

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。	

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 プロトコル治療に関連した死亡 プロトコル治療関連死亡なし。

12.3.1.1.2 プロトコル治療との因果関係がない死亡 プロトコ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

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

初発膠芽腫
(小脳・脳幹発生を除く)

摘出術・生検術+テモゾロミド併用放射線初期治療
20歳以上75歳未満
KPS 70-100

登録

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 6コース

メトホルミン単独治療
(メトホルミン事前投与開始から365日で終了)

第1相試験 (6-12例)
メトホルミン用量設定
レベル-1: 1000mg / 日
レベル1: 1500mg / 日
レベル2: 2250mg / 日

第2相試験 (10-16例)
第1相試験で決定したメトホルミン用量設定を用いる
第1相試験と合わせて22例

メトホルミン併用
テモゾロミド維持療法

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