

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る一部負担金※2」)	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他 (事務的対応等)		
							審査担当構成員(敬称略)				総評	事前評価		総評	
							主担当	副担当	副担当	技術委員					担当構成員 (敬称略)
145	初発膠芽腫に対する テモゾロミド併用放射線初期治療後の メトホルミン併用テモゾロミド維持療法	初発膠芽腫	・メトグルコ錠 (大日本住友製薬株式会社)	国立がん研究センター中央病院 (国家戦略特区)	2万3千円 (薬剤は研究費にて購入するため患者負担はなし)	64万7千円	27万7千円	上村	伊藤 (陽)	佐藤	村垣	適	新井	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B111）

評価委員 主担当：上村
 副担当：佐藤 副担当：伊藤（陽） 技術専門委員：村垣

先進医療の名称	初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法
申請医療機関の名称	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>現在の膠芽腫に対する標準治療は、腫瘍摘出術後のテモゾロミド併用放射線治療及びテモゾロミド維持療法であるが、最新の治療法をもってしても未だ予後不良な疾患で、新たな治療法の開発が必要とされている。</p> <p>がん幹細胞は非がん幹細胞と比較して放射線及び化学療法に耐性であり、腫瘍再発の原因となる可能性が考えられている。したがって、腫瘍再発を防ぐためには、がん幹細胞を標的とした治療の開発が重要と考えられるが、申請者らは2型糖尿病治療薬のメトホルミンが膠芽腫の腫瘍内に少数含まれるがん幹細胞を標的とする可能性に着目した。</p> <p>本試験は、初発膠芽腫に対する国内標準治療であるテモゾロミド維持療法にメトホルミンを追加することにより、再発までの期間が延長するかどうかを検討する探索的試験である。初発膠芽腫に対する開頭腫瘍摘出術後の初期治療であるテモゾロミド併用放射線治療終了後のテモゾロミド維持治療に、メトホルミンを併用する。メトホルミン併用テモゾロミド維持治療を6コース施行後、メトホルミン単独治療をメトホルミン事前投与開始日から365日目まで投与する。Phase I 部分でメトホルミンの推奨用量を決定し、Phase II 部分ではPhase I で決定された推奨用量で症例数を重ね、安全性と有効性のデータを収集する。</p> <p>○主要評価項目：[Phase I 部分] 用量制限毒性（Dose limiting toxicity, DLT）発現割合／ [Phase II 部分] 12か月無増悪生存割合</p> <p>○副次評価項目：有害事象発現割合、6か月無増悪生存割合、12か月無増悪生存割合、12か月生存割合、全生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、プロトコール治療完遂割合</p> <p>○予定試験期間：試験開始から4年間 （登録期間：2年、追跡期間：最終症例プロトコール治療開始から1年、解析期間：1年）</p> <p>○目標症例数：[Phase I] 6例（最大12例）／ [Phase II] Phase I と合わせて22例</p>

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

メトホルミンの有効性を得るためには、少なくとも薬剤が標的である膠芽腫細胞に到達する必要がある。メルグルコ錠剤（大日本住友製薬）のインタビューフォームに記載されている 14C-メトホルミンの組織分布データ（ラット）によれば、メトホルミンの「脳中濃度は低かった」とある（下表）。すくなくとも脳内移行が良好な薬物とは言えないので、仮に血液脳関門（BBB）を通過するとしても、局在する膠芽腫細胞に到達できない可能性がある。

14C-メトホルミンの組織分布データ（ラット）

雄性ラットに ¹⁴C-メトホルミン塩酸塩 50mg/kg を単回経口投与したときの組織への分布は以下のとおりであった。
 経口投与後、ほとんどの組織内放射能濃度が投与後 2 時間に最高濃度を示した。投与後 2 時間においては消化管（胃、小腸、大腸）を除き、腎臓及び肝臓で高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の 4.9 倍及び 3.4 倍であった。次いで副腎、肺、心臓、骨髄及び皮膚の順に高く、血漿中濃度の 1.8~1.3 倍であった。その他の組織では血漿中濃度以下であり、特に脳中濃度は低かった。各組織からの放射能の消失は投与後 24 時間までは速やかであり、それ以降は 120 時間まで緩やかに低下した。残留性を示す組織は認められなかった。

組織/臓器	放射能濃度(µg eq./mL or g)				
	2h	6h	12h	24h	120h
心臓	6.798	5.448	2.413	0.252	0.016
肺	7.174	3.122	0.736	0.086	0.008
肝臓	14.658	2.965	0.575	0.068	0.008
腎臓	21.038	4.840	0.976	0.099	0.011
脾臓	2.636	1.717	0.785	0.216	0.001
精巣	1.276	0.865	0.360	0.080	0.001
副腎	7.514	6.259	3.857	0.862	0.013
甲状腺	2.883	3.116	2.357	0.839	0.025
眼球	1.423	0.735	0.441	0.134	0.002
脳	0.254	0.159	0.096	0.025	0.000
胃 (内容物を含む)	312.529	24.550	22.350	0.165	0.023
小腸 (内容物を含む)	543.586	58.251	9.544	0.373	0.137
大腸 (内容物を含む)	5.436	602.050	144.550	6.248	1.798
脂肪	2.853	0.770	0.192	0.051	0.001
筋肉	2.525	1.365	1.077	0.761	0.162
皮膚	5.556	2.001	0.742	0.160	0.030
骨	2.993	1.175	0.353	0.023	0.001
骨髄	6.135	3.051	0.870	0.124	0.003
血漿	4.258	0.947	0.135	0.027	0.003
血液	3.373	1.112	0.147	0.025	0.013

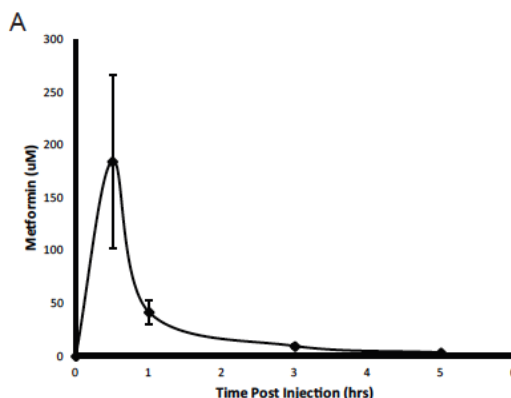
数値は 3 例の平均値を示す

メルグルコ錠剤（大日本住友製薬）インタビューフォームより引用

膠芽腫患者の治療においてどの程度のメトホルミンの曝露量が必要かは明らかでない。本提案を支持する先行研究として一連の基礎研究が引用されているが、*vitro* の系で使用されたメトホルミンの濃度は、1-50 mM である。そのような高濃度をメトホルミンの臨床で到達できる可能性は無い。

Vivo の系では、メトホルミン 500mg/kg (ip) が投与された脳腫瘍モデルマウスで生存期間が延長している。その際のメトホルミンの曝露量は不明であるので、先行研究から推定する必要がある。一般にヒト初回投与試験などで動物から人への薬物動態を外挿する際には、いわゆるヒト等価用量 (Human equivalent dose: HED) を体

表面積から換算される。申請者らは、メトホルミン 500mg/kd の HED は 45mg/kg 程度（体重 50 kg であれば 2,250 mg/day）付近と推定している。一方で、Dowling ら（2016）は、マウス腫瘍におけるメトホルミンの薬物動態と臨床治療への意味づけについて実測値を基に考察している。NOD / SCID マウスに対してメトホルミン 125 mg/kg を腹腔内投与後 0.5h あるいは 1h 後の平均血中薬物濃度は、それぞれ 184 μ M、42 μ M であった（下図）。



Dowling RJ ら（2015）より引用

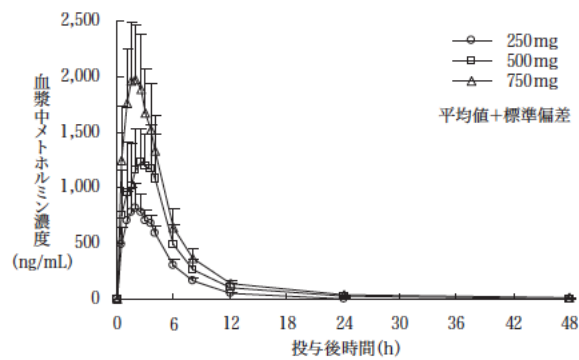
これは 500mg/kg を投与した時の血中濃度に線形な薬物動態を前提として換算すると 736 μ M、168 μ M に相当する。今回の提案は、安全性と忍容性が確認できれば、2250mg/日（750 mg t. i. d.）まで用量をあげることができるであろうが、仮に本試験において最高用量まで患者に投与できたとしてもそのような高い曝露量に到達する可能性は無い。

メトホルミンの濃度換算表
（メトホルミンの分子量を 165 として作成）

μ g/mL	mM	μ M	
8250	50	50000	vitro 実験での濃度
165	1	1000	vitro 実験での濃度
148.5	0.9	900	
132	0.8	800	
123.75	0.75	750	Vivo 実験での濃度（おおまかな推定*）

115.5	0.7	700	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
99	0.6	600	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
82.5	0.5	500	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
66	0.4	400	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
49.5	0.3	300	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
33	0.2	200	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
24.75	0.15	150	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
16.5	0.1	100	
14.85	0.09	90	
13.2	0.08	80	
11.55	0.07	70	
9.9	0.06	60	
8.25	0.05	50	
6.6	0.04	40	
4.95	0.03	30	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)
3.3	0.02	20	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)
1.65	0.01	10	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)
0.825	0.005	5	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)

* Dowling ら (2015) のデータから換算
** メトホルミンの臨床用量での薬物動態 (下図) から推定



投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

健康成人男性 単回投与時の薬物動態 (メトグルコ錠添付文書より)

以上、臨床用量のメトホルミンを投与したとしても、その薬物動態からみると、有効性を発揮できるような曝露量に到達しない可能性があり、先進医療として実施すべき技術なのか、その妥当性について検討すべきと考える。たしかに、いくつかの疫学研究において、メトホルミンの使用が、悪性腫瘍患者の生存率などを改善したという報告があり、悪性腫瘍患者を対象としたメトホルミンのRCTも複数のものが進行しているようだが、少なくとも有効性に関するデータは限られている。唯一試験が完了し、その結果が報告されているRCTとしては、Kordesら(2015)が進行性膵癌患者を対象に実施したプラセボ対象のフェーズ2試験があるが、メトホルミンの有効性は示されなかった事も含めて議論する必要がある。

文献

Dowling RJ, Lam S, Bassi C, Mouaaz S, Aman A, Kiyota T, Al-Awar R, Goodwin PJ, Stambolic V. Metformin Pharmacokinetics in Mouse Tumors: Implications for Human Therapy. *Cell Metab.* 2016 Apr 12;23(4):567-8.

Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, Punt CJ, Richel DJ, Wilmink JW. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):839-47.

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

現時点で得られている情報からは、有効な薬物濃度(そもそも最小有効量も不明)に達するかどうか不明であり、有効性が示されない可能性があります。

本研究を実施することが正当化されるかどうかですが、膠芽腫の治療成績を改善していく医学上の必要性が十分にあることが大前提で、少しでも可能性のあるオプションは探索/検証していくという方向性を先進医療という制度が支持できるかに限

ると思います。(現時点でのコンセンサスが不明ですので、不適としていますが、メトホルミン自体をアドオンすることは安全性の面では安心感がありますので、患者さんに対して有効性についての限界も十分に理解していただけるのであれば実施すること自体に大きな懸念はないかと思えます。)

【実施体制の評価】 評価者：村垣

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。) 既に承認薬とはいえ、メトホルミンを初発の初期治療から使用する、すなわちメトホルミンとテモゾロミドそして放射線照射という、3種治療を同時に行うことは first in human であり、初期治療中のモニタリングには特に注意すべきと考える。		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 補償に関して文言の意味の確認を行ったところ、一般的な健康被害と、未知の有害反応による死亡または後遺障害とに分かれ、前者に対しては保険診療を行う、後者に対してはそれに加えて補償金等が支払われる、とのことで、本件にある程度の副作用があることを考えると、許容可能であると判断した。説明同意文書の内容および手続き、相談体制についても適切である。		
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)		

【試験実施計画書等の評価】 評価者：伊藤(陽)

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 試験実施計画に問題はないと思います。	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	[Phase I] 6例（最大12例） [Phase II] Phase Iとあわせて22例	予定試験期間	試験開始から4年間 （登録期間：2年、追跡期間：最終症例プロトコール治療開始から1年、解析期間：1年）	
実施条件：膠芽腫の治療成績を改善していく医学上の必要性が高いことを踏まえ、成功確率が必ずしも高くない治療方法であっても少しでも可能性のあるオプションであれば探索/検証していくという考え方を先進医療制度として支持できるというコンセンサスが得られることが前提。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法

2020年12月15日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 科長 成田善孝

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. テモゾロミド維持療法が6か月(6クールで終了)はエビデンスのあるプロトコルである。一方で、国内日常臨床では12クールを投与することが多いことからプロトコル逸脱のリスクはある。また、説明同意文書p14の「11. 費用について」の9行目に、“次の7ヶ月以降はおよそ1万5000円…”とあるが、7クール以降もテモゾロミドを投与するものと誤解する可能性があり、修正が必要である。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。国際的に膠芽腫の標準治療はテモゾロミド(TMZ)6コースとされています。実際スペインで行われたGEINO試験では、TMZ6コース投与したあと、画像上Stable diseaseと判断された患者を2群に割り付け、TMZ休止群(TMZ計6回, n=79)とさらにTMZ6コースを追加する群(TMZ12回群, n=80)の比較が行われました。両群のmPFSはそれぞれ7.7、9.8か月で両群には差がみられず(logrank p=0.82)、TMZを7コース以上継続するメリットはないと結論されています(J Clin Oncol 2019, Volume 37, Issue 15_suppl)。また日本も参加した国際共同研究の初発膠芽腫に対するBevacizumabの上乗せ効果を見る、AVAglio試験(TMZ vs. TMZ+BEV)では、TMZの維持療法は6コースが採用されています。

これらの試験内容や結果から、本試験では、Phase I/IIの結果、Phase IIIに進むかどうかは、TMZ維持治療6コースのStupp試験と比較することとし、TMZの維持療法を6コースと規定しました。

***プロトコル49ページ

Phase I・Phase IIあわせての結果で本試験治療が有望と判断することは困難であるが、Stupp試験(テモゾロミド併用放射線初期治療終了後のテモゾロミド維持治療6コース)の12ヶ月の無増悪生存割合が27%であることから、テモゾロミド併用放射線治療開始からの12ヶ月の無増悪生存割合が50%を上回れば、メトホルミン併用テモゾロミド維持治療が有望と判断してPhase III試験(テモゾロミド併用放射線初期治療終了後、テモゾロミド維持治療6コース vs メトホルミン併用テモゾロミド維持治療)を計画する。

ご指摘のように、TMZが7コース以上投与されないように、説明同意文書の3ページにTMZが6コース終了後は、メトホルミンの単独療法のみを行うことを記載しておりますが、研究事務局からも各施設の研究責任者には注意喚起を図ることにいたします。

「次の7ヶ月以降はおよそ1万5000円」というのは、外来通院やMRI検査費用のみになりますが、患者さんにわかりやすくするために、説明同意文書14ページ18行目を次のように修正しました。

「次の7ヶ月以降はおよそ1万5000円(外来・血液検査・MRI検査費用など)」(下線部追記)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法

2020年12月22日

所属・氏名：国立がん研究センター中央病院 成田 善孝

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療実施届出書 p.14（および試験実施計画書 p.57）について

「9. 重大な事態が生じた場合の対処方法・補償内容」ですが、条件のない「健康被害」と、「未知の有害反応による死亡または後遺障害」とは異なるものだという理解で正しいでしょうか。

また、理解が正しい場合、生じた被害がどちらにあたるかを判定する人・仕組みはどのようになっているでしょうか。（因果関係を判定する第三者委員会でしょうか。）

【回答】

補償に関しては説明同意文書ならびにその別添「臨床試験に伴う健康被害に対する補償の概要について」に記載している通り、条件のない「健康被害」の中の一部に「未知の有害反応による死亡または後遺障害」が含まれることとなります。「健康被害」に対しては保険診療技術の範囲内で保険診療として治療を行います。その中で本試験の実施に起因する「未知の有害反応による死亡または後遺障害」に該当した場合は医療費・医療手当・補償金の支払の対象となります。

健康被害のうち、「未知の有害反応により死亡または後遺障害」を判定する仕組みは、ご指摘のように、担当医師、実施医療機関の研究責任医師、研究事務局、研究代表医師の意見を参考に、第三者委員会でを行います。

2. 説明文書 p.20 について

「当院の相談窓口」は貴院の場合にはどこになるか教えてください。

【回答】当院の相談窓口は下記になります。

国立がん研究センター中央病院 がん相談支援センター

(住所) 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

8階・患者サポート研究開発センター内

(電話)03-3547-5293

(受付時間)平日 10時から16時

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： 初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法

2020年12月27日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院 成田善孝

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 確認事項

本研究で提案されている新しい治療概念ですが、おおまかには、「メトホルミンは FoxO3 の活性化を促し、PI3K/mTOR 経路、MEK/ERK 経路を同時に遮断することで、膠芽腫幹細胞の腫瘍形成能を低下させる。この先進医療では膠芽腫の患者を対象として標準治療へのメトホルミンの上乗せによる治療効果を期待する」ということでよろしいでしょうか？

【回答】

「膠芽腫の患者を対象として標準治療へのメトホルミンの上乗せによる治療効果を期待する」につきましてはその通りです。メトホルミンは従来の治療法では十分に標的化できておらず再発の原因となっていたと想定される残存がん幹細胞を標的とし、機序としましては未分化で腫瘍創始能を持つ「がん幹細胞」を FoxO3 の活性化を介して「非がん幹細胞」へと分化誘導することで腫瘍創始能すなわち再発能を失わせ治療効果を発揮すると考えられます(*Stem Cells Transl Med* 1:811, 2012)。このような作用を持つメトホルミンを従来の治療法に併用することで治療後再発を抑え、生存期間の延長を狙います。

尚、PI3K/mTOR 経路、MEK/ERK 経路の同時遮断によっても FoxO3 は活性化しますが(*Stem Cells* 29:1327, 2011)、メトホルミンは多くの細胞で種々の重要な機能発現に関与するこれら2つの経路の遮断を必要とせず FoxO3 を活性化できる点が、安全性の面で優れていると考えられます。

2. 薬事戦略について

検証可能な仮説が設定されており、十分な研究体制で臨まれていることは評価できます。そのうえで、医師主導治験ではなく、先進医療を選ばれた背景についてご教示ください。

【回答】

企業治験あるいは医師主導治験を行うよう、これまでメトホルミンの製造・販売会社である、メルク・大日本住友製薬と交渉をしまりました。しかし、メトホルミン(メグルコ®)の薬価が1日投与分(2250mg)でも90.9円で、1年投与しても33,178円と安いため、企業は現時点では医師主導治験で良好な結果が得られても、収益を考えると申請する予定はないとの回答でした。そこで、本研究で適応外薬を用いた Phase I/II 試験を先進医療制度として実施し、膠芽腫に対するメトホルミンの有効性が示唆できれば、改めて企業と交渉して治験を検討する予定です。

3. メトホルミンの FoxO3 活性化の詳細なメカニズムが不明なことについて

メトホルミンは FoxO3 の活性化を促すということですが、それは、メトホルミンが FoxO3 と直接結合することで起こる現象なのか、あるいは、FoxO3 を制御する上流のメカニズムが存在していて、上流のメカニズムを介した薬理作用なのでしょうか？

【回答】

メトホルミンは直接結合ではなく、FoxO3 を制御する上流のメカニズムに作用することで FoxO3 を活性化していると考えられます。メトホルミンの代表的な細胞内標的として AMPK (AMP-activated protein kinase) が知られており (*Nat Cell Biol* 13:1016, 2011; *Nat Rev Drug Discov* 18:527, 2019)、AMPK は FoxO3 のリン酸化を通じてこれを活性化することが報告されています (*J Biol Chem* 282:30107, 2007)。実際メトホルミンが膠芽腫がん幹細胞内の FoxO3 を活性化し、非幹細胞へと分化誘導するためにはいずれの段階とも AMPK が必要であったことから (*Stem Cells Transl Med* 1:811, 2012)、メトホルミンは AMPK 依存的な FoxO3 活性化を介して膠芽腫幹細胞に作用していると考えられます。

4. 最小有効量(曝露量)が明確でないことについて

1) 先行研究においてメトホルミンに曝露し分化誘導した膠芽腫幹細胞をマウス脳内に移植した際に腫瘍形成能が失われたと報告されていますが、その際のメトホルミンの濃度は 1 mM (165 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と臨床用量で得られる曝露量 (C_{max} でも) と比較して極めて高濃度であります。海外の報告 (Wurth ら) でも、メトホルミンのヒト glioblastoma tumor initiating cell validity への影響をみているようですが、一連の *in vitro* アッセイで用いられたメトホルミンの濃度はさらに高い (5, 10, 20, 50 mM) ものでした。1mM 以下の濃度でも、腫瘍形成能は維持されるのでしょうか。もしそうであれば、 IC_{50} は得られているのでしょうか？

2) 健康成人にメトホルミン 500 mg を単回投与した際の血中薬物濃度は、 C_{max} でさえも 1.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度であり、1mM (165 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とは 100 倍以上乖離しています。少なくとも添付されている論文の情報から(だけで)判断すると、通常の臨床用量で得られる曝露量で臨床的な薬理作用を発揮する可能性はかなり低いのではないのでしょうか？

【回答】

1) メトホルミンの膠芽腫幹細胞に対する効果は大きく2つに分けられ、一つは細胞殺傷 (Wurth ら, *Cell Cycle* 12:145, 2012)、もう一つは細胞を殺傷はせず「非がん幹細胞」への分化誘導により再発能を失わせるもの (先行研究, *Stem Cells Transl Med* 1:811, 2012)、です。前者につきましては、生存率を半減させるのに 10 mM 超の高濃度のメトホルミンを必要としますが (Wurth ら, *Cell Cycle* 12:145, 2012)、後者につきましては 1 mM のメトホルミンで腫瘍創始能を反映するとされるスフィア形成能を半減以上に抑制することが可能です (先行研究, *Stem Cells Transl Med* 1:811, 2012)。生体内でのメトホルミンの効果にいずれの機序がそれぞれどの程度寄与しているかは評価困難ですが、少なくとも IC_{50} を考慮しますと、後者すなわち分化誘導の機序が主なものと考えられます。

2) メトホルミンの膠芽腫幹細胞に対する効果は細胞環境中に存在するグルコースにより顕著に抑制されます。膠芽腫がん幹細胞を「in vitro」で長期維持培養するために一般的には正常血糖値の5倍を超えるグルコース濃度下で培養が行われていますが、このグルコース濃度ではメトホルミンの膠芽腫がん幹細胞抑制効果は「消滅」します。一方、培養液中のグルコース濃度を正常血糖値の3倍程度まで減少しても少なくとも短中期的に膠芽腫がん幹細胞の状態を維持することが可能ですが、このグルコース濃度でメトホルミンは明確ながん幹細胞抑制効果を示します(*Stem Cells Transl Med* 1:811, 2012)。従って、高血糖状態にない個体においては、メトホルミンは in vitro で使用した濃度よりも低い濃度でがん幹細胞抑制効果を示すことが十分に期待されます。尚、メトホルミンの作用がグルコースにより阻害される例はがん幹細胞を標的とする場合に限らず知られております(*Cell Cycle* 12:3759, 2013)。メトホルミンの主作用はミトコンドリア呼吸鎖複合体 I に作用し ATP 産生を阻害することであり(*Front Endocrinol* 9:753, 2018)、これにより細胞内 ATP 減少・AMP 増加を誘導し、AMPK 活性化を誘発すると考えられております(*Nat Cell Biol* 13:1016, 2011; *Nat Rev Drug Discov* 18:527, 2019)。従いまして、解糖系が亢進している腫瘍細胞ではグルコース供給により ATP が効率よく産生されるため、メトホルミンの効果がキャンセルされやすいという可能性は十分に考えられます。

5. 提案の臨床用量では十分な曝露量に達せず有効性が得られない可能性について

1) 先行する in vivo の研究(マウス)においては、メトホルミン 500mg/kg/day の全身投与(i.p.)で生存率が改善しています。マウスに 500 mg/kg/day を投与した際に得られる血中薬物濃度(Cmax, AUC, Cmin)は、どの程度でしょうか？実測値がないのは理解していますが、過去の論文などで得られたマウスの薬物動態からの推定は可能かと思えます。メトホルミン 500mg/kg をマウスに投与した際の曝露量(Cmax, AUC, Cmin など)と、臨床用量のメトホルミンを人に投与した際の曝露量を比較して、人で十分な曝露量が得られるのかご検討ください。

2) メトホルミンが標的である膠芽腫幹細胞に到達するには、BBB を超える必要があります。研究計画書で引用されている Labuzek らの報告では、同じ脳内でもメトホルミンの分布は部位によって大きく異なるようです。メトホルミンを患者に投与した際に、一定の脳内濃度を維持し、かつ腫瘍内でも十分な薬物濃度を維持することは可能でしょうか？

【回答】

- 1) ご指摘の通り実測値はございませんが、マウスとヒトの Km 値に基づき換算を行いますと概ねヒトではマウスの 11 分の 1 程度の投与量で同程度の血中濃度が得られると考えられ(*FASEB J* 22:659, 2008)、マウス 500 mg/kg/day は概ねヒトの 45 mg/kg/day に相当します。体重 50 kg であれば 2,250 mg/day となり、臨床的に用いられているメトホルミン用量にてマウスで得られたがん幹細胞治療効果が期待できる計算となります。
- 2) ご指摘の論文によればメトホルミンの脳内分布には部位依存性が見られますが、定常時(長期投与時)の組織内メトホルミン濃度は最も低い線状体(striatum)でも血漿中濃度の7割程度であり、その他の全ての部位で血漿中濃度を上回っております(*Pharmacol Rep* 62:956, 2010)。従いまして、少な

くとも一定期間の継続的なメトホルミン投与(実際の臨床試験では継続的投与を計画しています)を行うことで一定の脳内・腫瘍内薬物濃度を維持できるものと考えられます。

6. 適格基準について

初発の WHO Grade IV 膠芽種に限定する根拠について、これまでのメトホルミンと膠芽種に関する国内外での臨床研究(疫学的研究を含む)での知見も含めてご教示ください。

【回答】

これまでの私達の研究や他がん腫への臨床試験等の結果から、メトホルミンを用いた臨床試験のデザインや結果を解釈する上で、メトホルミンの抗腫瘍薬としての特徴は以下のとおりです。

- 1)メトホルミンはがん幹細胞特異的に作用する。
- 2)メトホルミンの抗腫瘍効果は細胞環境中のグルコースにより阻害される。
- 3)メトホルミンの抗腫瘍効果は用量依存的であり、低用量では抗腫瘍効果が現れにくい。

特徴1はメトホルミンはがん幹細胞からの再発予防を目的として使用すべき薬剤であることを意味しており、大量に残存した非がん幹細胞(いわゆるバルク腫瘍)の増大が生命予後を規定する進行がんや転移がんの症例ではその抗腫瘍効果を明らかにすることは困難と予想されます。例えば進行膵がんを対象としたメトホルミンの治療効果を検証した第2相ランダム化試験はメトホルミンの有効性を示すことはできなかったものの、メトホルミン投与群内で治療中のメトホルミン血中濃度が高い群で低濃度群よりも有意な生存期間延長が認められました(Lancet Oncol. 2015;16(7):839-47)。またメトホルミン使用の有無のみに着目した膠芽腫に対する臨床試験参加者の後方視的解析は、膠芽腫糖尿病患者に対して投与されたメトホルミンの生存期間延長効果を明らかにし得ていません(Int J Cancer. 2020;146(3):803-9)。これらの結果から、特徴2・3に示したように、高血糖状態の患者ではメトホルミンの抗腫瘍効果を認めることが困難であり、効果を期待するためにはより高用量が必要であることが示唆されます。従ってがん臨床試験の中で高血糖状態を治療する目的でメトホルミンが用いられた場合、その臨床試験結果からメトホルミン使用と予後との関係を後方視的に解析しても、メトホルミン用量やメトホルミン治療中の血糖値データ等を加味しない限り困難と予測されます。

これまでのところ、メトホルミンの抗腫瘍効果を検討する臨床試験は進行がん・転移がんを対象に行われており(Lung Cancer. 2014;86(2):137-43)、メトホルミンのがん幹細胞治療効果を明らかにするためには、メトホルミン投与量も含め適切にデザインされた前向き臨床試験を新たに実施することが必須不可欠と考えられます。

上記の理由により、非糖尿病膠芽腫患者で、手術および放射線化学療法により、膠芽腫の腫瘍量が最小の状態になった状態で、メトホルミンを開始することが、メトホルミンの効果を最大限に発揮すると考え、初発の WHO Grade IV 膠芽種を対象としました。膠芽腫は 6-12 か月で半数が再発し、標準治療であるテモゾロミド併用放射線初期治療終了後のテモゾロミド維持治療 6 コースの 12 ヶ月の無増悪生存割合が 27%であることから(N Engl J Med. 2005; 352(10):987-996)、メトホルミンを用いた本臨床試験によって有用性を示すことが期待されます。本試験だけで、メトホルミンの有用性を確認することはできないものの、メトホルミンの有用性が示唆され、第 III 相試験でも有用性が示された場合には、他のグリオーマにも応用したいと考えております。

以上

評価者 構成員： 新井 一 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 先進医療のもと実施される第Ⅰ・Ⅱ相試験を経て、その後の第Ⅲ相試験をもってその有効性を検証する必要がある。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 申請者も述べているように、現在の膠芽腫に対する標準治療はテモゾロミド併用放射線治療で、生存期間中央値が 14.6 カ月、2 および 5 年生存割合は 27.2% および 9.8% であり、その治療成績は他臓器の悪性腫瘍と比較し決して満足できるものではない。従来標準治療を超える薬剤さらにその他の治療法の開発が待たれるところであり、本研究に期待するところ大である。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法
適応症：初発膠芽腫
<p>内容：</p> <p>初発膠芽腫に対する開頭腫瘍摘出術後の初期治療であるテモゾロミド併用放射線治療終了後のテモゾロミド維持治療にメトホルミンを併用する。メトホルミン併用テモゾロミド維持治療6コース施行後、メトホルミン単独治療をメトホルミン投与開始から365日まで継続する。本試験はphase I部分でメトホルミンの推奨用量を決定し、phase II部分ではphase Iで決定された推奨用量で症例数を重ね安全性と有効性のデータを収集する。なお本試験は特定臨床研究として行う。</p> <p>(先進性)</p> <p>本試験の先進性はメトホルミンが膠芽腫に少数含まれるがん幹細胞を標的とする点である。がん幹細胞は非がん幹細胞と比較して放射線治療や化学療法に耐性で腫瘍再発の原因と考えられ、がん幹細胞を標的とする治療開発が必要である。膠芽腫に対する標準治療はテモゾロミド併用放射線治療であるが、生存期間中央値が14.6ヶ月、2および5年生存割合は27.2%および9.8%で予後は極めて不良である。</p> <p>我々は膠芽腫幹細胞を用いた一連の研究から、転写因子FoxO3の活性化が膠芽腫幹細胞を非幹細胞へと分化誘導すること、PI3K、MAPK両経路が相互抑制的クロストークを行いつつFoxO3のリン酸化を介して幹細胞状態が維持することを明らかにした。さらに2型糖尿病治療薬であるメトホルミンに膠芽腫幹細胞のFoxO3活性化作用があり、前臨床研究においてメトホルミンが膠芽腫幹細胞を非幹細胞化することを確認した。またメトホルミンが血液脳関門を通過することは報告されている。このような基礎研究を基にテモゾロミド併用放射線治療にメトホルミンを併用することは膠芽腫の治療成績を改善させる有望な治療戦略と考えられる。</p> <p>(概要)</p> <p>目的</p> <p>初発膠芽腫患者に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法の安全性を評価し、メトホルミンの推奨用量(Recommended dose: RD)を決定し(Phase I)、決定した推奨用量に症例数を追加し、安全性および有効性を評価する(Phase II)。</p> <p>主要評価項目：Phase I部分：用量制限毒性(Dose limiting toxicity: DLT)発現割合、Phase II部分：12ヵ月無増悪生存割合</p> <p>副次評価項目：有害事象発現割合、6ヵ月無増悪生存割合、12ヵ月無増悪生存割合、12ヵ月生存割合、全生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、プロトコール治療完遂割合</p> <p>対象</p> <p>主な適格規準を以下に示す</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 組織学的に膠芽腫(WHO Grade IV: Glioblastoma, Giant cell glioblastoma, Gliosarcoma, Epithelioid glioblastoma)と診断されている 2) 年齢が20歳以上75歳未満

- 3) 初期治療としてテモゾロミド併用放射線治療が行われている
- 4) Karnofsky performance status (KPS)が 70 以上である。
- 5) 臓器機能が保たれている (推算糸球体濾過量(eGFR) \geq 45mL/min/1.73m² (但しメトホルミン 2250mg/日投与予定例は eGFR \geq 60mL/min/1.73m²))
- 6) 空腹時血糖 \geq 73mg/dL
- 7) HbA1c \leq 6.2%
- 8) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

治療

メトホルミン併用テモゾロミド維持療法は以下の 3 つで構成される

- 1) メトホルミン事前投与: 14 日間
- 2) メトホルミン併用テモゾロミド維持治療: 6 コース (1 コース: 28 日)
- 3) メトホルミン単独治療: 6 コース維持治療終了後から開始し、メトホルミン事前投与開始日から 365 日まで

予定登録数と研究期間

- 1) 予定登録患者数: Phase I: 6 例 (最大 12 例) Phase II : Phase I とあわせて 22 例
- 2) 予定登録期間: 2 年、追跡期間: 登録終了後 1 年、解析期間: 1 年、総研究期間: 4 年

問い合わせ先

- 1) 適格規準・治療変更規準など臨床的判断を要するもの: 研究代表医師、研究事務局
- 2) 登録進捗確認、登録手順、有害事象報告、EDC 入力など: データセンター(WDB 臨床研究株式会社)
- 3) 疾病等 (有害事象) 報告: 研究代表医師、研究事務局、データセンター(WDB 臨床研究株式会社)

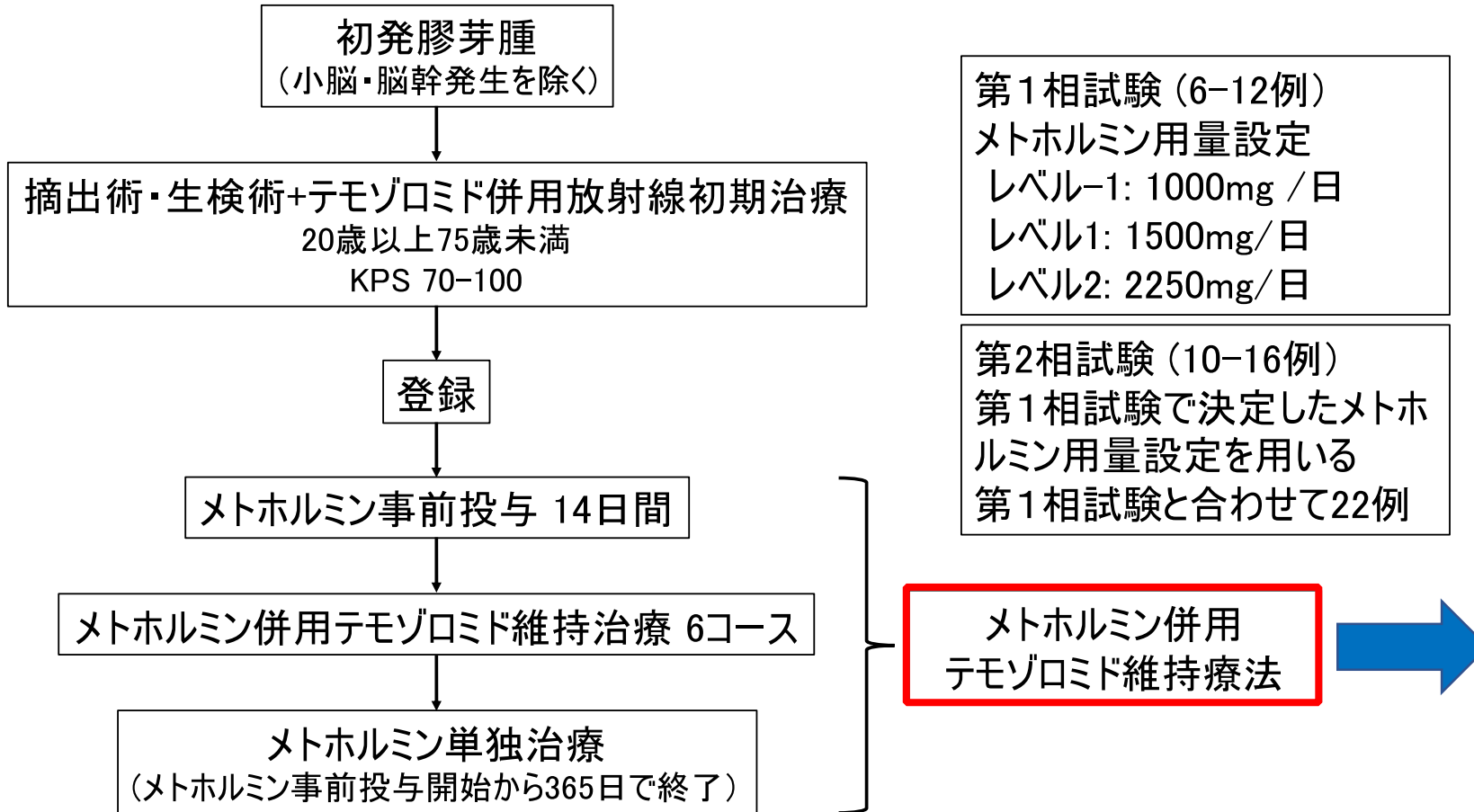
効果

メトホルミンによる膠芽腫幹細胞の非幹細胞化作用による腫瘍再発抑制効果による無増悪生存期間延長効果が期待される。メトホルミンによる抗腫瘍効果により麻痺、失語などの神経症状の発生を予防し膠芽腫患者の performance status や Quality of life 維持効果が期待でき、臨床的ベネフィットが得られることが期待できる。

先進医療にかかる費用

本研究に係る総費用は 947,521 円である。先進医療に係る費用は 23,331 円で、薬剤は研究費で購入するため、患者負担額は 0 円である。よって、患者負担額は、被保険者負担額 277,257 円である。(3 割負担、全コース実施した場合)

初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後の メトホルミン併用テモゾロミド維持療法に関する第I・II相試験 概要



目的:
初発膠芽腫患者に対する**メトホルミン併用テモゾロミド維持療法**の**安全性評価**および**メトホルミンの推奨用量**を決定する(Phase I)。
さらに、**決定した推奨用量**において**症例数を追加**し、**安全性**および**有効性**を評価する(Phase II)

主要評価項目:
Phase I部分: 用量制限毒性発現割合
Phase II部分: 12ヵ月無増悪生存割合

薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

試験薬または試験機器: メホルミン(製品名:メグルコ)

先進医療での適応疾患: 2型糖尿病

先行研究

本試験は先行研究を実施していないため、該当なし

先進医療

- 初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメホルミン併用テモゾロミド維持療法に関する第I・II相試験
- 単群第I・II相試験
- 登録期間: 2年、追跡期間: 1年、解析期間: 1年
- 被験者数: 22例
- 主要評価項目: 用量制限毒性発生割合
- 副次評価項目: 有害事象発現割合、6カ月の無増悪生存割合、12カ月の無増悪生存割合、12カ月の生存割合、全生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、プロトコール治療完遂割合

医師主導治験

JCOG脳腫瘍グループによる「テモゾロミド併用放射線初期治療終了後の初発膠芽腫に対する、テモゾロミド維持治療 vs メホルミン併用テモゾロミド維持治療のランダム化第III相試験」を計画する

薬事承認申請

当該先進医療における
選択基準: 初発膠芽腫、初期治療としてテモゾロミド併用放射線治療が行われている、20歳以上75歳未満、臓器機能が保たれている
除外基準: 糖尿病の合併、乳酸アシドーシスの既往
予想される有害事象: 悪心・嘔吐、骨髄抑制、乳酸アシドーシス、低血糖、横紋筋融解症

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)
ガイドライン記載: (無)
進行中の臨床試験(有)→再発膠芽腫に対するランダム化試験(韓国)、初発膠芽腫に対する単群試験(カナダ)

【別添 1】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

**【別添 2】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の期待される適応症、効能及び効果
(申請書類より抜粋)**

3. 期待される適応症, 効能及び効果

適応症：初発膠芽腫

効能・効果：

現在の膠芽腫に対する標準治療はテモゾロミド併用放射線治療で、生存期間中央値が14.6 カ月、2 および 5 年生存割合は 27.2% および 9.8% である。本試験はテモゾロミド併用放射線治療のテモゾロミド維持治療にメトホルミンを併用することで治療成績の改善を目指すものである。本試験は phase I 部分でメトホルミンの推奨用量を決定し、phase II 部分では phase I で決定された推奨用量で症例数を重ねて安全性と有効性のデータ収集を目的とする。

【別添3】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準

- 1) 手術摘出検体または生検検体の永久標本で、組織学的に WHO Grade IV 膠芽腫 (巨細胞膠芽腫、膠肉腫、上皮様膠芽腫を含む) (3.2.1 神経上皮性腫瘍参照) と診断されている。
- 2) 摘出術もしくは生検を除き、膠芽腫に対する治療歴がない (初発例である)。
ただし、初回の手術 (摘出術または生検) から 28 日以内に残存病変に対して 2 回目の手術 (摘出術) を行った場合は適格とする。
- 3) 臨床的に脳原発巣以外に転移巣を認めない (胸部 XP 以外の画像検査は必須としない)。
- 4) 術前 MRI にて、腫瘍が小脳・脳幹発生でないことが確認されている。
- 5) 登録前 MRI にて、多発病変や播種病変のいずれも認めない。
- 6) 術前、登録前ともに測定可能病変の有無は問わない。
- 7) 初期治療としてテモゾロミド併用放射線治療が行われている。放射線治療は 50Gy 以上。放射線治療と併用としてテモゾロミドを 30 日以上投与している。
- 8) テモゾロミド併用放射線初期治療終了後 49 日以内である。
- 9) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満である。
- 10) KPS (Karnofsky performance status) (3.4 Karnofsky performance status 参照) が 70 以上である。
- 11) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法や放射線療法の既往がない。ただし、内分泌療法 (乳癌に対するホルモン療法、前立腺癌に対するホルモン療法) 既往は適格とする。
- 12) 下記のすべての条件を満たす。すべての検査項目は登録 14 日以内の最新の検査値を用いる。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ AST (GOT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT (GPT) $\leq 120 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 推算糸球体濾過量 (eGFR) $\geq 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (但しメトホルミン 2250mg/日 投与予定例は eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)
 - ⑦ 空腹時血糖 $\geq 73 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ HbA1c $\leq 6.2\%$
- 13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する (同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。

- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 治療が必要な感染性髄膜炎を合併している。
- 4) 登録時に腋窩温で 38°C以上の発熱を有する。
- 5) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 6) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 7) 脳腫瘍以外の疾患に対してステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。脳腫瘍に対するステロイドの投与は許容する。
- 8) 乳酸アシドーシスの既往を有する。
- 9) ビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往を有する。
- 10) 血糖降下剤またはインスリンの継続的使用が必要な糖尿病を合併している。
- 11) 不安定狭心症（登録前 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 12) 胸部 X 線で診断される肺線維症、間質性肺炎、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併している。
- 13) 薬物アレルギーにより、ガドリニウムが使用できない。
- 14) HIV 抗体陽性である。
- 15) HBs 抗原が陽性である。
- 16) その他、研究責任医師等が本試験の参加に不相当と考えた患者である

選定方法

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、説明同意文書にて本試験の参加の同意を取得する。その後 Electric Data Capture (EDC)システムにて登録を行う。

【別添 4】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：

Phase I 部分：用量制限毒性（Dose limiting toxicity: DLT）発現割合

Phase II 部分：12 ヶ月無増悪生存割合

副次評価項目：

有害事象発現割合、6 ヶ月無増悪生存割合、12 ヶ月無増悪生存割合、12 ヶ月生存割合、全生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、プロトコール治療完遂割合

【別添5】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

2020年11月1日～2024年10月31日（試験開始から4年間）

予定症例数：

Phase I：6例（最大12例）

Phase II：Phase Iとあわせて22例

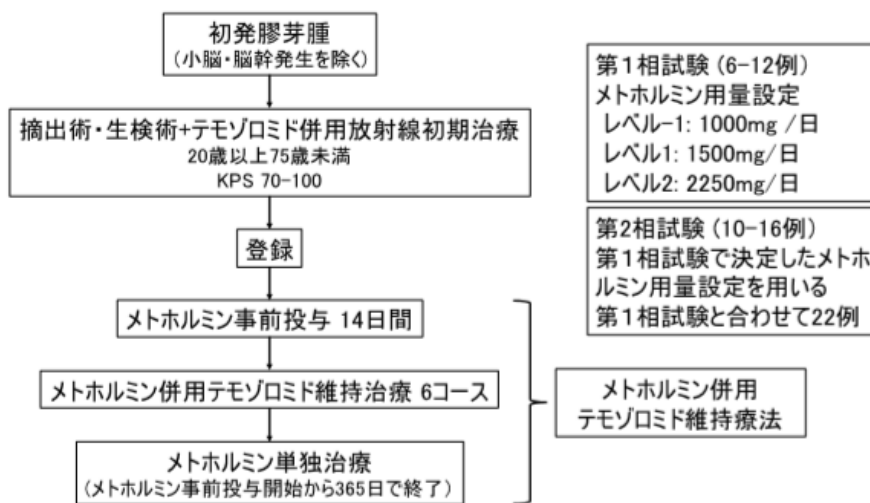
既に実績のある症例数： 3例：糖尿病を合併する患者に対してメトホルミン250-500mgとテモゾロミドを併用した患者を3人経験しているが、併用による有害事象は認めず少数例の経験ながら安全性に問題はないと考えている。有効性に関して、メトホルミンはテモゾロミドやベバシズマブなどの抗腫瘍薬と併用しておりメトホルミンの効果をこれらに薬剤と分けて評価することは困難であり有効性の有無は評価できない。

【別添6】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

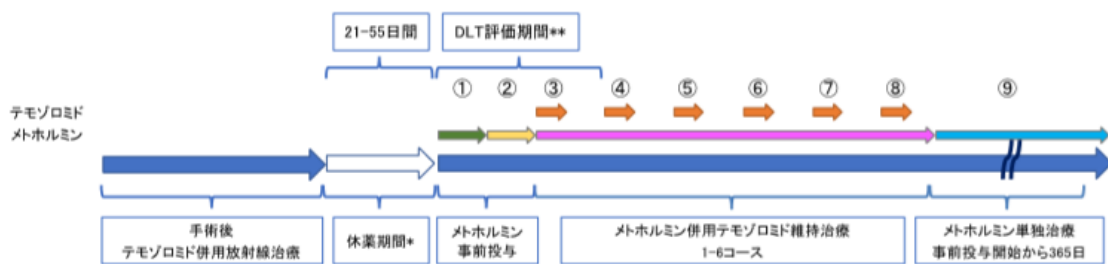
6. 治療計画

プロトコール治療はメトホルミン事前投与+メトホルミン併用テモゾロミド維持治療 6コース+メトホルミン単独治療で、プロトコール治療期間はメトホルミン事前投与開始日からメトホルミン単独治療終了日までとする。登録が完了し、テモゾロミド併用放射線治療の最終照射日を day0 とし、day22～day56 にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が day57 以降になった場合はその理由を電子カルテに記載する。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「プロトコール治療中止・完了」（EDC の項）に詳細を記載する。

シエマ



【図 6.1 プロトコール治療のシエマ】



0) 手術+初期治療(テモゾロミド併用放射線治療)

1) メトホルミン事前投与

- ① 1 コース目: メトホルミン 各レベル Step1 用量、7 日間内服
- ② 2 コース目: メトホルミン 各レベル Step2 用量、7 日間内服

2) メトホルミン併用テモゾロミド維持治療:

- ③ 1 コース目: テモゾロミド 150mg/m² 1日1回、5日間内服、23日間休薬 メトホルミ

ン 各レベル Step3 用量連日内服

④ 2 コース目: テモゾロミド 200mg/m² 1 日 1 回、5 日間内服、23 日間休薬 メトホルミン

ン 各レベル Step3 用量連日内服

⑤ 3 コース目: テモゾロミド 200mg/m² 1 日 1 回、5 日間内服、23 日間休薬 メトホルミン

ン 各レベル Step3 用量連日内服

⑥ 4 コース目: テモゾロミド 200mg/m² 1 日 1 回、5 日間内服、23 日間休薬 メトホルミン

ン 各レベル Step3 用量連日内服

⑦ 5 コース目: テモゾロミド 200mg/m² 1 日 1 回、5 日間内服、23 日間休薬 メトホルミン

ン 各レベル Step3 用量連日内服

⑧ 6 コース目: テモゾロミド 200mg/m² 1 日 1 回、5 日間内服、23 日間休薬 メトホルミン

ン 各レベル Step3 用量連日内服

3) メトホルミン単独治療 :

⑨ メトホルミン連日内服 (メトホルミン事前投与開始から 365 日間)

1) メトホルミン事前投与 ①②

メトホルミンによる下痢や嘔気などの消化器症状の発生を減らすため、メトホルミン併用テモゾロミド維持治療 1 コース目開始に先立ちメトホルミン単剤投与を 14 日間行う。内服用量は表 2.4.2 メトホルミン用量レベルに従う。Phase I 部分ではメトホルミン単剤を各レベル Step1 用量を 7 日間、Step2 用量を 7 日間の合計 14 日間内服する。Phase II 部分では phase I で得られた推奨レベルの Step1 用量を 7 日間、Step2 用量を 7 日間の合計 14 日間内服する。

【表 2.4.2 メトホルミンの用量レベル】

用量レベル	用量		
	Step 1	Step 2	Step3
レベル 2	500mg/日 (1 回 500mg × 1 日 1 回朝食後)	1,500mg/日 (1 回 500mg × 1 日 3 回朝昼夕食後)	2,250mg/日 (1 回 750mg × 1 日 3 回朝昼夕食後)
レベル 1	500mg/日 (1 回 500mg × 1 日 1 回朝食後)	1,000mg/日 (1 回 500mg × 1 日 2 回朝夕食後)	1,500mg/日 (1 回 500mg × 1 日 3 回朝昼夕食後)
レベル-1	500mg/日 (1 回 500mg × 1 日 1 回朝食後)	750mg/日 (1 回 250mg × 1 日 3 回朝昼夕食後)	1,000mg/日 (1 回 500mg × 1 日 2 回朝夕食後)

2) メトホルミン併用テモゾロミド維持治療 ③~⑧

メトホルミン投与方法

・メトホルミンは各コースの day1 から day28 まで 28 日間内服する。内服用量は表 2.4.2 メトホルミン用量レベルに従い、Phase I 部分では各レベルの Step3 用量を内服する。Phase II 部分では phase I で得られた推奨レベルの Step3 用量を内服する。

テモゾロミド投与方法

・テモゾロミドは各コースの day1 から day5 に 1 日 1 回空腹時に内服する（朝・昼・夕、時刻は問わない）。食後 2 時間以上あけて内服し、内服後は 2 時間以上食事をしない。各コースのテモゾロミドは 5 日間連日内服し、その後 23 日間休薬する。

・本試験治療はメトホルミン事前投与期間を 14 日間設定するため、テモゾロミド維持治療はテモゾロミド併用放射線治療の最終照射日から早くても 35 日から 69 日間の間隔をあけての開始となる。

・維持治療 1 コース目はテモゾロミド 150 mg/m²/day で内服を開始する。2 コース目開始時に「6.3.3 テモゾロミドの増量規準」を満たした場合、テモゾロミド 200mg/m²/day に増量する。3 コース目以降は増量しない。

・テモゾロミドは 20 mg 単位で処方する。

端数が 10.0 mg 未満 (<10.0 mg) の場合は切り捨て（例：245 mg→240 mg）、

端数が 10.0 mg 以上 (≥10.0 mg) 場合は切り上げて 20 の倍数の mg にする（例：250.0 mg→260 mg）。

・治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

・テモゾロミドは 4 週（28 日）を 1 コースとし、最大 6 コース行う。

・各コースにおける「23 日間のテモゾロミド休薬期間」ののち、「テモゾロミド維持治療のコース開始/投与基準」を満たすことが確認できたら、原則として前コースのテモゾロミド開始から 29 日目に次のコースのテモゾロミド維持治療を開始する。

・なお、当該開始基準を満たさない等の理由により 29 日目までに次のテモゾロミド投与を開始できない場合、テモゾロミドの開始日はテモゾロミド前コースより 56 日目まで延長できるが、42 日目以降に開始する場合は遅延した理由を電子カルテに詳細に記載すること。テモゾロミド前コースから 57 日を超えても次のテモゾロミド投与を開始できない場合は、テモゾロミドの投与を中止とする。

3) メトホルミン単独治療 ⑨

メトホルミン併用テモゾロミド維持治療 6 コース終了後は、メトホルミン単独治療を行う。内服用量はメトホルミン併用テモゾロミド維持治療の用量を継続する。メトホルミン単独治療はメトホルミン事前投与開始日から 365 日目まで投与する。

【別添7】「初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：初発膠芽腫に対するテモゾロミド併用放射線初期治療後のメトホルミン併用テモゾロミド維持療法 初発膠芽腫	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (脳神経外科もしくは脳脊髄腫瘍科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本脳神経外科学会脳神経外科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (7) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他(上記以外の要件)	膠芽腫に対する治療経験が10例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (脳神経外科もしくは脳脊髄腫瘍科、糖尿病内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：経験年数7年以上の脳神経外科科医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の糖尿病内科科医師が1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (500 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (7 対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (内科系または外科系医師1名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：認定臨床研究審査委員会 <i>(再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上)・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。