

審査報告書

令和8年1月9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] メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg
[一般名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和7年9月4日
[剤形・含量] 1錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg 又は 2.254 mg (トラメチニブとして 0.5 mg 又は 2 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 「薬事審議会における事前評価について」(令和7年7月24日付け医薬薬審発0724第4号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号) に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、令和7年7月24日開催の薬事審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌）」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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]

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

標準的な治療が困難な ***BRAF*** 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

<悪性黒色腫>

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カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

<非小細胞肺癌、有毛細胞白血病>

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。なお、患者の状態により適宜減量する。

<固形腫瘍、低悪性度神経膠腫>

ダブラフェニブとの併用において、通常、トラメチニブとして以下の用量を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。

- 成人には、2mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg

<低異型度漿液性卵巣癌>

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。

(下線部追加)

[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

令和8年1月9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] メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2 mg

[一般名] トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

[申請者] ノバルティスファーマ株式会社

[申請年月日] 令和7年9月4日

[剤形・含量] 1錠中にトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg 又は 2.254 mg (トラメチニブとして 0.5 mg 又は 2 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・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

標準的な治療が困難な ***BRAF*** 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍 (結腸・直腸癌を除く)

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する小児低悪性度神経膠腫

がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<悪性黒色腫>

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 2 mg 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 カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

<非小細胞肺癌、有毛細胞白血病>

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 2 mg 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。

<固形腫瘍、低悪性度神経膠腫>

ダブラフェニブとの併用において、通常、トラメチニブとして以下の用量を 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。

- 成人には、2 mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg

<低異型度漿液性卵巣癌>

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。

(下線部追加)

[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. 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	4
3. 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	5
4. 総合評価	5

[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、日本たばこ産業株式会社により創製された低分子化合物であり、MEK1 及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本薬は、欧米等 6 カ国（米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリア）において、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対して承認されていないものの、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.3.2024）、ESGO-ESMO-ESP ガイドライン（2024 年版）等）において、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する治療選択肢の一つとして記載されている。

本邦では、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する本薬の開発はこれまでに行われていない。なお、本薬は、①2016 年 3 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」、②2018 年 3 月に「*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」、③2023 年 11 月に「標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」、④2024 年 9 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」を効能・効果として承認され、2018 年 7 月に上記①の効能・効果が「*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に変更されている。また、本薬のドライシロップ剤（メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg）が、2024 年 9 月に①「標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」、②「*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」を効能・効果として承認されている。

以上の状況を踏まえて、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及び卵巣がん体験者の会スマイリーから、本薬のがん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌の効能・効果の追加に係る要望が提出された。令和 7 年 7 月 4 日に開催された検討会議において、以下の①及び②の内容から、本薬は再審査期間中であるものの、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する追加の臨床試験を実施することなく、検討会議で評価を行った時点のエビデンスに基づき承認申請可能と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められた。なお、検討会議において、本薬は再審査期間中であることから、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する承認取得後は、本薬の投与時に特に注意を要する有害事象¹⁾を情報提供した上で、通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報を収集し、これまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策が確実に実施されることが適切と判断されている。

- ① 国内外の臨床試験成績、国際的な診療ガイドライン及び教科書の記載内容等を考慮すると、*BRAF*、*KRAS*、*NRAS* 等の遺伝子変異の有無によらず、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌（腹膜癌及び卵管癌を含む）に対する本薬の有効性は期待できると考えること
- ② 国内外の臨床試験成績より、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する本薬投与について、新たな安全性の懸念は認められなかったことを考慮すると、がん化学療法に精通した医師により、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する本薬投与は忍容可能と考えること

¹⁾ 心臓障害、眼障害、肝機能障害、横紋筋融解症、発熱、好中球減少症・白血球減少症、深部静脈血栓症及び肺塞栓症、間質性肺疾患、脳血管障害（脳出血、脳卒中等）並びに腎機能障害（波線：公知申請の該当性報告書の取纏め後に、本薬の医薬品安全性リスク計画における安全性検討事項に追加された）

上記の公知申請の該当性報告書に基づき、令和7年7月24日に開催された薬事審議会医薬品第二部会にて、本薬のがん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量で、本薬の一変申請を行うことは可能と判断された。

本一変申請は、「薬事審議会における事前評価について」²⁾及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」(令和4年11月29日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び医薬安全対策課事務連絡)に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号)に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 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

本一変申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書(案)及び製造販売後の留意点について、さらに追記・修正すべき点の検討を行った。

2.R.1 添付文書(案)について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌	• 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、公知申請の該当性報告書に、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(GOG281/LOGS試験)において、少なくとも1つの白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に再発又は進行が認められた低異型度漿液性卵巣癌患者が対象とされた旨が記載されていることを考慮し、本一変申請に係る本薬の効能・効果を申請どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌	• 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。 • 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

²⁾ 令和7年7月24日付け医薬審発0724第4号

以上より、機構は、上記のように効能・効果に関連する注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

2.R.2 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌に対する本薬投与の安全性について、既承認の効能・効果での安全性プロファイルと比較して、本一変申請において新たに注意すべき事象はなく、国内外の臨床試験成績等の内容を熟知し、がん化学療法に精通した医師により適切な対応がなされるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、承認取得後直ちに製造販売後調査等を実施する必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が認められた場合には、遅滞なく適切な製造販売後調査等を実施することで差し支えないと判断した。

3. 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

本一変申請については、「薬事審議会における事前評価について」²⁾に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和7年7月24日開催の薬事審議会医薬品第二部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬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、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記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、本薬の再審査期間は残余期間（令和8年3月27日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

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

標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）

BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病

BRAF 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌

[用法・用量]（下線部追加）

<悪性黒色腫>

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カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

<非小細胞肺癌、有毛細胞白血病>

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。なお、患者の状態により適宜減量する。

<固形腫瘍、低悪性度神経膠腫>

ダブラフェニブとの併用において、通常、トラメチニブとして以下の用量を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。

- 成人には、2 mg
- 小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26 kg 以上 38 kg 未満	38 kg 以上 51 kg 未満	51 kg 以上
投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg

<低異型度漿液性卵巣癌>

通常、成人にはトラメチニブとして2 mg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。

[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。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・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。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

- ~~1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。~~

<悪性黒色腫>

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

<非小細胞肺癌>

3. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
4. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
5. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<固形腫瘍>

6. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7. 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。
8. 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
9. 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
10. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
 <有毛細胞白血病>
11. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
12. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
 <低悪性度神経膠腫>
13. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
14. 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
15. 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。
16. 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。
 <低異型度漿液性卵巣癌>
17. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
18. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

<効能共通>

1. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
2. 本剤投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、ダブラフェニブとの併用において、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE ^{注1)} による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

錠の場合

用量調節の目安（成人）

用量調節段階 ^{注2)}	投与量（1日1回）
通常投与量	2 mg
1段階減量	1.5 mg
2段階減量	1 mg
3段階減量	投与中止

注2) 適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

用量調節の目安（小児）

用量調節段階 ^{注2)}	投与量（1日1回）		
通常投与量	1 mg	1.5 mg	2 mg
1段階減量	0.5 mg	1 mg	1.5 mg
2段階減量	投与中止	0.5 mg	1 mg
3段階減量	—	投与中止	投与中止

- 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても4週間以内に発熱がGrade 1以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。
- 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg を投与する際には 0.5 mg 錠を使用しないこと。

<固形腫瘍、低悪性度神経膠腫>

- 8 kg 未満の小児患者における有効性及び安全性は確立していない。
- 錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は示されていない。錠と小児用ドライシロップの切替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察すること。

<低異型度漿液性卵巣癌>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	
ESGO	European Society of Gynecological Oncology	
ESGO-ESMO-ESP ガイドライン	ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease	
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESP	European Society of Pathology	
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer	
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議		医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性 報告書		「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付和物（再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌）」
本薬		トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物