別紙１

先進医療Ｂ　実施計画等評価表（番号Ｂ189）

評価委員　　主担当：　平田
副担当：　掛江　　副担当：　山本

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
申請医療機関	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	本邦では、膠芽腫に対して手術＋化学放射線療法後のテモゾロミド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メトホルミン（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唆された。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期待される。 〇主要評価項目：全生存期間（OS） 〇副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）、有害事象発生割合、プロトコール治療完遂割合、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 〇予定試験期間：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。 〇目標症例数：　244 例

【実施体制の評価】　評価者：　平田

１．実施責任医師等の体制	適　・　不適
２．実施医療機関の体制	適　・　不適
３．医療技術の有用性等	適　・　不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 乳酸アシドーシス等が重症化した場合の救急対応体制について照会したところ、参加予定施設はいずれも集中治療室を有する大学病院等であり、関連診療科と連携して患者の状態に応じた救急・集中治療を実施できる診療体制が確保されていることを確認したため、適と判断した。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】　評価者：　掛江

４．同意に係る手続き、同意文書	適　・　不適
５．補償内容	適　・　不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 同意書につきましては、全体として適切に丁寧に説明されていると存じます。一部気になる箇所について照会させて頂きましたが、いずれにつきましても適切に対応頂きましたので「適」と判断いたしました。 補償の内容につきましては、別紙「補償の概要」にて、こちらも丁寧に説明されていることを確認いたしました。 なお、上記の他、様式第 3 号の「3. 期待される適応症、効能又は効果」において記載不備がございましたが、事務局の指導のもと適切に追記されたことを確認いたしました。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【試験実施計画書等の評価】　評価者：　山本

６．期待される適応症、効能及び効果	適　・　不適
７．予測される安全性情報	適　・　不適
８．被験者の適格基準及び選定方法	適　・　不適
９．治療計画の内容	適　・　不適
１０．有効性及び安全性の評価方法	適　・　不適
１１．モニタリング体制及び実施方法	適　・　不適
１２．被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	適　・　不適
１３．試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適　・　不適
１４．患者負担の内容	適　・　不適
１５．起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織	適　・　不適

との関わり	
１６．個人情報保護の方法	適 ・ 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 本試験は，初発膠芽腫患者を対象として，標準治療であるテモゾロミド維持療法に高用量メトホルミンを併用することの有効性および安全性を検証するランダム化第 III 相試験である．先行試験からメトホルミンの投与期間を延長して 2 年間とする根拠や症例数設定・主解析における有意水準・検出力等について照会を行ったが，いずれについても適切に回答されており，試験実施計画として問題ないと考えます.	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【１～１６の総評】

総合評価	適　　条件付き適　　継続審議　　不適		
予定症例数	244 例	予定試験期間	jRCT 公開日～2034 年 3 月 31 日
実施条件：下記コメントを参照のこと。			
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			

先進医療審査の指摘事項に対する回答１

先進医療技術名：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

2026 年９月４日

所属：国立がん研究センター中央病院　脳脊髄腫瘍科
氏名：成田善孝

１．国内外の診療ガイドラインにおける腫瘍治療電場（TTFields）療法の位置付けについてご説明ください。

【回答】日本脳腫瘍学会　膠芽腫ガイドライン 2024 年では以下の通りです（https://www.jsn-o.com/guideline2024/glioblastoma2024.html）

CQ5　膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システムの使用は有効か？

推奨　初発テント上膠芽腫に対して、手術と化学放射線療法の初期治療後、化学療法の維持療法時に交流電場腫瘍治療システムの使用追加を考慮する（推奨度１B）となっています。

日本脳腫瘍学会交流電場治療システム適正使用検討委員会では、TTFields の使用者を全例登録しておりますが、国内では年間 400 人前後の新規使用の登録があります。膠芽腫は年間発生が約 2,000 人であり、TTFields を新規に開始する初発膠芽腫患者は約 400 人前後(約 20%)と報告されています。推奨１B にもかかわらず、使用率が低いのは、1 日 18 時間以上の使用が望ましいとされること・全剃毛が必要で、入浴はできるものの洗髪（頭）が毎日できないこと・装着したまま仕事を続けることに抵抗があると感じること・麻痺などの PS の悪い患者にとっては装着が困難であることなどの理由が挙げられます。

＜2026 年 9 月 9 日追記＞

また NCCN guideline 2026 ver.3 においても、TTFields は category 1 の治療として推奨されています。

２．TTFields 療法は全生存期間の改善が示されている治療ですが、本試験では割付調整因子とせず、併用を許容する設計となっています。その根拠についてご説明ください。

【回答】

まず、TTFields 療法については、プロトコール 13 ページに以下のように記載しています。

腫瘍治療電場（Tumor Treating Fields：TTFields）療法は、低強度・中間周波数の交流電場を発生させる携帯可能な装置が、細胞の複製を阻害し、がんを死滅させるとされている。初発膠芽腫に対して、Stupp レジメンによる初期治

療終了後の TTFields の有効性を検討するランダム化第 III 相試験（EF-14）が行われた。TMZ 単独維持療法群と TTFields＋TMZ 維持療法群の mPFS はそれぞれ 4.0 か月、6.7 か月（HR=0.63、p=0.00005）、mOS はそれぞれ 16.0 と 20.9 か月（HR=0.63、p=0.00006）と TTFields＋TMZ 維持療法群で有意に良好であった[38]。一方で、国内 41 施設での TMZ 単独維持療法群（n=327）と TTFields＋TMZ 群（n=210）を比較した後方視研究では、mPFS がそれぞれ 11 か月と 10 か月、mOS がともに 25 か月であり両群間で有意差を認めなかった[39]。TTFields の併用に当たっては 1 日 18 時間以上の治療が必要とされ、国内の膠芽腫患者の使用割合は 15%程度と報告されている（2022 年 TTFields 適正使用委員会報告）。JCOG1703、JCOG1910、JCOG2209 では、TTFields の併用は必須としていないが、使用は許容した上で各施設において、両群間で TTFields の使用の有無が偏らないように、試験開始後にモニタリングを行うという対応をとっている。モニタリングにて、TTFields 使用例が各施設内の両群間で 3 例以上の差があれば、当該施設に問い合わせを行う。ただし、試験開始後に TTFields が日常診療で予想を超えて広く使用され、標準治療となった場合には、TTFields の位置付けについては再検討を行う。

＜2026 年 9 月 9 日追記＞

TTFields 療法については、実施された場合に予後との関連があることは認識しており、臨床的に重要な因子の一つと考えています。一方、TTFields 療法を割付調整因子としない理由は、本試験のデザイン、および同じ膠芽腫を対象とする他試験の傾向から、TTFields 療法の使用は施設方針に強く依存しており、施設を既に割付調整因子としているため、一定程度その不均衡も抑制されると期待されること、主たる解析法との整合性を考慮すると、必ずしも多くの予後因子を入れることが最善とは限らないことから研究計画書 2.1.7 および 2.4.4 に記載したその他の予後因子の調整を優先したためです。以下にその根拠について詳述します。

TTFields 療法は初期治療終了後に TMZ 維持療法と併用して開始しますが、機器の準備のために一般的には放射線終了前、つまり本試験の登録前には実施の有無が決定されていることが多いです。また、TTFields 療法を使用するかは施設の方針に依る部分も大きく、施設が割付調整因子に入っていることも考慮すると、TTFields 療法を実施する患者はランダム化によってある程度両群に均等に入ることを想定しています。TTFields 療法はランダム化後に実施されるため把握可能なのは厳密には当該治療の「実施予定」の有無であるため、割付結果に応じて実施の有無を変更することがないように、研究計画書に記載した通り恣意的な群間差が生じていないかは注意してモニタリングします。なお、同じ膠芽腫を対象とする JCOG1703、JCOG1910、JCOG2209 も TTFields 療法については本試験と同じ運用としており、いずれも初期治療開始前に登録する試験ではありますが、現時点まで明らかな群間の偏りは報告されていません。先日

ASCO2026 で最終解析結果を報告した JCOG1703（初発膠芽腫に対する可及的摘出術＋カルムスチン脳内留置用剤留置＋テモゾロミド併用化学放射線療法と可及的摘出術＋テモゾロミド併用化学放射線療法のランダム化第 III 相試験）では、TTFields 療法を使用した患者はランダム化された 221 名のうち、標準治療群で 26 名（23.6%）、試験治療群で 25 名（22.5%）と偏りは見られませんでした。

また、本試験ではランダム化に最小化法を用いるため、理論的には割付調整因子を多く設定することも可能ですが、一方で最小化法は割付調整因子の組み合わせの分布の群間のバランスをとることは保証していないため、必要以上に多くの割付調整因子を設定することは好ましくないと考えております。多くの割付調整因子を設定することで各因子の組み合わせが細分化されるため、主たる解析に用いる層別解析の際にスパースな層が生じる可能性が高くなります。

以上から、TTFields 療法の重要性は認識しておりますが、本試験における登録タイミング、および施設を割付調整因子にしていること、研究計画書の 2.4.4 に記載した既存の割付調整因子の予後因子としての優先度が高いこと、および主たる解析法との整合性などを総合的に考慮し、TTFields 療法は併用を許容しつつ割付調整因子には含めておりません。

以上

先進医療審査の指摘事項に対する回答２

先進医療技術名：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

2026 年 9 月 11 日

所属：国立がん研究センター中央病院　脳脊髄腫瘍科
氏名：成田善孝

１．B 群におけるメトホルミンの投与期間及び累積曝露量は、先行する MET study phase I/II の範囲を超えています。非糖尿病の初発膠芽腫患者を対象として、本試験と同一の条件でメトホルミン 2,250 mg/日を TMZ と 12 コース併用し、その後もメトホルミンの総投与期間が 730 日に達するまで継続した直接的な安全性データは示されていません。一方、試験実施計画書「12.8.2.」における定量的な登録一時停止・早期中止規準は、主としてメトホルミン関連乳酸アシドーシス及び治療関連死亡について設定されています。その他の有害事象については、「10.5.1. 3)」に基づき、その発生頻度が「予期されたレベルよりも高い」と判断された場合に効果・安全性評価委員会で審査するとされていますが、具体的な判断基準及び評価時期ついて具体的に説明してください。

【回答】

重要な点のご指摘をありがとうございます。ご指摘のとおり、本試験では先行する MET study phase I/II と比較すると、TMZ 併用メトホルミン療法が 6 コースから 12 コース、メトホルミン単独治療を含めたメトホルミンの総投与期間が 1 年間から 2 年間に延長しております。これは MET study phase I/II で検討した投与期間において忍容性が確認されたことに基づく一方で、この結果のみをもって本試験で延長される投与期間の安全性が確認されているとは考えておらず、継続的に安全性を評価する必要があることは認識しています。

試験継続の可否に直結し得る安全性上特に重要な事象については、メトホルミン関連乳酸アシドーシスおよび治療関連死亡の発生数に基づき、定量的な試験早期中止規準を設定しました。その他の有害事象について「予期されたレベルよりも高い」か否かについては、試験実施計画書「2.3.2.3)」に記載した MET study phase I/II における安全性情報や、「7.1.予期される有害反応」に記載した内容を参考にしつつ、本試験における有害事象の種類と頻度、重篤な有害反応の発現状況、有害事象によるプロトコール治療中止の発生状況などについて標準治療群と比較し総合的に評価することとしています。具体的な数値に基づく登録一時停止または試験中止とする判断規準は設定しておりませんが、有害事象には本試験で予期される食欲不振や下痢のように適切な減量や休薬、支持療

法により管理可能な事象から、治療継続に重大な影響を及ぼす事象まで、臨床的重要性が異なる事象が含まれ、それらを一括して一定の発現割合に基づく判断規準を設定することは適切ではないと判断しているためです。また、本試験はランダム化比較試験であり、試験治療群における絶対的な発現頻度のみならず、標準治療群における発現状況との比較も安全性を評価する上で重要と考えています。

これらの安全性情報は、原則として年 2 回（3 月および 9 月）発行されるモニタリングレポートで治療群別に確認します。前述の観点から安全性上の懸念が認められ、試験継続の可否について検討を要すると研究代表者・研究事務局または効果・安全性評価委員会事務局が判断した場合には、効果・安全性評価委員会で審査を行い、必要に応じて患者登録を一時停止します。ただし、試験実施計画書「10.1」に定めた緊急報告対象となる有害事象は、定期モニタリングを待たず 1 例ごとに臨床研究法に基づく報告期限に従って評価・報告し、「10.5.1.1)」の通り、施設での対応の妥当性や試験継続の可否について検討を要する場合には、効果・安全性評価委員会で随時審査を行う体制としています。

以上

先進医療審査の指摘事項に対する回答３

先進医療技術名：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

2026 年 9 月 15 日

所属：国立がん研究センター中央病院　脳脊髄腫瘍科
氏名：成田善孝

１．試験実施計画書 47 ページ「5）乳酸アシドーシスに対する対処」には、メトホルミンの中止、脱水補正及び炭酸水素ナトリウム投与が記載されています。一方、重症の乳酸アシドーシスや初期対応で改善しない場合、また、本試験で想定されている横紋筋融解症に伴う急性腎障害、高カリウム血症等が重篤化した場合には、血液浄化療法を要する可能性があります。このような場合に、各参加施設において関連診療科と連携し、必要時に血液浄化療法を速やかに実施できる体制（他施設への搬送を含む）が確保されているか、ご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の医療機関要件では、血液浄化療法を自施設で実施可能であること、または血液浄化療法が必要となった場合の他施設への搬送体制を個別の必須要件とはしていません。一方で、メトホルミン投与に関連する有害事象に対応するため、糖尿病内科またはそれに相当する診療科との連携が可能であることに加え、緊急手術や 24 時間の緊急検査体制等を必要な医療機関要件としており、重篤な有害事象が発生した場合に院内の関連診療科と連携して対応できる診療体制を求めています（試験実施計画書 13.5.1）。また、本試験への参加を予定している施設はすべて大学病院または大規模ながんセンターで、いずれも複数診療科による連携が可能な集中治療室を有する医療機関です。従って、重症の乳酸アシドーシスが発生した場合には、必要な専門診療科と連携し、血液浄化療法を含め、適切な救急対応および集中治療を実施できることを想定しています。

なお、血液浄化療法の可否を本試験固有の施設要件としていない理由は、乳酸アシドーシスが重症化した場合に必要となる治療は、その程度のみならず、急性腎障害や循環不全等の併存する病態に応じて異なり、血液浄化療法を含め多岐にわたるためです。そのため、本試験では重症化時に必要となり得る個々の治療手段について、その実施可否や他施設への搬送体制を施設要件として網羅的に確認するのではなく、重篤な有害事象が発生した際に関連診療科と連携し、患者の状態に応じた適切な救急・集中治療を行うことが可能な診療体制を有することが重要と考えています。

２．試験実施計画書 86 ページ「12.8.2. 有害事象による試験早期中止」では、メトホルミン関連乳酸アシドーシスの発生が「2%（3 例）を超えた場合」に登録を一時停止するとされています。
この記載は、「発生割合が 2%を超えた場合」を意味するのか、「発生例数が 3 例を超えた場合（4 例以上）」を意味するのか、ご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。次段落の治療関連死亡の規定と同様に、最終的な発生割合が 2%を超えることが明らかな場合、つまり発生数が 3 例になった時点を意味していましたが、ご指摘の通り分かりにくい記載となっているため、以下の通り該当箇所を修正いたします。

・試験実施計画書「12.8.2. 有害事象による試験早期中止」

【修正前】

MET study phase I/II 試験においては、乳酸アシドーシスの発生は見られなかったが、B 群において入院または入院期間の延長を要するメトホルミン関連乳酸アシドーシスの発生が 2%（3 例）を超えた場合は、即刻登録を一時停止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。

【修正後】

MET study phase I/II 試験においては、乳酸アシドーシスの発生は見られなかったが、B 群において入院または入院期間の延長を要するメトホルミン関連乳酸アシドーシスが 3 例に生じた時点で、最終的な発生割合の点推定値が 2%を超えることがほぼ明らかであるため、即刻登録を一時停止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。

３．「保険外併用療養費内訳」の 1 ページ及び 2 ページの最上段に、「StageⅢ 治癒切除後 術後補助化学療法 カペシタビン＋バイアスピリン／プラセボ」と、本申請とは異なる治療名が記載されています。本申請の医療技術名に修正してください。あわせて、費用内訳についても別試験の記載が残っていないか確認し、必要な修正を行ってください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「保険外併用療養費内訳」について再確認し不要な記載、コメントの削除を行い、申請時の技術名を記載いたしました。

以上

先進医療審査の指摘事項に対する回答４

先進医療技術名：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

2026 年 9 月 25 日

所属：国立がん研究センター中央病院　脳脊髄腫瘍科
氏名：成田善孝

１．先行研究と比べ，メトホルミンの投与が 1 年から 2 年と変更になっており，この間安全性に懸念があれば効果安全性評価委員会にて審議する流れとなっており，安全性が担保されるような体制になっていると理解しています．一方で，先行研究ではメトホルミンを 1 年間服用できたのは 21 例中 10 例とのことで，今回の 2 年間への延長の根拠と 2 年間投与に対する安全性・忍容性についてどのように考えているかお示し下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先行する MET study phase I/II では、メトホルミン併用テモゾロミド維持療法を受けた 21 例で、12 か月 PFS が 47.6%で治療中止の理由は病勢増悪によるものであり、有害事象によるプロトコール治療中止は認めませんでした。従って、少なくとも先行試験で検討した約 1 年間までの投与については、一定の忍容性が確認されたと考えています。

本試験でメトホルミンの総投与期間を約 2 年間に延長した根拠は、研究実施計画書 2.3.2.2）に記載した通りです。先行研究でメトホルミンの累積投与量の増加に伴ってがん罹患リスクが低下する傾向が報告されており、MET study phase I/II での忍容性も踏まえ、投与期間の延長により抗腫瘍効果の増強が期待できると考えました。また、MET study phase I/II では約半数の患者が 1 年間のメトホルミン投与を完了しており、1 年を超えて治療継続が可能な患者も一定数存在すると想定されます。第 III 相試験で投与期間を 1 年間に限定した場合、1 年を超える長期投与の安全性・忍容性に関する十分なデータを得ることができず、将来的に本試験治療が日常診療に導入された際の長期投与を支持する根拠が不十分となる可能性があります。有効性の検証に加えて、長期投与が可能な患者における安全性・忍容性を前向きに評価することも重要と考え、総投与期間を約 2 年間としました。メトホルミンは糖尿病治療薬として長期使用の臨床経験が豊富であり、投与期間の延長に伴って重篤な毒性の発現頻度が明らかに増加することは一般に知られていないことから、長期投与によって安全性上重大な問題が生じる可能性は高くないと想定しています。

一方で、本試験のメトホルミンの投与量は添付文書で認められている範囲内ではあるものの、これまで非糖尿病患者に高用量メトホルミンを 2 年間投与し

た直接的な安全性データが得られていない点には注意を要することは認識しており、本試験の対象集団およびテモゾロミドとの併用下では未知の副作用が生じる可能性も否定できないと考えています。試験実施計画書で規定した減量・休薬・中止規準に従って投与するとともに、定期モニタリングおよび必要に応じた効果・安全性評価委員会での審議を通じて、安全性に十分配慮して試験を実施します。

２．本試験は第 3 相試験として実施され，その結果をもって公知申請を目指すものと理解しています．一方，希少疾患であることや実施可能性を踏まえた設計であることは理解していますが，上記の目的に鑑みた際，有意水準片側 5%（および検出力 70%）についてやや懸念があるため，規制当局との相談状況をご教示ください．

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本試験の有意水準および検出力を含む試験デザインについて、先進医療としての実施に際して規制当局との正式な相談は行っておらず、これらの設定について規制当局の見解を得ているものではありません。

ご認識の通り、本試験対象は希少疾患であることから実施可能な登録数に制約があります。このような状況で、より厳格な有意水準や検出力を一律に求めることでランダム化比較試験そのものが実施困難となり十分な比較検証が行えなくなる可能性と、本試験の設定でも検証的試験を行うことにより得られる知見の価値を比較考量した結果、有意水準片側 5%および検出力 70%であっても、本疾患においてランダム化第 III 相試験を実施することには十分な臨床的意義があると判断しています。

本試験は将来的な公知申請に資するエビデンスを得ることを目的としています。公知申請の可否については企業とも相談していますが、本試験の結果のみならず、その時点で得られている国内外のエビデンスを含めて改めて判断されると考えています。

以上

先進医療審査の指摘事項に対する回答５

先進医療技術名：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

2026 年 10 月 1 日

所属：国立がん研究センター中央病院　脳脊髄腫瘍科
氏名：成田善孝

１．先進医療実施届出書　様式第３号　先進医療の実施計画　３．期待される適応症、効能及び効果の効能・効果　には「膠芽腫」としか書かれておらず（適応症も「膠芽腫」と記載）、こちらについて、具体的な追記をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。改めて記載要領を見直し、先進医療実施届出書の該当箇所を以下の通り修正いたします。

＜先進医療実施届出書「3.期待される適応症、効能及び効果」＞

適応症：初発膠芽腫

効能・効果：初発膠芽腫に対する化学放射線療法後のテモゾロミド維持療法にメトホルミンを併用することによる全生存期間の延長

1. 従来の標準治療と当該技術の有効性

2005 年の放射線治療単独（60 Gy）と放射線治療（60 Gy）＋TMZ 併用療法を比較したランダム化比較試験（Stupp 試験）の結果が発表されて以来、本試験の対象である初発膠芽腫に対する放射線治療（60 Gy）＋TMZ 併用療法が標準治療のままである。

この標準治療に、MF 2,250 mg の連日投与を追加した MF 併用 TMZ 維持療法の有効性については、我々が行った MET study Phase I/II 試験の報告があるのみである。

2. 文献等において示された有効性

MET study phase I/II 試験では Stupp 試験の 12 か月無増悪生存割合（12mPFS）である 27%を閾値とし、期待値を 50%と設定した（有意水準片側 10%、検出力 70%）。最終解析の結果、MF 併用 TMZ 療法を施行した 21 例の 12mPFS は 47.6%（90% CI 29.2～64.0%）であり、信頼区間の下限（29.2%）が閾値 27%を上回り primary endpoint を達成し、さらに事前に設定した期待値にほぼ近く promising な結果と判断した。2 年生存割合（2yOS）は 54.5%であった。MET study は Stupp 試験や JCOG0911 に比べて年齢中央値がやや低いものの、12mPFS、2yOS も良好であることから第 III 相試験を計画することとなった。

3. 申請医療機関等における実績

MET study phase I/II 試験は、国立がん研究センター中央病院・東京大学医学部付属病院・山形大学医学部付属病院・埼玉医科大学国際医療センター・筑波大学医学部付属病院において行われた。Phase I 部分は、臨床研究中核病院の国立がん研究センター中央病院・東京大学医学部付属病院のみで行われた。MET study phase I/II 試験で MF 併用 TMZ 維持療法を受けた 21 例のうち、11 例が申請医療機関である国立がん研究センター中央病院からの登録であり、11 例で予定通りの TMZ＋MF 投与が可能で、かつ有害事象によるプロトコール治療中止はなかった。21 例のうち、MF を 1 年間服用した患者は 10 例であった。本 phase III 試験の試験治療とこの phase I/II 試験は、TMZ のコース数がそれぞれ 12 回・6 回で、MF の投与期間が 1 年・2 年である以外は、ほぼ同一の治療レジメンである。国内における初発膠芽腫に対する標準治療は TMZ の 12 コースの維持療法であり、JCOG 脳腫瘍グループで実施している初発膠芽腫を対象とした複数の臨床試験（JCOG1703、JCOG1910、JCOG2209）で標準治療として実施している。また、MF も糖尿病患者に対して、長期間の使用も含めて日常的に投与されている薬物であることから、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているため、MF 併用 TMZ 維持療法を実施する上での懸念はないと考える。

※説明同意文書について

２．11.費用について　にある「高額療養費制度」の記載についてですが、今回の自己負担額では実際にはほとんどの患者さんが高額療養費制度は使えないのではないかと推察いたします。したがいまして、「最終的に治療費には高額療養費制度が適用されるため、負担額はこれより低くなる場合もあります。」ではなく「最終的に高額療養費制度が適用される場合もありますので、その場合は負担額は上記より低くなります。」が正しい説明ではないでしょうか。高額療養費制度が使えて負担が軽減されることを過度に期待させる説明にしない方がよろしいかと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご提案に従い、説明同意文書の該当箇所を「最終的に治療費には高額療養費制度が適用される場合があり、その場合の負担額はこれより低くなります」と修正しました。

３．16.プライバシーの保護について（個人情報）　にある項目において、「あなたの以下の情報を使用します」の具体的な以下の情報がブランクになっております。こちらは記載の不備ではないかと存じますので、適切に加筆してください。

【回答】

ご指摘の箇所は、pdf では空欄に見えますが、word 版では選択式となってお り

記載の不備ではございません。イニシャル、生年月日、診療録番号について、実際の情報を提供するか、施設内で別の情報に置き換えて提供するかを、各施設の個人識別情報の提供に関する規定に応じて選択できるようにしています。参考として word 版も提出いたします。

４．21.当院の研究責任医師、相談窓口、研究代表者、研究事務局の連絡先　ですが、各施設の情報を入力するということでブランクになっていることは理解いたしますが、申請医療機関において、相談窓口の電話番号が施設の代表ではなく直通連絡先であることの２点を確認の上、ご記入をお願いします。具体的に 20 施設にて実施される計画ですので、各医療機関においてこのブランクに入力される情報については、「当院の相談窓口」が適切な部門に設置されていること、協力医療機関の追加の際にはご確認をお願い致します。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。申請医療機関における相談窓口を適切に記載するとともに、各協力医療機関についても、適切な相談窓口が設定・記載されるよう十分留意して、今後の手続きを進めます。

５．3. この臨床試験の意義　において、「膠芽腫の薬としては認められていません」との記載がありますが、「膠芽腫の治療薬としては認められていません」と記載いただく方が正確ではないかと感じました。同様に、11. 費用についての「膠芽腫の薬」も「膠芽腫の治療薬」と思いますので、ご修正ください。

【回答】

ご指摘に従い、説明同意文書 5.3 および 11.の「膠芽腫の薬」を「膠芽腫の治療薬」に修正しました。

以上

先進医療審査の指摘事項に対する回答６

先進医療技術名：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

2026 年 10 月 7 日

所属：国立がん研究センター中央病院　脳脊髄腫瘍科
氏名：成田善孝

１．照会事項 5-3 について、施設毎に選択できるようになっているとのことですが、今回の審査対象である申請医療機関の選択後の具体的な内容についてご提示下さい。

【回答】

前回の回答に不足があり失礼いたしました。申請医療機関において使用する説明文書「16. プライバシーの保護について（個人情報）」では、本試験で使用する情報は以下となります。

① イニシャル
② 生年月日
③ 診療録番号

２．照会事項 5-4 に対して、適切な相談窓口が設定・記載されるよう留意くださる旨のご回答がございましたが、適切な相談窓口としては、申請医療機関としての問合せ連絡先に加え、審査意見業務を行った認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先をお示し頂くことが、臨床研究法施行規則等において求められていると存じます。その点も踏まえ、説明文書において研究者らによる問合せ窓口のみならず審査委員会による苦情及び問合せ窓口についてもお示し下さい。

【回答】

重要な点のご指摘をありがとうございます。本試験が審査を受けた認定臨床研究審査委員会の名称および連絡先は説明文書「15.　この臨床試験の倫理審査について」に記載しておりますが、苦情及び問い合わせ窓口として 21.にも認識できるように記載いたしました。

以上

先進医療B評価用紙(第 2 号)

評価者　構成員：新井　一

先進技術としての適格性

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
社会的妥当性(社会的倫理的問題等)	(A.) 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 (C.) 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 (B.) やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	(A.) 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 (メトホルミンの効能追加に向けた承認申請のロードマップを、あらかじめ明確にしておく必要がある。) B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定:　(適)・条件付き適・否 コメント: 膠芽腫の標準治療に対するメトホルミンの上乗せ効果を検証するためには、腫瘍の摘出度や MGMT プロモーターのメチル化状態（陽性／陰性）に着目した層別化が必要となる可能性がある。

様式第５号

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期待される。

（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、プロトコール治療完遂割合、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

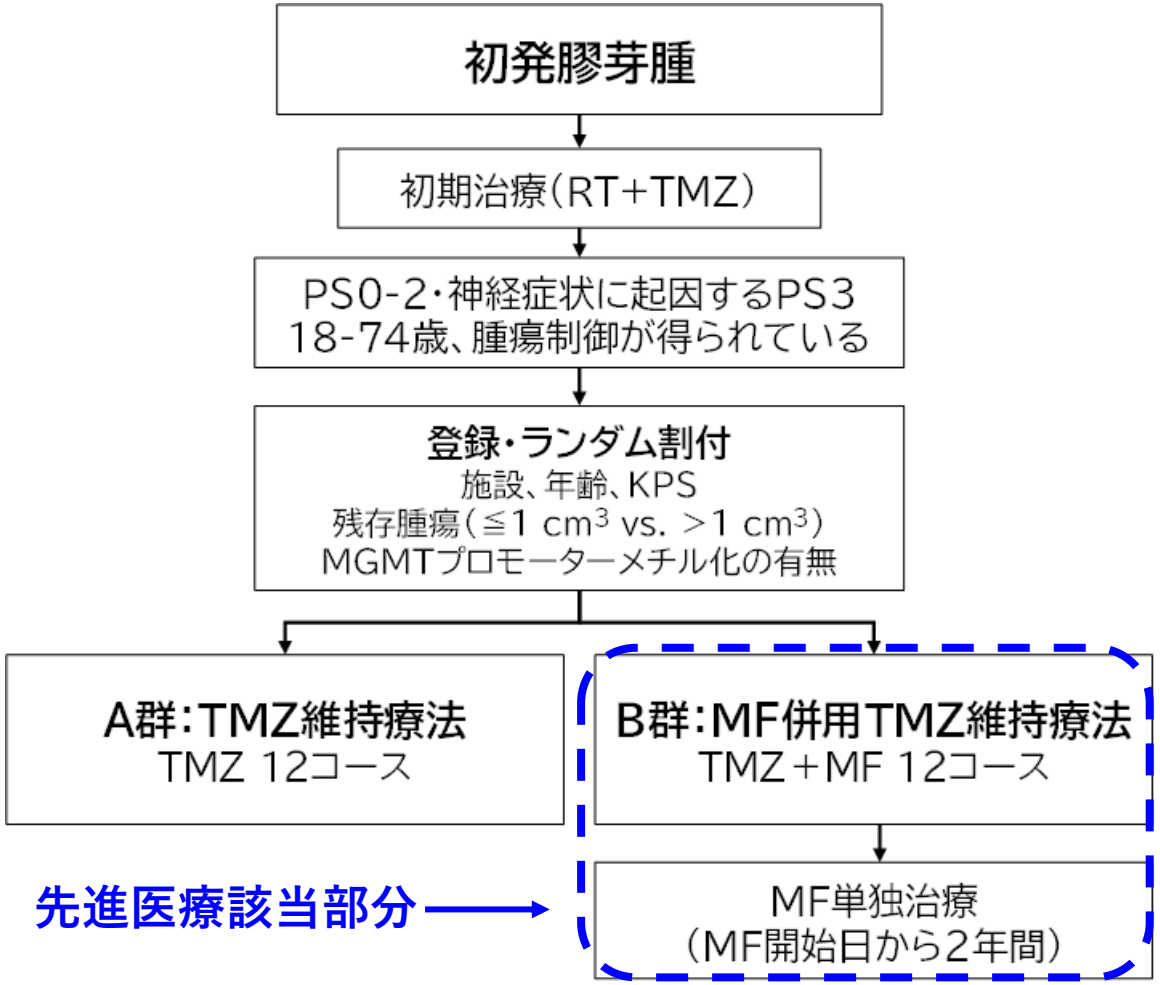
予定登録数と研究期間
予定登録患者数：244 人
予定登録期間：4.5 年。追跡期間：登録終了後 2.5 年。解析期間：1 年。総研究期間：8 年

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。

医療技術の概要図

初発膠芽腫に対するテモゾロミド単独維持療法とテモゾロミド＋高用量メトホルミン併用維持療法のランダム化第III相試験



薬事承認申請までのロードマップ（先進⇒公知申請）

先進医療技術名：膠芽腫に対する抗腫瘍薬

試験薬または試験機器：メトホルミン（製品名：メトグルコ）

先進医療での適応症：膠芽腫に対する抗腫瘍薬

先進医療（特定臨床研究）

- 試験名：**MET study phase I/II**
「がん幹細胞を標的とした初発膠芽腫の放射線+テモゾロミド+メトホルミン併用療法の第I・II相臨床試験」
- 試験デザイン：単群　第I/II相試験
- 期間：2021.3-2024.5
- 被験者数：22例
- 結果の概要：MF維持量2,250mgの安全性の確立。既存のJCOG試験と比べ、無増悪生存期間（PFS)が延長する可能性が示唆された。
1年PFS割合（52.4% vs. 36.9%(JCOG0911)
vs.27% (NEJMヒストリカルデータ)

先進医療（特定臨床研究）

- 試験名：MET study phase III
「初発膠芽腫に対するテモゾロミド単独維持療法とテモゾロミド＋高用量メトホルミン併用維持療法のランダム化第III相試験」
- 試験デザイン：2群・ランダム化第III相比較試験
- 予定期間：2026.4-2034.3（先進医療承認から8年：登録期間4.5年、追跡期間2.5年、解析期間1年）
（2026.3 国立がん研究センター中央病院CRB承認）
- 被験者数：標準治療群122人・試験治療群122人
- 主要評価項目：全生存期間
- 副次評価項目：無増悪生存期間、有害事象発生割合、治療完遂割合、KPS・認知機能・QOL非悪化割合など

公知申請

・学会論文発表
・ガイドライン掲載
・企業との交渉

・他癌種への応用

薬事承認申請

当該先進医療における

選択規準：初発膠芽腫、18歳以上74歳以下、生検例を除く、放射線＋テモゾロミド投与後の増悪なし、

臓器機能が保たれている

除外規準：糖尿病の合併、乳酸アシドーシスの既往

予想される有害事象：食欲不振、体重減少、低血糖、骨髄抑制、乳酸アシドーシス、横紋筋融解症

海外での現状
薬事承認：米国（無）、英国（無）、フランス（無）、ドイツ（無）、カナダ（無）、オーストラリア（無）、その他（無）　）
ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（有）
→カナダ・McGill 大学「 50例の初発膠芽腫（糖尿病患者は除外）に対して、照射前2週間のMF単独療法を行い、照射（60Gy, 20分割）+TMF中および、TMZの維持療法に、MF850mgを1日2回投与を併用する臨床試験が2015-2021年に行われた。mPFSが13.7か月、mOSが29.5か月と優れた治療成績が2025年のASCOで発表された。現在第三相試験の準備中。

本邦での現状
膠芽腫に対して、ガイドライン記載：（無；テモゾロミドは記載あり）　・　進行中の第III相臨床試験（無）。

【別添１】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

１．申請医療機関

国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院

２．協力医療機関

北海道大学病院
旭川医科大学病院
岩手医科大学
東北大学病院
山形大学医学部
筑波大学医学医療系
埼玉医科大学国際医療センター
千葉大学医学部
杏林大学医学部
東京大学医学部
東海大学医学部付属病院
北里大学医学部
静岡県立静岡がんセンター
名古屋大学医学部
藤田医科大学
京都大学医学部附属病院
大阪大学医学部
岡山大学病院
愛媛大学医学部附属病院

３．予定協力医療機関

・なし

【別添２】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

３．期待される適応症、効能及び効果

適応症：初発膠芽腫

効能・効果：初発膠芽腫に対する化学放射線療法後のテモゾロミド維持療法にメトホルミンを併用することによる全生存期間の延長

1. 従来の標準治療と当該技術の有効性

2005 年の放射線治療単独（60 Gy）と放射線治療（60 Gy）＋TMZ 併用療法を比較したランダム化比較試験（Stupp 試験）の結果が発表されて以来、本試験の対象である初発膠芽腫に対する放射線治療（60 Gy）＋TMZ 併用療法が標準治療のままである。

この標準治療に、MF 2,250 mg の連日投与を追加した MF 併用 TMZ 維持療法の有効性については、我々が行った MET study Phase I/II 試験の報告があるのみである。

2. 文献等において示された有効性

MET study phase I/II 試験では Stupp 試験の 12 か月無増悪生存割合（12mPFS）である 27%を閾値とし、期待値を 50%と設定した（有意水準片側 10%、検出力 70%）。最終解析の結果、MF 併用 TMZ 療法を施行した 21 例の 12mPFS は 47.6%（90% CI 29.2～64.0%）であり、信頼区間の下限（29.2%）が閾値 27%を上回り primary endpoint を達成し、さらに事前に設定した期待値にほぼ近く promising な結果と判断した。2 年生存割合（2yOS）は 54.5%であった。MET study は Stupp 試験や JCOG0911 に比べて年齢中央値がやや低いものの、12mPFS、2yOS も良好であることから第 III 相試験を計画することとなった。

3. 申請医療機関等における実績

MET study phase I/II 試験は、国立がん研究センター中央病院・東京大学医学部付属病院・山形大学医学部付属病院・埼玉医科大学国際医療センター・筑波大学医学部付属病院において行われた。Phase I 部分は、臨床研究中核病院の国立がん研究センター中央病院・東京大学医学部付属病院のみで行われた。MET study phase I/II 試験で MF 併用 TMZ 維持療法を受けた 21 例のうち、11 例が申請医療機関である国立がん研究センター中央病院からの登録であり、11 例で予定通りの TMZ＋MF 投与が可能で、かつ有害事象によるプロトコール治療中止はなかった。21 例のうち、MF を 1 年間服用した患者は 10 例であった。本 phase III 試験の試験治療とこの phase I/II 試験は、TMZ のコース数がそれぞれ 12 回・6 回で、MF の投与期間が 1 年・2 年である以外は、ほぼ同一の治療レジメンである。国内における初発膠芽腫に対する標準治療は TMZ の 12 コースの維持療法であり、JCOG 脳腫瘍グループで実施している初発膠芽腫を対象とした複数の臨床試験（JCOG1703、JCOG1910、JCOG2209）で標準治療として実施している。また、MF も糖尿病患者に対して、長期間の使用も含めて日常的に投与されている薬物であることから、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているため、MF 併用 TMZ 維持療法を実施する上での懸念はないと考える。

【別添３】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

５．被験者の適格基準及び選定方法

適格規準（組み入れ規準）

1) 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。他院での手術、病理診断も可とする。

2) 初発膠芽腫に対して、生検を除く摘出術が行われている。

3) 初期治療として TMZ 併用化学放射線療法が行われており、以下の①～③のすべてを満たす。

① 放射線治療の総線量が 50 Gy 以上である。

② テモゾロミドが 30 日以上投与されている（休薬期間は含めない）。

③ テモゾロミドと因果関係がある有害事象による初期治療の中止がない。

4) TMZ 併用化学放射線療法の放射線治療最終照射日から 35 日以内である。

5) 初期治療である 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。

※ TMZ 併用化学放射線療法前と比較して、登録前の腫瘍体積増加が 40%未満であること。ただし、全摘出例で手術や化学放射線療法等の影響で摘出腔が造影される場合は、術前の腫瘍体積の 20%未満であれば適格とする。新規造影病変の出現は増悪として不適格。

6) 手術後と比較して KPS が 20%以上悪化していない。

7) 登録前の頭部造影 MRI にて、腫瘍がテント上にのみ存在し、多発病変、播種病変のいずれも認めない。

8) 測定可能病変の有無を問わない。

9) 登録日の年齢が 18 歳以上、74 歳以下である。

10) Performance status（PS）は ECOG の規準で 0-2、または腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3 のいずれかである（PS は必ず診療録に記載すること）。

11) 糖尿病の既往・合併に関して、以下のすべてを満たす。

① 糖尿病に対する薬物療法の既往がない（診断歴および食事療法の既往はあってもよい）。

② 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。

12) 登録前 7 日以内にステロイド薬の全身投与（内服または静脈内）を受けていない。

13) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。

① 好中球数≧1,500/mm^3

② ヘモグロビン≧8.0 g/dL（登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと）

③ 血小板数≧10×104/mm^3

④ AST≦120 U/L

⑤ ALT≦120 U/L

⑥ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL

⑦ 推算糸球体濾過量（eGFR）≧60 mL/min/1.73 m^2

eGFR は以下の式により算出する。

男性：eGFR（mL/min/1.73 m2）＝194×$sCr^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$

女性：eGFR（mL/min/1.73 m2）＝194×$sCr^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739

14) 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。ただし、説明内容の理解・同意が可

能であっても、神経症状により患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行ってもよい。

除外規準

1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 2 年以内の異時性重複がん/多発がんのうち、治療を要するもの)。ただし無病期間が 2 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、放射線治療により完全奏効となった臨床病期 0 期、I 期の喉頭癌、完全切除された、以下の病理病期のがんのように 5 年相対生存率が 95%以上相当のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含めない)。

胃癌「腺癌（一般型）」：0 期-I 期、結腸癌（腺癌）：0 期-I 期、直腸癌（腺癌）：0 期-I 期、食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0 期、乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0 期、乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病）：0 期-IIA 期、子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：I 期、前立腺癌（腺癌）：I 期-II 期、子宮頸癌（扁平上皮癌）：0 期、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I 期、II 期、III 期、腎癌（淡明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I 期、その他の粘膜内癌相当の病変

※ 病期分類は、原則として UICC-TNM 第 7 版またはそれに準ずる癌取扱い規約に従う

2) 全身的治療を要する感染症を有する。
3) 登録時に 38.0℃以上の発熱を有する。
4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。パートナーの妊娠を希望する男性。
5) 日常生活に支障を来す精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
6) ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
7) 乳酸アシドーシスの既往を有する。
8) ビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往を有する。
9) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）の合併、6 か月以内の心筋梗塞の既往、New York Heart Association (NYHA) クラス II 以上のうっ血性心不全の 1 つ以上を有する。
10) 症状を有する脳血管障害（くも膜下出血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）もしくは処置を要する血管障害（静脈/動脈血栓・塞栓症、大動脈瘤等）の登録前 6 か月以内の既往を有する。
11) その他、重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良の高血圧症など）を有する
12) 胸部 X 線で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれかまたは複数を合併している。
13) 登録時に治癒が認められていない高度の創傷または外傷性の骨折を有する。
14) 薬物アレルギーによりガドリニウムが使用できない。
15) HIV 抗体陽性である（HIV 抗体は未検でも可)。
16) HBs 抗原陽性である。

【別添４】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

７－１．有効性及び安全性の評価

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、プロトコール治療完遂割合、Karnofsky performance status（KPS）非悪化割合、神経認知機能（Mini-Mental State Examination：MMSE）非悪化割合、生活の質（Quality of life：QOL）非悪化割合

標準治療群(A 群)でよくみられる有害事象として、骨髄抑制や便秘・食欲不振がある。試験治療群（B 群）で付加される MF による重篤な有害事象として、乳酸アシドーシス・低血糖・横紋筋融解症などがあり、少なくとも各コースの TMZ 開始前に、CTCAE v5.0-JCOG をもとに、有害事象をチェック・取集する。

収集する安全性評価項目情報

プロトコール治療開始後の安全性評価項目

① 全身状態：体重、KPS
② 神経所見：JCS、麻痺の有無、失語の有無
③ 末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
④ 血液生化学：AST、ALT、クレアチニン
⑤ 腎機能：eGFR
⑥ 自他覚症状（CTCAE v5.0-JCOG）

- 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 皮膚および皮下組織傷害：蕁麻疹
- 傷害、中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎（外耳の炎症を含む）
- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
- 眼障害：白内障
- 胃腸障害：便秘、悪心、嘔吐、下痢
- 代謝および栄養障害：食欲不振、脱水、低血糖※

※ 血糖測定は必須としない。低血糖症状がなく血糖未測定の場合は Grade 0 とする。

- 感染症および寄生虫症：肺感染、髄膜炎、創傷感染、帯状疱疹
- 耳および迷路障害：中耳の炎症
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎
- 神経系障害：脳血管虚血、痙攣発作、うつ病、中枢神経系壊死
- 血管障害：血栓塞栓症
- 筋骨格系および結合組織障害：横紋筋融解症

特に乳酸アシドーシスの有無を意識して、消化器症状（悪心、下痢等）、倦怠感、筋肉痛、呼吸困難の出現に注意する。

⑦　乳酸アシドーシスの有無（発症を疑う症状があり、8.2.2 に従い検査を実施して診断された場合に「あり」と入力する）

必要に応じて実施する安全性評価項目

1)　呼吸困難が見られた場合

- 動脈血液ガス：PaO_2
- 胸部 X 線検査

2)　不整脈が見られた場合

- 安静時 12 誘導心電図

3)　低血糖症状が疑われた場合

- 血糖値測定

4)　代謝性アシドーシス・乳酸アシドーシスの症状が見られた場合

- 血液ガス測定
- **乳酸濃度測定**

【別添５】「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」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

７－２．予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2026 年 7 月登録開始予定

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

予定症例数：予定登録患者数：244 人

既に実績のある症例数：名

①有効性が認められた事例

TMZ＋MF 治療を完遂した患者

区分	病名	TMZ＋MF 期間（外来）	転帰	治療経過
整理番号１ 年齢　67 歳 性別　女	右側頭葉膠芽腫	先進 MF 投与期間 （自） 2021 年 4 月 22 日 （至） 2022 年 4 月 21 日	長期生存後(58 か月)、死亡	2021.1.25　右側頭葉腫瘍覚醒下摘出術。初期治療照射＋テモゾロミド(TMZ)投与。 MET study phase Ⅰに参加。 2021.4.22 よりメトホルミン（MF）開始 2021.5.6 より 10.18 まで、TMZ＋MF 1500mg 6 コース完遂。MF 単独 2022.4.21 まで完遂。 2024.3　再発。2025.11.30 死亡。 再発までの期間が、手術から 38 か月。生存期間は 58 か月で、TMZ＋MF 併用療法の効果が認められた。
整理番号２ 年齢　40 歳 性別　男	左側頭葉膠芽腫	先進 MF 投与期間 （自） 2022 年 1 月 15 日 （至） 2023 年 1 月 14 日	長期生存（再発なし）	2021.7.7　左側頭葉腫瘍覚醒下摘出術。初期治療照射＋テモゾロミド(TMZ)投与。 MET study phase II に参加。 2021.10.8 より MF 開始。 10.29 より 2022.3.21 まで、TMZ＋MF 2250mg 6 コース完遂。MF 単独 2022.10.7 まで完遂。 生存期間は 53 か月で、再発なく社会復帰している。TMZ＋MF 併用療法の効果が認められたと考える。
整理番号３ 年齢 41 歳 性別　女	右頭頂葉膠芽腫	先進 MF 投与期間 （自） 2022 年 1 月 15 日 （至） 2023 年 1 月 14 日	長期生存（再発なし）	2021.9.1　右頭頂葉腫瘍摘出術。初期治療照射＋テモゾロミド（TMZ）投与。 MET study phase II に参加。 2022.1.15 より MF 開始。TMZ＋MF 2250mg 6 コース完遂。MF 単独 2023.1.14 まで完遂。生存期間は 48 か月で、再発なく社会復帰している。腫瘍はとても大きく左右大脳に広がっていたが、TMZ＋MF 併用療法の効果が認められたと考える。

他　7例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

＊ MF開始1年以内の再発例（TMZ＋MF治療を完遂できなかった患者）

区分	病名	TMZ＋MF 期間（外来）	転帰	治療経過
整理番号1 年齢　34歳 性別　男	左側頭葉 葉膠芽腫	（自） 2021年4月20日 （至） 202年8月3日	治療開始5.2か月で再発	2021.2.8　左側頭葉腫瘍覚醒下摘出術。初期治療照射＋テモゾロミド（TMZ）投与。MET study phase Iに参加。2021.4.20より MF1500mg 開始。2021.8.3まで、TMZ＋MF 1500mg 3コース施行後再発し、TMZ+MFを中止した。 生存期間は12.2か月。
整理番号2 年齢　46歳 性別　男	左前頭葉 膠芽腫	（自） 2022年1月15日 （至） 2022年8月3日	治療開始9.8か月で再発	2021.10.20　左前頭葉腫瘍覚醒下摘出術。初期治療照射＋テモゾロミド（TMZ）投与。MET study phase Iに参加。2022.1.15より MF2250mg 開始。2022.8.3まで、TMZ＋MF 2250mg 3コース施行後再発し、TMZ+MFを中止した。 生存期間は12.2か月。
整理番号3 年齢　50歳 性別　男	左後頭葉 膠芽腫	（自） 2023年5月22日 （至） 2023年8月23日	治療開始5.8か月で再発	2023.3.1　左後頭葉腫瘍覚醒下摘出術。初期治療照射＋テモゾロミド（TMZ）投与。MET study phase IIに参加。2023.5.22より MF2250mg 開始。2023.8.23まで、TMZ＋MF 2250mg 4コース施行後再発。 生存期間は27か月。

他9例（病名ごとに記載すること）

参考

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（R7/12/1告示削除済みB29）

既に実績のある症例数：22例：2021年3月から2024年5月まで、AMED支援のもと先進医療Bとして、がん幹細胞を標的とした初発膠芽腫の放射線+テモゾロミド+メトホルミン併用療法の第I・II相臨床試験を5施設で実施した。Phase Iでテモゾロミドとメトホルミン2,250mgの安全性・忍容性を確認し、Phase IIでは同用量併用療法を行った。その結果、本治療の安全性と有望性が示唆され、第III相試験の実施に至った（19.文献番号2.参照）。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

予定症例数の設定根拠：

本試験の主たる研究仮説は「試験治療群（MF 併用 TMZ 維持療法）の全生存期間が標準治療群

（TMZ 単独群）に対して上回る（優越性試験）」であり、この仮説が証明された場合、試験治療である MF 併用 TMZ 維持療法をより有用な治療法と判断する。

JCOG0911 全体の 2yOS が 45.8%（TMZ 群 42.9%、TMZ＋IFNβ群 49.0%）であったが、本試験では WHO 2021 分類に基づき、IDH 野生型膠芽腫のみを対象とすることから、JCOG0911 の対象よりも予後が悪くなることが予想されるものの、生検例を除き、また初期治療である TMZ 併用化学放射線療法を完了した患者を対象とするため、全体として予後が良くなる可能性もあることから標準治療群の 2yOS を 45%と推定する。MET study phase I/II 試験の 2yOS は 54.2%であったが、カットオフ後に再発なく 2 年生存している患者が少なくとも 1 名居ること､および試験治療群の 2yOS は 60%程度となる可能性があることから、試験治療群の 2yOS を 11%上乗せとして 56%と期待する。登録期間 4.5 年、追跡期間 2.5 年、解析期間 1 年とし、総研究期間 8 年とし、2 群の差を検出するためにα＝5%（片側)、検出力 70%の条件下で各群 119 例を必要とする（HR=0.726)。若干の追跡不能例を考慮し、各群 122 例とする。なお、手術手技等による生存割合の改善を期待して行っている JCOG1703・JCOG2209 では、手術に関連する合併症を考慮してそれぞれ標準治療群よりも 2yOS の 12%、15%の上乗せを期待して登録数を設定したが、本試験の MF はこれら試験の手術手技等よりも侵襲性が低い点を考慮し、標準治療よりも 2yOS で 11%の上乗せと設定した。

本試験の主たる研究仮説は「試験治療（MF 併用 TMZ 維持療法）群の全生存期間が標準治療（TMZ 維持療法）群に対して上回る」という仮説から成る優越性試験であり、この仮説が検証された場合、MF 併用 TMZ 維持療法をより有用な治療法と判断する。

従って、本試験では 2 年生存割合として、標準治療群の 45%に対して 11%の上乗せ効果を期待することとし、両群の全生存期間の真の差が 2 年生存割合で 11%に相当する差より小さければ、臨床的に意義なしと判断することとした。

また、検出力は一般に 80%以上が望ましいとされている。アンケートに基づく患者登録見込みは年間 54 例、予定登録期間 4.5 年で 244 例であり検出力 80%を担保する 69 例を下回っている。本試験の対象は希少疾患であり、検出力 80%を担保できないためランダム化比較試験を実施せずに日常臨床に試験治療が広まることによるリスクと、検出力 70%であってもランダム化比較試験を行うことにより得られる知見の価値を比較考量し、後者であっても臨床的に十分に意義があると考えられることから検出力 70%で試験を開始することとした。

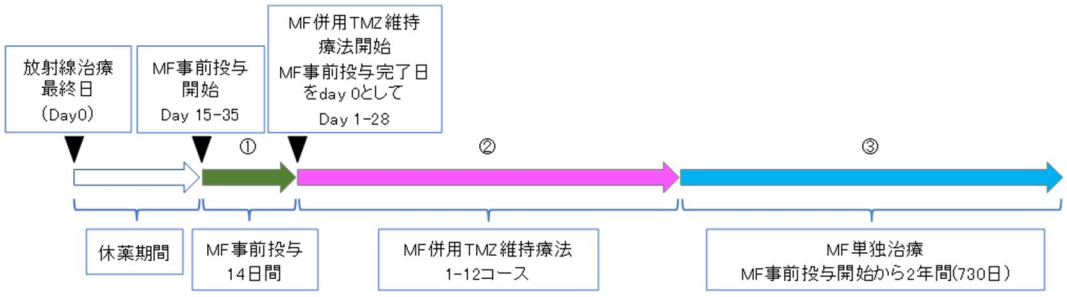
なお、定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、群間比較を伴わない盲検下で再設計を行うこととする。期待イベント数を変更する再設計を行う場合には、中間解析の実施前に行う。

【別添６】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

６．治療計画

試験治療群（B 群）：MF 併用 TMZ 維持治療

【B 群のプロトコール治療シェーマ】



1）MF 事前投与：

・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（MF 事前投与）を開始する。day 36～day 49 であれば MF 事前投与を開始することを許容するが、day 36 以降に開始する場合は、遅延した理由を CRF に詳細に入力する。

・最終照射日から 49 日以内（最終照射日を day 0 として day 49 まで）に MF 事前投与を開始できない場合はプロトコール治療を中止する。

・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。

・MF 事前投与開始日から 28 日以内（投与開始日を day 1 として day 28 まで）に MF 事前投与を完了できない場合はプロトコール治療を中止する。

薬剤	投与量	投与法	投与日（day）
			1　8　15
メトホルミン	500 mg	p.o.（朝食後）	←----------→（day 1-7）
	1,500 mg	p.o.(毎食後 1 日 3 回)	←----------→（day 8-14）

2）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ール治療を中止する。

・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。

・MF 併用 TMZ 維持治療のコース開始日は、各コースのテモゾロミドの投与開始日とする。

・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/m^2/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/m^2/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。

・治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合はテモゾロミド投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5 kg を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

・MF 併用 TMZ 維持治療は 12 コースで終了する。

以下のレジメンを 28 日 1 コースとして最大 12 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与法	投与日（day）
			1　8　29 └──────┴. . . . . .┴
テモゾロミド	150-200 mg/m^2/day	p.o.	←--------→（day 1-5、28 日毎）
メトホルミン	2,250 mg（1,500 mg・1,000 mg への減量可）	p.o.（毎食後 1 日 3 回）	←----------→（毎日）

3）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。

以下のレジメンをメトホルミン事前投与開始日から 2 年後まで行う

薬剤	投与量	投与法	投与日（day）
メトホルミン	2,250 mg (1,500m・1,000mg への減量可)	p.o.（毎食後 1 日 3 回）	←----------→（毎日）

【別添７】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：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、膠芽腫	
Ⅰ．実施責任医師の要件	
診療科	要(脳神経外科、脳脊髄腫瘍科、またはそれらに相当する科)・不要
資格	要（日本脳神経外科学会脳神経外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（　5　）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（　　）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者［術者］として　（　　）例以上・不要 ［それに加え、助手又は術者として　（　　）例以上・不要］
その他（上記以外の要件）	なし
Ⅱ．医療機関の要件	
診療科	要（脳神経外科もしくは脳脊髄腫瘍科、またはそれらに相当する科）・不要
実施診療科の医師数　注 2)	要・不要 具体的内容：脳神経外科に相当する科の医師が 2 人以上
他診療科の医師数　注 2)	要・不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（　薬剤師　）・不要
病床数	要（　200　床以上）・不要
看護配置	要（　10　対１看護以上）・不要
当直体制	要（全科当直も可）・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査（24 時間実施体制）	要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：認定臨床研究審査委員会 *（再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）*
医療安全管理委員会の設置	要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（　　症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝ｶｳﾝｾﾘﾝｸﾞの実施体制が必要　等）	糖尿病内科またはそれに相当する科と連携する体制がある

様式第９号

Ⅲ．その他の要件	
頻回の実績報告	要（　　月間又は　　症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	なし

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

注 1）当該技術の経験症例数について、実施者［術者］としての経験症例を求める場合には、「実施者［術者］として　（　　）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2）医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。