

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

公開

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：令和 5 年 4 月 1 日～令和 8 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・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、長期の有効性およ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・評価を行った。

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満了となった。症例登録の進捗推移は以下の通りである (グラフ 1)。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し、令和 7 年 5 月末を以て全ての被験者の治験来院が終了した。その後、治験実施計画書及び各種手順書に従

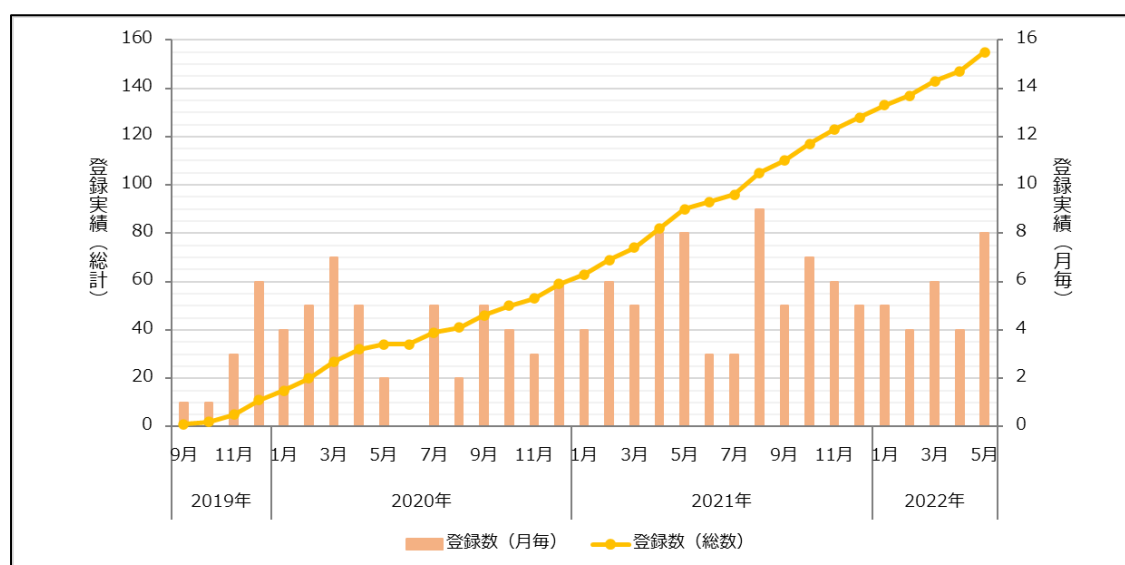
いデータ固定、症例検討会にて症例及びデータの取り扱いを決定した上で、統計解析計画書に従い統計解析を実施した。主要評価項目である3年時無再発生存割合において、メトホルミン服用群（B群及びC群）とメドロキシプロゲステロン単独群（標準治療群＝A群）との間で統計学的有意差を認めず、メトホルミンの上乗せによる有効性を示せなかった。有効性の副次評価項目として設定した完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性、妊娠率、妊娠・周産期予後においても同様の結果であり、メトホルミン服用群と標準治療群との間で統計学的有意差を認めなかった。なお、BMI改善割合についてはA群とC群で有意差を認め、C群ではMPA投与中にメトホルミン上乗せによる体重増加抑制効果が確認された。一方、安全性に関する評価項目において、メトホルミン服用群において認められた副作用はほとんどが既知の副作用であり、メトホルミンに関連した新たな安全性上の問題点はなかった。解析終了後、本治験結果を全実施医療機関の責任医師に共有し、治験薬提供者である日本新薬株式会社へも報告した。日本新薬株式会社との協議の結果、本治験においてメトホルミンの有効性を示せなかったことから子宮体癌を対象とした今後の開発継続は難しく、開発を中止することを両社合意の上で決定し、規制当局に対して開発中止届を提出するとともに全実施医療機関の長に開発中止の旨を通知した。現在、論文投稿に向けて準備中である。

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。 (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。

	(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。
主な除外基準	以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。 (1) 本治験使用薬剤（MPA、メトホルミン）に対し禁忌の患者。 (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。 (3) コントロール不良の糖尿病患者。 (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。）。 (5) 活動性の重複癌を有する患者。 (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。 (7) その他、主治医が不適格と判断した患者。
評価項目	主要評価項目 3年時無再発生存割合 副次評価項目 【有効性の副次評価項目】 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 【安全性の副次評価項目】 有害事象の発生頻度
介入の内容	被験者を3用量群にランダム化し、治験薬（メトホルミン）を投与する。
目標被験者数	138例（各群46例）
治験実施期間	治験実施期間：6年4ヶ月（2019年7月1日～2025年10月31日） 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



This study aimed to determine the appropriate dose and regimen of metformin in combination with progestin therapy as a novel fertility preservation therapy for early stage endometrial 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 as control group; Group B, metformin 750 mg; and Group C, metformin 1500 mg.

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

In total, 154 patients were included in the primary analysis. Regarding the primary endpoint, the 3-year RFS rate, no statistically significant difference was observed between the Group B+C and the Group A. Metformin was associated with more frequent gastrointestinal adverse events; however, no new safety signals were identified. Notably, metformin attenuated the weight gain associated with MPA therapy.

Following completion of the analyses, the results of this clinical trial were shared with the principal investigators at all participating medical institutions and were also reported to Nippon Shinyaku Co., Ltd., the provider of the investigational drug. Based on discussions with Nippon Shinyaku Co., Ltd., it was concluded that further development targeting endometrial cancer would be difficult due to the inability to demonstrate the efficacy of metformin in this trial. Accordingly, both parties agreed to discontinue development, and a notification of discontinuation of development was submitted to the regulatory authorities. In addition, all participating medical institutions were informed of the discontinuation. Preparations for manuscript submission are currently underway.