

## 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

内容：

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。

（先進性）

本試験の先進性は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点である。がん幹細胞は非がん幹細胞と比較して一般的に放射線、化学療法に耐性であり腫瘍再発の原因となると考えられ、腫瘍再発を防ぐためにはがん幹細胞を標的とする治療開発が必要である。

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 ヶ月、2 および 5 年生存割合は 27.2% および 9.8% と報告され、最新の治療法をもってしても致死性の再発が不可避である。膠芽腫における致死性の再発を防ぎ膠芽腫の治療成績を抜本的に改善してゆくために、膠芽腫幹細胞を標的とする新たな治療法の開発が必要と考えた。

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、膠芽腫幹細胞では PI3K, MAPK 両経路が相互抑制的クロストークを行いつつ FoxO3 をリン酸化しその機能を抑制することで幹細胞状態が維持されていること、を明らかにした。さらに 2 型糖尿病治療薬として広く臨床で用いられているメトホルミンに AMPK を介した膠芽腫幹細胞の FoxO3 活性化作用があり、前臨床研究においてメトホルミン（1 mM）に短期間（3 日間）暴露し分化誘導した膠芽腫幹細胞をヌードマウス脳内に移植したところコントロール細胞と比較して顕著に腫瘍形成能が失われたことから、メトホルミンには膠芽腫幹細胞を非幹細胞化する作用があることが確認された。またメトホルミンが血液脳関門を超えて効率よく脳実質に分布することはすでに報告されている。このような基礎研究を基にして現在の標準治療である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。

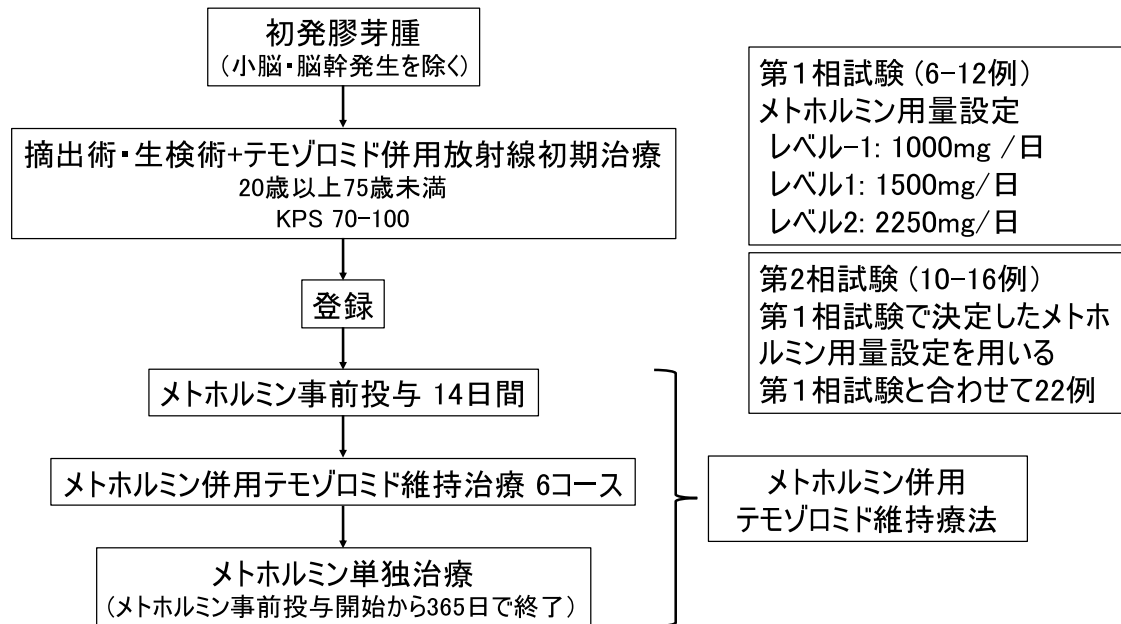
（概要）

本試験は臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づく「特定臨床研究」として行う。

研究名称：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に関する第 I・II 相試験

平易な研究名称：初発膠芽腫に対するメトホルミン併用テモゾロミド維持療法の第 I・II 相試験

## シエーマ



## 目的

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、本療法におけるメトホルミンの推奨用量 (Recommended dose : RD) 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 (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

## 対象

※患者登録の際には「4.1 適格基準」「4.2 除外規準」を参照すること。

- 1) 手術摘出検体または生検検体の永久標本で、組織学的に膠芽腫 (WHO Grade IV: Glioblastoma, Giant cell glioblastoma, Gliosarcoma, Epithelioid glioblastoma) 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) 初回手術前の頭部造影 MRI にて、腫瘍がテント上だけにのみ存在する。
- 4) 登録前頭部造影 MRI にて、多発病変や播種病変のいずれも認めない。
- 5) 登録前に測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 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。初期治療で、放射線治療は 50Gy 以上、放射線治療に併用しテモゾロミドを 30 日以上投与している。

- 7) テモゾロミド併用放射線初期治療終了から 49 日以内である。
- 8) 登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳未満である。
- 9) Karnofsky performance status (KPS) が 70 以上である。
- 10) 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。
- 11) 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  $\leq 6.2\%$
- 12) 手術時のカルムスチン脳内留置用剤留置は許容する。交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）およびタラポルフィンナトリウムを用いた光線力学的療法の使用は許容しない。
- 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（代筆・代諾は許容しない）。

## 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
  - 臨床研究の開始予定日：2020 年 11 月 1 日
  - 臨床研究の終了予定日：2024 年 10 月 31 日（試験開始から 4 年間）

## 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、症例報告用紙（CRF）記入など：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り腫瘍再発抑制効果が期待できる。その結果本試験の phase II 部分の主要評価項目である無増悪生存期間延長効果が得られることが期待される。またメトホルミンによる腫瘍再発抑制効果により腫瘍再発に起因する麻痺、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、腫瘍再発を抑制することで膠芽腫患者の臨床的ベネフィットとな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）

## 先進医療の実施計画

## 1. 先進医療技術の名称

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

## 2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 医療機器名 | 製造販売業者名及び連絡先 | 型式 | 医薬品医療機器法承認又は<br>認証番号<br>(16桁) | 医薬品医療機器法承認<br>又は<br>認証上の適応<br>(注1) | 医薬品医療機器法上の<br>適応外使用<br>の該当<br>(注2) |
|-------|--------------|----|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 該当なし  |              |    |                               |                                    |                                    |
|       |              |    |                               |                                    |                                    |
|       |              |    |                               |                                    |                                    |
|       |              |    |                               |                                    |                                    |
|       |              |    |                               |                                    |                                    |

②使用する医療材料（ディスプレイザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名                  | 製造販売業者名及び連絡先                                                       | 規格                           | 医薬品医療機器法承認<br>又は<br>認証番号<br>(16桁) | 医薬品医療機器法承認又は<br>認証上の適応<br>(注1) | 医薬品医療機器法上の<br>適応外使用<br>の該当<br>(注2) |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| メトグルコ錠<br>250mg      | 大日本住友製薬株式会社<br>東京都中央区<br>京橋 1-13-1<br>03-5159-2500                 | 1錠中メトホルミン塩酸塩<br>250mg        | 22200AMX00234                     | 2型糖尿病                          | 適応外                                |
| テモゾロミド錠 20mg<br>「NK」 | 日本化薬株式会社<br>東京都千代田区丸の内二丁目1番1号<br>明治安田生命ビル（19階、20階）<br>03-6731-5200 | 1錠中テモゾロミド<br>20.0mg<br>を含有する | 22900AMX00866                     | ・悪性神経膠腫<br>・再発又は難治性のユーイング肉腫    | 適応内                                |
| テモゾロミド錠<br>100mg     | 日本化薬株式会社<br>東京都千代田区丸の内二丁目                                          | 1錠中テモゾロミド<br>100.0mg         | 22900AMX00865                     | ・悪性神経膠腫<br>・再発又は難治性のユーイング肉腫    | 適応内                                |

|                            |                                                                    |                                               |                  |                                       |     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|-----|
| 「NK」                       | 目 1 番 1 号<br>明治安田生命<br>ビル（19 階、<br>20 階）<br>03-6731-5200           | を含有す<br>る                                     |                  |                                       |     |
| テモダ<br>ールカ<br>プセル<br>20mg  | MSD 株式会社<br>東京都千代田<br>区神田紺屋町<br>29 神田 IS ビ<br>ル 4F<br>03-6803-6504 | 1 カプセ<br>ル中テモ<br>ゾロミド<br>20.0mg<br>を含有す<br>る  | 21800AMX10612000 | ・ 悪性神経膠腫<br>・ 再発又は難治<br>性のユーイング<br>肉腫 | 適応内 |
| テモダ<br>ールカ<br>プセル<br>100mg | MSD 株式会社<br>東京都千代田<br>区神田紺屋町<br>29 神田 IS ビ<br>ル 4F<br>03-6803-6504 | 1 カプセ<br>ル中テモ<br>ゾロミド<br>100.0mg<br>を含有す<br>る | 21800AMX10613000 | ・ 悪性神経膠腫<br>・ 再発又は難治<br>性のユーイング<br>肉腫 | 適応内 |

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名  | 製造販売業<br>者名及び連<br>絡先 | 規<br>格 | 医薬品医療<br>機器法承認<br>又は<br>認証番号<br>(16桁) | 医薬品医療機器法承認<br>又は<br>認証上の適応<br>(注1) | 医薬品医療<br>機器法上の<br>適応外使用<br>の該当<br>(注2) |
|------|----------------------|--------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|
| 該当なし |                      |        |                                       |                                    |                                        |
|      |                      |        |                                       |                                    |                                        |
|      |                      |        |                                       |                                    |                                        |
|      |                      |        |                                       |                                    |                                        |
|      |                      |        |                                       |                                    |                                        |

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

| 医療機器名又は品目名   | 医薬品医療機器法承認一部変更申請状況 |
|--------------|--------------------|
| メトグルコ錠 250mg | なし                 |
|              |                    |
|              |                    |

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

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

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。

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）

・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。

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

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。

【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 | 500_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 1 回朝食後） | 1,500_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 3 回朝昼夕食後） | 2,250_mg/日（1 回 750_mg<br>×1 日 3 回朝昼夕食後） |
| レベル 1 | 500_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 1 回朝食後） | 1,000_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 2 回朝夕食後）  | 1,500_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 3 回朝昼夕食後） |
| レベル-1 | 500_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 1 回朝食後） | 750_mg/日（1 回 250_mg×1<br>日 3 回朝昼夕食後）    | 1,000_mg/日（1 回 500_mg<br>×1 日 2 回朝夕食後）  |

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

|                                     |                                                                   |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。 |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

## 2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

テモゾロミドは膠芽腫に対する治療として2005年に承認されており、公的保険の対象となっている。

メトホルミンは膠芽腫を含む悪性神経膠腫に対する治療としては、承認されていない。

欧州での薬事承認の状況

テモゾロミドは膠芽腫に対する治療として2005年に承認されており、公的保険の対象となっている。

メトホルミンは膠芽腫を含む悪性神経膠腫に対する治療としては、承認されていない。