

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 公益社団法人日本臨床腫瘍学会、公益社団法人 日本婦人科腫瘍学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 卵巣がん体験者の会スマイリー) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	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
	会社名	ノバルティス株式会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人に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) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性の推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 年間 50 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、2018 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、11744 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 587 例の罹患数となる。約 10%が再発例とすると、推定適応数は、約 50 例となる。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能・効果：BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫、BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 用法・用量：ダブラフェニブとの併用において、通常、成人に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。ただし、術後補助療法の場合には、投与期間は 12 ヶ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
<p>「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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等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 <input type="checkbox"/> ウ 欧米等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 <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>卵巣漿液性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、化学療法には奏効が難しい癌であり、有効な治療法が存在しない。</p>

追加のエビデンス （使用実態調査を含む）収集への協力	<p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> 可 <input checked="" type="checkbox"/> 不可 </p> <p style="text-align: center;"> （必ずいずれかをチェックする。） </p> 稀少疾患であること、また、薬価が高いので、自費診療としても投与が困難である。
備 考	（空欄）

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。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）		
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			

	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		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み、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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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	NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発した低異型度漿液性卵巣癌、卵管癌、腹膜癌
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	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。
		ガイドラインの根拠論文	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
		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 (または効能・効果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>

- 1) Pubmedにて、low-grade serous ovarian cancer AND randomized controlled trial で検索した。その結果、GOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. J Clin Oncol. 2020;38(32):3753-3762.と、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 の2試験が見つかった。Binimetinib に関しては、化学療法と比較して、主評価項目ある無増悪生存期間の向上は認められなかった。GOG281 試験に関しては、下記に記載した。
- 2) NCCN ガイドラインを調査し、要望内容に関わる公表文献を再確認した。

<海外における臨床試験等>

- 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、過去に受けたレジメンの回数に制限がないこと。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（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、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 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）、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ベースライン時、8週間に1回、15ヶ月間、その後8週間に1回の画像診断により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*>

1) 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

1)

総説は、1報が報告されており、MEK 阻害剤のトラメチニブは、新たな選択肢の一つとなると記載がある。

Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options. Cancer Treat Rev. 2023 Jan;112:102497. doi: 10.1016

2) 1報のメタアナリシス Cancer Treat Rev. 2022 Nov;110:102458.の報告がある。低悪性度漿液性卵巣癌に対する4つMEK阻害剤の臨床試験のメタアナリシスであり、この報告では、無増悪生存期間（PFS）の改善は認められなかったとの記載があるが、トラメチニブを使用した論文は、Lancet 2022;399(10324):541-553.の1報のみ（上記記載）であり、他の3報は、

Selumetinib (phase II trial), Pimasertib (phase II trial), Binimetinib (phase III trial)とトラメチニブでない MEK 阻害剤のデータであるので、このメタアナリシスで、トラメチニブの有用性が否定されたわけではないと考えられる。

(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>

1) なし

<日本における教科書等>

1) 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>

1) NCCN ガイドライン version 4.2022

再発低悪性度漿液性腺癌に対して、トラメチニブが選択肢となることの記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

1) 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

1) 希少疾患であり、また、薬剤が高価であり自費診療での投与が困難であることから、本邦における使用実態はないと思われる

(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>

卵巣およ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など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ってよい結果である。

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、治験中）。

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>

1) 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

1) 診療施設が限定されると考えられるため、効果および安全性情報を一定期間、使用実態調査を行うことで、有効性、安全性を把握することにつながると考えられる。また、承認取得に必要な臨床試験の実施に関しては、希少疾患であり、本邦において、全国規模での臨床試験に関して、新たな臨床試験を計画・遂行することは困難と思われる。今後は、国際共同臨床試験などで、本疾患に関しては、エビデンスを構築することが望ましいと考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

1 T, et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. J Pathol. 2021;253(1):41-54.

2. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, Paul J, Carty K, Rodgers W, et al. 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(10324):541-53.