

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-179
	成分名 (一般名)	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
	販売名	メキニスト錠 2mg, 0.5mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	再発した低悪型度漿液性卵巣癌または腹膜癌
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	再発した低悪性度漿液性卵巣癌または腹膜癌に対しては、 トラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与 する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	約 年間 60 人 <推定方法> 上皮性卵巣癌の約 5%が低悪性度漿液性癌と報告されている（Cancer 2012; 118: 3087–94.）。卵巣癌の罹患数は、2019年のデータ（国立がん研究センターがん情報サービス「癌統計」）で、13049 例であり、上皮性卵巣癌の割合を 90%とすると、12049 例となる。そのうちの 5%が低悪性度漿液性癌と考えると、年間約 602 例の罹患数となる。約 10%が再発例とすると、推定適応患者数は、約 60 例となる。
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 〔 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 〕 ☒ 現在開発していない 〔 ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし 〕 （特記事項等）
企業としての開発の意思	☐ あり ☒ なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 現在のところ、国内外で低悪性度漿液性卵巣癌または腹膜癌を対象とするトラメチニブの有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験の計画は予定していない。本邦における再発例の低悪性度漿液性癌の患者数は年間約 60 例と推定されており、国内で当該希少がん患者を対象とした臨床試験を実施することは、実施可能性の観点から極めて困難であるとする。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 対象疾患は悪性腫瘍であり、低悪性度腫瘍ではあるが、再発すると治癒は困難となり死亡に至る。 2. 医療上の有用性 ☒ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☐ エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 漿液性卵巣癌に対する効能を有する医薬品は承認されていない。卵巣癌として、多くの化学療法剤が承認されているが、化学療法では奏効が難しい癌であり、有効な治療法が存在しない。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	要望書の記載に対する補足等なし		
	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
英国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての <u>み</u> 、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。）	要望書の記載に対する補足等なし □米国 □英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	

		所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

要望書の記載に対する補足等なし

<海外における臨床試験等>

要望書の記載に対し下線部を変更

3) Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet 2022; 399: 541–53

再発低悪性度漿液性卵巣癌患者におけるトラメチニブと標準治療とを比較

(GOG 281/LOGS) した国際共同ランダム化非盲検多施設共同第 2/3 相試験.
要旨

背景： 卵巣および腹膜の低悪性度漿液性癌は、MAPK 経路の異常によって特徴付けられ、高悪性度漿液性癌に比べて化学療法に対する感受性が低いことが

特徴である。この研究では、MEK 阻害剤であるトラメチニブと医師が選択する標準治療との比較を行った。

方法： この国際共同ランダム化非盲検多施設共同第 2/3 相試験は、米国と英国の 84 病院で行われた。対象は、18 歳以上の再発した低悪性度漿液性卵巣癌または腹膜癌で、Response(奏効率)で定義される測定可能な病変を有する患者。

Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 により定義された測定可能な病変を有し、少なくとも 1 回の白金製剤ベースの治療を受けている。白金製剤をベースとしたレジメン（ただし、標準治療薬 5 剤すべてではない）を少なくとも 1 回受けており、かつ、過去に受けた以上（レジメンの回数に制限はない）受けている患者としたこと。漿液性境界型腫瘍、または低悪性度漿液性癌および高悪性度漿液性癌の両方を含む腫瘍を有する患者は除外された。対象患者をランダムに、トラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回経口投与する群と、5 つの標準治療オプションのうち 1 つ（標準治療群）に割り付けた（1 : 1）た。標準治療群の 5 つの選択肢とは、パクリタキセル 80mg/m²を 28 日間サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目に静注脈内投与、ペグ化リポソーマルドキソルビシン 40-50mg/m²を 4 週間に 1 回静脈内投与、トポテカン 4mg/m²（体表面積）を 28 日間サイクルの 1 日目と 8 日目、15 日目に静脈内投与、28 日サイクル、レトロゾール 2-5mg を 1 日 1 回経口投与、またはタモキシフェン 20mg を 1 日 2 回経口投与するものであった。ランダム化は、地域（米国または英国）、前レジメン回数（1、2、3 回以上）、パフォーマンスステータス（0 または 1）、計画されている標準レジメンで層別化された。主要評価項目は、治験責任医師が評価した intention-to-treat 集団においてベースライン時、8 週間に 1 回、15 ヶ月間、その後 8 週間 3 か月に 1 回の画像診断により治験責任医師が評価された無増悪生存期間であった。15 ヶ月間、その後は 3 ヶ月に 1 回、intention to treat 集団で評価した。本試験は ClinicalTrials.gov に登録された（NCT02101788）。

結果： 2014 年 2 月 27 日から 2018 年 4 月 10 日の間に、260 名の患者さんが登録され、トラメチニブ群（n=130）と標準治療群（n=130）にランダムに割り付けられた。一次主要解析では、217 件の無増悪生存期間イベント（トラメチニブ群 101 例[78%]、標準治療群 116 例[89%]）が発生しました。トラメチニブ群の無増悪生存期間中央値は 13.0 カ月（95%CI 9.9-15.0）であったのに対し、標準治療群では 7.2 カ月（95%CI 5.6-9.9）であった（ハザード比 0.48 [95%CI 0.36-0.64]、p<0-0001）。全生存期間中央値は、追跡不十分のデータであるが、トラメチニブ群 37.6 カ月、標準治療群 29.2 カ月（ハザード比 0.76 [95%CI 0.51-1.12]、p<0-056）と、トラメチニブ群に良好な成績であった。

グレード 3 または 4 の有害事象で最も頻度が高かったのは、トラメチニブ群で、発疹（128 例中 17 例 [13%]）、貧血（16 例 [13%]）、高血圧（15 例 [12%]）、下痢（13 例 [10%]）、吐き気（12 [9%]）、疲労（10 [8%]）が主な有害事象であった。標準治療群で最も頻度の高かったグレード 3 または 4 の有害事象は、腹痛（22 [17%]）、吐き気（14 [11%]）、貧血（12 [10%]）および嘔吐（10 [8%]）

であった。治療関連死はなかった。

解釈： トラメチニブは、再発低悪性度漿液性癌患者に対する新しい標準治療の選択肢となる。

＜日本における臨床試験等※＞

要望書の記載に対する補足等なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

要望書の記載に対する補足等なし

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

要望書の記載に対する補足等なし

＜日本における教科書等＞

要望書の記載に対する補足等なし

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

要望書の記載に対する補足等なし

＜日本におけるガイドライン等＞

要望書の記載に対する補足等なし

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

要望書の記載に対する補足等なし

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

卵巣及び腹膜の低悪性度漿液性癌は、希少癌の一つであり、MAPK 経路の異常が主な病因の一つと考えられている⁽¹⁾。これまで、低悪性度漿液性卵巣癌に対しては、大規模なランダム化比較試験は行われておらず、進行・再発した低悪性度漿液性腺癌に対しては、一般臨床では、化学療法やホルモン療法等が行われることが多いが、大規模なランダム化比較試験で有効性が証明されたものではなく、小規模な観察研究レベルのエビデンスしかなく、低悪性度漿液性腺癌に関しては、標準治療が確立されたとは言えない状況であった。

今回、米国の GOG グループ（婦人科腫瘍臨床試験研究グループ）によって

行われた低悪性度漿液性卵巣癌または腹膜癌を対象にした **MEK** 阻害剤であるトラメチニブと、標準治療群（従来の化学療法、ホルモン療法）とのランダム化比較試験（**GOG281** 試験）⁽²⁾において、無増悪生存期間を有意に延長させた結果は非常に重要な所見であり、低悪性度漿液性卵巣癌に対して、新たな標準治療が確立されたといつてよい結果である。

トラメチニブは、本邦では **BRAF** 変異陽性の悪性黒色腫、進行再発非小細胞肺癌で適用（ダブラフェニブとの併用）になっている。**GOG281** 試験は、**BRAF・KRAS・NRAS** 変異のある患者は、変異のない患者と比較して、奏効率が高かった（変異あり：50% vs. 9.1%, 変異なし：8.3% vs. 7.1%）が、有意差はなかった（ $p=0.11$ ）。また、主要評価項目である無増悪生存期間でも、有意なバイオマーカーとはならなかった（ $p=0.72$, test for interaction）ことから、本薬剤を、**BRAF** 陽性患者に限定して適応とする妥当性はないと考えてよいと思われる。**NCCN** ガイドラインでも、**BRAF** 陽性に限定していない。米国では、**BRAF** 陽性固形腫瘍の患者には、トラメチニブ、ダブラフェニブ併用療法が **FDA** で承認されている（日本では未承認、審査中）。

以上より、国内において、低悪性度漿液性卵巣癌に対する効能を有した医薬品は承認されておらず、他の治療選択肢がないことから、効能・効果として、トラメチニブを「再発低悪性度漿液性卵巣癌または腹膜癌」とすることは妥当と考える。

<要望用法・用量について>

GOG281 試験では、トラメチニブを1日1回 **2mg** を経口投与した。

国内の添付文書においても、トラメチニブ1日1回 **2mg** を経口投与するとされており、用法・用量として「トラメチニブとして **2mg** を1日1回、経口投与」とすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

再発低悪性度漿液性卵巣癌、腹膜癌に対して有用性が認められており、治療選択肢の一つとして位置づけられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

特になし

5. 備考

特になし

6. 参考文献一覧

要望書の記載に対する補足等なし