

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： 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

2026 年 6 月 10 日

所属・氏名： 国立研究開発法人 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. 確認ですが、本試験では用量レベル 2 ではまず 3 例（1 例は休薬中につき評価から外れたため用量レベル 2 での登録数自体は 4 例）のみで DLT 評価をし、これをもって用量レベル 2 は安全であると判断し、用量レベル 1 の 3 例を漸増して用量レベル 2 に追加で登録した形でしょうか？

【回答】 用量レベル 1 の 3 例は、用量レベル 1 のまま治療を行いました。
(用量レベル 2 の安全性確認後も、増量しませんでした)

2. 有効性の結果の解釈・考察において、12 か月時 PFS の 90%信頼区間の下限値を用いて議論がされていますが、
本解析事項についてはプロトコルおよび SAP で明記されていないものと思われます。
したがって、事後解析的に行った解析についてはすべてその旨を明記し、結果の解釈においてはそのことを用いるのであれば事後解析にも言及し、
結論の述べ方については慎重に文言を選ぶべきと考えます。
(PFS や OS の解析結果に”手術日”を起算日とした結果も添付されていますが、これも同様です)

【回答】

本試験の Phase II パート部分の目的と仮説は、1 年 PFS について Stupp 試験を有意に上回るかを検証するものであり（プロトコル 12.4 に記載の通り、PFS の閾値 27%、期待値 50%、有意水準片側 10%を設定）、SAP の通りに PFS を検討した結果仮説を示すことができました。PFS について、エンドポイントが達成できたことをわかりやすくするために下限値を用いて説明しました。

日常臨床で膠芽腫の治療成績を検討する際の起点は手術日とすることが多いため、手術日を起点とした事後解析を行いました。御指摘の通り、手術日からの PFS/OS については、プロトコル・SAP には記載していないため削除しました。手術日からの PFS/OS をもとにした考察は行っていないため、考察の表 13 から削除し、「手術日からの 12mPFS は 52.4%・mPFS は 12.3 か月（373 日）で、手術から 2 年の生存割合は 54.5%であった。」という文言も削除しました。

3. 治療関連死は0であった旨述べられていますが、試験期間中の死亡が0を意味しているわけではないと思いますので、試験期間中の全死亡例とその内訳として治療関連死かそうでないかのような記載が望ましいと考えます。

【回答】12.3.1.1 死亡に、以下のように記載してあります。

「12.3.1.1.1 プロトコール治療に関連した死亡 プロトコール治療関連死亡なし。

12.3.1.1.2 プロトコール治療との因果関係がない死亡 プロトコール治療中及び治療終了後30日以内の死亡の報告はなかった。」、

御指摘に対して、以下のように修正しました。

2. 概要－結果の要約－安全性の評価結果（6ページ）および 12.6 安全性の結論

プロトコール治療中及び治療終了後30日以内の死亡の報告はなく、試験治療に関連した死亡は認めなかった。

また、「11.4.6 患者ごとの表示」にも上記と同様の文言を追加しました。

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： 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

2026 年 6 月 22 日

所属・氏名： 国立研究開発法人 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. 照会回答 1－1について

そうしますと、レベル 2 では 3 例のみで RD を決定したことになると思いますが、その理解で正しいでしょうか？ 一方、プロトコル 2.4.2.1 では、レベル 2 ではまず最初の 3 例で DLT 発現 0 例であれば追加で 3 例を登録するとなっておりますが、上述の理解が正しい場合、プロトコルとの齟齬があると思われますが、いかがでしょうか？

【回答】表 10-1 には、Phase I のレベル 1 に 3 例、Phase I のレベル 2 に 4 例登録と記載してありますが、これは、Phase I レベル 2 に登録した 4 例中のうち 1 例（JP-02-001）でメトホルミン事前投与期間中に食欲不振が発現し、メトホルミンをレベル 1 に減量してから、テモゾロミドの投与を開始しました。この JP-02-001 は DLT に該当するものはないため、試験の Phase I の用量レベル 2 における DLT の評価対象外として扱うこととし、新たに Phase I 用量レベル 2 に 1 例の追加を行いました。したがって、Phase I レベル 2 には 4 例登録されましたが、Phase I レベル 2 の評価対象は、3 例となっています。

プロトコル（総括報告書 22 ページ 9.1.2 Phase I（推奨用量設定コホート））には、本試験の Phase I 部分は 3+3 デザインで行い、レベル 1・2 あわせて 6-12 例を予定すると記載しており、通常の 3+3 での評価（レベル 2 の 3 例全例で DLT なしの場合は 3 例で推奨用量を評価）を想定していました。一方で、ご指摘のようにプロトコル（総括報告書 9.1.2.1 症例追加、次レベル移行の流れ）には、「用量レベル 2 もしくは用量レベル 1 に移行後、まず 3 例を登録し、同様の評価を行う。DLT が 3 例中 0 例もしくは 6 例中 1 例であった場合は、その用量にて症例の追加登録（3 例）を行う。」と記載しており、プロトコル内に齟齬がありました。事実としては、パート 1（Phase 1）のレベル 1・2 の 3+3 例全例で DLT はなく、テモゾロミドとメトホルミンを安全に併用することができ、Phase 1 は 3 + 3 の計 6 例（実際には冒頭に述べたように 7 例）投与した時点で、添付のように効果・安全性評価委員会で RD を決定しました。こちらの段階で、先進医療技術審査部会でもご審議いただいた上、施設を拡大してパート 2 (Phase 2) にすすみました。Phase 2 以降も安全性には留意し、効果・安全性評価委員会のメンバーと一緒に全症例検討を行いました。メトホルミンの最大 dose 2,250mg はもともと糖尿病に対する保険診療下の用量であり、テモゾロミドと併用しても安全であることを確認しております。

2. 照会回答 1－2について

症例数設定根拠ではおっしゃるとおりの記載が見受けられますが、プロトコルおよび統計解析計画書の主解析では、95%信頼区間を求めるとの記載がありますので症例数設定根拠との不整合が見受けられます（あくまで主解析部分には症例数設定根拠と整合した主解析方法を記載すべきと考えます）。ところで上記の点をプロトコル上の誤記ととらえたとしても、総括報告書に記載されている90%信頼区間は両側90%信頼区間と思われます。しかし症例数設定根拠では有意水準片側10%の検定における検出力ベースで述べられているため、対応する信頼区間は両側80%信頼区間ではないでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。論文等で統計値の信頼区間を表示する際、両側80%信頼区間表示が用いられることもあります。一般的に用いられているのは両側90%（ないし95%）信頼区間ですので、報告書の中では信頼区間表示としては90パーセントの数値を用いております。このように本来信頼区間は真の値が存在する確率的な範囲を示すために提示させていただくものでありますが、統計学的な検定につきましても、閾値が両側90%信頼区間の下限値を下回っていることから、片側5%の有意水準で帰無仮説を棄却可能と判断することができます。この数値（片側5%）は当初より予定していた有意水準片側10%を下回るものであり、したがって（今回の場合は両側90%信頼区間のデータを用いることで）有意と判断できると考えております。

記載法についてわかりやすい表現等がありましたら、ご指導いただけると幸いです。

3. 照会回答1－3について

こちらの意図がわかりづらかったかもしれませんが、意図としましては、観察期間中（本総括報告書作成のためのデータ解析の対象となる期間中）には死亡イベントは発生していると思いますので、プロトコル治療中か否かおよび因果関係の有無にかかわらず、少なくとも因果関係のある死亡はないということです。12.3.1.1.2にはプロトコル治療中や30日死亡にかかわらず、因果関係のない全死亡について述べるのが適切と考えますが、いかがでしょうか？

【回答】

原資料に記載されてある死亡原因を、「11.4.6 患者ごとの表示：表11.10 治療例の治療効果」に記載しました。死亡した9例のうち、8例は再発・増悪後の原病死でした。JP-03-001は、MFの事前投与1500mgを投与中に増悪が判明し、メトホルミン併用テモゾロミド療法開始前にプロトコル治療を中止しています。メトホルミン単剤服用中止後14カ月で死亡しており、死因は脳梗塞（内頸動脈閉塞）によるものと報告され、班会議においても、プロトコル治療とは因果関係なしと判断しました。

上記の内容を「12.3.1.1.2 プロトコル治療との因果関係がない死亡」に、記載しました。

以上