

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 子宮内膜異型増殖症・子宮体癌妊孕性温存療法に対するメトホルミンの適応拡大にむけた多施設共同
医師主導治験

(英語) Multicenter investigator-initiated confirmatory clinical trial to expand indications of
metformin to atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer

研究開発実施期間:平成31年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名:(日本語) 三橋 暁

(英語) Mitsuhashi Akira

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人千葉大学・大学院医学研究院生殖医学・特任教授

(英語) Department of Reproductive Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine School
of Medicine, Specially Appointed Professor

II 研究開発の概要

本研究開発の目的は、医師主導治験の実施を通して、子宮体癌及び子宮内膜異型増殖症に対する新規妊孕性温存療法として、既存の黄体ホルモン療法に併用するメトホルミンの適切な用法・用量を決定し、長期の有効性及び安全性を確認することである。2019年7月より治験を開始し、被験者のリクルートを継続して進めてきた。

本治験では120例の患者を組入れ、A群（MPA単独投与群、コントロール群）、B群（メトホルミン750mg投与群）、C群（メトホルミン1,500mg投与群）にそれぞれ40例ずつ割り付ける計画として開始した。

治験実施計画の詳細は表1の通りである。

治験開始後2年経過時点で、脱落症例を考慮した症例数再計算を行い、目標症例数を138例（各群46例）と変更した。主要評価項目を3年無再発生存割合、副次評価項目を完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性・BMI改善割合、妊娠率、妊娠・周産期予後、有害事象の発生頻度とし、治験実施計画書に従って診察・検査・評価を行っている。

令和4年5月末までに155例が登録され、目標症例数に達したため登録終了となった。進捗状況および施設ごとの内訳は以下の通りである（グラフ1、2）。令和5年度以降も、引き続き治験実施計画書に従い、各実施医療機関にて治験を遂行する。なお、令和7年5月末に最終症例の最終来院を予定しており、令和7年度内治験総括報告書を固定することを目指す。

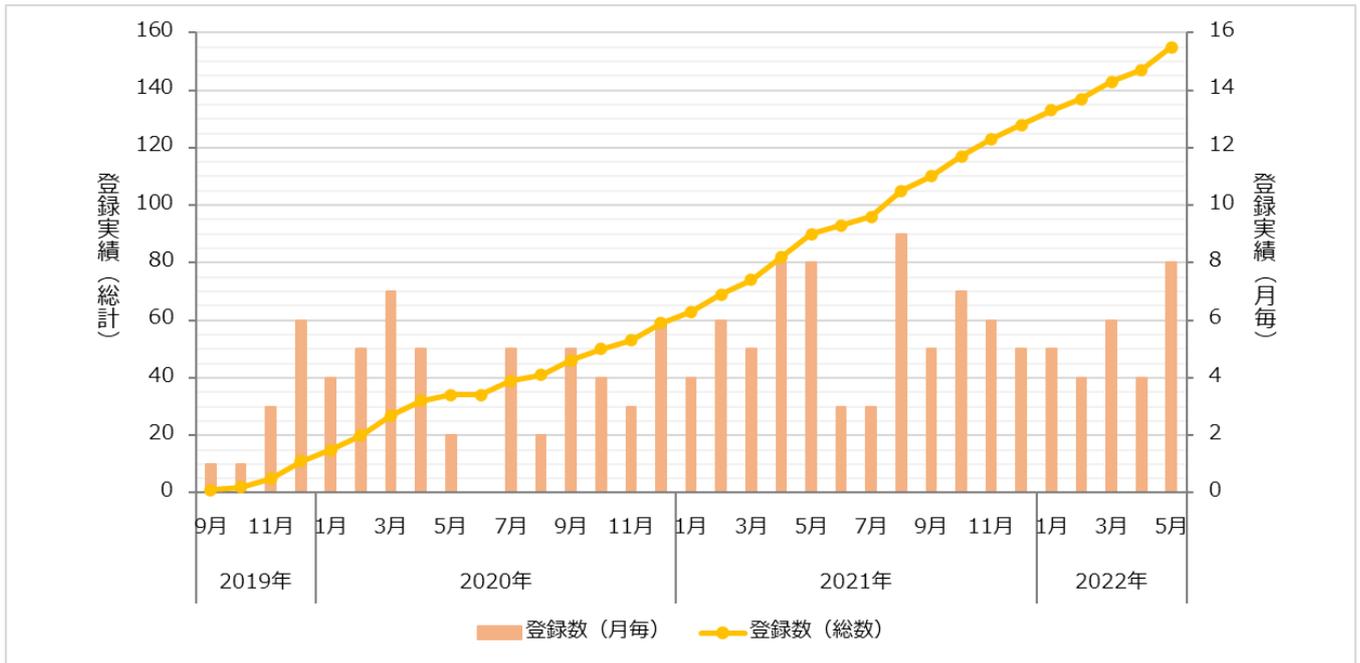
表1 治験実施計画の概要

治験課題名	子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験
治験の目的	子宮内膜異型増殖症及び子宮体癌患者に対する妊孕性温存療法としてメドロキシプロゲステロン（MPA）とメトホルミンを併用する新規治療法において、メトホルミンの適切な用量を検討することである。副次的に、メトホルミン併用療法の長期有効性・安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、3用量群、オープン、ランダム化比較試験
フェーズ	第IIb相試験＋長期有効性・安全性試験
被験薬	一般名：メトホルミン塩酸塩
主な選択基準	以下のすべての条件に該当する患者を対象とする。 (1) 文書同意取得前24週（168日）から登録前までに行った子宮内膜検査において、組織学的に子宮内膜異型増殖症もしくは高分化型類内膜癌の確定診断が得られている患者で、麻酔下の子宮内膜全面搔爬術により他の組織型癌が否定されている患者。子宮体癌症例においては、文書同意取得前8週（56日）から登録前までに行ったCT・MRI・超音波検査で筋層浸潤・リンパ節転移・遠隔転移を認めない患者。 (2) 子宮内膜異型増殖症もしくは高分化型類内膜癌に対する前治療歴（高用量黄体ホルモン療法、ミレーナ、化学療法）のない患者。月経調整目的のホルモン剤、低用量ピルの使用歴は可。 (3) 同意取得時の年齢が、18歳以上、42歳以下である患者。 (4) ECOG Performance status (PS) が0である患者。 (5) 文書同意取得後、登録前28日以内の臨床検査値が、基準を満たす患者。 (6) 本治験使用薬剤（MPA、メトホルミン）に対し過敏症の既往歴のない患者。

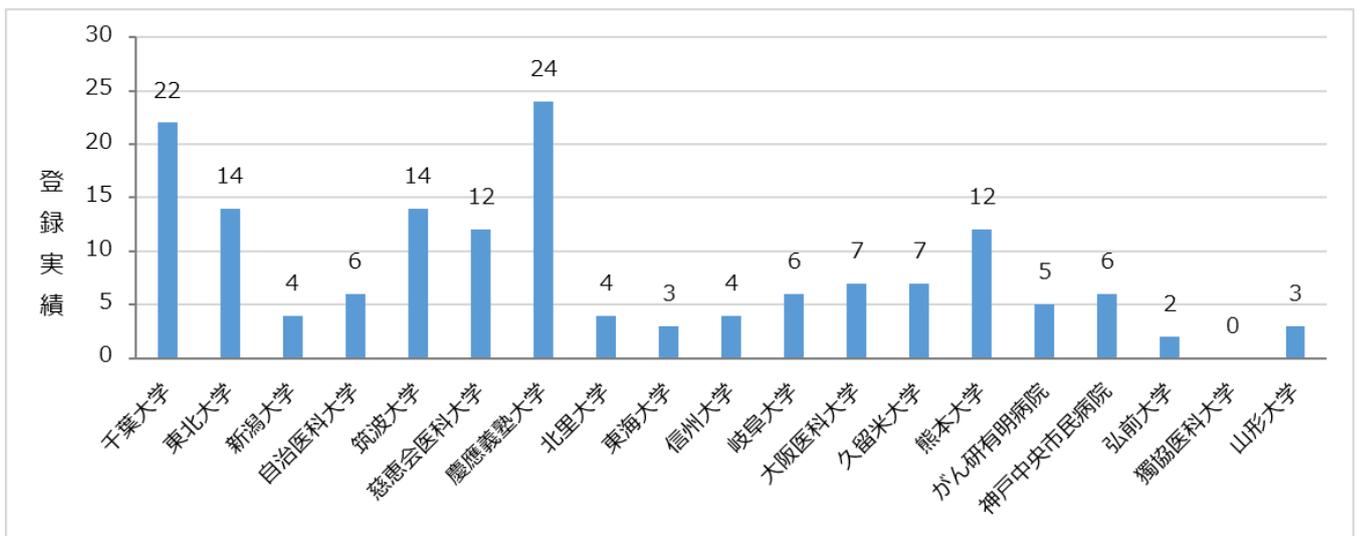
	<p>(7) 文書同意取得後、登録前 28 日以内に行った心電図検査において臨床上問題となる異常所見が認められない患者。</p> <p>(8) 本治験参加について十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人（未成年の場合、患者本人および代諾者）から文書で同意が得られた患者。</p>
主な除外基準	<p>以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。</p> <p>(1) 本治験使用薬剤（MPA、メトホルミン）に対し禁忌の患者。</p> <p>(2) 精神病または精神症状を合併しており、治験への参加が困難と判断される患者。</p> <p>(3) コントロール不良の糖尿病患者。</p> <p>(4) メトホルミンを含むビグアナイド系糖尿病治療薬を服用している糖尿病患者（食事・運動療法、ビグアナイド系以外の内服治療症例は可。）。</p> <p>(5) 活動性の重複癌を有する患者。</p> <p>(6) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている患者。</p> <p>(7) その他、主治医が不適格と判断した患者。</p>
評価項目	<p>主要評価項目</p> <p>3 年時無再発生存割合</p> <p>副次評価項目</p> <p>【有効性の副次評価項目】</p> <p>完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性・BMI 改善割合、妊娠率、妊娠・周産期予後</p> <p>【安全性の副次評価項目】</p> <p>有害事象の発生頻度</p>
試験方法	<p>本治験は第 I 期と第 II 期から構成される。各群の試験方法は以下の通り。</p> <p>【MPA 単独群：A 群】</p> <p>第 I 期は MPA（1 日 600mg）を 36 週間投与し、36 週来院時に寛解判定を行う。判定により寛解と判断された場合は第 II 期に以降し、原則として治験完了まで月経コントロールを行う。36 週時点で非寛解と判断された場合は治験中止とする。</p> <p>【メトホルミン 750mg 群：B 群】</p> <p>第 I 期は MPA（1 日 600mg）及びメトホルミン（1 日 750mg）を 36 週間投与し、36 週来院時に寛解判定を行う。判定により寛解と判断された場合は第 II 期に以降し、第 II 期はメトホルミン（1 日 750mg）のみ投与を継続する。あわせて原則として月経コントロールを行う。36 週時点で非寛解と判断された場合は治験中止とする。</p> <p>【メトホルミン 1500mg 群：C 群】</p> <p>第 I 期は MPA（1 日 600mg）及びメトホルミン（1 日 1500mg）を 36 週間投与し、36 週来院時に寛解判定を行う。判定により寛解と判断された場合は第 II 期に以降し、第 II 期はメトホルミン（1 日 1500mg）のみ投与を継続する。あわせて原則として月経コントロールを行う。36 週時点で非寛解と判断された場合は治験中止とする。</p>
追加治療	<p>プロトコル治療不応例は中止基準に従い治験中止とする。中止後の治療は規定しない。</p>
目標被験者数	<p>138 例（各群 46 例）</p>
治験実施期間	<p>治験実施期間： 6 年 4 ヶ月（2019 年 7 月 1 日～2025 年 10 月 31 日）</p>

	症例登録期間： 2年11ヶ月（2019年7月1日～2022年5月31日）
治験施設数	19施設

グラフ 1



グラフ 2



This study aimed to determine the appropriate dosage and administration of metformin in combination with progesterin therapy as a novel fertility preservation therapy for uterine cancer and endometrial atypical hyperplasia and confirm long-term efficacy and safety of metformin through the conduct of an investigator-initiated clinical trial. The clinical trial began in July 2019, and recruitment of participants ended in May 2022.

The study was designed to enroll 120 patients and assign 40 patients each to Group A (MPA alone, control group), Group B (metformin 750 mg group), and Group C (metformin 1500 mg group).

Two years after the start of the clinical trial, the number of patients was recalculated to consider dropout cases, and the target number of patients increased to 138 (46 in each group). The primary endpoint is 3-year recurrence-free survival, and secondary endpoints are complete response rate, recurrence-free survival, improvement in insulin resistance and BMI, pregnancy rate, pregnancy and perinatal prognosis, and incidence of adverse events.

By the end of May 2022, 155 patients had been enrolled, and enrollment was terminated when the target number of cases was reached. Figures 1 and 2 show the progress and number of registrations per site. Clinical trials will continue to be conducted in each institution in accordance with the clinical trial protocol after April 2023. The last enrolled patient is scheduled to visit the hospital at the end of May 2025, and we aim to fix the clinical trial summary report by the end of March 2026.

Figure 1

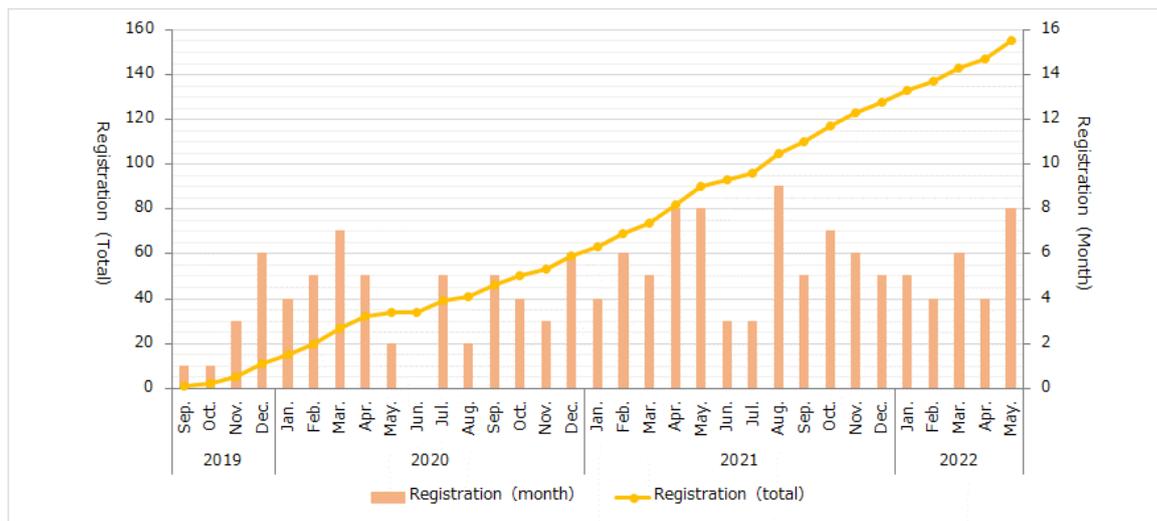


Figure 2

