

審査報告書

令和 7 年 7 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
- [一 般 名] セルメチニブ硫酸塩
- [申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
- [申請年月日] 令和 6 年 12 月 13 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にセルメチニブ硫酸塩 12.1 mg 又は 30.25 mg（セルメチニブとして 10 mg 又は 25 mg）を含有する硬カプセル剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R2 薬）第 475 号、令和 2 年 6 月 22 日付け薬生薬審発 0622 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

(変更なし)

[用法及び用量]

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

(取消線部削除)

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 1 日

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

申請品目

- [販 売 名] コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
[一 般 名] セルメチニブ硫酸塩
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 6 年 12 月 13 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にセルメチニブ硫酸塩 12.1 mg 又は 30.25 mg (セルメチニブとして 10 mg 又は 25 mg) を含有する硬カプセル剤
[申請時の効能・効果] 神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

(変更なし)

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

(取消線部削除)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、米国 Array BioPharma 社により創製された、MEK1/2 阻害剤であるセルメチニブ硫酸塩を有効成分とするカプセル製剤である。本邦において、本剤は 2022 年 9 月に「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」を効能・効果とし、小児に対する用法・用量が承認されている。

神経線維腫症 1 型 (NF1) は、*NF1* 遺伝子の生殖細胞系列変異によって生じる常染色体顕性遺伝疾患であり、カフェ・オ・レ斑と呼ばれる特有な色素斑と神経線維腫を主徴として全身に多彩な症候を呈する疾患であり、神経線維腫症は指定難病とされている (指定難病 34、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号)。叢状神経線維腫 (PN) は、大型神経及び神経叢に沿って発生・増殖する組織学的に良性の神経鞘腫瘍であり、NF1 患者の約 20～50% で認められる (Am J Med Genet 1999; 89: 31-7、Neuro Oncol 2008; 10: 593-8)。PN は様々な神経に沿って発生し、発現部位により、外観上の変形や疼痛、運動機能障害、神経機能障害等の臨床症状が認められ、PN が生命維持に重要な器官を圧迫する場合には血管圧迫、脊髄圧迫又は気道閉塞等の生命を脅かす合併症につながる可能性や、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) が続発する可能性も報告されている (J Pediatr 2012; 160: 461-7、NF1 診療ガイドライン)。

NF1 における PN に対する治療の基本は外科的切除であるが、大部分の PN は生命維持に重要な器官内又はその近傍にあり、完全切除は困難な場合が多い (Neurology 2002; 58: 1461-70)。本邦において NF1 における外科的切除困難な PN に対して承認されている治療薬は、小児に対する用法・用量で本剤が承認されているのみであり、成人 NF1 患者に対して承認された治療薬はない。

海外では、本剤は、米国で 2020 年 4 月に、欧州では 2021 年 6 月に、それぞれ小児 NF1 における症候性かつ外科的切除困難な PN に係る効能・効果で承認され、2025 年 6 月現在、米国及び欧州を含む 41 の国又は地域で承認されている。また成人に対する用法・用量は、米国及び欧州では 2025 年 6 月現在審査中である。

本邦では、2021 年 11 月より症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象に臨床試験が開始され、今般、申請者は、PN を伴う成人 NF1 患者に対する本剤の用法・用量の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

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

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請で提出された臨床試験 (D134BC00001 試験) における血漿中本薬未変化体及び代謝物である N-脱メチル体の濃度は、初回承認時と同一の LC-MS/MS (定量下限: 未変化体及び N-脱メチル体いずれも 2.00 ng/mL) を用いて測定された。なお、以下の記載において、本剤の投与量はセルメチニブとしての量を示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: D134BC00001 試験<2021 年 11 月～継続中 (データカットオフ: 20 年 月 日)>)

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者 (薬物動態評価例数: 64 例) を対象に、本剤 25 mg/m² (体表面積) (体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg) (体表面積区分ごとの用法・用量は表 1) を 1 日 2 回空腹時に経口投与したときの薬物動態が検討された。1 サイクルは 28 日間とされた。

表 1 体表面積区分ごとの本剤の用法・用量

体表面積 (m ²)	投与量
1.10～1.29	1 回 30 mg 1 日 2 回
1.30～1.49	1 回 35 mg 1 日 2 回
1.50～1.69	1 回 40 mg 1 日 2 回
1.70～1.89	1 回 45 mg 1 日 2 回
1.90 以上	1 回 50 mg 1 日 2 回

サイクル 1 の第 8 日目における未変化体及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 PN を有する成人 NF1 患者に本剤 1 回 25 mg/m² (体表面積)^{a)} を 1 日 2 回空腹時に経口投与したときのサイクル 1 第 8 日目における未変化体及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
未変化体	64	788.8 (46.88)	1.50 [0.50, 5.97]	2224 (41.56)	2986 (42.65)
N-脱メチル体	64	39.5 (54.68)	1.50 [1.38, 5.97]	114.3 (49.48)	159.3 (49.15)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg

b) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2 PPK 解析 (参考 CTD 5.3.3.5-2: PMX-0116.02 解析)

国内外の臨床試験 19 試験¹⁾ から得られた未変化体及び N-脱メチル体の血漿中濃度データ (657 例、未変化体: 11,521 測定点、N-脱メチル体: 10,586 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.3.0)。未変化体の薬物動態は、吸収過程にラグタイムのある 0 次及び 1 次の逐次吸収モデルを仮定した 1 次消失 2-コンパートメントモデルにより記述され、N-脱メチル体の薬物動態は 1-コンパートメントモデルにより記述された。なお、未変化体から N-脱メチル体への代謝は不可逆的であると仮定した。

基本モデル及び最終モデルにおいて、バイオアベイラビリティ及び吸収時間に対して食事条件 (低脂

1) 初回承認時に提出された PPK 解析 (MS-01 解析) で対象とされた 13 試験 (D1532C00066 試験、D1532C00069 試験、D1532C00071 試験、D1532C00078 試験、D1532C00080 試験、D1532C00081 試験、D1532C00082 試験、D152C00083 試験、D1532C00085 試験、D1532C00086 試験、D1532C00005 試験、D1532C00020 試験及び D1532C00057 試験) (令和 4 年 8 月 16 日付け「コセルゴカプセル 10 mg 他」審査報告書参照)、食事の影響試験 2 試験 (D1346C00015 試験及び D1532C00089 試験)、中国人小児 NF1 患者及び成人 NF1 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (D1346C00011 試験)、日本人小児 NF1 患者を対象とした第Ⅰ相試験 (D1346C00013 試験)、成人 NF1 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (D134BC00001 試験) 並びに外国人及び日本人小児 NF1 患者を対象とした本薬顆粒剤の第Ⅰ/Ⅱ相試験 (D1346C00004 試験)

肪食／高脂肪食／食事条件を問わない）、吸収速度定数に対して食事条件（低脂肪食／高脂肪食）、剤形（顆粒剤／カプセル剤）及び健康状態（健康被験者／患者）、未変化体のクリアランス（CL）、中央コンパートメントの分布容積（V₂）、末梢コンパートメントの分布容積（V₃）及び代謝率（F_m）に対して体表面積、未変化体の CL に対して年齢及び人種（アジア人／非アジア人）、F_m に対してベースラインのアルブミン値が共変量として組み込まれた。CL に対する年齢の影響として、年齢が 29 歳²⁾の被験者と比較して、5 歳（5 パーセンタイル値）の被験者では 16%高値、63 歳（95 パーセンタイル値）の被験者では 6%低値となることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 成人 NF1 患者における薬物動態について

申請者は、成人 NF1 患者における本剤の薬物動態について、以下のように説明した。

NF1 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D134BC00001 試験）において、本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回空腹時に経口投与したときの日本人患者及び外国人患者における未変化体及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。日本人患者の薬物動態パラメータの範囲は、外国人患者の範囲内であったことから、日本人と外国人における未変化体及び N-脱メチル体の薬物動態に明確な差異はないと考える。

表 3 PN を有する成人 NF1 患者に本剤 1 回 25 mg/m²（体表面積）^{a)}を 1 日 2 回空腹時に経口投与したときのサイクル 1 第 8 日目の未変化体及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	日本人			外国人		
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
未変化体	6	915.4 (37.15) 894.4 [618, 1780]	3547 (24.04) 3537 [2660, 5000]	58	776.7 (47.78) 805.3 [225, 2630]	2932 (43.93) 2851 [1180, 7820]
N-脱メチル体	6	47.0 (45.60) 54.3 [22.3, 68.0]	197.5 (34.34) 209.8 [114, 278]	58	38.8 (55.56) 38.1 [14.1, 98.7]	155.6 (50.14) 163.1 [45.5, 381]

上段：幾何平均値（変動係数%）、下段：中央値〔最小値，最大値〕

a) 体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg

また、成人 NF1 患者を対象とした臨床試験（D134BC00001 試験）及び小児 NF1 患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（D1532C00057 試験）では同一の用法・用量（表 1）が設定され、これらの臨床試験における薬物動態の比較を行った結果、定常状態における未変化体及び N-脱メチル体の血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、成人患者と小児患者で概ね同程度であった。このことから、本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回空腹時に経口投与する用法・用量において、成人と小児の薬物動態に明確な差異はないと考える。

表 4 PN を有する NF1 患者に本剤 1 回 25 mg/m²（体表面積）^{a)}を 1 日 2 回空腹時に経口投与したときの成人及び小児における未変化体及び N-脱メチル体の定常状態の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	成人 (D134BC00001 試験)			小児 (D1532C00057 試験第Ⅱ相パート)		
	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)
未変化体	64	788.8 (46.88)	2224 (41.56) ^{b)}	45	797.7 (52.14)	1958 (40.99)
N-脱メチル体	64	39.5 (54.68)	114.3 (49.48) ^{b)}	45	48.36 (47.45)	127.5 (38.63)

上段：幾何平均値（変動係数%）

a) 体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg

b) 63 例

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 初回承認時に提出された PPK 解析（MS-01 解析）での中央値

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 5 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	D134BC00001 試験 5.3.5.1	Ⅲ	症候性かつ外科的切除困難 な PN を有する成人 NF1 患者	184	本剤 1 回 25 mg/m ² を 1 日 2 回空腹時経口 投与（1 サイクル 28 日間）	有効性 安全性 薬物動態

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: D134BC00001 試験＜2021 年 11 月～継続中（データカットオフ：2024 年 8 月 5 日）＞）

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者³⁾（目標症例数：146 例⁴⁾、各群 73 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 13 カ国⁵⁾で実施された（薬物動態については、6.2.1 参照）。

本試験は、二重盲検期（サイクル 12 まで）及び非盲検下の継続投与期（サイクル 13 以降試験終了時まで）で構成された。1 サイクルは 28 日間とし、二重盲検期の用法・用量は、プラセボ又は本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回、空腹時に経口投与することとされ、二重盲検期終了後は継続投与期に移行し、本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回、空腹時に経口投与することとされ、治験薬に不耐容の場合には休薬又は減量可能⁶⁾とされた。

二重盲検期において、被験者はベースラインの標的 PN 病変慢性疼痛強度スコア（平均値 3 以上／3 未満）及び地理的地域を層別割付因子として無作為化され、プラセボ群又は本剤群のいずれかに 1：1 で割り付けることとされた。

無作為化された 145 例（プラセボ群 74 例、本剤群 71 例、以下同順）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要解析対象集団とされた。二重盲検期での中止例は 22 例（9 例、13 例）であり、中止理由は有害事象（5 例、7 例）、患者判断（4 例、4 例）等であった。

主要評価項目である、サイクル 16 までの REiNS 基準に基づく MRI を用いた中央独立判定委員会による標的 PN 腫瘍容積の奏効率⁷⁾は表 6 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた。

3) 主な選択基準：①スクリーニング時に 18 歳以上、②NF1 と臨床診断された、③生命維持にとって重要な器官の近傍に病変が存在する等により、重大な合併症（重大な出血や神経及び／又は周辺の重要な構造物への損傷を含む）のリスクを伴わずに手術によって完全に切除することが不可能で、臨床的に問題になると判断された症状（疼痛、運動機能障害、変形等）を伴う PN を有する、④MRI の一方向測定で 3 cm 以上の測定可能な PN 病変を 1 つ以上有する。

4) 主要評価項目であるサイクル 16 までの標的 PN 腫瘍容積の奏効率について、本剤群 20%、プラセボ群 0%と仮定し、有意水準両側 5% で検出力 99%超を確保できる例数として 146 例と設定された。

5) オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、ロシア、スペイン、英国及び米国

6) 特に注目すべき事象（下痢、呼吸困難、発疹、無症候性左室駆出率低下、視覚障害等）が発現した場合、規定したアルゴリズムに従い休薬又は減量可能とし、その他の有害事象については、Grade（CTCAE version 5.0）にかかわらず忍容不可又は Grade 3 以上の有害事象が発現し、本剤との因果関係が否定できないと判断された場合に本剤を休薬することとされた。当該有害事象が発現後 4 週間以内に Grade 1 に改善された場合、治験担当医師の判断により減量して投与再開することとされた。また 2 段階の減量後に 3 回目の減量が必要と考えられる毒性が発現した場合、投与中止することとされた。

7) 確定 CR 又は確定 PR が認められた患者の割合。なお、完全奏効（CR）：標的 PN 病変の消失、最初に認められた時点では未確定 CR とし、3～6 カ月以内に再度画像診断により確認された場合に確定 CR とする、部分奏効（PR）：標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少、最初に認められた時点では未確定 PR とし、3～6 カ月以内に再度画像診断により確認された場合に確定 PR とする、病勢安定（SD）：PR 又は PD とするには標的 PN 腫瘍容積の変化量が不十分、病勢進行（PD）：ベースライン時又は PR 記録後の最良効果時点と比較して標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加、又は新規 PN 病変の出現（孤立性皮下神経線維腫の新たな出現は除く）若しくは既存する非標的 PN 病変の明白な増悪（ベースライン時と比較して非標的 PN 腫瘍容積が 20%以上増加）。

表 6 D134BC00001 試験における奏効率及び最良総合効果 (FAS)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	74	71
最良総合効果		
確定 CR	0	0
確定 PR	4 (5.4)	14 (19.7)
SD	63 (85.1)	50 (70.4)
未確定 CR	0	0
未確定 PR	8 (10.8)	5 (7.0)
SD	55 (74.3)	45 (63.4)
PD	5 (6.8)	1 (1.4)
評価不能	2 (2.7)	6 (8.5)
奏効 (確定 CR + 確定 PR) (奏効率 [95.3%信頼区間] (%)) ^{a)}	4 (5.4) (5.4 [1.5, 13.4])	14 (19.7) (19.7 [11.1, 31.0])
群間差 [95.3%信頼区間] ^{b)}	14.3 [3.7, 26.0]	
p 値 ^{c)}	0.0112	

例数 (割合 (%))

a) 信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出

b) 信頼区間は Miettinen-Nurminen 法により算出

c) Fisher の正確検定に基づく p 値。有効中止を可能とした中間解析を行ったため、用いることのできた有意水準は両側 0.047。なお、中間解析時に用いた有意水準は両側 0.003 であり、結果的に中間解析では帰無仮説が棄却されず、有効中止はされなかった。

安全性について、二重盲検期における有害事象の発現状況は、表 7 のとおりであった。

表 7 D134BC00001 試験の二重盲検期における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	74	71
すべての有害事象	68 (91.9)	71 (100)
因果関係が否定されない有害事象	42 (56.8)	68 (95.8)
CTCAE (version 5.0) Grade 3 以上の有害事象	13 (17.6)	23 (32.4)
死亡	0	0
重篤な有害事象	9 (12.2)	10 (14.1)
投与中止に至った有害事象	5 (6.8)	9 (12.7)
いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象		
ご瘡様皮膚炎	8 (10.8)	42 (59.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (5.4)	32 (45.1)
下痢	9 (12.2)	30 (42.3)
悪心	12 (16.2)	18 (25.4)
嘔吐	6 (8.1)	18 (25.4)
疲労	10 (13.5)	14 (19.7)
脱毛症	8 (10.8)	13 (18.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.4)	13 (18.3)
皮膚乾燥	4 (5.4)	13 (18.3)
COVID-19	15 (20.3)	11 (15.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.8)	11 (15.5)
発疹	3 (4.1)	11 (15.5)
末梢性浮腫	1 (1.4)	11 (15.5)
爪囲炎	3 (4.1)	9 (12.7)
頭痛	9 (12.2)	8 (11.3)
貧血	8 (10.8)	5 (7.0)
四肢痛	8 (10.8)	5 (7.0)
関節痛	8 (10.8)	3 (4.2)
食欲減退	8 (10.8)	1 (1.4)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 9 例 (神経線維肉腫 3 例、細菌性尿路感染・腎結石症、食欲減退、痙攣発作、急性呼吸不全、齲歯、事故各 1 例)、本剤群 10 例 (蜂巣炎 2 例、肺炎、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、頭痛、不全対麻痺、呼吸困難、関節脱臼各 1 例) に認められ、プラセボ群の細菌性尿路感染 1 例、本剤群の蜂巣炎 2 例、精神的機能代償不全、頭痛各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 5 例 (神

経線維肉腫 3 例、食欲減退、口内炎各 1 例）、本剤群 9 例（ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎・悪心、蜂巣炎、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、潰瘍性角膜炎、爪の障害、創傷各 1 例）に認められ、プラセボ群の口内炎 1 例、本剤群のざ瘡様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎・悪心、蜂巣炎、精神的機能代償不全、潰瘍性角膜炎、爪の障害各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

全本剤投与期⁸⁾（データカットオフ：2024 年 8 月 5 日）に本剤が投与された患者集団における本剤投与時の有害事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 D134BC00001 試験の全本剤投与期における有害事象の発現状況（全本剤投与期に本剤が投与された患者集団）

	プラセボ/本剤群	本剤/本剤群	全体
評価例数	66	71	137
有害事象	62 (93.9)	71 (100)	133 (97.1)
因果関係が否定されない有害事象	57 (86.4)	68 (95.8)	125 (91.2)
CTCAE(version 5.0) Grade 3 以上の有害事象	12 (18.2)	29 (40.8)	41 (29.9)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	5 (7.6)	13 (18.3)	18 (13.1)
投与中止に至った有害事象	1 (1.5)	9 (12.7)	10 (7.3)
いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象			
ざ瘡様皮膚炎	22 (33.3)	42 (59.2)	64 (46.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18 (27.3)	33 (46.5)	51 (37.2)
下痢	9 (13.6)	32 (45.1)	41 (29.9)
嘔吐	7 (10.6)	20 (28.2)	27 (19.7)
発疹	14 (21.2)	13 (18.3)	27 (19.7)
悪心	5 (7.6)	18 (25.4)	23 (16.8)
爪囲炎	9 (13.6)	14 (19.7)	23 (16.8)
脱毛症	5 (7.6)	15 (21.1)	20 (14.6)
皮膚乾燥	5 (7.6)	13 (18.3)	18 (13.1)
末梢性浮腫	7 (10.6)	11 (15.5)	18 (13.1)
疲労	1 (1.5)	16 (22.5)	17 (12.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	13 (18.3)	17 (12.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	11 (15.5)	15 (10.9)
貧血	9 (13.6)	6 (8.5)	15 (10.9)
COVID-19	2 (3.0)	12 (16.9)	14 (10.2)
便秘	5 (7.6)	8 (11.3)	13 (9.5)
頭痛	3 (4.5)	9 (12.7)	12 (8.8)
上気道感染	1 (1.5)	8 (11.3)	9 (6.6)
背部痛	1 (1.5)	8 (11.3)	9 (6.6)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、18 例（蜂巣炎 2 例、COVID-19・肺炎、腎感染・敗血症、皮膚感染、腎明細胞癌、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、腫瘍出血・血腫、精神的機能代償不全、頭痛、不全対麻痺、霧視、呼吸困難、背部痛・陰嚢腫脹、薬剤離脱症候群、穿刺部位出血・発熱、関節脱臼各 1 例）に認められ、蜂巣炎 2 例、精神的機能代償不全、頭痛各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、10 例（ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎・悪心、蜂巣炎、神経線維肉腫、再発神経線維肉腫、精神的機能代償不全、潰瘍性角膜炎、爪の障害、創傷、術後創合併症各 1 例）に認められ、ざ瘡様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎・悪心、蜂巣炎、精神的機能代償不全、潰瘍性角膜炎、爪の障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の開発計画及び第Ⅲ相試験計画の適切性について

機構は、成人 NF1 患者に対する開発計画及び国際共同第Ⅲ相試験（D134BC00001 試験）計画の適切性について説明するよう申請者に求めた。

8) プラセボ/本剤群では継続投与期、本剤/本剤群では二重盲検期及び継続投与期。

申請者は、以下のように説明した。

NF1 の診断は、米国国立衛生研究所が作成した診断基準（Neurofibromatosis 1988; 1: 172-8）が国際的に汎用され、当該診断基準に従い、本邦の NF1 ガイドラインにおける診断基準が作成されている。また、NF1 患者の PN に対する治療は外科的切除が基本であるものの、外科的切除には限界があるとされること等、NF1 の PN に対する治療方法、治療にあたっての課題についても国内外で大きな違いはない（NF1 診療ガイドライン、Lancet Neurol 2014; 13: 834-43）。また、本薬の薬物動態について、欧米の健康成人を対象とした第 I 相試験（D1532C00066 試験）及び日本人を含むアジア人の健康成人を対象とした第 I 相試験（D1532C00086 試験）の結果から、日本人健康成人における体重又は体表面積補正後の本薬曝露量（AUC 及び C_{max} ）は欧米人と比較して約 1.4～1.7 倍高値となる傾向が認められたものの、小児患者を対象とした海外第 I/II 相試験（D1532C00057 試験）の第 I 相パートにおいて本剤 20～30 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を踏まえると、当該曝露量の差異は臨床上大きな問題となることはないと考えられた。以上より、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因は大きな影響を及ぼさないと考え、検証的試験である D134BC00001 試験は、本邦を含めた国際共同試験として計画・実施することとし、当該試験成績に基づき日本人の有効性及び安全性を評価することとした。

また、第Ⅲ相試験である D134BC00001 の試験計画について、NF1 における PN は小児期から認められることが一般的であり（Pediatrics 2009; 123: 124-33）、PN の病態や発現機序、及びその治療方針は成人と小児で大きな違いはない（NF1 診療ガイドライン）。したがって D134BC00001 試験は、小児患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討した海外試験（D1532C00057 試験）の試験計画等を参考に、以下のように計画・実施することとした。

- D134BC00001 試験における主要評価項目は、標的 PN 腫瘍容積への効果を客観的に評価できるよう、独立中央判定に基づく標的 PN 腫瘍容積の 3D-Volumetric MRI による客観的奏効率を設定することとした。主要評価項目の評価時期は、試験計画時点で米国国立がん研究所により実施中であった成人 NF1 患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験（NCT02407405 試験）の中間結果において、奏効までの期間の中央値（範囲）は 10 カ月（4～20 カ月）であったとの報告（J Clin Oncol 2020; 38: 3612）や、小児患者を対象とした海外 D1532C00057 試験における「奏効」が確認されるまでの投与期間が 4～30 サイクルであったこと、また、成人患者では小児患者と比較して腫瘍の増殖速度が遅いこと等を踏まえ、D134BC00001 試験で本剤群とプラセボ群で意味のある奏効率の比較を行うためには少なくとも 16 サイクル投与が必要と考え、サイクル 16 投与までと設定することとした。一方、長期にわたるプラセボの投与は臨床試験の実施可能性の観点から非常に困難と想定されたことから、プラセボ対照期間は 12 サイクル投与までとし、以降は非盲検下で本剤を投与することとした。当該設定とした場合でも、有効性の主要評価項目は標的腫瘍容積の独立中央判定による客観的な評価であり、二重盲検期の盲検性は維持された状態であることから、有効性評価に影響はないと考える。
- D134BC00001 試験の対象患者について、本剤は小児 NF1 患者に対する使用時と同様に、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者に対する使用が想定されることから、小児患者を対象とした試験と同様に、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象とすることとした。
- D134BC00001 試験における本剤の投与量は、試験計画時点で米国国立がん研究所により実施中であった成人 NF1 患者を対象とした本剤の第Ⅱ相試験（NCT02407405 試験）において、成人 NF1 患者に対する本剤 75 mg 1 日 2 回投与の忍容性が認められず、全患者の投与量が本剤 50 mg 1 日 2 回に変更

されたことや、D134BC00001 試験開始前までに実施された PPK 解析（MS-01 解析）において、体表面積に基づく投与量を設定することで体格や年齢等の違いは臨床的に意義のある曝露量の違いにはならないと推定されたことから、小児患者を対象とした臨床試験における本剤の設定用法・用量と同様に、体表面積あたり 25 mg/m² の 1 日 2 回投与（最大 50 mg 1 日 2 回）と設定し、有害事象発現時には患者の状態に応じて本剤の減量又は休薬を可能とすることとした。

機構は、D134BC00001 試験では、試験開始後（最初の被験者の登録日：2021 年 11 月 19 日）に有効性の主要な評価の方針及び解析計画の変更を行っているが、その妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

試験開始前に作成した治験実施計画書初版（20 年 月 日作成）では、プラセボ対照試験として計画したものの、成人患者での PN の増殖速度を踏まえると、本剤の有効性をプラセボと比較するためには長期にわたるプラセボ投与が必要となり、その場合試験の実施可能性が低いと考え、プラセボ群の投与期間が長期にならないよう考慮する必要があったことから、有効性の主要評価はプラセボ群と本剤群との比較に基づいて行うのではなく本剤群の結果にのみ基づいて行う方針とした。その際の実効性の主要解析としては、帰無仮説を「本剤投与の奏効率が 15%以下⁹⁾である」とした仮説検定において帰無仮説が棄却された場合に有効性が示されたと判断する計画とした。なお、中間解析として最後の被験者への投与開始から約 12 カ月、最終解析として最後の被験者への投与開始から約 24 カ月後の時点で評価する計画とした。

上記の計画に基づき D134BC00001 試験を開始したものの、米国食品医薬品局からの要請に従い、治験実施計画書第 2 版（2022 年 1 月 25 日作成）では、有効性の主要評価をプラセボ群と本剤群との比較に基づいて行うことに変更し、それに伴い中間解析も群間比較に基づいて行うことに変更した。また、成人 NF1 患者における外科的切除困難な PN に対して承認された治療薬はない状況を鑑みて、中間解析をランダム化され治験薬が投与された最初の 100 例がサイクル 16 までの評価を終了した時点に行う計画に変更した。

なお、変更後の主要評価解析の群間比較に対し、当初の目標被験者数でも十分な検出力が見込まれたため目標被験者数の変更は行わなかったが、脱落被験者が多くなることによる検出力不足を防ぐため、盲検下の治験薬投与集団全体で 20%以上の被験者がサイクル 16 投与終了前に疾患の進行以外の理由で脱落すると予想される場合は、総脱落例数の 50%以上の被験者が割り付けられるまで組入れを継続することとした。

D134BC00001 試験では試験実施中に主要な有効性の評価方針及び解析計画の変更を行ったが、盲検下での変更であったこと、本試験の主要評価である奏効率は MRI 画像データに基づく客観的評価指標であること、また、試験の完全性を維持するため、中間解析は治験依頼者から独立した外部機関が実施することで臨床試験の盲検性を維持することを規定していたことを踏まえると、計画変更及び中間解析の実施が有効性の結果解釈及び試験の完全性に影響を与えるおそれはないと考える。

機構は、以下のように考える。

9) 小児患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討した海外第 I/II 相試験（D1532C00057 試験）の第 II 相パート層 1 では、小児患者での抗腫瘍効果を示すための基準として、米国国立がん研究所の研究グループにより、奏効率の閾値が 15%と設定され、成人患者を対象とした D134BC00001 試験においても、D1532C00057 試験と同様のアプローチで成人患者での抗腫瘍効果を示すことを意図して、奏効率の閾値を 15%と設定した。

本剤の薬物動態に関する情報及び国内外の NF1 の診療体系等を踏まえると、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすほどの内因性及び外因性民族的要因に関する大きな懸念はないと判断できることから、D134BC00001 試験に本邦からも参加し、日本人 NF1 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価する開発方針を選択したことは理解可能である。なお、D134BC00001 試験の結果からも、日本人 NF1 患者と外国人 NF1 患者で本剤の薬物動態に明確な差異はなかった (6.R.1 参照)。また、D1532C00057 試験計画等を参考に、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象に、主要評価項目として標的 PN 腫瘍容積における奏効率を評価すること等についても妥当である。

D134BC00001 試験開始後に有効性の主要評価の方針及び解析計画を変更したことについて、本来は試験開始前に予め検討・規定すべきであったと考えるが、申請者の説明のとおり、本変更は試験結果の解釈に影響を与えるものではなく、試験の完全性にも大きな影響を与えていないと考えることから、変更後の評価方針に基づき本剤の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと考える。

したがって、D134BC00001 試験から日本人成人 NF1 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、D134BC00001 試験成績等に基づき、本剤の有効性について以下のように説明した。

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である D134BC00001 試験において、有効性の主要評価項目である「サイクル 16 までの標的 PN 腫瘍容積の奏効率」は表 6 のとおりであり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

日本人集団におけるサイクル 16 までの奏効率及び最良総合効果は表 9 のとおりであり、日本人集団においても全体集団と同様に、奏効率は本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 9 D134BC00001 試験における日本人集団での奏効率及び最良総合効果 (FAS)

	プラセボ群	本剤群
評価例数	8	7
最良総合効果		
確定 CR	0	0
確定 PR	0	3 (42.9)
SD	8 (100)	3 (42.9)
未確定 CR	0	0
未確定 PR	0	0)
SD	8 (100)	3 (42.9)
PD	0	0
評価不能	0	1 (14.3)
奏効 (確定 CR+確定 PR) (奏効率 [95.3%信頼区間] (%)) ^{a)}	0 (0.0 [0.0, 37.4])	3 (42.9) (42.9 [9.7, 81.9])
群間差 [95.3%信頼区間] ^{b)}	42.9 [0.4, 76.0]	

例数 (割合 (%))

a) 信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出

b) 信頼区間は Miettinen-Nurminen 法により算出

なお、サイクル 16 までの標的 PN 腫瘍容積の奏効率について、年齢、体重、ベースラインの標的 PN 腫瘍容積、罹病期間、標的 PN の部位等の、患者背景因子別の有効性を検討した結果、一部の部分集団では被験者数が非常に限られ評価に限界はあるものの、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

次に、主要評価項目以外の結果について、D134BC00001 試験の二重盲検期 (サイクル 12 まで) における標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率は図 1 (全体集団) 及び図 2 (日本人集団) のと

おりであり、最良変化率（最小二乗平均 [95%信頼区間]¹⁰⁾）は全体集団において本剤群－15.3 [－18.9, －11.7] %、プラセボ群－4.2 [－7.6, －0.8] %、日本人集団において本剤群－24.6 [－35.6, －13.6] %、プラセボ群－3.7 [－13.8, 6.5] %であった。

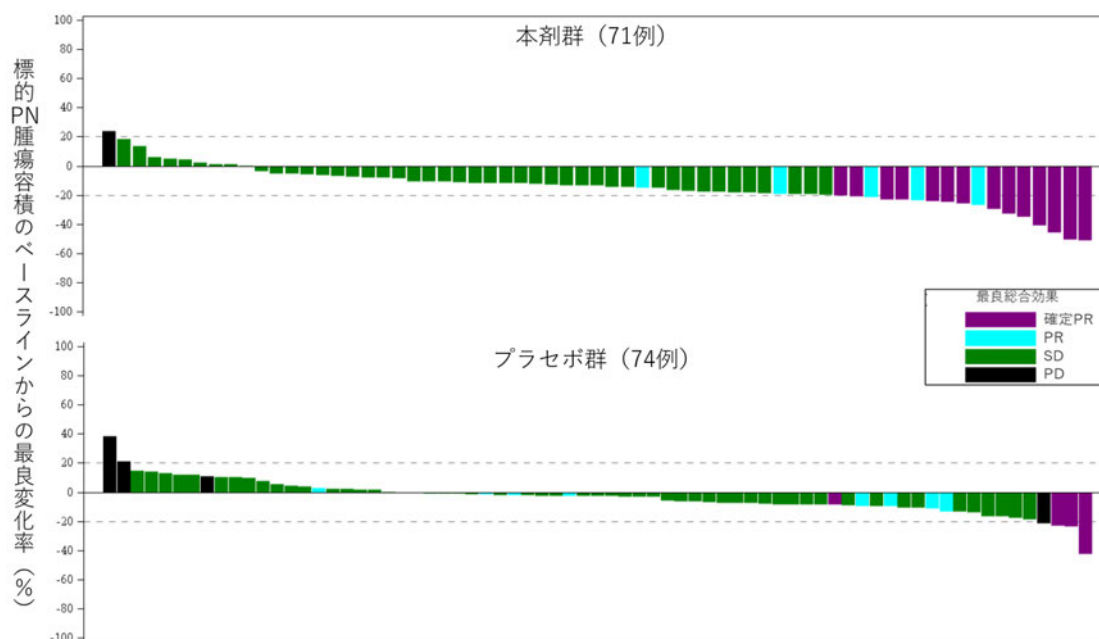


図1 全体集団における標的PN腫瘍容積のベースラインからの最良変化率のWaterfall plot (FAS)

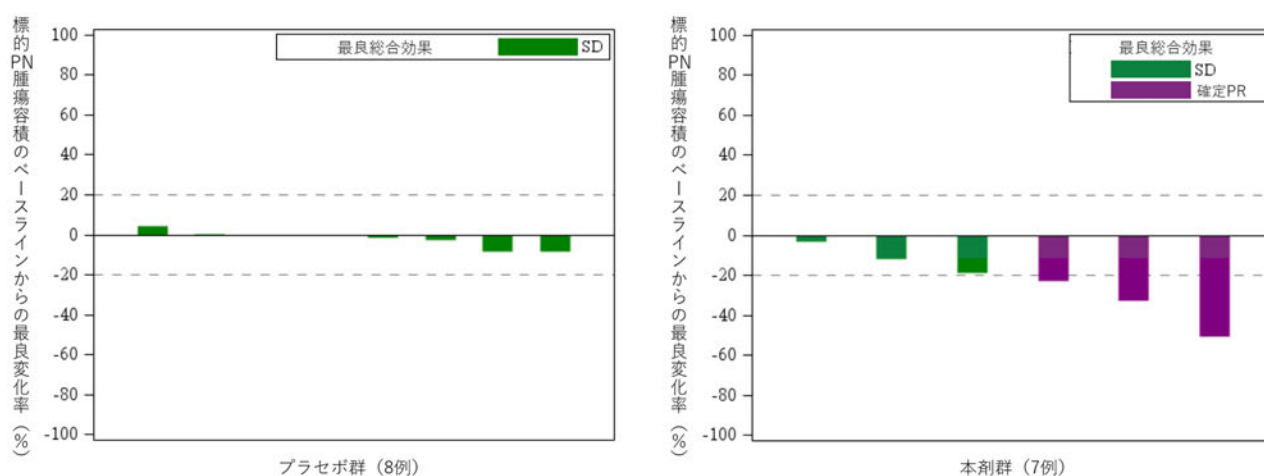


図2 日本人集団における標的PN腫瘍容積のベースラインからの最良変化率のWaterfall plot (FAS)

また、PNは疼痛を伴うことが多いことから（J Clin Oncol 2020; 38: 3612）、副次評価項目である、PNを有するNF1患者のための疼痛評価尺度（PAINS-pNF¹¹⁾）を用いて、PNに伴う慢性疼痛を評価した。

ベースライン時の標的PN病変の慢性疼痛強度スコアが3以上であった患者（本剤群50例（うち日本人5例）、プラセボ群53例（うち日本人6例））での検討において、サイクル12終了時点での標的PN病変の慢性疼痛強度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均 [95%信頼区間]）は、本剤群－2.0 [－2.6, －1.4]、プラセボ群－1.3 [－1.8, －0.7]であり、点推定値において本剤群でプラセボ群

10) ベースラインの標的PN腫瘍容積、ベースラインの標的PN病変慢性疼痛強度スコア（3未満/以上）、地理的地域を共変量とした共分散モデルにより算出。

11) PNに伴う疼痛、突出痛、慢性疼痛のそれぞれの強度を評価する3項目から構成され、各項目で標的PNの疼痛を0（疼痛なし）～10（考えられる最悪の疼痛）の11段階で評価する。

と比較し慢性疼痛の改善傾向が認められた。日本人集団においても全体集団と同様の傾向であった。また、サイクル 12 時点までに標的 PN 病変の慢性疼痛の緩和（サイクル中の標的 PN 病変の慢性疼痛強度スコアが 2 以上改善し、同サイクルでの疼痛に対する鎮痛薬の増量がない）を達成した被験者の割合は、本剤群 47.9%、プラセボ群 34.0%であり、本剤群で高かった。

サイクル 16 以降の本剤投与時の有効性については、以下のように検討した。

標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量の経時的推移は表 10 のとおりであった。サイクル 16 までのいずれの評価時点においても、本剤群ではプラセボ群と比較して標的 PN 腫瘍容積の縮小の程度は大きかった。プラセボ群では、プラセボが投与されたサイクル 12 までは標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化率（中央値）で減少傾向は認められず、本剤投与開始以降の評価時点であるサイクル 16 以降は、ベースラインからの変化率（中央値）で減少傾向が認められた。本剤群では、点推定値でサイクル 30 においてのみベースラインと比較した腫瘍容積の減少傾向が認められなかったが、評価例数が限られていることが原因と考えられた。

表 10 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（FAS）

評価時点	投与群	例数	各評価時点における容積 (mL)	ベースラインからの変化量 (mL)	ベースラインからの変化率 (%)
ベースライン	本剤群	71	480.9 ± 1231.0 92.0 (0 ^a , 6264.3)	—	—
	プラセボ群	74	539.5 ± 927.2 221.9 (9.1, 5621.9)	—	—
サイクル 4 28 日目	本剤群	64	444.0 ± 1133.3 69.6 (0, 5328.0)	-52.4 ± 196.2 -2.2 (-1178.9, 123.5)	-7.8 ± 12.7 -9.9 (-32.7, 28.5)
	プラセボ群	70	550.6 ± 952.7 211.8 (10.5, 5598.8)	14.5 ± 82.2 1.6 (-174.4, 579.2)	3.3 ± 9.3 2.3 (-18.8, 38.6)
サイクル 8 28 日目	本剤群	60	498.3 ± 1299.2 68.8 (0, 6286.6)	-27.1 ± 133.0 -4.1 (-641.4, 534.6)	-8.8 ± 15.8 -10.6 (-41.5, 47.6)
	プラセボ群	68	586.9 ± 971.2 230.5 (9.2, 5568.8)	13.7 ± 119.7 1.3 (-419.4, 566.4)	2.9 ± 15.1 2.2 (-31.0, 71.3)
サイクル 12 28 日目	本剤群	57	400.6 ± 1006.2 77.0 (0, 5146.8)	-67.5 ± 228.9 -4.3 (-1178.5, 140.0)	-9.2 ± 21.7 -13.1 (-50.7, 90.3)
	プラセボ群	63	557.4 ± 952.0 214.8 (10.1, 5733.4)	-6.2 ± 97.9 0 (-505.8, 314.0)	-0.9 ± 13.2 0 (-42.2, 28.0)
サイクル 16 28 日目	本剤群	52	419.8 ± 1034.2 74.4 (3.2, 5056.4)	-80.6 ± 253.6 -7.7 (-1341.8, 95.4)	-13.2 ± 18.3 -14.5 (-58.1, 27.6)
	プラセボ群 ^{b)}	61	516.5 ± 837.8 239.0 (14.3, 5004.6)	-70.6 ± 155.9 -7.4 (-617.3, 125.9)	-8.2 ± 16.7 -9.2 (-44.0, 29.5)
サイクル 20 28 日目	本剤群	34	462.7 ± 1084.3 113.0 (3.2, 5525.1)	-58.6 ± 145.4 -10.0 (-739.1, 140.5)	-12.8 ± 16.7 -9.7 (-59.0, 31.0)
	プラセボ群 ^{b)}	40	602.6 ± 785.1 314.9 (15.0, 3667.2)	-36.3 ± 218.7 -9.6 (-570.9, 822.8)	-4.6 ± 30.5 -8.8 (-41.2, 139.6)
サイクル 24 28 日目	本剤群	14	884.0 ± 2523.5 56.9 (4.1, 9586.8)	209.6 ± 900.0 -3.01 (-275.0, 3322.6)	-0.7 ± 21.0 -6.8 (-23.1, 53.0)
	プラセボ群 ^{b)}	15	377.5 ± 412.3 246.3 (15.8, 1422.1)	-87.1 ± 155.7 -9.7 (-537.9, 41.1)	-8.8 ± 26.9 -18.6 (-37.9, 41.0)
サイクル 30 28 日目	本剤群	6	122.4 ± 140.8 64.7 (16.0, 398.6)	10.2 ± 18.5 2.7 (-3.0, 44.7]	7.2 ± 22.1 2.2 (-15.7, 48.6)
	プラセボ群 ^{b)}	8	464.9 ± 653.4 87.2 (19.6, 1620.6)	-11.6 ± 216.2 -1.8 (-339.4, 412.2)	5.0 ± 33.6 -6.4 (-32.6, 49.4)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

a) 事前に規定していた解析プログラムの書式より実際の腫瘍容積の測定値が大きかったため、腫瘍容積が 0 mL とされた

b) サイクル 13 以降、プラセボ群は全例で実薬が投与されている

データカットオフ（2024 年 8 月 5 日）時点において二重盲検期又は本剤継続投与期に本剤が 1 回以上投与された全患者を対象に、全本剤投与期⁸⁾における有効性を評価した（137 例（本剤群 71 例、プラセボ/本剤群 66 例））。全本剤投与期に 22 例が奏効し（奏効率 16.1%）、奏効例 22 例中 12 例が 8 カ月以

上、4 例が 12 カ月以上奏効を持続していた。Kaplan-Meier 法により推定された奏効期間¹²⁾の中央値は未到達であった。奏効例 22 例における、Kaplan-Meier 法により推定された奏効までの期間（中央値 [95% 信頼区間]）は 3.71 カ月 [3.61, 6.93] であった。また、REiNS 基準での PD をイベントとした PD までの期間の検討において、全本剤投与期におけるイベント発生例数は 14/137 例（10.2%）であり、Kaplan-Meier 法により推定された PD までの期間の中央値は未到達であった。また、12 カ月及び 16 カ月時点での病勢コントロール率 [95%信頼区間] は、それぞれ 87.6% [78.46, 93.03] 及び 85.46% [75.19, 91.71] であった。

以上の検討から、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者における本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象とした D134BC00001 試験において、主要評価項目であるサイクル 16 までの標的 PN 腫瘍容積の奏効率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの最良変化率、標的 PN における疼痛等、主要評価項目以外の有効性評価項目についても本剤群の有効性が期待できる成績は得られている。標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量の経時的な推移について、投与期間が長期になるにつれて評価例数が限られる点に留意が必要であるものの、本剤投与により投与期間を通じて概ね腫瘍容積の減少又は維持が認められた。また、D134BC00001 試験における日本人の検討例数は限られているものの、日本人集団での主要評価項目の結果等について全体集団と明らかに異なる傾向は認められていない。

以上より、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本剤の安全性について

機構は、本剤の安全性について、既承認である小児患者に対する本剤使用時の安全性プロファイルとの異同も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤投与時の安全性について、成人患者を対象とした臨床試験（D134BC00001 試験（2024 年 8 月 5 日 データカットオフ）及び海外第 I 相試験（D1346C00011 試験¹³⁾）成人コホート（18 歳以上）の併合集団（以下、「成人患者併合集団」）と、小児患者を対象とした臨床試験（D1532C00057 試験第 I 相パート（2021 年 2 月 27 日データカットオフ）及び第 II 相パート層 1（2021 年 3 月 31 日データカットオフ）、D1346C00011 試験小児コホート（3 歳以上 18 歳未満）、海外第 I 相試験（D1346C00015 試験¹⁴⁾）、

12) REiNS 基準に従った独立中央判定に基づく奏効（後日確定）が最初に記録された日から、進捗が記録された日又は原因を問わない死亡までの期間。

13) 3 歳以上（成人コホート：18 歳以上、小児コホート 3 歳以上 18 歳未満）の外科的切除困難な PN を有する中国人 NF1 患者を対象に、本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回空腹時に経口投与することとして実施された非盲検非対照海外第 I 相試験。

14) 12 歳以上 18 歳未満の外科的切除困難な PN を有する NF1 患者を対象に、本剤反復投与時の食事の影響を検討した海外第 I 相試験。低脂肪食投与期（28 日間）、休薬期間（7 日間）、空腹時投与期（28 日間）及び空腹時投与延長期で構成され、本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回、低脂肪食投与期には低脂肪食摂取とともに、空腹時投与期及び空腹時投与延長期には空腹時に、経口投与することとされた。

国内臨床試験（D1346C00013 試験¹⁵⁾）の併合集団（以下、「小児患者併合集団」）の成績を比較した結果は、表 11 のとおりであった。

有害事象はほとんどの被験者に認められ、Grade 3 以上の有害事象や重篤な有害事象の発現も認められたものの、小児患者に対する本剤使用時と比較して、成人患者に対する本剤使用時に特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、成人患者と小児患者における本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは認められなかった。なお、成人悪性腫瘍患者を対象とした本薬の海外臨床試験において、因果関係が否定されていない間質性肺疾患（Grade 3）が 1 例（1/79 例、1.3%）に認められていたが、D1346C00013 試験及び D134BC00001 試験では間質性肺疾患に関連する事象は報告されなかった。

表 11 成人 NF1 患者及び小児 NF1 患者を対象とした本剤の臨床試験における有害事象の発現状況

	小児患者併合集団	成人患者併合集団
評価例数	126	153
曝露人年	394.4	183.4
すべての有害事象	125 (99.2) [31.7]	149 (97.4) [81.2]
因果関係が否定されない有害事象	122 (96.8) [30.9]	141 (92.2) [76.9]
Grade 3 以上の有害事象	64 (50.8) [16.2]	45 (29.4) [24.5]
死亡	0	0
重篤な有害事象	29 (23.0) [7.4]	20 (13.1) [10.9]
投与中止に至った有害事象	9 (7.1) [2.3]	10 (6.5) [5.5]
いずれかの患者集団において発現割合が 25%以上の有害事象		
ざ瘡様皮膚炎	69 (54.8)	77 (50.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	68 (54.0)	56 (36.6)
下痢	71 (56.3)	43 (28.1)
嘔吐	78 (61.9)	27 (17.6)
爪囲炎	63 (50.0)	27 (17.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46 (36.5)	27 (17.6)
発疹	38 (30.2)	27 (17.6)
悪心	66 (52.4)	24 (15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36 (28.6)	21 (13.7)
皮膚乾燥	56 (44.4)	20 (13.1)
疲労	47 (37.3)	17 (11.1)
貧血	43 (34.1)	17 (11.1)
頭痛	55 (43.7)	12 (7.8)
口内炎	50 (39.7)	11 (7.2)
腹痛	43 (34.1)	11 (7.2)
そう痒症	40 (31.7)	10 (6.5)
発熱	55 (43.7)	7 (4.6)
咳嗽	45 (35.7)	6 (3.9)
低アルブミン血症	38 (30.2)	6 (3.9)
上腹部痛	37 (29.4)	3 (2.0)
好中球数減少	33 (26.2)	2 (1.3)
口腔咽頭痛	35 (27.8)	2 (1.3)
鼻閉	36 (28.6)	1 (0.7)

発現例数（発現割合（%））[100 人年あたりの発現率]

Grade は、D1532C00057 試験では CTCAE version 4.03、その他の試験では CTCAE version 5.0 を用いて判定

また、D134BC00001 試験（2024 年 8 月 5 日データカットオフ）の日本人集団における有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。日本人例数は限られているため比較には限界があるが、成人患者において、日本人集団（表 12）と全体集団（表 7 及び表 8）で有害事象等の発現状況に明らかな違いは認められなかった。

15) 3 歳以上 18 歳以下の症候性かつ外科的切除困難な PN を有する日本人 NF1 患者を対象に、本剤 25 mg/m²（体表面積）（体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg）を 1 日 2 回空腹時に経口投与することとして実施された非盲検非対照国内第 I 相試験。

表 12 D134BC00001 試験における日本人集団での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D134BC00001 試験			
	二重盲検期		全本剤投与期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ/ 本剤群	本剤群/本剤 群
評価例数	8	7	8	7
すべての有害事象	8 (100)	7 (100)	8 (100)	7 (100)
因果関係が否定されない有害事象	4 (50.0)	7 (100)	7 (87.5)	7 (100)
CTCAE(version 5.0)Grade 3 以上の有害事象	0	1 (14.3)	2 (25.0)	2 (28.6)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)
いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象				
ざ瘡様皮膚炎	1 (12.5)	7 (100)	4 (50.0)	7 (100)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (71.4)	4 (50.0)	5 (71.4)
皮膚乾燥	1 (12.5)	3 (42.9)	3 (37.5)	3 (42.9)
口内炎	0	3 (42.9)	0	3 (42.9)
下痢	2 (25.0)	2 (28.6)	1 (12.5)	2 (28.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (28.6)	1 (12.5)	2 (28.6)
悪心	1 (12.5)	2 (28.6)	0	2 (28.6)
関節痛	2 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (14.3)
爪囲炎	0	0	3 (37.5)	1 (14.3)
発疹	1 (12.5)	0	2 (25.0)	1 (14.3)
駆出率減少	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0
インフルエンザ	0	0	2 (25.0)	0
嘔吐	0	0	2 (25.0)	0
COVID-19	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0
倦怠感	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0
上気道感染	2 (25.0)	0	0	0
頭痛	2 (25.0)	0	0	0
転倒	2 (25.0)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

D134BC00001 試験の最新の安全性情報について、追加のデータカットオフ（2024 年 8 月データカットオフ）に基づく成績を検討した。承認申請時のデータカットオフ（7.1 参照）以降に新たに認められた有害事象について、死亡は 1 例（誤嚥性肺炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。当該症例を含め、追加のデータカットオフで新たに認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は表 13 のとおりであった。承認申請時に提出された安全性の成績と比較して、追加のデータカットオフの成績において新たな安全性上の懸念は認められなかった。加えて、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：2024 年 4 月 10 日～2024 年 10 月 9 日）及び最新の医薬品安全性定期報告（2023 年 10 月 10 日～2024 年 4 月 9 日）を踏まえた国内外における本剤の市販後安全性情報においても、臨床使用にあたって問題となる新たな安全性上の懸念は報告されていない。

表 13 D134BC00001 試験のデータカットオフ（2024 年 8 月）以降に認められた重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象（2024 年 8 月データカットオフ）

重篤な有害事象	自然流産、肺塞栓症、筋骨格系胸痛、肺炎、腎結石症、尿路感染、誤嚥性肺炎各 1 例
投与中止に至った有害事象	肺塞栓症、誤嚥性肺炎各 1 例

また、本剤投与時の安全性プロファイルに影響しうる要因として、性別、年齢、体重、併用薬、前治療、既往歴、合併症等についても検討したが、有害事象の発現状況に影響を与える背景因子は特段認められなかった。

以上より、成人患者における本剤投与時の安全性について、既承認である小児患者における本剤の安全性リスクを上回る新たな懸念は現時点で認められていない。既承認の小児患者に対して現在実施されている安全対策の下で、成人患者に対する本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績では、既承認の小児患者に対する本剤使用時と同様に、成人患者に対する本剤投与時に重篤な有害事象や Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象の発現が認められているものの、小児患者に対する本剤使用時と比較して、成人患者に対する本剤投与時に特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、成人患者と小児患者の本剤の安全性プロファイルに明らかに異なる傾向は認められていない。また、D134BC00001 試験における有害事象等の発現状況について、日本人集団と全体集団で明らかに異なる傾向は認められていない。

以上の臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、成人患者に対する本剤の使用にあたっては、既承認の小児患者に対する本剤使用時と同様に、心機能障害、肝機能障害、消化管障害、貧血及び血球減少、眼障害、横紋筋融解症・ミオパチー、間質性肺疾患及び重篤な皮膚障害の発現に特に注意を要するが、当該事象も含め小児と同様の安全対策の下で使用されることで、日本人成人 NF1 患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

D134BC00001 試験における有害事象の発現状況及び事象の重症度等を踏まえ、心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連、眼障害関連及び悪性腫瘍関連の有害事象については、7.R.3.2 項及び 7.R.3.3 項で引き続き検討する。

7.R.3.2 心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連及び眼障害関連の有害事象について

機構は、D134BC00001 試験における有害事象の発現状況及び事象の重症度等を踏まえ、小児患者に対する本剤投与時に特に注意を要する事象のうち、心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連及び眼障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

心血管系¹⁶⁾、肝機能障害関連¹⁷⁾、筋障害関連¹⁸⁾及び眼障害関連¹⁹⁾の有害事象のうち、D134BC00001 試験の二重盲検期のプラセボ群、本剤群、全本剤投与期のプラセボ/本剤群、本剤/本剤群、小児患者併合集団、成人患者併合集団のいずれかで発現した有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

D134BC00001 試験で発現した有害事象及び安全性の併合解析の結果から、成人患者に対する本剤使用時において、小児患者に対する本剤使用時と比較して特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、小児患者における本剤投与時の安全性リスクを上回る懸念は認められなかった。

16) MedDRA PT 「駆出率減少」、「末梢性浮腫」、「末梢腫脹」、「浮腫」、「左室機能不全」及び「心室機能不全」

17) MedDRA PT 「薬物性肝障害」、「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」

18) MedDRA PT 「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「筋骨格痛」、「筋力低下」、「筋肉痛」、「横紋筋融解症」、「血中ミオグロビン増加」、「尿中ミオグロビン陽性」、「急性腎障害」及び「ミオパチー」

19) MedDRA PT 「網脈絡膜症」、「網膜剥離」、「網膜裂孔」、「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」、「網膜色素上皮剥離」及び「黄斑網膜色素上皮剥離」（「黄斑網膜色素上皮剥離」は小児患者併合集団及び成人患者併合集団のみ）

表 14 成人 NF1 患者及び小児 NF1 患者を対象とした本剤の臨床試験における
心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連及び眼障害関連の有害事象の発現状況

	D134BC00001 試験				小児患者併合 集団	成人患者併合 集団
	二重盲検期		全本剤投与期			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ/本剤 群	本剤/本剤群	本剤群	本剤群
評価例数	74	71	66	71	126	153
心血管系	3 (4.1)	19 (26.8)	12 (18.2)	19 (26.8)	40 (31.7)	33 (21.6)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.7)
個別の事象 (Grade を問わない)						
駆出率減少	2 (2.7)	5 (7.0)	5 (7.6)	5 (7.0)	26 (20.6)	10 (6.5)
浮腫	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (0.7)
末梢性浮腫	1 (1.4)	11 (15.5)	7 (10.6)	11 (15.5)	17 (13.5)	20 (13.1)
末梢腫脹	0	3 (4.2)	0	3 (4.2)	0	3 (2.0)
肝機能障害関連	5 (6.8)	14 (19.7)	4 (6.1)	14 (19.7)	52 (41.3)	29 (19.0)
Grade 3 以上の有害事象	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	3 (2.4)	1 (0.7)
個別の事象 (Grade を問わない)						
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	5 (6.8)	11 (15.5)	4 (6.1)	11 (15.5)	36 (28.6)	21 (13.7)
アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	4 (5.4)	13 (18.3)	4 (6.1)	13 (18.3)	46 (36.5)	27 (17.6)
筋障害関連	8 (10.8)	35 (49.3)	18 (27.3)	36 (50.7)	73 (57.9)	59 (38.6)
Grade 3 以上の有害事象	3 (4.1)	5 (7.0)	3 (4.5)	6 (8.5)	8 (6.3)	9 (5.9)
個別の事象 (Grade を問わない)						
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	4 (5.4)	32 (45.1)	18 (27.3)	33 (46.5)	68 (54.0)	56 (36.6)
筋力低下	3 (4.1)	0	0	0	4 (3.2)	0
筋骨格痛	1 (1.4)	0	0	0	3 (2.4)	0
筋肉痛	1 (1.4)	4 (5.6)	1 (1.5)	5 (7.0)	9 (7.1)	6 (3.9)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.8)	0
血中ミオグロビン増 加	0	2 (2.8)	0	2 (2.8)	0	2 (1.3)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0
眼障害関連	2 (2.7)	4 (5.6)	3 (4.5)	4 (5.6)	14 (11.1)	7 (4.6)
Grade 3 以上の有害事象	0	0	0	0	0	0
個別の事象 (Grade を問わない)						
羞明	0	0	0	0	3 (2.4)	0
網膜裂孔	0	0	0	0	2 (1.6)	0
霧視	2 (2.7)	3 (4.2)	2 (3.0)	3 (4.2)	11 (8.7)	5 (3.3)
硝子体浮遊物	0	1 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	0	2 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

Grade は、D1532C00057 試験では CTCAE version 4.03、その他の試験では CTCAE version 5.0 を用いて判定

機構は、心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連及び眼障害関連の有害事象について、D134BC00001 試験における発現状況等を踏まえると、成人 NF1 患者に対する本剤投与時において新たな懸念となるリスクは認められていないことから、既承認の小児 NF1 患者と同様の安全対策の下で、本剤投与時の安全性は管理可能と判断する。

7.R.3.3 悪性腫瘍関連の有害事象について

機構は、NF1 患者が悪性腫瘍を合併する割合は健康人と比較して約 2.7 倍高いとの報告を踏まえ (NF1 診療ガイドライン)、本剤投与時の悪性腫瘍²⁰⁾に関連する有害事象の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

D134BC00001 試験及び小児患者を対象とした海外 D1532C00057 試験の第Ⅱ相パートにおける悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。なお、海外第Ⅰ相試験 (D1346C00011 試験、本

20) MedDRA SOC「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)」に含まれる事象

剤投与例：小児、成人各 16 例）、海外第 I 相試験（D1346C00015 試験、本剤投与例：12 歳以上 18 歳未満 24 例）、国内第 I 相試験（D1346C00013 試験、本剤投与例：小児 12 例）、海外第 I / II 相試験（D1346C00004 試験、本剤投与例：小児 36 例）では、悪性腫瘍関連の有害事象は認められなかった。

表 15 成人 NF1 患者及び小児 NF1 患者を対象とした本剤の臨床試験における悪性腫瘍関連の有害事象の発現状況

	D134BC00001 試験					D1532C00057 試験 第Ⅱ相パート
	二重盲検期		全本剤投与期			
	プラセボ群	本剤群	プラセボ/本 剤群	本剤/本剤群	全体	本剤群
評価例数	74	71	66	71	137	50
悪性腫瘍関連の有害事象	5 (6.8) [7.9]	2 (2.8) [3.4]	1 (1.5) [2.0]	3 (4.2) [2.9]	4 (2.9) [2.6]	7 (14.0) [4.0]
神経線維肉腫	3 (4.1) [4.7]	1 (1.4) [1.7]	0	1 (1.4) [1.0]	1 (0.7) [0.7]	1 (2.0) [0.6]
再発神経線維肉腫	0	1 (1.4) [1.7]	0	1 (1.4) [1.0]	1 (0.7) [0.7]	0
子宮平滑筋腫	2 (2.7) [3.2]	0	0	0	0	0
腎明細胞癌	0	0	0	1 (1.4) [1.0]	1 (0.7) [0.7]	0
腫瘍出血	0	0	1 (1.5) [2.0]	0	1 (0.7) [0.7]	0
異形成母斑	0	0	0	0	0	1 (2.0) [0.6]
神経膠腫	0	0	0	0	0	1 (2.0) [0.6]
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	2 (4.0) [1.1]
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	2 (4.0) [1.1]

例数 (%) [100 人年あたりの発現率]

D134BC00001 試験の結果から、成人 NF1 患者に対する本剤投与時に悪性腫瘍の発現リスクが明らかに高くなる傾向は認められなかった。

なお、最新の医薬品安全性定期報告（2023 年 10 月 10 日～2024 年 4 月 9 日）において、副作用として神経線維肉腫が 1 例報告されている。また、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：2024 年 4 月 10 日～2024 年 10 月 9 日）において、MedDRA SOC「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）」に含まれる副作用は、自発報告が累計 70 例 76 件で、主な MedDRA PT は神経線維腫、新生物進行、神経線維肉腫、悪性新生物進行、新生物、悪性転換、悪性新生物、腫瘍出血、線維腫等であり、そのうち 60 例 64 件は原疾患の進行と一致する可能性が高く、残り 10 例 12 件は本剤投与と悪性腫瘍との因果関係を結論付けるのに十分な情報が不足していた。これらの情報から、本剤長期投与時の悪性腫瘍発現リスクについて、現時点では明確なリスクは示されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験及び国内外における本剤市販後の安全性情報において、本剤投与例で悪性腫瘍関連事象の発現が報告されているものの、NF1 患者では悪性腫瘍の発現リスクが高いとの報告等も踏まえると、現時点において、提出された資料からは本剤投与により悪性腫瘍の発現が明らかに増加する懸念は示唆されていないと判断する。しかしながら、現時点までに得られている臨床試験における本剤の投与例数や投与期間には限りがあることから、本剤長期投与時における悪性腫瘍の発現状況については市販後も引き続き情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に適宜提供することが適切であると判断する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、PN を有する成人 NF1 患者における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

NF1 患者における PN 治療において、現在根治的な治療法はなく、疼痛管理や外科的切除による PN 摘除が行われている。しかしながら大部分の PN は、生命維持に重要な器官の内部又はその近傍にあり完

全切除は困難な場合が多く（Neurology 2002; 58: 1461-70）、切除術施行後に残存した PN は術後に再増殖する傾向が報告されている（J Pediatr Orthop 2011; 31: 303-11）。

本邦では症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者に対する治療薬として、2022 年に本剤が承認されているが、PN を有する成人 NF1 患者に対して承認された治療薬はない。

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象とした D134BC00001 試験において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。したがって、本剤は、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者に対して、新たな治療選択肢の一つになり得ると考えられ、小児 NF1 治療における本剤の位置付けと同様の臨床的位置付けとして使用され则认为する。

機構は、以下のように考える。

7.R.1～7.R.3 項における検討及び NF1 における PN に対する治療体系を踏まえると、本剤は、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者に対する、新たな治療選択肢の一つになり得る。

現在、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者に対して本薬の使用が推奨されており（PN-MPNST 診療ガイドライン）、日本レックリングハウゼン病学会等の 8 学会による共同提言²¹⁾として、本薬投与時には、PN が症候性であり手術が困難であること等を評価可能な医師の診療参加や、副作用に対応可能な医師による処方等が推奨されている。本剤は、小児 NF1 治療における本剤の位置付けと同様の臨床的位置付けとして成人 NF1 患者に使用されると想定されることから、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と NF1 の治療の十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること、疼痛や外観上の変形等の臨床症状を有し重大な合併症のリスクを伴うことなく切除できない PN を有する NF1 患者に対し投与すること等、現在小児患者に対する使用にあたって添付文書等で実施している注意喚起及び安全対策を引き続き実施することが重要である。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、副作用発現時の減量規定を含む、本剤の申請用法・用量について以下のように説明している。

本申請での本剤の用法及び用量は、国際共同第Ⅲ相試験である D134BC00001 試験の用法・用量に基づき設定した。D134BC00001 試験の用法・用量は、小児患者を対象とした D1532C00057 試験における本剤の用法・用量と同様に、体表面積あたり 25 mg/m²（最大 50 mg 1 日 2 回）を 1 日 2 回空腹時に経口投与することとした上で、治験薬に不耐容の場合には減量可能と設定した。また、1 段階減量後に不耐容であった場合でもベネフィットが得られている患者に対しては本剤投与が可能となるよう、2 段階目の減量を許容し、2 段階減量してさらに 3 回目の減量が必要と考えられる毒性が発現した場合、投与中止することとした。

D134BC00001 試験の結果、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する成人 NF1 患者を対象に、本剤のプラセボに対する優越性が検証され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

21) 神経線維腫症 1 型患者の叢状神経線維腫に対する MEK 阻害剤であるセルメチニブ（薬剤名：コセルゴ）処方に関する提言（日本レックリングハウゼン病学会、一般社団法人日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本小児血液・がん学会、一般社団法人日本小児神経学会、公益社団法人日本整形外科学会、公益社団法人日本皮膚科学会、公益社団法人日本臨床腫瘍学会）

D134BC00001 試験の二重盲検期において治験薬を休薬した被験者の割合は、プラセボ群 28.4% (21/74 例)、本剤群 36.6% (26/71 例) であり、治験薬を投与中止した被験者の割合はプラセボ群 12.2% (9/74 例)、本剤群 18.3% (13/71 例) であった。また継続投与期において治験薬を休薬した被験者割合は、プラセボ/本剤群 30.3% (20/66 例)、本剤/本剤群 47.9% (34/71 例) であり、治験薬を投与中止した被験者の割合はプラセボ/本剤群 9.1% (6/66 例)、本剤/本剤群 25.4% (18/71 例) であった。二重盲検期で治験薬を休薬又は投与中止した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高く、また治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 2 例以上に発現した事象は、プラセボ群で神経線維肉腫 (4.1%、3/74 例)、本剤群で湿疹様皮膚炎 (2.8%、2/71 例) であった。

D134BC00001 試験の二重盲検期において、治験薬を 1 段階減量した被験者の割合はプラセボ群 4.1% (3/74 例)、本剤群 16.9% (12/71 例) であり、治験薬を 2 段階減量した被験者の割合はプラセボ群 0% (0/74 例)、本剤群 4.2% (3/71 例) であった。また継続投与期において治験薬を 1 段階減量した被験者の割合はプラセボ/本剤群 7.6% (5/66 例)、本剤/本剤群 18.3% (13/71 例) であり、治験薬を 2 段階減量した被験者の割合はプラセボ/本剤群 3.0% (2/66 例)、本剤群 8.5% (6/71 例) であった。二重盲検期で治験薬を 1 段階又は 2 段階減量した被験者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。

また、治験薬休薬や減量後に PN 腫瘍容積が増加した被験者も認められたものの、多くの被験者では病勢安定の範囲内であり、治験薬を休薬若しくは 1 段階又は 2 段階減量した被験者の多くで、減量後であってもベースラインと比較した腫瘍容積が維持又は減少する傾向が認められた。

また、D134BC00001 試験では有害事象による減量後の再増量は許容されておらず、国内外における製造販売後の報告等においても、本邦初回承認時以降に本剤減量後再増量した患者に関する報告はなく、減量後再増量した場合の安全性は明らかではない。したがって、小児患者に対する本剤使用時と同様に、成人患者に対する本剤使用時においても、本剤減量後の再増量は推奨されないものとする。

以上より、本剤の臨床的なベネフィットが期待される患者に対しては、休薬又は減量により忍容可能な場合には本剤の投与を継続することが望ましく、小児患者に対する本剤使用時と同様に、成人患者においても本剤投与時に有害事象等が発現した場合には適切な処置を行い、必要に応じて休薬、減量、投与中止を行うことによって安全性のリスクは管理可能と考える。したがって、添付文書において、D134BC00001 試験に準じた減量の判断基準及び減量後の用法・用量を情報提供することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

検証的試験である D134BC00001 試験における用法・用量の規定、並びに得られた有効性及び安全性の成績等を踏まえると、成人 NF1 患者に対する本剤の用法・用量を、臨床試験に準じて承認申請のとおり設定することは適切と判断する。有害事象発現時等には患者の状態に応じて減量可能な用法・用量を設定すること、添付文書において、臨床試験での規定に準じて減量の判断基準及び減量後の用法・用量を情報提供することが適切と判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.3 項のとおり、既承認である小児 NF1 患者に対する本剤使用時と同様に、心機能障害、肝機能障害、消化管障害、貧血及び血球減少、眼障害、横紋筋融解症・ミオパチー、間質性肺疾患及び重篤な皮膚障害には特に注意を要する。しかしながら、現時点で得られている臨床試験成績等からは、成人 NF1 患者に対する本剤の投与において、既承認である小児患者での本剤の安全性リスクを上回る新たな懸念

は認められていない。したがって、日本人成人 NF1 患者に対する本剤の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、既承認の小児患者に対する本剤使用時と同様に、特に心機能障害、肝機能障害、消化管障害、貧血及び血球減少、眼障害、横紋筋融解症・ミオパチー、間質性肺疾患並びに重篤な皮膚障害には注意を要するものの、現時点で得られている本剤の臨床試験成績及び国内外の本剤市販後の安全性情報からは、成人 NF1 患者に対する本剤の投与において、既承認の小児患者に対する本剤の安全性リスクを上回る新たな懸念は認められていない。日本人成人 NF1 患者に対する本剤の安全性等については、通常の医薬品安全性監視活動において収集することとし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討する方針に特段の問題はないと判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の成人 NF1 における PN に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は成人の NF1 における PN に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 7 月 18 日

申請品目

[販 売 名]	コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
[一 般 名]	セルメチニブ硫酸塩
[申 請 者]	アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日]	令和 6 年 12 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性、安全性及び臨床的位置付けについて

本剤の有効性、安全性及び臨床的位置付けについて、専門委員より以下の意見が示された。

- 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (D134BC00001 試験) において、主要評価項目である「サイクル 16 までの標的 PN 腫瘍容積の奏効率」についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証されたことや、その他の有効性評価項目の結果を踏まえ、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する日本人成人 NF1 患者に対する本剤の有効性は示されたとの機構の判断は妥当である。また、成人患者に対する本剤の投与において、既承認の小児患者に対する本剤の安全性リスクを上回る新たな懸念は認められていないとの機構の判断も妥当である。
- D134BC00001 試験の主要評価項目である奏効率は本剤群 19.7%、プラセボ群 5.4%であったことについて、本剤投与群では CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現も報告されていることも踏まえた上で、本剤群で臨床的意義のある有効性が示されたと判断できるのか。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のように考えた。

大部分の PN は、生命維持に重要な器官の内部又はその近傍にあり完全切除は困難な場合が多く (Neurology 2002; 58: 1461-70)、本剤は症候性かつ外科的切除が困難な PN を有する成人 NF1 患者に対する唯一の治療選択肢である。NF1 患者における PN の自然退縮の可能性は低い旨が報告されている

(Neuro Oncol 2018; 20: 1643-51、Neuro Oncol 2020; 22: 1368-78) こと等も踏まえると、D134BC00001 試験の主要評価項目で得られた結果には一定の意義はあると考える。

安全性について、本剤投与時に CTCAE Grade 3 以上の有害事象や重篤な有害事象の発現が認められていることに注意は必要だが、医師が各患者の症状や状態を確認し、本剤投与により期待されるベネフィットと想定されるリスクを考慮した上で、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与されるよう、現在小児患者に対して実施している添付文書等での注意喚起等を引き続き徹底し、安全対策を図っていくことが重要である。

当該機構の判断を含め、審査報告 (1) の「7.R.1 本剤の開発計画及び第Ⅲ相試験計画の適切性について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 16 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 17 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 16 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・心機能障害 ・肝機能障害 ・消化管障害 ・貧血及び血球減少 ・眼障害	・横紋筋融解症・ミオパチー ・間質性肺疾患 ・重篤な皮膚障害 ・骨成長の異常	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(既承認時から変更なし)

表 17 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 (成人)	・市販直後調査による情報提供 (成人) ・医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供 ・患者向け資材の作成及び提供

(本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載、下線部：今回追加)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間 (令和 14 年 9 月 25 日まで) と設定する。

[効能・効果]

神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫

(変更なし)

[用法・用量]

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

（取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
LLT	Lowest level term	下層語
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
NF1	Neurofibromatosis type 1	神経線維腫症 1 型
NF1 診療ガイドライン	－	神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会 編（日皮会誌 2018; 128, 17-34）
PAIN-pNF	PAin INtensity Scale for plexiform neurofibromas	疼痛強度尺度－叢状神経線維腫
PD	Progressive disease	病勢進行
PN	Plexiform neurofibroma	叢状神経線維腫
PN－MPNST 診療ガイドライン	－	叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍 診療ガイドライン 日本レックリングハウゼン病学会 監 叢状神経線維腫－悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン作成委員会 編
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis	－
SD	Stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
本薬	－	セルメチニブ硫酸塩