

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＋高用量メトホルミン併用維持療法
適応症： 初発膠芽腫
内容： （先進性） 本邦では、膠芽腫に対して手術＋化学放射線療法後の TMZ 維持療法が標準治療と考えられている。「適切に選択された初発膠芽腫例に対して高用量の MF を投与すれば膠芽腫患者の生存期間を延長できる」という仮説が証明されれば、膠芽腫に対する新規治療法が確立し、本試験の結果が国内外に与えるインパクトは大きい。 先行研究で MF の抗腫瘍効果と、特に腫瘍制御が得られ MF を高用量で投与した時にその効果が大きくなることが示唆されている。この知見を基に第 I・II 相試験を実施し、膠芽腫で TMZ 維持療法に高用量 MF を併用する治療の有効性および安全性が示された。適切な患者選択と投与量設定により、MF を新たな膠芽腫に対する標準治療の 1 つとして確立できる可能性がある。本試験により MF の有効性を示すことができれば、がん幹細胞を標的とする MF を適切に選択されたがん患者に対して適切な用量で投与すれば予後の改善が期待できることを初めて実証できる可能性があり、様々ながん種に対する MF の応用が期待され、がん治療に革新を起こすことになると思われる。 （概要） 目的 テント上初発膠芽腫に対する放射線（radiotherapy：RT）＋テモゾロミド（temozolomide：TMZ）併用初期治療後の患者を対象として、メトホルミン（metformin：MF）併用 TMZ 維持療法が標準治療である TMZ 維持療法と比較して生存期間を延長することを、ランダム化第 III 相試験にて検証する。 先進医療 B の制度下のもと JCOG 脳腫瘍グループ参加施設により実施し、公知申請によるメトホルミンの薬事承認を目指す。 主要評価項目： 全生存期間（OS） 副次評価項目： 無増悪生存期間（PFS）、有害事象発生割合、プロトコル治療完遂割合、全摘出群の OS、全摘出群の PFS、Karnofsky performance status（KPS）非悪化割合、神経認知機能非悪化割合、生活の質（Quality of life：QOL）非悪化割合 対象 主な適格規準を以下に示す ・ 手術摘出検体の永久標本で、WHO 脳腫瘍分類第 5 版（2021 年）に基づく「膠芽腫 IDH 野生型」と診断されている。 ・ 初発膠芽腫に対して、生検を除く摘出術が行われている。 ・ 初期治療として TMZ 併用化学放射線療法が行われている。 ・ TMZ 併用化学放射線療法前と比較して、登録前の画像検査で増悪を認めない。 ・ 登録日の年齢が 18 歳以上、74 歳以下である。 ・ 糖尿病に対する薬物療法の既往がなく、登録前 14 日以内に $HbA1c > 6.5\%$ と随時血糖 ≥ 250 mg/dL のいずれも満たしたことがない。

標準治療群（A 群：TMZ 維持療法）

TMZ 併用化学放射線治療の最終照射日を day 0 として、day 29～day 49 にテモゾロミドによる維持治療を開始する。

試験治療群（B 群：MF 併用 TMZ 維持療法）

TMZ 併用化学放射線治療の最終照射日を day 0 として、day 15～day 35 に、メトホルミンを単独の事前投与を開始する。

① MF 事前投与：

メトホルミン 500 mg（朝食後 1 回）を 7 日間、1,500 mg（毎食後 1 日 3 回）を 7 日間の合計 14 日間投与する。

② MF 併用 TMZ 維持治療：

TMZ 維持治療（5 日間投与）を 28 日 1 コースとして最大 12 コース繰り返す。

③ MF 単独治療：

メトホルミン単独投与を事前投与開始日から 2 年間行う

予定登録数と研究期間

予定登録患者数：244 人

予定登録期間：4.5 年。追跡期間：登録終了後 2.5 年。解析期間：1 年。総研究期間：8 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：研究代表者、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：JCOG データセンター
- 3) 疾病等（有害事象）報告：研究代表者、研究事務局、JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

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 645,240 円である。先進医療に係る費用は薬剤費約 67,600 円で、このうち研究者負担（研究費等）は 67,600 円（実施施設負担は 0 円／企業負担は 0 円）、となり、よって、患者負担額は 0 円である。

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+高用量メトホルミン併用維持療法

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認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
該当なし					

② 使用する医療材料（ディスポーザブル）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又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
メトグルコ錠	住友ファーマ株式会社 〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8	250mg	22200AMX00234	2 型糖尿病 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激	適応外

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。）

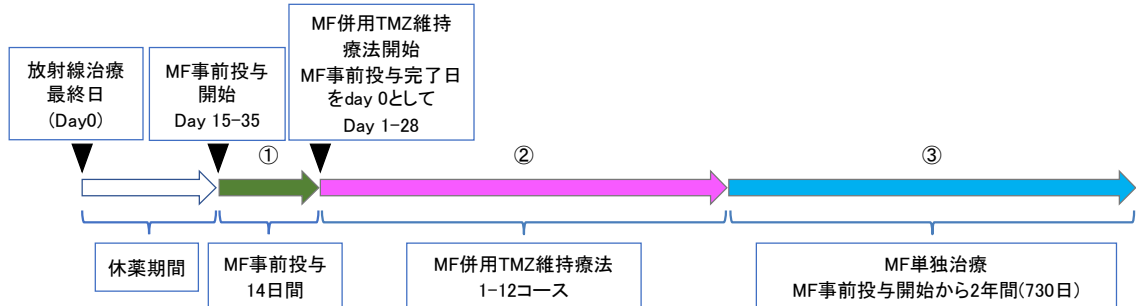
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
該当なし					

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 (MF 事前投与) : 放射線治療最終照射日を day 0 として、day 15～day 35 に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単独の事前投与を開始する。MF 事前投与はメトホルミン 1 日量 500mg (朝食後 1 回) を 7 日間、1,500 mg (毎食後 1 日 3 回) を 7 日間の合計 14 日間投与する。

2) メトホルミン併用テモゾロミド維持治療 (MF 併用 TMZ 維持治療) : MF 事前投与の完了日を day 0 として day 1～day 28 に MF 併用 TMZ 維持治療を開始する。MF 事前投与の完了日から 28 日以内に (MF 事前投与完了日を day 0 として day 28 まで) に MF 併用 TMZ 維持治療を開始できない場合はプロトコル治療を中止する。メトホルミンはテモゾロミドの投与開始日と同日に 1 日量 2,250 mg (毎食後 1 日 3 回) に増量し、メトホルミンの休止規準を満たさない限り毎日服用する。テモゾロミドは day 1 から day 5 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 時間以上空けて内服し、内服後は 2 時間以上食事をしない。day 6～day 28 は休薬し、4 週 (28 日) を 1 コースとする。また、内服が困難な場合の静注での投与は許容しない。

第 1 コースはテモゾロミド 150 mg/m²/day で内服を開始する。第 2 コースに増量規準を満たした場合、テモゾロミド 200 mg/m²/day に増量する。テモゾロミドは 20 mg 単位で処方する。第 3 コース以降は増量しない。MF 併用 TMZ 維持治療は 12 コースで終了する。

3) メトホルミン単独治療 (MF 単独治療) : MF 併用 TMZ 維持治療 12 コース終了後は、MF 単独治療を行う。メトホルミンの内服用量は MF 併用 TMZ 維持治療 12 コース目のメトホルミン用量を継続する。56 日 (8 週) を 1 コースとし、休止した場合もコース数は MF 単独治療開始からの期間で定義する。

MF 単独治療は MF 事前投与開始日から 2 年間、「メトホルミンの休止規準」を満たさない限り MF 事前投与開始日を day 1 として day 730 (±10 日を許容する) まで投与を継続する。

☐	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。
---	---

- ⑥ 未承認又は適応外の場合は、☐にレと記載する。

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

TMZ は膠芽腫に対して承認され、標準治療として用いられているが、MF 2, 250mg は糖尿病に対しては薬事承認され日常的に使用されるものの、膠芽腫を含むがんに対しての適応はない。

欧州での薬事承認の状況

米国同様に、欧州でも、TMZ は膠芽腫に対して承認され、標準治療として用いられているが、MF 2, 250mg は糖尿病に対しては薬事承認され日常的に使用されるものの、膠芽腫を含むがんに対しての適応はない。