

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【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

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B47

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

【適応症】

膠芽腫(初発のものであって、テモゾロミド経口投与及び放射線治療の併用療法後のものに限る。)

【試験の概要】

初発膠芽腫患者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の安全性を評価し、本療法におけるメトホルミンの推奨用量(Recommended dose: RD)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(Dose limiting toxicity: DLT) 発現割合

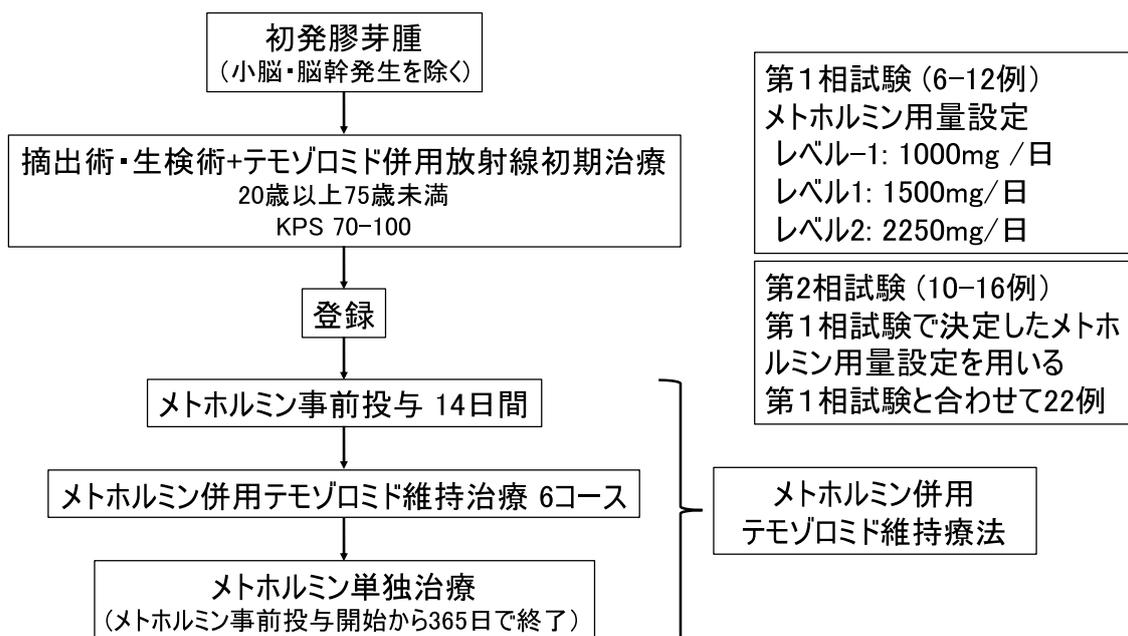
Phase II 部分: 12ヵ月無増悪生存割合

副次評価項目: 有害事象発現割合、6ヵ月無増悪生存割合、12ヵ月無増悪生存割合、12ヵ月生存割合、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

【医薬品・医療機器情報】

品目名	製造販売業者名	規格	医薬品医療機器法承認 又は 認証番号	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当
メトグルコ錠 250mg	大日本住友製薬株式会社	1錠中メトホルミン塩酸塩 250mg	22200AM X00234	2型糖尿病	適応外
テモゾロミド錠 20mg 「NK」	日本化薬株式会社	1錠中テモゾロミド 20.0mg を含有する	22900AM X00866	・悪性神経膠腫 ・再発又は難治性のユーイング肉腫	適応内

テモゾロミド錠 100mg 「NK」	日本化薬株式会社	1錠中テモゾロミド100.0mgを含有する	22900AM X00865	・悪性神経膠腫 ・再発又は難治性のユーイング肉腫	適応内
テモダールカプセル 20mg	MSD 株式会社	1カプセル中テモゾロミド20.0mgを含有する	21800AM X1061200 0	・悪性神経膠腫 ・再発又は難治性のユーイング肉腫	適応内
テモダールカプセル 100mg	MSD 株式会社	1カプセル中テモゾロミド100.0mgを含有する	21800AM X1061300 0	・悪性神経膠腫 ・再発又は難治性のユーイング肉腫	適応内



【実施期間】

被験者登録期間：2021年2月1日～2023年1月31日

研究実施期間：2021年2月1日～2025年1月31日

（登録期間2年、追跡期間1年、解析期間1年）

【予定症例数】

Phase I：6例（最大12例）

Phase II：Phase Iとあわせて22例

【現在の登録状況】

19症例（2022年11月1日現在）

【主な変更内容】

(1) 適格規準の修正

<変更前>

適格基準 11)④AST (GOT) ≤ 120 IU/L ⑤ALT (GPT) ≤ 120 IU/L

<変更後>

適格基準 11)④AST (GOT) ≤ 150 IU/L ⑤ALT (GPT) ≤ 150 IU/L

(2) 除外規準の変更

<変更前>

1) 活動性の重複がんを有する

<変更後>

1) 2年以内の活動性の重複がんを有する

(3) テモゾロミド投与方法の変更（下線部を追記）

- ・ テモゾロミドは各コースの 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時間以上あけて内服し、内服後は2時間以上食事をしない。各コースのテモゾロミドは5日間連日内服し、その後23日間休薬する。（ただし、前後4日間は許容する。）

(4) テモゾロミド維持治療のコース開始／投与規準の変更（下線部を変更）

<変更前>

項目	テモゾロミド
好中球数	$\geq 1,500 /\text{mm}^2$
血小板数	$\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^2$
AST (GOT)	$\leq 120 \text{ IU/L}$
ALT (GPT)	$\leq 120 \text{ IU/L}$

<変更後>

項目	テモゾロミド
好中球数	$\geq 1,500 /\text{mm}^2$
血小板数	$\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^2$
AST (GOT)	$\leq \underline{150} \text{ IU/L}$
ALT (GPT)	$\leq \underline{150} \text{ IU/L}$

(5) 維持治療におけるテモゾロミドのスキップ／減量規準の変更（下線部を変更）

<変更前>

項目	スキップ/減量規準 (いずれかに該当)	次コースの用量レベル
好中球数	Grade 2 ($1,000 \leq$ 、 $< 1,500 /\text{mm}^3$)	減量なし
	Grade 3-4 ($< 1,000 /\text{mm}^3$)	1 レベル減量
血小板数	Grade 2 ($5.0 \times 10^4 \leq$ 、 $< 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$)	減量なし
	Grade 3-4 ($< 5.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$)	1 レベル減量
AST (GOT)	$> 120 \text{ IU/L}$	1 レベル減量
ALT (GPT)	$> 120 \text{ IU/L}$	1 レベル減量

<変更後>

項目	スキップ/減量規準 (いずれかに該当)	次コースの用量レベル
好中球数	Grade 2 ($1,000 \leq$ 、 $< 1,500 /\text{mm}^3$)	減量なし
	Grade 3-4 ($< 1,000 /\text{mm}^3$)	1 レベル減量
血小板数	$\underline{< 10 \times 10^4 /\text{mm}^3}$	減量なし
	Grade 3-4 ($< 5.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$)	1 レベル減量
AST (GOT)	$> \underline{150} \text{ IU/L}$	1 レベル減量
ALT (GPT)	$> \underline{150} \text{ IU/L}$	1 レベル減量

(6) メトホルミンの開始規準の変更（下線部を変更）

<変更前>

項目	メトホルミン
好中球数	$\geq 1,500$ /mm ²
血小板数	$\geq 10 \times 10^4$ /mm ²
AST (GOT)	≤ 120 IU/L
ALT (GPT)	≤ 120 IU/L

<変更後>

項目	メトホルミン
好中球数	$\geq 1,000$ /mm ³
血小板数	$\geq 7.5 \times 10^4$ /mm ³
AST (GOT)	≤ 150 IU/L
ALT (GPT)	≤ 150 IU/L

(7) メトホルミンの休薬／減量規準の変更（下線部を変更）

<変更前>

項目	休止規準/減量規準 (いずれかに該当)	メトホルミン開始規準を 満たし再開後の用量レベ ル
好中球数	Grade 2-3 ($500 \leq$ 、 $< 1,500$ /mm ³)	減量なし
	Grade 4 (< 500 /mm ³)	1レベル減量**
血小板数	Grade 2 ($5.0 \times 10^4 \leq$ 、 $< 7.5 \times 10^4$ /mm ³)	減量なし
	Grade 3-4 ($< 5.0 \times 10^4$ /mm ³)	1レベル減量**
AST (GOT)	> 120 IU/L	減量なし
	$\geq 5.0 \times \text{ULN}$	1レベル減量**
ALT (GPT)	> 120 IU/L	減量なし
	$\geq 5.0 \times \text{ULN}$	1レベル減量**
eGFR	< 45 mL/min/1.73m ²	減量なし
	メトホルミン 2250 mg/日投与予定例で腎機能障害に対する治療により eGFR の改善が $45 \leq \text{eGFR} < 60$ mL/min/1.73 m ² の範囲にとどまった場合	1レベル減量**

<変更後>

項目	休止規準/減量規準 (いずれかに該当)	メトホルミン開始規準を 満たし再開後の用量レベ ル
好中球数	$< 1,000 /\text{mm}^3$	減量なし
血小板数	$< 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$	減量なし
AST (GOT)	$> 150 \text{ IU/L}$	減量なし
ALT (GPT)	$> 150 \text{ IU/L}$	減量なし
eGFR	$< 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (メトホルミン 2250 mg/日投与予定例は $e\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)	減量なし
	メトホルミン 2250 mg/日投与予定例で腎機能障害に対する治療により eGFR の改善が $45 \leq e\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の範囲にと どまった場合	1 レベル減量**

(8) 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 時の対応」に関する記載を追加

6.3.9 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 時の対応

COVID-19 PCR 陽性が判明した段階でテモゾロミドおよびメトホルミンを休薬する。発熱などの症状があり COVID-19 感染が疑われた場合は、PCR 検査未施行であってもテモゾロミドおよびメトホルミンの休薬を許容する。COVID-19 PCR 陰性が確認された後もしくは発症日から 6 週間経過後に、テモゾロミドおよびメトホルミン開始基準を確認して治療再開する。COVID-19 PCR 陽性時には新型コロナウイルス感染症として EDC 入力する。

(9) 登録前評価項目の変更 (下線部を変更及び追記)

<変更前>

- ・ 登録前 90 日以内
- ・ 5) 登録前頭部 MRI
T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial 像、造影 T1 強調像 axial、coronal 像：スライス厚 5 mm 以下

<変更後>

- ・ 登録前 120 日以内
- ・ 5) 登録前頭部 MRI (原則テモゾロミド併用放射線治療終了後、登録前 14 日以内 MRI を用いるが、MRI 検査タイミングにより登録前 14 日以内に MRI 施行できない場合は、登録前 21 日以内の MRI で多発病変や播種病変がないことを確認し登録を許容する。登録前 15 日から 21 日までの MRI を用

いる場合は、登録後 7 日以内に MRI を行いベースライン MRI として用い、多発病変や播種病変がないことを確認する。登録後 7 日以内 MRI で多発病変や播種病変を認める場合は登録を除外することで対応する。

T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial 像、造影 T1 強調像 axial、coronal 像：スライス厚 5 mm 以下

(10) プロトコル治療開始後の安全性評価項目の追加（下線部を追記）

<変更前>

- ・ 1) 事前投与 Step1 および Step2 開始前の評価項目
胃腸障害：便秘、悪心

<変更後>

- ・ 1) 事前投与 Step1 および Step2 開始前の評価項目
胃腸障害：便秘、悪心、下痢

(11) プロトコル治療終了後の安全性評価項目の追加（下線部を追記）

<変更前>

- ・ 胃腸障害：便秘、悪心

<変更後>

- ・ 胃腸障害：便秘、悪心、下痢

(12) スタディカレンダーの変更（下線部を変更及び追記）

<変更前>

	登録前 90 日以内	登録前 14 日以内	プロトコル治療			治療完了/中止後	
			メトホルミン事前投与中	メトホルミン併用テモゾロミド維持治療中	メトホルミン単独治療中	治療開始後 2 年間	治療開始後 3 年日以降 ^{*4}
全身状態 (KPS)		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
神経所見 (JCS、MMT、失語の有無)		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
身長		○ ¹⁴					
体重		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎		
体温		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎		
ステロイドの投与状況		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W} 増悪まで	○ ^{12W} 増悪まで
臨床検査							
血算		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
生化学		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}

HBs 抗原、HBc 抗体※ ² HBs 抗体※ ² 、HCV 抗体、HIV 抗体	○ ⁹⁰						
12 誘導心電図	○ ⁹⁰						
画像検査							
頭部造影 MR I	○ ⁹⁰	○ ¹⁴	○ ^{8W}			○ ^{8W} 増悪まで	○ ^{12W} 増悪まで

<変更後>

	登録前 120 日以内	登録前 14 日以内	プロトコール治療			治療完了/中止後	
			メトホルミン事前投与中	メトホルミン併用テモゾロミド維持治療中	メトホルミン単独治療中	治療開始後 2 年間	治療開始後 3 年日以降※ ⁴
全身状態 (KPS)		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
神経所見 (JCS、MMT、失語の有無)		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
身長		○ ¹⁴					
体重		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎		
体温		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎		
ステロイドの投与状況		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W} 増悪まで	○ ^{12W} 増悪まで
臨床検査							
血算		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
生化学		○ ¹⁴	○ ^{3※1}	◎	◎	○ ^{8W}	○ ^{12W}
HBs 抗原、HBc 抗体※ ² HBs 抗体※ ² 、HCV 抗体、HIV 抗体	○ ¹²⁰						
12 誘導心電図	○ ¹²⁰						
画像検査							
頭部造影 MR I	○ ¹²⁰	○ ¹⁴	○ ^{8W}			○ ^{8W} 増悪まで	○ ^{12W} 増悪まで

※⁴ 原則テモゾロミド併用放射線治療終了後、登録前 14 日以内 MRI を用いるが、MRI 検査タイミングにより登録前 14 日以内に MRI 施行できない場合は、登録前 21 日以内の MRI で多発病変や播種病変がないことを確認し登録を許容する。登録前 15 日から 21 日までの MRI を用いる場合は、登録後 7 日以内に

MRI を行いベースライン MRI として用い、多発病変や播種病変がないことを確認する。登録後 7 日以内 MRI で多発病変や播種病変を認める場合は登録を除外することで対応する。

(13) 研究期間の変更

- ・ 2 年と設定していた登録期間を 3 年とし、総研究期間を 5 年に変更した。
被験者登録期間：2021 年 2 月 1 日～2024 年 1 月 31 日
研究実施期間：2021 年 2 月 1 日～2026 年 1 月 31 日
(登録期間 3 年、追跡期間 1 年、解析期間 1 年)

(14) 付録 2：測定可能病変の定義の追記（下線部を追記）

<変更前>

測定可能病変は頭部 MRI の FLAIR 像または T2 強調像で判断し、脳室、くも膜下腔、脳梗塞や脳出血の痕跡、炎症性変化、術後変化を除く。造影される病変がある場合でも、測定可能病変は FLAIR 像または T2 強調像で判断する。

<変更後>

- ・ 測定可能病変は頭部 MRI の造影 T1 強調画像、FLAIR 像または T2 強調像で判断し、脳室、くも膜下腔、脳梗塞や脳出血の痕跡、炎症性変化、術後変化を除く。造影される病変がある場合でも、測定可能病変は造影 T1 強調画像、FLAIR 像または T2 強調像で判断する。

(15) その他、記載整備（試験実施計画書の修正に伴う同意説明文書の記載整備を含む）

【変更申請する理由】

- (1) 検査値について、CTCAE の基準にて Grade3 に相当しテモゾロミドの投与規準にも矛盾せず、研究対象者の安全性には影響を及ぼさないと判断したため修正した。
- (2) 重複がんの期間の明示が必要と判断し追記した。
- (3) 許容範囲を設定した。
- (4) テモゾロミド維持治療のコース開始／投与規準において、血小板数は $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ としているが、スキップ／減量規準が $< 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ となっており齟齬があったため、 $< 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ に修正した。
- (5) (1)に従い反映を行い、誤記の修正を行った。
- (6) メトホルミンによる好中球減少及び血小板減少の影響は少ないと考え、開始規準を変更した。
- (7) 好中球減少及び血小板減少の原因はテモゾロミドであるため、整合性をとった。
- (8) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 感染時の対応について、記載が必

要と判断したため追記した。

- (9) 登録前検査期間の延長及び登録前頭部 MRI の許容範囲を追記した。
- (10) 想定される有害事象として追記した。
- (11) 想定される有害事象として追記した。
- (12) 変更を反映させる記載整備を行った。
- (13) 先進医療として告示され jRCT 公開日とあわせるよう記載整備を行った。
またこれまでの約 17 ヶ月（2022 年 6 月 15 日時点）での登録症例数が 10 例と予定を下回ったため、登録期間を 12 ヶ月延長することにより、残りの登録期間（約 19 ヶ月）にて予定症例数である 22 例の達成が可能であると判断し延長を行った。
- (14) 測定可能病変とされる画像診断法について、記載漏れのため追記した。

【試験実施計画の変更承認状況】

本変更については、国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会にて 2022 年 9 月 15 日付で承認済みである。

以上