少なくとも年 1 回、それ以降は少なくとも 3 年に 1 回の頻度で、volumetric MRI による PN の連続的評価を実施した。

3 つの解析対象集団で Natural history study データを提示する。

- 全年齢集団：最初の volumetric MRI 評価をベースラインの PN 評価として使用した。最終の volumetric MRI 評価は、最後の volumetric MRI 評価又はセルメチニブを含む MEK 阻害薬の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価と定義した。

- 年齢を一致させたコホート：SPRINT 試験データの背景情報を合わせるため、外部対照の主要解析対象集団として使用した。患者が 3～18 歳の時に実施した最初の volumetric MRI 評価をベースラインの PN 評価として使用した。最終の volumetric MRI 評価は、最後の volumetric MRI 評価又はセルメチニブを含む MEK 阻害薬の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価と定義した。
- Natural history サブセット（Natural history study に組み入れられ、その後 SPRINT 試験第 II 相パート層 1 にも組み入れられた患者）：両試験で同じ標的 PN を追跡調査した volumetric MRI データが存在する。最初の volumetric MRI 評価をベースラインの PN 評価として使用した。最終の volumetric MRI 評価は、最後の volumetric MRI 評価又はセルメチニブを含む MEK 阻害薬の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価と定義した。

3 つの解析対象集団全てで、以下の期間における解析を提示する。

- 得られる限りの全追跡調査期間（すなわち、最大 17.7 年）：最初の volumetric MRI 評価日から最後の volumetric MRI 評価日又はセルメチニブを含む MEK 阻害薬の初回投与前の最後の volumetric MRI 評価日までの期間
- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致する期間（すなわち、5.6 年）

Natural history コホート（3 つの解析対象集団全て）及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 データの患者特性を記述統計量で要約する。Natural history study 及び SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者における PN 増殖率は、2 つの異なる方法（粗推定値［crude estimation］及び混合効果モデル）を用いて評価した。各試験について調整済み平均値を示し、ベースライン時の年齢及び標的 PN 腫瘍容積が中央値の患者におけるベースラインから 1 年後までの予測 PN 増殖率を示した（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の中央値に基づいて算出）。個々の患者の標的 PN 腫瘍容積及び標的 PN 腫瘍容積の経時的変化率を spaghetti plot に示した。

更に、Natural history study の全年齢集団及び年齢を一致させたコホート、並びに SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の PFS の Kaplan-Meier 曲線を示し、PFS の中央値（及び 95% CI：Kaplan-Meier 曲線より算出）を要約した。また、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間と一致する期間（すなわち、5.6 年）について、同様の解析を実施した。

安全性に関する表、図、及び一覧は、他に指定しない限り、安全性解析対象集団（1 回以上セルメチニブの投与を受けた全ての患者）を対象とした。安全性及び忍容性は、有害事象、重篤な有害事象、死亡、臨床検査、バイタルサイン、心電図、左室駆出率、身体所見、及び PS（Lansky 及び Karnofsky）、眼科診察並びに二重エネルギーX 線吸収測定法に基づいて評価した。

市販後に追加した解析の評価項目

身長／体重／BMI

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では長期的な成長及び発育データ（身長、体重、及び BMI）を収集した。これらのパラメータに関し、ベースラインからの変化とともに、データが得られた患者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を性別及び来院時別に要約した。導出された変数には、米国疾病予防管理センターの LMS 値パーセンタイルに基づく成長速度、身長 Z スコア、体重 Z スコア、及び BMI Z スコアが含まれた。

初潮年齢

2016 年に SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最後の患者が登録されて以来、大多数の患者が思春期を迎えている。第 II 相パート層 1 に登録された 50 例のうち 20 例が女性であり、これらの患者の初潮年齢をレトロスペクティブに収集することは可能であったが（海外規制当局の要請による）、診療録のレビュー及び／又は患者の記憶に限られた。患者が思春期を迎えた後は乳房発育開始又は陰毛の出現が認められた年齢を評価できなかったため、これらのデータをレトロスペクティブに収集することはできなかった。したがって初潮年齢を記載した。

タナー段階

タナー段階に関し、段階別の患者数及び割合を来院時別に要約し、投与終了時に長期追跡調査データとして収集した。

長期投与時の評価

治験総括報告書の補遺では、小児患者においてセルメチニブ投与中に認められた特定の有害リスク（特別な有害事象）を解析した。これには、海外規制当局が注目した眼毒性、心毒性、筋毒性、重篤な消化管毒性、及び重篤な皮膚毒性が含まれた。特別な有害事象に含まれる基本語は、標準的な重篤性基準による評価ではなく、病状の性質と重症度に基づき、これら特定の有害リスクを代表する MedDRA 標準検索式から決定されたことに留意することが重要である。

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 50 例が組み入れられ、セルメチニブの投与を受けた。

DCO1 時点で 46 例（92.0%）が試験を継続し、そのうち 34 例（68.0%）はセルメチニブ投与を継続していた。セルメチニブ投与を中止した 16 例のうち、6 例は有害事象により中止した。セルメチニブ投与を中止した症例のうち 4 例は試験も中止したが、その理由は、同意撤回（2 例）、追跡不能（1 例）、その他の理由（1 例）であった。2 例（4.0%）で重要な逸脱が報告されたが、これらは試験の全般的な結論に影響しなかった。

その後 DCO2 までに 12 例がセルメチニブの投与を中止し、8 例が治験を中止した。投与中止理由は、病勢進行（4 例）、治験担当医師の判断（3 例）、同意撤回（2 例）、合併症／疾患併発（2 例）、及びその他（1 例）であった。DCO1 の後から DCO2 の間に 2 例でセルメチニブが再投与され、2 例とも DCO2 時点で投与を継続していた。

セルメチニブの投与開始後 4 年 7 カ月以上経過した DCO2 時点で、24 例がセルメチニブの投与を継続しており、14 例が投与中止後に試験を継続していた。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 に組み入れた患者は、対象となる手術不能かつ症候性 PN を有する NF1 小児患者を代表する集団であった。

年齢の範囲は 3.5～17.4 歳であった。PN 診断からセルメチニブ投与開始までの期間の中央値は、6.34 年（範囲：0.7～16.5 年）であり、患者はセルメチニブ投与開始までに、かなり長い期間にわたって原疾患及び進行性の合併症を患っていたことが示唆された。多くの患者は、組入れ前に PN に関連する内科的治療（62%）又は手術（56%）を受けていた。標的 PN 腫瘍容積の範囲は 5.6～3,820.0 mL で、これは PN 腫瘍容積の量に関わらず、重大な臨床症状（PN に関連する疼痛、外観上の変形又は機能障害）を発現することを示す。また、ベースライン時点で、ほとんど

の患者で激しい身体的活動において制限があり、複数の症状が認められた。実際に、少なくとも半数の患者において、ベースライン時点で 3 つ以上の異なる PN 関連の病的状態が認められた。標的 PN 腫瘍は全身に分布したが、これ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。この患者集団における疾病負荷については複数の臨床症状、強い鎮痛薬及び過去の PN に関連する治療（特に手術）を含む複数の併用療法の使用につながっており、これは効果的な治療を提供する臨床上の必要性を示すものである。

本試験の対象は、疾病負荷が重く、治療選択肢を持たない患者集団であった。

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群の患者集団は、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同様の人口統計学的特性及び疾患特性を有しているため、外部対照として使用した。

Natural history study

Natural history study の年齢を一致させたコホートは、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 と同様の人口統計学的特性及び疾患特性を有しているため、外部対照として使用した。

2.7.6.2.2.2.2 有効性（DCO1）

主要評価項目：ORR

ORR は 66.0%（33/50 例）であった（表 24）。50 例の BOR の内訳は、33 例（66.0%）で確定 PR（標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少、最初の奏効から 3～6 カ月以内の連続測定により確定）、4 例（8.0%）で未確定 PR、11 例（22.0%）で SD が認められ、BOR が PD であった患者はいなかった。2 例はベースライン後に規定された volumetric MRI を実施しなかったため、有効性解析に寄与しなかった。組入れ時の PN 状態は奏効率とは独立しており、したがって奏効を予測できないことが示唆された。

ICR 解析に基づく ORR は 44.0%であった（表 24）。50 例の BOR の内訳は、22 例（44.0%）で確定 PR、5 例（10.0%）で未確定 PR、21 例（42.0%）で SD が認められ、BOR が PD であった患者はいなかった。

表 24　主要解析（NCI POB 解析）及び感度分析（ICR 解析）の ORR（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）

ORR	N	Number (%) of patients with a response[a]	95% CI[b]
Primary ORR analysis	50	33 (66.0)	51.2, 78.8
Progressive PN at enrolment[c]	21	13 (61.9)	38.4, 81.9
Non-progressive PN at enrolment[d]	15	10 (66.7)	38.4, 88.2
Unknown PN status at enrolment[e]	14	10 (71.4)	41.9, 91.6
Sensitivity analysis: ICR analysis using modified REiNS criteria	50	22 (44.0)	30.0, 58.7

[a] 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.

[b] The CIs were calculated using the Clopper-Pearson exact method for binomial proportions.

[c] Progressive disease in the 18 months prior to enrolment.

[d] Not meeting criteria for progressive disease prior to enrolment.

[e] Determination of progressive/non-progressive PN was not possible based on the prior image available.

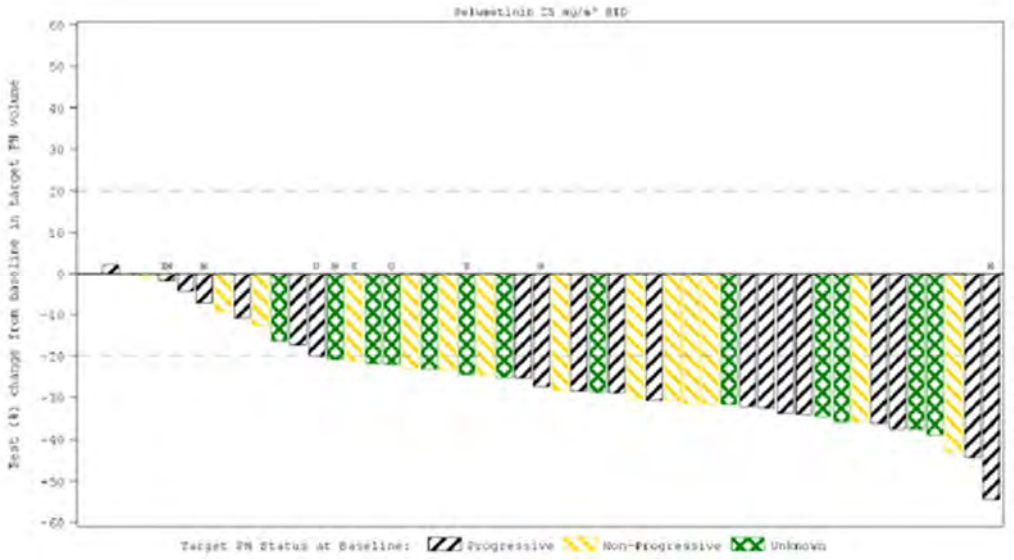
CI　Confidence interval; FAS　Full Analysis Set; ICR　Independent central review; NCI　National Cancer Institute; POB　Pediatric Oncology Branch; ORR　Objective response rate; PN　Plexiform neurofibroma; REiNS　Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 23 及び Table 24 から改変

REiNS 基準に基づく標的 PN 腫瘍容積の最良効果について、NCI POB 解析と ICR 解析との一致を検討したところ、BOR の分類の差は、主に確定 PR と SD の判断（奏効を確定するための 20%縮小の基準）によるものであった。

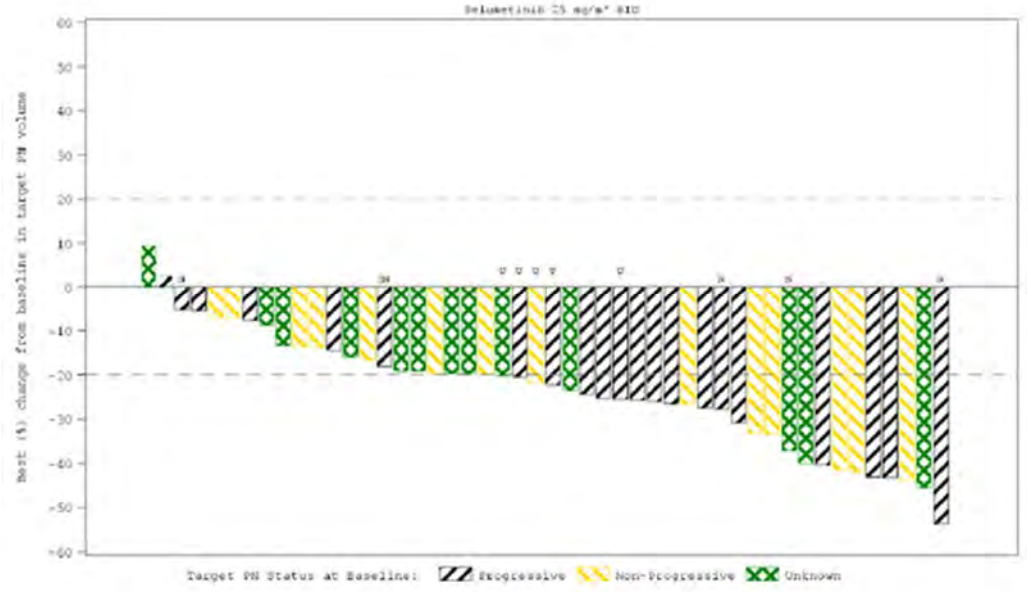
NCI POB 解析及び ICR 解析の waterfall plot では、変化量に差はあるものの、両方とも 2 例を除く全ての患者でベースラインからの標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた（図 6）。特に、ICR 解析を受けた患者のうち、6 例の BOR が標的 PN 腫瘍容積の変化は-19.2%～-19.9%であり、これは PR 閾値に近かった。

図 6　　Waterfall plot：標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率（NCI POB 解析）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）

A：NCI POB 解析（主要解析）



B：ICR 解析（感度分析）



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.
BID　Twice daily; FAS　Full Analysis Set; ICR　Independent central review; N　Nodular PN; NCI　National Cancer Institute; PN　Plexiform neurofibroma; POB　Pediatric Oncology Branch; SN　Solitary nodular PN; U　Unconfirmed response
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 3 から引用

<u>標的 PN 腫瘍容積</u>

経時的に評価した結果、標的 PN 腫瘍容積の評価を行った患者の大半で、ほとんどの評価時点において腫瘍容積の減少が認められた。

<u>PN 増殖率</u>

2.8 年間で、Natural history study の年齢を一致させたコホートにおける PN 腫瘍容積の年間変化率の中央値は+21.3%（範囲：-4.1%～+147.9%）、これに対し SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では-10.2%（範囲：-27.3%～+19.0%）であった。年間 PN 変化率の調整済み平均値は Natural history study では+21.3%（95% CI：15.9, 26.8）、これに対し SPRINT 試験第 II 相パート層 1 では-16.9%（95% CI：-20.2, -13.5）であった。

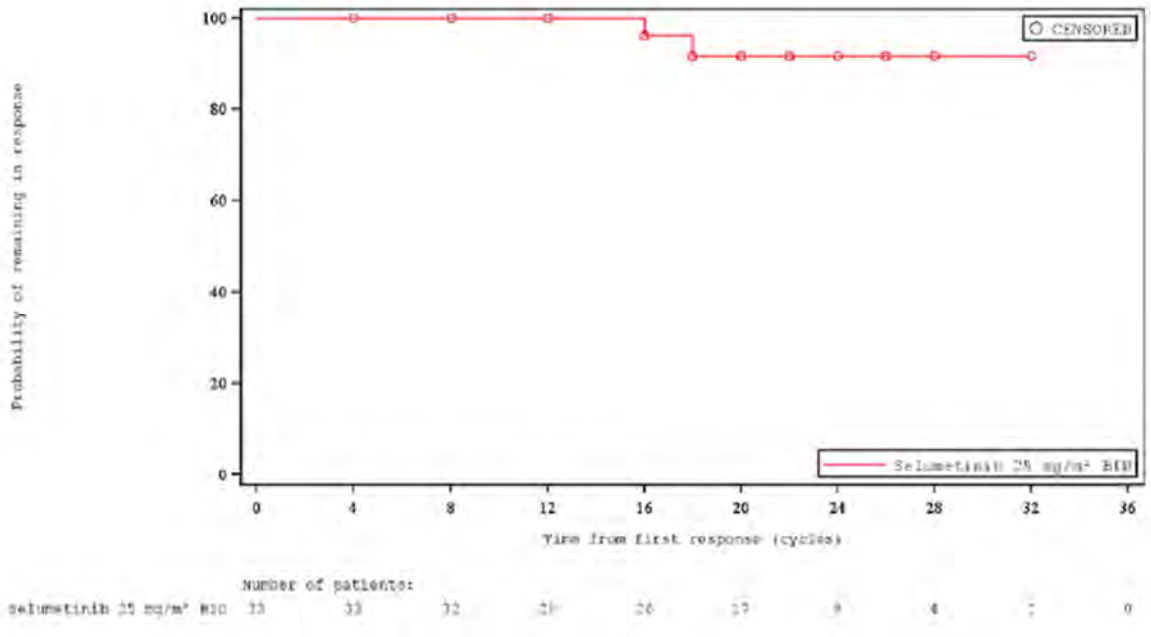
副次的評価項目

DCO1 時点で、奏効が認められた 33 例中 32 例に対して 12 カ月以上の追跡調査を実施した。残りの 1 例は late responder であり、奏効の発現は pre-Cycle 21（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。当該患者は DCO1 前の来院（pre-Cycle 25）時点で投与を継続中であり、奏効が持続していたことから、155 日（5.10 カ月）の追跡調査を実施している。

副次的評価項目（有効性）：DoR

DoR の中央値は未到達で、DCO1 時点で追跡期間の中央値は 24 サイクルであった。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。最初に奏効が認められた 2 例で、DCO1 までに PD が認められた（DoR はそれぞれ 16 及び 18 サイクル）。この 2 例の標的 PN 腫瘍容積はベースラインから縮小していたが、REiNS 基準の PD（最良効果が認められた時から標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加）に合致した（図 7）。

図 7　　Kaplan-Meier 曲線：DoR（NCI POB 解析）（REiNS、SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）



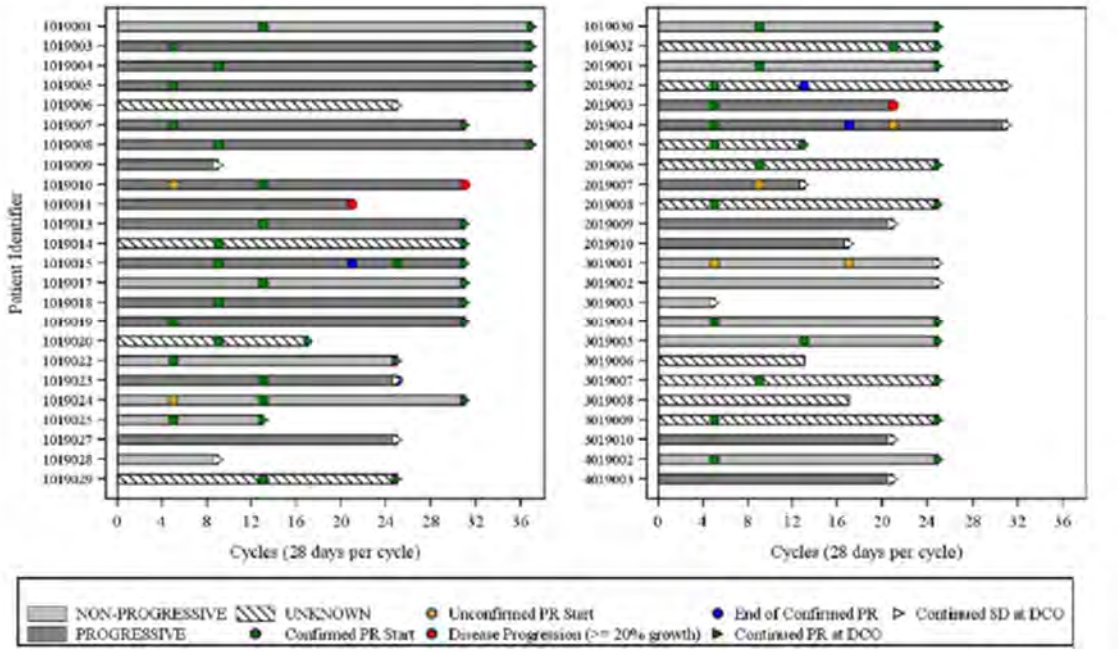
Duration of response was defined as the time from the pre-cycle volumetric MRI assessment of the first documented (which was subsequently confirmed) response until the pre-cycle volumetric MRI assessment of documented progression or death in the absence of disease progression (ie, pre-cycle volumetric MRI assessment of progression event or censoring – pre-cycle volumetric 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.
BID　Twice daily; 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.
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 5 から引用

奏効例 33 例のうち、pre-Cycle 5 までに 14 例、pre-Cycle 9 までに 24 例、pre-Cycle 13 までに 32 例の奏効が認められた。1 例のみ奏効が認められるのが遅く、pre-Cycle 21 であった。

各患者の奏効プロファイルを swimmer plot に示す（図 8）。確定 PR が認められた 33 例のうち、28 例は DCO1 時点で奏効が持続、3 例は SD、2 例は PD であった。確定 PR が認められなかった残りの 17 例については、DCO1 時点で 2 例が未確定 PR、12 例が SD、1 例が PD であった。PD が認められた全ての患者で、組入れ時点で進行性の標的 PN が存在した。

PD（ベースライン又は PR 確定後の場合は最良効果時点から、標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加）は 3 例（6%）で認められたが、そのうち 1 例は奏効が得られなかったため、DoR の中央値は未到達であった。45 例（90%）が 12 カ月以上の投与を受け、pre-Cycle 13 で再ステージングが行われた。DCO1 時点で 34 例が投与を継続していた。DCO1 前に実施された最長の再ステージングは pre-Cycle 37（5 例）であった。

図 8　　Swimmer plots：各患者の奏効プロファイル（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）



DCO　Data cut-off; FAS　Full Analysis Set; PR　Partial response, SD　Stable disease.
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 6 から引用

主要解析では、DoR をサイクル数で推定し（すなわち、PFS イベントが確認された又は打切りとなった pre-Cycle volumetric MRI 評価日と最初に奏効が認められた pre-Cycle volumetric MRI 評価日の差）、各サイクルは 28 日間とした。しかしこの推定は、用量変更を要した毒性、検査値、又は他の理由（手術等）によるサイクル間の延長や休薬期間を考慮していない。実際の volumetric MRI 評価日を用いた感度分析を実施したところ、Kaplan-Meier 法により、奏効例 33 例において 16 カ月後に奏効が持続している確率は 100%と推定された。これは DoR の主要解析と概ね一致した。

ICR 解析による DoR は、NCI POB 解析と同じ REiNS 基準に基づいて実施された。ICR 解析では、確定 PR の 22 例中 7 例で PD が認められた。DoR の中央値は最終イベント時点において、奏効の発現から 32 サイクル後に到達したため、依然として中央値としてデータは未熟である。これは DoR の主要解析と概ね一致しており、持続的な奏効を示した。

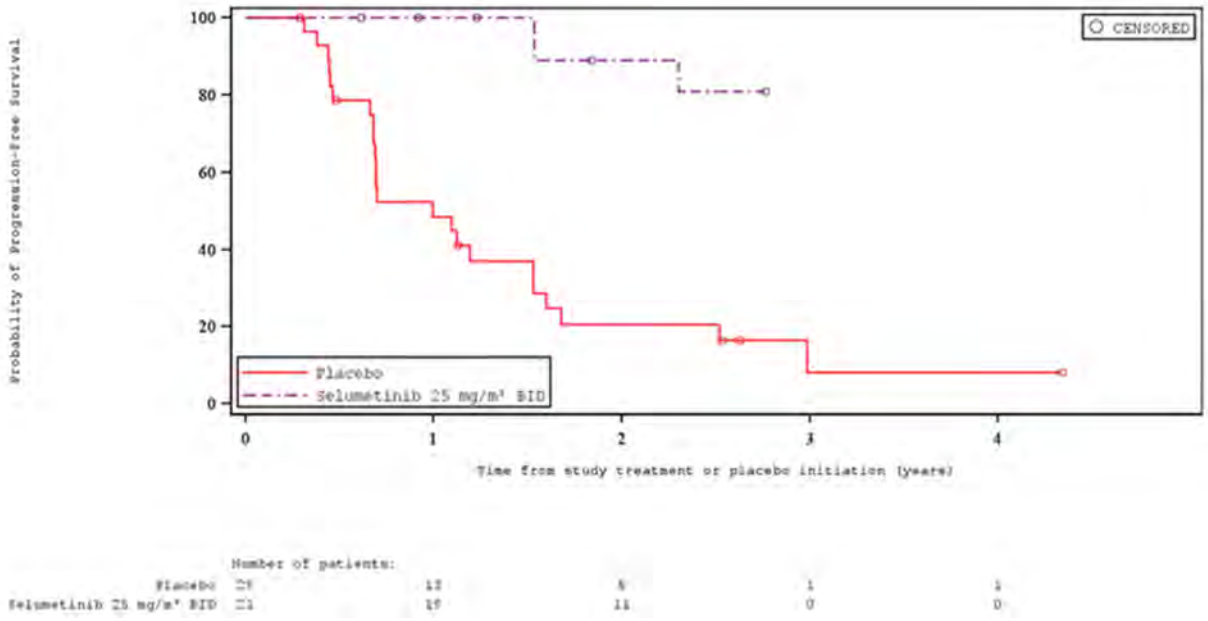
副次的評価項目（有効性）：PFS

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で死亡は認められなかった。PD は 3 例のみで認められたため、PFS の中央値は未到達であった。DCO1 時点で、投与期間における PD までの追跡期間の中央値は 24 サイクルであった。

外部対照：Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群との比較

Tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群のうち、最終の volumetric MRI 評価可能例において、29 例中 23 例（79.3%）に PD が認められた。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は 88.9%（95% CI：62.4, 97.1）であり、tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群（20.6%［95% CI：7.7, 37.8］）と比較して著しく高かった（図 9）。

図 9　　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）の PFS



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: PFS in cycles converted to years: No. of cycles * 28/ 365.25.

BID　Twice daily; MRI　Magnetic resonance imaging; PFS　Progression-free survival; PN　Plexiform neurofibroma(s)

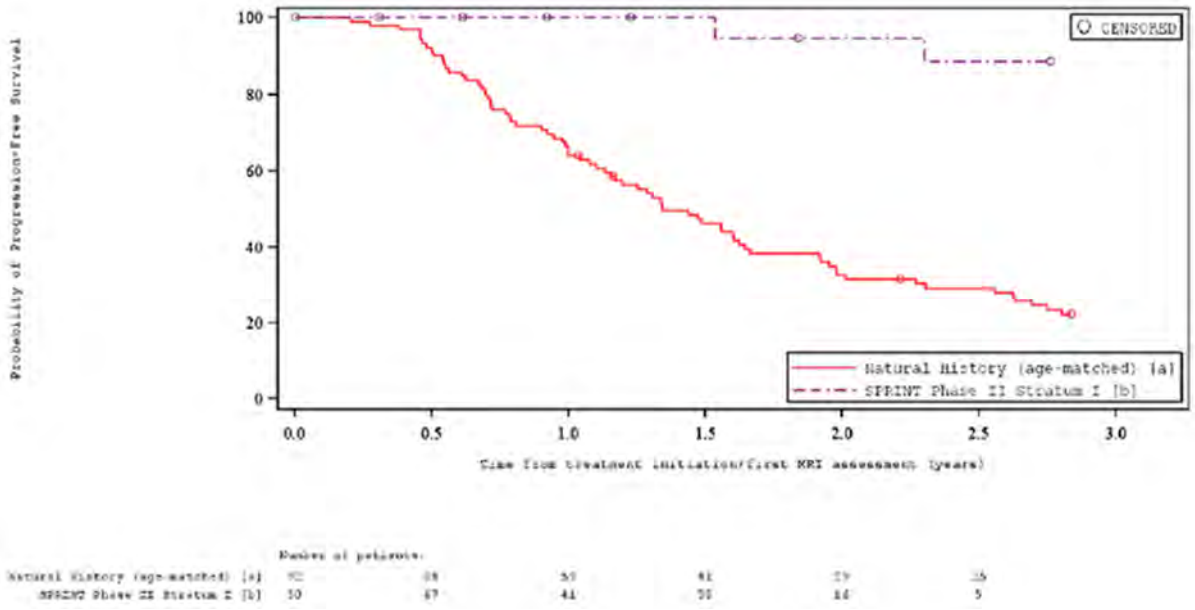
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 8 から引用

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の全体集団（50 例）を対象に本解析を実施したところ、同様の結果が得られた。

外部対照：Natural history study との比較

2.8 年間の期間に、Natural history study では PD（標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加）の患者が 76.1%認められたのに対し、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者では 6.0%であった（図 10）。

図 10　Kaplan-Meier 曲線：Natural history study の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 の PFS（SPRINT 試験の最大追跡期間で調整）



[a] Includes patients who are aged 3 to 18 years with at least 1 volumetric MRI assessment within this age.

[b] 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 MRI assessment date or last 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.

MEK Mitogen-activated protein kinase kinase; MRI Magnetic resonance imaging; PFS Progression-free survival

Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 71 から引用

副次的評価項目（有効性）：TTR

奏効例 33 例の大半の患者（24 例［72.7%］）では、初回投与から 8 サイクルまでに奏効が認められ、そのうち約半数（14 例［42.2%］）では初回投与から 4 サイクルまでに奏効が認められた。

副次的評価項目：臨床転帰

一連の臨床転帰（PRO 及び機能的アウトカム）の評価は、セルメチニブ投与の臨床的ベネフィットを評価するために用いられた（表 25）。

表 25　　臨床転帰の評価方法及び適格例数（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）

PRO instrument/ functional evaluation	Key items / tests	Timepoints	Number of eligible patients
Pain			
NRS-11	Pain intensity to assess pain severity for: the target tumour (selected by the physician), self-selected tumour pain, overall tumour pain and other pain	Baseline, pre-Cycles 3, 5, 9, 13 then every 12 cycles	Self-report: Ages 8 to 18 years (n=34)
PII	Pain interference to assess the degree to which pain has interfered with daily activities	Baseline, pre-Cycles 3, 5, 9, 13 then every 12 cycles	Self-report: Ages 8 to 18 years (n=34) Parent-report: Ages 5 to 18 years (n=48)
Motor function			
PROMIS mobility and upper extremity	Assessment of physical functioning and physical activity	Baseline, pre-Cycles 3, 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with motor PN Self-report: Ages 8 to 18 years (n=24) Parent-report: Ages 5 to 18 years (n=33)
Strength manual muscle test	Average strength of all muscles in the same body quadrant as the target PN	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with motor PN (n=33)
Range of motion	Sum of all the degrees of movement for each of the joints in same body quadrant as the target PN	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with motor PN (n=33)
Grooved pegboard	Manual dexterity assessed by time to complete in seconds, z-score, # pegs dropped	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients aged 5-18 years with cervical/ thoracic/upper limb PN (n=33)
Grip strength	Assessment of change in force for each hand using grip strength and key pinch	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with motor PN (n=33)
Leg length discrepancy	Assessment of difference in length of legs	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with lumbosacral plexus/lower limb PN (n=33)
Airway function			
AHI (sleep study)	Number of apnea/hypopnea events per hour	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with airway PN (n=16)
$FEV_1/FEV_{0.75}$ (L)	Forced expiratory volume assessed using spirometry	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with airway PN (n=16)
R_{20}	Respiratory resistance assessed using oscillometry	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with airway PN (n=16)
Bowel/bladder function			
DVQ	Assesses symptoms and severity of bowel and bladder function (eg, urgency, constipation, incontinence, nocturia)	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Self-report: Ages 8 to 18 years (n=4) Parent-report: Ages 2 to 18 years (n=10)

表 25　　臨床転帰の評価方法及び適格例数（SPRINT 試験第 II 相パート層 1）

PRO instrument/ functional evaluation	Key items / tests	Timepoints	Number of eligible patients
Visual function			
Visual acuity	Distance acuity testing using HOTV or teller acuity cards	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with orbit PN (n=10)
Amount of exophthalmos	Protrusion of eyes assessed using exophthalmometry	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients with orbit PN (n=10)
GIC			
GIC	Tumour pain, overall pain, and tumour-related morbidity	Baseline, pre-Cycles 3, 5, 9, 13 then every 12 cycles	Self-report: Ages 8 to 18 years (n=34) Parent-report: Ages 5 to 18 years (n=48)
HRQoL			
PedsQL	General HRQoL to assess physical functioning, emotional functioning, social functioning, and school functioning	Baseline, pre-Cycles 3, 5, 9, 13 then every 12 cycles	Self-report: Ages 8 to 18 years (n=34) Parent-report: Ages 2 to 18 years (n=50)
Other			
6MWT	Physical assessment to assess endurance (distance walked in 6 minutes)	Baseline, pre-Cycles 5, 9, 13 then every 12 cycles	Patients aged 5 to 18 years with lower extremity PN, cord compression or airway PN (n=34)

AHI　Apnea-Hypopnea Index; DVQ　Dysfunctional Voiding Questionnaire; FEV　Forced expiratory volume; GIC　Global Impression of Change; HRQoL　Health-Related Quality of Life; 6MWT　6 minute walk test; NRS-11　Numeric Rating Scale-11; PII　Pain Interference Index; PedsQL　Paediatric Quality of Life Inventory; PN　plexiform neurofibroma; PRO　Patient Reported Outcomes; PROMIS　Patient–Reported Outcome Measurement Information System.

Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 30 から引用

PRO の完了率

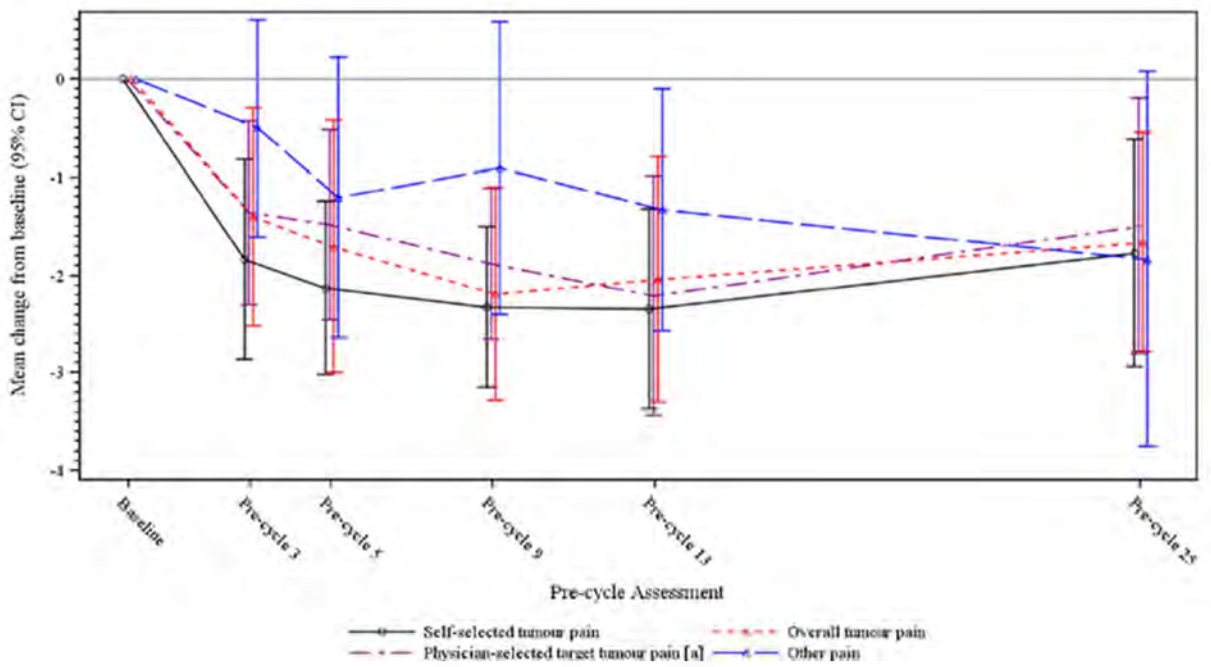
各 PRO の完了が期待される患者及び親の例数に基づくと、全体的に全ての PRO 回答率は高かった。

疼痛評価：NRS-11

標的 PN 関連の病的状態に起因する疼痛の強度を評価することが、最も臨床的に重要な項目であると考えられたため、本項では、NRS-11 の 4 項目のうち、治験担当医師が選択した標的病変（標的 PN）の疼痛に重点を置いた。8 例で旧版 NRS-11（すなわち、治験担当医師が選択した標的病変の疼痛の項目が含まれていない）を用いてベースライン評価が実施されたことに留意されたい。これら 8 例の標的 PN データは、患者が選択した標的病変と治験担当医師が選択した標的病変の部位が一致する場合のみ集計した。

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（図 11）。

図 11　　NRS-11 疼痛強度スコアのベースラインからの平均変化量（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）



[a] Patients who had their baseline evaluation using an earlier version of the NRS-11, which did not yet include the target tumour item, were considered only if self-selected and target PN were the same.

Note: Patients aged 8 to 18 years at enrolment completed self-report measures of the NRS-11 (n=34).

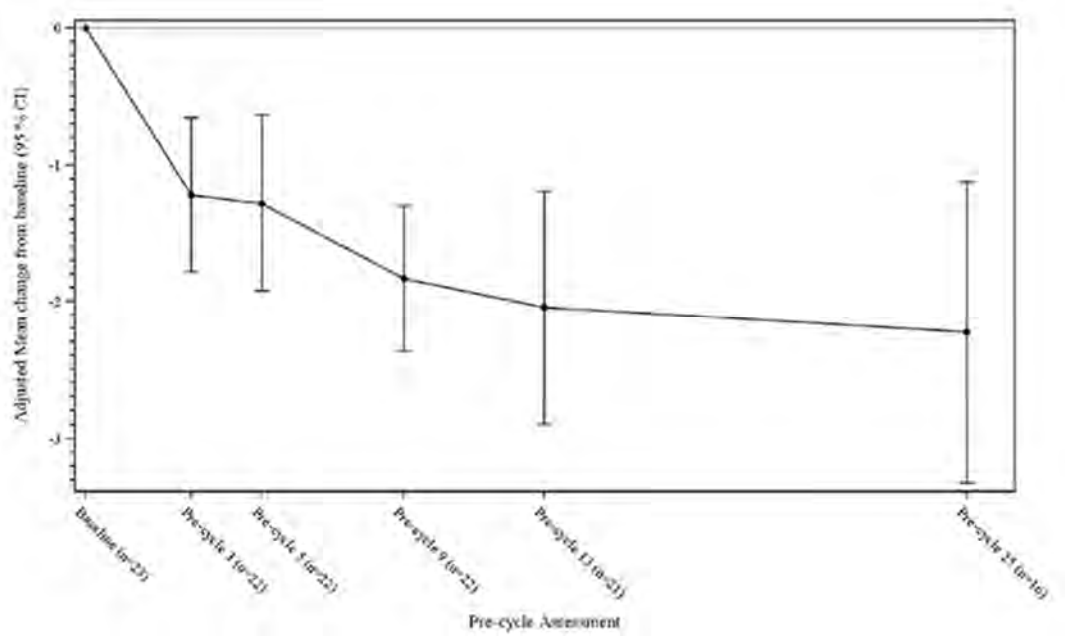
CI　Confidence interval; FAS　Full Analysis Set; NRS-11　Numerical Rating Scale-11; PN　Plexiform neurofibroma.

Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 10 から引用

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の減少が認められた（図 12）。Pre-Cycle 13 において、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）であり、文献に基づき確立された CMT が 2 であることから臨床的に意義のあるものと考えられた（SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Table 10 を参照）。この臨床的に意義のある変化は pre-Cycle 25 まで持続した。

図 12　　治験担当医師が選択した標的病変の NRS-11 疼痛スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（MMRM）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）



N=34
CI　Confidence interval; FAS　Full Analysis Set; MMRM　Mixed Model Repeated Measures; NRS-11 Numeric rating scale-11.
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 11 から引用

ベースライン及び pre-Cycle 13 において、24 例で治験担当医師が選択した標的病変の疼痛について NRS-11 評価を完了した。全体として、ベースライン（26 例）及び pre-Cycle 13（24 例）の標的病変の疼痛スコアの中央値はそれぞれ 2.5（範囲：0～10）及び 0（範囲：0～7）であった。

ベースライン及び pre-Cycle 13 で治験担当医師が選択した標的病変の疼痛評価を完了した 24 例のうち、12 例（50.0%）で 2 以上（CMT）の改善が認められた。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、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。

疼痛緩和：ベースライン時の NRS-11 スコアが 2 以上であった 14 例では、セルメチニブ投与中に鎮痛薬の使用を増加させることなく、疼痛強度の減少（NRS-11 で 2 以上）が認められた。疼痛緩和は早期に認められ、2～4 カ月以内（すなわち、最初［pre-Cycle 3］又は 2 回目［pre-Cycle 5］のいずれかの来院まで）に発現した。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）で到達した。追跡調査を継続している患者で 7.5 カ月以降にスコア 2 の緩和が認められなかった患者は 1 例のみであった（当該患者の疼痛緩和はスコアが 1 変化したのみであった）。26 例中 10 例のベースラインのスコアが 0（7 例）又は 1（3 例）であり、ベースライン時に打切りとした。また、1 例はベースラインのスコアが 2 であったが、ベースライン後の所

定の来院が行われなかった。このように、大半の患者で pre-Cycle 5 に実施した最初の再ステージングの volumetric MRI 評価前に疼痛の改善が認められており、セルメチニブ投与では早期に疼痛が改善することが示された。

疼痛評価：PII

MMRM 解析によると、pre-Cycle 13 の小児自己報告及び親代理報告において、疼痛による支障の減少が認められた。各測定サイクルで、小児自己報告及び親代理報告による PII スコアがベースラインから改善した。

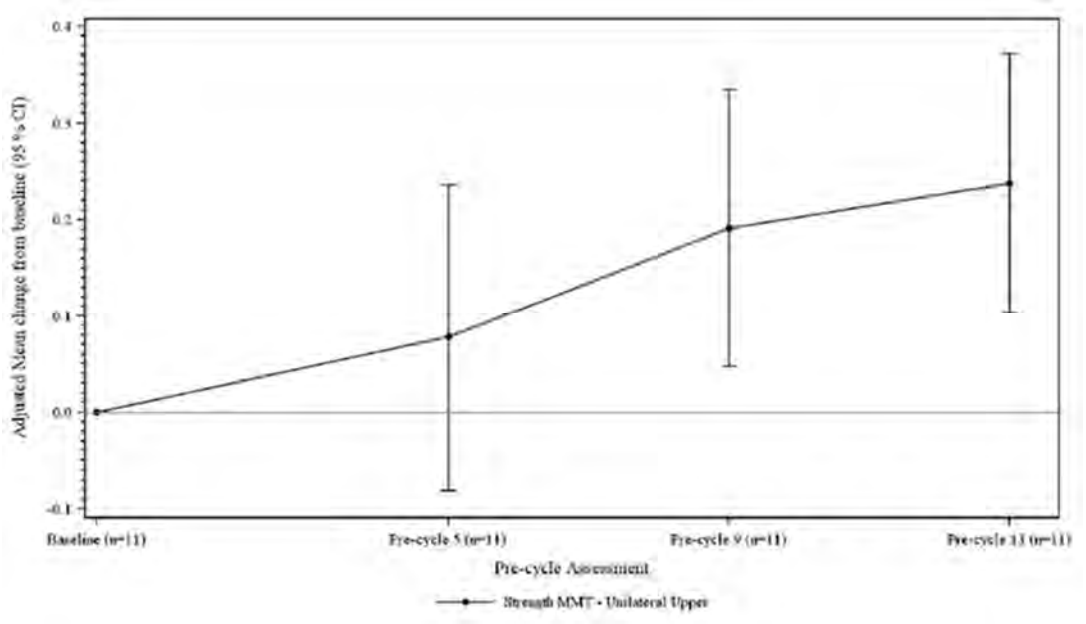
全体として、29 例がベースライン及び pre-Cycle 13 の小児自己報告による PII 評価（0～6 の尺度）を完了した。標的病変の疼痛による支障スコアの中央値はベースライン（33 例）の 0.67（範囲：0～5.5）から pre-Cycle 13（29 例）の 0（範囲：0～3.2）に低下した。ベースライン及び pre-Cycle 13 の小児自己報告を完了した 29 例のうち、10 例（34.5%）は CMT である 0.75 以上の改善が認められ、18 例（62.1%）は変化なし（このうち 15 例はベースラインのスコアが 0.75 未満であったため 0.75 以上の改善は不可能）、1 例（3.4%）は pre-Cycle 13 で悪化が認められた。

全体で、42 例がベースライン及び pre-Cycle 13 の両方で、親代理報告による PII 評価を完了した。標的病変の疼痛による支障スコアの中央値はベースライン（47 例）の 1.50（範囲：0～4.8）から pre-Cycle 13（43 例）の 0.17（範囲：0～6.0）に低下した。ベースライン及び pre-Cycle 13 の親代理報告を完了した 42 例のうち、14 例（33.3%）は CMT である 1.78 以上の改善が認められ、25 例（59.5%）は変化なし（このうち 22 例はベースラインのスコアが 1.78 未満であったため 1.78 以上の改善は不可能）、3 例（7.1%）は pre-Cycle 13 で悪化が認められた。

運動機能：運動機能に影響する PN

MMT 強度：MMRM 解析によると、片側上半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、pre-Cycle 9 及び pre-Cycle 13 で MMT 強度の改善が認められた（図 13）。片側下半身に標的 PN を有する患者サブグループでは、pre-Cycle 13 で MMT 強度の改善が認められた。

図 13　　主要な運動機能評価スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（MMT 強度、片側上半身、MMRM）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS）



N=33
Note: Pre-Cycle 25 is not included since n<10 (per SAP).
CI　Confidence interval; FAS　Full Analysis Set; MMRM　Mixed Model Repeated Measures; MMT Manual muscle test; SAP　Statistical Analysis Plan.
Source：SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の治験総括報告書 Figure 16 から引用

可動域：片側下半身に標的 PN を有する患者で、可動域に経時的な改善傾向が認められた。

PROMIS：全ての時点の親代理報告において、可動性に改善傾向が認められた。また pre-Cycle 25 において、上肢の身体的機能に改善傾向が認められた。

可動性及び上肢機能の素点を T スコア（米国の一般集団からの参照データに基づくスコア［平均 50、標準偏差 10］）に変換したところ、ベースラインから pre-Cycle 13 までの改善が示された。

Grooved pegboard test スコア、握力及び側方つまみ力、並びに下肢の長さの不一致：片側上半身に標的 PN を有する患者では、標的 PN 側の上肢及び反対側の上肢のいずれにおいても、時間とともに grooved pegboard test Z スコアで幾分の改善（スコアの低下、所要時間の短縮）が認められた。両側上半身に標的 PN を有する患者では、大きなばらつきがみられたものの、pre-Cycle 13 時点で両側上肢の grooved pegboard test Z スコアが悪化し、pre-Cycle 25 時点でベースライン時のスコアと同程度まで回復した。握力は両手（標的 PN 側及び反対側）ともに、ベースラインから pre-Cycle 13 までの平均変化量に良好な傾向が認められた。側方つまみ力は、両手ともにいずれの時点でも比較的安定していた。下肢の長さの不一致のベースラインからの平均変化量は、pre-Cycle 13 まで経時的に減少傾向を示した。

<u>気道機能：気道に影響する PN</u>

1 秒量（FEV_1）はベースラインから pre-Cycle 13 までに改善傾向を示した。気道抵抗は悪化傾向を示したが、pre-Cycle 13 までに改善した。一方、その後の REiNS サブグループにおけるインパルスオシレーション法による測定では、本試験で使用した R5 及び R20 の測定よりも、R10 が有用であることが示唆された。Apnoea-Hypopnoea Index に経時的な変化は認められなかったが、臨床的に意義のある比較ができるほどベースラインの重症度が高い患者はいなかった。5 例がベースライン時に気道補助器具を使用しており、肺機能検査及び睡眠検査を実施しなかった。これらの患者のうち 1 例は、カニューレ抜去を行い、気道切開の必要はなくなった。

<u>腸管／膀胱機能：排尿機能障害に関する質問票</u>

親代理報告で pre-Cycle 13 までに腸管／膀胱機能の改善傾向が認められた。これは有望な結果であったが、治療効果を更に解釈することは困難であった。また、これら全ての患者が少なくとも 1 つ以上の病的状態を有していた。

<u>視覚機能：眼窩に影響する PN</u>

改善の可能性があった少数の患者において、視覚／眼窩機能障害の評価は限られていた。小児患者であったが、10 例中 5 例が組入れ前に PN 関連する病的状態により PN 側の眼の視力を喪失していた。PN 側の眼の視力を保持していた 5 例で、投与期間を通じて視力を測定したところ、pre-Cycle 13 までの悪化はわずかであった。PN がない眼では悪化はみられなかったものの、その解釈は難しい。眼球突出測定を実施したが、標準的な正常範囲に当てはまり、正常な眼窩の解剖学的構造であると推測される。ばらつきの程度を考えると、この結果は有用ではないと考えられた。

外観上の変形

外観上の変形は本試験で最も多くみられた PN 関連の病的状態で、44 例に認められ、これが唯一の病的状態である患者は 3 例のみであった。外観上の変形は、集団レベルではなく個人レベルで評価した。患者の年齢を考えると、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ため、GIC 及び写真を使用して評価した。

GIC

Pre-Cycle 25 までの各評価時点で、小児自己報告及び親代理報告において、腫瘍の疼痛、全般的疼痛、及び腫瘍関連の病的状態に改善が認められた。

HRQoL、

ベースライン時のスコアは幅広く、これは遺伝性疾患である NF1 の重症度の多様性を反映しており、PN に起因するものだけにとどまらなかった。そのため、HRQoL の改善を示す小児自己報告及び親代理報告において、PedsQL 総スコアでベースラインからの増加がみられた影響は大きかった。

その他：6MWT 及び一般的な PN 症状

6MWT：下肢の PN、脊髄圧迫又は気道に影響する PN を有する患者では、pre-Cycle 13 の 6MWT でベースラインからの全体的な平均変化がみられなかった。下肢の PN 又は脊髄圧迫を有するが、気道に影響する PN を有しない患者では、pre-Cycle 5、9、及び 13 の時点で、6MWT の改善傾向が認められた。気道に影響する PN を有するが、下肢の PN 又は脊髄圧迫を有しない患者では、pre-Cycle 13 の 6MWT の改善は確認できなかった。

一般的な PN 症状：ほとんどの項目（34/36 項目）で、患者の大半がベースライン時に「全くなし」と回答した。「疲労／疲労感」及び「睡眠障害」については、ベースライン時に「全くなし」と回答した患者は 50%未満であった。いずれの項目でも pre-Cycle 13 までに「全くなし」と回答する患者が増加した。聴力減少、口腔内痛、胸痛、手／足の腫脹、悪心、下痢、便秘、便失禁、及び浮動性めまいについては、pre-Cycle 13 時点で「全くなし」と回答する患者の割合がベースラインからわずかに減少していた。

2.7.6.2.2.2.3 有効性（DCO2）

DCO2 時点までセルメチニブの有効性は持続していた。

主要評価項目：ORR

ORR は 68.0%（95% CI：53.3, 80.5、34/50 例）であった。奏効が確認されなかった患者では、3 例（6.0%）で未確定 PR、11 例（22.0%）で SD が認められ、BOR が PD であった患者はいなかった。

事後解析

背景因子別の ORR を表 26 に示した。年齢が低いグループ、及び年齢と相関している可能性があるいくつかの部分集団で ORR が数値的に高い傾向が認められた。しかしながら、部分集団における例数が比較的少なく、全ての部分集団で ORR の信頼区間が広く、重複していることから、特定の背景因子が本剤の有効性に影響を及ぼしたという明らかなエビデンスは認められなかった。

表 26 サブグループ別 ORR（NCI 解析）（SPRINT 試験第 II 相パート層 1、FAS、DCO2）

Group		N	Number (%) of patients with response [a]	95% CI [b]
Selumetinib 25 mg/m^2 BID		50	34 (68.0)	53.3, 80.5
Age [c, i]	<=10.2 years	26	21 (80.8)	60.6, 93.4
	>10.2 years	24	13 (54.2)	32.8, 74.4
Sex	Male	30	19 (63.3)	43.9, 80.1
	Female	20	15 (75.0)	50.9, 91.3
Weight [i]	<=29.55 kg	25	20 (80.0)	59.3, 93.2
	>29.55 kg	25	14 (56.0)	34.9, 75.6
Race [d]	White	42	29 (69.0)	52.9, 82.4
	Black or African American	4	2 (50.0)	6.8, 93.2
	Asian	1	1 (100.0)	2.5, 100.0
	Unknown	3	2 (66.7)	9.4, 99.2
Time from NF1 diagnosis to initial dose of Selumetinib [i]	<=8.0 years	24	19 (79.2)	57.8, 92.9
	>8.0 years	24	14 (58.3)	36.6, 77.9
	Unknown	2	1 (50.0)	1.3, 98.7
Target PN volume at screening [e, i]	<=487.5 mL	25	13 (52.0)	31.3, 72.2
	>487.5 mL	25	21 (84.0)	63.9, 95.5
Target PN classification [f]	Typical	45	31 (68.9)	53.4, 81.8
	Nodular	4	3 (75.0)	19.4, 99.4
	Solitary Nodular	1	0	NE, NE
Target PN status [g]	Progressive	21	13 (61.9)	38.4, 81.9
	Non-progressive	15	10 (66.7)	38.4, 88.2
	Unknown	14	11 (78.6)	49.2, 95.3
Target PN location	Head	17	14 (82.4)	56.6, 96.2
	Trunk	17	10 (58.8)	32.9, 81.6
	Trunk/Extremity	12	9 (75.0)	42.8, 94.5
	Extremity	4	1 (25.0)	0.6, 80.6
Performance status score [h]	[100]	6	3 (50.0)	11.8, 88.2
	[90]	25	16 (64.0)	42.5, 82.0
	[80]	15	11 (73.3)	44.9, 92.2
	[70]	4	4 (100.0)	39.8, 100.0
Patients with previous PN-directed treatment modalities	Yes	39	29 (74.4)	57.9, 87.0
	No	11	5 (45.5)	16.7, 76.6

CI = Confidence interval. CR = Complete response. NCI = National Cancer Institute. ORR = Objective response rate. POB = Pediatric Oncology Branch. PN = Plexiform neurofibroma. PR = Partial response.

Objective response rate (ORR) is defined as the number (%) of patients with PN-related morbidity who received at least one dose of selumetinib and have at least one complete response (CR) or confirmed partial response (PR) occurring prior to study treatment discontinuation.

[a] The PR is considered unconfirmed at the first detection, confirmed when observed again within 3-6 months.

[b] The CIs are calculated using Clopper-Pearson exact method for binomial proportions.

[c] Age is calculated using date of informed consent.

[d] Unknown race refers to patients with race recorded as 'Multiple race, specifics unknown'. Patients [redacted] and [redacted] had a further description of 'African American and Caucasian, no Asian descent'.

[e] Target PN volume at screening includes patient [redacted] who only has partial volumes throughout the study.

[f] PN classification based on NCI POB imaging. Typical PN: Nodular component of PN is <30%; Nodular PN: Nodular component of PN is >=30%; Solitary nodular PN: The target lesion is a single nodular lesion.

[g] As determined by NCI POB based on MRI scans obtained prior to enrolment. Progressive: Progressive disease in the 18 months prior to enrolment; Non-progressive: Not meeting criteria for progressive disease prior to enrolment; Unknown: Determination of progressive / non-progressive PN was not possible based on the prior image available.

[h] Karnofsky performance status was assessed in 3 patients who were older than 16 years of age, and Lansky performance status was assessed in patients who were 16 years of age or younger. Both the Karnofsky performance status scores and the Lansky performance status scores range from 10 to 100, with higher scores indicating better functioning.

[i] Age, weight, time from NF1 diagnosis to initial dose of selumetinib, target PN volume at screening are categorised into groups by median cutoff. REiNS assessment.

Source：照会事項回答 220512-C-001 添付資料 2 から引用

副次的評価項目（有効性）：DoR

DoR の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法により、奏効例 34 例において 48 サイクル以降も奏効が持続している確率は 69.6%と推定された。

副次的評価項目（有効性）：PFS

DCO2 時点で、奏効例 34 例中 8 例で病勢進行が確認された。更に、奏効が確認されなかった患者のうち 2 例で病勢進行が確認された。PFS の中央値は未到達であった。3 例で病勢進行が確認されたが、標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上増加しなかったためセルメチニブの投与を継続した。

外部対照：Natural history study との比較

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の最大追跡調査期間である 5.6 年間の期間における Natural history study との比較では、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の患者は、持続的かつ安定した PN 腫瘍容積の奏効（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（標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率が 20%未満）を示した。

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において 5 年後に病勢進行が認められない確率は 69.7%（95% CI：50.8, 82.5）であり、Natural history study（MEK 阻害剤による治療なし）では 18.2%（95% CI：10.8, 27.1）であった。

副次的評価項目：臨床転帰

疼痛評価：NRS-11

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、及び他の疼痛に関して、疼痛強度の減少は pre-Cycle 49 まで持続した。

小児自己報告における標的病変の疼痛評価において、臨床的に意義のある疼痛緩和（2 以上）が、pre-Cycle 25 及び 49 で認められた。

疼痛評価：PII

小児自己報告において、経時的な疼痛による支障の減少が認められ、pre-Cycle 37 では CMT である 0.75 以上の改善が認められた。

親代理報告において、経時的な疼痛による支障の減少が認められた。親代理報告で認められた改善は、小児自己報告による疼痛強度及び経時的な疼痛による支障の改善と概ね一致していた。

運動機能：運動機能に影響する PN

MMT 強度：ベースライン時に運動機能障害を有していた患者では、標的 PN の部位に関係なく、pre-Cycle 13、25、37、及び 49 に MMT 強度の改善が認められた。

可動域：標的 PN の部位に関係なく、pre-Cycle 49 まで可動域に経時的な改善傾向が認められた。

PROMIS：

- 可動性：全ての時点の小児自己報告及び親代理報告において、可動性に改善傾向が認められた。小児自己報告では pre-Cycle 25 及び 49 に CMT である 3.27 以上の改善が認められ、親代理報告では pre-Cycle 25、37、及び 49 に CMT である 3.66 以上の改善が認められた。
- 上肢機能：全ての時点の小児自己報告及び親代理報告において、上肢機能に改善傾向が認められた。小児自己報告では pre-Cycle 37 に CMT である 6.45 以上の改善が認められた。

気道機能：気道に影響する PN

FEV_1：ベースラインから pre-Cycle 49 まで改善傾向を示した。

R20：pre-Cycle 13 に気道抵抗の改善が認められ、pre-Cycle 49 まで継続した。

腸管／膀胱機能：排尿機能障害に関する質問票

親代理報告で pre-Cycle 49 まで腸管／膀胱機能の改善傾向が認められた。

GIC

DCO1 時点で認められた小児自己報告及び親代理報告における腫瘍の疼痛、全般的疼痛、及び腫瘍関連の病的状態の改善は、pre-Cycle 37 まで継続した。

HRQoL（PedsQL）

各評価時点で、小児自己報告及び親代理報告において、PedsQL 総スコアの増加により、HRQoL の改善が認められた。小児自己報告では、pre-Cycle 37 及び 49 に CMT である 10.33 以上の PedsQL 総スコアの改善が認められた。親代理報告では、pre-Cycle 13 で CMT である 11.90 以上の PedsQL 総スコアの最初の改善が認められ、pre-Cycle 49 まで継続した。

2.7.6.2.2.2.4 薬物動態

セルメチニブは速やかに吸収され、25 mg/m^2 単回及び反復投与後の t_{max} の中央値は 1.5 時間であった。単回及び反復投与後のいずれにおいても、曝露量に中程度～大きな個体間変動が認められ、C_{max} 及び AUC_{0-6} の GCV の範囲は 41.0%～61.8%であった。セルメチニブ 25 mg/m^2 BID 投与後の定常状態におけるトラフ濃度は 20.8～964 ng/mL とばらつきが大きく、幾何平均値は 89.68 ng/mL であった。定常状態における曝露量から、反復投与後の累積は小さく、C_{max} 及び

$AUC_{0\text{-}6}$の幾何平均値はそれぞれ単回投与後の 1.1 倍及び 1.2 倍であることが示された。単回投与後及び定常状態において、N-脱メチル体への代謝は未変化体の 10%未満と少なかった。全体的に、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 で認められた薬物動態プロファイルは、SPRINT 試験第 I 相パートで認められた薬物動態プロファイルと同様であると考えられた。

2.7.6.2.2.2.5 安全性（DCO1）

本試験から得られた安全性データから、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID の単独投与は、概して予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを示し、手術不能な PN を有する NF1 小児患者に対して良好な忍容性を示した。少なくとも半数の患者が 2 年（721.5 日）以内の投与期間で、最長の投与期間は約 2.8 年（1,022 日）であった。

有害事象の重症度は、概ね軽度又は中等度であり、セルメチニブの用量変更のみ、又は追加の処置（対症療法／支持療法）を伴う用量変更のいずれかにより管理可能であったため、患者は長期間にわたってセルメチニブ投与を継続できた。

49 例（98.0%）で、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が報告された。大多数の患者で、認められた有害事象は非重篤であった。主な有害事象（発現割合が 70%以上）は、嘔吐 41 例（82.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 38 例（76.0%）、及び下痢 35 例（70.0%）であった。これらの有害事象は全てセルメチニブの既知の副作用である。以上のデータから、SPRINT 試験第 II 相パート層 1 において、セルメチニブは患者の身長に有害な影響を与えないと考えられた。セルメチニブ単独投与期間中に報告された有害事象の多くは、セルメチニブの投与継続に影響を及ぼさなかった。

19 例（38.0%）に治験薬との関連性ありと判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象が認められたが、特定のパターンは認められず、多岐にわたる基本語が報告された。12 例（24.0%）で 29 件の重篤な有害事象が報告され、そのうち 6 例（12.0%）14 件が治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象であった。ほとんどの重篤な有害事象（28/29 件）は、処置（対症療法／支持療法）又は用量変更（減量後に休薬が 1 件、休薬のみが 12 件）で管理可能であった。大多数の患者がセルメチニブ投与を中止することなく回復した。本試験では、セルメチニブの投与期間がかなり長いにもかかわらず、網膜事象又は骨端軟骨異形成症を示唆する事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、セルメチニブ投与中止に至った有害事象は 6 件のみであり、1 件を除き全有害事象は投与中止後に回復した。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、消化器事象［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、及び疲労／無力症）であったが、セルメチニブの投与中止に至るものではなかった。セルメチニブ投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった。

セルメチニブの$t_{½}$に基づくと、最終投与から 30 日後以降に発現した有害事象は、セルメチニブによるものではないと考えられた。報告された有害事象は 2 件（高血圧及び四肢痛）のみで、いずれも同一患者で発現し、他の交絡因子を有していた。これらのデータは非常に限られているが、長期投与したときのセルメチニブの長期安全性をある程度保証するものである。ただし、意義のある結論を導き出すためには更に多くのデータが必要である。

ベースラインからの CTCAE Grade 1 又は Grade 2 の変化は、臨床検査パラメータ（ヘモグロビン、リンパ球等）及び生化学的パラメータ（クレアチニン等）に認められたが、事象の発現までの期間又はその臨床経過には傾向は認められなかった。これらの臨床検査パラメータの変化に、臨床的な結論は得られないと考えられた。

以上のように、手術不能な PN を有する NF1 患者を対象とした患者集団の有害事象プロファイルは、セルメチニブを投与した成人癌患者における既知の有害事象プロファイルと概ね一致しており、一般的な MEK 阻害薬クラスの有害事象プロファイルと同様であった。本試験において、対象となる適応症を有する小児患者のベネフィット・リスクに影響を及ぼすような、新たな重要な安全性に関する懸念は認められなかった。これら小児患者にセルメチニブを単独投与したときの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であると考えられた。

2.7.6.2.2.2.6 安全性（DCO2）

- セルメチニブの総投与期間の中央値は約 4.3 年（範囲：0.1～5.6 年）、実投与期間の中央値は約 4.1 年（範囲：0.1～5.5 年）であった。総投与期間と実投与期間の差は、短期間のセルメチニブ休薬によるものと考えられた。
- 安全性プロファイルは DCO1 時点と同様であり、DCO1 の後 DCO2 までに新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- 身長、体重、及び BMI のデータより、セルメチニブを長期投与したときに成長及び発育への影響は認められなかった。
- 本試験の対象である小児患者におけるセルメチニブ単独投与の忍容性は引き続き良好であり、より長期の投与においても管理可能な安全性プロファイルであった。

2.7.6.2.2.3 結論

SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の結果から、手術不能な PN を有する NF1 患者にセルメチニブ 25 mg/m^2 BID を投与したときのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが明確に示された。裏付けとなるエビデンスを以下に示す。

DCO1

- 主要評価項目を達成した。ORR は 66%（NCI POB 解析）であり、これは Natural history study で確認された、本疾患で想定される継続的な PN 増殖とは全く対照的な結果であった。
- 奏効は持続的で、DCO1 時点で DoR の中央値が未到達であったことは特筆すべき点である。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。
- 本試験は、主な PN 関連の病的状態に対する治療効果を評価目的とした最初の試験であった。セルメチニブ投与により、大半の患者で以下の症状が改善したが、多くのパラメータで臨床的ベネフィットの閾値は確立していない。
  - Pre-Cycle 13 までに達成された疼痛強度の平均値の低下（2.07）は臨床的に意義があると考えられた。ベースライン時に疼痛（NRS-11 スコア 2 以上）を有する患者では、疼痛緩和が早期（2～4 カ月以内）に認められた。更に、小児自己報告及び親代理報告で疼痛による支障の経時的な減少が認められた。
  - 運動機能に影響する PN を有する患者で、pre-Cycle 13 までに運動の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 時点の努力呼気肺活量（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。

– 散布図を用いて、臨床転帰評価の変化と標的 PN 腫瘍容積のベースラインから pre-Cycle 13 までの変化量との相関性を探索した。ほとんどの患者でベースライン時の臨床転帰評価は広く、ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積との相関性がみられないものもあった（すなわち、ベースライン時に標的 PN 腫瘍容積が最大であった 2 例で、疼痛の強度も最大という訳ではなかった）。標的 PN 腫瘍容積が減少した患者の大半でベースラインから臨床転帰評価が改善したか、又は変化がなかった。

- SPRINT 試験第 II 相パート層 1 の組入れ時に進行性 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は 88.9%（95% CI：62.4, 97.1）、これに対し tipifarnib 試験（01-C-0222 試験）のプラセボ群における確率は 20.6%（95% CI：7.7, 37.8）であった。
- 手術不能な PN を有する NF1 小児患者において、安全性及び忍容性が十分に示され、かつ良好であったことから、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID 単独投与は許容可能と考えられる。
- セルメチニブの体内動態は、速やかな吸収を特徴とし、単回及び BID 反復投与後のいずれにおいても曝露量（$AUC_{0\text{-}6}$ 及び C_{max}）には中程度～大きな個体間変動が認められた。反復投与後の累積は小さく、定常状態におけるトラフ濃度の個体間変動は大きかった。

DCO2

- PN を有する NF1 小児患者において、DCO1 の後 DCO2 までに新たな安全性に関する懸念は認められず、安全性プロファイルは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。
- セルメチニブ単独投与の忍容性は引き続き良好であり、より長期の投与においても管理可能な安全性プロファイルであった。
- DCO2 時点まで、PN 腫瘍容積及び PN 関連合併症のいずれにおいてもセルメチニブの有効性は持続していた。

  – 奏効は持続しており、DoR の中央値及び PFS の中央値は未到達であった。

  – 本試験を通して PRO（小児自己報告及び親代理報告）において、臨床的に意義のある改善が認められ、機能評価においても改善が継続していた。

2.7.6.2.3 SPRINT 試験第 I 相パート

試験の課題	手術不能な叢状神経線維腫を有する神経線維腫症 1 型小児患者を対象に MEK1 阻害薬のセルメチニブを投与した第 I/II 相試験
試験実施施設	NCI POB により、米国の 4 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2011 年 9 月 21 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO1：2018 年 6 月 29 日 DCO2：2021 年 2 月 27 日

SPRINT 試験では、第 I 相パート及び第 II 相パート層 1 でそれぞれ別の治験総括報告書を作成した。SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書は DCO1（2018 年 6 月 29 日）のデータ、治験総括報告書の補遺は DCO2（2021 年 2 月 27 日）のデータに基づき作成した。

2.7.6.2.3.1 試験方法

目的及び評価基準

表 27 目的及び評価項目（SPRINT 試験第 I 相パート）

目的			評価項目
主要[a]	安全性	手術不能な PN を有する NF1 小児及び青年期患者にセルメチニブを BID 経口投与（12 時間毎に投与）で 1 サイクル 28 日間連続投与（サイクル間に休薬期間は設定しなかった）したときの MTD、長期忍容性、及び RP2D を決定する。 MTD は最初の 3 サイクルで認められた毒性で評価した。	MTD（RP2D）
主要[a]	薬物動態	投与初日及び定常状態における血漿中セルメチニブの体内動態を評価する。	投与初日及び定常状態のセルメチニブの体内動態
副次的	有効性	Volumetric MRI を用いて PN 増殖率に対するセルメチニブの効果を評価する。	PN 腫瘍容積の変化率（volumetric MRI を用いて算出）[b]
副次的[a]	安全性	小児患者にセルメチニブを長期投与したときの服薬遵守状況を評価する。	$\frac{(\text{scheduled doses} - \text{missed doses})}{\text{scheduled doses}} \times 100$
副次的	安全性	小児患者にセルメチニブを長期投与したときの毒性を評価する。	有害事象、臨床検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、体重、心電図／心臓超音波検査／心臓 MRI、眼科診察、及び患者日誌

[a] 結果は治験総括報告書（DCO1：2018 年 6 月 29 日）のみに記載した。

[b] Volumetric MRI は、測定の適切性及び所見を確認するために NCI POB で判定された。

BID：1 日 2 回投与、MRI：磁気共鳴画像法、MTD：最大耐量、NCI：米国国立がん研究所、NF1：神経線維腫症 1 型、PN：叢状神経線維腫、POB：（NCI の）小児腫瘍学部門、RP2D：第 II 相試験推奨用量

試験デザイン

本試験は、手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを投与した多施設共同、非盲検、単群、反復投与、用量漸増、第 I 相試験である。CTEP により NCI POB 主導で実施された。小児患者を対象とした臨床試験を多数経験した小児腫瘍科医が本試験を担当した。セルメチニブは BID 経口投与（約 12 時間毎に投与）で 1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間の休薬期間は設定しなかった。

SPRINT 試験第 I 相パートの主要目的は、セルメチニブの RP2D の決定、セルメチニブの長期忍容性の評価、並びに投与初日及び定常状態における血漿中セルメチニブの体内動態を評価することであった。セルメチニブの長期投与、すなわち最初の 3 サイクルで認められた有害事象を評価することで、PN を有する NF1 患者における RP2D を決定した。標準的な 3+3 用量漸増デザインを用いた。各用量群に 3～6 例の患者を組み入れ、RP2D の用量群は可能であれば 12 例に拡大し、RP2D におけるセルメチニブの毒性及び体内動態をより詳細に検討することとした。開始用量はセルメチニブ 20 mg/m^2 BID（成人 MTD の約 50%）とし、その後に最大 3 回用量を漸増し、成人 MTD の 1 段階高い用量まで投与することとした。同時期に小児脳腫瘍コンソーシアムが実施した小児低悪性度グリオーマ患者の試験において、小児患者におけるセルメチニブ 25 mg/m^2 BID が MTD と決定されたため、SPRINT 試験第 I 相パートでも当該用量を追加した。

同一患者で用量漸増する根拠は、以下の 2 つの主要な仮定に基づく。

- PN を有する NF1 は患者の生活に多大な影響を及ぼす進行性疾患であり、代替治療は存在しない。
- 開始用量（成人 MTD の 50%）はベネフィットをもたらす可能性は低いが、高用量（より高い MEK 阻害）は一定の有効性を示す可能性が高い。

本試験の主要評価項目は RP2D 及び薬物動態であり、有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目、安全性とともに DCO1 までのデータに基づいた治験総括報告書に記載されている。

また、手術不能な PN を有する NF1 小児患者を対象にセルメチニブを長期投与（7 年以上）したときの有効性及び安全性は、DCO1 から 2 年 8 カ月後の DCO2 までのデータに基づいた治験総括報告書の補遺に記載されている。

治験総括報告書の補遺では、治験総括報告書に記載された以下のデータを更新した。

- 患者の内訳及び併用薬
- 有効性評価項目：標的 PN 腫瘍容積の変化率、ORR、DoR、DoR の感度分析、TTR
- セルメチニブを再投与した患者における有効性評価項目
- セルメチニブの投与期間、有害事象、臨床検査値

また、海外規制当局の要求に基づき、DCO2 では DCO1 で実施されていない以下の解析を新たに実施した。

- 有効性評価項目：PFS
- 小児患者におけるセルメチニブに特定の有害リスク（以下、特別な有害事象）：眼毒性（網膜色素上皮剥離及び網膜静脈閉塞等）、心毒性（心室機能不全等）、筋毒性（横紋筋融解症、症候性及び無症候性の血中クレアチンホスホキナーゼ増加等）、重篤な消化管毒性（大腸炎、イレウス、腸閉塞及び腸管穿孔等）、及び重篤な皮膚毒性

- 性別及び来院時の身長、体重、及び BMI、並びに初潮年齢

対象患者及び症例数

本試験の対象は、組入れ時に 3 歳以上 18 歳以下、セルメチニブカプセルを飲み込むことができ、手術不能な PN を有する NF1 と確定診断された患者であった。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、又は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。測定可能病変、すなわち 1 つ以上の測定可能 PN（1 次元で 3 cm 以上の PN）を有する患者を適格としたが、PN 切除手術を受けた患者は、完全切除できず残存 PN が測定可能であった場合に限り適格とした。患者は、試験参加前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けておらず、試験期間中に PN に対する放射線療法、化学療法、ホルモン療法、免疫療法、又は生物学的療法を受けてはならないこととした。

SPRINT 試験第 I 相パートでは、有害事象の重症度評価に基づいてセルメチニブの RP2D を確立するために、一般的な用量漸増デザインを用いた。SPRINT 試験第 I 相パートでは、各用量群に 3～6 例を組み入れ、最大 4 用量を検討する予定であった。RP2D におけるセルメチニブの有害事象プロファイル及び体内動態をより詳細に検討するために、RP2D 群の患者を合計 12 例まで拡大することで、12 歳以下及び 13 歳以上の患者を各 6 例組み入れるよう計画した。3 つの用量群で各 3 例、4 つ目の用量（又は RP2D）群に 12 例を組み入れることで、本試験に必要な最少の症例数は 21 例、3 つの用量群が各 6 例に拡大された場合の最大の症例数は 30 例とされた。

FAS に含まれた実際の症例数は 24 例であった。12 例（50.0%）にセルメチニブ 20 mg/m^2、6 例（25.0%）にセルメチニブ 25 mg/m^2、6 例（25.0%）にセルメチニブ 30 mg/m^2 BID を経口投与した。

治験薬、用量、及び投与方法

セルメチニブは 10 mg（白色）及び 25 mg カプセルを用いた。試験期間中に、25 mg カプセルが白色から青色に変更されたため、10 mg カプセルとの差別化が可能になり、誤投与の潜在的リスクを低減した。

セルメチニブは BID 経口投与（約 12 時間毎に投与）で 1 サイクル 28 日間の連続投与とし、サイクル間の休薬期間は設定しなかった。3 用量（20 mg/m^2、25 mg/m^2、及び 30 mg/m^2 BID）を検討した。セルメチニブは空腹時に水とともに投与し、投与前 2 時間及び投与後 1 時間は飲食禁止とした。カプセルは粉砕せず、そのまま飲み込むこととした。投与量は BSA に基づいて算出し、投与量ノモグラムに従い算出した投与量に最も近い 5 mg 又は 10 mg 単位の用量を投与した。組入れ前 1.5 年以内に進行性 PN が確認されていない患者では、奏効が認められない（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上減少しない）場合は、投与期間は 2 年間に制限された。再ステージングの評価時に、投与量ノモグラムに従って BSA の変化に応じてセルメチニブの投与量を調整した。

投与期間

長期及び累積毒性による潜在的リスクを最小限に抑えるため、セルメチニブ投与期間は以下のように制限した。

- 組入れ前約 1.5 年以内に進行性 PN（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上増加、最長径と直交する径の積が 13%以上増加、又は最長径が 6%以上増加）が確認された患者では、患者が投与要件を満たしている限り、投与期間は制限しなかった。しかし、患者にとって最善の利益になると治験担当医師が判断した場合は、セルメチニブ投与を早期に中止することができた。

- 組入れ前 1.5 年以内に進行性 PN が確認されていない患者では、奏効が認められない（volumetric MRI で PN 腫瘍容積が 20%以上減少しない）場合の投与期間を 2 年間に制限した。
  - SD（volumetric MRI で標的 PN 腫瘍容積が 20%未満の増加又は減少）が認められ、毒性又は PD 以外の理由で 2 年後に投与中止した患者では、4～6 カ月毎に volumetric MRI によるモニタリングを継続した。セルメチニブ投与中止後約 2 年以内に標的 PN 腫瘍容積が 15%以上増加した場合、標的 PN 腫瘍容積の増殖を抑制するために、セルメチニブを再投与できた。患者はセルメチニブ再投与前に再同意したうえで、セルメチニブ又は特定の MEK1/2 阻害薬による前治療歴を除く全ての適格性基準を満たしていなければならないとした。これらの患者では、標的 PN 腫瘍容積が安定又は反応している限り、再投与を継続した。
  - 奏効が認められた患者では、PD が認められない、又は他の休薬基準に合致しない限り、投与期間は制限しなかった。しかし、患者にとって最善の利益になると治験担当医師が判断した場合は、セルメチニブ投与を早期に中止することができた。
- 再投与：SD が認められ、毒性又は PD 以外の理由で 2 年後に投与中止した患者では、4～6 カ月毎に volumetric MRI によるモニタリングを継続した。セルメチニブ投与中止後約 2 年以内に標的 PN 腫瘍容積が 15%以上増加した場合、標的 PN 腫瘍の増殖を抑制するために、セルメチニブを再投与できた。患者はセルメチニブ再投与前に再同意したうえで、セルメチニブ又は特定の MEK1/2 阻害薬による前治療歴を除く全ての適格性基準を満たしていなければならないとした。DCO2 時点の解析においてこれらの患者では、初回投与時の MRI 評価の代わりに、再投与時の適格性を判定するための MRI 評価を、その後の腫瘍容積比較のための新たなベースライン値として使用した。この MRI 評価は、セルメチニブの再投与前の 4 週間以内に完了することとした。これらの患者では、標的 PN 腫瘍容積が安定又は反応している（標的 PN 腫瘍容積の増加が 20%未満である）限り、再投与を継続できた。

統計手法

主要評価項目

RP2D

DLT 解析対象集団は、十分な投与（返却された錠剤数から最初の 3 サイクルにおいて処方用量の 85%以上が投与されていることが確認されている）を受けて DLT 評価期間を完了した患者、又は 1 回以上の投与を受け DLT 評価期間中に DLT が認められた全ての患者を含めた。DLT 解析対象集団を用いて、RP2D を決定し、セルメチニブ長期投与の服薬遵守状況を評価した。

RP2D 評価については、用量決定及び最初の 3 サイクルにおける DLT に関する要約を示した。本要約は、セルメチニブ投与を受けた全ての患者を対象とし、各用量の評価可能例数、DLT が認められた評価可能例数、及び発現した DLT について記載している。

薬物動態

薬物動態パラメータは、Phoenix® WinNonlin® Version 6.4 を使用してノンコンパートメント法により算出した。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、投与後の薬物動態評価用血液サンプルが 1 つ以上得られている全ての患者を組み入れた。血漿中濃度は、測定対象、群（用量）、サイクル／日、及び予定採血時間別に要約した。算出した薬物動態パラメータは、測定対象、用量、及びサイクル／日別に要約した。

副次的評価項目―有効性

1 回以上セルメチニブ投与を受けた全ての患者を FAS に含めた。全ての有効性の解析は FAS を用いて実施し、全ての volumetric MRI は NCI POB で判定された。

標的 PN 腫瘍容積

標的 PN 腫瘍容積の増殖の変化については、標的 PN 腫瘍容積のベースラインから所定の pre-Cycle 評価までの変化率及び絶対変化量を要約し、記述的に評価した。

標的 PN 腫瘍容積（平均値＋95% CI）の経時的推移（pre-Cycle 評価）を図に示した。ベースラインからの最良変化率を記述的に要約し、waterfall plot を用いて図示した。ベースラインからの最良変化率としては、ベースラインからの最大減少率又は（減少がみられなかった場合）ベースラインからの最小増加率を求めた。

副次的評価項目―安全性

1 回以上セルメチニブ投与を受けた全ての患者を安全性解析対象集団に含めた。

最初の 3 サイクルの服薬遵守状況を、患者日誌のデータに基づき記述統計量を用いて要約した。得られた全ての患者日誌データを一覧にした。

有害事象は、他に記載がない限り、全サイクルのデータを統合して提示した。全ての有害事象について、MedDRA の器官別大分類、基本語、及び CTCAE Grade 別に、発現数及び発現割合（%）を一覧に示し、記述的に要約した。報告された個々の DLT を患者別に一覧に示し、CTCAE Grade 及び MedDRA 基本語別に要約した。

臨床検査値を、所定の pre-Cycle 評価及び用量別に記述統計量を用いて要約した。継続データのベースラインからの変化は所定の pre-Cycle 評価及び用量別に記述統計量を用いて要約した。血液学的検査値及び血液生化学検査値については、CTCAE Grade のベースラインから投与期間中の最大 Grade 又は最小 Grade（該当する場合）への変化を、検査項目及び用量別にシフトテーブルに示した。肝機能検査値については、検査値の同時増加（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）が認められた患者の一覧表を作成し、ALT／AST と総ビリルビンの散布図（基準値上限からの倍数を使用）を作成し、Hy’s law の評価に使用した。

個々の心電図／心臓超音波検査（心臓 MRI を含む）データ、バイタルサイン、PS スコア、身体所見データ、及び眼科診察データの一覧表を作成した。異常値及び関連するベースライン時の結果の記述統計量を示した。

探索的評価項目―有効性

ORR

ORR は、用量別及び全体の結果を示した。ORR は、CR 又は確定 PR（4 週間以上にわたって PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少と定義）が認められた患者の割合と定義し、セルメチニブの投与を 1 回以上受けた患者を対象に算出した。FAS で画像評価を受けなかった患者は、非奏効例として集計した。ORR は、Clopper-Pearson 法で算出した正確な両側 95% CI とともに示した。

DoR

DoR は、用量別の要約及びプロットを示した。DoR は、最初に奏効が確認された（後に確定された）pre-Cycle volumetric MRI 評価から、病勢進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又

は（病勢進行がない場合）死亡までの期間（すなわち 1 サイクル 28 日とし、PFS イベントが確認された又は打切りとなった pre-Cycle volumetric MRI 評価日と最初に奏効が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価日の差）と定義した。解析時点で PD 又は死亡が認められなかった患者は、最後の評価可能な pre-Cycle volumetric MRI 評価の時点で打切りとした。NCI POB による標的 PN のみの volumetric MRI 画像の中央解析結果に基づいて、DoR の Kaplan-Meier 曲線を作成した。Kaplan-Meier 法を用いて DoR の中央値及び 95% CI を算出した。本解析には CR 又は確定 PR が認められた患者のみを含めた。各患者の標的 PN に対する抗腫瘍効果を swimmer plot で示した。また、確定 PR の開始点、PD、DCO 時点で継続中の確定 PR 又は SD、及び投与中止を示す図記号も追加した。

TTR

TTR は用量別及び全体の結果を示した。TTR は、セルメチニブ初回投与から最初に CR 又は後に確定 PR が認められた pre-Cycle volumetric MRI 評価までの期間と定義した。TTR の Kaplan-Meier 曲線を作成した。TTR の中央値は Kaplan-Meier 曲線から算出し、95% CI とともに示した。

PFS

PFS は、セルメチニブ初回投与から、客観的病勢進行が確認された pre-Cycle volumetric MRI 評価又は死亡（病勢進行が認められない場合は理由を問わない）までの期間と定義した。

Kaplan-Meier 曲線を作成し、PFS の中央値及び 95% CI を算出した。

市販後に追加した解析の評価項目

身長／体重／BMI

SPRINT 試験第 I 相パートでは長期的な成長及び発育データ（身長、体重、及び BMI）を収集した。これらのパラメータに関し、ベースラインからの変化とともに、データが得られた患者数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を性別及び来院時別に要約した。導出された変数には、米国疾病予防管理センターの LMS 値パーセンタイルに基づく成長速度、身長 Z スコア、体重 Z スコア、及び BMI Z スコアが含まれた。

初潮年齢

2014 年に SPRINT 試験第 I 相パートの最後の患者が登録されて以来、大多数の患者が思春期を迎えている。第 I 相パートに登録された 24 例のうち 11 例が女性であり、これらの患者の初潮年齢をレトロスペクティブに収集することは可能であったが（海外規制当局の要請による）、診療録のレビュー及び／又は患者の記憶に限られた。患者が思春期を迎えた後は乳房発育開始、陰毛の出現、又はタナー段階の進行が認められた年齢を評価できなかったため、これらのデータをレトロスペクティブに収集することはできなかった。したがって初潮年齢を記載した。

長期投与時の評価

治験総括報告書の補遺では、小児患者においてセルメチニブ投与中に認められた特定の有害リスク（特別な有害事象）を解析した。これには、海外規制当局が注目した眼毒性、心毒性、筋毒性、重篤な消化管毒性、及び重篤な皮膚毒性が含まれた。特別な有害事象に含まれる基本語は、標準的な重篤性基準による評価ではなく、病状の性質と重症度に基づき、これら特定の有害リスクを代表する MedDRA 標準検索式から決定されたことに留意することが重要である。

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 24 例の小児患者が組み入れられ、セルメチニブの投与を受けた。

DCO1 時点では、16 例（66.7%）が試験を継続し、そのうち 13 例（54.2%）はセルメチニブの投与を継続していた。11 例がセルメチニブの投与を中止した。投与中止理由は、有害事象（3 例）、病勢進行（2 例）、同意撤回（2 例）、投与期間完了（1 例）、及びその他（3 例）であった。8 例が試験を中止したが、主な試験中止理由は同意撤回（4 例）であった。

その後 DCO2 までに 4 例がセルメチニブの投与を中止した。投与中止理由は、同意撤回（1 例）、治験担当医師の判断（1 例）、他治療への変更（1 例）、及び病勢進行（1 例）であった。DCO1 までに 3 例でセルメチニブが再投与されたが、DCO1 の後から DCO2 の間に再投与された患者はいなかった。再投与された 3 例でセルメチニブの投与が中止されている。セルメチニブの投与開始後 7 年以上経過した DCO2 時点で、9 例がセルメチニブの投与を継続しており、投与中止後に試験を継続している患者はいなかった。

SPRINT 試験第 I 相パートに組み入れられた患者は、年齢の中央値は 10.89 歳（3～18.5 歳）で手術不能な PN を有する NF1 患者を代表する集団であった。

PN 診断からセルメチニブ投与開始までの期間の中央値は、8.28 年（範囲：0.79～17.00 年）であり、患者はセルメチニブ投与開始までに、かなり長い期間にわたって原疾患を患っていたことが示唆された。ほとんどの患者は組入れ前に、PN に関連する前治療を受けていた（内科的治療 23 例［95.8%］、手術 16 例［66.7%］）。このうち、多くの患者には複数の前治療歴があり、3 分の 1 の患者で手術及び内科的治療の両方が行われていた。ベースライン時の標的 PN 腫瘍容積は 29.4～8,744.0 mL で全身に分布したが、これ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。この患者集団における疾病負荷に関しては、強い鎮痛薬及び過去の PN に関連する治療（特に手術）を含む複数の併用療法の使用につながっており、これは多岐にわたる疾患関連症状及びその他の症状を管理する臨床上の必要性を示すものである。ベースライン時の PS、CTCAE Grade、疾患関連症状を治験担当医師が評価したところ、ほとんどの患者で激しい身体的活動に制限があった。全ての患者が試験期間中に併用薬を使用したが、これらは試験結果に影響を及ぼさないと考えられた。

本試験の対象は、疾病負荷が重く、治療選択肢が非常に限られている患者集団であった。

2.7.6.2.3.2.2 有効性（DCO1）

SPRINT 試験第 I 相パートにおいて、有効性の主要評価項目は設定されなかった。

副次的評価項目：標的 PN 腫瘍容積

ベースラインから pre-Cycle 6 までの標的 PN 腫瘍容積の変化率を評価した 21 例において、標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は-17.05%であった。Pre-Cycle 6 時点で、21 例中 20 例に標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた。経時的に、標的 PN 腫瘍容積を評価できた患者の多く（23 例）は、ほとんどの評価時点で標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた。全ての患者は pre-Cycle 11、17、及び 23 で標的 PN 腫瘍容積が減少していた。Pre-Cycle 29（初回投与から 2 年超）では、18 例中 17 例に標的 PN 腫瘍容積の減少が認められた（中央値：-25.96%）。DCO1 時点で、患者の半数が pre-Cycle 53（初回投与から 4 年超）に達し、標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は-29.45%であった。標的 PN 腫瘍容積の変化率の最大は-46.5%であり、これはベースラインから

Day 1,987（5.4 年、pre-Cycle 71）で認められた。また、最大で標的 PN 腫瘍容積は 16.2%増加し、これはベースラインから Day 944（2.6 年、pre-Cycle 35）で認められた。

標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率を評価した 23 例のうち、全て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（中央値：-31.72%、範囲：-46.5%～-5.7%）（表 28）。そのうち 75.0%の患者で標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少し、16.7%の患者で 40%以上減少した。ベースラインからの標的 PN 腫瘍容積の最良変化率の waterfall plot を図 14 に示す。

表 28　標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率（SPRINT 試験第 I 相パート、FAS）

	Selumetinib 20 mg/m^2 BID (N=12)	Selumetinib 25 mg/m^2 BID (N=6)	Selumetinib 30 mg/m^2 BID (N=6)	Total (N=24)
n	11	6	6	23
Mean (SD)	-30.50 (11.969)	-34.06 (8.470)	-21.96 (10.005)	-29.20 (11.215)
Median (min, max)	-31.72 (-46.5, -5.7)	-33.70 (-44.2, -24.0)	-18.52 (-35.2, -13.3)	-31.72 (-46.5, -5.7)
Proportion with any reduction[a]	91.7	100	100	95.8
Proportion with reduction ≥20%[a]	75.0	100	50.0	75.0
Proportion with reduction ≥40%[a]	16.7	33.3	0	16.7
Proportion with reduction ≥60%[a]	0	0	0	0
Proportion with reduction ≥80%[a]	0	0	0	0

[a] N is used as the denominator for percentage of patients with reductions in target PN volume.

Best change in target PN volume was the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction.

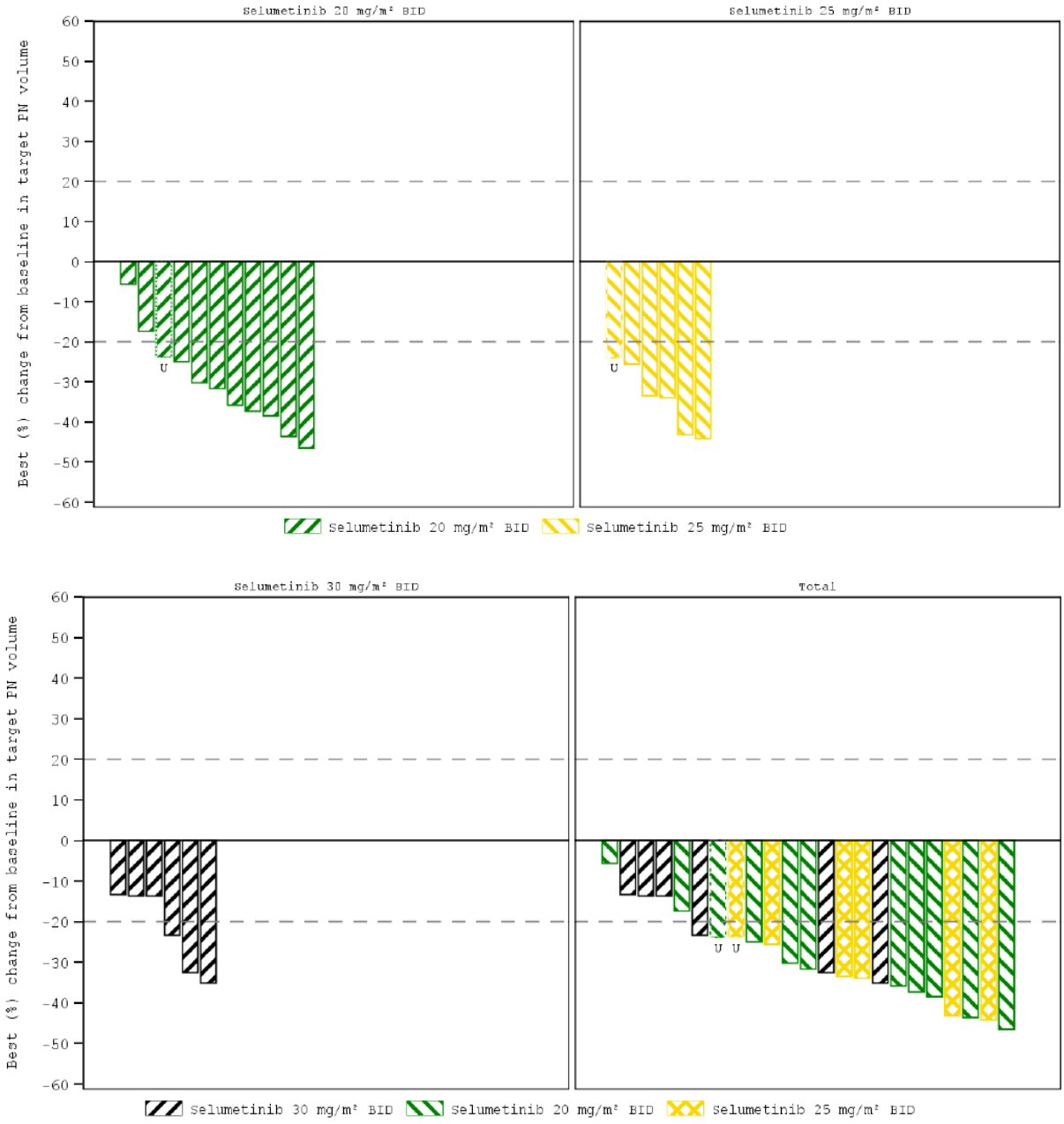
n is the number of patients with at least 1 post-baseline PN volume measurement.

A negative value denotes a reduction in target PN volume.

BID Twice daily; FAS Full analysis set; Max Maximum; Min Minimum; PN Plexiform neurofibroma(s); SD Standard deviation.

Source：SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 15 から引用

図 14　　Waterfall plot：標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率（SPRINT 試験第 I 相パート、FAS）



Best percentage change in target PN volume was the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction.
BID　Twice daily; FAS　Full analysis set; PN　Plexiform neurofibroma(s).
Source：SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Figure 1 から引用

探索的評価項目：総合効果

DCO1 時点において、ORR は 66.7%であった（16/24 例、95% CI：44.7, 84.4）。全用量で奏効例が認められた。24 例中 16 例（66.7%）が確定 PR（4 週間以上にわたって標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少）、2 例（8.3%）が未確定 PR、5 例（20.8%）が SD で、総合効果が PD の患者はいなかった（表 29）。

表 29　　総合効果（SPRINT 試験第 I 相パート、FAS）

Best objective response	Number (%) of patients			
	Selumetinib 20 mg/m^2 BID (N=12)	Selumetinib 25 mg/m^2 BID (N=6)	Selumetinib 30 mg/m^2 BID (N=6)	Total (N=24)
Confirmed partial response[a]	8 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	16 (66.7)
Unconfirmed partial response[b]	1 (8.3)	1 (16.7)	0	2 (8.3)
Stable disease[c]	2 (16.7)	0	3 (50.0)	5 (20.8)
Not evaluable[d]	1 (8.3)	0	0	1 (4.2)

[a] Response required confirmation at least 4 weeks after the criteria for first response were met. PR=a decrease in volume of the target PN by 20% or more compared to baseline.

[b] PR was achieved but either no confirmation assessment was performed or a confirmation assessment was performed but the response was not confirmed.

[c] Insufficient volume change from baseline to qualify for either PR or progressive disease.

[d] One patient did not have any response derivations, primarily due to out-of-window visits.

BID Twice daily; FAS Full analysis set; PN Plexiform neurofibroma(s); PR Partial response.

Source：SPRINT 試験第 I 相パートの治験総括報告書 Table 17 から引用

探索的評価項目：DoR

DCO1 時点で、全ての奏効例で奏効が確認された時点から 18 サイクル（約 16 カ月間）以上の追跡調査を実施した。客観的奏効が確定された患者では、DoR の中央値は未到達であった。Kaplan-Meier 法に基づく 52 サイクル後に奏効が持続している患者の推定割合は 100%であった。全ての奏効例 16 例で 16 サイクル以降も奏効が持続した。

実際の volumetric MRI 評価日を用いた感度分析を実施し、pre-Cycle 評価における所見の頑健性を評価した。奏効が確認された 16 例全例で、奏効の発現から 16 カ月後も奏効が持続した。これは DoR の主要解析と概ね一致した。

探索的評価項目：TTR

客観的奏効が確認された患者のうち 81.3%の患者で、10 サイクルまでに標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少した。1 回目と 2 回目の volumetric MRI 評価の間隔は 5 サイクルだったため、TTR の中央値は 7.5 サイクルであった。

2.7.6.2.3.2.3　有効性（DCO2）

DCO2 時点までセルメチニブの有効性は持続していた。

副次的評価項目：標的 PN 腫瘍容積

全ての評価可能時点で標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は減少し、ほとんどの評価時点で20%以上減少した。3 例が pre-Cycle 95（初回投与から 7 年超）に達し、標的 PN 腫瘍容積の変化率の中央値は-29.53%であった。全体で、20.8%の患者で標的 PN 腫瘍容積が 40%以上減少した。

探索的評価項目：総合効果

ORR は 66.7%（16/24 例）であり、DCO1 時点と同じであった。

探索的評価項目：DoR

DoR の最大値は DCO1 時点の 65 サイクルから、DCO2 時点では 89 サイクルに増加した。客観的奏効が確定された患者（すなわち確定 PR）では、DoR の中央値は未到達であった。

探索的評価項目：TTR

DCO2 時点における ORR が DCO1 時点と同じであったため、TTR も同じで中央値は 7.5 サイクルであった。

探索的評価項目：PFS

DCO1 の後に治験実施計画書の基準に従って病勢が進行した患者は認められず、PFS の中央値は未到達であった。DCO2 時点で、9 例がセルメチニブの投与を継続していた。

2.7.6.2.3.2.4 薬物動態

20～30 mg/m^2 の用量範囲において、セルメチニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 1.00～1.08 時間であった。投与 30～36 時間後までの採血期間における終末相の $t_{½}$の平均値は 6.16～9.41 時間であった。それぞれの群で $t_{½}$はその 3 倍に満たない消失相から算出された不確かと思われる結果も含まれていた。CL/F 及び Vz/F の平均値は、それぞれ 8.86～15.0 L/h 及び 78.0～171 L であり、用量による明確な傾向はみられなかった。

C_{max} 及び AUC の幾何平均値は用量とともに上昇した。20～25 mg/m^2 の用量群の C_{max} 及び AUC の個体間変動は、20 mg/m^2 群の C_{max} に大きな個体間変動（GCV：47.5%）が認められた以外は小さかった（GCV：13.7%～18.8%）。30 mg/m^2 群では、曝露量に中程度以上の個体間変動が認められ、C_{max} 及び AUC の GCV は 38.7%～51.3%であった。

セルメチニブから N-脱メチル体への代謝は少なく、未変化体に対する N-脱メチル体の幾何平均値の比は、C_{max} で 5.9%～7.7%、AUC_{0-t} で 5.7%～7.7%であった。

定常状態におけるトラフ濃度が報告不能であったため、定常状態時の薬物動態の評価は実施しなかった。

2.7.6.2.3.2.5 安全性（DCO1）

開始用量 20 mg/m^2 BID では DLT は発現せず、忍容性が認められたが、30 mg/m^2 BID では 6 例中 2 例に DLT（駆出率減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が発現し、忍容性は認められなかった。DLT 解析対象集団において、セルメチニブ 25 mg/m^2 BID が RP2D とされ、24 例全例が RP2D 評価可能であった。

総投与期間の中央値は約 4.4 年（1,606 日）、実投与期間の中央値は約 4.1 年（1,488.5 日）であった。総投与期間と実投与期間のわずかな差は、少なくとも半数の患者で認められ、短期間のセルメチニブ休薬によるものと考えられた。最長の投与期間は約 5.5 年（1,995 日）であった。

24 例全例で有害事象が報告されたが、発現した事象は特定の器官別大分類に偏ってはいなかった。主な有害事象（発現割合が 75%以上）は下痢 22 例（91.7%）、悪心 21 例（87.5%）、嘔吐 20 例（83.3%）、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 18 例（75.0%）であった。主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象（3 例以上で発現）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例（16.7%）、爪囲炎 4 例（16.7%）、下痢 3 例（12.5%）、及び嘔吐 3 例（12.5%）であったが、これらの有害事象はセルメチニブの副作用として既知の事象であった。このように、本試験の安全性プロファイルは、セルメチニブ単独投与の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。また、咳嗽 17 例（70.8%）、頭痛 16 例（66.7%）、鼻閉 15 例（62.5%）、腹痛及び上腹部痛各 12 例（50.0%）が報告されたが、これらは小児患者でよく認められる有害事象であった。更に、原疾患に起因する有害事象（背部痛 13 例［54.2%］等）も発現した。

全ての患者で治験薬との関連性ありと判断された有害事象が発現した。報告された主な事象は、下痢、悪心、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 18 例（75.0%）、並びに嘔吐 17 例（70.8%）であった。23 例（95.8%）で 7 日以上持続する治験薬との関連性ありと判断された CTCAE Grade 2 以上の有害事象が認められた。

セルメチニブ投与期間中又は 30 日間の追跡調査期間中に、死亡に至った有害事象は認められなかった。5 例（20.8%）に重篤な有害事象が認められ、治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象が 2 例（8.3%）で報告された。3 例（12.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、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。本試験で報告された注目すべき有害事象には、新たな臨床的に重要な安全性に関する懸念は認められず、セルメチニブの安全性プロファイルについても新たな知見は得られなかった。

概して、セルメチニブ単独投与で報告されたほとんどの有害事象は、セルメチニブの投与継続に影響を及ぼさなかった。12 例（50.0%）に 15 件の治験薬の減量に至った有害事象が認められた。蜂巣炎及び女性外陰部蜂巣炎を除く全ての有害事象はセルメチニブの副作用であったが、全て回復し、対症療法又は支持療法による治療で管理可能又は治療不要だった。

本試験の投与期間を通じて、臨床的に重要な臨床検査値の変化の発現割合は増加しなかった。試験期間中に心電図、心臓超音波検査又はマルチゲートスキャン（MUGA）に関して臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

新たな重要な安全性に関する懸念は認められなかった。本試験の対象である小児患者におけるセルメチニブ単独投与の忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルであった。

2.7.6.2.3.2.6　安全性（DCO2）

- セルメチニブの総投与期間の中央値は約 6.0 年（範囲：0.4～8.1 年）、実投与期間の中央値は約 5.4 年（範囲：0.4～8.0 年）であった。
- 主な有害事象の発現状況は DCO1 時点と同様であり、ほとんどの有害事象で発現割合に変化はなく、投与期間の延長に伴い発現例数が増加した有害事象においても、増加した発現例数は最大 2 例であった。
- DCO1 の後 DCO2 までに新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- 安全性プロファイルは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おり、有害事象はセルメチニブの用量変更及び／又は対症療法／支持療法により管理可能であった。
- 身長、体重、及び BMI のデータより、セルメチニブを長期投与したときに成長及び発育への影響は認められなかった。

- 本試験の対象である小児患者におけるセルメチニブ単独投与の忍容性は引き続き良好であり、より長期の投与においても管理可能な安全性プロファイルであった。

2.7.6.2.3.3 結論

DCO1

- セルメチニブの RP2D は 25 mg/m^2 BID と判定された。
- 本試験で新たな重要な安全性に関する懸念は認められなかった。
- PN を有する NF1 小児患者における長期治療として、セルメチニブ単独投与の忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルであった。
- 単回投与後、セルメチニブは速やかに吸収され、投与後の t_{max} の中央値は 1.00～1.08 時間であった。血漿中濃度は経時的に徐々に低下し、検討した用量範囲において終末相の $t_{½}$の平均値は 6.16～9.41 時間であった。
- C_{max} 及び AUC の幾何平均値は用量とともに上昇した。CL/F（群平均：8.86～15.0 L/h）及び Vz/F（群平均：78.0～171 L）に明らかな用量依存性はみられなかった。
- 30 mg/m^2 群では曝露量に中程度以上の個体間変動が認められたが、20～25 mg/m^2 の用量群における個体間変動は概ね小さかった。
- 全て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。ベースラインからの最大変化率は-46.5%であった。1 例を除き、標的 PN 腫瘍容積の減少は pre-Cycle 6 までに認められた。
- 75.0%の患者で標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少し、16.7%の患者で 40%以上減少した。
- ORR は 66.7%（16/24 例）だった。奏効は持続的で、全ての患者で 18 サイクル（約 16 カ月間）奏効が持続した。
- 確定 PR と判定された患者では、DoR の中央値は未到達であった。

DCO2

- PN を有する NF1 小児患者において、DCO1 の後 DCO2 までに新たな安全性に関する懸念は認められず、安全性プロファイルは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。
- セルメチニブ単独投与の忍容性は引き続き良好であり、より長期の投与においても管理可能な安全性プロファイルであった。
- DCO2 時点までセルメチニブの有効性は持続しており、DCO1 の後に治験実施計画書の基準に従って病勢が進行した患者は認められなかった。

2.7.6.2.4 海外第 II 相試験（D1532C00003 試験）

試験の課題	切除不能な悪性黒色腫患者（AJCC III/IV 期）を対象にセルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、第 II 相試験
試験実施施設	オーストラリア、オーストリア、ブラジル、アルゼンチン、カナダ、デンマーク、フランス、スイス、英国、及び米国の合計 34 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2006 年 7 月 [redacted] 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2007 年 9 月 [redacted] 日（PFS 及び抗腫瘍効果）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（その他の評価項目）

2.7.6.2.4.1 試験方法

目的及び評価基準

表 30 目的及び評価項目（D1532C00003 試験）

目的	評価項目
主要	
切除不能な悪性黒色腫患者（AJCC III/IV 期）を対象にセルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する。	主要評価項目：PFS 副次的評価項目：TTD、ORR（RECIST ガイドラインに基づく評価）、及び奏効期間
副次的	
切除不能な悪性黒色腫患者（AJCC III/IV 期）を対象にセルメチニブの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査、バイタルサイン、MUGA／心臓超音波検査、及び心電図
セルメチニブを BID で反復投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態を検討する。	C_{max}、AUC、及び $t_{½}$等の薬物動態パラメータ
切除不能な悪性黒色腫患者（AJCC III/IV 期）の *BRAF* 変異陽性患者及び *BRAF* 及び／又は *NRAS* 変異陽性患者を対象にセルメチニブとテモゾロミドの有効性を比較する。	主要評価項目：変異陽性患者集団における PFS 副次的評価項目：変異陽性患者集団における TTD、ORR、及び奏効期間

AJCC：米国癌合同委員会、AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回投与、*BRAF*：V-raf マウス肉腫ウイルスの発癌遺伝子ホモログ B1、C_{max}：最高血漿中濃度、*NRAS*：神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ、MUGA：マルチゲートスキャン、ORR：客観的奏効率、PFS：無増悪生存期間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、$t_{½}$：半減期、TTD：死亡までの期間

試験デザイン

本試験は、進行性悪性黒色腫患者を対象にセルメチニブ経口投与とテモゾロミド経口投与したときの有効性を比較する多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、第 II 相試験であった。患者を 1:1 の比率でセルメチニブ又はテモゾロミドに無作為割付けし、12 週間投与した。治験薬投与開始後、Week 6、Week 12、その後は 8 週間毎に RECIST ガイドラインに基づいて PFS を評価した。

対象患者及び症例数

本試験には、組織学的又は細胞学的に切除不能な AJCC III/IV 期の悪性黒色腫と確定診断された 18 歳以上の患者 182 例を組み入れ、1:1 の比率でセルメチニブ又はテモゾロミドに無作為割付けする計画であった。ブドウ膜黒色腫の患者も適格としたが、一般的な進行性黒色腫患者におけるこれらの患者の割合を反映するため、組入れ例数を制限した。

治験薬、用量、及び投与方法

Captisol®水溶液（25% w/v）で懸濁したセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 15 mL（100 mg）を朝食前及び夕食前に BID で反復経口投与した。本試験では、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液及び Captisol®水溶液を使用した。テモゾロミドは承認されている用法・用量に従って、空腹時に 200 mg/m^2/day を 28 日間隔で 5 日間連日経口投与した。

投与期間

本試験では、各患者にセルメチニブ又はテモゾロミドを 12 週間投与した。忍容できない毒性が認められず、臨床的ベネフィットが得られている場合は、病勢進行が確認されるまで治験薬を投与した。テモゾロミド群の患者において客観的な病勢進行が確認された場合、セルメチニブに切り替えてもよい（以下、スイッチ患者）こととし、忍容できない毒性が認められず、臨床的ベネフィットが得られている場合は、客観的な病勢進行が確認されるまで投与した。

統計手法

PFS は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。当該モデルは、投与、ベースライン時の *BRAF* 変異状況（陽性、陰性、又は不明）、WHO PS（0、1、又は 2）、癌種（非ブドウ膜、ブドウ膜）、及び乳酸脱水素酵素（ULN<2 倍、ULN≥2 倍）を因子として含めた。これらの因子はモデルの適合度を大幅に向上するか否かにかかわりなく、当該モデルに含めた。セルメチニブ／テモゾロミドの HR、80%及び 95% CI、並びに片側 p 値（HR<1 の場合はセルメチニブが優越）を算出した。投与群別に PFS の Kaplan-Meier 曲線を作成し、PFS の中央値を算出した。

TTD は、患者を無作為割付けした日から死因を問わない死亡日までの期間とした。DCO 時点に生存していた患者及び同意を撤回した患者は、患者の生存が確認された最後の日で打切りとした。投与群別に TTD の中央値の点推定値を求め、TTD の Kaplan-Meier 曲線を示した。TTD は PFS と同様の方法で解析した。

各患者の BOR は、無作為割付け以降に記録された最良効果（RECIST ガイドラインの CR、PR、SD、及び PD で評価）とした。なお、本試験では CR 又は PR の患者が少なかったため、ORR 及び奏効期間は解析しなかった。

PFS 及び抗腫瘍効果の解析は DCO を 2007 年 9 月 [redacted] 日、その他の全ての評価項目では DCO を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日とした。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、99 例にセルメチニブ及び 95 例にテモゾロミドを投与した。いずれの投与群においても、75%超の患者が病勢進行のため治験薬投与を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、セルメチニブ群及びテモゾロミド群の各 3 例が、最初に割り付けられた治験薬の投与を継続していた。テモゾロミド群の 59 例は病勢進行が認められた後にセルメチニブに切り替えたが、そのうち 78.0%の患者が病勢進行のためセルメチニブの投与を中止した。いずれの投与群の患者間で人口統計学的特性及びベースライン特性に偏りは認められず、進行性黒色腫患者集団の特性を代表するものであった。

2.7.6.2.4.2.2 有効性

両投与群で PFS は同様であった。両投与群の PFS を比較したところ、全体集団の HR は 1.07（80% CI：0.86, 1.32）、*BRAF* 変異陽性患者集団の HR は 1.03（80% CI：0.71, 1.49）、*BRAF* 及び／又は *NRAS* 変異陽性患者集団の HR は 1.03（80% CI：0.76, 1.38）であり、いずれも有意差は認められなかった。

テモゾロミド群に割り付けられた患者では、セルメチニブ群に割り付けられた患者と比較して TTD が長い傾向にあり、全体集団（130 イベント）では、HR：1.351（80% CI：1.07, 1.71）、*BRAF* 変異陽性患者集団（50 イベント）では、HR：1.654（80% CI：1.12, 2.45）であったが、当該データには本試験におけるスイッチ患者数が交絡している。テモゾロミド群に割り付けられた患者のうちセルメチニブに切り替えたスイッチ患者（61%）は、セルメチニブ群に割り付けられた患者のうちテモゾロミド又はダカルバジンに切り替えたスイッチ患者（24%）と比較して多かった。

客観的な抗腫瘍効果はセルメチニブが進行性黒色腫に対して生物活性を有することを裏付けている。主要評価を実施した時点（2007 年 9 月[redacted]日）で、セルメチニブ群の 104 例中 6 例（5.8%）及びテモゾロミド群の 96 例中 9 例（9.4%）が、確定 PR と判定された。いずれの投与群においても CR は認められなかった。SD と判定された患者の割合は、セルメチニブ群が高かった。これらの傾向は変異陽性患者集団で特に顕著であった。PR と判定されたセルメチニブ群の 6 例中 5 例（83.3%）及びテモゾロミド群の 9 例中 4 例（44.4%）が *BRAF* 及び／又は *NRAS* 変異陽性患者であった（セルメチニブ群の 55 例及びテモゾロミド群の 46 例が *BRAF* 及び／又は *NRAS* 変異陽性患者）。

2.7.6.2.4.2.3 薬物動態

セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg BID で反復経口投与後、血漿中セルメチニブ濃度が定常状態に到達する Day 8 までにわずかな累積が認められ、C_{max} 及び AUC の幾何平均値はそれぞれ 555.9 ng/mL 及び 1,756 ng･h/mL であり、Day 1 の 454.5 ng/mL 及び 1,418 ng･h/mL と比較して、1.2 倍に上昇していた。これは、セルメチニブの $t_{½}$ と整合しており、本試験では約 8 時間であった。Day 8 では、血漿中 N-脱メチル体の相対的な曝露量はセルメチニブの 5.4%であった。

2.7.6.2.4.2.4 安全性

合計 98 例の患者にセルメチニブを開始用量 100 mg BID で反復経口投与した。実際の曝露期間（治験薬の休薬を考慮した総曝露期間）の中央値は 76 日（範囲：1～436 日）であった。95 例の患者にテモゾロミドを開始用量 200 mg/m^2/day で 1 サイクル以上投与した。投与サイクル数の中

央値は 2.0 サイクル（範囲：1～24 サイクル）であった。なお、1 例の患者では誤ってセルメチニブを開始用量 50 mg BID で反復経口投与した。

本試験の安全性所見から、セルメチニブの安全性及び忍容性が確認され、進行性の癌患者に投与可能であることが示された。

- 本試験で発現した有害事象は、セルメチニブの第 I 相試験で報告されたものと概ね一致しており、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- 約 1/3 の患者でセルメチニブが減量又は休薬され、主な理由はざ瘡様皮膚炎を含む有害事象の発現であった。有害事象発現のためにセルメチニブの投与を中止した患者は 10 例（10.1%）であり、複数の患者に発現した事象は腹痛（2 例、2.0%）のみであった。
- テモゾロミド群では、セルメチニブ群と比較して、重篤な有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合は低かった。ただし、いずれの投与群においても、ほとんどの有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。
- セルメチニブ群における主な有害事象は皮膚関連の事象（ざ瘡様皮膚炎［59 例、59.6%］）、胃腸関連の事象（下痢［56 例、56.6%］及び悪心［50 例、50.5%］）、浮腫関連の事象（末梢性浮腫［40 例、40.4%］）であった。テモゾロミド群では骨髄抑制（白血球減少症、リンパ球減少症、好中球減少症、及び血小板減少症）及び胃腸関連の事象（便秘［45 例、47.4%］、悪心［61 例、64.2%］、及び嘔吐［42 例、44.2%］）が多く発現した。セルメチニブ群における便秘（12 例、12.1%）、悪心（50 例、50.5%）、及び嘔吐（28 例、28.3%）の発現割合は、テモゾロミド群と比較して低かった。
- セルメチニブ群では 96 例（97.0%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が発現し、20%以上の患者に発現した事象は、ざ瘡様皮膚炎（59 例、59.6%）、下痢（46 例、46.5%）、悪心（44 例、44.4%）、末梢性浮腫（26 例、26.3%）、及び疲労（21 例、21.2%）であった。
- 本試験では、194 例中 3 例（1.5%）に死亡に至った重篤な有害事象（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日以内に発現）が発現し、いずれもセルメチニブ群の患者であった。1 例では、死亡に至った重篤な有害事象として心肺停止が発現し、治験薬との関連性ありと判断されたが、当該患者は高血圧を合併しており、多数の併用薬を服用していたため、治験薬との関連性の判断を困難にしている。その他、死亡に至った重篤な有害事象として髄膜転移及び原因不明の死亡が各 1 例に発現したが、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。
- セルメチニブ群では 32 例（32.3%）に重篤な有害事象が発現し、複数の患者に発現した事象は下痢、嘔吐、及び丹毒（各 3 例、3.0%）、血小板減少症、腹痛、悪心、発熱、及び頭痛（各 2 例、2.0%）であった。
- セルメチニブ群では、テモゾロミド群と比較して、トランスアミナーゼが上昇した患者が多かった。これらの独立した無症候性の変化は、総ビリルビン又は ALP の変化とは関連していなかった。
- セルメチニブ群では、カルシウム・リン積のわずかな増加が認められ、1 例に重篤な有害事象として高リン酸塩血症が発現した。

- 試験期間を通じて、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇傾向が認められたが、対応する心拍数の変化は認められなかった。
- セルメチニブ群では、心電図検査において心拍数で補正された QT 間隔に変動は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 結論

- 全体集団及び変異陽性患者集団のいずれにおいても、両投与群間で PFS に有意差は認められなかった。
- 客観的な抗腫瘍効果はセルメチニブが進行性黒色腫に対して生物活性を有することを裏付けている（セルメチニブ群の 6 例［5.8%］及びテモゾロミド群の 9 例［9.4%］が PR であった）。これは、変異陽性患者集団で特に顕著であり、PR と判定されたセルメチニブ群の 6 例中 5 例及びテモゾロミド群の 9 例中 4 例が *BRAF* 及び／又は *NRAS* 変異陽性患者であった。
- テモゾロミド群に割り付けられた患者では、セルメチニブ群に割り付けられた患者と比較して TTD が長い傾向にあり、全体集団（130 イベント）では、HR：1.351（80% CI：1.07, 1.71）、*BRAF* 変異陽性患者集団（50 イベント）では、HR：1.654（80% CI：1.12, 2.45）であったが、病勢進行後の投与薬剤の切り替えが当該結果の解釈を複雑にしている。テモゾロミド群に割り付けられた患者のうちセルメチニブに切り替えたスイッチ患者（61%）の方が、セルメチニブ群に割り付けられた患者のうちテモゾロミド又はダカルバジンに切り替えたスイッチ患者（24%）よりも多かった。
- 本試験におけるセルメチニブの安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。セルメチニブの安全性及び忍容性が確認された。
- 当該試験の血漿中セルメチニブ及び血漿中 N-脱メチル体の相対的な曝露量は、過去にセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg BID で反復投与した第 I 相試験と同様であった。

2.7.6.2.5 海外第 I 相試験（D1532C00005 試験）

試験の課題	進行固形癌患者を対象にセルメチニブ固形経口製剤（カプセル）の安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、第 I 相試験
試験実施施設	オランダ、英国、及び米国の合計 4 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2007 年 3 月 8 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2008 年 6 月 17 日

2.7.6.2.5.1 試験方法

目的

主要目的

- 進行固形癌患者を対象にセルメチニブカプセルの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的

- 進行固形癌患者を対象にセルメチニブカプセルを経口単回及び反復経口投与したときのセルメチニブ及び代謝物（N-脱メチル体及びアミド体）の体内動態を評価する（アミド体については、治験実施計画書の作成後に分析方法が開発されたため追加で評価した）。
- パート B のみ：進行固形癌患者を対象にセルメチニブのカプセルと遊離塩基を用いた懸濁液（100 mg）を経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討する。

探索的目的

- 非腫瘍バイオマーカー（必須）及び腫瘍バイオマーカー（任意）に対する薬力学効果を検討する。
- セルメチニブの有効性を評価する。

試験デザイン

本試験は、標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない進行固形癌患者を対象にセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、第 I 相試験であった。

対象患者及び症例数

本試験には、標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない 18 歳以上の固形癌患者を組み入れた。WHO PS が 0～2 の患者を組み入れ、そのうち PS が 2 の場合、組入れ前 2 週間以内は状態が悪化せず安定している患者を適格とした。

本試験のパート A は正式な検出力に基づく症例数の算出を行わなかったが、十分な忍容性、安全性、薬物動態、及び薬力学データが得られるようデザインされた。また、パート A は、MTD と考えられる用量が少なくとも 6 例の評価可能な患者に投与されるよう計画された。相対バイオアベイラビリティ、安全性、及び忍容性を評価するパート B では、今後臨床開発で用いる予定の

製剤がセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg と同程度又はそれ以上の AUC を有するか評価することを目的とした。セルメチニブ硫酸塩を用いたカプセルの、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティを適切に評価するためには、本試験のパート A データ及び過去に実施した試験に基づき、各群 10 例の評価可能な患者が必要と考えられた。そのため、20 例がパート B を完了するよう、28 例の患者を無作為に割り付けた。

パート A には 31 例が組み入れられ、そのうち 28 例にセルメチニブが投与された。また、パート B には 29 例が無作為に割り付けられ、そのうち 28 例にセルメチニブが投与された。

治験薬、用量、及び投与方法

パート A

最初の投与群では、セルメチニブ 25 mg を含有するセルメチニブ硫酸塩を用いたカプセル（以下、硫酸塩カプセル）で投与した。その後の投与群では、安全性レビュー委員会で承認された用量（セルメチニブ 25、50、75、及び 100 mg）を硫酸塩カプセルで投与した。硫酸塩カプセルを Day 1 に単回投与し、Day 2 以降は BID で反復投与した。

パート B

パート B の開始用量は、安全性レビュー委員会でパート A の結果に基づき決定されたセルメチニブ 75 mg とした。患者には、Day 1 及び Day 8 に硫酸塩カプセル又はセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液（以下、遊離塩基懸濁液）のいずれかを単回投与し、Day 9 以降は硫酸塩カプセルを BID で反復投与した。遊離塩基懸濁液は 100 mg を投与した。当該懸濁液は、Captisol®水溶液（25% w/v）を懸濁溶媒とした。

投与期間

いずれのパートにおいても、セルメチニブ投与によるベネフィットが得られている場合は病勢進行が確認されるまでセルメチニブを継続投与した。規定された試験終了時以降もセルメチニブが継続投与されている患者については、実施医療機関の標準診療及び治験担当医師の判断に従って追跡調査を行った。セルメチニブを継続投与されている全ての患者が少なくとも 6 カ月間追跡された時点で、試験を終了した。

評価項目（主要な評価項目）

有効性

各患者の BOR は、初回投与日以降に記録された最良効果（CR、PR、SD、及び PD で評価）とした。BOR は、RECIST ガイドラインに基づいて判定した。

薬物動態

必要に応じて、セルメチニブを単回又は BID で反復投与したときの、セルメチニブ、N-脱メチル体、及びアミド体の以下の薬物動態パラメータを算出した。

C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-12}、AUC_{0-24}、CL/F、V_{ss}/F、及び $t_{½}$

薬力学

セルメチニブを単回投与したときの用量別の ERK リン酸化反応の阻害率を経時的に評価した。全ての用量を対象に ERK リン酸化反応の阻害率と血漿中セルメチニブ濃度の相関を探索的に図示した。

安全性

有害事象の発現割合及び重症度、血液生化学検査値、血液学的検査値、尿検査値、バイタルサイン、マルチゲートスキャン／心臓超音波検査、及び心電図

統計手法

パートA

パートAのデータは正式な統計解析は実施しなかった。投与開始後22日以内に6例中2例以上でDLTが発現した用量未満で、最後に評価された用量をMTDと定義した。

パートB

硫酸塩カプセルの遊離塩基懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティを算出し、MTDを投与したときの各製剤の曝露量を比較するために、Day 1及びDay 8のセルメチニブのAUC、AUC_{0-24}、C_{max}、及びt_{max}について解析した。過去の試験では、AUC、AUC_{0-24}、及びC_{max}は対数正規分布を示したことから、これらの変数は解析前に対数変換した。

パートBにおけるセルメチニブのAUC及びC_{max}は分散分析モデルを用いて解析した。当該モデルでは、製剤、製剤を投与した時期（Day 1又はDay 8）、製剤の投与順序、及び投与順序内の患者（変量効果）を要因として含めた。各製剤に対して、調整済み幾何最小二乗平均値を算出した。製剤の効果（硫酸塩カプセルの幾何最小二乗平均値／遊離塩基懸濁液の幾何最小二乗平均値）及び対応する90% CIを算出した。相対バイオアベイラビリティ推定時のみ、AUC_{0-24}を解析前に用量で標準化した。

セルメチニブのt_{max}は、データ変換は行わずに、ノンパラメトリックな手法を用いて解析した。製剤の効果は、患者ごとのt_{max}の差（硫酸塩カプセルー遊離塩基懸濁液）とし、Wilcoxon符号付順位和検定を用いて解析した。製剤の効果の中央値のHodges-Lehmann推定量を求め、対応する90% CIを算出した。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験のパートAに31例を組み入れた。1例を組入れ基準違反のため除外し、30例をFASに含めた。セルメチニブ25 mg群に6例、50 mg群に8例、75 mg群に7例、及び100 mg群に9例を割り付けた。2例（50 mg群及び100 mg群各1例）が治験薬を投与されなかったため、28例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

パートBには32例を組み入れ、そのうち無作為に割り付けられた29例をFASに含めた。14例を投与順序1（Day 1に遊離塩基懸濁液を投与し、Day 8に硫酸塩カプセルを投与）に、15例を投与順序2（Day 1に硫酸塩カプセルを投与し、Day 8に遊離塩基懸濁液を投与）に割り付けた。投与順序2に割り付けられた1例が治験薬を投与されなかったため、28例を薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

パートAでは、6例（20.0%）が有害事象、21例（70.0%）が状態悪化、3例がその他の理由（このうち2例はDCO時に投与を継続していた）によって試験を中止した。パートBでは、4例（13.8%）が有害事象、20例（69.0%）が状態悪化、5例がその他の理由（このうち3例はDCO時に投与を継続していた）によって試験を中止した。

本試験の患者集団における人口統計学的特性及びベースライン特性は、広範な進行固形癌患者集団の特性を代表するものであった。

治験実施計画書からの重大な逸脱によって安全性の集計から除外された患者はなく、データの質に影響を及ぼしたと考えられる除外例もなかった。

2.7.6.2.5.2.2 有効性

- パート A でセルメチニブ 75 mg を BID で反復経口投与した 1 例（*BRAF* 変異陽性の黒色腫）が、Week 16 に CR と判定された。
- パート A の 9 例及びパート B の 13 例は BOR が SD であった。55 例（CR と判定された 1 例を除く）中 10 例（18.2%）が、16 週間以上 SD が持続した。パート A の 7 例及びパート B の 12 例は BOR が PD であり、パート A の 10 例及びパート B の 3 例は効果が評価できなかった。

2.7.6.2.5.2.3 薬物動態

- セルメチニブの曝露量は、検討した 25～100 mg の用量範囲内で概ね用量に比例して上昇した。
- 硫酸塩カプセルの MTD は 75 mg BID 反復投与であった。
- 用量で標準化した $AUC_{0\text{-}24}$ で算出した硫酸塩カプセル（26 例）の遊離塩基懸濁液（28 例）に対する相対バイオアベイラビリティは 263%（90% CI：214%, 322%）であり、硫酸塩カプセルのバイオアベイラビリティは遊離塩基懸濁液と比較して統計的に有意に高値を示した。
- 硫酸塩カプセルの MTD（75 mg）を投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$、C_{max} の幾何最小二乗平均値は、遊離塩基懸濁液の MTD（100 mg）を投与したときよりも統計的に有意に高値を示した。
  - 硫酸塩カプセルを投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$（26 例）は遊離塩基懸濁液（28 例）の 197%（90% CI：161%, 242%）と推定され、硫酸塩カプセルを投与したときの C_{max}（27 例）は遊離塩基懸濁液（28 例）の 252%（90% CI：182%, 348%）であった。
  - 相対バイオアベイラビリティは患者間で比較的大きなばらつきが認められ、硫酸塩カプセル 75 mg を投与したときの C_{max} 及び／又は $AUC_{0\text{-}24}$ が遊離塩基懸濁液 100 mg を投与したときより低値を示した患者が数例認められた。
- N-脱メチル体はセルメチニブと同様の薬物動態プロファイルを示し、セルメチニブに対する N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC の比の平均値は 15%以下（最大 29%）であった。
- 硫酸塩カプセルの反復投与後、アミド体に累積が認められたが、セルメチニブに対するアミド体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4}$ の比の平均値は 8%以下（最大 22%）であった。

2.7.6.2.5.2.4 薬力学

- セルメチニブ投与後、PBMC における TPA 刺激 ERK リン酸化反応が阻害され、阻害の程度は概ね血漿中薬物濃度と相関していた。

2.7.6.2.5.2.5 安全性

- 本試験で発現した有害事象は、既に治験薬概要書で報告されたものと概ね一致していた。
- パート A 及びパート B において治験薬が投与された 56 例全ての患者に有害事象（用量、重症度、治験薬との関連性、又は重篤度にかかわらず）が発現した。本試験における主な有害事象は、疲労（38 例、67.9%）、ざ瘡様皮膚炎（35 例、62.5%）、悪心（30 例、53.6%）、下痢（27 例、48.2%）、及び末梢性浮腫（24 例、42.9%）であった。このうち大部分の事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。
- パート A 及びパート B の各 28 例中 27 例（96.4%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が発現した。本試験における主な治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、疲労、悪心、下痢、及び末梢性浮腫であった。
- パート A の 28 例中 13 例（46.4%）及びパート B の 28 例中 20 例（71.4%）に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現した。このうち大部分は 1 例のみに発現した事象であった。最も多く報告された CTCAE Grade 3 以上の事象は疲労（8 例）であった。
- パート A の 28 例中 3 例に死亡に至った重篤な有害事象（治験薬投与開始日から最終投与後 30 日以内に発現）が発現した。死亡に至った重篤な有害事象として、敗血症、肺塞栓症、及び呼吸不全が各 1 例に発現したが、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。パート B では死亡に至った重篤な有害事象は発現しなかった。
- パート A の 28 例中 12 例（42.9%）及びパート B の 28 例中 9 例（32.1%）に重篤な有害事象が発現した。このうち大部分は 1 例のみに発現した事象であった。最も多く報告された重篤な有害事象は嘔吐（4 例）であった。
- 本試験では、治験薬の減量又は休薬は少なく、パート A 及びパート B で 75 mg の BID 反復投与から減量した患者は認められなかった。
  - パート A の 28 例中 7 例（25.0%）及びパート B の 28 例中 11 例（39.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。パート A 及びパート B で 75 mg を BID で反復投与された 35 例中 14 例（40.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。本試験において多く報告された治験薬の投与中止に至った有害事象は疲労、食欲不振、嘔吐、悪心、及び左室機能不全であった。
- 本試験では、収縮期血圧及び拡張期血圧が上昇する傾向が認められたが、投与開始後 12 週までに回復した。また、体重がわずかに増加する傾向が認められ、パート A 及びパート B で 75 mg を BID で反復投与された患者で投与開始後 8 週における体重増加の平均値は 1.7 kg であった。LVEF が低下する傾向が認められ、パート A 及びパート B で 75 mg を BID で反復投与された患者で投与開始後 8 週における LVEF 低下の平均値は-7.2%（範囲：-25%～+10%）であった。
- セルメチニブ投与開始後 1 週間以内に ALT、AST、及び ALP の平均値が上昇したが、病勢進行による中止直前の時点を除き、投与開始後 28 日を超えて上昇が継続することはなかった。病勢進行前に認められたトランスアミナーゼの上昇の大部分は基準値範囲内であり、最大 CTCAE Grade で 1 段階の上昇であった。
- カルシウム・リン積、ALP、リン酸塩、クレアチニン、及び尿素が基準値範囲内でわずかに上昇した。血小板数、BNP、アルブミン、及び総蛋白が基準値範囲内でわずかに低下した。

2.7.6.2.5.3 結論

- 硫酸塩カプセルの MTD は 75 mg BID であった。
- 硫酸塩カプセルは進行固形癌患者に対して、忍容性のある安全性プロファイルを示した。本試験で発現した有害事象はセルメチニブの既知の安全性プロファイル及び進行固形癌患者の疾患特性と概ね一致していた。
- セルメチニブの曝露量は、検討した 25～100 mg の用量範囲内で概ね用量に比例して上昇した。
- 用量で標準化した $AUC_{0\text{-}24}$ で算出した硫酸塩カプセルの遊離塩基懸濁液に対する相対バイオアベイラビリティは 263%（90% CI：214%, 322%）であり、硫酸塩カプセルのバイオアベイラビリティは遊離塩基懸濁液と比較して統計的に有意に高値を示した。
- 硫酸塩カプセルの MTD（75 mg）を投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値は、遊離塩基懸濁液の MTD（100 mg）を投与したときよりも統計的に有意に高値を示した。
  - 硫酸塩カプセルを投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ は遊離塩基懸濁液の 197%（90% CI：161%, 242%）と推定され、硫酸塩カプセルを投与したときの C_{max} は遊離塩基懸濁液の 252%（90% CI：182%, 348%）と推定された。
  - 相対バイオアベイラビリティは患者間で比較的大きなばらつきが認められ、硫酸塩カプセル 75 mg を投与したときの C_{max} 及び／又は $AUC_{0\text{-}24}$ が遊離塩基懸濁液 100 mg を投与したときより低値を示した患者が数例認められた。
- N-脱メチル体はセルメチニブと同様の薬物動態プロファイルを示し、セルメチニブに対する N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC の比の平均値は 15%以下（最大 29%）であった。
- 硫酸塩カプセルの反復投与後、アミド体に累積が認められたが、セルメチニブに対するアミド体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4}$ の比の平均値は 8%以下（最大 22%）であった。
- パート A でセルメチニブ 75 mg を BID 反復投与された 1 例（*BRAF* 変異陽性の黒色腫）が、Week 16 に CR と判定された。

2.7.6.2.6 海外第 II 相試験（D1532C00008 試験）

試験の課題	一次ゲムシタビン療法無効の進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検、第 II 相試験
試験実施施設	オーストラリア、ブルガリア、ハンガリー、ルーマニア、及び米国の合計 15 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2006 年 8 月 [redacted] 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2008 年 4 月 [redacted] 日

2.7.6.2.6.1 試験方法

目的

主要目的

TTD を指標に、進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブとカペシタビンを投与したときの有効性を比較する。

副次的目的

- 病勢進行を指標に、進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブ又はカペシタビンを投与したときの有効性を比較する。
- 有害事象の発現状況及び臨床検査値を指標に、進行又は転移性膵癌患者を対象にセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、一次ゲムシタビン療法無効の進行又は転移性膵癌患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、並行 2 群間、第 II 相試験であった。患者を 1:1 の比率でセルメチニブ又はカペシタビンに割り付けた。

対象患者及び症例数

本試験には、18 歳以上、WHO PS が 0～2、12 週間以上の生存が見込まれ、一次療法のゲムシタビン療法無効でカペシタビンによる治療が適していると考えられる膵癌患者を組み入れた。EGFR 阻害薬又は MEK 阻害薬による前治療を受けていた患者、又はカペシタビンによる前治療が無効であった患者は不適格とした。ただし、カペシタビンを放射線増感薬として短期（約 6 週間）使用した患者、又は補助療法としてカペシタビンが使用され、3 カ月以上病勢コントロールされた患者は適格とした。

本試験では、合計 38 件の死亡イベントが発現することで、両側 20%の有意水準で真の HR 0.5 を検出するための検出力が 80%以上担保されていた。したがって、本試験では、両側 p 値が 0.2 未満であれば、統計的に有意であると考えられた。カペシタビンの生存期間の中央値を 3 カ月と仮定した場合、8 カ月間に 64 例を組み入れることができれば、組入れ終了から約 3 カ月後に、約 38 件の死亡イベントが得られると予測された。

治験薬、用量、及び投与方法

本試験では、Captisol®水溶液で懸濁したセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液（50 mg 製剤及び 100 mg 製剤）を使用した。

セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg を BID で反復経口投与（朝食前及び夕食前に投与）した。患者が 100 mg BID に不耐の場合は 50 mg BID に減量し、更に 50 mg の 1 日 1 回投与への減量も可とした。ただし、50 mg の 1 日 1 回投与を下回る減量は不可とした。また、減量後の増量は不可とした。

対照薬として、カペシタビン 1,250 mg/m^2 を BID で 2 週間反復投与した後、1 週間休薬した（1 サイクル 3 週間）。カペシタビンの用量は、必要に応じてカペシタビンの処方情報に基づいて個別に調整した。日常診療の一環として、減量は可とした。なお、カペシタビンは食事とともに投与した。

投与期間

忍容できない毒性が認められず、臨床的ベネフィットが得られており、患者が治験継続を希望する場合は、客観的及び／又は臨床的な病勢進行が確認されるまで、治験薬（セルメチニブ 100 mg BID 又はカペシタビン 1,250 mg/m^2 BID）を継続投与した。

評価項目

有効性（主要な評価項目）

有効性の主要評価項目は、ITT を対象にセルメチニブ又はカペシタビンを投与したときの TTD を比較することによって評価した。

副次的評価項目は、Mandatory tumor assessment visit 時又はそれ以前に病勢進行が確認された患者数を指標に、セルメチニブとカペシタビンの有効性を比較することであった。病勢進行は、以下のうち最も早いイベントと定義した。

- 客観的及び／又は臨床的な病勢進行（RECIST ガイドラインに基づく評価）
- 死因を問わない死亡

病勢進行が確認されていない全ての患者（治験薬投与を中止した患者を含む）は Mandatory tumor assessment visit を実施した。

更に、実施医療機関の標準的な基準に従って実施された腫瘍評価に基づき、病勢進行が確認された日及び治験担当医師による BOR を収集した。

安全性（主要な評価項目）

副次的目的である安全性評価項目（有害事象、血液生化学検査値、及び血液学的検査値）に関する正式な統計解析は実施しなかった。要約統計量及び発現割合を用いて、投与群間で記述的に比較した。

統計手法

TTD（日）は、患者を無作為割付けした日から死因を問わない死亡日までの期間とした。最終解析時に生存していた患者では、患者の生存が確認された最後の日で打切りとした。TTD は、ITT を対象に Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。当該モデルを用いて HR 及び対応する CI 及び p 値を算出し、治療効果を推定した。Kaplan-Meier 法を用いて投与群毎に TTD を推定した。

投与群間で、Mandatory tumor assessment visit 時又はそれ以前に病勢進行が確認された患者数を、補対数－対数関数を用いた投与群の因子を含むロジスティック回帰モデルを用いて比較した。解析結果は HR として近似された。セルメチニブ群及びカペシタビン群の患者で確認された病勢進行に関する HR の推定値は、CI 及び p 値とともに報告した。

本試験の Mandatory tumor assessment visit は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（±3 日）であった。生存評価のための DCO を 2008 年 4 月 [redacted] 日に行った。

いずれかの投与群に無作為に割り付けられた全ての患者 70 例を ITT に含め、治験薬が 1 回以上投与された全ての患者 69 例を安全性解析対象集団に含めた。なお、各患者は実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

- 本試験では、87 例の患者が組み入れられ、そのうち 70 例がいずれかの投与群に割り付けられ、69 例（99%）に治験薬が投与された。
- セルメチニブ群に 38 例及びカペシタビン群に 32 例が割り付けられた。セルメチニブ群に割り付けられた 1 例に治験薬が投与されなかったため、安全性解析対象集団から除外した。
- セルメチニブ群の 32 例（84%）及びカペシタビン群の 29 例（91%）では、DCO 以前に治験薬投与を中止した。最も多い中止理由は状態悪化（病勢進行）であった。
- DCO 時点で、セルメチニブ群 5 例（13%）及びカペシタビン群 3 例（9%）の合計 8 例（11%）が試験を継続していた。
- 男性がセルメチニブ群で 24 例（63%）、カペシタビン群で 11 例（34%）と偏りが認められたことを除き、患者の人口統計学的特性に投与群間で概ね偏りは認められなかった。

2.7.6.2.6.2.2 有効性

- セルメチニブ群の 21 例（55%）及びカペシタビン群の 19 例（59%）が生存評価のための DCO 以前に死亡した（ITT 集団）。TTD の中央値はセルメチニブ群で 164 日、カペシタビン群で 152 日であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（HR：1.03、両側 80% CI：0.68, 1.57、p=0.92）。安全性解析対象集団を対象に評価した結果は ITT 集団を対象とした結果と概ね一致していた。また、投与群間の性別の偏りは主要評価項目である TTD に影響を及ぼさなかった。
- Mandatory tumor assessment visit 時点で、セルメチニブ群の 32 例（84%）及びカペシタビン群の 28 例（88%）に病勢進行が認められた（ITT 集団）。HR は 0.89（両側 80% CI：0.60, 1.31、p=0.69）であり、事前に規定した p<0.2 を満たさなかったため、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。安全性解析対象集団を対象に評価した結果は、ITT 集団を対象とした結果と概ね一致していた。
- 無増悪期間の中央値は、セルメチニブ群で 63 日、カペシタビン群で 68 日であった（ITT 集団）。両投与群の PFS を比較したところ、HR は 1.24（両側 80% CI：0.88,

1.75、p=0.41）であり、事前に規定した p<0.2 を満たさなかったため、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

– 本試験では腫瘍評価を定期的に実施しなかったため、一部の患者では無増悪期間が過大評価されている可能性がある。また、投与群毎に腫瘍評価の頻度が異なるため、推定した HR では PFS を正しく比較できない可能性がある。

- ITT 集団のうち、セルメチニブ群 2 例及びカペシタビン群 3 例の合計 5 例で、治験担当医師により BOR は PR と判定された。
  – 本試験では抗腫瘍効果は評価項目ではなく、1 度の評価に基づいて、BOR を PR と判定したことについて、注意を要する。
  – 本試験では、BOR の頑健な評価は実施しなかった。

2.7.6.2.6.2.3 安全性

- DCO 時点で、曝露期間の中央値はセルメチニブ群で 63 日、カペシタビン群で 62 日であった。
- セルメチニブ群の 19 例（51%）及びカペシタビン群の 16 例（50%）に治験薬の減量、休薬、又は投与中止に至った有害事象が発現した。
- セルメチニブ群の 37 例中 35 例（95%）及びカペシタビン群の 32 例中 30 例（94%）に有害事象が発現し、それぞれ 32 例（86%）及び 21 例（66%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が発現した。セルメチニブ群における主な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（16 例、43%）、下痢（16 例、43%）、及び嘔吐（14 例、38%）であり、それぞれ 16 例（43%）、11 例（30%）、及び 11 例（30%）は治験薬との関連性ありと判断された。カペシタビン群における主な有害事象は、悪心（12 例、38%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（12 例、38%）、及び下痢（11 例、34%）であり、それぞれ 11 例（34%）、12 例（38%）、及び 10 例（31%）は治験薬との関連性ありと判断され、これらはカペシタビンの既知の事象であった。重症度は、ほとんどの事象が CTCAE Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。
- 治験薬が投与された 69 例のうち、DCO までにセルメチニブ群の 2 例（5%）に死亡に至った重篤な有害事象として肺塞栓症が発現した。なお、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。
- 投与期間中又は投与終了から 30 日以内に、セルメチニブ群の 16 例（43%）及びカペシタビン群の 8 例（25%）で重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象は、細菌性敗血症（セルメチニブ群 2 例［5%］）及び肺塞栓症（セルメチニブ群 2 例［5%］及びカペシタビン群 2 例［6%］）を除き、複数の患者に発現した事象は認められなかった。
- セルメチニブ群の 2 例（5%）及びカペシタビン群の 4 例（13%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。なお、複数の患者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値からセルメチニブの新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.6.3　結論

- 本試験に組み入れられた患者は進行又は転移性膵癌患者を代表する集団であった。
- TTD に、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。
- 病勢進行のイベント数に、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。
- セルメチニブの休薬／減量に至った有害事象を発現した患者数は少なかったことから、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液の良好な忍容性が確認された。
- 本試験におけるセルメチニブの安全性及び忍容性は、既知の安全性及び忍容性プロファイルと概ね一致していた。

2.7.6.2.7 海外第 II 相試験（D1532C00011 試験）

試験の課題	1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブとカペシタビンの有効性及び安全性を比較する無作為化、非盲検、第 II 相試験
試験実施施設	フランス、ハンガリー、スペイン、スウェーデン、韓国、及びスロバキアの合計 14 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2006 年 9 月 [redacted] 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2007 年 6 月 [redacted] 日

2.7.6.2.7.1 試験方法

目的

主要目的

病勢進行を指標に、転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブ又はカペシタビンを投与したときの有効性を比較する。

副次的目的

有害事象の発現状況及び臨床検査値を指標に、転移性結腸直腸癌患者を対象にセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検、並行 2 群間、第 II 相試験であり、患者を 1：1 の比率で以下のいずれか割り付けた。

- セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg を BID で反復経口投与
- カペシタビン 1,250 mg/m^2 を BID で 2 週間反復投与した後、1 週間休薬（1 サイクル 3 週間）

セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液は、Captisol®水溶液で懸濁した。

対象患者及び症例数

本試験では、1 又は 2 種類の化学療法（オキサリプラチン及び／又はイリノテカンを含む）による前治療が無効であった、18 歳以上の組織学的に結腸直腸癌と確定診断された患者を対象とした。更に、カペシタビンによる治療が適しており、WHO PS が 0～2、12 週超の生存が見込める患者を対象とした。

本試験は、合計 38 件の病勢進行が発現することで、両側 20%の有意水準で真の HR 0.5 を検出するための検出力が 80%以上担保されていた。したがって、本試験の目標症例数は約 68 例であり、両側 p 値が 0.2 未満であれば、統計学的に有意であると考えられた。

Mandatory tumor assessment visit 時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日±3 日）以降に確認された病勢進行は解析対象としなかった。DCO を 2007 年 6 月 [redacted] 日とした。

投与期間

忍容できない毒性が認められず、臨床的ベネフィットが得られており、患者が治験継続を希望する場合は、客観的及び／又は臨床的な病勢進行が確認されるまで、治験薬を継続投与した。

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、合計 69 例が組み入れられ、セルメチニブ群に 34 例及びカペシタビン群に 35 例が割り付けられた（全例 ITT に採用）。そのうち、各群 34 例の合計 68 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団に採用された。Mandatory tumor assessment visit 時点で、セルメチニブ群の 30 例（88%）及びカペシタビン群の 28 例（80%）で治験薬投与が中止されていた。いずれの投与群においても約 2/3 の患者が状態悪化のために投与を中止した。

患者の人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で偏りは認められず、セルメチニブ群及びカペシタビン群において、年齢の平均値が 62 歳及び 61 歳、いずれも主な人種は白人（30 例［88%］及び 30 例［86%］）、それぞれ 22 例（65%）及び 17 例（49%）が男性であった。疾患特性にも投与群間で偏りは認められなかった。セルメチニブ群及びカペシタビン群において、24 例（71%）及び 28 例（80%）で 2 種類の化学療法による前治療が施行されており（他はいずれも 1 種類の化学療法）、23 例（68%）及び 26 例（74%）で試験開始前 1 年以内に病勢の進行が認められ、21 例（62%）及び 27 例（77%）で遠隔転移が認められた。これらは、対象となる患者集団を代表していた。

2.7.6.2.7.2.2 有効性

本試験の主要評価項目を病勢進行のイベント数とした。病勢進行は（i）DCO 以前の RECIST ガイドラインに基づいた客観的及び／又は臨床的な病勢進行、（ii）死因を問わない死亡のうち最も早いイベントと定義した。セルメチニブ群の 28 例（82%）及びカペシタビン群の 28 例（80%）に病勢進行が認められ、HR は 1.08（両側 80% CI：0.73, 1.58、p=0.80）であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（ITT 集団、69 例）。

追加で実施した感度分析の PFS の結果も同様であり、PFS の中央値は、セルメチニブ群で 81 日及びカペシタビン群で 88 日であり、HR は 1.08（両側 80% CI：0.76, 1.52、p=0.78）であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（ITT 集団、69 例）。

RECIST ガイドラインに基づいた BOR は、セルメチニブ群の 10 例が SD、カペシタビン群の 1 例が PR 及び 15 例が SD であった。ただし、いずれの投与群においても BOR が PD の患者が最も多かった。

2.7.6.2.7.2.3 安全性

DCO 時点で、曝露期間の中央値はセルメチニブ群で 68.0 日及びカペシタビン群で 76.5 日であった。

セルメチニブ群及びカペシタビン群のいずれにおいても 34 例中 33 例（97%）に有害事象が発現し、発現した有害事象の多くは治験薬との関連性ありと判断された。セルメチニブ群における主な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（19 例、56%）、下痢（15 例、44%）、無力症（10 例、29%）、末梢性浮腫（9 例、26%）、悪心（5 例、15%）、食欲不振（5 例、15%）、及び鼻咽頭炎（5 例、15%）であった。これらは、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おり、多くの事象で重症度は CTCAE Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。同様に、

カペシタビン群における主な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（19 例、56%）、下痢（9 例、26%）、悪心（9 例、26%）、及び無力症（9 例、26%）であり、これらはカペシタビンにおける既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

セルメチニブ群では、浮腫関連の有害事象（いくつかの異なる基本語で報告）が 10 例（29%）に発現したが、カペシタビン群では 3 例（9%）に発現したのみであった。セルメチニブ群では、発疹関連の有害事象（いくつかの異なる基本語で報告）が 27 例（79%）に発現し、事象別ではざ瘡様皮膚炎が最も多く 19 例（56%）に発現した。呼吸困難がセルメチニブ群の 6 例（18%）に発現した。これらは、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。

試験終了（各患者の治験薬の最終投与から 30 日後と定義）までに、全体で 6 例（セルメチニブ群の 2 例及びカペシタビン群の 4 例）が死亡し、1 例以外は原疾患の状態悪化による死亡であった。セルメチニブ群の 1 例（7[redacted] 歳女性）が、急性腎前性腎不全を発現した後に死亡した。当該事象は、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。いずれの投与群においても 6 例（18%）に重篤な有害事象が発現したが、複数の患者に発現した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重篤な有害事象が発現した患者はわずかであった（セルメチニブ群の 3 例及びカペシタビン群の 1 例）。

セルメチニブ群の 6 例（18%）及びカペシタビン群の 3 例（9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現したが、複数の患者に発現した事象は認められなかった。セルメチニブ群では、いずれの治験薬の投与中止に至った有害事象とも治験薬との関連性ありと判断され、カペシタビン群では 1 例に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象が治験薬との関連性ありと判断された。

安全性及び臨床検査値からセルメチニブの新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.7.3　結論

- 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で偏りは認められず、本試験の患者は転移性結腸直腸癌患者集団を代表していた。
- 病勢進行が認められた患者数に、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。
- PFS に、投与群間に差は認められなかった。
- 本試験におけるセルメチニブの安全性及び忍容性は既知の安全性及び忍容性プロファイルと概ね一致しており、本試験で検討した患者集団において新たな安全性及び忍容性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.8 海外第 II 相試験（D1532C00012 試験）

試験の課題	1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の進行性非小細胞肺癌患者を対象にセルメチニブとペメトレキセドの有効性及び安全性を比較する非盲検、無作為化、第 II 相試験
試験実施施設	米国、ブルガリア、及びルーマニアの合計 10 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2006 年 8 月 [redacted] 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2007 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.2.8.1 試験方法

目的

主要目的

病勢進行を指標に、進行性 NSCLC 患者を対象に二次又は三次治療としてセルメチニブ又はペメトレキセド（ALIMTA®）を投与したときの有効性を比較する。

副次的目的

有害事象の発現状況及び臨床検査値を指標に、進行性 NSCLC 患者を対象にセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は 1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の進行性 NSCLC 患者を対象にセルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液を投与したときの有効性及び安全性を比較する多施設共同、非盲検、無作為化、並行 2 群間、第 II 相試験であった。

患者には以下のいずれかを投与した。

- セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液 100 mg BID を反復経口投与
- ペメトレキセド 500 mg/m^2 を 3 週間毎に 10 分間の静脈内投与

セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液は、Captisol®水溶液で懸濁した。

対象患者及び症例数

本試験には、18 歳以上、WHO PS が 0～2、12 週超の生存が見込まれ、1 又は 2 種類の化学療法による前治療無効の進行性 NSCLC 患者を組み入れた。MEK 阻害薬又はペメトレキセドによる前治療を受けていた患者、並びに脳転移又は脊髄圧迫（既治療又は 1 カ月間ステロイド治療なしで安定している場合を除く）を有する患者は不適格とした。

主要評価項目の病勢進行は、以下のうち最も早いイベントと定義した。

- DCO 以前の客観的及び／又は臨床的な病勢進行（RECIST ガイドラインに基づく評価）
- 死因を問わない死亡

本試験は、合計 38 件の病勢進行が発現することで、両側 20%の有意水準で真の HR 0.5 を検出するための検出力が 80%以上担保されていた。したがって、本試験では、両側 p 値が 0.2 未満で

あれば、統計学的に有意であると考えられた。Mandatory tumor assessment visit 時点（[redacted]月[redacted]日±3日）以降に確認された病勢進行は解析対象としなかった。

投与期間

忍容できない毒性が認められず、臨床的ベネフィットが得られており、患者が治験継続を希望する場合は、客観的及び／又は臨床的な病勢進行が確認されるまで、治験薬（セルメチニブ 100 mg BID 又はペメトレキセド 500 mg/m^2 を 3 週間毎に 10 分間）を継続して投与した。

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

合計 84 例が無作為に割り付けられた（セルメチニブ群 40 例及びペメトレキセド群 44 例）。Mandatory tumor assessment visit 時又はそれ以前までにセルメチニブ群 29 例（73%）及びペメトレキセド群 26 例（59%）が、主に試験下における状態悪化（病勢進行）により、治験薬投与を中止した。Mandatory tumor assessment visit 時点で合計 26 例（31%）が治験薬投与を継続していた。

患者の人口統計学的特性及びベースライン特性に 2 群間で偏りは認められなかった。いずれの投与群でも患者の大半が男性であった。年齢の平均値（中央値）はセルメチニブ群で 59.2 歳（61.5 歳）及びペメトレキセド群で 62.7 歳（63.5 歳）であった。患者の大半（95%超）が白人であり、本試験実施国を反映していた。いずれの投与群においても、多くの患者（セルメチニブ群 78%及びペメトレキセド群 80%）が、1 種類の NSCLC に対する前治療を受けていた。本集団は、広範な進行性 NSCLC 患者集団を代表するものであった。

2.7.6.2.8.2.2 有効性

ITT 集団では、セルメチニブ群 28 例（70%）及びペメトレキセド群 26 例（59%）に病勢進行が認められた。HR は 1.35（両側 80% CI：0.93, 1.94、両側 95% CI：0.77, 2.36、p=0.30）であった。ペメトレキセド群で病勢進行のリスクが低かったが、事前に規定した p<0.2 を満たさず、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（表 31）。

表 31 病勢進行が認められた患者数及び投与群間の HR（D1532C00012 試験、ITT）

Randomised Treatment	n	Number of Patients with an Event (%)[a]	Hazard Ratio[b,c]	Comparison Between Groups		
				2-sided 80% CI	2-sided 95% CI	2-sided p-value
100 mg AZD6244	40	28 (70)	1.35	0.93, 1.94	0.77, 2.36	0.30
500 mg/m^2 pemetrexed	44	26 (59)				

[a] Three patients (2 patients in the AZD6244 group; 1 patient in the pemetrexed group) had no evidence of disease progression but were not scanned within the window for the mandatory tumour assessment visit (11 July±3 days).

[b] Analysed using a logistic regression model with a complementary log-log link with a factor for treatment group.

[c] Values less than 1 imply a lower risk of disease progression with AZD6244.

Source：D1532C00012 試験の治験総括報告書 Table 9 から引用

安全性解析対象集団では、セルメチニブ群 27 例（68%）及びペメトレキセド群 25 例（61%）で病勢進行が認められた。HR は 1.19（両側 80% CI：0.82, 1.73、両側 95% CI：0.68, 2.11、p=0.54）であり、統計学的有意差は認められなかった。

ITT 集団の PFS において、2 群間に差は認められなかった（HR：1.08、両側 80% CI：0.75, 1.54、両側 95% CI：0.62, 1.86、p=0.79）。安全性解析対象集団の PFS においても 2 群間に差は認められなかった（HR：0.97、両側 80% CI：0.67, 1.39、両側 95% CI：0.55, 1.69、p=0.90）。

前治療回数又は腫瘍細胞の種類により調整した解析でも同様の結果が得られた。

Mandatory tumor assessment visit 時点で、ITT 集団及び安全性解析対象集団に基づく BOR は 4 例であり、CR（ペメトレキセド群 1 例）又は PR（セルメチニブ群 2 例、ペメトレキセド群 1 例）であった。

2.7.6.2.8.2.3 安全性

DCO 時点で、曝露期間の中央値はセルメチニブ群で 63 日及びペメトレキセド群で 61 日であった。

セルメチニブ群の 40 例中 29 例（73%）及びペメトレキセド群の 41 例中 33 例（80%）に有害事象が発現した。

本試験で発現した有害事象の発現例数及び種類は、治験薬の性質及び疾患特性と概ね一致していた。セルメチニブ群における主な有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（17 例［43%］）、下痢（13 例［33%］）、悪心、及び嘔吐（各 8 例［20%］）であった。これらは、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おり、多くの事象で重症度は CTCAE Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。ペメトレキセド群における主な有害事象は、疲労（15 例［37%］）、貧血（12 例［29%］）、悪心（10 例［24%］）、及び食欲不振（9 例［22%］）であり、ペメトレキセドの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。投与群にかかわらず発現した有害事象の多くは治験薬との関連性ありと判断された（セルメチニブ群 28 例［70%］、ペメトレキセド群 29 例［71%］）。治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象は、セルメチニブ群ではざ瘡様皮膚炎（17 例［43%］）及び下痢（12 例［30%］）であり、ペメトレキセド群では疲労（15 例［37%］）、貧血（12 例［29%］）、及び悪心（9 例［22%］）であった。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象はセルメチニブ群 10 例（25%）及びペメトレキセド群 11 例（27%）で報告された。CTCAE Grade 4 の有害事象はペメトレキセド群（5 例［12%］：好中球減少症［2 例］、高カルシウム血症、高血糖、及び骨髄異形成症候群［各 1 例］）がセルメチニブ群（1 例［3%］：呼吸困難）と比較して多かった。主な CTCAE Grade 3 以上の事象は、セルメチニブ群ではざ瘡様皮膚炎（4 例［10%］）、ペメトレキセド群では好中球減少症（4 例［10%］）、貧血（2 例［5%］）、疲労（2 例［5%］）、及び白血球減少症（2 例［5%］）であった。

試験終了（各患者の最終投与から 30 日以内と定義）までに合計 16 例（各投与群の 8 例［20%］）が死亡し、多くが病勢進行による死亡であった。各投与群 2 例［5%］には転帰死亡の有害事象が発現した。11 例（14%）に試験中又は最終投与から 30 日以内に重篤な有害事象が発現した（セルメチニブ群 4 例［10%］及びペメトレキセド群 7 例［17%］）であった。いずれかの投与群で複数の患者に発現した重篤な有害事象は、好中球減少症（ペメトレキセド群 2 例［5%］、このうち 1 例は 2 件の好中球減少症を発現した）であった。重篤な有害事象の発現例数及び種類はいずれの投与群でも進行性 NSCLC 患者集団の特徴を示すものであった。

セルメチニブ群 10 例（25%）及びペメトレキセド群 8 例（20%）に治験薬の減量、休薬、又は投与中止に至った有害事象が発現した。

セルメチニブを投与したときの臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.8.3　結論

- 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性に投与群間で偏りは認められなかった。多くの患者が 1 種類の NSCLC に対する前治療を受けていた。本集団は、広範な進行性 NSCLC 患者集団を代表するものであった。
- 病勢進行が認められた患者数に、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。
- PFS 又は治験担当医師の評価による BOR において、投与群間に差は認められなかった。
- セルメチニブの休薬／減量に至った有害事象の発現例数は少なかったことから、セルメチニブ遊離塩基を用いた懸濁液の忍容性が確認された。
- 本試験におけるセルメチニブの安全性及び忍容性は既知の安全性及び忍容性プロファイルと概ね一致していた。

2.7.6.2.9 海外第 I 相試験（D1532C00020 試験）

試験の課題	進行固形癌患者を対象に食後及び空腹時にセルメチニブを投与したときの影響を評価する非盲検、第 I 相試験
試験実施施設	オランダ及び英国の合計 5 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2008 年 7 月 [redacted] 日 最後の患者の試験完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2009 年 4 月 [redacted] 日

2.7.6.2.9.1 試験方法

目的及び評価基準

表 32 目的及び評価項目（D1532C00020 試験）

目的	評価項目
主要	
セルメチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価する。	セルメチニブを食後及び空腹時に投与したときの C_{max}、t_{max}、及び AUC
副次的	
セルメチニブの薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、λ_z、$t_{½}$、Vz/F、及び CL/F）及び N-脱メチル体（C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、λ_z、及び $t_{½}$）を検討する。	セルメチニブを食後及び空腹時に投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC、AUC_{0-t}、λ_z、及び $t_{½}$）を算出する。更に、セルメチニブの Vz/F 及び CL/F を算出する。
有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、BNP 又は NT-proBNP 及び尿検査、バイタルサイン及び体重、MUGA 又は心臓超音波検査、併用薬、心電図、酸素飽和度、胸部 X 線、眼科診察、身体所見、及び脳 MRI 検査の結果を指標に進行固形癌患者にセルメチニブを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、BNP 又は NT-proBNP 及び尿検査、バイタルサイン及び体重、MUGA 又は心臓超音波検査、併用薬、心電図、酸素飽和度、胸部 X 線、眼科診察、身体所見、及び脳 MRI 検査の結果

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、λ_z：消失速度定数、MRI：磁気共鳴画像法、MUGA：マルチゲートスキャン、NT-proBNP：N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vz/F：みかけの終末相分布容積

試験デザイン

本試験は、進行固形癌患者を対象にセルメチニブを投与したときのセルメチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価する多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験であった。

対象患者及び症例数

本試験には、18 歳以上の標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない固形癌患者を組み入れた。WHO 又は ECOG PS が 0～2 の患者を組み入れ、そのうち PS が 2 の場合、組入れ前 2 週間以内は状態が悪化せず安定している患者を適格とした。

本試験には、主要評価項目であるセルメチニブの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を適切に評価できる約 24 例を確保するよう、十分な数の患者を組み入れた。各投与順序に評価可能な患者 12 例を組み入れることにより、食事の影響の比の 90% CI の範囲（0.8～1.25）の評価に 90%の検出力を有していた。

治験薬、用量、及び投与方法

セルメチニブ 75 mg を含むカプセルを経口投与した。

投与期間

セルメチニブ 75 mg を含むカプセルを、Day 1 では食後に単回経口投与し、Day 8 では 10 時間以上の絶食後に単回経口投与した。又は、Day 1 に空腹時投与し、Day 8 に食後投与した。その後、Day 10 以降は空腹時に BID で反復経口投与した（延長投与期 B）。延長投与期 B では、セルメチニブ投与によるベネフィットが得られている場合は、病勢進行が確認されるまでセルメチニブを継続して投与した。

統計手法

本試験の主要目的である、進行固形癌患者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を評価するため、セルメチニブを食後及び空腹時に投与したときの薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、及び t_{max}）を比較した。セルメチニブの AUC 及び C_{max} は、投与条件（セルメチニブを食後又は空腹時に投与）を考慮し、共分散分析モデルを用いて解析した。必要に応じて各期の投与日、投与順序、及び投与順序内の患者の効果を因子に含めた。解析前に、AUC 及び C_{max} を対数変換した。セルメチニブの食後投与時と空腹投与時の幾何最小二乗平均値の比並びに対応する 90% CI 及び p 値を算出し、食事の影響を推定した。

C_{max} とともに t_{max} を評価することにより、セルメチニブの吸収速度に及ぼす食事の影響を検討した。各患者における t_{max} の差（食後投与 - 空腹時投与）で評価される食事の影響は、Wilcoxon の符号順位検定で検定され、食事の影響の中央値の Hodges-Lehmann 推定値を対応する 90% CI とともに算出した。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 34 例が組み入れられ、そのうち 31 例を投与期 A で食事の影響を検討するため、いずれかの投与順序（食後／空腹投与群 15 例又は空腹／食後投与群 16 例）に無作為に割り付けた。治験薬が投与された 30 例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含め、治験薬が投与されなかった空腹／食後投与群の 1 例を除外した。また、治験実施計画書からの逸脱が認められた 9 例を、主要評価項目の解析対象である PP 解析から除外した。投与期 A において、食後／空腹投与群の 2 例が空腹時投与期に試験を中止した。28 例が投与期 A を完了し、延長投与期 B に移行した。DCO 時点において、臨床的ベネフィットが得られていた 3 例は、治験薬を継続投与していた。

いずれの投与群においても、人口統計学的特性及びベースライン特性に概ね偏りは認められなかった。本試験に組み入れられた患者は、標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない進行固形癌患者を代表する集団であった。

2.7.6.2.9.2.2 薬物動態

セルメチニブを空腹時投与及び高脂肪食の食後に投与したときの薬物動態パラメータにより、セルメチニブの曝露量に対する食事の有意な影響が示された。セルメチニブ 75 mg を食後投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値は、空腹時に投与したときと比較して、それぞれ 62%及び 19%低下した（表 33）

表 33　食後投与及び空腹時投与したときの幾何最小二乗平均値、幾何最小二乗平均値の比、及び 90%信頼区間（PP 集団）（D1532C00020 試験）

AZD6244 PK Parameters	Treatment	n	Geometric LS Mean	Pairwise Comparison	
				Ratio of Fed/Fasted	90% CI
AUC (ng*h/mL)	Fed	21	4664.3		
	Fasted	19	5781.6	0.81	0.74,0.88
AUC_{0-t} (ng*h/mL)	Fed	21	4503.5		
	Fasted	21	5638.5	0.80	0.73,0.88
C_{max} (ng/mL)	Fed	21	556.8		
	Fasted	21	1450.1	0.38	0.29,0.50

Note: Results are based on mixed effect analysis of variance which allows for the effect of treatment and includes factors fitted for the effect of period, sequence, and patient within sequence.

Results from the analysis conducted on data from all patients where PK data was evaluable (evaluable for PK set), were very similar to those observed in the PP population.

Source：D1532C00020 試験の治験総括報告書 Table 9 から引用

t_{max} によりセルメチニブの吸収速度を検討した結果、セルメチニブ 75 mg を食後投与したときの t_{max} は約 3 時間遅延した（表 34）。

表 34　t_{max} の要約（PP 集団）（D1532C00020 試験）

AZD6244 PK Parameter	Treatment	n	Median	Wilcoxon Analysis		Hodges Lehmann Analysis	
				Median Difference	p-value	Median Difference	90% CI
t_{max} (h)	Fed	21	4.0				
	Fasted	21	1.08	2.46	<0.001	2.42	(1.77,3.03)

The difference for each patient was calculated as the time to maximum concentration in the fed state minus the fasted state, where both observations were non-missing. The difference for Patient i was to be referred to as d(i) where i=1 to n.

Source：D1532C00020 試験の治験総括報告書 Table 11 から引用

2.7.6.2.9.2.3 有効性

RECIST ガイドラインに基づいて腫瘍評価した 28 例のうち、2 例においてセルメチニブ BID で反復経口投与したときの BOR は PR と判定された（ORR：7.1%）。いずれも皮膚／軟部組織腫瘍（黒色腫）患者であり、DCO 時点で生存していた。また、4 例（14.3%）において BOR は SD と判定された。

2.7.6.2.9.2.4 安全性

延長投与期 B において、安全性解析対象集団の 30 例中 28 例にセルメチニブ 75 mg を BID で反復経口投与し、曝露期間の平均値は 58.7 日（中央値：52.0 日、範囲：7～229 日）であった。

- 本試験における有害事象の発現状況は、過去に実施したセルメチニブの単独投与試験と概ね一致していた。
- 30 例中 29 例（96.7%）に有害事象が発現し（有害事象が発現しなかった唯一の患者は、Day 1 に同意撤回により試験を中止）、有害事象の多くは反復投与時に発現した。重症度、因果関係、又は重篤性にかかわらず認められた主な有害事象は、悪心（18 例［60.0%］）、発疹（16 例［53.3%］）、下痢（14 例［46.7%］）、疲労（13 例［43.3%］）、便秘（11 例［36.7%］）、呼吸困難（10 例［33.3%］）、及び嘔吐（9 例［30.0%］）であった。多くの事象の重症度は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。
- 30 例中 27 例（90.0%）に治験薬との関連性ありと判断された有害事象が発現した。認められた主な有害事象は、発疹（16 例［53.3%］）、下痢（10 例［33.3%］）、悪心（8 例［26.7%］）、及び嘔吐（6 例［20.0%］）であった。
- 試験期間中、全体の 60%の患者に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現したが、このうち多くの事象が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。試験期間中、4 例に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 CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現した。
- 本試験では 1 例で死亡に至った有害事象が報告されたが、治験担当医師は有害事象に起因するものではなく、病勢進行による死亡と判断した。
- 重篤な有害事象が 12 例（40.0%）の患者に発現した。複数の患者に発現した重篤な有害事象は、嘔吐（3 例［10.0%］）及び便秘（2 例［6.7%］）であった。また、4 例（13.3%）に治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象が発現したが、複数の患者に発現した事象は認められなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象が 6 例（20.0%）の患者に発現したが、複数の患者に発現した事象は認められなかった。
- 過去に実施したセルメチニブの単独投与試験と概ね一致し、セルメチニブ投与期間中に血清中 ALT、AST、ALP、及びリンの平均値が上昇した。
  - 酵素（ALT、AST、及び ALP）の上昇の大部分は、病勢進行に先駆けて認められたが、基準値範囲内の上昇か、最大でも CTCAE の 1 グレードの上昇であった。
  - リンがわずかに上昇したが、基準値範囲内の変動であった。
- 過去に実施したセルメチニブの単独投与試験で認められたように、試験期間中に収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が認められ、最大の平均値の上昇は BID で反復経口投与開始 2 週目以降であった。

- 試験期間中、バイタルサインに顕著な変動は認められず、QTcF 延長及び酸素飽和度に一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

- セルメチニブを空腹時投与及び高脂肪食の食後に投与したときの薬物動態パラメータにおいて、セルメチニブの曝露量に対する食事の有意な影響が示された。セルメチニブ 75 mg を食後投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値は、空腹時に投与したときと比較して、それぞれ 62%及び 19%低下した。
- t_{max} によりセルメチニブの吸収速度を検討した結果、セルメチニブ 75 mg を食後投与したときの t_{max} は、空腹時に投与したときと比較して約 3 時間遅延した。セルメチニブを食後投与したとき、セルメチニブの C_{max} が低下し、t_{max} が遅延したことから、セルメチニブの吸収速度は食事の影響を受け、低下することが示された。
- セルメチニブに対する N-脱メチル体の相対曝露量は、食後投与及び空腹時投与で同様であった。
- 本試験におけるセルメチニブの安全性プロファイルは、最新の安全性プロファイルと概ね一致しており、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。進行癌患者に対して、セルメチニブは管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

2.7.6.2.10 国内第 I 相試験（D1532C00067 試験）

試験の課題	日本人進行固形癌患者を対象にセルメチニブを単独投与したとき及び日本人局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（IIIB/IV 期）に二次治療としてセルメチニブ及びドセタキセルを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、第 I 相試験
試験実施施設	日本の 3 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2012 年 6 月 [redacted] 日 最後の患者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2015 年 4 月 [redacted] 日

2.7.6.2.10.1 試験方法

目的及び評価基準

表 35 目的及び評価項目（D1532C00067 試験）

目的		評価項目
主要	併用投与期：日本人 NSCLC 患者を対象に二次治療としてセルメチニブをドセタキセル（21 日間サイクルの Day 1 に投与）と併用経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。	有害事象（重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象を含む）、臨床検査値（血液生化学検査値、血液学的検査値、及び尿検査値）、身体所見、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性評価の結果（妊娠検査［必要に応じて］、心臓超音波検査／MUGA、トロポニン I、及び眼科診察）
	単独投与期：日本人進行固形癌患者を対象にセルメチニブを単独経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。	
副次的	併用投与期：セルメチニブをドセタキセルと併用経口投与したときの体内動態を検討する。	薬物動態パラメータ： Cycle 0 Day 1：セルメチニブ及び代謝物の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、AUC、$t_{½}$、及びセルメチニブの CL/F Cycle 1 Day 1：セルメチニブ、代謝物、及びドセタキセルの C_{max}、t_{max}、及び AUC_{0-12} Cycle 1 Day 8：セルメチニブ及び代謝物の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-12}、及び Rac
	単独投与期：セルメチニブを単独経口投与したときの体内動態を検討する。	
探索的	併用投与期：日本人患者を対象にドセタキセル（21 日間サイクルの Day 1 に投与）と併用投与する今後のセルメチニブの臨床試験における推奨用量を検討する。	パート A 期間中に安全性レビュー委員会で決定
	単独投与期：日本人患者を対象とした今後のセルメチニブの臨床試験における推奨用量を検討する。	用量群 1 終了後に安全性レビュー委員会で決定

表 35　　目的及び評価項目（D1532C00067 試験）

目的		評価項目
探索的	併用投与期：日本人 NSCLC 患者を対象に二次治療としてセルメチニブをドセタキセルと併用経口投与したときの治験担当医師が RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて評価した ORR によって抗腫瘍効果を予備検討する。	病勢進行の前に CR 又は PR と判定された患者の割合
	単独投与期：日本人進行固形癌患者を対象にセルメチニブを単独経口投与したときの治験担当医師が RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて評価した ORR によって抗腫瘍効果を予備検討する。	

AUC：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、$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、CR：完全奏効、MUGA：マルチゲートスキャン、NSCLC：非小細胞肺癌、ORR：客観的奏効率、PR：部分奏効、Rac：累積係数、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

試験デザイン

本試験は、日本人進行固形癌患者にセルメチニブを単独経口投与したとき及び日本人進行 NSCLC 患者に二次治療としてセルメチニブをドセタキセル（21 日間サイクルの Day 1 に静脈内投与）と併用経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討する非盲検、用量設定、第 I 相試験であった。併用投与期は、併用投与の用量設定期（パート A）及び任意の規模拡大期（パート B）で構成された。なお、パート B で治験薬が投与された患者はいなかった。単独投与期のセルメチニブの開始用量はパート A の結果より、25 mg とした。

併用投与期及び単独投与期において、セルメチニブを単回投与する Day 1 から反復投与（併用投与期ではドセタキセルとの併用投与）の初回投与日の前日までの単回投与期を Cycle 0 と定義した。Cycle 1 は 21 日間であった。患者は、Cycle 0 の Day 1（Visit 2）に入院し、Cycle 2 の Day 1（Visit 9）に退院した。

対象患者及び症例数

併用投与期では、組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断され、標準的な一次治療を受けたにもかかわらず病勢が進行し、ドセタキセル療法の対象となる日本人成人患者を対象とした。二次治療でドセタキセル療法の対象となる日本人 NSCLC 患者約 24 例を組み入れる計画であった。

単独投与期では、標準治療が奏効しない又は標準治療が存在しない日本人進行固形癌患者約 12 例を組み入れる計画であった。

治験薬、用量、及び投与方法

25 mg に相当するセルメチニブ遊離塩基を含有するカプセル（白色カプセル及び青色カプセル）はアストラゼネカ社で製造された。ドセタキセルは市販品を使用した。

併用投与期では、用量群 1 におけるセルメチニブの開始用量を 75 mg（3 × 25 mg カプセル）とし、Day 1（Cycle 0）の朝に単回経口投与した後、3 日間以上休薬した。その後、セルメチニブ 75 mg の BID で反復経口投与をドセタキセル（各 21 日間サイクルの Day 1 に 60 mg/m^2 を静脈内投与）と併用した。試験実施施設の手順に従って、前処理を行うこととした。

単独投与期では、用量群 1 におけるセルメチニブの開始用量を 25 mg（1 × 25 mg カプセル）とし、Day 1 の朝に単回経口投与した後、3 日間以上休薬した。その後、セルメチニブを BID で反復経口投与（25 mg を朝夕投与）した。

併用投与期及び単独投与期の用量群 2 以降の用量は、先行する用量群の結果に基づき、安全性レビュー委員会で決定した。

投与期間

併用投与期では、患者に重大な毒性又は病勢進行が認められない場合、ドセタキセルを最大 6 サイクル投与した。また、忍容できない毒性が認められず、投与によるベネフィットが得られている場合は、病勢進行が確認されるまでセルメチニブをドセタキセルと継続して併用投与した。

単独投与期では、忍容できない毒性が認められず、投与によるベネフィットが得られている場合は、病勢進行が確認されるまでセルメチニブを継続して投与した。

統計手法

有害事象、バイタルサイン、及びその他の安全性評価項目は記述統計量を用いて要約した。セルメチニブ、代謝物、及びドセタキセルの血漿中濃度は適切な生体試料中薬物濃度分析法で測定した。セルメチニブを単回投与又は反復投与したときのセルメチニブ及び代謝物の薬物動態パラメータの一覧表及び要約表を作成した。セルメチニブ単回投与後及び定常状態の薬物動態データを図示した。ベースライン時に測定可能病変を有する患者及び測定可能病変を有さない患者別に、用量群ごとに抗腫瘍効果の一覧表及び要約表を作成した。

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1 患者の内訳及び人口統計学的特性

33 例の患者が組み入れられ、適格性が確認された 25 例全例（併用投与期 8 例及び単独投与期 17 例）に 1 回以上セルメチニブを投与し、そのうち 8 例（32.0%）に 1 回以上ドセタキセルを併用投与した。

DCO 時点で、24 例（96.0%）がセルメチニブの投与を中止し、1 例（4.0%）が投与を継続していた。投与中止の理由は、病勢進行が最も多く 18 例（72.0%）、その他の理由は、有害事象の発現及び同意撤回が各 3 例（12.0%）であった。なお、いずれの用量群においても、投与中止した患者数及び投与中止理由は同様であった。

DCO 時点で、23 例（92.0%）が試験を中止し、2 例（8.0%）が試験を継続していた。試験中止の理由は、病勢進行が最も多く 17 例（68.0%）、その他の理由は、同意撤回が 4 例（16.0%）及び有害事象の発現が 2 例（8.0%）であった。

<u>併用投与期</u>

用量設定期（パート A）では、セルメチニブ 2 用量との併用投与を検討した。用量群 1 ではセルメチニブ 75 mg 及びドセタキセル 60 mg/m^2、用量群 2 ではセルメチニブ 25 mg 及びドセタキセル 60 mg/m^2 を投与した。

用量群 1 に組み入れられた患者のうち 2 例に DLT として CTCAE Grade 3 の発熱性好中球減少症が 3 件発現したため、安全性レビュー委員会は用量群 2 ではより低用量のセルメチニブをドセタキセルと併用投与することに決定した。8 例全例が併用投与期間中にセルメチニブ及びドセタキセルの投与を中止し、主な中止理由は病勢進行であった（5 例［62.5%］）。パート A のデータに基づいて、単独投与期ではセルメチニブ 25 mg を投与したが、規模拡大期（パート B）に移行した患者はいなかった。全ての患者において抗腫瘍効果の評価が可能であった。

併用投与期の患者の年齢の平均値は 57.1 歳（範囲：32～70 歳）であり、多くが男性であった（各用量群の 75.0%）。全例が日本人で、BMI の平均値は 21.4 kg/m^2（範囲：19～25 kg/m^2）であり、半数は非喫煙者、半数は元喫煙者であった。また、多くの患者（62.5%）で WHO PS は 0 であった。

併用投与期の全例が過去に化学療法及び放射線療法を受けたことがあり、免疫療法及びホルモン療法を受けたことがある患者はいなかった。用量群 2 の 1 例では過去に化学療法を 3 コース以上受けていたが、その他の患者はいずれも化学療法を 1 コース受けていた。

全体で 75%の患者が IV 期の NSCLC であり、全ての患者で原発巣は肺であった。多くの患者では、腫瘍のグレード評価が不可能（62.5%以上）であった。腫瘍のほとんどは腺癌であり、転移性であった。

単独投与期

単独投与期では、17 例にセルメチニブを投与し、そのうち 4 例に開始用量の 25 mg（用量群 1）、6 例に 50 mg（用量群 2）、及び 7 例に 75 mg（用量群 3）を投与した。17 例のうち 1 例以外はセルメチニブの投与を中止し、主な中止理由は病勢進行であった（13 例［76.5%］）。用量群 1 の 1 例は DCO 時点でセルメチニブの投与を継続していた。合計 14 例で抗腫瘍効果の評価が可能であったが、3 例はベースライン時に腫瘍の評価を実施しなかった。

単独投与期の患者の年齢の平均値は 62.8 歳（範囲：42～88 歳）であり、多くが男性であった（58.8%）。全例が日本人で、BMI の平均値は 21.1 kg/m^2（範囲：16～28 kg/m^2）であり、64.7%の患者は元喫煙者、35.3%の患者は非喫煙者であった。また、WHO PS は 52.9%の患者で 1、47.1%の患者で 0 であった。

単独投与期の全例が過去に放射線療法を受けたことがあり、ほとんどの患者（94.1%）が化学療法を受けていた。免疫療法及びホルモン療法を受けたことがある患者は各 1 例であった。全体で、半数以上の患者（52.9%）が 3 コース以上の化学療法を受け、平均値は 4.2 コースであった。

全体で 50%以上の患者が IV 期の NSCLC であり、多く（64.7%）は原発巣が肺であった。多くの患者では、腫瘍のグレード評価は不可能（47.1%）又は低分化型（29.4%）であった。腫瘍の多くは腺癌（52.9%）であり、転移性（76.5%）であった。

2.7.6.2.10.2.2　薬物動態

セルメチニブ 25～75 mg を単回投与及び BID で反復経口投与したとき、セルメチニブは速やかに吸収され、t_{max} は 1～2 時間であった。血漿中セルメチニブ濃度は C_{max} 到達後、二相性の消失を示し、$t_{½}$は約 10 時間であった。Rac（Cycle 1 Day 8 の $AUC_{0\text{-}12}$ の Cycle 1 Day 1 の $AUC_{0\text{-}12}$ に対する比）は各用量群で 1.6～1.8 であり、これは単回投与したときの $t_{½}$からの予測値と概ね一致していた。セルメチニブ 75 mg を投与したときのセルメチニブの曝露量は、50 mg を投与したときと比較して用量比以上に上昇したが、セルメチニブの曝露量に個体内変動が大きく、併用投与期と単独投与期で異なるカプセルを使用したことから、用量比例性を結論付けるのは困難であった。

セルメチニブ 25～75 mg を投与したときの N-脱メチル体の t_{max} は 1.2～2 時間であり、N-脱メチル体は速やかに検出された。なお、N-脱メチル体の曝露量は未変化体の 10%未満であった。

セルメチニブ 75 mg にドセタキセル 60 mg/m^2 を併用投与したとき、セルメチニブ及び N-脱メチル体の体内動態に影響を及ぼさなかった。ドセタキセルの薬物動態パラメータは報告されているものと同程度であったことから、セルメチニブの併用投与はドセタキセルの体内動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.6.2.10.2.3　有効性

併用投与期で評価した 8 例及び単独投与期で評価した 14 例のうち、CR 又は PR と判定された患者は認められなかった。併用投与期において、4 例（50.0%）では BOR として SD が 6 週間以上継続し、3 例（37.5%）では RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて PD と判定された。単独投与期において、5 例（35.7%）では BOR として SD が 6 週間以上継続し、8 例（57.1%）では RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて PD と判定された。

併用投与期の用量群 1 及び 2 では、標的病変のベースラインからの最良変化率の中央値はそれぞれ-10.00%及び-16.70%であった。標的病変の腫瘍サイズのベースラインからの減少は用量群 1 及び 2 の 50%の患者で認められ、各用量群の 50%の患者で標的病変が 10%超減少した。

単独投与期の用量群 1、2、及び 3 では、標的病変のベースラインからの最良変化率の中央値はそれぞれ 5.35%、25.10%、及び-1.45%であった。標的病変の腫瘍サイズのベースラインからの減少は用量群 1、2、及び 3 のそれぞれ 50%、40%、及び 57%の患者で認められ、標的病変が 10%超減少した患者は認められなかった。

2.7.6.2.10.2.4　安全性

併用投与期の 8 例及び単独投与期の 17 例全ての患者に有害事象が発現し、CTCAE Grade 3 以上の有害事象が併用投与期の 8 例全例及び単独投与期の 17 例中 7 例（41.2%）に発現した。

本試験では 2 例が死亡したが、いずれも治験担当医師は有害事象に起因するものではないと判断した（治験担当医師はいずれも原疾患による死亡と判断した）。

併用投与期では重篤な有害事象は発現しなかったが、単独投与期では、17 例中 4 例（23.5%）に 5 件の重篤な有害事象が発現した（用量群 1 及び 2 で各 1 例、用量群 3 で 2 例）。報告された重篤な有害事象は、上腕骨骨折、肺臓炎、腸炎、間質性肺疾患、及び細菌性肺炎が各 1 件であった。全ての事象が CTCAE Grade 3 であり、上腕骨骨折以外の事象は、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。いずれの重篤な有害事象も入院を伴うものであった。

併用投与期では、8 例中 2 例（25.0%）に各 2 件のセルメチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。CTCAE Grade 2 の悪心、CTCAE Grade 2 の嘔吐、CTCAE Grade 3 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び CTCAE Grade 3 の口腔咽頭痛が発現し、いずれの事象も治験担当医師によりセルメチニブ及びドセタキセルとの関連性ありと判断された。単独投与期では、17 例中 2 例（11.8%）に各 1 件のセルメチニブの投与中止に至った有害事象が発現した。CTCAE Grade 3 の肺臓炎及び CTCAE Grade 3 の腸炎が発現し、いずれの事象も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。

併用投与期で 8 例中 4 例（50.0%）及び単独投与期で 17 例中 1 例（5.9%）にその他の重要な有害事象が発現し、単独投与期 1 例以外が治験担当医師によりセルメチニブ及びドセタキセルとの関連性ありと判断された。併用投与期では、用量群 1 で CTCAE Grade 3 の発熱性好中球減少症が 3 例、CTCAE Grade 3 の口腔咽頭痛が 2 例、並びに CTCAE Grade 3 の咽頭炎及び CTCAE Grade 3

の口内炎が各 1 例に発現した。用量群 2 では、CTCAE Grade 3 の発熱性好中球減少症及び CTCAE Grade 3 の口内炎が各 1 例に発現した。単回投与期では、CTCAE Grade 3 の間質性肺疾患が 1 例に発現した。

併用投与期では、因果関係に関係なく、器官別大分類別の胃腸障害に属する有害事象が最も多く 8 例中 8 例（100%）に発現し、血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害、及び臨床検査に属する有害事象が各 7 例（87.5%）に発現した。主な有害事象（50%超の患者に発現）は嘔吐（6 例［75.0%］）、次いで、食欲減退、下痢、悪心、口内炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び白血球数減少が各 5 例（62.5%）であった。併用投与期では全ての患者で、治験担当医師によりセルメチニブ及びドセタキセルとの関連性ありと判断された有害事象が発現した。

単独投与期では、因果関係に関係なく、器官別大分類別の胃腸障害に属する有害事象が最も多く 17 例中 14 例（82.4%）に発現し、皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が 13 例（76.5%）、及び一般・全身障害および投与部位の状態が 11 例（64.7%）に発現した。50%超の患者に発現した有害事象は、ざ瘡様皮膚炎（9 例［52.9%］）のみであった。

血液生化学検査では、ALT、AST、及び ALP の平均値の上昇がセルメチニブ単独投与開始後の数週間以内に発現した。併用投与期では ALT、AST、及び GGT が上昇したが、症例数が少ないため解釈は困難であった。

肝臓、腎臓、又は心臓の機能に臨床的に重要な変動又は傾向は認められなかった。

本試験では、セルメチニブ 75 mg を併用投与したときに DLT として発熱性好中球減少症が 3 件発現したため、忍容性が確認されなかった。欧米人を対象とした過去の試験では、発熱性好中球減少症のリスク軽減のために GCSF が予防投与された。ただし、実施中の試験では GCSF の予防投与は実施されていない。本試験では、セルメチニブ 25 mg の忍容性が確認されたが、併用投与時の MTD は確認できなかった。

併用投与期で DLT が発現したため、ドセタキセルとの併用投与の検討を中止し、MTD 未満の用量で開始したセルメチニブ単独投与の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討した。

2.7.6.2.10.3　結論

- セルメチニブの併用投与及び単独投与において MTD は確認できなかった。
- 併用投与期では、セルメチニブ 25 mg の BID 反復経口投与の忍容性は確認されたが、75 mg の BID 反復経口投与の忍容性は確認されなかった。単独投与期では、セルメチニブ 75 mg の忍容性は確認された。
- セルメチニブを単回投与及び BID で反復経口投与したとき、速やかに吸収され、二相性の消失を示し、$t_{1/2}$は約 10 時間であった。
- セルメチニブを BID で反復経口投与したときの Rac は単回投与したときの $t_{1/2}$からの予測値と概ね一致していた。
- N-脱メチル体は速やかに検出されたが、曝露量は未変化体の 10%未満であった。
- セルメチニブ 75 mg とドセタキセル 60 mg/m^2 に薬物動態学的相互作用は認められなかった。

2.7.6.2.11 海外第 III 相試験（D1344C00001［SUMIT］試験）

試験の課題	一次全身療法が適応となる転移性ブドウ膜黒色腫患者を対象にセルメチニブ及びダカルバジン併用投与時の有効性をプラセボ及びダカルバジン併用投与時と比較する無作為化、二重盲検試験
試験実施施設	フランス、英国、オランダ、ベルギー、米国、ドイツ、フィンランド、チェコ共和国、カナダ、スペイン、及びイスラエルの合計 29 施設で実施された。
試験期間	最初の患者の組入れ日：2014 年 4 月 [redacted] 日 最後の患者の最終来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 DCO：2015 年 5 月 [redacted] 日

2.7.6.2.11.1 試験方法

目的及び評価基準

表 36 目的及び評価項目（D1344C00001 試験）

目的			評価項目
主要	有効性	PFS を指標にセルメチニブ／ダカルバジン併用群の有効性をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。	PFS：無作為化から、BICR により RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて客観的な病勢進行と判定又は死亡（死因は問わない）までの期間
副次的	有効性	ORR を指標にセルメチニブ／ダカルバジン併用群の有効性をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。	客観的奏効が認められた患者の割合（試験期間中、PD 又は DCO 以前に CR 又は PR と判定）。BICR 及び個別の試験実施施設による判定を用いて算出した。
副次的	有効性	DoR を指標にセルメチニブ／ダカルバジン併用群の有効性をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。	初めて腫瘍縮小効果が認められた日から病勢進行と判定された日（BICR 及び個別の試験実施施設による判定を用いて算出）又は死亡までの期間
副次的	有効性	セルメチニブ／ダカルバジン併用群における OS を、プラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。	無作為化から、死因を問わない死亡までの期間
副次的	有効性	Week 6 の腫瘍サイズを指標にセルメチニブ／ダカルバジン併用群の有効性をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。	Week 6 における RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて、BICR 又は個別に試験実施施設で測定した腫瘍サイズの変化
副次的	安全性	セルメチニブ／ダカルバジン併用群の安全性及び忍容性をプラセボ／ダカルバジン併用群と比較する。	有害事象、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、心電図、LVEF、及び眼科診察
探索的	患者報告アウトカム	EORTC-QLQC30 v3.0 を用いて、セルメチニブ／ダカルバジン併用群及びプラセボ／ダカルバジン併用群における症状及び HRQoL を探索する。	EORTC-QLQC30 v3.0 質問票（活動性尺度、症状、及び総括的な QoL を網羅する 9 つの複数項目の尺度）を用いて症状及び HRQoL を評価する。

BICR：盲検下独立中央判定、CR：完全奏効、DCO：データカットオフ、DoR：奏効期間、EORTC-QLQC30 v3.0：European Organization for Research and Treatment of Cancer 30 Item Core Quality of Life Questionnaire Version 3.0、HRQoL：健康関連 QoL、LVEF：左室駆出率 ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PD：病勢進行、PFS：無増悪生存期間、PR：部分奏効、QoL：生活の質、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

試験デザイン

本試験は、転移性ブドウ膜黒色腫の全身療法を受けたことがない成人（18 歳以上）転移性ブドウ膜黒色腫患者を対象とした、国際共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった。適格性が確認された患者を 3：1 の比率でセルメチニブ 75 mg 又はプラセボに無作為に割り付け、BID で反復経口投与した。いずれの投与群においても、各 21 日間サイクルの Day 1 にダカルバジン 1,000 mg/m^2 を静脈内投与した。なお、無作為化時の肝転移の有無で層別化した。

BICR により客観的な病勢進行と判定されるまで、忍容できない毒性が発現するまで、又は他の中止基準に抵触するまで治験薬投与を継続した。BICR により客観的な病勢進行と判定された場合、当該患者を開鍵し、当該患者はセルメチニブ（単独投与又はダカルバジンとの併用投与）の非盲検投与又は試験実施施設における代替療法のいずれかを選択できた。

本試験の主要評価項目を BICR による PFS とした。腫瘍縮小効果は、RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて MRI 又は CT を用いて評価した。主要評価項目の評価のため、スクリーニング検査時、Week 6、及び客観的な病勢進行と判定されるまで又は DCO まで 6 週ごとに MRI 又は CT を実施し、腫瘍病変を評価した（可能な限り試験期間中は同じ評価方法を用いた）。最低 93 件の PFS イベントが発生し、かつ BICR による PFS イベントが発生していない全ての患者で 14 週間以上の追跡調査期間が終了した時点で、主要評価項目の解析を実施した。

対象患者及び症例数

本試験では、転移性ブドウ膜黒色腫及び組織学的又は細胞学的に黒色腫と診断された 18 歳以上の成人患者を対象とした。過去に全身抗癌療法を受けたことがある患者は除外した。

目標症例数は、主要評価項目である PFS の解析に必要なイベント数に基づいて設定した。PFS の真の HR が 0.46 であった場合、検出力を 90%担保し、両側有意水準 5%で PFS に統計学的有意差を示すために必要な最小の PFS イベント数は 93 件であった。比例ハザード及び指数分布を仮定したとき、当該 PFS の HR は PFS の中央値がダカルバジンの推定値 1.8 カ月に対し 2.1 カ月の延長に相当する。病勢進行リスクが 54%低下したとき、臨床的に意義があるとみなされる。93 件の PFS イベントにより、両側 5%の有意水準で統計学的有意差が認められるための PFS の HR の最低値は 0.63 である。

PFS イベントが 93 件以上発現するには、約 128 例の患者を各群に無作為に割り付ける（セルメチニブ／ダカルバジン併用群 96 例及びプラセボ／ダカルバジン併用群 32 例）必要があった。

治験薬、用量、及び投与方法

セルメチニブ 25 mg を含むカプセルを経口投与した。対照薬として、プラセボのカプセルを経口投与した。患者は、無作為にセルメチニブ及びダカルバジン併用投与群、又はプラセボ及びダカルバジン併用投与群に割り付けられた。セルメチニブ 75 mg（3×25 mg）又はプラセボを空腹時に BID で反復経口投与した。ダカルバジン 1,000 mg/m^2 を各 21 日間サイクルの Day 1 に 60 分以上かけて静脈内投与した。

投与期間

BICR により RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて客観的な病勢進行と判定されるまで、忍容できない毒性が発現するまで、又は他の中止基準に抵触するまでセルメチニブ／プラセボを継続投与した。

ダカルバジン投与を 8 サイクル終了した患者では、セルメチニブ／プラセボを BICR により RECIST ガイドライン v1.1 に基づいて客観的な病勢進行と判定されるまで継続投与した。治験担当医師が有効と判断し、試験実施施設の慣行に反しない場合はダカルバジンの投与を継続してもよいこととした。

BICR により客観的な病勢進行と判定された場合、非盲検下でセルメチニブ単独投与、セルメチニブ及びダカルバジンの併用投与、又は試験実施施設における代替療法のいずれかを選択できた。

統計手法

本試験の主要評価項目を ITT の原則に基づき、FAS を対象に、BICR による RECIST ガイドライン v1.1 に基づいた PFS とした。PFS イベントが最低 93 件発現し、かつ BICR による PFS イベントが発現していない全ての患者を無作為に割り付けた後、約 14 週間以上の追跡調査期間が終了した時点で、PFS の解析を実施した。有効性の主要評価項目の解析には、発現日が同日の場合の処理に Breslow 法を用いた層別 log-rank 検定を使用した。層別因子は、無作為化時の肝転移の有無とした。セルメチニブの有効性は、HR 及び対応する 95% CI、並びに両側 p 値で推定した。HR 及び対応する CI は log-rank 検定で推定した。

副次的評価項目を OS、ORR、DoR、及び Week 6 における腫瘍サイズの変化とした。ORR 及び OS は、全体の有意水準における第一種過誤を強く制御するリサイクリングストラテージを用いた多重検定法で検定した。

OS は、PFS と同じく、層別 log-rank 検定を用いて、主要評価項目解析時に検定した。客観的奏効が認められた患者が少数であったため、ORR は mid-p values を用いた Fisher の直接確率検定で検定した。Week 6 における標的病変の腫瘍サイズの変化は、ベースライン時の腫瘍サイズの自然対数値、肝転移の有無、ベースライン時のスキャンから無作為化までの期間を共変量とし、Week 6／ベースラインの自然対数値を共分散分析により分析した。PFS 及び OS は Kaplan-Meier 曲線を作成した。

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、LVEF（心臓超音波検査又は MUGA）、身体所見、及び眼科診察に基づいて、セルメチニブの安全性及び忍容性を評価した。

2.7.6.2.11.2　試験成績

2.7.6.2.11.2.1　患者の内訳及び人口統計学的特性

全体で 129 例を無作為に割り付け、二重盲検期に治験薬を投与した（セルメチニブ／ダカルバジン併用群 97 例及びプラセボ／ダカルバジン併用群 32 例）。二重盲検期における治験薬投与中止理由は病勢進行が最も多く、病勢進行により、74.4%の患者が二重盲検期のセルメチニブ又はプラセボ投与を中止し、69.8%の患者が二重盲検期のダカルバジンの投与を中止した。BICR による病勢進行判定の後、非盲検期に、23 例に対しセルメチニブを単独投与又はセルメチニブ及びダカルバジンを併用投与した。DCO 時点で、20 例（15.5%）が二重盲検投与、4 例（3.1%）が非盲検投与を受けていた。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、本試験の対象となる患者集団を代表していた。女性患者の割合がセルメチニブ／ダカルバジン併用群（43.3%）と比較して、プラセボ／ダカルバジン併用群（59.4%）で高かったが、その他に投与群間で偏りは認められなかった。

2.7.6.2.11.2.2 有効性

主要評価項目である BICR による PFS について、PFS イベントがセルメチニブ／ダカルバジン併用群の 82 例（84.5%）、プラセボ／ダカルバジン併用群の 24 例（75.0%）に認められ、PFS の HR は 0.78（95% CI：0.48, 1.27）で、両側 p 値は 0.3195 であり、セルメチニブ／ダカルバジン併用群に有意なベネフィットは認められなかった。推定 PFS の中央値は、セルメチニブ／ダカルバジン併用群で 2.8 カ月及びプラセボ／ダカルバジン併用群で 1.8 カ月であった。

PFS の感度分析結果は主要評価項目の解析結果と概ね一致していたが、試験実施施設による PFS 評価に基づく確認バイアス解析において、セルメチニブ／ダカルバジン併用群ではプラセボ／ダカルバジン併用群と比較して PFS が延長した（HR：0.49、95% CI：0.28, 0.84）。PFS のサブグループ解析で交互作用を検討した結果、統計学的有意差が認められた（p=0.0456）。特に、ECOG PS で差が認められ、患者数が少ないものの ECOG PS が 1 の患者（HR：0.28、95% CI：0.13, 0.69）では ECOG PS が 0 の患者（HR：1.05、95% CI：0.62, 1.88）と比較して顕著な効果が認められた。その他のサブグループ解析では、PFS の感度分析結果は主要評価項目の解析結果と概ね一致していた。

副次的評価項目である OS、ORR、及び Week 6 における腫瘍サイズの変化の解析において、いずれも投与群間で統計学的有意差は認められなかった。log-rank 検定で OS を検定した結果、HR は 0.75（95% CI：0.39, 1.46、p=0.4011）であった。

ORR はセルメチニブ／ダカルバジン併用群とプラセボ／ダカルバジン併用群で同様であった（3 例及び 0 例、p=0.3628）。セルメチニブ／ダカルバジン併用群で BICR により PR と判定された患者 3 例の PR の期間は、それぞれ 43 日間、56 日間、及び 146 日間であった。PFS 及び ORR と概ね一致し、いずれの投与群においても Week 6 における標的病変の腫瘍サイズはベースラインと比較して増大した（Week 6 における倍率変化の幾何平均値はセルメチニブ／ダカルバジン併用群で 1.06 及びプラセボ／ダカルバジン併用群で 1.16 であり、投与群間の幾何最小二乗平均値の比は 0.94［95% CI：0.88, 1.02、p=0.1284］）であった。

2.7.6.2.11.2.3 安全性

二重盲検期における治験薬の曝露期間の平均値は、セルメチニブ／ダカルバジン併用群で 113.9 日間、プラセボ／ダカルバジン併用群で 94.4 日間であった。

無作為に割り付けられ、二重盲検期に治験薬が投与されたセルメチニブ／ダカルバジン併用群 97 例及びプラセボ／ダカルバジン併用群 32 例の合計 129 例全例に有害事象が発現した。いずれの投与群においても主な有害事象の重症度は軽度又は中等度（CTCAE Grade 1 又は Grade 2）であった。発現割合が 10%以上の有害事象で、セルメチニブ／ダカルバジン併用群でプラセボ／ダカルバジン併用群と比較して発現割合が 15%以上高かった事象は、悪心（61.9%及び 18.8%）、発疹（56.7%及び 6.3%）、下痢（44.3%及び 21.9%）、末梢性浮腫（43.3%及び 6.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（37.1%及び 6.3%）、ざ瘡様皮膚炎（30.9%及び 3.1%）、及び高血圧（18.6%及び 3.1%）であった。

二重盲検期において、セルメチニブ／ダカルバジン併用群の 97 例中 61 例（62.9%）及びプラセボ／ダカルバジン併用群の 32 例中 17 例（53.1%）の患者に CTCAE Grade 3 以上の有害事象が発現した。CTCAE Grade 3 以上の有害事象として、セルメチニブ／ダカルバジン併用群では、血

液学的検査値、血液生化学検査値及び血圧の変動が最も多く発現し、事象別では好中球減少症 19 例（19.6%）、血小板減少症 12 例（12.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 10 例（10.3%）、高血圧 8 例（8.2%）が多く発現した。プラセボ／ダカルバジン併用群では、血液学的検査値の変動が最も多く発現し、事象別では好中球減少症 10 例（31.3%）が最も多く発現した。

二重盲検期において、セルメチニブ／ダカルバジン併用群の 97 例全例及びプラセボ／ダカルバジン併用群の 32 例中 24 例（75.0%）にセルメチニブ又はプラセボとの関連性ありと判断された有害事象が発現した。セルメチニブ／ダカルバジン併用群で多くの患者に発現した事象は、発疹 54 例（55.7%）、悪心 49 例（50.5%）、末梢性浮腫 35 例（36.1%）、下痢 33 例（34.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 32 例（33.0%）、及びざ瘡様皮膚炎 30 例（30.9%）であり、いずれもプラセボ／ダカルバジン併用群と比較して発現割合が 15%以上高かった。

試験期間中に死亡した 48 例中 47 例は原疾患の病勢進行によるものであった。セルメチニブ／ダカルバジン併用群の 1 例に、二重盲検期に死亡に至った重篤な有害事象として心不全が発現したが、治験担当医師により治験薬との関連性はないと判断された。

二重盲検期において、セルメチニブ／ダカルバジン併用群の 97 例中 20 例（20.6%）及びプラセボ／ダカルバジン併用群の 32 例中 2 例（6.3%）に重篤な有害事象が発現した。セルメチニブ／ダカルバジン併用群では、器官別大分類別の感染症および寄生虫症、及び一般・全身障害および投与部位の状態に属する事象が最も多く各 5 例（5.2%）に発現し、血液およびリンパ系障害に属する事象が 3 例（3.1%）に発現した。複数の患者に発現した重篤な有害事象は、尿路感染及び発熱（各 2 例、2.1%）であった。

二重盲検期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、セルメチニブ／ダカルバジン併用群とプラセボ／ダカルバジン併用群において、セルメチニブ／プラセボ投与が中止された患者はそれぞれ 97 例中 6 例（6.2%）及び 32 例中 1 例（3.1%）であり、セルメチニブ／ダカルバジン併用群で複数の患者に発現した事象は、網膜静脈閉塞（2 例［2.1%］）であった。また、セルメチニブ／ダカルバジン併用群とプラセボ／ダカルバジン併用群において、ダカルバジン投与が中止された患者はそれぞれ 7.2%及び 6.3%であった。

最も多く発現した視覚関連の有害事象は霧視であり、セルメチニブ／ダカルバジン併用群で 97 例中 10 例（10.3%）、プラセボ／ダカルバジン併用群で 32 例中 1 例（3.1%）に発現した。その他の視覚関連の有害事象はいずれもセルメチニブ／ダカルバジン併用群の 1 例又は 2 例のみに発現した。

血液学的検査値及び血液生化学検査値のベースラインからの変化はいずれも軽度又は中等度（CTCAE Grade 1 又は Grade 2）であった。血液学的検査値の変動により治験薬投与を中止した患者は認められなかったが、2 例が血液生化学検査値の変動により治験薬投与を中止した。本試験では、Hy’s Law 基準に該当する患者はいなかった。

セルメチニブ／ダカルバジン併用群では 80.7%で総 CPK がベースライン時より上昇し、プラセボ／ダカルバジン併用群の 10.7%と比較して高い割合であった。二重盲検期に総 CPK が上昇（ベースライン値の 150%超かつ基準値上限を上回って逸脱）したほとんどの患者では、全ての CPK の検査時点（セルメチニブ／ダカルバジン併用群で 94.5%、プラセボ／ダカルバジン併用群で 100%）で CPK-MB 及び CPK-BB 分画は基準値範囲内であったことから、総 CPK が上昇した患者のほとんどは CPK-MM による変動と考えられた。このことから、総 CPK の上昇は一般的に筋肉由来であることが示唆された。

非盲検期における安全性及び忍容性のデータ（臨床概要 2.7.4.1.1.7 項を参照）は、二重盲検期のデータと概ね一致していた。

2.7.6.2.11.3　結論

- 転移性ブドウ膜黒色腫患者において、PFS を指標として、セルメチニブ／ダカルバジン併用投与はプラセボ／ダカルバジン併用投与と比較して、統計学的に有意又は臨床的に意義のあるベネフィットは認められなかった。
- 転移性ブドウ膜黒色腫患者を対象にセルメチニブ／ダカルバジン併用投与の忍容性が確認され、安全性の所見は当該併用投与した薬剤で既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

2.7.6.2.12 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00066 試験）

試験の課題	男性健康被験者を対象にセルメチニブの白色カプセル及び青色カプセルを比較する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2012 年 7 月 ▌ 日 最後の被験者の最終来院日：2012 年 10 月 ▌ 日

2.7.6.2.12.1 試験方法

目的及び評価基準

表 37 目的及び評価項目（D1532C00066 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	セルメチニブの白色カプセル及び青色カプセルを単回経口投与したときのセルメチニブの体内動態を比較する。	主要なセルメチニブの薬物動態パラメータ：AUC 及び C_{max} その他の薬物動態パラメータ：AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、Vz/F、及び V_{ss}/F
副次的	安全性	男性健康被験者にセルメチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、テレメトリー、心電図（デジタル及び紙）、LVEF、及び眼科診察
副次的	薬物動態	セルメチニブの体内動態の個体内変動を評価する。	Treatment B の 2 回の単回投与で推定した個体内及び個体間変動（CV）
副次的	薬物動態	セルメチニブの青色カプセルと液剤を単回経口投与したときの相対バイオアベイラビリティを評価する。	AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比及び両側 90% CI
副次的	薬物動態	セルメチニブの白色カプセル及び青色カプセルを単回経口投与したときの N-脱メチル体の体内動態を評価する。	N-脱メチル体の薬物動態パラメータ：AUC、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{½}$、及び AUC と C_{max} の未変化体と代謝物の比

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CI：信頼区間、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、CV：変動係数、LVEF：左室駆出率、λ_z：消失速度定数、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Vz/F：みかけの終末相分布容積、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積

試験デザイン

本試験は、セルメチニブの白色カプセル及び青色カプセルを単回経口投与したときのセルメチニブの体内動態を比較する単施設、無作為化、非盲検、3 剤、4 期、6 投与順序クロスオーバー、第 I 相試験であった。男性健康被験者に対し、Treatment A 及び Treatment C の単回経口投与を各 1 回、及び Treatment B の単回経口投与を 2 回実施し、各投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。健康被験者は、投与期 1～3 に、無作為に Treatment A、Treatment C、及び Treatment B の単

回経口投与を各 1 回実施し、投与期 4 に Treatment B の 2 回目の単回経口投与を実施した（以下、Treatment D）。

- Treatment A：セルメチニブ 25 mg の白色カプセル 3 カプセル
- Treatment B：セルメチニブ 25 mg の青色カプセル 3 カプセル
- Treatment C：セルメチニブ 35 mg 液剤
- Treatment D：投与期 4 にセルメチニブ 25 mg の青色カプセル 3 カプセル

セルメチニブ投与後 36 時間まで、セルメチニブの体内動態を評価するために血液サンプルを経時的に採取した。健康被験者は、各投与期の Day -1 に入院し、Day 2 の全ての検査終了後に退院した。セルメチニブの各投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた。健康被験者は、投与期 4 におけるセルメチニブの最終投与の 7 日後以降に追跡調査のため来院した。

対象被験者及び症例数

本試験は、18～55 歳で、体重が 50 kg 以上、BMI が 18～30 kg/m^2 の男性健康被験者を対象とした。健康被験者 24 例が本試験を完了するよう、最大 30 例を組み入れることとした。

治験薬、用量、及び投与方法

本試験では、セルメチニブの単回経口投与を 4 回実施した。健康被験者に対し、Treatment A 及び Treatment C の単回経口投与を各 1 回、及び Treatment B の単回経口投与を 2 回実施した。Treatment A ではセルメチニブ 25 mg の白色カプセルを 3 カプセル、Treatment B（投与期 4 の Treatment D）ではセルメチニブ 25 mg の青色カプセルを 3 カプセル、Treatment C ではセルメチニブ 35 mg 液剤（セルメチニブ 35 mg を 25% w/v Captisol®水溶液に懸濁した液剤［0.7 mg/g］）を投与した。

投与期間

本試験は、28 日以内のスクリーニング期（Visit 1）、4 投与期における約 3 日間の入院期間（Day -1 から Day 2 まで）（Visits 2、3、4、及び 5）、各投与期の間の 7 日間以上の休薬期間、及び最終投与の 7 日後以降の追跡調査来院（Visit 6）で構成され、各健康被験者の試験期間は約 67 日であった。

統計手法

本試験ではセルメチニブの主要な薬物動態パラメータを AUC 及び C_{max} とした。

最初の 3 投与期のデータより、Treatment A に対する Treatment B の相対バイオアベイラビリティを評価した。AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いた線形混合効果モデルにより解析した。解析結果の指数をとることにより、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値及び両側 95% CI を算出した。同時に、幾何最小二乗平均値の比及び両側 90% CI を算出した。同じ解析モデルを用いて、Treatment B の用量補正した AUC 及び C_{max} を Treatment C と比較した。AUC 及び C_{max} の用量補正は対数変換前に行った。

Treatment B の 2 回の単回投与データより、AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いた線形混合効果モデルで個体内及び個体間変動の CV を算出した。

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、27 例の男性健康被験者が無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。そのうち 26 例（96.3%）が試験を完了した。1 例（3.7%）は、投与期 1 の治験薬投与後に、非重篤な有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現したため、試験を中止した。健康被験者全例の年齢の平均値は 29 歳であった。また、27 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.12.2.2 薬物動態

血漿中セルメチニブ濃度及び血漿中 N-脱メチル体濃度の幾何平均値より、本試験ではいずれの投与期においても、治験薬の経口投与後に速やかな吸収及び多相性の消失が認められた。

Treatment A 及び Treatment B を投与したときのセルメチニブの主要な薬物動態パラメータを比較したところ、AUC の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 90.01%（81.74%, 99.11%）であり、90% CI は生物学的同等性の基準である（80.00%, 125.00%）の範囲内であった。しかし、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は（69.01%, 97.36%）であり、下限値は基準である（80.00%, 125.00%）を下回った。Treatment B 及びセルメチニブを 25% w/v Captisol®水溶液に懸濁した液剤である Treatment C を投与したときの用量補正した AUC の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は（98.58%, 119.62%）であり、生物学的同等性の基準である（80.00%, 125.00%）の範囲内であった。しかし、用量補正した C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は（112.00%, 158.40%）であり、上限値は基準である（80.00%, 125.00%）を上回った。

Treatment A 及び Treatment B を投与したときの N-脱メチル体の主要な薬物動態パラメータを比較したところ、AUC の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 89.58%（80.09%, 100.19%）であり、90% CI は生物学的同等性の基準の範囲内であった。C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 85.68%（71.75%, 102.32%）であり、セルメチニブと同様に 90% CI の下限値は生物学的同等性の基準を下回った。Treatment B 及び Treatment C を投与したときの N-脱メチル体の用量補正した AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI はそれぞれ（103.54%, 131.91%）及び（104.04%, 148.76%）であり、いずれも上限値は基準である（80.00%, 125.00%）を上回った。

Treatment B（Treatment B 及び Treatment D は同一用量）を投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC の個体内変動（CV）はいずれも 20%未満であり、C_{max} の個体内変動（CV）はいずれも 30%超であった。セルメチニブの AUC の個体間変動（CV）は 23.8%、C_{max} の個体間変動（CV）は 25.7%であったが、N-脱メチル体の AUC 及び C_{max} の個体間変動（CV）は、それぞれ 30.1%及び 38.3%であった。

2.7.6.2.12.2.3 安全性

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。非重篤な有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に発現したため、投与期 2 の Day -1 に試験を中止した。当該被験者は治験実施計画書で規定された運動制限を遵守できていなかった。

本試験では、全体で 18/27 例（66.7%）に有害事象が発現した。投与期別では、Treatment A（セルメチニブ 25 mg 白色カプセル 3 カプセル）で 12/27 例（44.4%）、Treatment B（セルメチニブ 25 mg 青色カプセル 3 カプセル）で 4/26 例（15.4%）、Treatment C（セルメチニブ 35 mg 液剤）で 6/26 例（23.1%）、Treatment D（投与期 4 にセルメチニブ 25 mg の青色カプセル 3 カプセル）で 6/26 例（23.1%）に有害事象が発現した。

報告された主な有害事象は、全体で接触性皮膚炎が 7/27 例（25.9%）、頭痛が 3/27 例（11.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 3/27 例（11.1%）、及び鼻閉が 2/27 例（7.4%）であった。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象が全体で 4/27 例（14.8%）に発現し、投与期別では各投与期 1 例であった。事象別では、頻脈性固有心室調律及び心室性頻脈 1 例、頭痛、四肢痛、及び発疹が各 1 例であった。

セルメチニブの投与量と有害事象の発現例数に相関は認められなかった。全ての有害事象の重症度は軽度であった。

全体として、臨床検査値、バイタルサイン、テレメトリー、心電図、LVEF、身体所見、及び眼科診察に、一定の傾向又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.2.12.3 結論

- 青色カプセル及び白色カプセルを単回経口投与したときのセルメチニブの AUC の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 90.01%（81.74%, 99.11%）であり、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 81.97%（69.01%, 97.36%）であった。
- 青色カプセルを単回経口投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC の個体内変動（CV）はそれぞれ 16.9%及び 17.8%であり、C_{max} の個体内変動（CV）はそれぞれ 34.0%及び 37.9%であった。
- 青色カプセル及びセルメチニブ液剤を単回経口投与したときのセルメチニブの用量補正した AUC の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 108.59%（98.58%, 119.62%）であり、用量補正した C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 133.19%（112.00%, 158.40%）であった。
- 青色カプセル及び白色カプセルを単回経口投与したときの N-脱メチル体の AUC の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 89.58%（80.09%, 100.19%）であり、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は 85.68%（71.75%, 102.32%）であった。
- 男性健康被験者を対象に、セルメチニブ 25 mg の白色カプセル、セルメチニブ 35 mg 液剤の単回投与を 1 日、及びセルメチニブ 25 mg の青色カプセルの単回投与を 2 日間別の日に実施したとき、良好な忍容性が確認された。
- 視力及び眼科診察に臨床的に重要な変動は認められなかった。
- LVEF に臨床的に重要な変動は認められず、呼吸困難も発現しなかった。
- 全体として、臨床検査値、バイタルサイン、テレメトリー、心電図、及び身体所見に一定の傾向又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.2.13 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00069 試験）

試験の課題	18～45 歳の男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブの吸収に対する食事の影響を検討する単施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2013 年 11 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 2 月 [redacted] 日

2.7.6.2.13.1 試験方法

目的及び評価基準

表 38 目的及び評価項目（D1532C00069 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	健康被験者にセルメチニブ 75 mg を単回投与したときのセルメチニブの吸収に対する食事の影響を空腹時投与と比較して評価する。	食後及び空腹時投与における血漿中セルメチニブ濃度のデータから算出した C_{max}、AUC、及び AUC_{0-t}
副次的	薬物動態	食後及び空腹時投与におけるセルメチニブの体内動態を評価する。 食後及び空腹時投与における N-脱メチル体の体内動態を評価する。	セルメチニブ：t_{max}、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、及び MRT N-脱メチル体：AUC、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、MRT、AUC_{0-12}、及び AUC_{0-t} MR_{AUC}、MR_{AUC0-t}、及び MR_{Cmax}
副次的	安全性	有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図、及びバイタルサインの評価によって、セルメチニブの安全性及び忍容性を更に評価する。	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CL/F：経口クリアランス、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{AUC0-t}：未変化体の AUC_{0-t} に対する代謝物の AUC_{0-t} の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、MRT：平均滞留時間、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、λ_z：消失速度定数、$t_{½}$：半減期、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積

試験デザイン

本試験は、男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回投与したときのセルメチニブの吸収に対する食事の影響を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。

本試験は 4 回の来院で構成された。Visit 1 のスクリーニング評価は、Visit 2 の 28 日以内に実施した。投与来院である Visit 2 及び 3 では、健康被験者は Day -1 から Day 3 まで実施医療機関

に入院した。Visit 2 の Day 1 において、健康被験者を以下のシークエンスのうち 1 つに無作為に割り付け、Visit 2 及び 3 の Day 1 にセルメチニブを投与した。

- シークエンス 1：空腹時にセルメチニブ 75 mg 経口投与（Treatment A）、少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた後、食後に 2 回目のセルメチニブ 75 mg 経口投与（Treatment B）
- シークエンス 2：食後にセルメチニブ 75 mg 経口投与（Treatment B）、少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた後、空腹時に 2 回目のセルメチニブ 75 mg 経口投与（Treatment A）

追跡調査来院である Visit 4 は、Visit 3 の退院 7～10 日後に実施した。

空腹時にセルメチニブを投与する Treatment A では、健康被験者は一晩（少なくとも 10 時間）絶食をした後、セルメチニブ 75 mg を単回経口投与し、セルメチニブカプセル服用時の飲水を除き、投与後 4 時間まで絶食を続けた。セルメチニブカプセル服用時の飲水を除き、投与前 1 時間及び投与後 1 時間は飲水禁止とした。

食後にセルメチニブを投与する Treatment B では、健康被験者は一晩（少なくとも 9.5 時間）絶食をした後、高脂肪の朝食（FDA ガイダンス 2002 に従った）を摂取した。高脂肪の食事は 30 分以内に全て食べ終え、セルメチニブ 75 mg の単回経口投与においては高脂肪の朝食の開始 30 分後に投与した。健康被験者は、投与後少なくとも 4 時間絶食を行った。セルメチニブカプセル服用時の飲水を除き、投与前 1 時間及び投与後 1 時間は飲水禁止とした。高脂肪の朝食は、その熱量の約 50%が脂肪で構成され、合計約 800～1,000 カロリーであった。食事中に含まれるタンパク質、炭水化物、及び脂肪からそれぞれ約 150、250、500～600 カロリーを摂取した。

Treatment B における高脂肪の朝食を除き、他の全ての食事及び軽食は標準化され、各投与期（Visit 2 及び 3）で同時に提供した。

対象被験者及び症例数

本試験には、BMI が 18～30 kg/m^2、体重が 50～100 kg の 18～45 歳の男性健康被験者 34 例が無作為に割り付けられ、34 例が治験薬投与を受け、32 例が試験を完了した。

治験薬、用量、及び投与方法

表 39　　治験薬の詳細（D1532C00069 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）

Source：D1532C00069 試験の治験総括報告書 Table 2 から引用

投与期間

各健康被験者に 2 種類の投与方法でセルメチニブを単回投与した。

統計手法

セルメチニブ及び N-脱メチル体の C_{max}、AUC、及び AUC_{0-t} の対数変換値を用いて線形混合効果モデルにより解析した。解析結果の指数をとることにより C_{max}、AUC、AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値及びその両側 95% CI を算出した。また、幾何最小二乗平均値の比（食後／空腹時）及び両側 90% CI を算出した。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の t_{max} は、Wilcoxon の符号順位和検定を用いて解析し、Hodges-Lehmann 推定量により求めた中央値の差（食後－空腹時）及び 90% CI を示した。

いずれの試験期間においても評価可能な薬物動態データを持つ健康被験者のみ、食事の影響の評価に含めた。

アミド体濃度の測定結果は分析報告書に記載したとおりであり、治験総括報告書には濃度一覧のみを含めた。

有害事象について、MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いてコード化した。有害事象は、食事の有無別ごとに器官別大分類及び基本語別に要約した。

有害事象の発現割合及び重症度、並びに臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見に関するデータの表と一覧は、食事の有無別に示した。少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての健康被験者を含め、安全性データを食事の有無別に示した。臨床検査値における各健康被験者の数値の一覧には異常値又は外れ値にフラグを付けた。

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

無作為化スキームにしたがって、合計 34 例の男性健康被験者が無作為に割り付けられ、全ての健康被験者が治験薬の投与を受けた。2 例は投与を完了したが、追跡調査不能となったため試験を中止した。

健康被験者の年齢は 19～44 歳（平均値：27 歳）、BMI は 20.38～29.88 kg/m^2（平均値：25.39 kg/m^2）、体重は 60.0～97.2 kg の範囲で、選択基準のとおりであった。

2.7.6.2.13.2.2 薬物動態

高脂肪・高カロリーの食事を摂取した男性健康被験者にセルメチニブ 75 mg を投与したとき、空腹時投与と比較して、セルメチニブ及び N-脱メチル体の C_{max} が低下し、t_{max} が延長した。

表 40　　セルメチニブの主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00069 試験）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Fasted	34	4156		
		Fed	34	3495	84.08	(80.72, 87.59)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Fasted	34	4104		
		Fed	34	3438	83.76	(80.31, 87.35)
	C_{max} (ng/mL)	Fasted	34	1428		
		Fed	34	710.6	49.76	(43.82, 56.51)

表 40　　セルメチニブの主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00069 試験）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
N-desmethyl selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Fasted	29	325.7		
		Fed	29	281.6	86.46	(82.72, 90.38)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Fasted	34	276.4		
		Fed	34	239.0	86.47	(82.67, 90.46)
	C_{max} (ng/mL)	Fasted	34	93.40		
		Fed	34	49.26	52.74	(45.88, 60.64)

CI: Confidence interval; LS: Least squares
Results based on linear mixed-effects model with sequence, period, and treatment as fixed effects and volunteer nested within sequence as a random effect.
Fasted Treatment A: TC-5214 following a 10-hour fast;
Fed Treatment B: TC-5214 30 minutes after the start of a high-fat, high-calorie breakfast.
Source：D1532C00069 試験の治験総括報告書 Table 10 から引用

未変化体及び代謝物の AUC 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比は 100%を下回り、総曝露量は約 16%低下した。未変化体及び代謝物の AUC 及び AUC_{0-t} の 90% CI の下限値は、80%を上回った。

食後投与時の t_{max} は空腹時投与と比較して遅延し、t_{max} の中央値の差（90% CI）は、セルメチニブ及び N-脱メチル体でそれぞれ 1.49（1.00, 1.75）時間及び 1.25（1.00, 1.99）時間であった。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の消失は食事の影響を受けなかった。セルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値は、食後投与時で 7.97 時間（範囲：3.98～14.4 時間）、空腹時投与で 8.33 時間（範囲：5.80～12.1 時間）であり、両群で同様であった。N-脱メチル体の $t_{½}$ の算術平均値は、食後投与時で 7.04 時間（範囲：3.14～14.0 時間）、空腹時投与で 7.76 時間（範囲：2.97～16.4 時間）であり、両群で同様であった。

食事は、未変化体及び代謝物の両方に同程度の影響を及ぼし、AUC 及び C_{max} の未変化体に対する代謝物の比は、両群で同様であった。

2.7.6.2.13.2.3　安全性

- 本試験において、死亡、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 15/34 例（44.1%）で少なくとも 1 件の有害事象が認められ、食後投与群（Treatment B）で 6/34 例（17.6%）と比較して空腹時投与群（Treatment A）で 9/34 例（26.5%）と多かった。
- 主な有害事象は上気道感染（Treatment A で 2/34 例［5.9%］、Treatment B で 1/34 例［2.9%］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Treatment A で 3/34 例［8.8%］）であった。その他、2 例以上に認められた有害事象は Treatment A で下痢及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加、Treatment B で頭痛が各 2/34 例（5.9%）であった。

- 有害事象が報告された 15 例のうち、Treatment A 又は Treatment B における 6 例では、8 件の有害事象が最終来院までに未回復であった。Treatment A における 1 例では AST が上昇した。当該有害事象は未回復であるが、治験薬に対する措置は実施しなかった。同様に、Treatment A における別の 1 例では AST 及び ALT が上昇した。いずれの事象も未回復であるが、治験薬に対する措置は実施しなかった。
- 報告された有害事象は、重度と判断された 2/34 例（5.9%）の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（治験薬との関連性なし）を除き、全て軽度であった。
- 有害事象の大部分は、治験薬との関連性なしと判断された。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は 2/34 例（5.9%）で報告された（食欲減退、下痢、及び悪心 1 例、悪心及び血管拡張 1 例）。
- 臨床検査値には、経時的及び食事の有無別による変動の傾向は認められなかった。いくつかの異常値が報告されたが、治験担当医師によって臨床的に重要と判断された異常値は認められなかった。
- バイタルサインには、経時的及び食事の有無別による変動の傾向は認められなかった。臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 12 誘導心電図では異常値が報告されたが、臨床的に重要ではないと判断され、有害事象として報告されなかった。本試験では尿検査の異常値は報告されなかった。
- 身体所見は、3 例で臨床的に重要な異常値が報告され、全てが軽度の有害事象として報告された。
  - Treatment B の 1 例（追跡調査来院）：器官「HEENT」は、軽度の上気道感染として報告され、治験担当医師によって治験薬との関連性なしと判断された。
  - Treatment B の別の 1 例（Day 3 及び追跡調査来院）：器官「右前腕部の皮膚」は、静脈穿刺による右前腕部の斑状出血として報告され、治験担当医師によって治験薬との関連性なしと判断された。
  - Treatment A の 1 例（Day 3 及び追跡調査来院）：「皮膚」は、触知可能で紅斑のない左肘前窩の表在性血栓性静脈炎として報告され、治験担当医師によって治験薬との関連性なしと判断された。

2.7.6.2.13.3 結論

- 食後投与時のセルメチニブの C_{max} は、空腹時投与と比較して低下した（幾何最小二乗平均値の比［90% CI］：49.76%［43.82%, 56.51%］）。
- 食後投与時のセルメチニブの t_{max} の中央値は 2.50 時間であり、空腹時投与の 1.00 時間と比較して延長した（中央値の差［90% CI］：1.49［1.00, 1.75］時間）。
- 食後投与時のセルメチニブの AUC は、空腹時投与と比較して低下した（幾何最小二乗平均値の比［90% CI］：84.08%［80.72%, 87.59%］）。
- 食後投与時の N-脱メチル体の C_{max} は、空腹時投与と比較して低下した（幾何最小二乗平均値の比［90% CI］：52.74%［45.88%, 60.64%］）。
- 食後投与時の N-脱メチル体の t_{max} の中央値は 2.50 時間であり、空腹時投与の 1.01 時間と比較して延長した（中央値の差［90% CI］：1.25［1.00, 1.99］時間）。

- 食後投与時の N-脱メチル体の AUC は、空腹時投与と比較して低下した（AUC の幾何最小二乗平均値の比［90% CI］：86.46%［82.72%, 90.38%］）。
- セルメチニブ及び N-脱メチル体の $t_{½}$の算術平均値はそれぞれ約 8 時間及び約 7 時間であり、単回投与後のセルメチニブ及び N-脱メチル体の消失は食後投与時と空腹時投与で同様であった。
- 食事は未変化体及び代謝物の両方に同程度の影響を及ぼし、AUC 及び C_{max} の未変化体に対する代謝物の比は食事の有無に関係なく同様であった。
- 男性健康被験者を対象に、空腹時及び食後にセルメチニブ 75 mg を単回投与したときの忍容性は良好であり、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.14 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00071 試験）

試験の課題	18 歳以上 45 歳以下の男性健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの QTc に対する影響をプラセボ（陽性対照としてモキシフロキサシン）と比較検討する、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 8 月 [redacted] 日

2.7.6.2.14.1 試験方法

目的及び評価基準

表 41 目的及び評価項目（D1532C00071 試験）

目的			評価項目
主要	薬力学	セルメチニブ（75 mg）を単回投与したときの time-matched QTcF の変化に対する影響をプラセボと比較して評価する。	セルメチニブ投与における QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF） QTcF の測定値及びベースラインからの変化量の外れ値に対するカテゴリカルデータ
副次的	薬力学	追加の心電図の変数（QT、心拍数、RR、QRS、PR）及び QTcB に対するセルメチニブの影響を検討する。	QT、心拍数、RR、QRS、PR、及び QTcB を含むデジタル心電図
副次的	薬力学	モキシフロキサシン投与後の time-matched QTcF の最大平均変化量をプラセボと比較して評価する。	モキシフロキサシン投与後 1～4 時間の ΔΔQTcF
副次的	薬物動態	セルメチニブ、N-脱メチル体、及びモキシフロキサシンの体内動態を検討する。	セルメチニブ及びモキシフロキサシン：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、及び MRT N-脱メチル体：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、及び MRT 未変化体に対する代謝物の曝露比：N-脱メチル体 AUC／セルメチニブ AUC（MR_{AUC}）、及び N-脱メチル体 C_{max}／セルメチニブ C_{max}（MR_{Cmax}）
副次的	薬物動態	血漿中セルメチニブ及びモキシフロキサシン濃度、並びにデジタル心電図での QT/QTcF の評価により、セルメチニブ又はモキシフロキサシンを単回経口投与したときの血漿中濃度と心臓における心室再分極への影響との関連性を探索する。	血漿中セルメチニブ及び N-脱メチル体濃度に対する QTcF 及び QTcB のベースラインからの変化、並びにベースラインからのプラセボとの差の散布図 （モキシフロキサシンは評価なし）

表 41　　目的及び評価項目（D1532C00071 試験）

目的			評価項目
副次的	安全性	有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインの評価によって、セルメチニブの安全性及び忍容性を更に評価する。	有害事象、身体所見、眼科診察、バイタルサイン、臨床検査値、及び 12 誘導心電図

AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}12}$：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、MRT：平均滞留時間、PR：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔、QT：心電図における QRS 群の開始から T 波終了までの時間、QTcF：心電図における Fridericia 法により補正した QT 間隔、QTcB：心電図における Bazett 法により補正した QT 間隔、QRS：心電図における Q の開始から S の終了までの時間、RR：心電図における連続する 2 つの R 波間の間隔、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$：半減期、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積、λ_z：消失速度定数、ΔΔ：ベースラインからの変化量のプラセボとの差

試験デザイン

本試験は、モキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与を陽性対照として、セルメチニブ 75 mg の単回経口投与を評価する二重盲検（セルメチニブ）、非盲検（モキシフロキサシン）、陽性対照、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。

本試験は、5 回の来院で構成される。

- Visit 1：Visit 2 の 28 日以内に実施する。スクリーニングは、自ら同意説明文書に同意した男性健康被験者を対象に実施した。
- Visit 2～4：健康被験者は各 3 日間から成る 3 期の投与期間に無作為に割り付けられ、セルメチニブ（盲検）、プラセボ（盲検）、及びモキシフロキサシン（非盲検）の投与を来院毎に受けた。健康被験者は Day 1 に治験薬の投与を受け、3 回の来院のいずれも治験薬投与前日（Day -1）から全ての評価が完了する投与 48 時間後（Day 3）まで試験実施施設に入院した。各治験薬の投与は、少なくとも 3 日間の休薬期間を設けた。治験担当医師が必要と判断した場合、健康被験者に対し更なる安全性評価のため試験実施施設に再度来院するよう依頼した。
- Visit 5：健康被験者は Visit 4 の Day 3 の退院 7～10 日後に追跡調査のために来院した。

健康被験者はランダム割付け表に従い 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。全ての健康被験者が、ダブルダミー法を用いた盲検によるセルメチニブ又はプラセボ、及び非盲検によるモキシフロキサシンの全 3 投与を受けた。治験薬は経口投与であり、Day -1 の深夜から Day 1 の投与後 4 時間まで絶食とした。治験薬服用時に必要な飲水を除き、治験薬投与前 1 時間から投与後 1 時間まで飲水禁止とした。

対象被験者及び症例数

本試験の対象は、非喫煙者で、BMI が 18～30 kg/m^2、体重が 50～100 kg、Cockcroft-Gault 式を用いた推算クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 超の 18～45 歳の男性健康被験者であった。

中心性漿液性網膜症若しくは網膜静脈血栓症、21 mmHg を超える眼圧、又はコントロール不良な緑内障の現病又は既往歴を有する被験者は除外した。

少なくとも 47 例の評価可能な被験者が試験を完了するよう、試験実施施設で約 54 例の健康被験者が無作為に割り付けられた。治験薬投与を中止した被験者の補充はしなかったが、全投与期間を完了し評価可能な被験者が 47 例となるまで追加の被験者を組み入れた。

本試験に無作為に割り付けられた 54 例の健康被験者のうち、48 例が投与を完了し、47 例が試験を完了した。試験中止の内訳は、3 例は追跡調査不能、2 例は治験実施計画書からの逸脱、2 例は本試験参加の同意撤回であった。試験を完了した 1 例で、並行して別の試験実施施設で他の thorough QTc 試験に参加していたことが判明したため、薬物動態及び薬力学解析から除外した。本被験者のデータに外れ値はなく、また、除外したデータは本試験の結論に影響を及ぼさなかった。

治験薬、用量、及び投与方法

表 42　　治験薬の詳細（D1532C00071 試験）

治験薬	剤型
セルメチニブ	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）
セルメチニブに相当するプラセボ	セルメチニブ 25 mg に相当するプラセボカプセル

Source：D1532C00071 試験の治験総括報告書 Table 4 から引用

追加の治験薬

本試験の非盲検陽性対照として、フルオロキノロン系抗菌薬である Avelox®（モキシフロキサシン）カプセルを 400 mg の用量で健康被験者に経口投与した。Avelox®は、試験実施施設により地域で調達した。

投与期間

各健康被験者における本試験参加の全体の期間は約 8 週間であった。

統計手法

デジタル心電図の変数（心拍数、RR、PR、QRS、QT、QTcF、及び QTcB）を、一覧表にし、適切な記述統計量（例：被験者数、算術平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値）を用いて投与群ごとに要約した。

QTcF のベースラインからの変化量の主要解析は、治験薬、投与期、時点、投与期－時点の交互作用、治験薬－時点の交互作用を固定効果、ベースライン値（各期間の投与前）を共変量とした反復測定線形混合効果モデルを用いて実施した。健康被験者を変量効果として扱った。健康被験者－投与期内で適切な共変量を用いて、時間を反復効果として扱った。投与後の心電図の名目上の各時点において、プラセボと比較したセルメチニブの最小二乗平均値を対応する両側 90% CI とともに算出した。Intersection union test を用いて、CI の上限を基準値である 10 ms と比較した。

全時点の CI の上限が 10 ms 未満であれば、セルメチニブは QTcF に影響を及ぼさないと結論付けることとした。

上記に加え、健康被験者、投与期、及び治験薬を因子とし、ベースラインの QTcF（各期間の投与前）を共変量とした ANCOVA を用いて、各時点における治験薬群間比較（セルメチニブとプラセボ）の感度分析を実施した。上記の基準に対してこれらの区間を評価し、2 つの解析結果から相反する結論が得られた場合、その理由を必要なレベルまで詳細に検討することとした。

QTcB、QT、心拍数、RR、QRS、及び PR のベースラインからの変化については、QTcF の主要解析で記述したものと同じ統計モデルを用いて、セルメチニブの影響を評価した。

本試験の分析感度を検証するため、モキシフロキサシンの影響（上記モデルから）を、投与後 1～4 時間における QTcF の平均値に対するプラセボの平均値との差を推定し、対応する両側 90% CI とともに評価した。この両側 CI の下限を基準値である 5 ms と比較し、CI の下限が 5 ms を上回った場合に分析感度の確立を結論付けることとした。

QTcF、QTcB、QT、心拍数、RR、QRS、及び PR について、各投与群の測定値及びベースラインからの変化量の両方に関する記述統計量を経時的に示した。QTcF について規定した基準値を超える健康被験者数及び割合を要約した。

カテゴリカル解析

- QTcF 及び QTcB 延長が認められた割合（被験者数及び件数）
  - QTc の最大値が 450 ms 超、480 ms 以下
  - QTc の最大値が 480 ms 超、500 ms 以下
  - QTc の最大値が 500 ms 超
- QTcF 及び QTcB が認められた割合（被験者数及び件数）
  - ベースラインからの QTc の増加の最大値が 30 ms 超、60 ms 以下
  - ベースラインからの QTc の増加の最大値が 60 ms 超
- 心拍数が 100 bpm 超、PR が 200 ms 超、及び QRS が 110 ms 超

適切な記述統計量及びグラフを用いて、全ての解析対象における血漿中濃度及び薬物動態パラメータを要約した。血漿中セルメチニブ及び N-脱メチル体濃度と QTc との関連性を検討するため、探索的解析を実施した。

2.7.6.2.14.2　試験成績

2.7.6.2.14.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

無作為に割り付けられた全ての健康被験者は男性で、年齢の平均値は 27 歳であった。4 例はヒスパニック又はラテン系であり、白人（53.7%）と黒人又はアフリカ系アメリカ人（46.3%）との間ではほぼ等しい分布であった。健康被験者の BMI の範囲は 19.39～29.64 kg/m^2 であり、体重の最小値は 59.7 kg で選択基準のとおりであった。

2.7.6.2.14.2.2　薬物動態

セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブの C_{max} の幾何平均値は 1,240 ng/mL、AUC は 4,070 ng･h/mL であり、N-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値は 90.4 ng/mL、AUC は 329 ng･h/mL であった。セルメチニブ及び N-脱メチル体の t_{max} の中央値はいずれも投与

後 1 時間であった。未変化体の AUC 及び C_{max} に対する代謝物の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比は、それぞれ 0.0802 及び 0.0733 であった。

モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値は 1,690 ng/mL、AUC は 24,800 ng･h/mL であった。モキシフロキサシンの t_{max} の中央値は投与後 1.5 時間（範囲：0.5～4 時間）であった。

2.7.6.2.14.2.3 薬力学

モキシフロキサシン 400 mg を投与したときの、投与後 1～4 時間における ΔΔQTcF の平均値の両側 90% CI の下限は、主要解析では 5 ms を上回った（9.4 ms）ことから、本試験における薬力学評価の分析感度が確立された。

セルメチニブ 75 mg を投与したときの、投与後 24 時間以上の測定間隔における ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限の最大値は、主要解析では 2.5 ms であり、治験実施計画書で規定した上限の 10 ms を大きく下回ったことから、セルメチニブは QT/QTc に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが確認された。感度分析についても同様の結果が得られ、感度分析では ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限の最大値は 2.3 ms であった。ΔΔQTcB の変化においても、上限の 10 ms を大きく下回っていた（上限の最大値は 3.2 ms）。

セルメチニブを投与された被験者において、試験期間中に QTcF 若しくは QTcB が 450 ms 超、又はベースラインからの増加が 30 ms 超は認められなかった。

セルメチニブ投与において、ΔΔ 心拍数、ΔΔQT、ΔΔRR、ΔΔQRS、及び ΔΔPR を含む他の心電図の間隔に注目すべき変化は認められなかった。セルメチニブ投与において、心拍数で 100 bpm 超は認められなかった。セルメチニブ投与における 3 例及びプラセボ投与における 1 例では、PR で 200 ms 超が認められた。セルメチニブ投与における 4 例及びプラセボ投与における 5 例では、QRS 間隔で 110 ms 超が認められた。これらの PR 又は QRS に関するいずれの事象も、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.2.14.2.4 濃度-反応関係

セルメチニブ及び N-脱メチル体の濃度と、QTcF 及び QTcB の測定値、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化量のプラセボとの差との間に関連性は認められなかった。

2.7.6.2.14.2.5 安全性

- 本試験では、死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 重篤な有害事象としてプラセボ投与後の 1/54 例（1.9%）に痔核が報告された。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。
- 全体として、有害事象が 13/54 例（24.1%）で報告され、それぞれの製剤投与後の割合は、セルメチニブ投与及びモキシフロキサシン投与で各 5/51 例（9.8%）、プラセボ投与で 5/50 例（10.0%）であり、3 製剤全てにおいて同様であった。各投与で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、セルメチニブ投与における頭痛（3/51 例［5.9%］）のみであった。
- 本試験で報告された有害事象の大半は軽度で回復しており、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。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は、モキシフロキサシン投与後の消化不良 1/51 例（2.0%）のみであった。

- 試験期間中に、臨床的に重要な臨床検査値、身体所見及び／又はバイタルサインの異常は認められなかった。
- 治験担当医師によって臨床的に重要と判断された心電図の異常は認められなかった。

2.7.6.2.14.3　結論

- 本試験におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量の平均値（AUC 及び C_{max}）は、セルメチニブ 75 mg 単回経口投与を用いた過去に実施した試験で得た曝露量と概ね同様であった。
- 本試験におけるモキシフロキサシンの AUC 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 24,800 ng･h/mL 及び 1,690 ng/mL であった。QTc の分析感度を確立するのに十分な曝露量であった。
- モキシフロキサシン 400 mg の経口投与後 1～4 時間における ΔΔQTcF の平均値の両側 90% CI の下限が 5 ms を上回ったことから、分析感度が確立された。
- セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの、投与後 24 時間以上の測定間隔における ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限の最大値は、主要解析で 2.5 ms、感度分析で 2.3 ms であり、治験実施計画書で規定した上限の 10 ms を大きく下回ったことから、影響を及ぼさないと結論付けた。
- セルメチニブ 75 mg の単回経口投与は、QTcF が 450 ms 超又は 30 ms 超の増加との関連性はなかった。
- セルメチニブ投与により心拍数が 100 bpm 超の増加は認められなかった。200 ms 超の PR の延長は、セルメチニブ投与において 3 例（12 件）、プラセボ投与において 1 例（3 件）に認められた。110 ms 超の QRS の延長は、セルメチニブ投与において 4 例（27 件）、プラセボ投与において 5 例（24 件）に認められた。これらの発現はいずれも臨床的に意義はなく、いずれも健康被験者に通常認められるものと概ね一致した。
- 健康被験者を対象とした本試験において、セルメチニブ 75 mg の単回経口投与は、概して安全であり忍容性は良好であった。安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.15 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00077 試験）

試験の課題	男性健康被験者を対象に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態及びマスバランスを評価する単施設、非盲検、第 I 相試験
試験実施施設	英国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2013 年 10 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2013 年 11 月 [redacted] 日

2.7.6.2.15.1 試験方法

目的及び評価基準

表 43 目的及び評価項目（D1532C00077 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	血漿中及び全血中総放射能濃度、並びに尿中及び糞便中への放射能の排泄率を評価することにより、健康被験者に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与したときの排泄速度及び経路を検討する。	血漿中及び全血中総放射能濃度、AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、CL/F、Vz/F、V_{ss}/F、 尿中及び糞便中への放射能の排泄量並びに排泄率
副次的	薬物動態	セルメチニブ、N-脱メチル体及び総放射能の薬物動態パラメータを算出する。	血漿中セルメチニブ濃度及び血漿中 N-脱メチル体濃度、セルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、及びセルメチニブの CL/F、Vz/F、V_{ss}/F、 AUC 及び C_{max} の未変化体及び N-脱メチル体の比
副次的	薬物動態	全血中及び血漿中総放射能濃度を比較して血液中の分布を検討する。	総放射能濃度、AUC 及び C_{max} についての血漿に対する全血の比
副次的	安全性	セルメチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、バイタルサイン、心電図、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、身体所見、LVEF、及び眼科診察

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、LVEF：左室駆出率、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積

試験デザイン

本試験は、全血中及び血漿中総放射能濃度、血漿中セルメチニブ濃度及び血漿中 N-脱メチル体濃度、並びに尿中及び糞便中への放射能排泄率を評価することにより、[^{14}C]-セルメチニブを単回

経口投与したときのセルメチニブ及び代謝物の排泄速度及び経路を検討する非盲検、単回投与、第 I 相試験であった。

本試験は単施設で実施し、6 例の 50～65 歳の男性健康被験者を組み入れた。

健康被験者を対象に、治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査を実施し、適格性を確認した。スクリーニング検査では、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、身体所見、バイタルサイン測定、心臓超音波検査、眼科診察、及び心電図検査を実施した。スクリーニング検査は、健康被験者から同意説明文書を取得した後に実施した。

適格性が確認された健康被験者は Day -1 に実施医療機関に入院した。

Day 1 に[^{14}C]-セルメチニブカプセル 25 mg、3 カプセルを単回経口投与した。健康被験者は、治験薬投与後、実施医療機関に 7 日間入院し、血液、尿、及び糞便サンプルを採取した。入院期間は、直近のデータ次第で延長された。放射能の累積排泄量が 90%を超える又は 2 日連続で尿中及び糞便中への排泄率が投与量の 1%未満に低下した場合、健康被験者は退院した。

治験薬投与後 7 日までに放射能の排泄が不十分であった健康被験者では、入院期間を 3 日間延長し、尿及び／又は糞便サンプルを採取することとした。入院期間を延長したにもかかわらず放射能が排泄されない場合は、7 日後に再来院し、サンプルを 24 時間採取することとした。これらの健康被験者では、最後に尿及び糞便サンプルを採取した日を最終追跡調査来院とした。

対象被験者及び症例数

本試験の目標症例数を、排泄速度及び経路を推定するのに十分な症例数である 6 例と設定した。

本試験には、6 例の男性健康被験者が組み入れられた。

治験薬、用量、及び投与方法

表 44　　治験薬の詳細（D1532C00077 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	[^{14}C]-セルメチニブカプセル 25 mg（遊離塩基として）放射能：7.52 MBq（203.3 μCi）

Source：D1532C00077 試験の治験総括報告書 Table 3 から引用

投与期間

Day 1 に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与した。

試験期間は、スクリーニング期間を除いて最大 3 週間であった。

統計手法

本試験では、仮説検定を実施しなかった。統計解析は記述的であり、被験者一覧表、図、並びに算術平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、及び／又は GCV を含む記述統計量から成る。

2.7.6.2.15.2 試験成績

2.7.6.2.15.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には 6 例の男性健康被験者を組み入れ、年齢の平均値は 56 歳（範囲：52～61 歳）、BMI の平均値は 27.2 kg/m^2 であった。全ての健康被験者が[^{14}C]-セルメチニブカプセル 25 mg、3 カプセル（75 mg）を単回経口投与され、試験を完了した。

2.7.6.2.15.2.2 薬物動態

総放射能の尿中及び糞便中排泄に関するパラメータの要約を表 45 に示す。

投与した放射能の約 33%が尿中に排泄され、そのほとんどは治験薬投与後 48 時間以内に排泄された。また、約 59%が糞便中に排泄され、そのほとんどは治験薬投与後 120 時間以内に排泄された。尿中及び糞便中に排泄された累積放射能は投与量の約 93%であった。

各時点における血漿中総放射能濃度に対する血漿中セルメチニブ濃度、血漿中 N-脱メチル体濃度及び全血中総放射能濃度の比を算出したが、血漿中総放射能濃度のサンプル数は限られており、血漿中総放射能に関連する薬物動態パラメータは信頼性が低いと考えられた。

血漿中及び全血中総放射能濃度の時間推移における消失は、セルメチニブ及び N-脱メチル体の消失と比較して緩徐であった。血漿中総放射能の約 54%がセルメチニブ、約 4%が N-脱メチル体であり、いずれも経時的に減少した。治験薬投与後 72 時間にセルメチニブ、治験薬投与後 48 時間及び 72 時間に N-脱メチル体が検出できなかったため、比は算出できなかった。

血漿中総放射能濃度は全血の 60%～70%であり、経時的変化は認められなかった。

表 45　　総放射能の尿中及び糞便中排泄に関するパラメータの要約（D1532C00077 試験）

Parameter	Statistic	Urine (N=6)	Faecal (N=5)	Total (N=5)
CumAe (mg)	Geometric mean	23.1	40.9	64.9
	GCV%	23.6	19.7	1.2
	Min, Max	17.2, 34.7	29.1, 47.8	63.8, 65.9
CumFe (%)	Geometric mean	33.0	58.5	92.8
	GCV%	23.5	19.6	1.2
	Min, Max	24.9, 49.6	41.7, 68.3	91.2, 94.2

Parameters determined from collections up to 216 hours postdose. CumAe cumulative amount recovered; CumFe Cumulative percent of dose recovered; GCV% Geometric coefficient of variation; Min Minimum; Max Maximum.

Source：D1532C00077 試験の治験総括報告書 Table 12 から引用

2.7.6.2.15.2.3 安全性

- 男性健康被験者にセルメチニブを単回経口投与したときの安全性及び良好な忍容性が確認された。
- 死亡、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は発現しなかった。
- 全体で 2/6 例（33.3%）に有害事象が発現した。1/6 例（16.7%）においてリンパ節痛及び嘔吐、1/6 例（16.7%）において上腹部痛及び下痢が報告された。

- 発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であり、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。また、全ての有害事象は回復した。
- 臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.2.15.3 結論

- 生体試料分析における問題のために血漿中総放射能濃度のサンプルが限られていたことにより、得られた薬物動態パラメータは信頼性が低いと考えられ、関連パラメータの比率は算出できなかった。
- 治験薬投与後 216 時間以内に、投与された放射能の約 93%が尿中及び糞便中に排泄され、そのほとんど（80%以上）は治験薬投与後 96 時間以内に排泄された。
- 主な排泄経路は糞便中排泄（59%）であり、治験薬投与後 120 時間までに投与量の 50%超が排泄された。
- 尿中排泄は副次的な排泄経路であり、投与量の 33%が尿中に排泄され、そのほとんどは治験薬投与後 48 時間までに排泄された。
- 治験薬投与後 2 時間では、総放射能の 54.2%がセルメチニブであり、その割合は投与後 48 時間には 15.1%に減少した。また、治験薬投与後 2 時間では、総放射能の 3.98%が N-脱メチル体であり、その割合は投与後 24 時間には 3.11%に減少した。
- 限られたデータではあるが、血漿中総放射能濃度の時間推移における消失は血漿中セルメチニブ濃度及び血漿中 N-脱メチル体濃度の消失よりも緩徐であった。
- 血漿中総放射能濃度は全血の 60%～70%であり、経時的変化は認められなかった。このことから、血漿を用いてセルメチニブの解析が可能であることが示唆された。
- 男性健康被験者に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの忍容性は概ね良好であり、安全上の問題は認められなかった。

2.7.6.2.16 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00078 試験）

試験の課題	18～45 歳の男性健康被験者を対象にセルメチニブ青色カプセルに対する variant カプセルの生物学的同等性又は相対バイオアベイラビリティを評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー第 I 相試験
試験実施施設	英国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2015 年 2 月 ■ 日 最後の被験者の最終来院日：2015 年 4 月 ■ 日

2.7.6.2.16.1 試験方法

目的及び評価基準

表 46 目的及び評価項目（D1532C00078 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	セルメチニブ青色カプセルの Variant 1（free base variant）のセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）に対する生物学的同等性を検討する。	セルメチニブの薬物動態パラメータ：C_{max} 及び AUC 又は AUC_{0-t}
副次的	薬物動態	セルメチニブ青色カプセルの Variant 2（TPGS variant）のセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）に対する相対バイオアベイラビリティを検討する。	セルメチニブの薬物動態パラメータ：C_{max} 及び AUC 又は AUC_{0-t}
副次的	薬物動態	セルメチニブ青色カプセル（標準製剤）と Variant 1 及び Variant 2 を経口投与したときのセルメチニブの体内動態を比較する。	セルメチニブの薬物動態パラメータ：t_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、及び MRT
副次的	薬物動態	セルメチニブ青色カプセル（標準製剤）と Variant 1 及び Variant 2 を経口投与したときの N-脱メチル体の体内動態を比較する。	N-脱メチル体の薬物動態パラメータ：C_{max}、AUC、t_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、λ_z、$t_{½}$、MR_{AUC}、及び MR_{Cmax}
副次的	安全性	男性健康被験者にセルメチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。	有害事象、身体所見、眼科診察、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、及び LVEF

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、LVEF：左室駆出率、MRT：平均滞留時間、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、TPGS：コハク酸 D-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000、Vz/F：みかけの終末相分布容積、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、λ_z：消失速度定数

試験デザイン

本試験は、18～45 歳の男性健康被験者を対象とした無作為化、非盲検、3 期、3 剤、6 投与順序、クロスオーバー、第 I 相試験であった。

適格性が確認された健康被験者に対し、以下の 3 種類のセルメチニブを単回経口投与した。なお、各治験薬投与の間に 7～10 日間の休薬期間を設けた。

- Treatment A：セルメチニブ青色カプセル（標準製剤）（25 mg × 3 カプセル）
- Treatment B：セルメチニブ青色カプセルの Variant 1（free base variant：25 mg × 3 カプセル）
- Treatment C：セルメチニブ青色カプセルの Variant 2（TPGS variant：25 mg × 3 カプセル）

健康被験者は、投与期 1 の治験薬投与前 28 日以内にスクリーニング検査のために来院し（Visit 1）、適格性を確認した。

投与期 1 の Day 1（Visit 2）の朝の治験薬投与前に、健康被験者を 6 投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。

投与期 1 から 3 において（Visit 2、Visit 3、及び Visit 4）では、健康被験者は各投与期の Day -1 に試験実施施設に入院し、投与後の観察及び検査が終了する Day 3（投与後 48 時間）に退院した。健康被験者は、投与順序に従って、規定された治験薬を各投与期の Day 1 に単回投与された。投与前 10 時間から投与後 4 時間まで絶食とし、投与前後 1 時間は治験薬投与に必要な水 240 mL を除いて水分の摂取も禁止した。各治験薬投与の間に 7～10 日間の休薬期間を設けた。また、各投与期の治験薬投与後 48 時間まで、薬物動態評価のためのサンプルを採取した。

健康被験者は、治験薬の最終投与後 7 日に追跡調査のために来院した（Visit 5）。

対象被験者及び症例数

男性健康被験者 42 例が本試験を完了するよう、48 例（18～45 歳）を組み入れることとした。

本試験では、合計で 48 例の健康被験者が組み入れられ、全例に治験薬が 1 回以上投与された。そのうち、45 例が試験を完了し、2 例が同意撤回のため、1 例が有害事象のため試験を中止した。

治験薬、用量、及び投与方法

表 47　　治験薬の詳細（D1532C00078 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）（標準製剤）
セルメチニブ	25 mg 青色カプセルの Variant 1（free base variant）
セルメチニブ	25 mg 青色カプセルの Variant 2（TPGS variant）

TPGS: Vitamin E polyethylene glycol succinate
Source：D1532C00078 試験の治験総括報告書 Table 3 から引用

投与期間

健康被験者は、各投与期の Day 1 に治験薬を単回投与された。本試験は、最大 28 日間のスクリーニング期、各投与期の間の 7～10 日間の休薬期間、及び最終投与の 7 日後以降の追跡調査来院で構成され、各健康被験者の試験参加期間は最大 65 日間であった。

統計手法

必要に応じて、投与群及び解析対象（未変化体及び N-脱メチル体）ごとに薬物動態データの一覧及び要約を作成した。また、必要に応じて、投与群及び解析対象（未変化体及び N-脱メチル体）ごとに薬物動態パラメータの個々のデータ及び幾何平均値をグラフを用いて示した。

C_{max}、AUC、及び $AUC_{0\text{-}t}$ の対数変換値を用いて、投与順序、投与期、及び投与群を固定効果、投与順序内で入れ子状態の被験者を変量効果として、分散分析モデルにより解析した。

更に、副次的目的として、N-脱メチル体についても上記の解析を実施した。

主要目的のセルメチニブの生物学的同等性の検討：

- Variant 1（free base variant）とセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）の比較

副次的目的のセルメチニブ及び N-脱メチル体の相対バイオアベイラビリティの比較：

- Variant 1（free base variant）とセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）の比較（N-脱メチル体のみ）
- Variant 2（TPGS variant）とセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）の比較

投与群間差の点推定値及び対応する 90% CI を算出した。算出した点推定値及び対応する 90% CI の指数をとり、C_{max} 及び AUC の比の点推定値及び CI を算出した。

主要評価項目では、AUC 及び C_{max} の比の 90% CI が 80.00%～125.00%の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等と判定した。

有害事象は MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いてコード化し、投与群ごとに器官別大分類別及び基本語別に要約した。

投与群ごとに、有害事象の発現割合及び重症度、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見のデータの集計及び一覧を作成した。治験薬を 1 回以上投与された健康被験者を対象とした安全性データを投与群ごとに示した。臨床検査値における各健康被験者の数値の一覧には異常値又は外れ値にフラグを付けた。

2.7.6.2.16.2　試験成績

2.7.6.2.16.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験に組み入れた男性健康被験者の年齢はいずれも治験実施計画書で規定された年齢に合致しており、年齢の平均値は 31 歳であった。人種はいずれも非ヒスパニック又はラテン系であり、83.3%が白人であった。BMI の範囲は 19.41～30.00 kg/m^2、体重の最小値は 62.7 kg であり、いずれも選択基準に合致していた。

2.7.6.2.16.2.2 薬物動態

Treatment B（Variant 1：free base variant）及び Treatment C（Variant 2：TPGS variant）と Treatment A（セルメチニブ青色カプセル［標準製剤］）を投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC、AUC_{0-t}、及び C_{max} の幾何平均値の比の要約を表 48 に示した。

表 48　　主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00078 試験）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Variant (Treatment B or C) /Reference (Treatment A)		
				Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Treatment A	45	3758		
		Treatment B	41	911.9	24.26	(22.62, 26.03)
		Treatment C	40	984.8	26.20	(24.44, 28.09)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Treatment A	45	3680		
		Treatment B	48	814.0	22.12	(20.65, 23.69)
		Treatment C	44	868.6	23.60	(22.02, 25.30)
	C_{max} (ng/mL)	Treatment A	46	1330		
		Treatment B	48	124.0	9.32	(8.25, 10.53)
		Treatment C	44	172.0	12.93	(11.42, 14.65)
N-desmethyl selumetinib	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Treatment A	45	266.7		
		Treatment B	48	30.17	11.31	(9.80, 13.05)
		Treatment C	44	34.13	12.80	(11.07, 14.80)
	C_{max} (ng/mL)	Treatment A	46	94.54		
		Treatment B	48	9.130	9.66	(8.50, 10.97)
		Treatment C	44	12.33	13.04	(11.45, 14.86)

AUC: Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$: Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CI: Confidence interval; C_{max}: Maximum observed concentration in plasma;　LS: Least squares.

Results from a linear mixed-effects model with sequence, period, and treatment as fixed effects and volunteer nested within sequence as a random effect.

Treatment A: AZD6244 blue reference capsules (3 x 25 mg);

Treatment B: AZD6244 blue capsules (3 x 25 mg) Variant 1 (free base variant);

Treatment C: AZD6244 blue capsules (3 x 25 mg) Variant 2 (TPGS variant)

Source：D1532C00078 試験の治験総括報告書 Table 10 から引用

Variant 1（free base variant）及び Variant 2（TPGS variant）のいずれにおいても、セルメチニブ及び N-脱メチル体の C_{max} 及び全身曝露量（AUC 及び AUC_{0-t}）はいずれもセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）と比較して有意に低かった。Variant 1 を投与したときのセルメチニブの AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の基準（80.00%, 125.00%）を完全に下回った。

2.7.6.2.16.2.3 安全性

- 全体で、半数（50%）の男性健康被験者に有害事象が発現した。
- 有害事象の発現割合は各投与期で同様であった。

- 死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。1 例（Treatment B）に、治験薬の投与中止に至った有害事象として歯痛が発現したが回復した。当該事象は、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。
- 器官別大分類別では神経系障害に属する有害事象が最も多く 13/48 例（27.1%）に発現し、事象別では頭痛が最も多く 11/48 例（22.9%）に発現した。そのうち、6/48 例（12.5%）における頭痛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。
- ほとんどの有害事象の重症度は軽度で、試験期間中に回復した。
- バイタルサイン及び心電図に変動が認められたが、経時的及び投与群間で一定の傾向は認められなかった。また、これらの変動は、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。
- 血清総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、及びカリウムの事前に規定した基準値の逸脱、血中好中球数の基準値下限未満への低下が認められたが、いずれも有害事象とはされず、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.2.16.3 結論

- Variant 1（free base variant）とセルメチニブ青色カプセル（標準製剤）の生物学的同等性は確認されず、セルメチニブの AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 24.26%（22.62%, 26.03%）及び 9.32%（8.25%, 10.53%）であった。
- Variant 2（TPGS variant）を投与したときの曝露量は、セルメチニブ青色カプセルを投与したときと比較して低く、セルメチニブの AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 26.20%（24.44%, 28.09%）及び 12.93%（11.42%, 14.65%）であった。
- 青色カプセル、Variant 1、及び Variant 2 を投与したときのセルメチニブの t_{max} の中央値は同様であり、それぞれ 1.00 時間、1.25 時間、及び 1.13 時間であった。
- Variant 1 及び Variant 2 を投与したときのセルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値はそれぞれ 15.4 時間及び 14.8 時間であり、青色カプセルの 10.3 時間と比較して長かった。
- Variant 1 を投与したときの N-脱メチル体の曝露量は、セルメチニブ青色カプセルを投与したときと比較して低く、N-脱メチル体の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 11.31%（9.80%, 13.05%）及び 9.66%（8.50%, 10.97%）であった。
- Variant 2 を投与したときの N-脱メチル体の曝露量は、セルメチニブ青色カプセルを投与したときと比較して低く、N-脱メチル体の AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）は、それぞれ 12.80%（11.07%, 14.80%）及び 13.04%（11.45%, 14.86%）であった。
- 青色カプセル、Variant 1、及び Variant 2 を投与したときの N-脱メチル体の t_{max} の中央値は同様であり、それぞれ 1.00 時間、1.25 時間、及び 1.25 時間であった。
- 各投与群で未変化体の C_{max} に対する N-脱メチル体の C_{max} の比は同様であった。
- 男性健康被験者にセルメチニブ青色カプセル及び両 Variant カプセルをそれぞれ 75 mg 単回経口投与したときの安全性が確認され、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.17 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00080 試験）

試験の課題	男性健康被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティを評価するための[^{14}C]-セルメチニブの静脈内投与（マイクロドーズ）試験
試験実施施設	英国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の健康被験者の組入れ日：2014 年 10 月 ■ 日 最後の健康被験者の最終来院日：2014 年 ■ 月 ■ 日

2.7.6.2.17.1 試験方法

目的及び評価基準

表 49 目的及び評価項目（D1532C00080 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	男性健康被験者を対象に絶対バイオアベイラビリティを評価する。	絶対バイオアベイラビリティ（経口投与／静脈内投与）
副次的	薬物動態	セルメチニブを単回経口投与したとき及び[^{14}C]-セルメチニブを静脈内投与（マイクロドーズ）したときの薬物動態パラメータ（セルメチニブ、N-脱メチル体、及び[^{14}C]-セルメチニブ）を検討する。	セルメチニブ：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、MRT、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、及び MAT N-脱メチル体：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、MRT、MR_{AUC}、及び MR_{Cmax} [^{14}C]-セルメチニブ：C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、AUC_{0-12}、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、MRT、CL、V_{ss}、V_z、並びに投与 1.5、4、及び 12 時間後の血漿中[^{14}C]-セルメチニブ濃度の総放射能濃度との比
副次的	安全性	セルメチニブの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図、心臓超音波検査、及び眼科診察

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CL/F：経口クリアランス、CL：全身クリアランス、MAT：平均吸収時間、MRT：平均滞留時間、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$：半減期、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積、V_{ss}：定常状態における分布容積、V_z：終末相分布容積、λ_z：消失速度定数

試験デザイン

本試験は、18～65 歳の男性健康被験者 12 例を対象とした単施設、非盲検、単回投与、第 I 相試験であった。本試験では、健康被験者にセルメチニブを単回経口投与したとき及び[^{14}C]-セルメチニブを静脈内投与（マイクロドーズ）したときの絶対バイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータを評価した。

健康被験者を対象に、治験薬投与前 21 日以内にスクリーニング検査（Visit 1）を実施し、適格性を確認した。スクリーニング検査では、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、身体所見評価、眼科診察、バイタルサイン測定、12 誘導心電図測定、心臓超音波検査、病歴及び手術歴調査、薬物及びアルコール中毒に関する調査、B 型及び C 型肝炎検査、並びに HIV 検査を実施し、現在使用している薬剤及び有害事象も調査した。試験関連の検査は、健康被験者から同意説明文書を取得した後に実施した。

健康被験者は治験薬投与の前日（Day -1、Visit 2）に試験実施施設に入院した。Day 1 に、健康被験者にセルメチニブカプセル 25 mg、3 カプセル（75 mg）を単回経口投与し、その 1 時間 15 分後に[^{14}C]-セルメチニブ 80 μg を静脈内投与した。静脈内投与は 15 分かけて実施し、点滴終了時間はセルメチニブ経口投与後の t_{max} の推定値 1 時間 30 分と一致させた。あらかじめ設定した時間に血漿中セルメチニブ濃度及び血漿中 N-脱メチル体濃度を測定することとした。セルメチニブ静脈内投与の忍容性を評価するため、最初の健康被験者が静脈内投与された約 30 分後に次の健康被験者に治験薬を経口投与した。その後の健康被験者には、15 分以上の間隔をあけ、治験薬を投与した。本試験では 12 例全ての健康被験者に対し、同じ日に治験薬を投与しなかったが、これはあらかじめ設定した試験方法に従って実施したものであり、安全性の問題ではない。

健康被験者は治験薬投与後 48 時間まで試験実施施設に入院し、薬物動態測定用サンプルを採取した。その後、Day 4 に来院（Visit 3）し、投与後 72 時間の薬物動態測定用サンプルを採取した。更に、退院の 5～7 日後に安全性の追跡調査のために来院（Visit 4）した。

対象被験者及び症例数

本試験には、18～65 歳の男性健康被験者を組み入れた。

治験実施計画書に従って、組み入れられた 12 例全ての健康被験者に両治験薬が投与され、全ての健康被験者が試験を完了した。

治験薬、用量及び投与方法

表 50　　治験薬の詳細（D1532C00080 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	25 mg 経口投与用青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）
[^{14}C]-セルメチニブ静脈内投与用溶液 [a]	80 μg 静脈内投与用溶液 [b]

HDPE: High-density polyethylene; IV: Intravenous

Selumetinib capsules were packaged in HDPE bottles containing 60 capsules per bottle

[a] The radioactive dose of the IV solution was not more than 37 kBq (1000 nCi)

[b] 80 mg [^{14}C] selumetinib in 5mL of a 2% w/v hydroxypropyl-b-cyclodextrin aqueous saline vehicle presented as a solution for intravenous infusion

Source：D1532C00080 試験の治験総括報告書 Table 3 から引用

投与期間

本試験の参加期間は 21 日間のスクリーニング期間を含めて、約 32 日間であった。健康被験者は Day -1 より、全ての検査が終了する Day 3 まで入院した。その後、投与後 72 時間の薬物動態

測定用サンプルを採取するために Day 4 に来院（Visit 3）し、更に、退院の 5～7 日後に安全性の追跡調査のために来院した。

統計手法

セルメチニブ、N-脱メチル体、及び[^{14}C]-セルメチニブ濃度の時間ごとの記述統計量を算出した。

セルメチニブ、N-脱メチル体、及び[^{14}C]-セルメチニブの薬物動態パラメータを、記述統計量を用いて要約した。健康被験者ごとに絶対バイオアベイラビリティを算出し、幾何平均値及び対応する 90% CI を含む記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.2.17.2　試験成績

2.7.6.2.17.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には治験実施計画書で規定された年齢の範囲の健康被験者が組み入れられ、年齢の平均値は 42 歳であった。全ての健康被験者が非ヒスパニック又はラテン系で、白人であった。BMI の範囲は 22～29 kg/m^2 で、体重の最小値は 70.2 kg であり、いずれも選択基準に合致していた。

2.7.6.2.17.2.2　薬物動態

セルメチニブ、N-脱メチル体、及び[^{14}C]-セルメチニブの主要な薬物動態パラメータの要約を表 51 に示した。

表 51　セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータ、並びに[^{14}C]-セルメチニブ 80 μg を静脈内投与したときの[^{14}C]-セルメチニブの薬物動態パラメータの要約統計量（D1532C00080 試験）

PK parameter	Summary Statistic	Analyte		
		Selumetinib (N=12)	N-desmethyl selumetinib (N=12)	[^{14}C] selumetinib (N=12)
AUC (ng*h/mL)	Geo. Mean (GCV%)	4100 (24.1)	315 (25.4)[a]	7.05 (21.3)
C_{max} (ng/mL)	Geo. Mean (GCV%)	1390 (35.4)	87.7 (38.2)	5.87 (10.8)
t_{max} (h)	Median (range)	1.00 (1.00-4.00)	1.12 (1.00-4.00)	1.50 (1.48-1.58)
$t_{½}$ (h)	Arith. Mean (SD)	14.0 (3.93)	9.64 (4.11)	12.5 (3.92)
CL/F (L/h)	Geo. Mean (GCV%)	18.3 (24.1)	ND	ND
CL (L/h)	Geo. Mean (GCV%)	ND	ND	11.4 (21.8)
V_{ss}/F (L)	Geo. Mean (GCV%)	170 (30.9)	ND	ND
V_{ss} (L)	Geo. Mean (GCV%)	ND	ND	59.8 (24.7)
MRT (h)	Geo. Mean (GCV%)	9.27 (24.9)	ND	5.26 (25.7)
MAT (h)	Geo. Mean (GCV%)	3.96 (30.0)	ND	ND
F (%)	Geo. Mean (90% CI)	62.1 (60.1-64.1)	ND	ND
MR_{AUC}	Geo. Mean (GCV%)	ND	0.0768 (24.0)[a]	ND
MR_{Cmax}	Geo. Mean (GCV%)	ND	0.0632 (22.4)	ND

Arith: Arithmetic;　AUC: Area under the plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; CL/F: Apparent systemic plasma clearance;　CL: Systemic clearance; Cmax: Maximum observed plasma concentration;　F: Absolute bioavailability;　Geo: Geometric;　MAT: Mean absorption time;　MR: Metabolite to parent ratio; MRT: Mean residence time;　ND: Not determined;　$t_{½}$: Terminal half-life; t_{max}: Time of maximum plasma concentration; V_{ss}/F: Apparent volume of distribution at steady state;　V_{ss}: Volume of distribution at steady state

Each volunteer received a single oral dose of 75 mg selumetinib capsules (3 x 25 mg) which was followed by 80 μg [^{14}C] selumetinib administered as microdose 15-minute IV infusion, starting 1 hour 15 minutes after receiving the oral dose. All times are in relation to the oral dose of selumetinib.

[a]　N=11

Source：D1532C00080 試験の治験総括報告書 Table 8 から引用

セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均値は 62.1%（90% CI：60.1%, 64.1%）であった。セルメチニブ、N-脱メチル体、及び[^{14}C]-セルメチニブの $t_{½}$の算術平均値は、それぞれ 14.0 時間、9.64 時間、及び 12.5 時間であった。血漿中[^{14}C]-セルメチニブ濃度の総放射能濃度との比の幾何平均値は、経口投与後 1.5 時間に 1.00 であり、その後徐々に低下し、経口投与後 4 時間に 0.551、及び経口投与後 12 時間に 0.354 であった。以上のことから、全身循環中の代謝物が経時的に増加していることが示唆された。

2.7.6.2.17.2.3　安全性

- 死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象は発現しなかった。
- 有害事象が 2/12 例（16.7%）に発現した。1 例に有害事象として軽度のざ瘡が発現し、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。また、別の 1 例に有害事象と

して軽度の頭痛が発現し、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。ざ瘡及び頭痛ともに試験中に発現した有害事象であり、試験終了までに回復した。

- 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の経時的変動に一定の傾向は認められず、いずれも臨床的に重要な変動ではないと判断された。

2.7.6.2.17.3　結論

- セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティの幾何平均値は 62.1%（90% CI：60.1%, 64.1%）であった。
- セルメチニブ、N-脱メチル体、及び[^{14}C]-セルメチニブの $t_{½}$の算術平均値は、それぞれ 14.0 時間、9.64 時間、及び 12.5 時間であった。
- [^{14}C]-セルメチニブ静脈内投与後の CL の幾何平均値は 11.4 L/h、V_{ss} の幾何平均値は 59.8 L であった。
- 経口投与後 12 時間までの血漿中[^{14}C]-セルメチニブ濃度の総放射能濃度との比の変化より、全身循環中にセルメチニブの代謝物が存在することが示唆された。
- 健康被験者にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与した後に、[^{14}C]-セルメチニブ 80 µg を静脈内投与（マイクロドーズ）したときの安全性及び良好な忍容性が概ね確認され、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.18 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00081 試験）

試験の課題	腎機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を比較する非盲検、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 7 月 [redacted] 日

2.7.6.2.18.1 試験方法

目的及び評価基準

表 52 目的及び評価項目（D1532C00081 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	ESRD の被験者にセルメチニブ 50 mg を単回投与したときのセルメチニブの体内動態を健康被験者と比較する。	主要：C_{max} 及び AUC（又は AUC_{0-t}） 副次的：t_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{1-5}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、MRT、f_u、$f_{u,av}$、$C_{max,u}$、AUC_u、$AUC_{0-t,u}$、CL/F_u、A_e、f_e、CL_R、$A_{d(1-5)}$、及び CL_D
副次的	安全性	ESRD の被験者及び健康被験者にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、身体所見、眼科診察、バイタルサイン、臨床検査値、及び 12 誘導心電図
副次的	薬物動態	ESRD の被験者及び健康被験者にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体及びアミド体の体内動態を検討する。	N-脱メチル体（及び可能であればアミド体）の C_{max}、AUC、AUC_{0-t}、t_{max}、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{½}$、f_u、$f_{u,av}$、$C_{max,u}$、AUC_u、$AUC_{0-t,u}$、A_e、f_e、CL_R、MR_{AUC}、MR_{Cmax}、AUC_{1-5}、$A_{d(1-5)}$、及び CL_D

$A_{d(1-5)}$：透析時間中（投与後 1 時間から 5 時間まで）に除去された薬物の累積量、A_e：尿中排泄量、AUC：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_u：非結合形の投与後 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_{1-5}：投与後 1 時間から 5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0-t,u}$：非結合形の投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、CL/F：経口クリアランス、CL/F_u：非結合形の経口クリアランス、CL_D：透析クリアランス、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、$C_{max,u}$：非結合形の最高血漿中濃度、ESRD：末期腎不全、f_e：尿中排泄率、f_u：非結合形分率、$f_{u,av}$：平均非結合形分率、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、MRT：平均滞留時間、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積、λ_z：消失速度定数

試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検、群間比較、2 つのパート（第 1 段階、第 2 段階）から成る試験であった。

本試験では、スクリーニング時に、Cockroft-Gault の式で算出した CrCL を用い、腎機能に基づいて最大 48 例を群分けすることとした。

$$\text{推定CrCL（mL/min）} = \frac{(140\text{-年齢[歳]}) \times (\text{体重[kg]}) \ (\times 0.85)^{a}}{\text{血清クレアチニン値（mg/dL）} \times 72}$$

[a]　女性の場合

<u>第 1 段階</u>

第 1 段階は、透析が必要な ESRD の被験者 12 例（第 5 群）及び健康被験者 12 例（第 1 群）を対象とした、非盲検、群間比較試験であった。

ESRD の被験者（第 5 群）は、2 投与期の第 1 期（非透析時）と第 2 期（透析時）に治験薬を投与した。被験者は最初の治験薬投与前 28 日以内にスクリーニングのため来院した（Visit 1）。試験実施に先立ち、被験者より文書による同意を取得した。被験者は、Day -1 の朝に入院した。

健康被験者（第 1 群）12 例に対し、1 投与期の Day 1（Visit 2）の朝にセルメチニブ 50 mg（2 カプセル×25 mg）を約 240 mL の水で単回経口投与した。健康被験者は、治験薬投与前 2 時間から投与後 4 時間まで絶食とした（治験薬投与前 1 時間以内は治験薬投与のための飲水［240 mL］は許可した）。治験薬投与後 3～7 日に追跡調査のために来院した（Visit 3）。

透析が必要な ESRD の被験者（第 5 群）12 例は、2 投与期の第 1 期（非透析時）と第 2 期（透析時）に治験薬を投与した。第 1 期では、被験者は Day -1 朝から入院し、Day 1 の透析終了後にセルメチニブ 50 mg（2 カプセル×25 mg）を単回経口投与した（Visit 2）。被験者は、治験薬投与前 2 時間から投与後 4 時間まで絶食とした（治験薬投与前 1 時間以内は治験薬投与のための飲水［240 mL］は許可した）。被験者は、治験薬投与後 72 時間に次回の透析を実施するまで入院した。最初の治験薬の投与後に 7 日間以上の休薬期間を設けた後、第 2 期では、被験者は Day -1 に入院し、Day 1 に透析開始 1 時間前に絶食下（第 1 期と同じ条件）でセルメチニブ 50 mg（2 カプセル×25 mg）を単回経口投与した（Visit 3）。被験者は、第 2 期の Day 4 に予定されている試験手順が終了するまで入院した。退院後 3～7 日に追跡調査のために来院した（Visit 4）。

第 1 段階における全ての評価可能な安全性、忍容性、及び薬物動態データをレビューすることにより、セルメチニブに対する腎機能障害の影響を評価した。安全性レビュー委員会により、第 2 段階の実施及びどの重症度の腎機能障害を有する被験者を組み入れるかを決定した。

<u>第 2 段階</u>

第 2 段階は、第 1 段階で ESRD の被験者 12 例（第 5 群）におけるセルメチニブの AUC の平均値が健康被験者（8 例又は 12 例）の 1.5 倍超であった場合に、腎機能障害を有する被験者を対象に実施する予定であったが、実施されなかった。

対象患者及び症例数

本試験では、スクリーニング時に、CrCL を用いて、腎機能に基づいて群分けした。性別、年齢、及び BMI を ESRD の被験者に合わせた（年齢は ESRD の被験者の平均値の±10 歳、BMI は

ESRD の被験者の平均値の±15%）腎機能が正常な健康被験者（CrCL：80 mL/min）を組み入れた。

本試験には 24 例を組み入れ、全例が治験薬投与を完了し、23 例が試験を完了した。1 例（健康被験者）は、セルメチニブ投与後の Day 3 に同意撤回により試験を中止した。

治験薬、用量、及び投与方法

表 53　　治験薬の詳細（D1532C00081 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ硫酸塩	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）

Source：D1532C00081 試験の治験総括報告書 Table 4 から引用

全ての治験薬は、適切な保管条件で、安全な場所に保管された。

投与期間

健康被験者の試験参加期間は約 5 週間で 3 回の来院で構成され、詳細は最大 28 日間のスクリーニング期（Visit 1）、4 日間の入院（Visit 2）、及び退院後 3～7 日の追跡調査（Visit 3）であった。

ESRD の被験者（第 5 群）の試験参加期間は約 6 週間で 4 回の来院で構成され、詳細は最大 28 日間のスクリーニング期（Visit 1）、4 日間の入院が 2 回（Visit 2 及び 3）、及び第 2 期退院後 3～7 日の追跡調査（Visit 4）であった。

統計手法

必要に応じて、腎機能別に薬物動態データの一覧表及び要約を作成した。

腎機能障害の影響を検討するため、セルメチニブの C_{max}、AUC、$C_{max,u}$、及び AUC_u、並びに N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC を対数変換し、腎機能障害群を固定効果とした線形分散分析モデルを用いて解析した。幾何最小二乗平均値及び両側 95% CI を算出した。また、ESRD の被験者と腎機能が正常な被験者の幾何最小二乗平均値の比及び両側 90% CI を算出した。なお、ESRD の被験者では、非透析時（第 1 期）のデータのみを解析対象とした。

ESRD の被験者の第 1 期（非透析時）と第 2 期（透析時）の差を評価するために、C_{max} 及び AUC の対数変換値を対象に反復測定分散分析モデルで解析した。幾何最小二乗平均値及び両側 95% CI を算出した。また、幾何最小二乗平均値の比及び両側 90% CI を算出した。

有害事象名は MedDRA を用いて器官別大分類及び基本語でコード化した。有害事象は、腎機能ごとに器官別大分類別及び基本語別に要約した。

腎機能別に有害事象の発現割合及び重症度、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見のデータを集計し一覧表にまとめた。治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者を対象に安全性データを腎機能別にまとめた。臨床検査値の一覧表では、異常値又は基準値を逸脱した場合にフラグを付けた。

2.7.6.2.18.2 試験成績

2.7.6.2.18.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、18 歳以上の被験者が組み入れられ、年齢の最小値は 36 歳、平均値は 50 歳であった。全体で、24 例中 20 例（83.3%）が男性、19 例（79.2%）が非ヒスパニック又はラテン系であった。また、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 16 例（66.7%）であり、白人は 8 例（33.3%）であった。BMI の範囲は 19.1～36.3 kg/m^2、体重の最小値は 50.6 kg であり、治験実施計画書の規定内であった。

1 例はスクリーニング時の CrCL が 82.05 mL/min であったため正常群に分類されたが、Day -1 に CrCL を測定したところ、脱水によって 70.99 mL/min であったため、軽度腎機能障害群に再分類された。本試験では、腎機能が正常な被験者及び ESRD の被験者を対象としたことから、当該被験者を他の腎機能群に変更することはできなかった。薬物動態に影響を及ぼす恐れがあったため、この 1 例は薬物動態解析対象集団から除外し、要約には含めず、一覧表のみに示した。

2.7.6.2.18.2.2 薬物動態

セルメチニブ及び N-脱メチル体の主要な薬物動態パラメータの ESRD の被験者（第 1 期）と腎機能が正常な被験者の幾何最小二乗平均値の比を表 54 に示した。

表 54　　腎機能別の主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00081 試験）

Analyte	Parameter (units)	Renal group	n	Comparison of ESRD/Normal		
				Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	AUC (ng·h/mL)	ESRD	12	1881		
		Normal	11	2617	71.89	(58.20, 88.79)
	AUC_u (ng·h/mL)	ESRD	12	10.25		
		Normal	11	10.55	97.13	(83.36, 113.17)
	C_{max} (ng/mL)	ESRD	12	724.6		
		Normal	11	863.4	83.92	(62.12, 113.37)
	$C_{max,u}$ (ng/mL)	ESRD	12	3.945		
		Normal	11	3.484	113.23	(86.66, 147.95)
N-desmethyl selumetinib	AUC (ng·h/mL)	ESRD	11	171.0		
		Normal	11	185.9	91.95	(67.73, 124.83)
	C_{max} (ng/mL)	ESRD	12	45.15		
		Normal	11	53.45	84.48	(61.60, 115.86)

AUC: Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_u: Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity CI: Confidence interval; C_{max}: Maximum observed concentration in plasma; $C_{max,u}$: Unbound maximum observed concentration in plasma; LS: Least squares

Results based on linear fixed effect analysis of variance model using the logarithm of AUC and C_{max} as the response variable and renal impairment group as a fixed effect.

Normal: CrCL greater than 80 mL/min; single 50 mg administration of selumetinib on Day 1;

ESRD: Requiring hemodialysis:

Treatment Period 1: single 50 mg administration of selumetinib on Day 1 after completion of a dialysis session.

Treatment Period 2: single 50 mg dose of selumetinib, 1 hour prior to the start of a dialysis session.

Source：D1532C00081 試験の治験総括報告書 Table 14 から引用

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 C_{max} が 16%、AUC が 28%低かった。しかし、AUC_u の幾何最小二乗平均値の比は 97.13%で、90% CI は（83.36%, 113.17%）であり、80%～125%の範囲内であった。一方、ESRD の被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して $C_{max,u}$ が 13%高かった。

ESRD の被験者では、セルメチニブと同様に N-脱メチル体の曝露量も腎機能が正常な被験者と比較して低かった。ESRD の被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して N-脱メチル体の C_{max} が 16%、AUC が 8%低かった。

ESRD の被験者の非透析時（第 1 期）と透析時（第 2 期）におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比を表 55 に示した。

表 55　ESRD の被験者における透析の有無別の主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00081 試験）

Analyte	Parameter (units)	Treatment Period	n	Comparison of Period 2/Period 1		
				Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Period 1	12	1881		
		Period 2	12	1556	82.68	(73.58, 92.91)
	C_{max} (ng/mL)	Period 1	12	724.6		
		Period 2	12	507.1	69.99	(52.88, 92.64)
N-desmethyl selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Period 1	11	171.0		
		Period 2	11	153.2	89.60	(75.25, 106.69)
	C_{max} (ng/mL)	Period 1	12	45.15		
		Period 2	12	38.49	85.25	(68.80, 105.64)

AUC: Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CI: Confidence interval; C_{max}: Maximum observed concentration in plasma LS: Least squares

Results based on repeated measured analysis of variance model using the logarithm of AUC and C_{max} as the response variable and period as a repeated-fixed effect.

ESRD: Requiring hemodialysis:

Treatment Period 1: single 50 mg administration of selumetinib on Day 1 after completion of a dialysis session.

Treatment Period 2: single 50 mg dose of selumetinib, 1 hour prior to the start of a dialysis session.

Source：D1532C00081 試験の治験総括報告書 Table 15 から引用

セルメチニブを透析前（第 2 期）に投与したときは、透析後（第 1 期）に投与したときと比較して、セルメチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 30%及び 17%低かった。同様に、N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 15%及び 10%低かった。

2.7.6.2.18.2.3　安全性

- 死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象は発現しなかった。
- 24 例中 ESRD の被験者 2 例（8.3%）に有害事象が発現した。1 例では第 1 期に軽度の下痢が発現し、別の 1 例では第 2 期に中等度の背部痛及び四肢痛が発現した。健康被験者

に有害事象は発現しなかった。また、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はなかった。

- 臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図の結果に変動がみられたものの、経時的変化及び投与群間差は認められなかった。一方、12 誘導心電図検査で異常が認められたが、治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。
- 臨床的に重要な身体所見の異常は認められず、有害事象として報告されなかった。

2.7.6.2.18.3 結論

- 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曝露量が低く、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 71.89%（58.20%, 88.79%）及び 83.92%（62.12%, 113.37%）であった。
- 非結合形のセルメチニブの曝露量は、ESRD の被験者及び腎機能が正常な被験者で同様であり、AUC_u 及び $C_{max,u}$ の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 97.13%（83.36%, 113.17%）及び 113.23%（86.66%, 147.95%）であった。
- ESRD の被験者及び腎機能が正常な被験者でセルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値及び t_{max} の中央値は同様であった。
- 健康被験者及び ESRD の被験者ではセルメチニブの腎排泄はごくわずかであり、透析は体内からセルメチニブを除去する有効な手段ではないと考えられた。
- ESRD の被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して N-脱メチル体の曝露量がわずかに低く、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 91.95%（67.73%, 124.83%）及び 84.48%（61.60%, 115.86%）であった。
- ESRD の被験者及び腎機能が正常な被験者で N-脱メチル体の $t_{½}$ の算術平均値及び t_{max} の中央値は同様であった。
- ESRD の被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、代謝物と未変化体の AUC の比は約 20%高く、C_{max} の比は同様であった。
- 健康被験者及び ESRD の被験者では N-脱メチル体の腎排泄はごくわずかであり、透析は体内から N-脱メチル体を除去する有効な手段ではないと考えられた。
- アミド体は、血漿及び尿中にほとんど検出されなかった。
- セルメチニブ 50 mg を ESRD の被験者及び健康被験者に単回経口投与したときの良好な忍容性が確認され、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.19 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00082 試験）

試験の課題	健康被験者並びに軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象にセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性を評価する非盲検、比較試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2014 年 3 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 11 月 [redacted] 日

2.7.6.2.19.1 試験方法

目的及び評価基準

表 56 目的及び評価項目（D1532C00082 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	肝機能が正常な健康被験者及び肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類により分類）にセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの体内動態を解析する。	主要薬物動態パラメータ：C_{max}、AUC、及び AUC_{0-t} 副次的薬物動態パラメータ：C_{max_D}、$AUC_{_D}$、AUC_{0-t_D}、MRT、t_{max}、AUC_{0-12}、$t_{½}$、λ_z、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、f_u、$f_{u,av}$、$C_{max,u}$、C_{max,u_D}、AUC_u、AUC_{u_D}、$AUC_{(0-t)u}$、$AUC_{(0-t)u_D}$、CL/F_u、Ae、$Ae_{(0-t)}$、f_e、及び CL_R
副次的	安全性	肝機能が正常な健康被験者及び肝機能障害を有する被験者にセルメチニブを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、身体所見、眼科診察、バイタルサイン、臨床検査値、及び 12 誘導心電図
副次的	薬物動態	肝機能が正常な健康被験者及び肝機能障害を有する被験者にセルメチニブを単回経口投与したときの N-脱メチル体の体内動態を解析する。	N-脱メチル体の C_{max}、C_{max_D}、t_{max}、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、AUC_{0-t_D}、AUC、$AUC_{_D}$、$t_{½}$、λ_z、Ae、$Ae_{(0-t)}$、f_e、及び CL_R、並びに $MRAUC_{0-t}$ 及び MRC_{max}

λ_z：消失速度定数、Ae：尿中排泄量、$Ae_{(0-t)}$：累積尿中薬物排泄量、AUC：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_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-t_D}：用量補正した投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{(0-t)u}$：非結合形の投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{(0-t)u_D}$：用量補正した非結合形の投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{_D}$：用量補正した投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_u：非結合形の投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{u_D}：用量補正した非結合形の投与後 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、CL/F：経口クリアランス、CL/F_u：非結合形の経口クリアランス、CL_R：腎クリアランス、C_{max}：最高血漿中濃度、C_{max_D}：用量補正した最高血漿中濃度、$C_{max,u}$：非結合形の最高血漿中濃度、C_{max,u_D}：用量補正した非結合形の最高血漿中濃度、f_e：尿中排泄率、f_u：非結合形分率、$f_{u,av}$：平均非結合形分率、$MRAUC_{0-t}$：未変化体の AUC_{0-t} に対する代謝物

の $AUC_{0\text{-}t}$ の比、MRC_{max}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、MRT：平均滞留時間、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積

試験デザイン

本試験は、単施設、非盲検、単回投与、並行群間、第 I 相試験であり、合計で 32 例を組み入れることとした。

以下の投与群に各 8 例を割り当てることとした。各投与群では、肝機能障害のために曝露量が上昇することを考慮した。

- 投与群 A（軽度群）：軽度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A）8 例にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与
- 投与群 B（中等度群）：中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）8 例にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与
- 投与群 C（重度群）：重度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 C）8 例にセルメチニブ 25 mg を単回経口投与
- 投与群 D（正常群）：肝機能障害を有する被験者と年齢、性別、及び BMI を合わせた肝機能が正常な健康被験者 8 例にセルメチニブ 50 mg を単回経口投与

安全性レビュー委員会による安全性、忍容性（有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、及び心電図等）、及び血漿中薬物動態のデータの評価結果に基づき、肝機能障害を有する被験者に順次治験薬を投与した。安全性レビュー委員会は、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者には低用量を投与する必要があると判断し、セルメチニブの用量を調整した。

中等度群の安全性及び薬物動態データを評価した結果、セルメチニブの C_{max} の平均値が曝露の限界である 1,307 ng/mL を超えていたため、安全性レビュー委員会は以下のように決定した。

1　中等度群の残り 2 例の投与量を 25 mg に減量

2　重度群の最初の 4 例の投与量を 20 mg に減量

その後実施された重度群の安全性及び薬物動態データの評価において、残りの重度肝機能障害を有する被験者における投与量を 20 mg とすることが決定された。

全体の約 75%の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 A、B、及び C で層別化）を組み入れた後、肝機能障害を有する被験者群と性別、年齢、及び BMI を合わせた健康被験者を組み入れた。

対象被験者及び症例数

本試験では、18 歳以上で、体重が 45 kg 以上、BMI が 18～40 kg/m^2 の男女（妊娠の可能性がない）を組み入れた。Child-Pugh 分類を用いて、軽度、中等度、及び重度の肝機能障害に分類した。肝機能障害を有する被験者群と性別、年齢、及び BMI を合わせた健康被験者を組み入れた。

計画時：32 例（4 投与群に各 8 例を割付け）

解析時：32 例（4 投与群に各 8 例を割付け）

治験薬、用量、及び投与方法

表 57　　治験薬の詳細（D1532C00082 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）
セルメチニブ	10 mg 白色カプセル（遊離塩基として 10 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）

Source：D1532C00082 試験の治験総括報告書 Table 5 から引用

投与期間

単回投与

統計手法

薬物動態パラメータは、記述統計量（被験者数、算術平均値、CV、標準偏差、幾何平均値、GCV、最小値、中央値、及び最大値）を用いて要約した。幾何平均値は、対数変換された個々のデータの算術平均値の指数を取ることにより、算出した。t_{max} では、算術平均値、標準偏差、CV、幾何平均値、及び GCV は算出せず、t_{max} は中央値及び範囲を用いて要約した。

$AUC_{_D}$、$AUC_{0\text{-}t_D}$、C_{max_D}、AUC_{u_D}、$AUC_{(0\text{-}t)u_D}$、及び C_{max,u_D} は、自然対数を用いて対数変換した。これらのパラメータは、肝機能障害の重症度（軽度／中等度／重度、又は正常）を因子とした分散分析モデルを用いて解析した。解析結果の指数を取り、各パラメータの幾何最小二乗平均値及び対応する 95% CI、並びに軽度群及び正常群、中等度群及び正常群、重度群及び正常群のそれぞれの幾何最小二乗平均値の比及び両側 90% CI を示した。

薬物動態パラメータの比の両側 90% CI の上限が 200%を下回らなかった場合、肝機能障害が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すと判断した。

血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間、及び Child-Pugh スコアを独立変数とした回帰モデルを用い、これらのパラメータを解析した。傾き、切片、及び対応する 90% CI を決定係数とともに示した。なお、肝機能が正常な健康被験者は Child-Pugh スコアを用いた解析から除外した。

全ての安全性データ（予定検査及び予定外検査）を一覧に示した。連続変数は肝機能障害の重症度別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値）を用いて要約した。カテゴリー変数は、肝機能障害の重症度別に頻度及び割合で要約した。中等度群は、中等度群及び全中等度群に分けて解析した。これは中等度肝機能障害を有する被験者の 2 例に、セルメチニブを 50 mg ではなく 25 mg が投与されたための処置である。中等度群は、セルメチニブを 50 mg を投与された 6 例のみを対象とした。全中等度群は、セルメチニブを 50 mg を投与された 6 例及び 25 mg を投与された 2 例を対象とした。

2.7.6.2.19.2　試験成績

2.7.6.2.19.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、32 例が組み入れられ、被験者の肝機能に従って、各投与群に各 8 例を割り当てた。全ての被験者に治験薬が投与され、試験を完了した。

組み入れた全ての被験者は、治験実施計画書の選択及び除外基準に適合していた。

2.7.6.2.19.2.2 薬物動態

セルメチニブ及びN-脱メチル体の主要な薬物動態パラメータの肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者の幾何最小二乗平均値の比を表 58 に示した。

表 58 肝機能障害の重症度別の主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00082 試験）

Analyte	Parameter (units)	Hepatic group	n	Comparison of hepatic impairment/normal		
				Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	$AUC_{_D}$ (ng·h/mL/mg)	Mild	8	45.93	85.64	(64.42, 113.84)
		Moderate	8	85.11	158.68	(119.36, 210.94)
		Severe	8	84.29	157.15	(118.21, 208.90)
		Normal	8	53.64		
	AUC_{u_D} (ng·h/mL/mg)	Mild	8	0.1271	69.18	(48.77, 98.15)
		Moderate	8	0.2585	140.69	(99.17, 199.59)
		Severe	8	0.5828	317.19	(223.59, 449.98)
		Normal	8	0.1837		
	C_{max_D} (ng/mL/mg)	Mild	8	14.82	78.47	(55.24, 111.45)
		Moderate	8	23.57	124.84	(87.89, 177.32)
		Severe	8	18.53	98.13	(69.08, 139.38)
		Normal	8	18.88		
	C_{max,u_D} (ng/mL/mg)	Mild	8	0.04094	63.25	(41.13, 97.26)
		Moderate	8	0.07165	110.68	(71.98, 170.19)
		Severe	8	0.1280	197.66	(128.54, 303.95)
		Normal	8	0.06473		
N-desmethyl selumetinib	$AUC_{(0\text{-}t)_D}$ (ng·h/mL/mg)	Mild	8	2.445	50.51	(28.28, 90.19)
		Moderate	8	1.826	37.72	(21.12, 67.37)
		Normal	8	4.841		
	C_{max_D} (ng/mL/mg)	Mild	8	0.8041	44.44	(25.70, 76.85)
		Moderate	8	0.5485	30.31	(17.53, 52.42)
		Normal	8	1.809		

$AUC_{_D}$: Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose; AUC_{u_D}: Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity divided by dose; $AUC_{(0\text{-}t)_D}$: Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration divided by dose; $AUC_{(0\text{-}t)u_D}$: Unbound area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration divided by dose; CI: Confidence interval; C_{max_D}: Maximum observed concentration in plasma divided by dose; C_{max,u_D}: Unbound maximum observed concentration in plasma divided by dose; LS: Least squares

Results based on an analysis of variance model using the logarithm of parameters as the response variable and hepatic impairment group as a fixed effect. Severe subjects were not included in the analyses for N-desmethyl selumetinib due to insufficient data.

Mild: (Child-Pugh A) single oral dose of 50 mg selumetinib;

Moderate: (Child-Pugh B) 6 subjects received single oral dose of 50 mg and 2 subjects received 25 mg selumetinib;

Severe: (Child-Pugh C) single oral dose of 20 mg selumetinib;

Normal: single oral dose of 50 mg selumetinib

Source：D1532C00082 試験の治験総括報告書 Table 16 から引用

セルメチニブ

中等度群及び重度群では、肝機能障害がセルメチニブの曝露量に影響を及ぼした。軽度群では、正常群と比較して $AUC_{_D}$ は 14%低く、中等度群及び重度群ではそれぞれ 59%及び 57%高かった。

軽度群では、正常群と比較して C_{max_D} も 22%低く、中等度群では 25%高かった。一方、重度群では、正常群と同様であった。軽度群では、非結合形のセルメチニブの曝露量（AUC_{u_D} 及び C_{max,u_D}）も同様に正常群と比較して 31%～37%低かった。しかし、重度群では軽度群と比較して高く、正常群との比が AUC_{u_D} で 3.17 及び C_{max,u_D} で 1.98 であった。

セルメチニブの非結合形分率は時間及び濃度に依存しなかった。セルメチニブの非結合形分率は、重度群で 0.00691 と、正常群の 0.00343 の 2 倍であったが、軽度群及び中等度群ではそれぞれ 0.00277 及び 0.00295 と、正常群と同様であった。

回帰分析の結果、ベースライン時の Child-Pugh スコアの上昇、血清アルブミン濃度の低下、及びプロトロンビン時間の延長が、用量補正した非結合形のセルメチニブの曝露量の上昇に関連していることが示唆された。

セルメチニブのクリアランスにおける腎排泄の関与は低かった（正常群における排泄率の幾何平均値は 0.436%）。軽度群及び中等度群における腎排泄率はそれぞれ 0.461%及び 0.501%であり、正常群と同様であったが、重度群では 0.897%と高かった。

N-脱メチル体

N-脱メチル体の曝露量は、肝機能の低下に伴って低下する傾向があった。N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}t_D}$ 及び C_{max_D} は、軽度群では正常群と比較してそれぞれ 49%及び 56%低く、中等度群ではそれぞれ 62%及び 70%低かった。しかし、重度群では、十分な濃度が得られなかったため、曝露量の解析はできなかった。

N-脱メチル体のクリアランスにおける腎排泄の関与は低かった（正常群における排泄率の幾何平均値は 0.78%）。肝機能の低下に伴い、総曝露量が低下したため、排泄率も低下した（軽度群、中等度群、及び重度群でそれぞれ 0.64%、0.20%、及び 0.09%）。

非結合形の N-脱メチル体濃度はほとんど測定できず、アミド体の総濃度もほとんど測定できなかった。

2.7.6.2.19.2.3　安全性

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び重症度が重度の有害事象は発現しなかった。本試験では、32 例中 5 例（15.6%）に有害事象が発現した。重度肝機能障害を有する被験者では有害事象は発現しなかった。器官別大分類で胃腸障害に属する有害事象が最も多く、全体で 3 例（9.4%）に発現し、そのうち下痢及び嘔吐が各 2 例（6.3%）、悪心が 1 例（3.1%）に発現した。その他の有害事象はいずれも 1 例に発現した。重症度が中等度と判定された有害事象として下痢が 2 例及び嘔吐が 1 例に発現し、治験薬との関連性ありと判断された有害事象として下痢及び発疹が各 1 例に発現した。これらの有害事象はいずれもセルメチニブ投与時に発現が予想される事象であった。

臨床検査値で基準値からの逸脱が認められたが、有害事象として報告されなかった。2 例で、AST 濃度が基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビン濃度が基準値上限の 2 倍以上に上昇したが、いずれも重度肝機能障害によるものであり、セルメチニブによるものではなかった。

バイタルサイン、心電図、身体所見、及び眼科診察に、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.19.3　結論

- 本試験の結果より、中等度及び重度肝機能障害を有する被験者ではセルメチニブの曝露量が上昇することが示された。
- 軽度肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較してセルメチニブの $AUC_{_D}$ 及び AUC_{u_D} が低く、幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 85.64%（64.42%, 113.84%）及び 69.18%（48.77%, 98.15%）であった。C_{max_D} 及び C_{max,u_D} も低く、それぞれ 78.47%（55.24%, 111.45%）及び 63.25%（41.13%, 97.26%）であった。
- 中等度肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較してセルメチニブの $AUC_{_D}$ 及び AUC_{u_D} が高く、幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 158.68%（119.36%, 210.94%）及び 140.69%（99.17%, 199.59%）であった。C_{max_D} 及び C_{max,u_D} も高く、それぞれ 124.84%（87.89%, 177.32%）及び 110.68%（71.98%, 170.19%）であった。
- 重度肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較してセルメチニブの $AUC_{_D}$ 及び AUC_{u_D} が高く、幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 157.15%（118.21%, 208.90%）及び 317.19%（223.59%, 449.98%）であった。一方、C_{max_D} は同様で、98.13%（69.08%, 139.38%）であり、C_{max,u_D} は高く、197.66%（128.54%, 303.95%）であった。
- 回帰分析の結果、ベースライン時の Child-Pugh スコアの上昇、血清アルブミン濃度の低下、及びプロトロンビン時間の延長が、非結合形のセルメチニブの曝露量の上昇に関連していることが示唆された。
- 健康被験者及び肝機能障害を有する被験者において、セルメチニブの腎排泄はわずかであった。
- 軽度肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}t_D}$ 及び C_{max_D} が低く、幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 50.51%（28.28%, 90.19%）及び 44.44%（25.70%, 76.85%）であった。
- 中等度肝機能障害を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して N-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}t_D}$ 及び C_{max_D} が低く、幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 37.72%（21.12%, 67.37%）及び 30.31%（17.53%, 52.42%）であった。
- 重度肝機能障害を有する被験者では、十分な N-脱メチル体の濃度が測定できなかったため、曝露量の解析はできなかった。
- 健康被験者及び肝機能障害を有する被験者において、N-脱メチル体の腎排泄はわずかであった。
- アミド体はほとんど測定できなかった。
- 死亡、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は発現しなかった。
- セルメチニブを健康被験者及び軽度、中等度、及び重度の肝機能障害を有する被験者に単回経口投与したときの良好な忍容性が確認され、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.20 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00083 試験）

試験の課題	18～45 歳の健康被験者を対象にセルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 阻害薬イトラコナゾール及び CYP2C19 阻害薬フルコナゾールの影響を検討する単施設、非盲検、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2014 年 ■ 月 ■ 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 ■ 月 ■ 日

2.7.6.2.20.1 試験方法

目的及び評価基準

表 59 目的及び評価項目（D1532C00083 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	健康被験者にセルメチニブ 25 mg を単回投与したときのセルメチニブの曝露量に対する定常状態のイトラコナゾール及びフルコナゾールの影響を検討する。	主要なセルメチニブの薬物動態パラメータ：AUC、C_{max}、及び AUC_{0-t}、副次的なセルメチニブの薬物動態パラメータ：t_{max}、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、及び MRT
副次的	薬物動態	イトラコナゾール 200 mg の BID 反復投与と併用又は非併用下でセルメチニブを投与したときの N-脱メチル体の体内動態を検討する。	N-脱メチル体の AUC、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、MR_{AUC}、及び MR_{Cmax}
副次的	薬物動態	フルコナゾール 200 mg 反復投与（初日のみ 400 mg）と併用又は非併用下でセルメチニブを投与したときの N-脱メチル体の体内動態を検討する。	N-脱メチル体の AUC、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、MR_{AUC}、及び MR_{Cmax}
副次的	安全性	有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインを指標にセルメチニブの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、臨床検査値、身体所見、心電図、眼科診察、及びバイタルサイン

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回投与、C_{max}：最高血漿中濃度、CL/F：経口クリアランス、CYP：シトクロム P450、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、MRT：平均滞留時間、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積、λ_z：消失速度定数

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、セルメチニブ 25 mg を単回投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性に対するイトラコナゾール及びフルコナゾールの影響を検討する、単施設、非盲検、部分的無作為化、2 投与順序、3 期、第 I 相試験であった。

本試験は 4 回の来院で構成されていた。Visit 1 は Visit 2 前の 28 日以内にスクリーニング検査のため来院した。Visit 2 は第 1 期及び第 2 期の 2 つの投与期で構成された。健康被験者は第 1 期

の Day -1（Visit 2）に入院し、第 2 期の Day 12（Visit 2）に退院した。Visit 3 は第 3 期の投与期であり、健康被験者は Day -1 に入院し、Day 12 に退院した。Visit 4 は追跡調査来院であり、Day 12（Visit 3）の退院後 7～10 日後に来院した。

健康被験者は、施設に入院中は標準的な食事が提供された。

健康被験者は、第 1 期の Day 1（Visit 2）に 2 投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。

<u>投与順序 1</u>

- 第 1 期（Treatment A）：第 1 期の Day 1（Visit 2）に 4 時間絶食下でセルメチニブ 25 mg を単回投与し、その後 4 日間以上休薬した。投与 96 時間後まで薬物動態を評価（第 1 期の Day 1 から第 2 期の Day 1）した。
- 第 2 期（Treatment B + Treatment C）：第 2 期の Day 1～11（Visit 2）にイトラコナゾール 200 mg を BID で反復投与した。Day 8 に 4 時間絶食下でセルメチニブ 25 mg を単回投与（2 回目）し、その後、イトラコナゾールの最終投与から 21 日間以上休薬した。
- 第 3 期（Treatment D + Treatment E）：第 3 期の Day 1（Visit 3）にフルコナゾール 400 mg を投与し、Day 2～11 に 200 mg を 1 日 1 回投与した。Visit 3 の Day 8 に 4 時間絶食下でセルメチニブ 25 mg を単回投与（3 回目）した。

<u>投与順序 2</u>

- 第 1 期（Treatment A）：第 1 期の Day 1（Visit 2）に 4 時間絶食下でセルメチニブ 25 mg を単回投与し、その後 4 日間以上休薬した。投与 96 時間後まで薬物動態を評価（第 1 期の Day 1 から第 2 期の Day 1）した。
- 第 2 期（Treatment D + Treatment E）：第 2 期の Day 1（Visit 2）にフルコナゾール 400 mg を投与し、Day 2～11 に 200 mg を 1 日 1 回投与した。Day 8 に 4 時間絶食下でセルメチニブ 25 mg を単回投与（2 回目）し、その後、フルコナゾールの最終投与から 21 日間以上休薬した。
- 第 3 期（Treatment B + Treatment C）：第 3 期の Day 1～11（Visit 3）にイトラコナゾール 200 mg を BID で反復投与した。Day 8 に 4 時間絶食下でセルメチニブ 25 mg を単回投与（3 回目）し、その後、イトラコナゾールの最終投与から 21 日間以上休薬した。

対象被験者及び症例数

本試験には、18～45 歳の健康被験者約 26 例を組み入れることとした。治験薬の投与を中止した場合も補完しなかったが、少なくとも 20 例が試験を完了し、イトラコナゾール及びセルメチニブの併用投与とセルメチニブ単独投与、並びにフルコナゾール及びセルメチニブ併用投与とセルメチニブ単独投与の比較ができるように健康被験者を追加できることとした。

計画時：約 26 例

無作為割付け：26 例

治験薬投与：26 例

治験薬投与完了：21 例

試験完了：20 例

治験薬、用量、及び投与方法

表 60　　治験薬の詳細（D1532C00083 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）

セルメチニブカプセルは、HDPE ボトルに包装した。

HDPE：高密度ポリエチレン

Source：D1532C00083 試験の治験総括報告書 Table 5 から引用

表 61　　追加投与薬の詳細（D1532C00083 試験）

追加治験薬	投与製剤
イトラコナゾール	100 mg カプセル
フルコナゾール	200 mg 錠

Source：D1532C00083 試験の治験総括報告書 Table 6 から引用

投与期間

各健康被験者の試験期間は以下のとおりであった。

- スクリーニング：26 日間
- 第 1 期：1 日間
- 休薬期間：4 日間
- 第 2 期：12 日間
- 休薬期間：4 日間
- 第 3 期：12 日間
- 追跡調査期間：Visit 3 の Day 12 の退院後 7～10 日間

統計手法

全ての健康被験者を対象に、治験薬投与前に発現した有害事象一覧表を作成した。治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現例数を MedDRA Version 17.0 の器官別大分類別及び基本語別に要約した。また、重症度別及び因果関係別の要約表も作成した。全ての有害事象、重篤な有害事象、他の重要な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重症度が重度の有害事象、及び治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現例数を要約した。いずれの有害事象も、発現の直前に投与された治験薬との関連性を判断した。なお、第 1 期の Day -1（Visit 2）に発現した有害事象は要約に含めなかった。

必要に応じて、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査値の要約表及び一覧表を作成した。身体所見の検査日時は、一覧表のみに個別に記載した。

薬物動態のデータは適切な記述統計量（例数、算術平均値、CV、標準偏差、幾何平均値、GCV、最小値、中央値、最大値等）を用いて要約した。

セルメチニブ及びN-脱メチル体は個別に解析した。ただし、代謝物ではなく、セルメチニブの薬物相互作用評価を目的として例数設定されたことに注意する必要がある。いくつかの解析結果について記述統計量としてCIを算出したが、本試験は正式な仮説検定を実施するための検出力は担保されていない。

イトラコナゾール及びフルコナゾールのトラフ濃度の一覧表及び適切な記述統計量を用いた要約表を作成した。分析物別の血漿中濃度推移のグラフを作成し、定常状態の達成についてはグラフより判断した。

2.7.6.2.20.2　試験成績

2.7.6.2.20.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、26例の健康被験者が無作為割付けされ、全ての健康被験者に治験薬が投与された。そのうち、21例（80.8%）が治験薬投与を完了し、20例（76.9%）が試験を完了した。

無作為割付けされた健康被験者のうち92.3%が男性で、年齢は18～44歳、BMIは21.57～29.51 kg/m^2であり、体重の最小値は61.5 kgであった。これらの健康被験者における人口統計学的特性及びベースライン特性は、本試験の対象集団の特性を代表するものであった。

2.7.6.2.20.2.2　薬物動態

セルメチニブを単独投与及びイトラコナゾール又はフルコナゾールと併用投与したときのセルメチニブ及びN-脱メチル体のAUC、AUC_{0-t}、及びC_{max}の幾何平均値を表62に示した。

表 62　　主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00083 試験）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Treatment A	26	1184		
		Treatment C	24	1767	149.30	(140.40, 158.75)
		Treatment E	22	1815	153.30	(143.88, 163.34)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Treatment A	26	1144		
		Treatment C	24	1694	148.04	(139.04, 157.62)
		Treatment E	22	1767	154.46	(144.77, 164.79)
	C_{max} (ng/mL)	Treatment A	26	408.6		
		Treatment C	24	484.5	118.57	(104.20, 134.93)
		Treatment E	22	512.9	125.53	(109.90, 143.38)
N-desmethyl selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Treatment A	21	96.97		
		Treatment C	13	89.19	91.98	(84.42, 100.21)
		Treatment E	14	143.7	148.18	(136.08, 161.35)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Treatment A	26	83.39		
		Treatment C	24	74.01	88.75	(82.03, 96.03)
		Treatment E	22	116.8	140.08	(129.14, 151.95)
	C_{max} (ng/mL)	Treatment A	26	35.67		
		Treatment C	24	26.78	75.09	(66.71, 84.52)
		Treatment E	22	37.75	105.83	(93.69, 119.56)

CI: Confidence interval; LS: Least squares

Results from a linear mixed-effects analysis of variance model using the natural logarithm of AUC, $AUC_{(0-t)}$, and C_{max} as the response variables, fixed effect for treatment, and a random effect for subject.

Treatment A: 25 mg selumetinib alone on Day 1;

Treatment C: 200 mg itraconazole twice daily on Day 8 through Day 11 plus 25 mg selumetinib on Day 8;

Treatment E: 200 mg fluconazole once daily on Day 8 through Day 11 plus 25 mg selumetinib on Day 8.

Source：D1532C00083 試験の治験総括報告書 Table 14 から引用

セルメチニブと強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール及び強い CYP2C19／中程度の CYP3A4 阻害薬であるフルコナゾールを併用投与したとき、いずれもセルメチニブ単独投与と比較してセルメチニブの曝露量が上昇し、C_{max} がそれぞれ 19%及び 26%高く、AUC はそれぞれ 49%及び 53%上昇した。

セルメチニブとイトラコナゾールを併用投与したときの N-脱メチル体の C_{max} は、セルメチニブを単独投与したときと比較して 28%低下し、AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比は 88.75%であった。セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したときの N-脱メチル体の AUC_{0-t} は、セルメチニブを単独投与したときと比較し 40%上昇し、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比は 105.83%であった。

t_{max} の統計解析結果を表 63 に示した。セルメチニブとイトラコナゾール又はフルコナゾールのいずれかを併用投与したときのセルメチニブの t_{max} の中央値は、セルメチニブを単独投与したときと同様であり、差の中央値（90% CI）はそれぞれ 0.00（-0.25, 0.25）及び 0.01（-0.24, 0.25）であった。

セルメチニブとイトラコナゾール又はフルコナゾールのいずれかを併用投与したときの N-脱メチル体の t_{max} の中央値はいずれも 1.50 時間であり、セルメチニブを単独投与したときの 1.00 時間と比較して長く、差の中央値（90% CI）はそれぞれ 0.25（0.00, 0.50）及び 0.25（0.00, 0.26）であった。

表 63　　t_{max} の統計解析結果（D1532C00083 試験）

Analyte	Treatment	N	Median	Median Difference	90% CI for Median Difference	P-value
Selumetinib	Treatment A	26	1.00			
	Treatment C	24	1.01	0.00	(-0.25, 0.25)	0.6461
	Treatment E	22	1.50	0.01	(-0.24, 0.25)	0.6547
N-desmethyl selumetinib	Treatment A	26	1.00			
	Treatment C	24	1.50	0.25	(0.00, 0.50)	0.0366
	Treatment E	22	1.50	0.25	(0.00, 0.26)	0.0340

CI: Confidence interval; LS: Least squares; t_{max}: Time to maximum concentration in plasma
Median difference and CI calculated using the Hodges-Lehmann estimator. P-value for treatment difference in median t_{max} calculated using the Wilcoxon signed rank test.
Treatment A: 25 mg selumetinib alone on Day 1;
Treatment C: 200 mg itraconazole twice daily on Day 8 through Day 11 plus 25 mg selumetinib on Day 8;
Treatment E: 200 mg fluconazole once daily on Day 8 through Day 11 plus 25 mg selumetinib on Day 8.
Source：D1532C00083 試験の治験総括報告書 Table 15 から引用

セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したときのセルメチニブの $t_{½}$ の算術平均値は、セルメチニブを単独投与したときの 8.24 時間と比較してわずかに長い 9.75 時間であり、イトラコナゾールと併用したときは顕著に長い 14.0 時間であった。N-脱メチル体の $t_{½}$ の算術平均値もセルメチニブと同様であったが、多くの健康被験者で評価できなかった。

2.7.6.2.20.2.3　安全性

本試験では、死亡、重篤な有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。26 例中 13 例（50.0%）に有害事象が発現し、器官別大分類別で神経系障害に属する事象が最も多く 4 例（15.4%）に発現し、次いで胃腸障害に属する事象が 3 例（11.5%）に発現した。事象別では、頭痛が最も多く 4 例（15.4%）に発現し、次いで便秘及び側腹部痛が各 2 例（7.7%）に発現した。

投与群別では、Treatment C（セルメチニブとイトラコナゾールの併用投与）で最も多く有害事象が発現し、器官別大分類別で神経系障害に属する事象が 24 例中 4 例（16.7%）に発現し、事象別では、頭痛が最も多く 4 例（16.7%）に発現した。次いで、Treatment E（セルメチニブとフルコナゾールの併用投与）に器官別大分類別で一般・全身障害および投与部位の状態に属する事象が 22 例中 2 例（9.1%）に発現し、Treatment B（イトラコナゾール前投与）に器官別大分類別で胃腸障害に属する事象が 24 例中 2 例（8.3%）に発現した。本試験で発現した有害事象の発現割合及び重症度について、投与群内又は投与群間で傾向は認められなかった。また、発現した有害事象は過去に実施された臨床試験で認められた安全性の結果と概ね一致しており、本試験でリスクは特定されなかった。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象として、Treatment C（セルメチニブとイトラコナゾールの併用投与）の 24 例中 2 例（8.3%）にびまん性脱毛症及び頭痛、Treatment E（セルメチニブとフルコナゾールの併用投与）の 22 例中 1 例（4.5%）にざ瘡が発現した。

尿検査値、血液学的検査値、又は血液生化学検査値の平均値及び中央値に、経時的変動及び投与群間で傾向は認められなかった。少数の健康被験者で、基準値からの逸脱が認められたが、治験担当医師から臨床的に重要ではないと判断された。治験薬投与後に、臨床的に重要なバイタルサイン、身体所見、又は眼科診察の変化は認められなかった。

2.7.6.2.20.3　結論

- セルメチニブとイトラコナゾールを併用投与したときのセルメチニブの曝露量は、セルメチニブ単独投与と比較して上昇し、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 149.30%（140.40%, 158.75%）及び 118.57%（104.20%, 134.93%）であった。
- セルメチニブとイトラコナゾールを併用投与したときのセルメチニブの t_{max} の中央値は、セルメチニブ単独投与と比較して差はなく（いずれも 1.00 時間）、$t_{½}$の平均値は延長し（8.24 時間から 14 時間）、CL/F の幾何平均値は低下（21.1 L/h から 14.2 L/h）した。
- セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したときのセルメチニブの曝露量は、セルメチニブ単独投与と比較して上昇し、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 153.30%（143.88%, 163.34%）及び 125.53%（109.90%, 143.38%）であった。
- セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したときのセルメチニブの t_{max} の中央値は、セルメチニブ単独投与と比較して差はなく（1.00 時間から 1.50 時間、差の中央値［90% CI］は 0.01［-0.24, 0.25］）、$t_{½}$の平均値はわずかに延長し（8.24 時間から 9.75 時間）、CL/F の幾何平均値は低下（21.1 L/h から 14.1 L/h）した。
- セルメチニブとイトラコナゾールを併用投与したときの N-脱メチル体の曝露量が低下し、C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 75.09%（66.71%, 84.52%）及び 88.75%（82.03%, 96.03%）であった。
- セルメチニブとイトラコナゾールを併用投与したときの N-脱メチル体の t_{max} の中央値は、セルメチニブ単独投与と比較して 1.00 時間から 1.50 時間に延長し（差の中央値［90% CI］は 0.25［0.00, 0.50］）、統計学的に有意な遅延が認められた。
- セルメチニブとイトラコナゾールを併用投与したときの未変化体の曝露量に対する代謝物の曝露量の平均値の比は、セルメチニブ単独投与と比較して低下した（C_{max}：0.0873 から 0.0557、AUC_{0-t}：0.0729 から 0.0444）。
- セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したとき、N-脱メチル体の曝露量が上昇し、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 140.08%（129.14%, 151.95%）及び 105.83%（93.69%, 119.56%）であった。
- セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較して、N-脱メチル体の t_{max} の中央値は 1.00 時間から 1.50 時間に延長し（差の中央値［90% CI］は 0.25［0.00, 0.26］）、統計学的に有意な遅延が認められた。

- セルメチニブとフルコナゾールを併用投与したときの未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の平均値の比は、セルメチニブ単独投与と比較して低下した（0.0873 から 0.0737）、AUC_{0-t} に変化はなかった。
- セルメチニブ 25 mg の単回経口投与は、セルメチニブを単独投与したとき、及びイトラコナゾール 200 mg の BID 反復投与又はフルコナゾール 200 mg 反復投与（初日のみ 400 mg）と併用投与したときの良好な忍容性が認められた。また、セルメチニブを単独投与又はこれらの薬物と併用投与したときに発現した有害事象は過去に実施された臨床試験で認められた安全性プロファイルと概ね一致していた。

2.7.6.2.21 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00085 試験）

試験の課題	18～45 歳の健康被験者を対象にセルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する CYP3A4 誘導薬リファンピシンの影響を検討する単施設、非盲検、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2014 年 2 月 ■ 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 4 月 ■ 日

2.7.6.2.21.1 試験方法

目的及び評価基準

表 64 目的及び評価項目（D1532C00085 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	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セルメチニブの曝露量に対するリファンピシン 600 mg 反復経口投与の影響を検討する。	主要なセルメチニブの薬物動態パラメータ：AUC、C_{max}、及び AUC_{0-t}、副次的なセルメチニブの薬物動態パラメータ：t_{max}、AUC_{0-12}、λ_z、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、Vz/F、及び MRT
副次的	薬物動態	リファンピシンと併用又は非併用下でセルメチニブを投与したときの N-脱メチル体の体内動態を検討する。	N-脱メチル体の AUC、C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½}$、AUC_{0-12}、AUC_{0-t}、MR_{AUC}、及び MR_{Cmax}
副次的	薬物動態	CYP3A4 誘導薬の曝露状況をモニタリングするため、リファンピシン投与期間中における投与 2 時間後の血漿中リファンピシン濃度を測定する。	投与 2 時間後の血漿中リファンピシン濃度
副次的	薬物動態	リファンピシンによる CYP3A4 誘導の指標として、4β-ヒドロキシコレステロールとコレステロールの濃度比を測定する。	投与後（Day 12 又は Day 14）の濃度と投与前（Day 4 の投与前）の濃度の比
副次的	安全性	有害事象、臨床検査値、及びバイタルサインを指標にセルメチニブの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、身体所見、眼科診察、バイタルサイン、臨床検査値、及び 12 誘導心電図

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CL/F：経口クリアランス、CYP：シトクロム P450、MR_{AUC}：未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比、MR_{Cmax}：未変化体の C_{max} に対する代謝物の C_{max} の比、MRT：平均滞留時間、$t_{½}$：半減期、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積、Vz/F：みかけの終末相分布容積、λ_z：消失速度定数

試験デザイン

本試験は、健康な男女（妊娠の可能性のない）の被験者を対象とし、セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性に対するリファンピシンの影響を検討す

る、単施設、非盲検、投与順序固定、第 I 相試験であった。本試験には、18～45 歳の健康被験者約 24 例を組み入れた。治験参加に関する文書による同意が取得された健康被験者に対し、スクリーニング検査を実施した。

本試験は 3 回の来院で構成されていた。Visit 2 前の 28 日以内にスクリーニング検査のため来院した（Visit 1）。Visit 2 は投与期であり、健康被験者は Day -1 に入院し、Day 15 に退院した。Visit 3 は追跡調査来院であり、Day 15（Visit 2）の退院後 7～10 日後に来院した。

健康被験者に対し、以下の治験薬投与を実施した。

- Treatment A：Day 1 にセルメチニブ 75 mg（3 × 25 mg カプセル）を単回経口投与し、Day 4 まで安全性を評価し、薬物動態評価用血液サンプルを採取した。
- Treatment B：Day 4 に Treatment A の評価終了後、Day 4～11 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回連続経口投与した。
- Treatment C：Day 12 にセルメチニブ 75 mg（3 × 25 mg カプセル）の単回経口投与と同時に、リファンピシン 600 mg を投与した。その後、リファンピシンを Day 14 まで 1 日 1 回投与した。

安全性評価及び薬物動態用血液サンプル採取を Day 15 まで実施した。

対象被験者及び症例数

本試験は、18～45 歳で、非喫煙、BMI が 18～30 kg/m^2、体重が 50 kg 以上 100 kg 以下、Cockcroft-Gault 式で算出した CrCL が 50 mL/min 超の健康な男女（妊娠の可能性のない）を対象とした。

約 24 例の健康被験者を組み入れることとした。治験薬の投与を中止した場合も補完しなかったが、少なくとも 20 例がいずれの治験薬投与も完了できるように健康被験者を追加できることとした。

本試験では 22 例の健康被験者を組み入れた。

治験薬、用量、及び投与方法

表 65　　治験薬の詳細（D1532C00085 試験）

治験薬	投与製剤
セルメチニブ	25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）

Source：D1532C00085 試験の治験総括報告書 Table 2 から引用

表 66　　追加投与薬の詳細（D1532C00085 試験）

追加治験薬	投与製剤
リファンピシン	300 mg カプセル

Source：D1532C00085 試験の治験総括報告書 Table 3 から引用

投与期間

本試験における試験期間は、28 日間のスクリーニング期間を含めて約 8 週間であった。健康被験者は、Day -1 に入院し、Day 15 に全ての検査の終了後に退院した。退院（Day 15）の 7～10 日後に追跡調査のために来院した。

統計手法

薬物動態パラメータは、必要に応じて、分析物別及び投与期別に一覧表及び要約表を作成した。また、分析物別及び投与期別に、個々のパラメータ及び幾何平均値をグラフ化した。

対数変換後、固定効果を投与期（セルメチニブとリファンピシンの併用投与［Treatment C］及びセルメチニブ単独投与［Treatment A］）、変量効果を被験者として混合効果分散分析モデルによりセルメチニブの C_{max}、AUC、及び AUC_{0-t} を個別に解析した。投与期の差（リファンピシンとの併用時と単独投与時の差）の点推定値及び 90% CI を算出した。点推定値及び調整済み 90% CI の指数を取り、単独投与時に対するリファンピシンとの併用時のセルメチニブの C_{max}、AUC、及び AUC_{0-t} の比の点推定値及び CI を算出した。

本試験では、セルメチニブ及び N-脱メチル体を個別に解析した。

血漿中リファンピシン濃度は測定日別に記述統計量で要約した。4β-ヒドロキシコレステロール及びコレステロールの投与後の濃度と投与前の濃度の比は分析物別及び測定日別に記述統計量で要約し、一覧表を作成した。

対数変換後の 4β-ヒドロキシコレステロール濃度、コレステロール濃度、及び 4β-ヒドロキシコレステロールとコレステロールの濃度比について、固定効果を測定日、変量効果を被験者として混合効果分散分析モデルにより個別に解析した。各測定日の差（Day 12 又は 14 と Day 4 の差）の点推定値及び 90% CI を算出した。点推定値及び調整済み 90% CI の指数を取り、比の点推定値及び CI を算出した。

発現した有害事象は MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いてコード化し、投与期ごとに MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に要約した。

投与期ごとに発現した有害事象の発現割合及び重症度、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見の結果の要約表及び一覧表を作成した。治験薬が投与された全ての健康被験者を対象に投与期別に安全性を評価した。臨床検査値の一覧では、異常値並びに基準値を逸脱した場合はフラグを付けた。

2.7.6.2.21.2 試験成績

2.7.6.2.21.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

健康被験者の大半（95.5%）は男性であった。年齢は 22～44 歳（平均値：31 歳）、BMI は 21.18～29.69 kg/m^2（平均値：26.24 kg/m^2）であり、いずれも選択基準に合致していた。また、多く（77.3%）は非ヒスパニック又は非ラテン系であった。

2.7.6.2.21.2.2 薬物動態

セルメチニブを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC、AUC_{0-t}、及び C_{max} の幾何平均値の比を表 67 に示した。

表 67　　主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（D1532C00085 試験）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90% CI
Selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Selumetinib Alone	22	4482		
		Selumetinib + Rifampicin	22	2202	49.13	(45.91, 52.58)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Selumetinib Alone	22	4422		
		Selumetinib + Rifampicin	22	2172	49.12	(45.90, 52.56)
	C_{max} (ng/mL)	Selumetinib Alone	22	1441		
		Selumetinib + Rifampicin	22	1068	74.07	(65.91, 83.26)
N-desmethyl selumetinib	AUC (ng·h/mL)	Selumetinib Alone	19	403.1		
		Selumetinib + Rifampicin	22	170.3	42.24	(39.39, 45.30)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	Selumetinib Alone	22	347.3		
		Selumetinib + Rifampicin	22	157.4	45.32	(41.87, 49.06)
	C_{max} (ng/mL)	Selumetinib Alone	22	106.4		
		Selumetinib + Rifampicin	22	86.86	81.62	(71.18, 93.59)

CI: Confidence interval; LS: Least squares

Results from a linear mixed-effects analysis of variance model using the natural logarithm of AUC, $AUC_{(0-t)}$, and C_{max} as the response variables, fixed effect for treatment, and a random effect for subject.

Source：D1532C00085 試験の治験総括報告書 Table 13 から引用

セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較してセルメチニブ及び N-脱メチル体の AUC はそれぞれ 50.9%及び 57.8%低下し、C_{max} はそれぞれ 25.9%及び 18.4%低下した。

いずれの投与期においても、セルメチニブ及び N-脱メチル体の t_{max} の中央値は同様に 1.00 から 1.50 時間であった。一方、セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較してセルメチニブの $t_{½}$の平均値は 9.3 時間から 6.7 時間、N-脱メチル体の $t_{½}$の平均値は 9.5 時間から 2.7 時間と、いずれも短縮した。

CYP3A4 誘導作用を評価するため、4β-ヒドロキシコレステロールとコレステロールの濃度比を要約し、表 68 に示した。

Day 12 及び 14 におけるコレステロールの濃度は、Day 4 と比較して変化は認められなかった。しかし、Day 12 及び 14 における 4β-ヒドロキシコレステロールの濃度は、Day 4 と比較して、それぞれ 3.5 倍及び 4.2 倍に上昇した。同様に、Day 12 及び 14 における 4β-ヒドロキシコレステロールとコレステロールの濃度比は、Day 4 と比較して、それぞれ 3.4 倍及び 3.8 倍に上昇した。

表 68　　CYP3A4 誘導作用の統計解析結果（D1532C00085 試験）

Analyte	Study day	N	Geometric LS mean	Ratio[a] (%)	90% CI
4β-hydroxycholesterol (ng/mL)	4	22	28.53		
	12	22	100.6	352.62	(325.50, 381.99)
	14	22	118.8	416.32	(384.31, 451.00)
Cholesterol (mg/dL)	4	22	182.9		
	12	22	186.7	102.12	(98.46, 105.92)
	14	22	196.9	107.66	(103.80, 111.67)
4β-hydroxycholesterol/ cholesterol (mol/mol*10^4)	4	22	0.1515		
	12	22	0.5186	342.30	(317.15, 369.44)
	14	22	0.5797	382.65	(354.53, 412.99)

[a] Ratio is calculated as Day 12 or Day 14 compared to Day 4

CI: Confidence interval; LS: Least squares

Results from a linear mixed-effects analysis of variance model using the natural logarithm of 4β-hydroxycholesterol, cholesterol, and 4β-hydroxycholesterol/cholesterol as the response variables, fixed effect for days, and a random effect for subject.

Source：D1532C00085 試験の治験総括報告書 Table 10 から引用

2.7.6.2.21.2.3　安全性

- 本試験では、死亡、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は発現しなかった。
- セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したとき及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときの良好な忍容性が認められた。
- Treatment A（セルメチニブ単独投与）で 22 例中 4 例（18.2%）、Treatment C（セルメチニブとリファンピシン併用投与）で 22 例中 1 例（4.5%）に有害事象が発現した。Treatment A では、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、及びそう痒症、Treatment C では紅斑が各 1 例に発現した。全ての有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との関連性なしと判断された。
- 血液学的検査値、血液生化学検査値、及び尿検査値に一定の傾向は認められなかった。
- 12 誘導心電図及び眼科診察で臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 臨床的検査値、バイタルサイン、及び身体所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.2.21.3　結論

- セルメチニブと強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較してセルメチニブの曝露量が低下し、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 49.13%（45.91%, 52.58%）及び 74.07%（65.91%, 83.26%）であった。

- セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較してセルメチニブの t_{max} の中央値に差はなく（1.27 時間から 1.00 時間）、$t_{½}$の平均値は短縮し（9.27 時間から 6.69 時間）、CL/F の幾何平均値は上昇（16.7 L/h から 34.1 L/h）した。
- セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較してN-脱メチル体の曝露量が低下し、AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 42.24%（39.39%, 45.30%）及び 81.62%（71.18%, 93.59%）であった。
- セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較してN-脱メチル体の t_{max} の中央値に差はなく（1.00 時間から 1.50 時間）、$t_{½}$の平均値は短縮（9.47 時間から 2.72 時間）した。
- セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、セルメチニブ単独投与と比較して、MR_{AUC} 及び MR_{Cmax} に違いは認められなかった。
- 投与 2 時間後の血漿中リファンピシン濃度の幾何平均値は、同用量のリファンピシンを投与した過去の試験と概ね一致しており、本試験ではリファンピシンの十分な曝露が確認された。
- セルメチニブとリファンピシンを併用投与したとき、CYP3A4 誘導の指標である 4β-ヒドロキシコレステロールとコレステロールの濃度比は上昇した。Day 12 及び 14 における投与前の Day 4 との幾何最小二乗平均値の比（90% CI）はそれぞれ 342.30%（317.15%, 369.44%）及び 382.35%（354.53%, 412.99%）であった。このように、本試験ではセルメチニブの曝露に対する影響を十分評価できるレベルの CYP3A4 誘導作用であった。
- 健康被験者に対し、セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したとき及びリファンピシン 600 mg と併用投与したときの良好な忍容性が確認された。また、安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.6.2.22 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00086 試験）

試験の課題	日本人、日本人以外のアジア人、及びインド人男性健康被験者を対象にセルメチニブを経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験
試験実施施設	英国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の組入れ日：2013 年 10 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2014 年 5 月 [redacted] 日

2.7.6.2.22.1 試験方法

目的及び評価基準

表 69 目的及び評価項目（D1532C00086 試験）

目的			評価項目
主要	薬物動態	日本人及びインド人男性健康被験者を対象に最大 3 用量、日本人以外のアジア人男性健康被験者を対象に最大 7 用量のセルメチニブを単回投与したときの薬物動態を評価する。	セルメチニブ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0–12}$、$AUC_{0–24}$、$AUC_{0–t}$、AUC、$t_{½}$、CL/F、及び V_{ss}/F N-脱メチル体：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0–12}$、$AUC_{0–24}$、$AUC_{0–t}$、AUC、$t_{½}$、AUC の M/P 比、及び C_{max} の M/P 比
副次的	安全性	日本人、日本人以外のアジア人、及びインド人男性健康被験者にセルメチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、心電図、身体所見、眼科診察、及び臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）
副次的	薬物動態	日本人、日本人以外のアジア人、及びインド人の男性健康被験者にセルメチニブを単回投与したときの曝露量の用量比例性を評価する。	AUC 及び C_{max}

AUC：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_{0-t}：投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-12}：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-24}：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CL/F：経口クリアランス、M/P：代謝物／未変化体、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{½}$：半減期、V_{ss}/F：定常状態におけるみかけの分布容積

試験デザイン

本試験は、日本人男性健康被験者に最大 3 用量、日本人以外のアジア人（以下、アジア人）男性被健康験者に最大 7 用量、及びインド人男性健康被験者に最大 3 用量のセルメチニブを経口投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する単施設、非盲検、用量漸増、第 I 相試験であった。

対象被験者及び症例数

本試験には、日本人健康被験者 27 例、アジア人健康被験者 63 例、及びインド人健康被験者 27 例の組入れを計画したが、実際には日本人健康被験者 27 例、アジア人健康被験者 36 例、及びインド人健康被験者 9 例を組み入れた。

日本人、アジア人、及びインド人男性健康被験者はいずれも非喫煙者で、体重が 50～100 kg、BMI が 18～30 kg/m^2、年齢が 18～55 歳を適格とした。

治験薬、用量、及び投与方法

治験薬投与前日の夜からの絶食下（投与 1 時間前までは飲水を許可）で、セルメチニブを単回経口投与し、投与後 4 時間まで絶食（投与後 2 時間以降は飲水を許可）とした。セルメチニブの開始用量は 25 mg とし、日本人健康被験者には 25 及び 35 mg、アジア人健康被験者には 25、35、及び 50 mg、インド人健康被験者には 25 mg を投与した。

本試験では、セルメチニブ 10 mg 白色カプセル（遊離塩基として 10 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）及びセルメチニブ 25 mg 青色カプセル（遊離塩基として 25 mg に相当するセルメチニブ硫酸塩を含有）を使用した。

投与期間

単回投与

統計手法

安全性、忍容性、及び薬物動態データは記述統計量を用いて要約し、表、一覧表、及び図で示した。全ての要約及び解析は、特に明記されない限り民族別（日本人、アジア人、及びインド人）及び用量別に実施した。民族間及び用量間の仮説検定は実施しなかった。

薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。以下の薬物動態パラメータを算出することとした。

- セルメチニブ：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、$t_{½}$、CL/F、V_{ss}/F、MRT
- N-脱メチル体：C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}12}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、AUC、$t_{½}$、AUC の M/P 比、$AUC_{0\text{-}t}$ の M/P 比、C_{max} の M/P 比

アジア人健康被験者では 3 用量を投与したことから、用量比例性の評価を実施した。

2.7.6.2.22.2 試験成績

2.7.6.2.22.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 72 例（日本人群 27 例、アジア人群 36 例、及びインド人群 9 例）を組み入れ、全ての健康被験者で試験が完了し、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。人口統計学的特性は各用量間及び各民族群間で同様であった。併用薬が投与されていた健康被験者もいたが、いずれの併用薬も治験実施計画書で使用が認められたものであった。

2.7.6.2.22.2.2 薬物動態

主要評価項目

セルメチニブを単回経口投与したときの t_{max} 及び V_{ss}/F は、各民族群及び各用量で同様であった。セルメチニブの吸収は速やかであり、t_{max} の中央値は 1.0～1.6 時間であった。$t_{½}$の平均値

は、日本人群で 10.9 時間及び 12.9 時間、アジア人群で 7.9～10.9 時間、インド人群で 9.5 時間であった。これは、CL/F の平均値の民族間差に反映された（表 70）。

表 70　　セルメチニブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）（D1532C00086 試験）

	AUC (ng/mL*h)[b]	$AUC_{(0-12)}$ (ng/mL*h)[b]	$AUC_{(0-24)}$ (ng/mL*h)[b]	$AUC_{(0-t)}$ (ng/mL*h)[b]	CL/F (L/h)[c]	C_{max} (ng/mL)[b]	t_{max} (h)[a]	V_{ss}/F (L)[c]	$t_{½}$ (h)[c]
Japanese 25 mg	2267.6 (10.1) n=9	1728.6 (14.9) n=9	1945.2 (14.3) n=9	2173.0 (11.2) n=9	11.1 (1.12) n=9	792.4 (31.6) n=9	1.0 (1.0–1.6) n=9	111.5 (44.2) n=9	12.9 (5.6) n=9
Japanese 35 mg	2870.9 (24.6) n=18	2239.2 (27.4) n=18	2517.4 (25.3) n=18	2789.6 (24.9) n=18	12.5 (2.95) n=18	955.1 (37.4) n=18	1.6 (1.0–2.6) n=18	114.4 (40.1) n=18	10.9 (2.8) n=18
Non-Japanese Asian 25 mg	2024.3 (11.4) n=9	1577.2 (12.1) n=9	1811.7 (13.3) n=9	1982.2 (12.5) n=9	12.4 (1.43) n=9	594.6 (32.3) n=9	1.6 (1.0–2.0) n=9	103.4 (18.5) n=9	7.9 (1.2) n=9
Non-Japanese Asian 35 mg	2638.3 (25.6) n=9	2062.7 (26.2) n=9	2340.1 (24.9) n=9	2584.5 (25.9) n=9	13.6 (3.27) n=9	870.7 (37.3) n=9	1.6 (1.0–2.0) n=9	116.9 (34.4) n=9	9.6 (2.5) n=9
Non-Japanese Asian 50 mg	3983.5 (28.3) n=18	3060.6 (28.3) n=18	3459.6 (27.1) n=18	3867.1 (27.7) n=18	13.0 (3.37) n=18	1211.4 (30.9) n=18	1.3 (1.0–3.5) n=18	120.9 (34.6) n=18	10.9 (2.6) n=18
Indian 25 mg	1738.3 (16.4) n=9	1336.4 (19.0) n=9	1493.1 (19.1) n=9	1688.0 (17.3) n=9	14.5 (2.32) n=9	701.5 (15.6) n=9	1.0 (1.0–1.6) n=9	127.4 (29.7) n=9	9.5 (3.3) n=9

[a] t_{max} is presented as median (range)

[b] presented as geometric mean (% coefficient of variation)

[c] presented as arithmetic mean (standard deviation)

$AUC_{(0–12)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours; $AUC_{(0–24)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours; $AUC_{(0–t)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of last quantifiable plasma concentration; AUC=area under the plasma concentration versus time curve calculated to infinity; CL/F=apparent plasma clearance following an oral dose; C_{max}=maximum observed plasma concentration; $t_{½}$=terminal half-life; t_{max}=time to maximum observed plasma concentration; V_{ss}/F=apparent volume of distribution at steady state.

Source：D1532C00086 試験の治験総括報告書 Table 10 から引用

曝露量の用量比例性は、3 用量のセルメチニブを投与したアジア人群を対象に統計学的に解析した（表 71）。

セルメチニブ 25～50 mg を投与したとき、アジア人群の AUC は許容域の範囲内であり、用量に比例して増加した。C_{max} は用量比よりもわずかに高値を示したことから、用量補正した C_{max} を対数変換した解析も行った。この解析においても、用量が 25 mg から 35 mg 及び 25 mg から 50 mg に増加したときの C_{max} 増加の 90% CI は許容域（0.80～1.25）の範囲外であり、C_{max} はこれらの用量範囲で用量比以上に増加した。

表 71　　用量比例性（薬物動態解析対象集団）（D1532C00086 試験）

PK parameter (unit)	Slope	90% confidence interval		Critical region	
		Lower limit	Upper limit	Lower limit	Upper limit
AUC (ng/mL*h)	0.9946	0.7602	1.2290	0.6781	1.3219
C_{max} (ng/mL)	1.0166	0.7076	1.3257	0.6781	1.3219
Dose-normalised C_{max} (ng/mL)					
25 mg vs. 35 mg	1.0461	0.8102	1.3507	0.8000	1.2500
25 mg vs. 50 mg	1.0188	0.8165	1.2712	0.8000	1.2500

AUC=area under the plasma concentration versus time curve calculated to infinity; C_{max}=maximum observed plasma concentration.

Source：D1532C00086 試験の治験総括報告書 Table 11 から引用

セルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の $t_{½}$の平均値は、インド人群で 4.1 時間、アジア人群で 4.7 時間と同様であったが、日本人群では 7.1 時間と長かった。一方、セルメチニブ 35 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の $t_{½}$の平均値は、アジア人群で 10.9 時間であり、日本人群の 7.7 時間と比較して長かった。ただし、セルメチニブ 25 mg 及び 35 mg を投与したとき、それぞれ投与後 12 時間及び 24 時間以降は血漿中 N-脱メチル体濃度を定量できなかったことから、真の $t_{½}$を算出できていない可能性があることに留意する必要がある。

セルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の AUC_{0-t} の幾何平均値は、アジア人群及びインド人群と比較して日本人群が高値であった。セルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときのインド人群の N-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値は、日本人群及びアジア人群と比較して高値であった。セルメチニブ 35 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の AUC_{0-t} の幾何平均値は、アジア人群が日本人群と比較して高値であったが、N-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値は日本人群と同様であった。

AUC、AUC_{0-t}、及び C_{max} のセルメチニブと N-脱メチル体の M/P 比の平均値は各民族群及び各用量で同様であり、6%～9%であった（表 72）。

表 72　　N-脱メチル体の薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）（D1532C00086 試験）

	AUC (ng/mL*h)[b]	$AUC_{(0–12)}$ (ng/mL*h)[b]	$AUC_{(0–24)}$ (ng/mL*h)[b]	$AUC_{(0–t)}$ (ng/mL*h)[b]	C_{max} (ng/mL)[b]	M/P [AUC][c]	M/P $[AUC_{(0-t)}]$[c]	M/P $[C_{max}]$[c]	t_{max} (h)[a]	$t_{½}$ (h)[c]
Japanese 25 mg	176.8 (35.8) n=5	132.8 (20.5) n=9	143.3 (28.3) n=9	143.5 (28.2) n=9	51.2 (39.6) n=9	0.08 (0.04) n=5	0.07 (0.03) n=9	0.07 (0.02) n=9	1.0 (1.0–1.6) n=9	7.1 (3.1) n=5
Japanese 35 mg	236.8 (31.4) n=13	169.2 (30.8) n=18	186.3 (34.7) n=18	188.7 (35.0) n=18	68.2 (38.8) n=18	0.08 (0.02) n=13	0.07 (0.01) n=18	0.07 (0.01) n=18	1.6 (1.0–2.6) n=18	7.7 (3.1) n=13
Non-Japanese Asian 25 mg	143.2 (14.0) n=4	112.6 (28.1) n=9	115.1 (29.2) n=9	116.7 (29.7) n=9	41.1 (37.2) n=9	0.07 (0.01) n=4	0.06 (0.01) n=9	0.07 (0.01) n=9	1.7 (1.0–3.0) n=9	4.7 (0.8) n=4
Non-Japanese Asian 35 mg	266.7 (19.6) n=7	175.0 (15.9) n=9	205.6 (23.4) n=9	207.8 (23.0) n=9	69.2 (41.3) n=9	0.09 (0.02) n=7	0.08 (0.02) n=9	0.08 (0.02) n=9	1.6 (1.0–2.0) n=9	10.9 (3.6) n=7
Non-Japanese Asian 50 mg	362.0 (27.0) n=16	243.5 (27.6) n=18	298.8 (25.7) n=18	318.7 (29.6) n=18	90.1 (29.9) n=18	0.09 (0.01) n=16	0.08 (0.01) n=18	0.08 (0.02) n=18	1.6 (1.0–3.5) n=18	11.3 (3.1) n=16
Indian 25 mg	115.1 (55.5) n=2	116.1 (26.7) n=9	119.2 (28.6) n=9	119.4 (28.8) n=9	57.5 (29.3) n=9	0.07 (0.02) n=2	0.07 (0.01) n=9	0.08 (0.01) n=9	1.0 (1.0–1.6) n=9	4.1 (2.3) n=2

[a] t_{max} is presented as median (range)

[b] presented as geometric mean (% coefficient of variation)

[c] presented as arithmetic mean (standard deviation).

$AUC_{(0–12)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours; $AUC_{(0–24)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to 24 hours; $AUC_{(0–t)}$=area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of last quantifiable plasma concentration; AUC=area under the plasma concentration versus time curve calculated to infinity; C_{max}=maximum observed plasma concentration; $t_{½}$=terminal half-life; t_{max}=time to maximum observed plasma concentration; M/P=metabolite to parent ratio.

Source：D1532C00086 試験の治験総括報告書 Table 12 から引用

2.7.6.2.22.2.3 安全性

本試験では、死亡、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は発現しなかった。

有害事象は、セルメチニブ 25 mg 及び 35 mg を投与された日本人 1/9 例（11.1%）及び 1/18 例（5.6%）、25 mg、35 mg 及び 50 mg を投与されたアジア人 1/9 例（11.1%）、1/9 例（11.1%）、及び 8/18 例（44.4%）、25 mg を投与されたインド人 1/9 例（11.1%）に発現した。器官別大分類別では皮膚および皮下組織障害に属する事象が最も多く発現した。全体で 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、擦過傷（3 例）、発疹（3 例）、及び浮動性めまい（2 例）のみであった。また、治験薬との関連性ありと判断された有害事象は 10 例に発現し、主な事象は、発疹（3 例）及び擦過傷（2 例）であった。大部分の有害事象の重症度は、治験担当医師によって軽度と判定された。大部分の有害事象は発現後短時間で回復したが、一部の皮膚障害は長期間持続した（2～3 週間）。臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図に関連する有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.22.3 結論

- セルメチニブを経口投与したとき、吸収は速やかであり、血漿中濃度は投与後 1～1.6 時間に最高値（中央値）に到達し、その後は二相性の消失を示した。これは、各民族群及び各用量で同様であった。N-脱メチル体の濃度はセルメチニブの濃度より低かったが、血漿中 N-脱メチル体濃度の推移はセルメチニブと類似していた。
- 日本人群の $t_{½}$の平均値は 10.9 時間及び 12.9 時間であり、アジア人群の 7.9～10.9 時間及びインド人群の 9.5 時間と比較してわずかに長かった。
- セルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときの C_{max} の幾何平均値は、日本人群では 792 ng/mL であり、インド人群の 701 ng/mL 及びアジア人群の 595 ng/mL と比較して高かった。また、AUC の幾何平均値は日本人群では 2,268 ng·h/mL であり、アジア人群の 2,024 ng·h/mL 及びインド人群の 1,738 ng··h/mL と比較して高かった。
- セルメチニブ 35 mg を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、日本人群ではそれぞれ 955 ng/mL 及び 2,871 ng·h/mL であり、アジア人群の 871 ng/mL 及び 2,638 ng·h/mL と比較して高かった。
- アジア人群において、セルメチニブ 25～50 mg を投与したときの AUC は用量に比例して増加したが、C_{max} は 25 mg から 35 mg 及び 25 mg から 50 mg に用量を増加したとき、わずかに用量比以上に増加した。
- セルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の AUC_{0-12} の幾何平均値は、日本人群では 133 ng·h/mL であり、アジア人群の 113 ng·h/mL 及びインド人群の 116 ng·h/mL と比較して高かった。一方、N-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値はインド人群で 58 ng/mL であり、日本人群の 51 ng/mL 及びアジア人群の 41 ng/mL と比較して高かった。
- セルメチニブ 35 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の AUC_{0-12} の幾何平均値は、アジア人群では 175 ng·h/mL であり、日本人群の 169 ng·h/mL と比較してわずかに高かったが、N-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値はアジア人群では 69 ng/mL であり、日本人群の 68 ng/mL と同様であった。

- セルメチニブ 50 mg を単回経口投与したときの N-脱メチル体の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、アジア人群ではセルメチニブ 25 mg を単回経口投与したときのそれぞれ 2.5 倍及び 2.2 倍であった。
- AUC、AUC_{0-t}、及び C_{max} のセルメチニブと N-脱メチル体の M/P 比の平均値は各民族群及び各用量で同様であり、6%～9%であった。
- 本試験では、アミド体は定量できなかった。
- 試験を通して、全ての用量でセルメチニブの良好な忍容性が確認された。
- 有害事象の発現割合はセルメチニブ 50 mg が投与されたアジア人群で高かった。しかし、セルメチニブ 25 mg 及び 35 mg を投与したときは、いずれの民族群においても有害事象の発現割合は同様であった。本試験では、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、擦過傷併発の有無にかかわらず発疹が最も多く、3/72 例（4%）に発現した。
- 大部分の有害事象は一過性で、重症度は軽度であり、全ての事象は回復した。

2.7.6.2.23 海外第 I 相臨床薬理試験（D1532C00089 試験）

試験の課題	男性健康被験者を対象にセルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルを投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験
試験実施施設	米国の 1 施設で実施された。
試験期間	最初の被験者の来院日：2018 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2018 年 10 月 21 日

2.7.6.2.23.1 試験方法

目的

主要目的

- セルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルを空腹時に投与したときの体内動態を比較する。

副次的目的

- セルメチニブカプセルを空腹時に投与したときと食後（低脂肪食）に投与したときの体内動態を比較する。
- セルメチニブ顆粒を空腹時に投与したときと食後（低脂肪食）に投与したときの体内動態を比較する。
- セルメチニブ顆粒の嗜好性を評価する。
- 健康被験者にセルメチニブを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、セルメチニブの新規製剤（顆粒）及びカプセルを投与したときの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する、単施設、無作為化、非盲検、2 期、クロスオーバー、第 I 相試験であった。

評価可能な健康被験者を少なくとも 20 例確保するよう、18～45 歳の男性健康被験者 24 例を組み入れた。

本試験は 2 投与期で構成されており、いずれにも同じ健康被験者を組み入れた。

パート 1 では、セルメチニブ顆粒及びカプセルを空腹時に投与したときの体内動態を比較検討した。

パート 2 では、セルメチニブ顆粒及びカプセルを食後に投与したときの体内動態を評価した。健康被験者は低脂肪及び低カロリーの食事を摂取し、食事開始の 30 分後にセルメチニブを投与した。

いずれの投与期においても、セルメチニブ投与と同時に、胃内容排出の指標であるアセトアミノフェン 500 mg を単回投与した。セルメチニブ及びアセトアミノフェンの吸収、代謝、及び排

泄のメカニズムを考慮すると、両薬剤間に薬物相互作用はないと考えられた。また、いずれの投与期においても、セルメチニブ顆粒の嗜好性を評価した。

各健康被験者は以下のようにセルメチニブを投与された。

- Treatment A：25 mg 顆粒空腹時投与
- Treatment B：50 mg カプセル空腹時投与
- Treatment C：25 mg 顆粒食後投与
- Treatment D：50 mg カプセル食後投与

健康被験者を表 73 に示す投与順序 1～4 のいずれかに無作為に割り付けた。いずれの投与順序においても、先にパート 1 を実施し、その後にパート 2 を実施した。

表 73　　投与順序（D1532C00089 試験）

投与順序	パート 1		パート 2	
	投与期 1	投与期 2	投与期 3	投与期 4
投与順序 1	Treatment A	Treatment B	Treatment C	Treatment D
投与順序 2	Treatment B	Treatment A	Treatment C	Treatment D
投与順序 3	Treatment A	Treatment B	Treatment D	Treatment C
投与順序 4	Treatment B	Treatment A	Treatment D	Treatment C

Treatment A：25 mg 顆粒空腹時投与、Treatment B：50 mg カプセル空腹時投与、Treatment C：25 mg 顆粒食後投与、Treatment D：50 mg カプセル食後投与
Source：D1532C00089 試験の治験総括報告書 Table 9-1 から引用

本試験の試験期間は以下のとおりであった。

- スクリーニング期間：最大 28 日間
- 各投与期：治験薬投与の前日（Day -1）から投与 48 時間後まで入院し、Day 3 の朝に退院
- 追跡調査期間：治験薬最終投与の 7～10 日後に来院

各治験薬投与の間に、5 日間以上の休薬期間を設定した。

対象症例数

計画時	無作為割付け	試験完了
24 例	24 例	24 例

選択基準

本試験には、BMI が 18～30 kg/m^2、体重が 50 kg 以上の 18～45 歳の健康な男性で、Cockcroft-Gault 式で算出した CrCL が 50 mL/min 超の被験者を組み入れた。

治験薬

製剤	強度／濃度
セルメチニブ顆粒	27 mg/g（25 mg dose）
セルメチニブカプセル	25 mg（50 mg dose）
アセトアミノフェン	500 mg（500 mg dose）

投与期間

各健康被験者の試験参加期間は約 8～9 週間であった。

評価基準

薬物動態パラメータ

可能であれば、血漿中セルメチニブ濃度及び血漿中 N-脱メチル体濃度から薬物動態パラメータを算出した。

- 主要薬物動態パラメータ（セルメチニブ及び N-脱メチル体）：$AUC_{_D}$、$AUC_{0\text{-}t_D}$、C_{max_D}、及び Frel
- 副次的薬物動態パラメータ：
  - セルメチニブ及び N-脱メチル体：AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}12}$、C_{max}、FR_{AUC}、FR_{Cmax}、$t_{½}$、t_{max}、及び λ_z
  - セルメチニブ：CL/F 及び Vz/F

可能であれば、血漿中アセトアミノフェン濃度から薬物動態パラメータを算出した。

- 探索的薬物動態パラメータ：AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、t_{max}、及び C_{max}

必要に応じて、アセトアミノフェンの薬物動態パラメータとして、CL/F、Vz/F、FR_{AUC}、FR_{Cmax}、$t_{½}$、及び λ_z を算出した。

安全性及び忍容性評価項目

有害事象、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、及び心拍数）、12 誘導心電図、身体所見、心臓超音波検査、眼科診察、及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）

副次的評価項目

味覚についての質問票を用いてセルメチニブ顆粒の嗜好性を評価し、結果を報告した。

統計手法

目標症例数の設定

本試験の主要目的はセルメチニブカプセル及び顆粒の体内動態の比較であった。更に、両製剤を空腹時及び食後（低脂肪食）に投与し、食事の影響を検討した。

セルメチニブカプセル及び顆粒の体内動態を比較した試験は実施されていなかった。様々なシナリオを検討する際の CI の算出に、過去に実施した臨床試験（D1532C00066 試験）における被

験者内の推定 CV（AUC：16.9%及び C_{max}：34.0%）を使用した。また、過去に実施した臨床試験（D1532C00020 試験）では、食後投与時の C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均値は空腹時投与と比較して、それぞれ 62%及び 19%低下し、セルメチニブの曝露量に対する顕著な食事の影響が認められた。算出された CI から、製剤間差を検討するために健康被験者 20 例が必要であることが示された。

最小限の健康被験者で試験を実施し、十分な情報を得るために目標症例数を 24 例に設定した。少なくとも 20 例が試験を完了するよう（約 20%が脱落することを考慮）、本試験では 24 例を組み入れ、無作為に割り付けた（各投与順序 6 例）。

薬物動態データの表示及び解析

薬物動態用血液サンプルの採取時間及び既定の採取時間からの差を一覧に示した。血漿中濃度及び薬物動態パラメータは、投与群別に記述統計量を用いて要約した。

採血時間に対する血漿中濃度の線形及び片対数グラフを作成し、全ての投与期を重ね合わせ、被験者別及び分析物別に図示した。個々に作成した血漿中濃度推移の線形及び片対数グラフを組み合わせ、線形及び片対数グラフを作成した。既定の採血時間－血漿中濃度の幾何平均値（±幾何標準偏差）の線形及び片対数グラフを作成し、分析物別に全ての投与群を重ね合わせて図示した。空腹時投与及び食後投与における製剤間の個体差を評価するため、投与群ごとに、被験者別の各薬物動態パラメータ（$AUC_{_D}$、$AUC_{0\text{-}t_D}$、及び C_{max_D}）を図示し、要約も併せて示した散布図を作成した。各製剤における空腹時投与及び食後投与間の個体差を評価するため、投与群ごとに、被験者別の各薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、及び C_{max}）を図示し、要約も併せて示した散布図を作成した。

更に、被験者別の各薬物動態パラメータ（$AUC_{_D}$、$AUC_{0\text{-}t_D}$、及び C_{max_D}）の顆粒／カプセルの比及び各薬物動態パラメータ（AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、及び C_{max}）の食後投与／空腹時投与の比の散布図を、90% CI とともに図示した。

空腹時及び食後に投与したときのセルメチニブ及び N-脱メチル体、並びにアセトアミノフェンの薬物動態パラメータについて統計解析を実施した。

自然対数で変換した $AUC_{_D}$、$AUC_{0\text{-}t_D}$、及び C_{max_D} を応答変数、投与順序、投与期、投与群、及び投与順序内でネストされた被験者を固定効果（又は、投与順序、投与期、及び投与群を固定効果、投与順序内でネストされた被験者を変量効果）として、分散分析モデルを用いて解析した。更に、空腹時投与及び食後投与時の AUC、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} を比較した。$AUC_{_D}$、$AUC_{0\text{-}t_D}$、及び C_{max_D} の指数を取り、幾何平均値及び両側 95% CI を算出した。また、幾何平均値の比及び両側 90% CI を算出した。空腹時投与時に対する食後投与時の t_{max} の幾何平均値の比及び両側 90% CI を算出した。

安全性データの表示及び解析

安全性データ（規定検査及び規定外検査）を一覧表に示した。連続変数は投与群別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、及び最大値）を用いて要約し、カテゴリー変数は投与群別に頻度及び割合で要約した。安全性解析対象集団を対象に安全性及び忍容性に関するデータを解析した。

バイタルサイン及び臨床検査値の要約表及び一覧表、心電図検査、心臓超音波検査、及び眼科診察のデータの一覧表を作成した。ベースラインと比較して、新たに発現又は悪化した臨床的に重要な身体所見の異常はいずれも有害事象とみなした。

検査日別に検査値を要約し、ベースライン値がある検査値はベースラインからの変化量（及び／又は変化率）も要約した。臨床検査値は Système International units を用いた。

臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図データが基準値を逸脱した場合はフラグを付け、合意した基準値を用いて要約した。

その他のデータの表示及び解析

該当する場合、被験者別及び投与群別に味覚についての質問票の結果の一覧表を作成した。

2.7.6.2.23.2 試験成績

2.7.6.2.23.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験対象の健康被験者 24 例は全て（100%）男性であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人が 20 例（83.3%）であり、非ヒスパニック又は非ラテン系が 20 例（83.3%）であった。

2.7.6.2.23.2.2 薬物動態

- セルメチニブ顆粒及びカプセルを空腹時に投与したとき、いずれにおいてもセルメチニブは速やかに吸収されたが、顆粒はカプセルと比較してわずかに遅く、t_{max} の中央値は 0.6 時間遅延した。
- セルメチニブ顆粒を空腹時に投与したときの用量補正した曝露量は、カプセルを空腹時に投与したときと比較して低下しており、C_{max_D} 及び $AUC_{_D}$ の幾何平均値の比（90% CI）は 0.654（0.581, 0.736）及び 0.865（0.811, 0.922）であった。
- セルメチニブカプセルを空腹時及び食後に投与したとき、いずれにおいてもセルメチニブは速やかに吸収されたが、食後投与（低脂肪食）は空腹時投与と比較して遅く、t_{max} の中央値は 0.9 時間遅延した。
- セルメチニブカプセルを食後（低脂肪食）に投与したときの曝露量は、空腹時に投与したときと比較して低下しており、C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（90% CI）は 0.401（0.334, 0.481）及び 0.623（0.554, 0.701）であった。
- セルメチニブ顆粒を空腹時及び食後に投与したとき、いずれにおいてもセルメチニブは速やかに吸収されたが、食後投与（低脂肪食）は空腹時投与と比較して遅く、t_{max} の中央値は 1.3 時間遅延した。
- セルメチニブ顆粒を食後（低脂肪食）に投与したときの曝露量は、空腹時に投与したときと比較して低下しており、C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）は 0.605（0.512, 0.716）であった。一方、AUC の幾何平均値の比（90% CI）は 0.965（0.913, 1.019）であり、全身曝露量に差は認められなかった。
- アセトアミノフェンをセルメチニブと併用投与したとき、アセトアミノフェンは速やかに吸収されたが、セルメチニブ顆粒及びカプセルの食後投与（低脂肪食）と併用したとき、t_{max} の中央値は約 1.2 時間遅延した。セルメチニブカプセル及び顆粒を食後に投与したときも同様に、t_{max} の中央値はそれぞれ 0.9 時間及び 1.3 時間遅延した。食後に投与したときは胃排出時間が延長するため、薬剤の吸収が遅くなることが予想されるが、本試験の結果は、その予想を裏付けるものであった。

2.7.6.2.23.2.3 安全性

- 健康被験者全体の 25%に有害事象が発現した。
- 食後投与時と比較して、空腹時投与で有害事象の発現割合が高かった。
- 死亡、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は発現しなかった。
- 器官別大分類別では眼障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び皮膚および皮下組織障害に属する有害事象が多く発現した。事象別では、2 例に発現したドライアイのみが、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。
- 有害事象の重症度はいずれも軽度で、試験期間中に回復した。
- 治験薬の用量変更、休薬、及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。
- バイタルサイン及び心電図に変動は認められたが、経時的及び投与群間に一定の傾向は認められず、治験担当医師により臨床的に重要な変動と判断されなかった。
- 臨床検査値の血清中濃度に基準値からの逸脱が認められたが、これらは有害事象とはされず、治験担当医師により臨床的に重要な変動と判断されなかった。

2.7.6.2.23.3 結論

薬物動態

セルメチニブ顆粒及びカプセルを空腹時に投与したとき、セルメチニブは速やかに吸収されたが、顆粒はカプセルと比較してわずかに遅く、t_{max} の中央値は 0.6 時間遅延した。セルメチニブ顆粒を空腹時に投与したときの曝露量は、カプセルを空腹時に投与したときと比較して低下しており、C_{max_D} 及び $AUC_{_D}$ の幾何平均値の比（90% CI）は 0.654（0.581, 0.736）及び 0.865（0.811, 0.922）であった。

セルメチニブを食後（低脂肪食）に投与したとき、空腹時投与と比較して吸収が遅く、t_{max} の中央値はカプセルで約 0.9 時間、顆粒で約 1.3 時間遅延した。セルメチニブカプセル及び顆粒を食後（低脂肪食）に投与したとき、空腹時投与と比較して曝露量が低下し、C_{max} の幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.401（0.334, 0.481）及び 0.605（0.512, 0.716）であり、カプセルでは全身曝露量も低下し、AUC の幾何平均値の比（90% CI）は 0.623（0.554, 0.701）であった。

安全性

全般的に、セルメチニブ顆粒の良好な忍容性が確認された。発現した有害事象の重症度は軽度で、治験薬の用量変更も必要なく、いずれも試験期間中に回復した。本試験では、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

顆粒の嗜好性の結果はばらつきが認められたが、味や匂いに関し、極度な否定的意見はなかった。