

審査報告書

令和 7 年 8 月 19 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] ①コセルゴ顆粒 5 mg、②同顆粒 7.5 mg、③同カプセル 10 mg、④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 26 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル型容器中にセルメチニブ硫酸塩 6.05 mg 又は 9.08 mg（セルメチニブとして 5 mg 又は 7.5 mg）を含有する顆粒剤
③④1 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] ①②医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品
③④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 NF1 患者における PN に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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]

①②

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。

③④

通常、~~小児には~~リ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。

1) 令和 6 年 12 月 13 日に用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請として申請されている(令和 7 年 7 月 18 日付け「コセルゴカプセル 10 mg 他」審査報告書参照)。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 18 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] ①コセルゴ顆粒 5 mg、②同顆粒 7.5 mg、③同カプセル 10 mg、④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 26 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル型容器中にセルメチニブ硫酸塩 6.05 mg 又は 9.08 mg (セルメチニブとして 5 mg 又は 7.5 mg) を含有する顆粒剤
- ③④1 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]

①②

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。

③④

通常、~~小児には~~²⁾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3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略3
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4
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4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略5

2) 令和 6 年 12 月 13 日に用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請として申請されている (令和 7 年 7 月 18 日付け「コセルゴカプセル 10 mg 他」審査報告書参照)。

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	5
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	12
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	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[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

本薬は米国 Array BioPharma 社により創製された MEK1/2 阻害剤であり、本邦において、本薬カプセル剤は 2022 年 9 月に「神経線維腫症 1 型における叢状神経線維腫」の効能・効果で承認されている。

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、カフエ・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・用量で本薬カプセル剤が承認されているのみであるが、特に低年齢層の患者では本薬カプセル剤の服用が困難であり、本薬カプセル剤の服用ができない、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者では治療選択肢がない。また、本薬カプセル剤は空腹時に投与する用法・用量として承認されているが、1 日 2 回空腹時投与を遵守することは、患者本人及びその家族において負担となっている。

海外では、本薬カプセル剤は 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おり、このうち、欧州では 2023 年 10 月、米国では 2024 年 1 月にそれぞれ用法・用量から食事の規定が削除された。また、本薬顆粒剤は欧州で 2024 年 11 月に、米国で 2024 年 12 月に承認申請が行われ、現在審査中であり、2025 年 6 月時点において、本薬顆粒剤が承認されている国又は地域はない。

本邦では、2022 年 1 月より症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者を対象とした本薬顆粒剤の臨床試験が開始された。また、2021 年 11 月より開始された症候性かつ外科的切除困難な PN を有する 18 歳以上の NF1 患者を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験の継続投与期において、食事規定を解除して本薬カプセル剤を投与したときの有効性及び安全性が検討された。今般、申請者は、これらの試験成績等から、PN を有する小児 NF1 患者に対する本薬顆粒剤の有効性及び安全性、並びに食事規定を解除して本薬カプセル剤を投与したときの有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

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

なお、本薬カプセル剤に対する成人用法・用量の追加については令和 6 年 12 月 13 日付で申請済みであり、別途審査を行った結果、有効性は示され、安全性は許容可能であったことから（令和 7 年 7 月 18 日付け「コセルゴカプセル 10 mg 他」審査報告書参照）、本審査報告においては記載を省略する。

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るが、本薬顆粒剤については剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

本薬顆粒剤には、新添加剤としていずれの投与経路においても使用前例のないステアロイルポリオキシシル-32 グリセリド及び経口投与における使用前例量を超えるベヘン酸グリセリルが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、ステアロイルポリオキシシル-32 グリセリド及びベヘン酸グリセリルの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

申請者は、ステアロイルポリオキシシル-32 グリセリド及びベヘン酸グリセリルの安全性について、以下のように説明している。

ステアロイルポリオキシシル-32 グリセリドはポリオキシシルグリセリドに分類され、ポリオキシシルグリセリドは食品添加物、医薬品添加剤等として長年の使用実績がある。ポリオキシシルグリセリドは類似した化学組成を有することから、ステアロイルポリオキシシル-32 グリセリドのリスク評価は、ステアロイルポリオキシシル-32 グリセリドの単回経口投与毒性試験、ラウリン酸のポリグリセリドを用いたラット及びビヌの反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験）及びラットを用いた胚・胎児発生に関する試験成績から評価した結果、安全性上の懸念はないものと判断した。

ベヘン酸グリセリルを含むモノ及びジグリセリルは、食品添加物としての長年の使用実績がある。脂肪酸の異なるグリセロールエステルは類似した化学組成を有することから、ベヘン酸グリセリルのリスク評価は、ベヘン酸グリセリルの毒性データに加え、脂肪酸の異なる他のグリセロールを用いた毒性試験成績から評価した結果、安全性上の懸念はないものと判断した。

なお、ベヘン酸グリセリル及びステアロイルポリオキシシル-32 グリセリドは、米国では GRAS (Generally Recognized As Safe) に分類されている。

機構は、提出された資料から申請用法・用量における使用において、ステアロイルポリオキシシル-32 グリセリド及びベヘン酸グリセリルの安全性に問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本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」は本薬カプセル剤の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」は本薬カプセル剤の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（D1346C00015 試験及び D1346C00004 試験）における血漿中未変化体濃度は、本薬カプセル剤の初回承認時と同一の LC-MS/MS（定量下限：2.00 ng/mL）を用いて測定された。なお、以下の記載において、本薬カプセル剤及び本薬顆粒剤の投与量はセルメチニブとしての量を示す。

本薬の臨床試験では、本薬カプセル剤は市販製剤（10 mg カプセル及び 25 mg カプセル）が用いられ、本薬顆粒剤は容器として用いられているカプセルの着色等が異なるものの、市販予定製剤と同一の顆粒が充填された製剤が使用された。

6.1.1 本薬カプセル剤を用いた食事の影響試験（CTD 5.3.4.2: D1346C00015 試験＜2021 年 7 月～2023 年 4 月（データカットオフ：2022 年 4 月 6 日）＞）

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する 12 歳以上 18 歳未満の外国人 NF1 患者（目標評価例数：16 例³⁾）を対象に、非盲検非対照試験において本薬カプセル剤を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響が検討された。

本試験は、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）及び空腹時投与継続期（主解析結果が得られるまで継続⁴⁾）で構成され、本薬カプセル剤を 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、低脂肪食（約 500 kcal、脂質 15 g 未満）摂取時又は空腹時に経口投与することとされた。

表 1 D1346C00015 試験における体表面積区分ごとの本薬カプセル剤の用法・用量

体表面積 (m ²)	投与量
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
1.90～2.5	1 回 50 mg 1 日 2 回

本試験に組み入れられた 25 例のうち、治験薬が投与された 24 例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

空腹時又は低脂肪食摂取時に本薬カプセル剤を投与したときの、投与 8 日目における未変化体の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。また、空腹時投与に対する低脂肪食摂取時投与の AUC_{0-12h} の幾何平均比の片側 90%CI の下限値は 0.841 であった。

3) 未変化体の AUC の個体内変動を 25%と仮定したとき、16 例の症例数で空腹時投与に対する低脂肪食摂取時投与の AUC の幾何平均比の片側 90%CI は 1.14 倍の幅で推定できると算出された。

4) データカットオフ時点において、空腹時投与期及び空腹時投与継続期の総投与期間（中央値）は 91.5 日であった。

表 2 D1346C00015 試験において PN を有する NF1 患者に本薬カプセル剤 1 回 25 mg/m² (体表面積)^{a)}を
1 日 2 回経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

食事条件	評価例数 ^{b)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	幾何平均比 [両側 90%CI] (低脂肪食摂取時/空腹時)	
					C _{max}	AUC _{0-12h}
空腹時投与期	19	1116 (35.51)	1.00 [0.55, 2.07]	3166 (34.20)	0.763 [0.641, 0.908]	0.919 [0.818, 1.03]
低脂肪食投与期	19	851 (42.78)	2.00 [0.92, 2.88]	2910 (28.79)		

幾何平均値 (変動係数 (%))、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

a) 体表面積 1.9 m² 以上の場合は 50 mg

b) 幾何平均比の算出に際しては、薬物動態解析対象集団 24 例のうち、低脂肪食投与期及び空腹時投与期のいずれにおいても適切な用法・用量で治験実施計画書の規定どおりに本薬カプセル剤を投与され、薬物動態が評価可能であった 19 例の被験者のデータのみが用いられた。

低脂肪食投与期及び空腹時投与期の安全性について、有害事象は低脂肪食投与期 79.2% (19/24 例) 及び空腹時投与期 58.3% (14/24 例) に認められ、いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象は、表 3 のとおりであった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

表 3 D1346C00015 試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	低脂肪食投与期	空腹時投与期
評価例数	24	24
すべての有害事象	19 (79.2)	14 (58.3)
いずれかの投与期で 3 例以上に認められた事象		
ざ瘡様皮膚炎	12 (50.0)	4 (16.7)
嘔吐	3 (12.5)	3 (12.5)
悪心	2 (8.3)	3 (12.5)

発現例数 (発現割合 (%))

なお、胃腸障害関連の有害事象⁵⁾は、低脂肪食投与期 29.2% (7/24 例) 及び空腹時投与期 33.3% (8/24 例) に認められ、いずれかの投与期で認められた胃腸障害の有害事象の発現状況は、表 4 のとおりであった。

表 4 D1346C00015 試験における胃腸障害の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	低脂肪食投与期	空腹時投与期
評価例数	24	24
すべての有害事象	7 (29.2)	8 (33.3)
いずれかの投与期で認められた胃腸障害の有害事象		
嘔吐	3 (12.5)	3 (12.5)
悪心	2 (8.3)	3 (12.5)
下痢	2 (8.3)	1 (4.2)
腹痛	1 (4.2)	1 (4.2)
上腹部痛	0	1 (4.2)
便秘	0	1 (4.2)
口内乾燥	0	1 (4.2)
口内炎	0	1 (4.2)

発現例数 (発現割合 (%))

5) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2: D1346C00004 試験<2022 年 1 月～継続中 (主要解析のデータカットオフ: 2024 年 4 月)>)

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の小児 NF1 患者 (目標症例数: 38 例、薬物動態評価例数: 36 例) を対象に、本薬顆粒剤を 25 mg/m² (体表面積) (体表面積区分ごとの用法・用量は表 5) を 1 日 2 回経口投与したとき⁶⁾の薬物動態が検討された。1 サイクルは 28 日間とされた。なお、治験期間中に体表面積が 1.10 m² に達した被験者は、本薬顆粒剤を 3 サイクル以上投与完了した後は可能な限り本薬カプセル剤へ移行することとされたが、本薬カプセル剤を服用できない患者は本薬カプセル剤の用法・用量に従って、本薬顆粒剤を継続することとした。

表 5 D1346C00004 試験における体表面積区分ごとの本薬顆粒剤の用法・用量

体表面積 (m ²)	投与量
0.40～0.49	1 回 10 mg 1 日 2 回
0.50～0.59	1 回 12.5 mg 1 日 2 回
0.60～0.69	1 回 15 mg 1 日 2 回
0.70～0.89	1 回 20 mg 1 日 2 回
0.90～1.09	1 回 25 mg 1 日 2 回
1.10～1.29	1 回 30 mg 1 日 2 回

薬物動態について、サイクル 1 の第 1 日目及びサイクル 2 の第 1 日目における未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 D1346C00004 試験において PN を有する NF1 患者に本薬顆粒剤 1 回 25 mg/m² (体表面積) を 1 日 2 回経口投与したときのサイクル 1 第 1 日目及びサイクル 2 第 1 日目における未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

測定日	集団	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
サイクル 1 第 1 日目	4 歳以上 7 歳未満の外国人集団	13 ^{a)}	551.1 (44.21)	1.83 [0.83, 2.98]	1902 (24.19)
	1 歳以上 4 歳未満の外国人集団	15 ^{b)}	464.7 (54.05)	2.00 [1.00, 3.88]	1699 (31.02)
	日本人集団	4	618.4 (76.36)	2.47 [1.02, 2.95]	1526 (25.09)
サイクル 2 第 1 日目	4 歳以上 7 歳未満の外国人集団	15	843.4 (42.69)	2.00 [0.92, 4.07]	3095 (47.81)
	1 歳以上 4 歳未満の外国人集団	14 ^{c)}	502.6 (58.59)	1.97 [0.92, 4.05]	2114 (49.23)
	日本人集団	4	644.2 (23.68)	1.05 [0.97, 2.00]	1952 (32.08)

幾何平均値 (変動係数%)、t_{max} は中央値 [最小値, 最大値]

- a) サイクル 1 の第 1 日目で本薬顆粒剤を吐き出した 1 例及び本薬顆粒剤を容器ごと飲み込んだ 1 例のデータが解析から除外された。
b) サイクル 1 のサンプルを紛失した 1 例及びサイクル 1 の第 1 日目で本薬顆粒剤を吐き出した 1 例のデータが解析から除外された。
c) サイクル 1 と 2 の間に市販の風邪薬を服用した 1 例及びサイクル 2 の第 1 日目の t_{max} 付近のデータが欠測となった 2 例のデータが解析から除外された。

4 歳以上 7 歳未満の外国人集団、1 歳以上 4 歳未満の外国人集団及び外国人集団全体における本薬顆粒剤初回投与後 (サイクル 1 第 1 日目) における AUC_{0-12h} の幾何平均値 [両側 95%CI] は、それぞれ 1902 [1647, 2197] ng・h/mL、1699 [1436, 2009] ng・h/mL 及び 1790 [1609, 1993] ng・h/mL であり、いずれの集団においても AUC_{0-12h} の両側 95%CI は、本薬カプセル剤初回投与後の AUC_{0-12h} の幾何平均値である 2009 ng・h/mL (海外 57 試験⁸⁾) の 60～140% の範囲内であった。

- 6) サイクル 1 の第 1 日目は 1 日 1 回経口投与することとされた。また、4 歳以上 7 歳未満の被験者については、薬物動態評価時点であるサイクル 1 第 1 日目及びサイクル 2 第 1 日目には空腹時に服用すること (ただし、口蓋洗浄のための柔らかい食物又は水は除く) とされた。
7) 4 歳以上 7 歳未満及び 1 歳以上 4 歳未満それぞれの年齢区分の外国人被験者について、本薬顆粒剤を経口投与したときの薬物動態を確認し、本薬カプセル剤 25 mg/m² を 1 日 2 回経口投与したときと同程度 (海外 57 試験の AUC_{0-12h} の 5 パーセンタイル値から 95 パーセンタイル値の範囲内) の AUC_{0-12h} が得られるような用法・用量に調整する計画であったが、最初に設定した 25 mg/m² を 1 日 2 回経口投与する用法・用量から変更されなかった。
8) 外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者 (第 I 相パート: 3 歳以上 18 歳以下、第 II 相パート層 1: 2 歳以上 18 歳以下) を対象に、本薬カプセル剤 (第 I 相パート: 20～30 mg/m² (体表面積)、第 II 相パート: 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 / II 相試験。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬カプセル剤の用法における食事の規定について

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

本薬カプセル剤は、初回承認申請時において、食事の影響試験で食事による C_{max} の低下等が認められ、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者を対象とした臨床試験（国内 13 試験⁹⁾及び海外 57 試験）では空腹時投与の条件で実施されたことを踏まえ、空腹時に投与する用法で承認された（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）。米国では、高脂肪食摂取後と比較して低脂肪食摂取後の未変化体の AUC への影響が大きかったこと等を踏まえ、本薬カプセル剤の承認時に米国食品医薬品局（FDA）から Post-marketing Requirement が発出され、小児 NF1 患者を対象に、本薬カプセル剤の薬物動態に及ぼす低脂肪食の影響及び低脂肪食とともに投与することで胃腸障害の発現が減少するか否かを評価し、低脂肪食摂取時での本薬カプセル剤の推奨用法・用量を確認することを求められた。

Post-marketing Requirement を踏まえ、D1346C00015 試験を実施した結果、定常状態における空腹時投与に対する低脂肪食摂取時の血漿中未変化体の AUC_{0-12h} の幾何平均比（片側 90%CI の下限値）は 0.919（0.841）であり（6.1.1 参照）、申請者が臨床的に意義のない範囲の変化と考えた下限値である 0.7¹⁰⁾を上回ったことから、低脂肪食による AUC の変化が臨床上問題となることはないと考えた。また、安全性について、低脂肪食摂取時と空腹時投与で、胃腸障害関連の有害事象の発現状況に差異は認められなかった（表 4）。米国及び欧州では、D1346C00015 試験結果を踏まえ、用法・用量から食事に関する規定が削除された。

以上の結果から、本薬カプセル剤は食事規定を問わずに投与可能と考えられたが、用法から空腹時投与を削除することを裏付けるため、空腹時投与の用法で実施中であった成人 NF1 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D134BC00001 試験）¹¹⁾において、サイクル 25 以降は食事の規定を設けずに本薬カプセル剤を投与可能と変更し、食事の規定を設けずに投与したときの有効性及び安全性を評価することとした。2025 年 3 月 17 日データカットオフ時点（DCO3）で本薬カプセル剤／本薬カプセル剤群の 24 例及びプラセボ／本薬カプセル剤群の 27 例で食事の規定を設けずに本薬カプセル剤を投与した後の PN 腫瘍容積の評価が行われ、当該集団における標的 PN 腫瘍容積のベースラインからの変化量及び変化率は表 7 のとおりであり、用法・用量に食事の規定を設けずに投与したときでも本薬カプセル剤の有効性が維持された。

9) 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、本薬カプセル剤 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。

10) FDA との協議により、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（海外 57 試験）において、本薬カプセル剤 20～30 mg/m² を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性並びに未変化体の曝露量のばらつき（AUC 及び C_{max} の個体内変動係数（CV%）はそれぞれ 17% 及び 34% であったこと）を考慮し、AUC の幾何平均比の低下が 30% 以内（幾何平均比の片側 90%CI の下限が 70% 以上）であった場合、食事による未変化体の曝露量の低下は臨床的に意義のある影響ではないと定義された。

11) 18 歳以上の症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者を対象に、本薬カプセル剤 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国際共同第Ⅲ相試験（令和 7 年 7 月 18 日付け「コセルゴカプセル 10 mg 他」審査報告書参照）。

表 7 D134BC00001 試験における標的 PN 腫瘍容積の経時的推移
(データカットオフ: 2025 年 3 月 17 日、Fed FAS^{a)})

投与群	評価時点 ^{b)}	評価 例数	腫瘍容積 (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 (%)
本薬カプセル 剤/本薬カプセル 剤群 (24 例)	ベースライン	24	159.58 (46.67, 454.74)	—	—
	Fed Cycle -25 以前	4	61.24 (35.48, 93.80)	-0.96 (-1.70, 12.74)	-2.29 (-4.59, 13.56)
	Fed Cycle -21~-24	20	180.63 (44.91, 550.20)	-13.35 (-156.79, -2.72)	-13.12 (-19.75, -7.21)
	Fed Cycle -17~-20	21	114.02 (34.82, 356.96)	-4.68 (-60.47, -0.56)	-11.63 (-18.31, -5.63)
	Fed Cycle -13~-16	21	178.08 (47.92, 422.31)	-7.35 (-90.76, -1.17)	-13.15 (-18.83, -2.40)
	Fed Cycle -9~-12	19	171.34 (21.50, 727.21)	-31.63 (-174.79, -2.11)	-15.29 (-19.28, -8.22)
	Fed Cycle -5~-8	22	101.32 (39.48, 337.53)	-12.54 (-85.71, -1.78)	-13.08 (-21.50, -5.47)
	Fed Cycle -1~-4	24	156.57 (40.72, 414.13)	-3.97 (-79.92, -0.02)	-8.84 (-19.86, 0.01)
	Fed Cycle 1~6	15	165.13 (17.06, 343.49)	-3.73 (-83.71, 4.11)	-10.87 (-23.39, 7.36)
プラセボ/本薬 カプセル剤群 (27 例)	ベースライン	27	334.35 (112.45, 962.55)	—	—
	Fed Cycle -25 以前	7	64.65 (45.96, 644.01)	0.48 (-3.69, 9.38)	0.92 (-5.93, 12.33)
	Fed Cycle -21~-24	19	558.82 (63.51, 1308.28)	1.81 (-22.09, 29.20)	3.64 (-2.89, 9.59)
	Fed Cycle -17~-20	24	313.83 (110.56, 961.83)	-3.96 (-30.30, 16.17)	-1.32 (-8.59, 4.64)
	Fed Cycle -13~-16	27	358.17 (101.71, 896.51)	-9.44 (-75.94, 13.78)	-6.38 (-16.41, 7.26)
	Fed Cycle -9~-12	25	306.78 (94.75, 1133.01)	-37.75 (-178.85, -6.45)	-14.35 (-26.78, -4.34)
	Fed Cycle -5~-8	25	376.65 (104.93, 802.70)	-14.90 (-101.12, 14.26)	-8.71 (-27.45, 5.51)
	Fed Cycle -1~-4	21	422.53 (189.87, 727.62)	-49.16 (-198.63, -9.67)	-18.90 (-28.14, -2.97)
	Fed Cycle 1~6	20	441.97 (122.64, 1486.01)	-48.82 (-202.97, 13.94)	-15.89 (-27.42, 13.09)
	Fed Cycle 7 以降	14	255.27 (65.55, 463.88)	-2.52 (-120.88, 37.74)	-8.30 (-24.56, 26.70)

中央値 (四分位点 (Q1, Q3))

- a) 無作為化され、サイクル 25 以降に本剤が食事の規定を受けずに投与され、サイクル 30 終了時以降に独立中央判定に基づく測定可能な MRI 画像が 1 回以上得られたすべての被験者。
- b) 本項目で表示するサイクル数は、食事の規定を設けずに投与する用法に切替えた時点から起算して、再度割り当てたものである。切替え後の最初のサイクルは「Fed Cycle 1」とし、以降は昇順にサイクル数を割り当て、切替え前の最後のサイクルは「Fed Cycle -1」とし、それ以前は降順にサイクル数を割り当てた。ベースラインは二重盲検期開始直前に独立中央判定に基づく測定可能な MRI 画像が得られた時点とした。

安全性について、D134BC00001 試験の空腹時及び食事の規定を設けずに本剤を投与したときの安全性の結果を、D1346C00015 試験、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¹²⁾) 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」)、小児患者を対象とした臨床試験 (海外 57 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)、国内 13 試験) の併合集団 (以下、「小児患者併合集団」) の結果と比較した結果は表 8 のとおりであった。D134BC00001 試験では、食事規定の解除後に本薬カプセル剤を曝露した期間が限られていること、食事規定解除後の患者集団は本薬カプセル剤を 24 サイクル以上継続した忍容性の高い患者集団と考えられること等から、空腹時と食事規定を設けずに投与したときの安全性の比較には限界があるものの、D134BC00001 試験において、空腹時と比較し食事規定を設けずに投与したとき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なかった。また、試験間や併合集団との比較においても、食事規定を設けずに投与したときに、これまでに実施された臨床試験で報告されている安全性のリスクを上回る安全性のリスクは認められなかった。なお、D134BC00001 試験の DCO3 時点までに、食事規定解除後の本薬カプセル剤投与中に CTCAE Grade 3 の誤嚥性肺炎が 1 例認められ、投与中止 45 日後に死亡に至ったが、当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

12) 本薬カプセル剤を全例空腹時投与したときの成績。

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、本薬カプセル剤 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。

表 8 NF1 患者を対象とした本薬の臨床試験における安全性の概要

	D134BC00001 試験 (DCO3)		D1346C00015 試験		小児患者 併合集団	成人患者 併合集団
	空腹時	食事規定解除 後	空腹時投与期 及び空腹時投 与継続期	低脂肪食投 与期及び休 薬期		
評価例数	137	106	24	24	126	153
曝露人年	171.1	43.7	—	—	394.4	183.4
すべての有害事象	134 (97.8) [78.3]	33 (31.1) [75.6]	23 (95.8)	20 (83.3)	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	127 (92.7) [74.2]	23 (21.7) [52.7]	18 (75.0)	16 (66.7)	122 (96.8) [30.9]	141 (92.2) [76.9]
CTCAE Grade 3 以上の 有害事象	48 (35.0) [28.1]	7 (6.6) [16.0]	6 (25.0)	0	64 (50.8) [16.2]	45 (29.4) [24.5]
死亡	0	1 (0.9) [2.3]	0	0	0	0
重篤な有害事象	23 (16.8) [13.4]	4 (3.8) [9.2]	5 (20.8)	0	29 (23.0) [7.4]	20 (13.1) [10.9]
投与中止に至った有害 事象	12 (8.8) [7.0]	1 (0.9) [2.3]	0	0	9 (7.1) [2.3]	10 (6.5) [5.5]
いずれかの投与期又は患者集団において発現割合が 25%以上の有害事象						
ご瘡様皮膚炎	64 (46.7)	3 (2.8)	6 (25.0)	12 (50.0)	69 (54.8)	77 (50.3)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	56 (40.9)	5 (4.7)	5 (20.8)	1 (4.2)	68 (54.0)	56 (36.6)
下痢	42 (30.7)	1 (0.9)	2 (8.3)	3 (12.5)	71 (56.3)	43 (28.1)
嘔吐	28 (20.4)	3 (2.8)	6 (25.0)	3 (12.5)	78 (61.9)	27 (17.6)
爪囲炎	26 (19.0)	3 (2.8)	8 (33.3)	1 (4.2)	63 (50.0)	27 (17.6)
悪心	24 (17.5)	2 (1.9)	4 (16.7)	3 (12.5)	66 (52.4)	24 (15.7)
皮膚乾燥	19 (13.9)	1 (0.9)	5 (20.8)	0	56 (44.4)	20 (13.1)
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	18 (13.1)	1 (0.9)	1 (4.2)	0	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	19 (13.9)	0	1 (4.2)	0	46 (36.5)	27 (17.6)
疲労	18 (13.1)	0	2 (8.3)	0	47 (37.3)	17 (11.1)
COVID-19	16 (11.7)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	24 (19.0)	16 (10.5)
頭痛	14 (10.2)	1 (0.9)	5 (20.8)	1 (4.2)	55 (43.7)	12 (7.8)
貧血	15 (10.9)	0	1 (4.2)	0	43 (34.1)	17 (11.1)
腹痛	11 (8.0)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	43 (34.1)	11 (7.2)
そう痒症	10 (7.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	40 (31.7)	10 (6.5)
口内炎	10 (7.3)	0	2 (8.3)	0	50 (39.7)	11 (7.2)
発熱	7 (5.1)	1 (0.9)	1 (4.2)	0	55 (43.7)	7 (4.6)
咳嗽	6 (4.4)	1 (0.9)	1 (4.2)	1 (4.2)	45 (35.7)	6 (3.9)
低アルブミン血症	4 (2.9)	1 (0.9)	0	0	38 (30.2)	6 (3.9)
斑状丘疹状皮疹	4 (2.9)	0	0	1 (4.2)	38 (30.2)	4 (2.6)
口腔咽頭痛	3 (2.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	35 (27.8)	2 (1.3)
上腹部痛	3 (2.2)	0	1 (4.2)	0	37 (29.4)	3 (2.0)
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.9)	0	0	33 (26.2)	2 (1.3)
鼻閉	1 (0.7)	0	0	0	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、海外 57 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

以上より、本薬カプセル剤の用法・用量における食事規定の有無は、本薬カプセル剤の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考える。

機構は、以下のように考える。

D1346C00015 試験の結果、過去に実施された食事の影響試験と同様に、低脂肪食摂取時に本薬カプセル剤を投与したときに吸収の遅延が認められたが、AUC に対する食事の影響は認められなかった (表 2)。D134BC00001 試験において、食事の規定を設けずに本薬カプセル剤を投与したときの有効性は、空腹時に投与したときと概ね同程度で維持されており、食事の規定を設けずに投与したときの安全性について、空腹時に投与したときを上回る安全性の懸念は認められなかったことも踏まえると、本薬カプセル剤の用法・用量から食事の規定を削除することは受入れ可能と判断する。

6.R.2 本薬顆粒剤の薬物動態について

申請者は、本薬顆粒剤の薬物動態について、以下のように説明した。

① 顆粒剤とカプセル剤の薬物動態の差異について

本薬顆粒剤とカプセル剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ試験（D1532C00089 試験）¹⁴⁾において、本薬顆粒剤又はカプセル剤を空腹時に単回経口投与したときの投与量で補正した $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\text{last}}$ の幾何平均比〔両側 90%CI〕（顆粒剤／カプセル剤）は、それぞれ 0.654 [0.581, 0.736] 及び 0.853 [0.799, 0.912] であった。本薬顆粒剤はカプセル剤が服用できない小児患者に対して設計された製剤であり、小児患者が服用しやすいよう、柔らかい食物と混合して服用可能な小児用製剤として開発された。一般に小児の服薬補助食品として使用される柔らかい食物はヨーグルト等の pH が酸性のものであることを考慮し、酸性の柔らかい食物に混合しても薬剤の味をマスクするためのコーティングが維持できるよう、本薬顆粒剤には腸溶性コーティングが施されている。本薬顆粒剤は腸溶性コーティングにより腸内で溶解が開始するため、カプセル剤と比較して $C_{\max}$ が低下したと考えられた。

② 臨床薬理学的な観点からの本薬顆粒剤の用法・用量設定について

PN を有する NF1 に対して本薬が有効性を発揮する上で、MEK を持続的に阻害することが重要であり、本薬顆粒剤を NF1 患者に投与したときの AUC が既承認の本薬カプセル剤を投与したときと同程度であれば、顆粒剤はカプセル剤と同程度の有効性を有すると考えた。NF1 患者を対象として本薬顆粒剤を用いた臨床試験（D1346C00004 試験）は、本薬顆粒剤投与時の AUC が、海外 57 試験で認められた本薬カプセル剤投与時の AUC の 60～140% の範囲内であることを確認する目的で実施された。D1346C00004 試験の用法・用量は、既承認の本薬カプセル剤の用法・用量及び本薬顆粒剤とカプセル剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ試験（D153200089 試験）の結果を踏まえ、カプセル剤の 25 mg/m²（体表面積）投与時の曝露量に相当する用量（表 5）が設定された。その結果、本薬顆粒剤投与時の AUC は、事前に規定した基準（カプセル剤投与時の AUC の 60～140%）を満たし（6.2.1 参照）、本薬顆粒剤はカプセル剤と同程度の有効性を有すると考えられた。

③ 本薬顆粒剤の薬物動態に及ぼす食事の影響について

D1532C00089 試験において、本薬顆粒剤の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。本薬顆粒剤を空腹時又は低脂肪食摂取後に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、低脂肪食摂取により、本薬の吸収遅延が示唆された。一方、AUC について、低脂肪食摂取による変化が認められなかったことから、本薬顆粒剤は食事の規定を問わずに投与可能と考えられ、NF1 患者を対象とした本薬顆粒剤を用いた臨床試験（D1346C00004 試験）では、用法・用量において、食事に関する規定は設定されなかった⁶⁾。

14) 初回承認時に提出済みの臨床試験（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）

表 9 D1532C00089 試験において本薬顆粒剤を空腹時又は低脂肪食摂取後投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

食事条件	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-last} (ng・h/mL)	幾何平均比 [両側 90%CI] (低脂肪食摂取後/空腹時)	
					C _{max}	AUC _{0-last}
空腹時	24	329.7 (40.0)	1.73 (1.20, 5.00)	1251 (27.2)	0.605 [0.512, 0.716]	0.943 [0.890, 0.999]
低脂肪食摂取後	24	199.6 (32.3)	3.03 (1.73, 5.00)	1180 (24.7)		

幾何平均 (変動係数 (%))

a) 中央値 (最小値, 最大値)

機構は、以下のように考える。

本薬顆粒剤と本薬カプセル剤が生物学的に同等な製剤ではないことについて、添付文書で注意喚起する必要がある。また、D1346C00004 試験の成功基準について、本薬顆粒剤投与時の AUC が本薬カプセル剤投与時の AUC から最大 40% の差異であれば同程度の有効性が得られることを裏付ける根拠はなく、その妥当性は不明である。一方、D1346C00004 試験で実際に得られた本薬顆粒剤及び本薬カプセル剤の AUC は同程度 (6.2.1 参照) であったことを踏まえると、D1346C00004 試験で設定された本薬顆粒剤の用法・用量について、臨床薬理学的な観点から一定の妥当性はあるものと考え、本薬顆粒剤の用法・用量の適切性については、D1346C00004 試験の有効性及び安全性の成績も踏まえ、7.R.5 で引き続き検討する。なお、食事は本薬顆粒剤の AUC に影響を及ぼさなかったこと (表 9) を踏まえ、D1346C00004 試験において、食事に関する規定を用法・用量として設定しなかったことは受入れ可能と考える。

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

本薬顆粒剤の有効性及び安全性に関する主な資料として、表 10 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 10 本薬顆粒剤の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	D1346C00004 試験 5.3.5.2	I / II	1 歳以上 7 歳未満の症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者	39	本薬顆粒剤を 1 回 25 mg/m ² (体表面積あたり) 1 日 2 回経口投与 (1 サイクル 28 日間)。本薬カプセル剤へ移行した場合は本薬カプセル剤を 1 回 25 mg/m ² (体表面積あたり) 1 日 2 回経口投与。	薬物動態 安全性

7.1 本薬顆粒剤の臨床試験

7.1.1 第 I / II 相試験

7.1.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2: D1346C00004 試験<2022 年 1 月～継続中 (データカットオフ: 主解析 2024 年 4 月 8 日、追加解析 2024 年 10 月 4 日)>)

症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者¹⁵⁾ (目標症例数 38 例¹⁶⁾) を対象に、本薬顆粒剤の薬物動態及び安全性を評価するため、非盲検非対照試験が 7 カ国¹⁷⁾ で実施された (薬物動態については、6.2.1 参照)。

15) 主な選択基準: ①同意取得時に 1 歳以上 7 歳未満で体表面積が 0.4 m² 以上 1.09 m² 以下、②NF1 と臨床診断された、③生命維持に重要な器官の近傍に病変が存在する等により、重大な合併症のリスクを伴わずに手術によって完全に切除することが不可能で、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 以上の評価可能な PN 病変を 1 つ以上有する。

16) AUC の個体間変動を 30% と仮定したとき、本薬顆粒剤を投与したときの AUC_{0-12h} の幾何平均値の 95%CI が、本薬カプセル剤投与時の AUC_{0-12h} の幾何平均値の 60～140% の範囲内に入る確率が 90% となる症例数は 10 例と算出されたことから、4 歳以上 7 歳未満の被験者を登録するコホート 1 及び 1 歳以上 4 歳未満の被験者を登録するコホート 2 にそれぞれ 10 例組み入れ、日本人コホートについては少なくとも 6 例組み入れるために、目標症例数は 38 例とされた。

17) ドイツ、イタリア、日本、オランダ、スペイン、ロシア及び米国

本試験は、4 歳以上 7 歳未満の外国人被験者を登録するコホート 1、1 歳以上 4 歳未満の外国人被験者を登録するコホート 2、及び 1 歳以上 7 歳未満の日本人を登録する日本人コホートの 3 コホートで構成された。

本試験は、スクリーニング期間（最長 28 日間）、投与期間（1 サイクル 28 日間、25 サイクル）、及び長期安全性追跡調査期間（5 歳に達した時点又はその他の NF1 における PN に対する全身治療を開始した時点のいずれか早い時点まで継続）で構成され、治験責任医師によって臨床的ベネフィットが得られていると判断され、中止基準に該当しない場合、長期安全性追跡調査期間中は本薬顆粒剤投与を継続可能とされた。なお、治験期間中に体表面積が 1.10 m^2 に達した被験者は、本薬顆粒剤を 3 サイクル以上投与完了後は可能な限り本薬カプセル剤へ移行することとされたが、本薬カプセル剤を服用できない患者は本薬カプセル剤の用法・用量に従い本薬顆粒剤を継続投与することとした。

用法・用量¹⁸⁾は、本薬顆粒剤を体表面積あたり 1 回 25 mg/m^2 （最大 50 mg ）¹⁹⁾を柔らかい食物等の投与媒体と混合して 1 日 2 回経口投与することとされた。サイクル 1 の 1 日目は、単回投与後の薬物動態評価のため、本薬顆粒剤を 1 回のみ投与し、サイクル 1 の 2 日目からは本薬顆粒剤を約 12 時間間隔で 1 日 2 回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²⁰⁾と設定された。

主要評価項目は、本薬顆粒剤単回投与後の $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ 及び安全性とされた。

本試験に組み入れられた 39 例のうち、治験薬が投与された 36 例（コホート 1：15 例、コホート 2：17 例、日本人コホート：4 例（1 歳以上 4 歳未満 1 例、4 歳以上 7 歳未満 3 例））全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。本報告では、すべての患者が 3 サイクルの投与を完了した後に実施したデータカットオフ（2024 年 4 月 8 日）時点での主解析の結果を示す。加えて、追加データカットオフ（2024 年 10 月 4 日）時点での有効性の結果を示す。

安全性について、主解析のデータカットオフ（2024 年 4 月 8 日）時点における有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

18) コホート 1 の最初の 3 例が少なくとも 1 サイクルの投与を完了した後、安全性評価委員会により曝露量（ $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ）及び安全性に問題がないと判断された場合、コホート 1 に残りの被験者を組み入れ、コホート 2 及び日本人コホートへの組入れを開始するとともに、コホート 1 の $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ が海外 57 試験の $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ の 5 パーセンタイル値から 95 パーセンタイル値の範囲内になるよう、必要に応じて用法・用量を調整可能とされた。コホート 2 の最初の 3 例が少なくとも 1 サイクルの投与を完了した後、安全性評価委員会により曝露量（ $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ ）及び安全性に問題がないと判断された場合、コホート 2 に残りの被験者を組み入れるとともに、コホート 2 の $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ が海外 57 試験の $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ の 5 パーセンタイル値から 95 パーセンタイル値の範囲内になるよう、必要に応じて用法・用量を調整可能とされた。結果として最初に設定した 25 mg/m^2 を 1 日 2 回経口投与する用法・用量から変更されなかった。

19) 体表面積区分ごとの用法・用量は表 5。なお治験期間中に体表面積が 1.10 m^2 に達した被験者は、本薬顆粒剤を 3 サイクル以上投与完了した後は可能な限り本薬カプセル剤へ移行することとされたが、本薬カプセル剤を服用できない患者は本薬カプセル剤の用法・用量に従って、本薬顆粒剤を継続することとした。

20) 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）が発現した場合は、事前に設定したアルゴリズムに従い休薬又は減量可能とし、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、本薬顆粒剤との因果関係が否定できないと判断された場合に本薬顆粒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再開できることとされた。また、2 段階減量後に 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。

表 11 D1346C00004 試験における有害事象の発現状況（データカットオフ：2024 年 4 月 8 日、安全性解析対象集団）

	コホート 1	コホート 2	日本人コホート	全体
評価例数	15	17	4	36
全有害事象	15 (100.0)	17 (100.0)	4 (100.0)	36 (100.0)
因果関係が否定されない有害事象	15 (100.0)	16 (94.1)	4 (100.0)	35 (97.2)
CTCAE (version 5.0) Grade 3 以上の有害事象	2 (13.3)	2 (11.8)	0	4 (11.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
減量に至った有害事象	0	0	0	0
休薬に至った有害事象	4 (26.7)	7 (41.2)	0	11 (30.6)
全体で 10%以上に認められた有害事象				
発熱	7 (46.7)	10 (58.8)	0	17 (47.2)
皮膚乾燥	9 (60.0)	8 (47.1)	0	17 (47.2)
爪囲炎	8 (53.3)	7 (41.2)	1 (25.0)	16 (44.4)
上気道感染	4 (26.7)	7 (41.2)	3 (75.0)	14 (38.9)
湿疹	6 (40.0)	5 (29.4)	3 (75.0)	14 (38.9)
嘔吐	4 (26.7)	8 (47.1)	2 (50.0)	14 (38.9)
下痢	6 (40.0)	7 (41.2)	1 (25.0)	14 (38.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (33.3)	5 (29.4)	1 (25.0)	11 (30.6)
毛包炎	5 (33.3)	4 (23.5)	0	9 (25.0)
貧血	2 (13.3)	6 (35.3)	0	8 (22.2)
脱毛症	2 (13.3)	6 (35.3)	0	8 (22.2)
上咽頭炎	4 (26.7)	2 (11.8)	0	6 (16.7)
疲労	4 (26.7)	2 (11.8)	0	6 (16.7)
鼻炎	2 (13.3)	4 (23.5)	0	6 (16.7)
毛髪変色	3 (20.0)	3 (17.6)	0	6 (16.7)
口内炎	2 (13.3)	1 (5.9)	2 (50.0)	5 (13.9)
胃腸炎	2 (13.3)	2 (11.8)	1 (25.0)	5 (13.9)
腹痛	3 (20.0)	2 (11.8)	0	5 (13.9)
鼻漏	1 (6.7)	3 (17.6)	0	4 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	2 (11.8)	0	4 (11.1)

発現例数（発現割合（%））

死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、コホート 1 で 1 例（発熱）、コホート 2 で 1 例（胃腸炎・上気道感染）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

有効性の追加データカットオフ（2024 年 10 月 4 日）時点での、サイクル 5、9、13、19、25 時点における治験責任医師による PN 評価²¹⁾の結果は表 12 のとおりであった。

21) 各治験実施施設で標準的に使用されている評価基準を用いて、MRI 画像及び臨床所見による全般的評価により、Response、Stable disease、Progressive disease、評価不能の 4 段階で評価された。

表 12 D1346C00004 試験における治験責任医師による PN 評価結果（データカットオフ：2024 年 10 月 4 日、安全性解析対象集団）

コホート		サイクル 5	サイクル 9	サイクル 13	サイクル 19	サイクル 25
コホート 1	評価例数	15	15	15	13	8
	Response	4 (26.7)	3 (20.0)	5 (33.3)	4 (30.8)	2 (25.0)
	Stable disease	11 (73.3)	11 (73.3)	10 (66.7)	9 (69.2)	6 (75.0)
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	1 (6.7)	0	0	0
コホート 2	評価例数	17	17	11	3	0
	Response	1 (5.9)	3 (17.6)	2 (18.2)	1 (33.3)	0
	Stable disease	16 (94.1)	13 (76.5)	9 (81.8)	1 (33.3)	0
	Progressive disease	0	0	0	1 (33.3)	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	1 (5.9)	0	0	0
日本人コホート	評価例数	4	4	2	2	0
	Response	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	0
	Stable disease	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0
	Progressive disease	0	0	0	0	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	0	0	0	0
全体	評価例数	36	36	28	18	8
	Response	7 (19.4)	9 (25.0)	9 (32.1)	7 (38.9)	2 (25.0)
	Stable disease	29 (80.6)	25 (69.4)	19 (67.9)	10 (55.6)	6 (75.0)
	Progressive disease	0	0	0	1 (5.6)	0
	評価不能	0	0	0	0	0
	欠測	0	2 (5.6)	0	0	0

例数（割合（％））

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

機構は、小児における本薬顆粒剤の開発計画の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦において、NF1 における症候性かつ外科的切除困難な PN に対して承認されている治療薬は、小児に対する用法・用量で本薬カプセル剤が承認されているのみである。NF1 における PN は低年齢層の小児にも認められるが、4 号カプセルである本薬カプセル剤は、特に低年齢層の患者では服用が困難であり、本薬による治療を行うことができない患者層が存在する。本薬カプセル剤の服用が困難な患者に対する治療選択肢として本薬顆粒剤の開発を行うために、国際共同第 I / II 相試験として D1346C00004 試験を実施し、本薬顆粒剤投与時の薬物動態、安全性及び有効性を評価することとした。

NF1 患者の PN に対する診断及び治療環境に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、小児 NF1 患者に対する本薬カプセル剤の有効性及び安全性を検討した国内 13 試験及び海外 57 試験成績に基づく国内外の比較において、本薬の有効性及び安全性に明らかな違いは認められず、また体表面積当たり 25 mg/m² 投与時の本薬曝露量はほぼ重複していたことから、本薬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た。これらの状況等を踏まえ、本邦を含む国際共同試験として D1346C00004 試験を計画し、当該試験成績に基づき日本人患者における本薬顆粒剤投与時の安全性及び有効性を評価することとした。

D1346C00004 試験の計画は、小児患者に対する本薬カプセル剤の有効性及び安全性を検討した海外 57 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。

- ・ D1346C00004 試験の対象患者について、既承認の小児患者に対する本薬カプセル剤使用時と同様に、本薬顆粒剤は、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者に対する使用が想定される。し

たがって、小児患者を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験と同様に、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者を対象とすることとした。

- D1346C00004 試験の本薬顆粒剤投与量は、既承認の本薬カプセル剤の用法・用量及び本薬顆粒剤とカプセル剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ試験（D153200089 試験）の結果を踏まえ、本薬カプセル剤の既承認用法・用量（体表面積あたり 25 mg/m² の 1 日 2 回（最大 50 mg 1 日 2 回））投与時の曝露量に相当する用量として、体表面積あたり 25 mg/m² の 1 日 2 回投与（最大 50 mg 1 日 2 回投与）を初期用法・用量として同様に設定した。その上で、安全性評価委員会による各コホートの単回投与時の AUC 及び安全性の評価結果に基づき、海外 57 試験で認められた AUC_{0-12h} の範囲内になるよう、試験中に必要に応じて用法・用量の変更が可能とされた。
- D1346C00004 試験の評価項目は、本薬顆粒剤とカプセル剤間で AUC が同程度であれば、顆粒剤でカプセル剤と同程度の有効性が期待できると考えたことから、主要評価項目は本薬顆粒剤単回投与後の曝露量（AUC_{0-12h}）及び安全性とした上で、副次的な評価項目として、有効性は、すべての被験者がサイクル 25 投与を終了した時点（DCO2）で、サイクル 25 までの REiNS 基準に基づく MRI を用いた独立中央判定による標的 PN 腫瘍容積の奏効率を評価することとした。一方、PN を有する NF1 患者に対して承認されている治療薬は本薬カプセル剤のみであり、本薬カプセル剤が服用困難な患者に対する治療選択肢として本薬顆粒剤の有効性を早期に示すことに意義があると考えたことから、本邦の承認申請のために DCO2 前に追加でデータカットオフ（2024 年 10 月 4 日）を行うこととし、すべての被験者における当該時点での、各治験実施施設の標準的方法による治験責任医師の PN 評価（MRI 画像及び臨床所見に基づく 4 段階評価）を設定し、本薬顆粒剤の有効性を評価することとした。なお、本薬顆粒剤の投与対象となる、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者数は限られること、米国国立がん研究所（NCI）により実施された PN を有する NF1 の自然歴研究では、小児及び若年成人 NF1 患者における PN の自然退縮、PN 関連合併症の症状改善は極めて稀であったこと（Neuro Oncol 2018; 20: 1643-51）等を踏まえ、非対照試験であっても本薬顆粒剤の有効性について一定の評価は可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬顆粒剤について、国内外の NF1 の診療体系、並びにこれまでに本薬カプセル剤で実施された臨床試験成績に基づく国内外の薬物動態、有効性及び安全性の検討等を踏まえると、本薬顆粒剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような内因性及び外因性の民族的要因に関する大きな懸念はないと判断できる。したがって、D1346C00004 試験に本邦からも参加し、日本人 NF1 患者に対する本薬顆粒剤の安全性及び有効性を評価する方針としたことは理解可能である。

D1346C00004 試験の試験計画について、主要評価項目としては、本薬顆粒剤単回投与後の AUC_{0-12h} 及び安全性が設定されたものの、6.R.2 項に記載のとおり、D1346C00004 試験の成功基準について、本薬顆粒剤投与時の AUC が本薬カプセル剤投与時の AUC から最大 40%の差異であれば同程度の有効性が得られることを裏付ける根拠はなく、その妥当性は不明であると考えることから、D1346C00004 試験から本薬顆粒剤の有効性を評価することが重要である。有効性の評価項目としては、本来であれば、海外 57 試験等と同様に標的 PN 腫瘍容積の奏効率を評価することが望ましかったが、本薬カプセル剤を服用困難な低年齢の小児患者が存在し、臨床現場において本薬顆粒剤の開発が期待されていること等を考慮すると、データカットオフ時点までの治験責任医師による PN 評価を基に、本薬顆粒剤の有効性を評価する方針としたことはやむを得ないとする。

なお、海外 57 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 NF1 患者を対象としたことは妥当であった。

7.R.2 本薬顆粒剤の有効性について

本薬顆粒剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本薬顆粒剤の有効性について、データカットオフ時点（2024 年 10 月 4 日）における、治験責任医師による PN 評価を実施した。治験責任医師による PN 評価は、各治験実施施設で標準的に使用されている方法により MRI 画像と臨床所見に基づき、サイクル 5、9、13、19 及び 25 時点で「Response」、「Stable disease」、「Progressive disease」、「評価不能」の 4 段階で評価した。なお、標的 PN 腫瘍容積の変化量や REiNS 基準に基づく奏効率等の有効性評価項目は DCO2 時点で評価予定であり、追加データカットオフ時点（2024 年 10 月 4 日）では結果が得られていない。

治験責任医師による PN 評価に用いた評価方法は、患者が登録された治験実施施設（13 施設）において、REiNS 基準²²⁾が 3 施設、RECIST 基準²³⁾が 2 施設、その他の基準が 8 施設²⁴⁾であった。

その結果は表 12 のとおりであり、「Response」であった患者の割合は、全体集団においてサイクル 5 で 19.4%（7/36 例）、サイクル 9 で 25.0%（9/36 例）、サイクル 13 で 32.1%（9/28 例）、サイクル 19 で 38.9%（7/18 例）、サイクル 25 で 25.0%（2/8 例）であった一方で、「Progressive disease」であった患者はサイクル 19 の 1 例のみであった。

各コホート及び各評価時点の評価例数は限られていることに加えて、治験実施施設間の評価方法が統一されていないことから結果解釈に限界はあるものの、4 歳以上 7 歳未満の被験者集団（コホート 1）と、1 歳以上 4 歳未満の被験者集団（コホート 2）の結果の比較において有効性に明らかな違いは認められず、さらに日本人コホートの結果についても全体集団と明らかな違いは認められなかった。各サイクルでの有効性について、サイクル 25 までの PN 評価結果の経時的な推移は概ね同様であった。

また、PN を有する小児 NF1 患者を対象とした本薬カプセル剤の臨床試験である、国内 13 試験及び海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 の試験成績と比較した。サイクル 13 時点における、D1346C00004 試験での「Response」を示した患者の割合は 32.1%（9/28 例）であり、国内 13 試験での REiNS 基準に基づく標的 PN 腫瘍容積の奏効率（CR 又は確定 PR が認められた患者の割合）は 33.3%（4/12 例）であった。有効性の評価方法が異なるため結果解釈に留意が必要であるものの、有効性の傾向に明らかな違いは認められなかった。海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1 における、主要評価項目である REiNS 基準に基づく標的 PN 腫瘍容積の奏効率（CR 又は確定 PR が認められた患者の割合）は主解析時点で 66.0%（33/50 例）であり、D1346C00004 試験において「Response」を示した患者の割合を上回ったが、これは海外 57 試験と比較して、D1346C00004 試験での本薬投与期間が限られることが一つの要因と考えられた（各試験におけ

22) 完全奏効（CR）：標的 PN 病変の消失、部分奏効（PR）：標的 PN 腫瘍容積がベースラインから 20%以上減少、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）。REiNS 基準による CR 及び PR を「Response」とした。

23) 完全奏効（CR）：標的 PN 病変の消失、部分奏効（PR）：標的 PN 病変の径和がベースラインから 30%以上減少、病勢安定（SD）：最小の径和と比較し、PR 又は PD に相当する病変の変化がない、病勢進行（PD）：最小の径和と比較し、標的 PN 病変の径和が 20%以上増加、かつ絶対値で 5 mm 以上増加。RECIST 基準による CR 及び PR を「Response」とした。

24) その他の基準が用いられた 8 施設のうち、2 施設は PN 病変の 20%以上の減少を「Response」、20%以上の増加を「Progressive disease」として評価し、1 施設は PN 病変の 34%超の減少を「Response」、40%超の増加又は新規 PN 病変の出現を「Progressive disease」として評価し、残り 5 施設では数値基準は設定されず、MRI 画像検査結果を踏まえて医師が 4 段階で評価することとされた。

る解析時点での総投与期間（中央値）は、海外 57 試験第Ⅱ相パート層 1：約 2.2 年、D1346C00004 試験：約 1.4 年）。

PN の増大の程度は年齢と負の相関を示し、8.3 歳未満での年間 PN 増殖率の中央値は 20%を超えると報告を踏まえると（Neuro Oncol 2020; 22: 1368-78）、D1346C00004 試験で対象とした 1 歳以上 7 歳未満の患者では、無治療であればサイクル 13 を超えた時点で約半数の患者が「Progressive disease」と判定されると想定されるが、本試験で「Progressive disease」と判定された患者はサイクル 19 の 1 例のみであり、また当該患者では治験責任医師により本薬顆粒剤の投与に臨床的なベネフィットがあると判断され、治験薬投与が継続された。

治験実施施設間での PN 評価方法が統一されていないことから、得られた有効性の結果解釈には限界があるが、小児患者における PN の自然退縮の可能性は少なく（Neuro Oncol 2018; 20: 1643-51）、また低年齢の小児患者では腫瘍の増殖速度が速いことが報告されている（Neuro Oncol 2020; 22: 1368-78）こと、本薬カプセル剤による治療が困難な患者では他の治療選択肢がないことも考慮すると、本薬顆粒剤の投与によって「Response」を示す患者が一定数認められ、病勢進行により本薬顆粒剤の投与を中止した患者は認められていないこと等の結果から、本薬顆粒剤投与により一定の臨床的意義のある有効性は認められていると考える。

なお、治験責任医師による PN 評価結果について、性別や体重、罹病期間に関する患者背景因子別で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、本薬顆粒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。

機構は、以下のように考える。

D1346C00004 試験において現時点で評価可能な有効性の成績は、評価基準が施設間で統一されていない治験責任医師による PN 評価結果のみであることから、有効性の結果解釈には限界がある。しかしながら、NF1 における PN は自然退縮の可能性が低く、低年齢の小児患者では腫瘍の増殖速度が速いとの報告や、治験責任医師の PN 評価は、多くの施設で MRI 画像所見に基づき PN の腫瘍の大きさを基に評価されていたことも踏まえると、得られた PN 評価結果から、本薬顆粒剤投与時に一定の有効性が期待できるとの申請者の説明は理解可能である。また、検討例数は限られているものの、4 歳以上 7 歳未満の被験者集団（コホート 1）と 1 歳以上 4 歳未満の被験者集団（コホート 2）の結果の比較において、有効性に明らかな違いは認められず、さらに、日本人集団の結果についても全体集団と明らかに異なる傾向は認められていないことを確認した。

以上の D1346C00004 試験で得られた本薬顆粒剤の有効性の結果に加え、本薬顆粒剤は本薬カプセル剤の内服が困難な低年齢患者に対する治療選択肢として開発された製剤であり、現在、本薬カプセル剤の服用が困難な、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者に対する治療選択肢はない。これらを考慮すると、本薬カプセル剤の内服が困難な患者に対する治療選択肢として、後述する安全性（7.R.3 参照）の内容も含め、医師が本薬顆粒剤及び本薬カプセル剤の臨床試験成績を十分に理解し、本薬顆粒剤の投与の可否を適切に判断されるのであれば、上述した本薬顆粒剤の一定の有効性を踏まえ、本薬顆粒剤を医療現場に提供する意義はありと判断する。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 本薬顆粒剤の安全性プロファイルについて

機構は、本薬顆粒剤の安全性について、既承認である小児患者に対する本薬カプセル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。

本薬顆粒剤投与時の安全性について、D1346C00004 試験の結果と、小児患者併合集団²⁵⁾の結果を比較した結果は、表 13 のとおりであった。

D1346C00004 試験における評価例数及び投与期間は限られていることに加えて、D1346C00004 試験と小児患者併合集団との投与期間及び評価例数は異なることから厳密な比較は困難であるものの、小児患者に対する本薬カプセル剤使用時と比較して、本薬顆粒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、本薬顆粒剤及び本薬カプセル剤使用時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。また、有害事象等の発現状況について、4 歳以上 7 歳未満の被験者集団（コホート 1）と、1 歳以上 4 歳未満の被験者集団（コホート 2）の結果に明らかな違いは認められず、日本人コホートと全体集団の比較においても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（CTCAE Grade 3）が 1 例（1/79 例、1.3%）に認められていたが、D1346C00004 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。

D1346C00004 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（20██年██月██日）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（7.1.1 参照）以降に新たに認められた有害事象について、死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 4 例（咽頭炎、胃腸炎・上気道感染、発熱、尿路感染・シェードモナス性尿路感染各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。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。なお、本薬カプセル剤における、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、これまでに本薬の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。

また、本薬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、合併症、前治療等についても検討したが、本薬顆粒剤投与時の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、小児患者における本薬顆粒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薬カプセル剤投与時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。既承認の本薬カプセル剤において現在実施している安全対策の下で、本薬顆粒剤の安全性は管理可能と考える。

25) 海外 57 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）、海外第 I 相試験（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）、国内 13 試験

表 13 D1346C00004 試験及びカプセル剤にて評価された小児患者併合集団における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D1346C00004 試験				小児患者併合集団 (本薬カプセル剤)
	コホート 1 (4 歳以上 7 歳未満)	コホート 2 (1 歳以上 4 歳未満)	日本人コホート (1 歳以上 7 歳未満)	試験全体	
評価例数	15	17	4	36	126
曝露人年	—	—	—	35.0	394.4
すべての有害事象	15 (100)	17 (100)	4 (100)	36 (100) [102.9]	125 (99.2) [31.7]
因果関係が否定されない有害事象	15 (100)	16 (94.1)	4 (100)	35 (97.2) [100.0]	122 (96.8) [30.9]
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	2 (13.3)	2 (11.8)	0	4 (11.1) [11.4]	64 (50.8) [16.2]
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6) [5.7]	29 (23.0) [7.4]
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	9 (7.1) [2.3]
いずれかのコホート又は患者集団において発現割合が 25%以上の有害事象					
発熱	7 (46.7)	10 (58.8)	0	17 (47.2)	55 (43.7)
皮膚乾燥	9 (60.0)	8 (47.1)	0	17 (47.2)	56 (44.4)
爪囲炎	8 (53.3)	7 (41.2)	1 (25.0)	16 (44.4)	63 (50.0)
上気道感染	4 (26.7)	7 (41.2)	3 (75.0)	14 (38.9)	31 (24.6)
湿疹	6 (40.0)	5 (29.4)	3 (75.0)	14 (38.9)	11 (8.7)
嘔吐	4 (26.7)	8 (47.1)	2 (50.0)	14 (38.9)	78 (61.9)
下痢	6 (40.0)	7 (41.2)	1 (25.0)	14 (38.9)	71 (56.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (33.3)	5 (29.4)	1 (25.0)	11 (30.6)	68 (54.0)
毛包炎	5 (33.3)	4 (23.5)	0	9 (25.0)	7 (5.6)
貧血	2 (13.3)	6 (35.3)	0	8 (22.2)	43 (34.1)
脱毛症	2 (13.3)	6 (35.3)	0	8 (22.2)	30 (23.8)
上咽頭炎	4 (26.7)	2 (11.8)	0	6 (16.7)	2 (1.6)
疲労	4 (26.7)	2 (11.8)	0	6 (16.7)	47 (37.3)
口内炎	2 (13.3)	1 (5.9)	2 (50.0)	5 (13.9)	50 (39.7)
胃腸炎	2 (13.3)	2 (11.8)	1 (25.0)	5 (13.9)	10 (7.9)
腹痛	3 (20.0)	2 (11.8)	0	5 (13.9)	43 (34.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	2 (11.8)	0	4 (11.1)	46 (36.5)
咳嗽	1 (6.7)	2 (11.8)	0	3 (8.3)	45 (35.7)
そう痒症	0	3 (17.6)	0	3 (8.3)	40 (31.7)
気管支炎	0	2 (11.8)	1 (25.0)	3 (8.3)	5 (4.0)
頭痛	2 (13.3)	0	0	2 (5.6)	55 (43.7)
悪心	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6)	66 (52.4)
上腹部痛	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6)	37 (29.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6)	36 (28.6)
インフルエンザ	1 (6.7)	0	1 (25.0)	2 (5.6)	6 (4.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	0	0	1 (2.8)	69 (54.8)
好中球数減少	0	1 (5.9)	0	1 (2.8)	33 (26.2)
膿痂疹	0	0	1 (25.0)	1 (2.8)	4 (3.2)
肝機能検査異常	0	0	1 (25.0)	1 (2.8)	0
高アミラーゼ血症	0	0	1 (25.0)	1 (2.8)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	38 (30.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	38 (30.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	35 (27.8)
鼻閉	0	0	0	0	36 (28.6)

発現例数（発現割合（%）） [100 人年あたりの発現率]

Grade は、海外 57 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、以下のように考える。

既承認の小児患者に対する本薬カプセル剤使用時と同様に、本薬顆粒剤投与時には重篤な有害事象や CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現が認められているものの、本薬カプセル剤投与時と比較して、本薬顆粒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、本薬カプセル剤と本薬顆粒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、D1346C00004 試験における有害事象等の発現状況について、検討例数は限られているものの、4 歳以上 7 歳未満の被験者集団（コ

ホート 1) と 1 歳以上 4 歳未満の被験者集団 (コホート 2) の結果の比較において、安全性プロファイルに明らかな違いは認められず、さらに、日本人集団の結果についても全体集団と明らかに異なる傾向は認められていないことを確認した。

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、本薬顆粒剤の使用にあたっては、既承認の本薬カプセル剤使用時と同様に、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、重篤な皮膚障害及び骨成長の異常に特に注意を要するが、当該事象も含め、本薬カプセル剤と同様の安全対策の下で使用されることで、日本人小児 NF1 患者における本薬顆粒剤の安全性は許容可能と判断する。

D1346C00004 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、骨成長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 本薬顆粒剤投与時の心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連、眼障害関連及び骨成長関連の有害事象について

機構は、D1346C00004 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、本薬カプセル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、眼障害関連及び骨成長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²⁶⁾、肝機能障害関連²⁷⁾、筋障害関連²⁸⁾、眼障害関連²⁹⁾及び骨成長関連³⁰⁾の有害事象のうち、D1346C00004 試験又は小児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 のとおりであり、このうち、D1346C00004 試験において発現した CTCAE Grade3 以上の有害事象は、コホート 1 の 1 例に認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみであった。

D1346C00004 試験で発現した有害事象及び小児患者併合解析の結果から、本薬顆粒剤使用時において、本薬カプセル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、本薬カプセル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。

26) 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」

27) 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」

28) 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」

29) 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のみ)

30) MedDRA PT 「骨幹端異形成症」、「多発性骨端骨異形成症」、「関節痛」、「関節硬直」、「関節過伸展」、「歩行障害」及び「低身長」

表 14 小児 NF1 患者を対象とした本薬顆粒剤又は本薬カプセル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、眼障害関連及び骨成長関連の有害事象の発現状況

	D1346C00004 試験				小児患者併合集団 (本薬カプセル剤)
	コホート 1 (4 歳以上 7 歳 未満)	コホート 2 (1 歳以上 4 歳 未満)	日本人コホート (1 歳以上 7 歳 未満)	試験全体	
評価例数	15	17	4	36	126
心血管系	0	1 (5.9)	0	1 (2.8)	40 (31.7)
駆出率減少	0	0	0	0	26 (20.6)
末梢性浮腫	0	1 (5.9)	0	1 (2.8)	17 (13.5)
肝機能障害関連	2 (13.3)	2 (11.8)	0	4 (11.1)	52 (41.3)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6)	36 (28.6)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	2 (13.3)	2 (11.8)	0	4 (11.1)	46 (36.5)
筋障害関連	5 (33.3)	5 (29.4)	1 (25.0)	11 (30.6)	73 (57.9)
急性腎障害	0	0	0	0	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	5 (33.3)	5 (29.4)	1 (25.0)	11 (30.6)	68 (54.0)
筋力低下	0	0	0	0	4 (3.2)
筋骨格痛	0	0	0	0	3 (2.4)
筋肉痛	0	0	0	0	9 (7.1)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.8)
眼障害関連	1 (6.7)	1 (5.9)	0	2 (5.6)	14 (11.1)
羞明	0	1 (5.9)	0	1 (2.8)	3 (2.4)
網膜裂孔	0	0	0	0	2 (1.6)
霧視	1 (6.7)	0	0	1 (2.8)	11 (8.7)
骨成長関連	0	0	0	0	17 (13.5)
関節痛	0	0	0	0	16 (12.7)
歩行障害	0	0	0	0	1 (0.8)

発現例数（発現割合（％））

機構は、心血管系、肝機能障害関連、筋障害関連、眼障害関連及び骨成長関連の有害事象について、D1346C00004 試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬顆粒剤投与時に新たな懸念となるリスクは認められていないことから、既承認の本薬カプセル剤使用時と同様の安全対策の下で、本薬顆粒剤投与時の安全性は管理可能と判断する。

7.R.3.3 本薬顆粒剤投与時の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）、本薬顆粒剤投与時の悪性腫瘍³¹⁾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。

D1346C00004 試験では、悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

本薬カプセル剤を用いた小児患者対象の臨床試験である、海外第 57 試験、国内 13 試験及び海外第 1 相試験（D1346C00011 試験）において、悪性腫瘍に関連する有害事象は、腫瘍疼痛 9 件、皮膚乳頭腫 6 件、神経膠腫、神経線維肉腫及び異形成母斑が各 1 件認められた。このうち、悪性腫瘍である神経膠腫及び神経線維肉腫については、神経膠腫は ■ 歳で登録された患者の初回投与 1187 日後に、神経線維肉腫は 1 ■ 歳で登録された患者の初回投与 376 日後に認められ、いずれの事象も治験責任医師により本薬との因果関係は「おそくなし」と判定された。

31) 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

なお、海外第 57 試験第Ⅱ相パートのデータカットオフ後に神経線維肉腫 2 件が報告されている。これらは、最後に記録された治験薬投与日から 30 日超に発現した事象であり、いずれも本薬との因果関係は「おそくなし」と判定されている。

また、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）及び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）における結果から、本薬カプセル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。

本薬カプセル剤を用いた臨床試験及び国内外における本薬カプセル剤市販後の安全性情報において、本薬カプセル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薬投与時に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薬顆粒剤及び本薬カプセル剤の投与例数や投与期間には限りがあることから、本薬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 本薬顆粒剤の臨床的位置付けについて

機構は、本薬顆粒剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

NF1 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 年に本薬カプセル剤が承認されているが、本薬カプセル剤は長径：約 14 mm、短径：約 5 mm のカプセル剤（4 号カプセル）であり、特に低年齢の小児 NF1 患者において本薬カプセル剤を服用することができない場合がある。しかしながら、製剤設計及び品質上の理由から、本薬カプセル剤の内容物の取出し又は分割は困難であり、本薬カプセル剤の服用ができない、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する NF1 患者においては治療選択肢がない。

本薬顆粒剤は、本薬カプセル剤の服用が困難な小児患者に対する治療選択肢として開発された製剤であり、小児患者が服用しやすいよう、カプセル型容器の内容物（本薬顆粒）を柔らかい食物等の投与媒体に混ぜ合わせて服用できるよう設計されている。症候性かつ外科的切除困難な PN を有する 1 歳以上 7 歳未満の小児 NF1 患者を対象として実施した D1346C00004 試験において、本薬顆粒剤の一定の有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。以上より、本薬顆粒剤は、症候性かつ外科的切除困難な PN を有し、本薬カプセル剤の服用が困難な小児 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る。

本薬顆粒剤は、本薬カプセル剤の服用が困難な患者に対する投与製剤である旨を添付文書等で情報提供する予定であり、本薬カプセル剤の服用が困難な患者に対する治療選択肢という点以外は、小児 NF1 患者の PN 治療における本薬カプセル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

ことから、現在小児 NF1 患者に対する使用にあたって本薬カプセル剤で実施中の添付文書等での注意喚起及び安全対策を、本薬顆粒剤でも引き続き実施する予定である。また、本薬顆粒剤投与時にはカプセル型容器を開封して内容物（本薬顆粒）を服用する等、本薬顆粒剤の投与方法についても添付文書及び資材等で情報提供する予定である。

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、本薬顆粒剤は、症候性かつ外科的切除困難な PN を有し、本薬カプセル剤の服用が困難な小児 NF1 患者に対する、新たな治療選択肢の一つになり得る。本薬顆粒剤の投与にあたって、添付文書及び資材等において、本薬カプセル剤の服用が困難な患者への投与を考慮する旨を注意喚起するとともに、本薬顆粒剤の投与方法について情報提供することは妥当である。また、本薬顆粒剤と本薬カプセル剤の生物学的同等性は示されておらず、本薬顆粒剤と本薬カプセル剤の切替えを行う場合には、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起することが適切と考える。

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³²⁾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。本薬顆粒剤は、本薬カプセル剤の服用が困難な患者に対する選択肢という点以外は、小児 NF1 治療における本薬カプセル剤の位置付けと同様の臨床的位置付けで使用されると想定される。したがって、本薬顆粒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、本薬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、本薬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本薬カプセル剤の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

7.R.5.1 本薬顆粒剤の用法・用量について

申請者は、本薬顆粒剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本申請での本薬顆粒剤の用法・用量は、本薬顆粒剤を用いた D1346C00004 試験の用法・用量に基づき設定した。D1346C00004 試験の用法・用量は、小児患者を対象に本薬カプセル剤の有効性及び安全性を検討した海外第 57 試験成績を参考に、本薬カプセル剤投与時と同程度の曝露量（AUC）が得られるよう、海外 57 試験の用法・用量と同様に、体表面積あたり 25 mg/m²を 1 日 2 回（最大 50 mg 1 日 2 回）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薬顆粒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。

32) 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）

D1346C00004 試験の結果、症候性かつ外科的切除困難な PN を有する小児 NF1 患者を対象に、本薬顆粒剤の有効性は認められ（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

以上より、申請用法・用量は、本薬カプセル剤と同様に、体表面積あたり 25 mg/m² を 1 日 2 回（最大 50 mg 1 日 2 回）経口投与することとした上で、患者の状態により適宜減量可能と設定することが適切と考えた。なお、D1346C00004 試験において有害事象による減量の規定に従い治験薬を減量した被験者は認められなかったものの、本薬カプセル剤投与時と同様に、本薬顆粒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薬顆粒剤の投与を継続することが望ましく、既承認の本薬カプセル剤使用時と同様に、本薬顆粒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。したがって本薬カプセル剤使用時と同様に、添付文書において臨床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予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬顆粒剤を用いた D1346C00004 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、本薬顆粒剤の用法・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。また、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.5.2 本薬カプセル剤の用法・用量について

申請者は、本薬カプセル剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

6.R.1 項での議論のとおり、実施された D1346C00015 試験及び NF1 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D134BC00001 試験）の結果等を踏まえ、申請用法・用量は、空腹時投与規定を削除した、体表面積あたり 25 mg/m² を 1 日 2 回（最大 50 mg 1 日 2 回）経口投与することと設定することが適切と考えた。

機構は、6.R.1 項での検討を踏まえ、本薬カプセル剤の用法・用量を申請のとおりとすることは妥当と判断する。

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 項及び 6.R.1 項のとおり、既承認である小児 NF1 患者に対する本薬カプセル剤使用時と同様に、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、重篤な皮膚障害及び骨成長の異常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、顆粒剤及びカプセル剤の食事規定なしでの投与時において、既承認である小児患者でのカプセル剤使用時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 NF1 患者に対する顆粒剤投与時及び食事規定なしでのカプセル剤投与時の安全性等は、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 項及び 6.R.1 項における検討のとおり、既承認の小児患者に対するカプセル剤使用時と同様に、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、重篤な皮膚障害及び骨成長の異常には注意を要するものの、現時点で得られている臨床試験成績等からは、本薬顆粒剤及びカプセル剤の食事規定なしでの投与時において、既承認の小児患者に対する本薬カプセル剤使用時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 NF1 患者に対する本薬顆粒剤及び本薬カプセル剤の食事規定なしでの投与時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、CTD 5.3.5.2）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、PN を有する NF1 患者に対する、本薬顆粒剤投与時及び本薬カプセル剤の食事規定なしでの投与時における有効性は示され、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。本薬顆粒剤及び本薬カプセル剤は、NF1 患者における PN の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 18 日

申請品目

[販 売 名] ①コセルゴ顆粒 5 mg、②同顆粒 7.5 mg、③同カプセル 10 mg、④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 26 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) に記載した本薬顆粒剤及び本薬カプセル剤の用法・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 本薬顆粒剤の有効性、安全性及び臨床的位置付けについて

本薬顆粒剤の有効性、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、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床データパッケージについて」、「7.R.2 本薬顆粒剤の有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 本薬顆粒剤の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。

- 本薬カプセル剤の服用が困難な低年齢の小児患者が存在し、医療現場において本薬顆粒剤の開発が期待されていること等を考慮すると、D1346C00004 試験において、データカットオフ時点までの各治験実施施設の標準的方法による治験責任医師の PN 評価に基づき、本薬顆粒剤の有効性を評価したことはやむを得ないとの機構の判断は妥当であり、D1346C00004 試験における治験責任医師の PN 評価結果から、本薬顆粒剤の有効性は示されたと判断できる。本薬顆粒剤において得られた有効性及び安全性の結果を踏まえると、本薬顆粒剤を医療現場に提供する意義はある。
- 本薬顆粒剤投与時の安全性について、既承認の小児患者における本薬カプセル剤投与時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おらず、小児患者に対して現在添付文書等で実施中の注意喚起及び安全対策の遵守の下で本薬顆粒剤が使用されることを前提に、本薬顆粒剤の安全性は許容可能との機構の判断は妥当である。
- 本薬顆粒剤は、カプセル型容器を開封し、容器内の顆粒を柔らかい食物等の投与媒体に混ぜ合わせて服用する製剤であり、投与方法に注意が必要と考えられることから、添付文書、患者・保護者及

び医療従事者向けの情報提供資材、並びにボトル容器のラベルにおける情報提供や、医薬情報担当者（MR）による医療機関への情報提供等を通して、投与方法について十分に注意喚起及び情報提供することは重要であり、現在予定されている注意喚起及び情報提供の内容についても問題ない。

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、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 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 15 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 16 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（本薬顆粒剤）	- 市販直後調査による情報提供（本薬顆粒剤） - 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]

①②

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。

③④

通常、~~小児には~~³³⁾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

33) 令和 6 年 12 月 13 日に用法・用量に係る製造販売承認事項一部変更承認申請として申請されている（令和 7 年 7 月 18 日付け「コセルゴカプセル 10 mg 他」審査報告書参照）。

[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
CI	Confidence interval	信頼区間
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
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
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
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）
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
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
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
海外 57 試験	—	D1532C00057 試験（海外第 I/II 相試験、コセルゴ初回承認時資料 CTD 5.3.5.2.3 及び参考 CTD 5.3.5.2.2）
国内 13 試験	—	D1346C00013 試験（国内第 I 相試験、コセルゴ初回承認時資料 CTD 5.3.5.2.1）

本薬	—	セルメチニブ硫酸塩
本薬カプセル剤	—	コセルゴカプセル 10 mg、同カプセル 25 mg
本薬顆粒剤	—	コセルゴ顆粒 5 mg、同顆粒 7.5 mg