

先進医療合同会議(令和3年1月7日)
(第94回先進医療会議、第110回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用 ※2 (「保険外併用療養費に係る 保険者負担」)	保険外併用療養費分 に係る一部負担金 ※2	総評	その他 (事務的対応等)
145	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	初発膠芽腫	・メトグルコ錠 (大日本住友製薬株式会社)	国立がん研究センター中央病院 (国家戦略特区)	2万3千円 (薬剤は研究費にて購入するため患者負担はなし)	64万7千円	27万7千円	適	別紙資料

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。(四捨五入したもの)

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B111）

評価委員 主担当：上村

副担当：佐藤 副担当：伊藤（陽） 技術専門委員：村垣

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	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	<p>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。</p> <p>がん幹細胞は非がん幹細胞と比較して放射線及び化学療法に耐性であり、腫瘍再発の原因となる可能性が考えられている。したがって、腫瘍再発を防ぐためには、がん幹細胞を標的とした治療の開発が重要と考えられるが、申請者らは2型糖尿病治療薬のメトホルミンが膠芽腫の腫瘍内に少数含まれるがん幹細胞を標的とする可能性に着目した。</p> <p>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、再発までの期間が延長するかどうかを検討する探索的試験である。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。</p> <p>○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</p> <p>○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</p> <p>○予定試験期間：試験開始から4年間 （登録期間：2年、追跡期間：最終症例プロトコール治療開始から1年、解析期間：1年）</p> <p>○目標症例数：[Phase I] 6例（最大12例）／ [Phase II] Phase I と合わせて22例</p>

【実施体制の評価】 評価者：上村

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。）

メトホルミンの有効性を得るためには、少なくとも薬剤が標的である膠芽腫細胞に到達する必要がある。メルグルコ錠剤（大日本住友製薬）のインタビューフォームに記載されている 14C-メトホルミンの組織分布データ（ラット）によれば、メトホルミンの「脑中濃度は低かった」とある（下表）。すくなくとも脳内移行が良好な薬物とは言えないので、仮に血液脳関門（BBB）を通過するとしても、局在する膠芽腫細胞に到達できない可能性がある。

14C-メトホルミンの組織分布データ（ラット）

雄性ラットに ¹⁴C-メトホルミン塩酸塩 50mg/kg を単回経口投与したときの組織への分布は以下のとおりであった。
 経口投与後、ほとんどの組織内放射能濃度が投与後 2 時間に最高濃度を示した。投与後 2 時間においては消化管（胃、小腸、大腸）を除き、腎臓及び肝臓で高値を示し、それぞれ血漿中放射能濃度の 4.9 倍及び 3.4 倍であった。次いで副腎、肺、心臓、骨髄及び皮膚の順に高く、血漿中濃度の 1.8~1.3 倍であった。その他の組織では血漿中濃度以下であり、特に脳中濃度は低かった。各組織からの放射能の消失は投与後 24 時間までは速やかであり、それ以降は 120 時間まで緩やかに低下した。残留性を示す組織は認められなかった。

組織/臓器	放射能濃度(µg eq./mL or g)				
	2h	6h	12h	24h	120h
心臓	6.798	5.448	2.413	0.252	0.016
肺	7.174	3.122	0.736	0.086	0.008
肝臓	14.658	2.965	0.575	0.068	0.008
腎臓	21.038	4.840	0.976	0.099	0.011
脾臓	2.636	1.717	0.785	0.216	0.001
精巣	1.276	0.865	0.360	0.080	0.001
副腎	7.514	6.259	3.857	0.862	0.013
甲状腺	2.883	3.116	2.357	0.839	0.025
眼球	1.423	0.735	0.441	0.134	0.002
脳	0.254	0.159	0.096	0.025	0.000
胃 (内容物を含む)	312.529	24.550	22.350	0.165	0.023
小腸 (内容物を含む)	543.586	58.251	9.544	0.373	0.137
大腸 (内容物を含む)	5.436	602.050	144.550	6.248	1.798
脂肪	2.853	0.770	0.192	0.051	0.001
筋肉	2.525	1.365	1.077	0.761	0.162
皮膚	5.556	2.001	0.742	0.160	0.030
骨	2.993	1.175	0.353	0.023	0.001
骨髄	6.135	3.051	0.870	0.124	0.003
血漿	4.258	0.947	0.135	0.027	0.003
血液	3.373	1.112	0.147	0.025	0.013

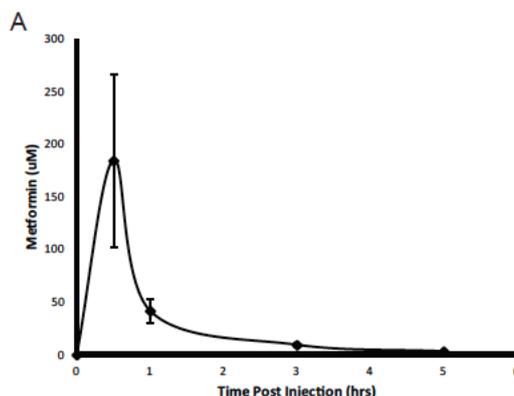
数値は 3 例の平均値を示す

メルグルコ錠剤（大日本住友製薬）インタビューフォームより引用

膠芽腫患者の治療においてどの程度のメトホルミンの曝露量が必要かは明らかでない。本提案を支持する先行研究として一連の基礎研究が引用されているが、*vitro* の系で使用されたメトホルミンの濃度は、1-50 mM である。そのような高濃度をメトホルミンの臨床で到達できる可能性は無い。

Vivo の系では、メトホルミン 500mg/kg (ip) が投与された脳腫瘍モデルマウスで生存期間が延長している。その際のメトホルミンの曝露量は不明であるので、先行研究から推定する必要がある。一般にヒト初回投与試験などで動物から人への薬物動態を外挿する際には、いわゆるヒト等価用量 (Human equivalent dose: HED) を体

表面積から換算される。申請者らは、メトホルミン 500mg/kd の HED は 45mg/kg 程度（体重 50 kg であれば 2,250 mg/day）付近と推定している。一方で、Dowling ら（2016）は、マウス腫瘍におけるメトホルミンの薬物動態と臨床治療への意味づけについて実測値を基に考察している。NOD / SCID マウスに対してメトホルミン 125 mg/kg を腹腔内投与後 0.5h あるいは 1h 後の平均血中薬物濃度は、それぞれ 184 μ M、42 μ M であった（下図）。



Dowling RJ ら（2015）より引用

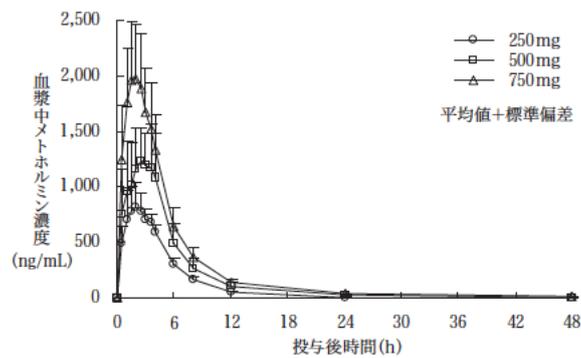
これは 500mg/kg を投与した時の血中濃度に線形な薬物動態を前提として換算すると 736 μ M、168 μ M に相当する。今回の提案は、安全性と忍容性が確認できれば、2250mg/日（750 mg t. i. d.）まで用量をあげることができるであろうが、仮に本試験において最高用量まで患者に投与できたとしてもそのような高い曝露量に到達する可能性は無い。

メトホルミンの濃度換算表
（メトホルミンの分子量を 165 として作成）

μ g/mL	mM	μ M	
8250	50	50000	vitro 実験での濃度
165	1	1000	vitro 実験での濃度
148.5	0.9	900	
132	0.8	800	
123.75	0.75	750	Vivo 実験での濃度（おおまかな推定*）

115.5	0.7	700	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
99	0.6	600	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
82.5	0.5	500	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
66	0.4	400	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
49.5	0.3	300	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
33	0.2	200	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
24.75	0.15	150	Vivo 実験での濃度 (おおまかな推定*)
16.5	0.1	100	
14.85	0.09	90	
13.2	0.08	80	
11.55	0.07	70	
9.9	0.06	60	
8.25	0.05	50	
6.6	0.04	40	
4.95	0.03	30	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)
3.3	0.02	20	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)
1.65	0.01	10	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)
0.825	0.005	5	臨床血中薬物濃度 (おおまかな推定**)

* Dowling ら (2015) のデータから換算
** メトホルミンの臨床用量での薬物動態 (下図) から推定



投与量	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

健康成人男性 単回投与時の薬物動態 (メトグルコ錠添付文書より)

以上、臨床用量のメトホルミンを投与したとしても、その薬物動態からみると、有効性を発揮できるような曝露量に到達しない可能性があり、先進医療として実施すべき技術なのか、その妥当性について検討すべきと考える。たしかに、いくつかの疫学研究において、メトホルミンの使用が、悪性腫瘍患者の生存率などを改善したという報告があり、悪性腫瘍患者を対象としたメトホルミンのRCTも複数のものが進行しているようだが、少なくとも有効性に関するデータは限られている。唯一試験が完了し、その結果が報告されているRCTとしては、Kordesら(2015)が進行性膵癌患者を対象に実施したプラセボ対象のフェーズ2試験があるが、メトホルミンの有効性は示されなかった事も含めて議論する必要がある。

文献

Dowling RJ, Lam S, Bassi C, Mouaaz S, Aman A, Kiyota T, Al-Awar R, Goodwin PJ, Stambolic V. Metformin Pharmacokinetics in Mouse Tumors: Implications for Human Therapy. Cell Metab. 2016 Apr 12;23(4):567-8.

Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, Mathôt RA, Weterman MJ, Beeker A, Punt CJ, Richel DJ, Wilmink JW. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Jul;16(7):839-47.

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。)

現時点で得られている情報からは、有効な薬物濃度(そもそも最小有効量も不明)に達するかどうか不明であり、有効性が示されない可能性があります。

本研究を実施することが正当化されるかどうかですが、膠芽腫の治療成績を改善していく医学上の必要性が十分にあることが大前提で、少しでも可能性のあるオプションは探索/検証していくという方向性を先進医療という制度が支持できるかに限

ると思います。(現時点でのコンセンサスが不明ですので、不適としていますが、メトホルミン自体をアドオンすることは安全性の面では安心感がありますので、患者さんに対して有効性についての限界も十分に理解していただけるのであれば実施すること自体に大きな懸念はないかと思えます。)

【実施体制の評価】 評価者：村垣

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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。)		
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。) 既に承認薬とはいえ、メトホルミンを初発の初期治療から使用する、すなわちメトホルミンとテモゾロミドそして放射線照射という、3種治療を同時に行うことは first in human であり、初期治療中のモニタリングには特に注意すべきと考える。		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。) 補償に関して文言の意味の確認を行ったところ、一般的な健康被害と、未知の有害反応による死亡または後遺障害とに分かれ、前者に対しては保険診療を行う、後者に対してはそれに加えて補償金等が支払われる、とのことで、本件にある程度の副作用があることを考えると、許容可能であると判断した。説明同意文書の内容および手続き、相談体制についても適切である。		
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：伊藤(陽)

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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。） 試験実施計画に問題はないと思います。	
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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	[Phase I] 6例（最大12例） [Phase II] Phase Iとあわせて22例	予定試験期間	試験開始から4年間 （登録期間：2年、追跡期間：最終症例プロトコール治療開始から1年、解析期間：1年）	
実施条件：膠芽腫の治療成績を改善していく医学上の必要性が高いことを踏まえ、成功確率が必ずしも高くない治療方法であっても少しでも可能性のあるオプションであれば探索/検証していくという考え方を先進医療制度として支持できるというコンセンサスが得られることが前提。				
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。）				

評価者 構成員： 新井 一 技術委員：

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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 先進医療のもと実施される第Ⅰ・Ⅱ相試験を経て、その後の第Ⅲ相試験をもってその有効性を検証する必要がある。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 申請者も述べているように、現在の膠芽腫に対する標準治療はテモゾロミド併用放射線治療で、生存期間中央値が 14.6 カ月、2 および 5 年生存割合は 27.2% および 9.8% であり、その治療成績は他臓器の悪性腫瘍と比較し決して満足できるものではない。従来標準治療を超える薬剤さらにその他の治療法の開発が待たれるところであり、本研究に期待するところ大である。

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

薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

試験薬または試験機器: メトホルミン(製品名:メトグルコ)

先進医療での適応疾患: 2型糖尿病

先行研究

本試験は先行研究を実施していないため、該当なし

先進医療

- 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
- 単群第I・II相試験
- 登録期間: 2年、追跡期間: 1年、解析期間: 1年
- 被験者数: 22例
- 主要評価項目: 用量制限毒性発生割合
- 副次評価項目: 有害事象発現割合、6カ月の無増悪生存割合、12カ月の無増悪生存割合、12カ月の生存割合、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

医師主導治験

JCOG脳腫瘍グループによる

「テモゾロミド併用放射線初期治療終了後の初発膠芽腫に対する、
テモゾロミド維持治療 vs
メトホルミン併用テモゾロミド維持治療のランダム化第III相試験」
を計画する

薬事承認申請

当該先進医療における
選択基準: 初発膠芽腫、初期治療としてテモゾロミド併用放射線治療が行われている、20歳以上75歳未満、臓器機能が保たれている
除外基準: 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: 悪心・嘔吐、骨髄抑制、乳酸アシドーシス、低血糖、横紋筋融解症

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)
ガイドライン記載: (無)
進行中の臨床試験(有)→再発膠芽腫に対するランダム化試験(韓国)、初発膠芽腫に対する単群試験(カナダ)