

IV-132

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

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 ; 日本生殖医学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	メトホルミン塩酸塩
	販売名	メトグルコ錠 250mg・500mg メトホルミン塩酸塩錠 250mg・500mgMT「ファイザー」、同「三和」、同「DSEP」、同「TCK」、同「DSPB」、同「トーワ」、同「日医工」、同「明治」、同「TE」、同「JG」、同「ニプロ」 メトホルミン塩酸塩錠 250mg「SN」、同「トーワ」
	会社名	大日本住友製薬 ファイザー、三和化学研究所、第一三共エスファ、辰巳化学、DS ファーマプロモ、東和薬品、日医工、Meiji Seika ファルマ、トーアエイヨー、日本ジェネリック、ニプロ、シオノケミカル、東和薬品
	国内関連学会	日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会、日本糖尿病学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会のため。糖尿病治療で広く使用される薬剤のため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	
多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発		

IV-132

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>最初の2週間は500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら1000～1500 mg/日に増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、排卵までに中止すること。</p>
	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等) 糖尿病患者は糖尿病診療ガイドラインに従って糖尿病の治療を優先する。 クロミフェンやレトロゾール等による排卵誘発と組み合わせて用いられる。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>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。)</p>	<p>該当なし</p> <p>約 _____ 人</p> <p><推定方法></p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>2型糖尿病</p> <p>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <p>(1)食事療法・運動療法のみ</p> <p>(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</p>	
<p>「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</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 (致死的な疾患)</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 checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</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>	

IV-132

<p>る場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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 type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米等でのエビデンスとして、メトホルミン塩酸塩は一部のPCOSに対する一般不妊治療や排卵誘発法として有効であることが示されており、国内外で使用されている実態がある。これらのことから、欧米等で標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる。</p> <p>以上のことから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p>
<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>	<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>
<p>備考</p>	<p>特記事項なし</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																			
米国	販売名 (企業名)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		
	備考																		
英国	販売名 (企業名)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		

		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライン名	①Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline, Fertility and Sterility, Vol. 108, No. 3, September 2017, 426-441 ②Polycystic Ovary Syndrome (ACOG Practice Bulletin Summary Number 194) Obstetrics & Gynecology, June 2018, Vol.131, No. 6, 1174-1176
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	①のガイドラインより PCOS の女性患者では、クロミフェン単独投与と比較して、メトホルミンとクロミフェンの併用療法で排卵と臨床妊娠率を改善するが、出生率は改善しない、十分なエビデンスがある。 原文: There is good evidence that metformin in combination with CC improves ovulation and clinical pregnancy rates but does not improve live-birth rates compared with CC alone in women	

			<p>with PCOS. (Grade A)</p> <p>クロミフェン抵抗性のある PCOS 女性では、クロミフェン単独投与に比べ、クロミフェンとメトホルミンの併用で排卵と妊娠率を改善する、適正なエビデンスがある。しかし、クロミフェン抵抗性のある PCOS 女性のどの部分集団（例：BMI、民族、インスリン抵抗性なし）で CC 単独投与よりクロミフェンとメトホルミンの併用療法で最もベネフィットがあるかを定めるための更なる試験が必要である。</p> <p>原文: There is fair evidence that CC-metformin improves ovulation and pregnancy rates compared with CC alone in CC-resistant PCOS women. However, more studies are needed to determine whether there may be subgroups of women (e.g., specific BMI, ethnicity, absence of insulin resistance, etc.) with PCOS and CC resistance for which CC-metformin provides the most benefit over CC alone. (Grade B)</p> <p>②のガイドラインより 特に肥満型の PCOS 女性で、メトホルミンにクロミフェンを上乗せすることで、妊娠率が増加する可能性がある。</p> <p>原文: There may be an increase in pregnancy rates by adding clomiphene citrate to metformin, particularly in obese women with PCOS.</p> <p>エビデンスレベル B: limited or inconsistent scientific evidence</p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>記載なし</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>ガイドライン①</p> <ul style="list-style-type: none"> Johnson NP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. Hum Reprod.

			<p>2010;25:1675–83.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sahin Y, et al. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2004;113:214–20. • Ng EH, et al. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. <i>HumReprod.</i> 2001;16:1625–31. • Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012;5:Cd003053. • Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. <i>N Engl J Med.</i> 2007;356:551–66. • Neveu N, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril</i> 2007;87:113–20. • ZainMM, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. <i>Fertil Steril.</i> 2009;91:514–21. • Ayaz A, et al. Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). <i>J Med Life.</i> 2013;6:199–201. • Dasari P, et al. The efficacy of metformin and
--	--	--	--

			<p>clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. <i>J Hum Reprod Sci.</i> 2009;2:18–22.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Khorram O, et al. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril</i> 2006;85:1448–51. • Moll E, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. <i>BMJ.</i> 2006;332:1485. • CreangaAA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol.</i> 2008;111:959–68. • Moll E, et al. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. <i>Hum Reprod Update.</i> 2007;13:527–37. • Raja A, et al. Presentation of polycystic ovary syndrome and its management with clomiphene alone and in combination with metformin. <i>J Ayub Med Coll Abbottabad.</i> 2005;17:50–3. • Hwu YM, et al. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2005;90:39–43. • Kazerooni T, et al. Short-term metformin treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2009;107:50–3. • Malkawi HY, et al. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. <i>Saudi Med J.</i> 2002;23:663–6.
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Vandermolen DT, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. <i>Fertil Steril.</i> 2001;75:310–5. • KocakM, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril.</i> 2002;77:101–6. • Sturrock ND, et al. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2002;53:469–73. <p>ガイドライン②</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2003;327:951–3. • Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol.</i> 2008;111:959–68.
	備考	
英国	ガイドライン名	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems NICE Clinical guideline
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【No.93】</p> <p>WHO グループ II の無排卵性不妊症の女性に対し、起こり得る副作用、使いやすさと使用方法、BMI、必要なモニタリングを考慮して、次のいずれかの治療法を提供する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - クエン酸クロミフェンまたは - メトホルミンまたは - 上記の組み合わせ <p>原文: Offer women with WHO Group II anovulatory infertility one of the following treatments, taking into account potential adverse effects, ease and mode of use, the woman's BMI,</p>

		<p>and monitoring needed:</p> <ul style="list-style-type: none"> - clomifene citrate or - metformin* or - a combination of the above. <p>【No.96】 メトホルミンを処方された女性には、その使用に関連する副作用（吐き気、嘔吐、その他の胃腸障害など）の情報を提供する。 原文: Women prescribed metformin* should be informed of the side effects associated with its use (such as nausea, vomiting and other gastrointestinal disturbances).</p> <p>【No.97】 クエン酸クロミフェンに耐性がある WHO グループ II 排卵障害の女性の場合、臨床状況や患者の好みに応じて、以下の第 2 選択のうちいずれか 1 つを検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 腹腔鏡下卵巣穿孔または - 第 1 選択として提供されていない場合は、クエン酸クロミフェンとメトホルミンの併用治療または - ゴナドトロピン <p>原文: For women with WHO Group II ovulation disorders who are known to be resistant to clomifene citrate, consider one of the following second-line treatments, depending on clinical circumstances and the woman's preference:</p> <ul style="list-style-type: none"> - laparoscopic ovarian drilling or - combined treatment with clomifene citrate and metformin* if not already offered as first-line treatment or - gonadotrophins.
	<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>記載なし</p>
	<p>ガイドライン</p>	<p>・ Malkawi,H.Y, et al. The effect of metform plus</p>

		の根拠論文	<p>clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome, Saudi Medical Journal. 2002;23;663-666.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandermolen DT, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone, Fertility and Sterility. 2001;75;310-315. • Johnson NP , et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene, Human Reproduction. 2010;25;1675-1683. • Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356:551–66. • Palomba S, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90;4068-4074. • ZainMM, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2009;91;514–21. • Moll E, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ. 2006;332;1485.
--	--	-------	--

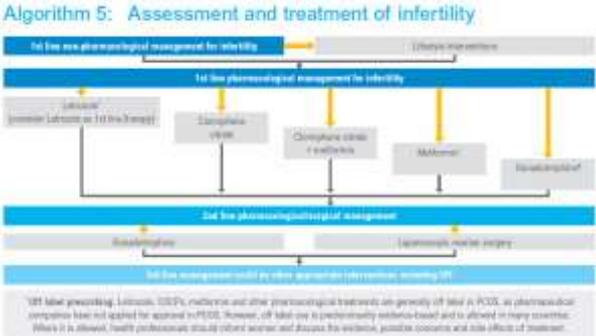
		<ul style="list-style-type: none"> • Sahin Y, et al. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;113;214-20. • Dasari, P., Pranahita, G., The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS, Journal of Human Reproductive Sciences. 2009;2;18-22.
	備考	
独国	ガイドライン名	220. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【5. Recommendations】</p> <p>2. インスリン抵抗性の場合、肥満であれば、第一段階は中等度の体重減少である。例外的な場合や著明なインスリン抵抗性を呈する場合は、インスリン感受性を改善するためにメトホルミンを併用することがある。</p> <p>5. 肥満を伴わずにインスリン抵抗性が認められる場合は、メトホルミンを直接開始する。</p> <p>7. インスリン抵抗性のない PCOS でのメトホルミンは？</p> <p>メトホルミンはすべての PCOS 患者において使用を試すことができる。しかし、インスリン抵抗性 PCOS に対するメトホルミンの効果はデータからより妥当でありエビデンスが高い。この治療アプローチは国際的なコンセンサスとも一致している。</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>5.1.3. 投与量</p> <p>1 日投与量 1500-2000mg が推奨される。消化器系の副作用を抑えるために、徐々に増量するこ</p>

		<p>とを推奨する。BMI を考慮すると、表 3 のとおり。</p> <p>Tabella 3: Dosierungsempfehlung zu Metformin abhängig vom BMI der Anwenderin.</p> <table border="1" data-bbox="730 405 1206 501"> <thead> <tr> <th>BMI</th> <th>Dosis/ Tablette</th> <th>Einnahme/ Tag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMI < 25 kg/m²</td> <td>500 mg</td> <td>2 x täglich</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥ 25 < 30 kg/m²</td> <td>850 mg</td> <td>2 x täglich</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥ 30 kg/m²</td> <td>1.000 mg</td> <td>2 x täglich</td> </tr> </tbody> </table> <p>子宮内妊娠を確認した場合、妊娠糖尿病または子癩前症が認められなければ、メトホルミンは流産率を有意に減少するエビデンスがないため、投薬を中止すべきである。</p>	BMI	Dosis/ Tablette	Einnahme/ Tag	BMI < 25 kg/m ²	500 mg	2 x täglich	BMI ≥ 25 < 30 kg/m ²	850 mg	2 x täglich	BMI ≥ 30 kg/m ²	1.000 mg	2 x täglich
BMI	Dosis/ Tablette	Einnahme/ Tag												
BMI < 25 kg/m ²	500 mg	2 x täglich												
BMI ≥ 25 < 30 kg/m ²	850 mg	2 x täglich												
BMI ≥ 30 kg/m ²	1.000 mg	2 x täglich												
	ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i>. 2003;327:951-953. • Harborne L, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. <i>Lancet</i>. 2003;361(9372):1894-901 • Morin-Papunen L, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2012;97(5):1492-500 • Legro RS, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2007;356(6):551-566 • Palomba S, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. <i>Clin Endocrinol</i>. 2009;70: 311-321 74. Preiss • Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2012;5:CD003053 												

	備考	
仏国	ガイドライ ン名	Recommandations pour la pratique Clinique La prise en charge du couple infertile
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	有効性が不十分であるため、単独で使用しないことが推奨される。 現時点では、他の排卵誘発剤との併用を推奨することはできない。
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし
	ガイドライン の根拠論文	記載なし
	備考	
加国	ガイドライ ン名	No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>【Recommendations 4】</p> <p>メトホルミンとクロミフェン併用は、クロミフェン単独と比べて、排卵率、妊娠率が上昇する可能性があるが、出生率は大きく改善しない。 原文: Metformin combined with clomiphene citrate may increase ovulation and pregnancy rates but does not significantly improve the live birth rate over that of clomiphene citrate alone.</p> <p>推奨度 A: There is good evidence to recommend the clinical preventive action</p> <p>エビデンスレベル I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial</p> <p>メトホルミンは、クロミフェン抵抗性があり 28 歳よりも高齢で、ウエストヒップ比 >0.85 の内臓型肥満の患者に対して、追加してよい。 原文: Metformin may be added to clomiphene citrate in women with clomiphene resistance who are both older (age >28) and have visceral obesity (waist to hip ratio >0.85).</p> <p>推奨度 A: There is good evidence to recommend the clinical preventive action</p>

		エビデンスレベル I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial
	用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>メトホルミンの副作用には、悪心、嘔吐、腹痛、下痢を含む。患者は 250-500 mg/day の経口投与で開始し、1 日 3 回食事と共に 500-750 mg の耐えうる最適な投与量まで増量する。コンプライアンス改善のため、メトホルミンを 850 mg 1 日 2 回経口投与とすることも可能である。</p> <p>原文: Side effects of metformin may include nausea, bloating, cramps, and diarrhea. Patients should be counselled to start with 250 mg to 500 mg orally daily and increase as tolerated to the optimal daily dose of 500 mg to 750 mg 3 times daily with food. Metformin can also be dosed 850 mg orally twice daily to improve compliance.</p>
	ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> 2003;327:951–3. • Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network metaanalysis. <i>BMJ</i>. 2017;356:j138. • Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol</i>. 2008;111:959–68. • Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2012;(5):CD003053. • Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. <i>N Engl J Med</i>. 2007;356:551–66. • Siebert TI, et al. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. <i>Fertil</i>

		<p>Steril. 2006;86:1432-7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Moll E, et al. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? Hum Reprod. 2008;23:1830-4.
	備考	
豪州	ガイドライン名	International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>5.4 Clomiphene citrate and/or metformin</p> <p>【5.4.4 Evidence based recommendations】</p> <p>メトホルミンを肥満型で無排卵不妊の PCOS 女性に対して排卵誘発のために使用する際、クロミフェンを add on し、排卵、妊娠、出生率を改善することができる。</p> <p>原文: If metformin is being used for ovulation induction in women with PCOS who are obese (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$) with anovulatory infertility and no other infertility factors, clomiphene citrate could be added to improve ovulation, pregnancy and live birth rates.</p> <p>推奨度 3: Conditional recommendation for the option</p> <p>エビデンスレベル 2: Low</p> <p>【5.4.5 Evidence based recommendations】</p> <p>クロミフェンは、クロミフェン抵抗性を示す無排卵性不妊の PCOS 患者の場合、メトホルミンと併用したほうが排卵、妊娠率が改善する。</p> <p>原文: Clomiphene citrate could be combined with metformin, rather than persisting with clomiphene citrate alone, in women with PCOS who are clomiphene citrate-resistant, with anovulatory infertility and no other infertility factors, to improve ovulation and pregnancy rates.</p> <p>推奨度 3: Conditional recommendation for the option</p> <p>エビデンスレベル 2: Low</p>

		
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>記載なし</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Morley LC, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017. 11: Cd003053.
	<p>備考</p>	

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>

【海外文献】

- 検索時期：2021年2月
- 検索キーワード：Metformin、Clomiphene、RCT、Placebo、Ovulation、Pregnancy rate

【国内文献】

- 検索時期：2021年1月
- 検索キーワード：メトホルミン、不妊、排卵、妊娠率、多嚢胞性卵巣症候群、卵巣過剰刺激症候群、クロミフェン

<海外における臨床試験等>

- 1) Lergo RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356(6):551-66.
 - 試験デザイン：無作為化、プラセボ対照
 - 対象：PCOSを有する不妊女性
 - 用法・用量：メトホルミン徐放錠（Glicophage XR）を低用量で開始、2000mg/dayまで

IV-132

増量した。投与期間は6周期又は30週間とし、妊娠検査で陽性の場合は、全ての薬剤の投与を中止した。

- ・ 併用薬：CC 50mg/dayを月経3日目から5日間投与した。十分な排卵が認められれば50 mg/dayを維持量とした。排卵が認められない又は不十分な場合は、150mg/dayまで増量可能とした。
- ・ 例数：626例（CC単独群209例、Met単独群208例、CC+Met併用群209例）
- ・ 有効性：

No./total no. (%)

	CC単独群 (N=209)	Met単独群 (N=208)	CC+Met併用群 (N=209)
排卵	462/942(49.0)	296/1019(29.0)	582/964(60.4)
受胎	62/209(29.7)	25/208(12.0)	80/209(38.3)
妊娠	50/209(23.9)	18/208(8.7)	65/209(31.1)
出生	47/209(22.5)	15/208(7.2)	56/209(26.8)

絶対差(%) (p値)

	CC+Met併用vs Met単独群	CC+Met併用vs CC単独群	CC単独群vs Met単独群
排卵	31.4(<0.001)	11.4(0.003)	20.0(<0.001)
受胎	26.3(<0.001)	8.6(0.06)	17.7(<0.001)
妊娠	22.4(<0.001)	7.2(0.10)	15.2(<0.001)
出生	19.6(<0.001)	4.3(0.31)	15.3(<0.001)

- ・ 安全性：SAEの多くは妊娠合併症であり、CC単独群7/209(3.3%)、Met単独群2/208(1.0%)、CC+Met併用群11/209(5.3%)であった。Metを投与した群の主な有害事象は消化器症状であり、主なものはCC単独群、Met単独群、CC+Met群の順に腹痛・腹部不快感52.6%、59.1%、65.6%、下痢23.0%、64.9%、60.3%、悪心39.2%、61.5%、66.0%等であった。CCを投与した群の主な有害事象はほてりであり、CC単独群、Met単独群、CC+Met群の順に27.8%、15.4%、28.2%であった。

2) Cataldo NA, et al. Extended-release metformin does not reduce the clomiphene citrate dose required to induce ovulation in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab Actions. 2008;93(8):3124-7.

- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同
- ・ 対象：血清テストステロンが上昇しているPCOS患者
- ・ 用法・用量：メトホルミンXRを500mg/dayで開始し、2週間で2000mg/dayまで漸増した。投与期間は6周期又は30週間、又は初回の妊娠までとした。
- ・ 併用薬：CC 50mg/dayで5日間投与し、排卵が認められなければ次の周期で100mg、

150mgに増量とした。

- ・ 例数：418例（CC単独群 209例、CC+Met併用群 209例）
 - ・ 有効性：1回以上排卵が認められた患者数は、CC単独群で174/209例(75%)、CC+Met併用群で174/209例(83%)であり、CC単独群と比較してCC+Met併用群で有意に高かった($p=0.04$)。
 - ・ 安全性：記載なし
- 3) Basirat Z, et al. Enhanced ovarian follicular development by metformin does not correlate with pregnancy rate: a randomized trial. *Int J Fertil Steril*.2012;6(1);31-6.
- ・ 試験デザイン：単盲検、無作為化、多施設共同
 - ・ 対象：5年未満の不妊期間を有する18-35歳のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Met 1500mg/dayで最大3周期投与した。
 - ・ 併用薬：CC 100mg/dayで月経周期3日目から5日目まで投与した。
 - ・ 例数：334例（CC単独群 167例、CC+Met併用群 167例）
 - ・ 有効性：第一周期で優性卵胞が認められた割合は、CC単独群、CC+Met群の順に(以下同順)91/167例(54.5%)、114/167例(68.3%)、2回以上優性卵胞が認められた被験者は、それぞれ58/167例(34.7%)、96/167例(57.5%)であり、いずれもCC単独群と比較してCC+Met併用群で有意に高かった($p \leq 0.05$)。一方、妊娠率はそれぞれ41/167例(24.6%)、CC+Met併用群で48/167例(28.7%)であり、有意差は認められなかった。
 - ・ 安全性：記載なし
- 4) Moll E, et al. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod*. 2008;23(8);1830-4.
- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同
 - ・ 対象：治療歴のないPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Met 2000mg/dayで投与し、妊娠検査で陽性になるまで、CC抵抗性が生じるまで、又は6周期のいずれかが生じた時点で中止した。
 - ・ 併用薬：CC 50-150mg/dayで月経周期開始から5日間連続で投与した。
 - ・ 例数：225例（CC単独群 114例、CC+Met群 111例）
 - ・ 有効性：妊娠率はCC単独群で52/114例、CC+Met併用群で44/111例であり、有意差はなかった。ウエストヒップ比(WHR)による部分集団解析の結果、WHR<0.85の患者集団の妊娠率はCC単独群で37/64例、CC+Met併用群で33/70例であり、CC単独群と比較してCC+Met併用群で有意に高かった($p=0.012$)。また、年齢とWHRによる部分集団解析の結果、28歳未満かつWHR<0.85の患者集団の妊娠率はCC単独群で13/22例、CC+Met併用群で10/32例であり、CC単独群と比較してCC+Met併用群で有意に高かった($p=0.014$)。
 - ・ 安全性：記載なし

<日本における臨床試験等>

上記の国内文献検索の結果、日本で実施した臨床試験に関する公表文献はなかった。

※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) Franik S, et al.: Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD010287. PMID: 29797697 (I)
- 2) Legro RS, et al.: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371: 119-29. PMID: 25006718 (I)
- 3) Wang R, et al.: First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data Meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019; 25: 717-32. PMID: 31647106 (I)
- 4) Pundir J, et al.: Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and Meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020: dmaa055. PMID: 33374012 (I)
- 5) Tatsumi T, et al.: No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2017; 32: 125-32. PMID: 27821708 (III)
- 6) Sharpe A, et al.: Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12: CD013505. PMID: 31845767 (I)
- 7) Palomba S, et al.: Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 3. PMID: 24387273 (I)
- 8) Tso LO, et al.: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: CD006105. PMID: 33347618 (I)
- 9) Liu A, et al.: Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 1205-16. PMID: 24754848 (I)
- 10) Diamond MP, et al.: Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1230-40. PMID: 26398071 (I)
- 11) Bonardi B, et al.: Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020; 10: 574669. PMID:

33117711 (I)

- 12) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 13) Youssef MA, et al.: Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and Meta-analysis. Fertil Steril. 2018; 109: 289-301. PMID: 29317127 (I)
- 14) Zhang Y, et al.: Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network Meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020; 26: 247-263. PMID: 32045470 (I)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries. Springer-Verlag London Ltd. 2015

- ・ Case13 Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Infertility Treatment

最後に、メトホルミンは、肥満の PCOS 女性の排卵誘発における一次治療の補助的な役割を果たしているようであり、体外受精 (IVF) のためにゴナドトロピン治療を受けている患者の卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の予防に役立つ。

Finally, metformin appears to have an adjuvant role to first-line treatments in induction of ovulation in obese PCOS women and is helpful to prevent the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in patients receiving gonadotropin treatment for in vitro fertilisation (IVF).

- 2) Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York. 2014

【Chapter 10 Role of Insulin-Sensitizing Drugs in PCOS Management】

- ・ メトホルミン単独療法は非肥満の患者にベネフィットがあるかもしれない、一方メトホルミンのクロミフェンとの併用療法は、妊娠の希望がある肥満の PCOS 女性にベネフィットがあるかもしれない。

Metformin-alone therapy may benefit the nonobese, while metformin combination therapy with clomiphene citrate may benefit obese women with PCOS who are attempting to conceive.

- ・ PCOS 患者で自然流産の予防を目的として妊娠中にメトホルミンを使用することは、既存データからは支持されていない。

The use of metformin during pregnancy to prevent spontaneous miscarriages in PCOS is not

supported by existing data.

<日本における教科書等>

産婦人科処方のすべて 2020 症例に応じた実践マニュアル. 医学書院. 臨床婦人科産科. 2020;第 74 巻;第 4 号.

「多嚢胞性卵巣症候群」

処方の実際：挙児希望がある場合

・メトホルミン療法

クロミフェン療法で排卵が認められず、肥満、耐糖能異常（75g OGTT で境界型糖尿病異常）またはインスリン抵抗性を認める症例では、クロミフェンにインスリン抵抗性改善薬（メトホルミン）を併用する。PCOS 患者の 50~80%にインスリン抵抗性が認められると報告されている。

（中略）

クロミフェン抵抗症例を対象としてクロミフェン・メトホルミン併療法とクロミフェン単独投与を比較したメタ解析では、排卵率 76.4% vs 26.4%、妊娠率 27.4% vs 3.8%とメトホルミン併用によるクロミフェン治療の改善が認められた。ただし、メトホルミンは本邦では保険診療上の適応症は 2 型糖尿病に限られるため、投与に関しては慎重に検討することと、患者に対してのインフォームド・コンセントが必要である。一般的には 500~750 mg/日が処方され、妊娠まで連日投与する。妊娠後は添付文書上、原則投与中止である。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

上記の「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」の項に記載した。

なお、上記の項に記載した豪国ガイドラインは、豪国国立保健医療研究評議会が、欧州生殖発生学会及び米国生殖医学会と共同制作した、国際的な PCOS 治療のガイドラインである。

<日本におけるガイドライン等>

1. 生殖医療ガイドライン（作成中）

- 1) メトホルミン塩酸塩 (Met) は一部の多嚢胞性卵巣症候群 PCOS に対する一般不妊治療や生殖補助医療 (ART) の排卵誘発法および卵巣刺激法として有効である。(B)
1. PCOS に対する CC 単独投与で卵胞発育が認められなければ、インスリン増感薬である Met の併用が考慮される。日産婦生殖・内分泌委員会の治療指針⁹⁾では肥満例、または耐糖能異常かインスリン抵抗性を有する症例を適応としている。前述した IPD Meta-analysis では、Met 併用 CC では CC 単独に比べて臨床的妊娠率が良好で、治療開始から妊娠に至る期間が短かったが、生児出産率が良好かどうかはエビデンスが不十分としている⁴⁾。また同解析では、血清インスリン濃度が高い症例ほど、Met 併用 CC の方が CC 単独より生児出産率が良好であったと報告している⁴⁾。な

お, Met 単独と偽薬・無治療を比較したメタ解析では, Met 単独群では生児出生率が良好だったがエビデンスの質は低く, 消化器系の有害事象が有意に多かったと報告している¹⁰⁾. また, PCOS に対するゴナドトロピン製剤による一般不妊治療では, Met 併用によって生児出生率が改善し (リスク比 1.94, 95%信頼区間 1.10-3.44; $I^2 = 30\%$; 2 RCTs; 総症例数 661), FSH 投与量が減少し (平均減少量 306.62, 95%信頼区間 500.02-113.22; $I^2 = 96\%$; 7 RCTs; 総症例数 942), 卵巣の過剰反応によるキャンセル率が減少する (オッズ比 0.41, 95%信頼区間 0.24-0.72; $I^2 = 0\%$; 7 RCTs; 総症例数 942) というメタ解析による報告がある¹¹⁾. PCOS に対する ART では, Met 併用によって OHSS 発症率が有意に減少した (リスク比 0.46, 95%信頼区間 0.29-0.72; $I^2 = 38\%$; 11 RCTs; 総症例数 1091) というメタ解析による報告がある¹²⁾. 前述の国際ガイドラインでは, LTZ や CC 単独より有効性は劣るものの, 卵巣刺激法の選択肢の一つとして推奨されている^{5, 6)}. なお, Met を排卵誘発に用いる場合, 最初の 2 週間は 500mg/日から開始し, 消化器系の副作用の有無をみながら 750~1500mg/日まで増量することが多い⁹⁾. なお, Met は添付文書上「妊婦及び妊娠している可能性のある女性」は投与禁忌であるが, 非臨床データや臨床の文献で催奇形性を示唆する報告はない. しかしながら, 一般的に血糖降下薬では胎児に低血糖が起こることによる胎児異常のリスクが懸念されていること, 日本糖尿病学会によるガイドラインでは糖尿病患者の妊娠前管理として「妊娠中の経口血糖降下薬は推奨できないため, 食事療法および運動療法で十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン治療を行う」とあることから¹³⁾, 妊娠判明時には早期に中止することが求められる. 妊娠判明後も継続して使用する場合には, 十分なインフォームドコンセントを得ることが必要である.

使用方法：

多嚢胞性卵巣症候群：最初の 2 週間は 500mg/日から開始し, 消化器系の副作用の有無をみながら 750~1500mg/日まで増量する. 投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し, 妊娠判明時には早期に中止すること.

文献

- 15) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 2020; CQ326: 153-5. (Guideline)
- 16) Franik S, et al.: Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5: CD010287. PMID: 29797697 (I)
- 17) Legro RS, et al.: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2014; 371: 119-29. PMID: 25006718 (I)
- 18) Wang R, et al.: First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data Meta-analysis. Hum Reprod Update.

- 2019; 25: 717-32. PMID: 31647106 (I)
- 19) Teede HJ, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33: 1602-18. PMID: 30052961 (Guideline)
 - 20) Teede HJ, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018; 110: 364-79. PMID: 30033227 (Guideline)
 - 21) Pundir J, et al.: Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and Meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020: dmaa055. PMID: 33374012 (I)
 - 22) Tatsumi T, et al.: No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2017; 32: 125-32. PMID: 27821708 (III)
 - 23) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会: 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療に関する治療指針作成のための小委員会報告. *日産婦誌* 2009; 61: 902-12. *医中誌 ID*: 2009130818 (Guideline)
 - 24) Sharpe A, et al.: Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12: CD013505. PMID: 31845767 (I)
 - 25) Palomba S, et al.: Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 3. PMID: 24387273 (I)
 - 26) Tso LO, et al.: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: CD006105. PMID: 33347618 (I)
 - 27) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2019. 2019; CQ17-4: 288-291. (Guideline)
 - 28) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020; 113: 305-22. PMID: 32106976 (Guideline)
 - 29) Farquhar CM, et al.: Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018; 391: 441-50. PMID: 29174128 (I)
 - 30) Liu A, et al.: Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 1205-16. PMID: 24754848 (I)

IV-132

- 31) Diamond MP, et al.: Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med. 2015; 373: 1230-40. PMID: 26398071 (I)
- 32) Bonardi B, et al.: Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020; 10: 574669. PMID: 33117711 (I)
- 33) Kim J, et al.: Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 1364-71. PMID: 26751194 (III)
- 34) Weiss NS, et al.: Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 1: CD010290, 2019. PMID: 30648738 (I)
- 35) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 36) Youssef MA, et al.: Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and Meta-analysis. Fertil Steril. 2018; 109: 289-301. PMID: 29317127 (I)
- 37) Zhang Y, et al.: Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network Meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020; 26: 247-263. PMID: 32045470 (I)

(5) 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

なし

(6) 上記の（1）から（5）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) 提示した海外・国内のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

<要望用法・用量について>

1) 提示した海外・国内のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

<臨床的位置づけについて>

1) メトホルミン塩酸塩は、多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発と生殖補助医療における調節卵巣刺激に用いられてきた実態はあったが適応を有していなかった。海外・国内のエビデンスやガイドライン記載の状況から、この目的での保険適用の必要性がある。

IV-132

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

1) 山田満稔、慶應義塾大学医学部産婦人科学教室・専任講師
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 電話：03-3353-1211 (内線 62393)
E-mail : mitsutoshi.yamada@gmail.com

2) 廣田泰、東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座・准教授
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 電話：03-3815-5411
E-mail : yasushi.hirota@gmail.com

1. 参考文献一覧

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 2020; CQ326: 153-5. (Guideline)
- 2) Franik S, et al.: Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5: CD010287. PMID: 29797697 (I)
- 3) Legro RS, et al.: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2014; 371: 119-29. PMID: 25006718 (I)
- 4) Wang R, et al.: First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data Meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019; 25: 717-32. PMID: 31647106 (I)
- 5) Teede HJ, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018; 33: 1602-18. PMID: 30052961 (Guideline)
- 6) Teede HJ, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018; 110: 364-79. PMID: 30033227 (Guideline)
- 7) Pundir J, et al.: Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and Meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020; dmaa055. PMID: 33374012 (I)
- 8) Tatsumi T, et al.: No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2017; 32: 125-32. PMID: 27821708 (III)
- 9) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会：本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治

IV-132

- 療に関する治療指針作成のための小委員会報告. 日産婦誌 2009; 61: 902-12.
医中誌 ID: 2009130818 (Guideline)
- 10) Sharpe A, et al.: Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 12: CD013505. PMID: 31845767 (I)
 - 11) Palomba S, et al.: Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Biol Endocrinol. 2014; 12: 3. PMID: 24387273 (I)
 - 12) Tso LO, et al.: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 12: CD006105. PMID: 33347618 (I)
 - 13) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2019. 2019; CQ17-4: 288-291. (Guideline)
 - 14) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020; 113: 305-22. PMID: 32106976 (Guideline)
 - 15) Farquhar CM, et al.: Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. Lancet. 2018; 391: 441-50. PMID: 29174128 (I)
 - 16) Liu A, et al.: Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and Meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40: 1205-16. PMID: 24754848 (I)
 - 17) Diamond MP, et al.: Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med. 2015; 373: 1230-40. PMID: 26398071 (I)
 - 18) Bonardi B, et al.: Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020; 10: 574669. PMID: 33117711 (I)
 - 19) Kim J, et al.: Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 1364-71. PMID: 26751194 (III)
 - 20) Weiss NS, et al.: Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 1: CD010290, 2019. PMID: 30648738 (I)
 - 21) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation

IV-132

in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)

22) Youssef MA, et al.: Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and Meta-analysis. Fertil Steril. 2018; 109: 289-301. PMID: 29317127 (I)

23) Zhang Y, et al.: Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network Meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020; 26: 247-263. PMID: 32045470 (I)