

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大日本住友製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-14
	成分名 (一般名)	メトホルミン塩酸塩 (JAN)
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	子宮体癌および子宮内膜異型増殖症 妊孕性温存目的で行う高用量黄体ホルモン療法に併用、及び高用量黄体ホルモン療法寛解後維持療法に用いる
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>230</u> 人 <推定方法> 日本産科婦人科学会2016年度患者報告 ¹⁾ によると、40歳以下の子宮体癌IA期症 (癌が子宮体部に限局し、癌が	

	<p>子宮筋層1/2 未満のもの)は385例である。その中で、非手術例で化学療法やホルモン療法を受けているI期(癌が子宮体部に限局するもの)の患者数は93例である。子宮内膜異型増殖症について、日本産科婦人科学会2016年度患者報告でホルモン療法を受けている患者数は135例である。</p>
<p>現在の国内開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 「子宮体癌および子宮内膜異型増殖症で妊孕性温存目的で行う高用量黄体ホルモン療法に併用、及び高用量黄体ホルモン療法寛解後維持療法に用いる」との要望に対して、公知申請への該当性及び臨床試験の実施に係る妥当性の観点から検討した。 <公知申請への該当性> 開発要望された効能・効果に該当する、黄体ホルモン療法にメトホルミン塩酸塩(本剤)を併用した報告は Mitsuhashi et al. (Ann Oncol. 2016)²⁾ と Shan W et al. (J Gynecol Oncol. 2014)³⁾ の2報が該当した。国内の子宮体がん治療ガイドライン2013年版⁴⁾にて妊孕性温存目的の黄体ホルモン療法に推奨され、子宮体癌の適応を取得している黄体ホルモン製剤はメドロキシプロゲステロン製剤である。メドロキシプロゲステロン製剤と本剤を併用及び維持療法として単剤投与した Mitsuhashi et al.の報告は無対照の単群試験であり、症例数も子宮体癌19例、子宮内膜異型増殖症17例と少数例の検討であった。Shan W et al.の報告は国内未承認のメゲステロールとの併用であった。このことから、子宮体がん治療ガイドライン2013年版で推奨される黄体ホルモン療法に対して、黄体ホルモン療法と本剤の併用及び維持療法として単剤投与した時の有効性と安全性を示す十分なエビデンスはないと考える。また、血糖降下剤である本剤を開発要望された用法・用量で非糖尿病症例に長期間投与した際の安全性を示す十分なエビデンスはない。主要地域のガイドライン記載状況について検索を行った結果、 </p>

	<p>NCCN⁵⁾、ESMO-ESGO-ESTRO⁶⁾、国内の子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版のいずれにも、開発要望された効能・効果に関する本剤の記載はない。以上より、現時点の公知情報をもとに公知申請を行うことは困難である。</p> <p><臨床試験の実施に係る妥当性></p> <p>開発要望された効能・効果の国内開発に関しては、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」で推奨される生存率を主要評価項目とした場合、子宮体癌 I 期の 5 年生存率は 90% を上回る良好な長期予後が報告⁷⁾ されているため、生存率を主要評価項目とした検証試験を立案することは困難である。また、開発要望された効能・効果では、黄体ホルモン療法に本剤を併用することにより再発の抑制が期待されている。このことから主要評価項目を無再発生存率とした場合、比較対照群となるメドロキシプロゲステロン製剤を含む黄体ホルモン療法に関する systematic review⁸⁾ では、子宮体癌のレビュー対象となった 38 報の再発率に大きなバラツキが認められる。また、子宮内膜異型増殖症のレビュー対象となった 16 報の再発率にも大きなバラツキが認められる。よって、黄体ホルモン療法に本剤を併用した際の優越性を検証するための試験デザインを適切に設計するための historical データも乏しく、臨床試験の実施は困難である。また、臨床試験の対象患者数は 2016 年度患者報告¹⁾ によると、国内の主要医療機関 437 施設の調査において約 230 例であり、実施可能性の観点からも、臨床試験の実施は非常に難しいと考えられる。</p> <p><その他></p> <p>子宮体癌および子宮内膜異型増殖症に対して、本剤単剤での探索的な検討を行った報告⁹⁾ はあるが、有効性を検討した臨床試験の報告はない。よって、開発要望された効能・効果に対する本剤単剤での有効性を示す十分なエビデンスはないと考えられた。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準への該当性（該当）」</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>国内の子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版⁴⁾にて妊孕性温存目的の黄体ホルモン療法に推奨されているメドロキシプロゲステロン製剤について、初回治療の Complete Response Rate (CR rate) は子宮内膜癌 G1 (子宮体部腺癌の組織学的分化度で、充実性増殖の占める割合が腺癌成分の 5% 以下であるもの) で 90.7%、子宮内膜異型増殖症で 98.5%、</p>

<p>るものにチェックし、類た拠って載す。</p>	<p>再発例に対してメドロキシプロゲステロン製剤を再投与した場合の CR rate は子宮内膜癌 G1 で 98.1%、子宮内膜異型増殖症で 96.4%が報告¹⁰⁾ されている。また、子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版の推奨に従い、定期的な経過観察と再発した場合は子宮全摘出術などの治療を行えば、子宮体癌 I 期の 5 年生存率は 90%を上回る良好な長期予後が報告⁷⁾ されている。なお、子宮全摘出術後の後遺症については、排尿や排便の障害、リンパ浮腫などが報告^{11, 12)} されているが、日常生活に対する影響度を客観的に評価した報告がないため、日常生活にどの程度の影響を及ぼしているかについては評価不能である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>国内の子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版⁴⁾にて妊孕性温存目的の黄体ホルモン療法に推奨されているメドロキシプロゲステロン製剤について、初回治療の Complete Response Rate (CR rate) と Pregnancy Rate は子宮内膜癌 G1 で 90.7%と 22.7%、子宮内膜異型増殖症で 98.5%と 29.2%、再発例に対してメドロキシプロゲステロン製剤を再投与した場合の CR rate と Pregnancy Rate は子宮内膜癌 G1 で 98.1%と 20.8%、子宮内膜異型増殖症で 96.4%と 11.1%が報告¹⁰⁾ されている。よって、妊孕性温存を目的とする既存の療法が国内に存在していると考ええる。</p> <p>国内の子宮体がん治療ガイドライン 2013 年版にて妊孕性温存目的の黄体ホルモン療法に推奨され、子宮体癌の適応を取得している黄体ホルモン製剤はメドロキシプロゲステロン製剤である。開発要望された効能・効果に該当するメドロキシプロゲステロン製剤と本剤を併用及び維持療法として単剤投与した報告を検索すると、Mitsubishi et al. (Ann Oncol. 2016)²⁾ の 1 報が該当するが、Mitsubishi et al の報告は無対照の単群試験であり、症例数も子宮体癌 19 例、子宮内膜異型増殖症 17 例と少数例である。よって、有効性・安全性等を既存の療法と比べて明らかに優れている国内外の臨床試験はないと考える。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	試験成績の概要	
特に優れた試験成績と判断した理由		

	希少疾病用 医薬品の指 定要件を満 たすと判断 する理由（該 当する場合に 記載する。）		
	備考		
先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要]		
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		
	臨床試験登 録 I D		
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連する 事項）		
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連する 事項）		
	実績の概要 （結果が得られ ている場合）		
	備考		

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

<日本における臨床試験等^{*}>

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(4) 上記の（1）から（3）を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 要望された効能・効果はガイドラインに記載されていないこと及び国内で黄体ホルモン療法に使われているメドロキシプロゲステロン製剤と本剤の併用及び維持療法として単剤投与による比較対照試験の結果が無いことから妥当性の判断は困難である。

< 要望用法・用量について >

1) 要望された用法・用量について報告されている文献が限られること、また、血糖降下剤である本剤を開発要望された用法・用量で非糖尿病症例に長期間投与した際の安全性を示す十分なエビデンスもないことから妥当性の判断は困難である。

< 臨床的位置づけについて >

1) 開発要望された効能・効果及び用法・用量はガイドラインに記載されていないこと及び国内で黄体ホルモン療法に使われているメドロキシプロゲステロン製剤と本剤の併用及び維持療法として単剤投与による比較対照試験の結果が無く、有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示唆する国内外の臨床試験はないことから、臨床的位置づけを明確にするためには更なるエビデンスの蓄積が必要と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 生存率を主要評価項目とした検証試験は、子宮体癌 I 期の 5 年生存率が 90%を上回る良好な長期予後が報告されているため実施困難である。

2) 無再発生存率を主要評価項目とした検証試験は、比較対照群となるメドロキシプロゲステロン製剤を含む黄体ホルモン療法の再発率に大きなバラツキが報告されているため、適切な症例数設計も含めた試験デザインの設計が困難であり、推定対象患者数を考慮しても試験実施は困難である。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告 2016 年度患者年報. 日産婦誌 2018; 70巻4号: 1317-1371.
- 2) Mitsuhashi A et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(2): 262-6.
- 3) Shan W et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2014; 25: 214-20.
- 4) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮体がん治療ガイドライン2013年版. 金原出版; 2013. 144-159.
- 5) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms (Version 1.2018)
- 6) N. Colombo et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27: 16-41.
- 7) 婦人科腫瘍委員会報告 第59 回治療年報. 日産婦誌 2018; 70巻4号: 1372-1444.
- 8) Camille C. Gunderson et al. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 Adenocarcinoma: A systematic review. *Gynecologic Oncology* 2012; 125: 477-82.
- 9) Mitsuhashi A et al. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer* 2014; 120: 2986-95.
- 10) Wataru Y et al. Is repeated high-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) therapy permissible for patients with early stage endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia who desire preserving fertility? *J Gynecol Oncol.* 2018; 29(2): e21. (Epub 2018 Jan 2.)
- 11) 宇津木久仁子・他. 女性性器癌手術が排尿, 排便, 性交渉に与える影響. *日本臨牀* 2004; 62(増刊号10): 611-614.
- 12) 児玉省二等・他. 女性性器癌術後の下肢リンパ浮腫. *日本臨牀* 2012; 70(増刊号 4): 795-799.