

(別添様式1-2)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本産科婦人科学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する品目	成分名 (一般名)	メトホルミン塩酸塩 (JAN)
	関連企業名 (ある場合)	日本新薬
	国内関連学会	日本婦人科腫瘍学会 (選定理由)
	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 <small>※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。</small> <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 (要望する効能・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 (要望する用法・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>180</u> 人 <推定方法> 日本産婦人科学会の2015年の腫瘍登録によると、40歳以下の子宮体癌 IA 期症は 319 例だが、I 期の非手術例で化学療法やホルモン治療施行例は 90 例。この大部分は温存療法施行例と推定される。また子宮内膜異型増殖症でホルモン施行例は 85 例。	
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な 1 つにチェ ックする。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) わが国における子宮体癌発生頻度は 1994 年の 2115 例から 2015 年には 10119 例に増加した。40 歳未満の症例も、109 例から 471 例となり、妊孕性温存が必要な年齢での子宮体癌数が増加している。 子宮体癌に対する妊孕性温存を目的としたプロゲスチン療法は、わが国の子宮体癌治療ガイドラインでは、推奨グレード C で推奨されている。しかし、プロゲスチン療法のメタ解析によると、奏効率は子宮体癌 76%・子宮内膜異型増殖症 86%で比較的高いが、一旦奏効した後の再発率が高いことが問題となっている。メタ解析によると、寛解例のうち子宮内膜異型増殖症の 26%、子宮体癌の 41%に再発を認める。再発は 1-3 年で認め、再発までの中央値は 24 か月 (4-22 か月) と報告され、 <u>長期寛解寛を維持できる症例はおおよそ 45%にすぎない。</u> わが国で行われた多施設共同第 2 相試験の報告では、プロゲスチン療法を受け寛解した症例のうち、子宮体癌の 57%、子宮内膜異型増殖症の 38%が再発し、再発までの期間中央値が 34.6 ヶ月とされ、約 3 年の経過観察で最終的に 16 例(73%)が子宮摘除をうけている。 <u>妊孕性温存が必要な本疾患は、現状の治療では再発率が高く、治療も長期化しており、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と位置づけられる。</u>	

	<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 checked="" 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対して、メドロキシプロゲステロン(MPA)を用いた温存療法にビグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンを併用・継続した臨床第2相試験が報告された。本試験で治療した36例中29例(81%)が寛解し、このうち再発は3例(10%)のみだった(観察期間の中央値38か月)。メトホルミン併用で、従来のプロゲスチン療法の治療成績が改善すれば、若年性の子宮体癌患者に妊孕性が保持される。昨今の少子化の社会的問題の解決にも寄与し、厚生労働行政が進めている少子化対策推進基本方針に応えるものである。</p> <p><u>現在、当該疾患に対する妊孕性温存療法に用いる薬剤はMPA(ヒスロンH)のみで他に選択肢はない。本臨床試験の結果から、要望医薬品グリコランは妊孕性温存を希望する子宮体癌・子宮内膜異型増殖症に対し、医療上の有用性判断基準「国内外の臨床試験によって有効性、安全性等が既存の療法に比べて明らかにすぐれている」に該当するものと考える。</u></p>
追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

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 checked="" 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 <table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 472 616 562">臨床試験登録 I D</td> <td data-bbox="616 472 1283 562"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 562 616 707">効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td data-bbox="616 562 1283 707"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 707 616 846">用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td data-bbox="616 707 1283 846"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 846 616 987">中間解析又は最終解析結果の概要</td> <td data-bbox="616 846 1283 987"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 987 616 1122">備考</td> <td data-bbox="616 987 1283 1122"></td> </tr> </table>	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	
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 <table border="1"> <tr> <td data-bbox="405 1317 616 1547">根拠とする論文等の名称</td> <td data-bbox="616 1317 1283 1547">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.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1547 616 1637">臨床試験登録 I D</td> <td data-bbox="616 1547 1283 1637">UMIN 00002210</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1637 616 1827">効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td data-bbox="616 1637 1283 1827">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1827 616 2009">用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td data-bbox="616 1827 1283 2009"><u>1日750mgより開始し、1日3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。副作用を見ながら750mg→1500mg→2250mgと増量。</u></td> </tr> </table>	根拠とする論文等の名称	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.	臨床試験登録 I D	UMIN 00002210	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	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 (または用法・用量に関連する事項)	<u>1日750mgより開始し、1日3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。副作用を見ながら750mg→1500mg→2250mgと増量。</u>		
根拠とする論文等の名称	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.										
臨床試験登録 I D	UMIN 00002210										
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	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 (または用法・用量に関連する事項)	<u>1日750mgより開始し、1日3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。副作用を見ながら750mg→1500mg→2250mgと増量。</u>										

試験成績の概要	<p>[試験デザイン]</p> <p>対象：子宮内膜異型増殖症もしくは高分化型類内膜腺癌の確定診断が得られている患者。子宮体癌症例は、CT・MRI・超音波上で明らかな筋層浸潤・リンパ節腫大・遠隔転移がない症例</p> <p>治療薬の用法及び用量：MPA 400mg/日か最大9ヶ月服用＋メトホルミン最大2250mgを治療開始から寛解後も継続</p> <p>主要評価項目：無病生存期間</p> <p>副次評価項目：完全奏効割合、有害事象発生割合、妊娠率、インスリン抵抗性・BMI改善割合</p> <p>概要</p> <p>子宮内膜異型増殖症 17例、子宮体癌 19例が登録され、治療を終了した36例中29例（81%）が寛解した。寛解した29例のうち再発は3例（10%）に認めた（観察期間の中央値38か月（9-66か月））。組織型別にみると、子宮内膜異型増殖症は17例中16例寛解し再発は認めず、子宮体癌は19例中13例寛解、3例再発している。また、メトホルミン併用・継続により、治療開始時と比較してインスリン抵抗性を有意に改善した。</p> <p>メトホルミン併用で、grade 1-2の下痢を4例11%、grade 1-2の悪心を6例17%、grade 1の肝機能異常を3例（8%）に認めた。grade 3以上の有害事象や血栓症は1例も認めなかった。MPA服用中に体重増加を認めることが多いが、メトホルミン併用により、grade 1以上の体重増加は認めなかった。</p>	
特に優れた試験成績と判断した理由	<p>プロゲスチン投与による温存療法は、メタ解析によると奏効率は子宮体癌 76%・子宮内膜異型増殖症 86%であり、比較的高い。プロゲスチン療法は、妊孕性温存希望例に対する標準治療と考えられるようになってきたが、一旦病変消失（寛解）した</p>	

	<p>後の再発率が高いことが問題となっている。メタ解析によると、プロゲスチン療法で寛解した症例のうち子宮内膜異型増殖症の 26%、子宮体癌の 41%に再発を認める。寛解から再発までの中央値は 24 か月（4-22 か月）と報告されており、寛解後 1-3 年で再発するケースが殆どである。長期寛解を維持できる症例はおよそ 45%にすぎない。わが国で行われた多施設共同第 II 相試験の報告では、子宮体癌の 57%、子宮内膜異型増殖症の 38%が再発し、再発までの期間中央値が 34.6 ヶ月とされ、約 3 年の経過観察で最終的に 16 例（73%）が子宮摘除を受けている。</p> <p>従来の治療成績に比較して、本 phase II 試験結果は非常に良好な成績と考えられる。また、メトホルミン併用は副作用も十分許容できること、耐糖能異常改善効果、妊娠率改善など副次効果も得られると報告されている。</p>	
	<p>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。）</p>	
	<p>備考</p>	

先進医療 B での実績	<input checked="" 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) Pubmed で文献検索（検索式 **metformin and endometrial cancer** 及び **metformin and atypical endometrial hyperplasia**。この中で、実際の子宮体癌、子宮内膜異型増殖症患者に対しメトホルミンを投与した効果を報告している論文を採用した。

<海外における臨床試験等>

1) Sharifzadeh F et al. A comparison between the effects of metformin and megestrol on simple endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33:152-155.

[試験デザイン]ランダム化比較試験

[概要] 42例の異型のない単純型子宮内膜増殖症を対象に、メトホルミン治療群とメゲストロール治療群で、薬剤投与後の内膜組織への治療効果を比較している。投与量は、メトホルミン群はメトホルミン 1000mg/日を 4 週間投与後 1500mg/日で 8 週間投与、メゲストロール群はメゲストロールを 40mg/日を 12 週間投与。メトホルミン群では 18 例 (81.8%)、メゲストロール群では 12 例 (60%) が 12 週間後に正常内膜に戻っていた。両群の治療成績に有意差は無かった ($p=0.11$)。異型のない単純型子宮内膜増殖症では、メトホルミンの治

療効果はメゲストロールに相当すると考えられた。

2) Shan W et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. J Gynecol Oncol. 2014 25: 214-220.

[試験デザイン] 単盲検前方視的コホート試験

[方法] メタボリックシンドロームのクライテリアを1つでも満たす子宮内膜異型増殖症 16 例に対し、メゲストロール+メトホルミン (MET) 群 8 例とメゲストロール単独 (MA) 群 8 例に分類し治療成績を比較した。メゲストロールは 160mg/日服用、メトホルミン併用群ではメトホルミン 1000mg/日併用し 12 週後に効果判定を行った。

[結果] 病理学的完全奏効は MET 群は 75% (6/7), MA 群は 25% (2/8)であった。メタボリックシンドロームの有無では MET 群の効果に差は認めなかった。

[結論] メトホルミン+メゲストロールは子宮内膜異型増殖症の治療の代替え療法の候補と考えられる。

<日本における臨床試験等* >

3) 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.

[試験デザイン] 単盲検前方視的第 2 相試験

対象：子宮内膜異型増殖症もしくは高分化型類内膜腺癌の確定診断が得られている患者。子宮体癌症例は、CT・MRI・超音波上で明らかな筋層浸潤・リンパ節腫大・遠隔転移がない症例

治療薬の用法及び用量： MPA 400mg/日 6-9 か月服用+メトホルミン最大 2250mg を治療開始から寛解後も継続

主要評価項目：無病生存期間

副次評価項目：完全奏効割合、有害事象発生割合、妊娠率、インスリン抵抗性・BMI 改善割合

[概要]

MPA を 400mg/日を 6-9 か月投与し、病理学的完全奏効を病変消失 (寛解) と定義し、寛解を確認したうえで MPA 治療期を終了した。メトホルミン併用は 750mg/日から開始し、750mg (1 カ月間) →1500mg (1 カ月間) →2250mg まで増量し継続維持。メトホルミンは妊娠が確認されるまで MPA 治療期終了後も継続投与した (維持療法期) (図 3)。

子宮内膜異型増殖症 17 例、子宮体癌 19 例が登録され、治療を終了した 36 例中 29 例 (81%) が寛解した。寛解した 29 例のうち再発は 3 例 (10%) に

認めた（観察期間の中央値 38 か月（9 -66 か月））。組織型別にみると、子宮内膜異型増殖症は 17 例中 16 例寛解し再発は認めず、子宮体癌は 19 例中 13 例寛解、3 例再発している（図 4）。メトホルミン併用・継続により、治療開始時と比較してインスリン抵抗性を有意に改善した（図 5）

登録例 36 例中 grade1-2 の下痢を 4 例 11%、grade 1-2 の悪心を 6 例 17%、grade 1 の肝機能異常を 3 例（8%）に認めた。grade 3 以上の有害事象や血栓症は 1 例も認めなかった。MPA 服用中に体重増加を認めることが多いが、メトホルミン併用により、grade 1 以上の体重増加は認めなかった。

若年性子宮体癌患者は肥満・インスリン抵抗性を有し、PCOS を背景にすることも多いため、メトホルミンは利にかなった薬剤と考えられる。

図 3 第 II 相試験概要

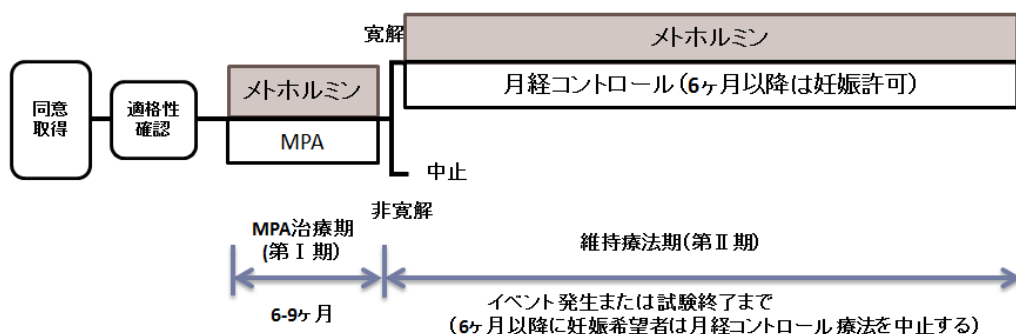


図 4 MPA+メトホルミンによる子宮内膜異型増殖症または子宮体癌別無再発期間

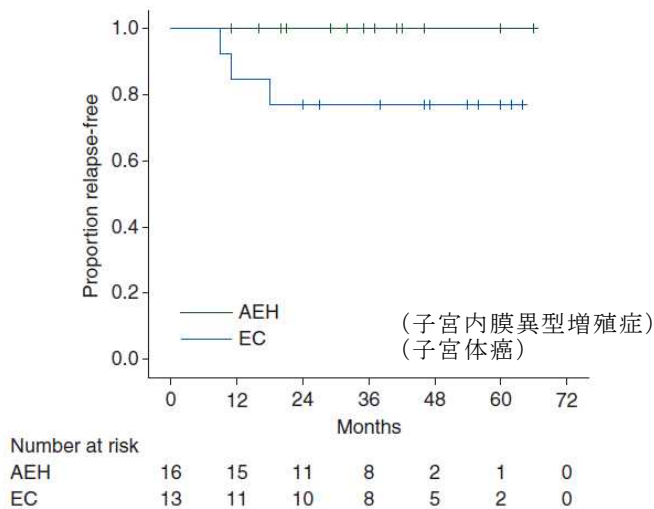


図 5 インスリン抵抗性の改善



4) Mitsuhashi A et al. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer*. 2014;120: 2986-2995.

[試験デザイン] Window opportunity study

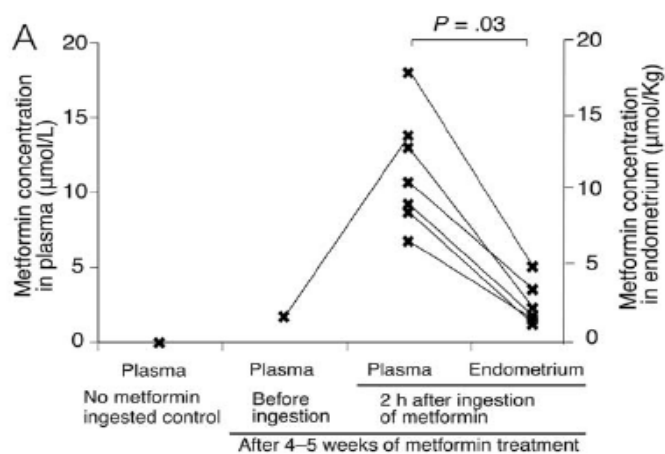
[対象] 子宮体癌患者 31 例

[方法] 子宮内膜癌（高・中分化型類内膜腺癌、1 期相当）で手術予定患者に対し、術前にメトホルミン 750-2250mg/日投与し服用前後の組織・血清を採取。投与前後の子宮体癌組織を用いて、メトホルミンの癌細胞増殖抑制効果を比較検討した

[結果]

本試験に登録された患者は、60%以上に肥満・インスリン抵抗性・耐糖能異常を認め、術前のメトホルミンの投与により、血清中のインスリン、IGF-1、レプチンなどが有意に低下した。メトホルミン 750mg 服用後 2 時間後の血中・子宮内膜組織内濃度を測定したところ、それぞれ 6.8-18.1 mM, 1.2-5.1 μ mol/kg であった（図 1）。

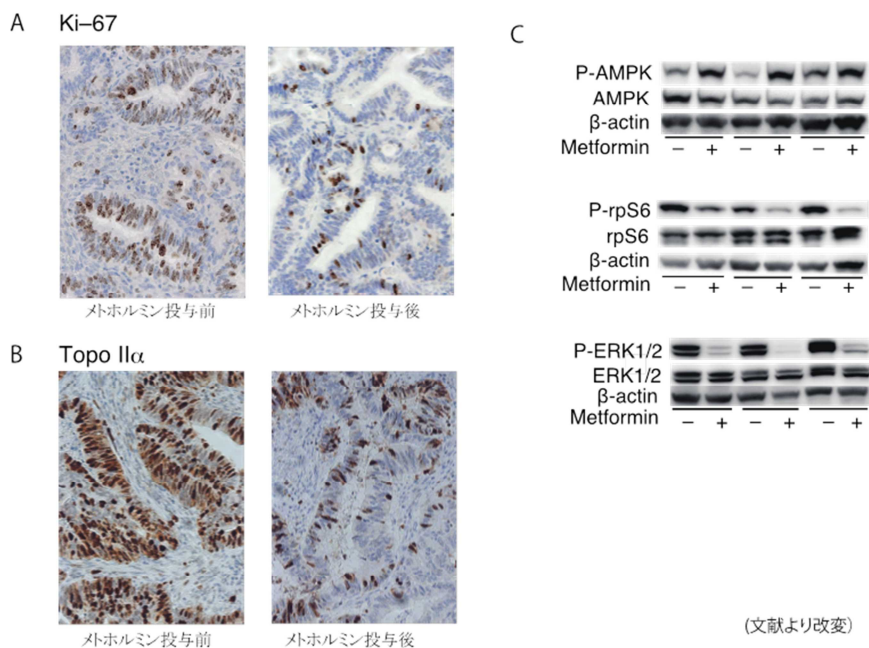
図 1 メトホルミン 750mg 服用後 2 時間後の血清および子宮内膜内のメトホルミン濃度



メトホルミン投与前後の組織を用いて Ki-67 および Topoisomerase II α 免疫染色で増殖活性を比較したところ、メトホルミン投与後に有意に細胞増殖活性が

低下していた。また、メトホルミン投与後は、リン酸化 ERK 1/2 発現低下、cyclin D 1 発現低下、p27 発現亢進による MAPK 経路抑制や、AMPK 活性化、rpS6 活性化低下による mTOR 経路抑制がウエスタンブロット法で確認された。臨床使用量のメトホルミン服用で、子宮体癌の増殖抑制効果が確認された (図 2)。

図 2 子宮体癌患者術前メトホルミン投与 (投与前後の比較)



※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

- 5) Meireles CG et al. Effects of metformin on endometrial cancer : Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.120>

[概要]子宮体癌に対するメトホルミンの効果について報告された 19 の論文を以下の点でまとめている①子宮内膜異型増殖症の改善②メトホルミンの細胞増殖マーカー発現への影響③メトホルミン使用の有無による子宮体癌全生存率への影響を検討。結果として、①メトホルミンは子宮内膜異型増殖症から正常内膜への改善に関連 ②メトホルミンは細胞増殖マーカー発現を 51.94%から 34.4%に減少させる ③メトホルミン服用している子宮体癌患者は、非服用者や非糖尿病患者に比較して全生存率が高い (HR 0.82, CI 0.7-0.95)ことが明らかになった。

解析した研究デザインが多様であるというバイアスはあるものの、メトホルミンは上記①②③にたいし有効である可能性があると結論している。

- 6) Perez-Lopez FR et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of

metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. Maturitas 2017;
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.001>

[概要]メトホルミン服用が子宮体癌の予後・インスリン抵抗性・糖尿病にどのような影響を及ぼすか報告された5つの論文の **systematic review** とメタ解析。メトホルミンは、非服用に対し全死亡の有意な減少に関連していた。HR 0.64(95%CI 0.45-0.89, p =0.009)。メトホルミンの服用は、糖尿病の状態に係わらず、子宮体癌患者の全死亡を減少させた。糖尿病のスクリーニングと血糖コントロールは子宮体癌の予後を改善させた。

(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) 特になし

(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) 以下の理由から「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」と要望した

Phase II 試験では寛解後の再発の抑制が確認された³⁾。また、副次的に高用量黄体ホルモン投与時の体重増加の抑制、妊娠率改善効果、耐糖能異常改善効果が確認された。高用量黄体ホルモン治療後の再発抑制目的で、治療開始からのメトホルミン併用により副次効果も期待できると考える。

<要望用法・用量について>

1) Phase II 試験³⁾では、寛解を得た29例のうち4例(14%)が悪心・嘔吐等により2250mgから1500mgへ減量した。また、2250mgを服用していた2例が妊娠発覚により服用を中断したのち、分娩後に1500mgで再開されている。糖尿病治療薬として、維持用750mgから1500mg、最大量2250mgで処方されており、安全性は十分検討されている。糖尿病治療時は1500mgの使用が多く、有効性も証明されており、服用コンプライアンスも考え、最大1500mgの用量は妥当と考える。

Phase II 試験では、750mg/日から投与開始していたが、グリコランおよびメトグルコの糖尿病における承認投与量は、開始用量500mg/日であり、安全性を考え本要望の開始投与量の500mg/日は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 高用量黄体ホルモンによる子宮体癌温存療法高用量黄体ホルモンによる子

宮体癌温存療法は奏功率は高いものの、高率に再発する。しかし、子宮体癌の温存療法に対して、ヒスロンHのみ国内で承認されているのみで他に選択できる薬剤はない。メトホルミンは、Phase II 試験³⁾により黄体ホルモンに併用することで、寛解後の再発が抑制されることが明らかになった。また、メトホルミン服用による癌の発生予防効果や癌の再発予防効果が多くのケースコントロール試験で報告されている。

また、子宮体癌患者の術前に、糖尿病治療量のメトホルミンを投与したところ、術前後で癌組織中のKi67の発現の低下やMAPK, mTORの抑制が認められ、*in vivo*での効果が確認された。メトホルミン服用中の糖尿病患者は、非服用者に比較し子宮体癌の発生も少なく、予後も良好との疫学報告もされ、子宮体癌の発癌、再発予防に効果が期待される。

海外では多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)症例の排卵誘発時に、クロミフェン単独で排卵を認めない場合に、メトホルミンの併用が推奨されている^{7, 8)}。わが国でも、メトホルミンはPCOS症例の排卵誘発に適応外で用いられている。PCOSは、肥満・インスリン抵抗性を有し、不妊以外に糖尿病・子宮体癌のリスクとなる病態である。メトホルミンによるインスリン抵抗性改善が、排卵率の上昇と同時に糖尿病や子宮体癌の予防になる可能性が考えられる。本試験の対象者はPCOS症例も多く、メトホルミンに排卵誘発効果や妊娠率の改善効果も期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 用量反応性試験(医師主導治験)

温存治療対象者は年間200例程度で、稀少疾患に該当する。そのため、大規模な臨床試験は実施困難である。

まず、二重盲検比較試験による用量反応性試験を実施し、本疾患を対象とした際のメトホルミンの適切な用法用量を決定することが必要と考える。また、本試験の対象となる患者集団の発症頻度は年間200例程度であり、非常に少ない。そのため、メトホルミンの至適用量の決定とともに長期安全性・有効性を調査し、臨床での有用性確立のためにエビデンスを構築することが必要であると考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Sharifzadeh F et al. A comparison between the effects of metformin and megestrol on simple endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33:152-155.
- 2) Shan W et al. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2014; 25: 214-220.

- 3) 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.
- 4) Mitsuhashi A et al. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: a preoperative prospective trial. *Cancer.* 2014;120: 2986-2995.
- 5) Meireles CG et al. Effects of metformin on endometrial cancer : Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.120>
- 6) Perez-Lopez FR et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas* 2017;
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.001>
- 7) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017; 108(3):426-441.
- 8) Balen AH et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6):687-708.