

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧29）

評価委員 主担当： 坂井

副担当： 山本

先進医療 の名称	メトホルミン経口投与及びテモゾロミド経口投与の併用療法
申請医療 機関	国立がん研究センター中央病院
医療技術 の概要	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。 本試験は、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。 ○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 ○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 ○目標症例数：[Phase I] 6例（最大12例）／[Phase II] Phase Iと合わせて22例 ○試験期間：令和3年2月～令和7年11月
医療技術 の試験結 果	○有効性の評価結果 主要評価項目である12ヵ月無増悪生存割合は第I/II相部分合計で47.6%であった。第III相試験の実施を考慮すべき条件として設定し

た「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%（閾値）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この閾値を上回ると推定できる」という点について、今回得られた結果の90%CIの下限（29.2%）が閾値27%を上回り、さらに事前に設定した期待値50%にほぼ近く、期待できる結果が得られたと考えられる。

副次評価項目である6カ月の無増悪生存割合は推奨用量合計で66.7%であった。12カ月の生存割合は推奨用量合計で88.9%であった。全生存期間（中央値）はNR（not reach）であった。奏功割合は推奨用量合計で38.9%（95% CI 17.3～64.3）であった。

○安全性の評価結果

Phase I部分の主要評価項目であるDLT発現割合は用量レベル1、用量レベル2ともにDLTがなく、0%であった。主な有害事象（CTCAE Grade 3以上）はリンパ球数減少（19%）、体重減少（4.8%）、食欲減退（4.8%）、脱水（4.8%）、痙攣発作（4.8%）、悪心（4.8%）、発熱（4.8%）、血小板数減少（4.8%）であった。重篤な有害事象は1件（痙攣発作：Grade 3、入院）報告されたが、本試験治療との因果関係はなく、治療により回復し試験治療を再開した。試験治療に関連した死亡は認めなかった。以上より、初発膠芽腫症例に対して、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は安全に実施可能であったと考えられる。

○結論

主要評価項目である12ヵ月無増悪生存割合は第I/II相部分合計で47.6%であった。第3相試験の実施を考慮すべき条件として設定した「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%（閾値）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これを上回ると推定できる」という点については、今回得られた結果の90%CIの下限が29.2%であり、さらに事前に設定した期待値にほぼ近く、期待できる結果が得られたと考えられた。CTCAE Grade 3以上の有害事象はリンパ球数減少（19%）、体重減少（4.8%）、食欲減退（4.8%）、脱水（4.8%）、痙攣発作（4.8%）、悪心

	(4.8%)、発熱(4.8%)、血小板数減少(4.8%)であった。試験治療に関連した死亡は認めなかった。以上より、初発膠芽腫症例に対して、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は安全に実施可能であったと考えられる。
臨床研究 登録ID	JRCTs031200326

主担当： 坂井

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 ☒ B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：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、再発までの期間を延長するかどうかを検討する探索的試験として実施された。 第Ⅰ相でメトホルミンの推奨用量 を決定し、決定された推奨用量 で第Ⅱ相を行った。第Ⅰ相でDLTはなく、用量 レベル2 の 2250 mg/日を推奨用量 とした。主要評価項目である 12 ヶ月無増悪生存割合は第Ⅰ/Ⅱ相部分合計で 47.6%(95% CI 25.7～66.7、90% CI 29.2～64.0)であった。第Ⅲ相試験の実施を考慮すべき条件として設定した 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 27%（閾値）を、90% CI の下限 (29.2%)が上回り、さらに事前に設定した期待値 50%にほぼ近い結果が得られたことから、有効性は示唆されたと考える。副次評価項目の各項目からも有効性が推定された。 以上より、B と判断した。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） ☒ B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄： CTCAE Grade 3 以上の有害事象は複数認められたものの、試験治療に関連した重篤な有害事象及び死亡は認めなかったことから、B と判断した。	

技術的成熟度	☒ A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を
--------	--

	中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	一定の安全性と有効性が示唆されたことから、第Ⅲ相試験へ進むことは可能と判断する。 但し総括報告書の有効性の評価において、90%信頼区間という SAP やプロトコルには一切記載のないものが併記され、有効性における言及も 90%信頼区間の下限値に基づいて行われている。 症例数設計との整合性に鑑みれば、少なくとも主要評価項目については 80%信頼区間（および SAP に規定されている 95%信頼区間の併記）、その他はすべて SAP に記載のとおり 95%信頼区間の記載と修正することが望ましい。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験により、TMZ+MFの安全性と有効性が示唆された。今後第Ⅲ相試験を行った上での評価が必要である。
--	--

副担当： 山本

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 ☒ B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 本試験は単群試験であるため従来の医療技術と比較した上での有効性に言及することはできないが、少なくとも次相へ移行する意義のある結果を示しており、ある程度の有効性が示唆されたと考えられるため上記判断といたしました。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）
-----	-------------------------

	☒ B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： Grade 3 以上の有害事象はある程度発現しているが、重篤な有害事象は1件発現（試験治療との因果関係はなし）、また試験治療との因果関係があるとされる死亡はなかった。以上より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おける安全性について大きな問題はないと判断した。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 ☒ D. その他
コメント欄：本試験における技術については当方では判断できないため主担当の評価に委ねる。	