

(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（１）（２））

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	IV-132
	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 ／メトグルコ錠 500mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
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。)	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	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/日まで増量する。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。
	備 考	(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調節卵巣刺激と組み合わせ て用いられる。

		☐ 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 人 < 推定方法 >	
現在の国内の開発状況	☐ 現在開発中 ☐ 治験実施中 ☐ 承認審査中 ☒ 現在開発していない ☐ 承認済み ☐ 国内開発中止 ☒ 国内開発なし (特記事項等)	
企業としての開発の意思	☐ あり ☒ なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 主要 6 カ国のガイドライン及び文献調査の結果に基づくと、クロミフェン又はゴナドトロピン製剤と本剤の併用療法には一定の妥当性があると考ええる。一方、レトロゾールと本剤の併用療法は主要 6 カ国のガイドラインで推奨されておらず、有効性及び安全性共に十分なエビデンスがない。したがって、要望内容の効能・効果及び用法・用量（併用薬剤を含む）では、本剤を適正に使用出来ない。 また、本剤の中止時期は、要望書の用法・用量に記載のとおり、「排卵まで」とすることが適切であるが、保険適応を取得し広く一般診療に用いられることが想定されることから、「排卵まで」に確実に本剤を中止することは難しいと考える。 以上の理由から、開発困難と判断した。	

「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、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☐ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐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 ☒ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 下記の学会の意見に賛同する。 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。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米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 ☒ウ 欧米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 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 下記の学会の意見に賛同する。 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付けられており、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。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。
備考	添付文書に以下の記載がある。 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。 [2.5、11.1.1 参照]

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. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州																																																								
	[欧米等 6 か国での承認内容]																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 477 502 521"></th> <th colspan="2" data-bbox="502 477 1380 521">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 521 502 712" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="502 521 758 566">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 521 1380 566">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 566 758 611">効能・効果</td> <td data-bbox="758 566 1380 611"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 611 758 656">用法・用量</td> <td data-bbox="758 611 1380 656"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 656 758 712">備考</td> <td data-bbox="758 656 1380 712"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 712 502 902" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="502 712 758 757">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 712 1380 757">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 757 758 801">効能・効果</td> <td data-bbox="758 757 1380 801"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 801 758 846">用法・用量</td> <td data-bbox="758 801 1380 846"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 846 758 902">備考</td> <td data-bbox="758 846 1380 902"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 902 502 1093" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="502 902 758 947">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 902 1380 947">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 947 758 992">効能・効果</td> <td data-bbox="758 947 1380 992"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 992 758 1037">用法・用量</td> <td data-bbox="758 992 1380 1037"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1037 758 1093">備考</td> <td data-bbox="758 1037 1380 1093"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1093 502 1283" rowspan="4">仏国</td> <td data-bbox="502 1093 758 1137">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1093 1380 1137">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1137 758 1182">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1137 1380 1182"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1182 758 1227">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1182 1380 1227"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1227 758 1283">備考</td> <td data-bbox="758 1227 1380 1283"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1283 502 1473" rowspan="4">加国</td> <td data-bbox="502 1283 758 1328">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1283 1380 1328">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1328 758 1373">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1328 1380 1373"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1373 758 1417">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1373 1380 1417"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1417 758 1473">備考</td> <td data-bbox="758 1417 1380 1473"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1473 502 1664" rowspan="4">豪州</td> <td data-bbox="502 1473 758 1518">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="758 1473 1380 1518">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1518 758 1563">効能・効果</td> <td data-bbox="758 1518 1380 1563"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1563 758 1608">用法・用量</td> <td data-bbox="758 1563 1380 1608"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="502 1608 758 1664">備考</td> <td data-bbox="758 1608 1380 1664"></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に下線)		米国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																								
米国	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
英国	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
独国	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
仏国	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
加国	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	効能・効果																																																								
	用法・用量																																																								
	備考																																																								
豪州	販売名 (企業名)	承認なし																																																							
	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	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 1691 502 1736"></th> <th colspan="2" data-bbox="502 1691 1380 1736">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1736 502 2087" rowspan="2">米国</td> <td data-bbox="502 1736 758 2087" rowspan="2">ガイドライン名</td> <td data-bbox="758 1736 1380 2087"> ①Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil Steril. 2017;108(3):426-41. 企業 1) ②Polycystic Ovary Syndrome (ACOG Practice </td> </tr> <tr> </tr> </tbody> </table>			欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		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. Fertil Steril. 2017;108(3):426-41. 企業 1) ②Polycystic Ovary Syndrome (ACOG Practice																																																	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																								
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. Fertil Steril. 2017;108(3):426-41. 企業 1) ②Polycystic Ovary Syndrome (ACOG Practice																																																							

的使用内容を記載する。)			Bulletin Number 194). Obstet Gynecol. 2018;131(6):e157-71. 企業 2)
		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 【メトホルミン単独療法】 メトホルミン単独療法はプラセボと比較して PCOS 女性の排卵率を増加させる良いエビデンスがある。 原文：There is good evidence that metformin alone vs placebo increases the ovulation rate in women with PCOS. (Grade A) プラセボと比較してメトホルミン単独療法が妊娠率または出生率を上げることを示唆するエビデンスは不十分である。 原文：There is insufficient evidence to suggest that metformin alone increases pregnancy rates or live-birth rates compared with placebo. (Grade C) 1 つの大規模で適切なデザインの RCT から、PCOS 女性の排卵誘発、臨床妊娠、および出産の達成において、メトホルミン単独療法は CC 単独療法よりも効果が弱いことを示した公正なエビデンスがある。 原文：There is fair evidence from one, large well-designed RCT that metformin alone is less effective than CC alone for the achievement of ovulation induction, clinical pregnancy, and live birth in women with PCOS. (Grade B) レトロゾール単独療法と比較して、メトホルミン単独療法が妊娠率又は出生率を上げることを示唆するエビデンスは不十分である。 原文：There is insufficient evidence to suggest that metformin alone increases pregnancy or live-birth rates compared with letrozole alone. (Grade C) 【クロミフェンとの併用療法】 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 with PCOS. (Grade A) 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等）でクロミフェンの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。 原文: There is fair evidence that CC-metformin improves ovulation and pregnancy rates compared with CC alone in CC-resistant PCOS women (Grade B). 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. 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。 原文: There may be an increase in pregnancy rates by adding clomiphene citrate to metformin, particularly in obese women with PCOS. エビデンスレベル B: limited or inconsistent scientific evidence
	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	ガイドライン① ・ Baillargeon JP, et al. Effects of metformin and

			rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. Fertil Steril. 2004;82:893-902. 企業3) • Carmina E, et al. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? Am J Obstet Gynecol. 2004;191:1580-4. 企業4) • Fleming R, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:569-74. 企業5) • Johnson NP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. Hum Reprod. 2010;25:1675-83. 企業6) • Lord J, et al. The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BJOG. 2006;113:817-24. 企業7) • Onalan G, et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;123:204-11. 企業8) • 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. 企業9) • 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. Hum Reprod. 2001;16:1625-31. 企業10)
--	--	--	---

		• Karimzadeh MA, et al. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. <i>Fertil Steril</i>. 2010;94:216-20. 企業11) • Tang T, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. <i>Hum Reprod</i>. 2006;21:80-9. 企業12) • 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. 企業13) • 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. 企業14) • 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. 企業15) • 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. 企業16) • Legro RS, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. <i>N Engl J Med</i>. 2014;371:119-29. 企業17) • Ayaz A, et al. Efficacy of combined
--	--	--

			metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). J Med Life. 2013;6:198-201. 企業18) • Dasari P, et al. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. J Hum Reprod Sci. 2009;2:18-22. 企業19) • Khorram O, et al. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2006;85:1448-51. 企業20) • 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. 企業21) • CreangaAA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008;111:959-68. 企業22) • Moll E, et al. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13:527-37. 企業23) • Raja A, et al. Presentation of polycystic ovary syndrome and its management with clomiphene alone and in combination with metformin. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005;17:50-3. 企業24) • Hwu YM, et al. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2005;90:39-43. 企業25) • Kazerooni T, et al. Short-term metformin treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2009;107:50-3. 企業26)
--	--	--	---

			• Malkawi HY, et al. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. Saudi Med J. 2002;23:663-6. 企業27) • 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. Fertil Steril. 2001;75:310-5. 企業28) • Kocak M, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2002;77:101-6. 企業29) • Sturrock ND, et al. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. Br J Clin Pharmacol. 2002;53:469-73. 企業30) • Siebert TI, et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. Gynecol Obstet Invest. 2012;73(4):304-13. 企業31) ガイドライン② • Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;327:951-3. 企業32) • Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008;111:959-68. 企業22)
		備考	
	英国	ガイドライン名	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical guideline. 企業33)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	【No.93】 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。 - 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 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, and monitoring needed: - clomifene citrate or - metformin* or - a combination of the above. 【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). 【No.97】 クエン酸クロミフェン抵抗性がある WHO グループ II 排卵障害の女性の場合、臨床状態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。 - 腹腔鏡下卵巣多孔術または - 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療法または - ギナドトロピン 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: - laparoscopic ovarian drilling or - combined treatment with clomifene citrate and metformin* if not already offered as first-line
--	--	--

			treatment or - gonadotrophins.
		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	・ Malkawi,H.Y, et al. The effect of metform plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome, Saudi Medical Journal. 2002;23;663-6. 企業27) ・ 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;310-5. 企業28) ・ 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;1675-83. 企業6) ・ Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356:551-66. 企業14) ・ 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, J Clin Endocrinol Metab. 2005;90;4068-74. 企業34) ・ 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. 企業16)

			・ 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. 企業21) ・ 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. 企業9) ・ Dasari,P, et al. 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. 企業19) ・ Karimzadeh MA, et al. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010;94:216-20 企業11)
		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. 企業 35)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	【5. Recommendations】 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。 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。 7. インスリン抵抗性のない PCOS でのメトホル

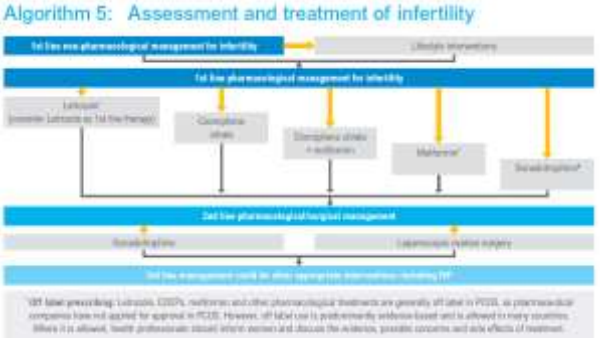
		ミンは？ メトホルミンはすべての PCOS 患者において使用を試すことができる。しかし、インスリン抵抗性 PCOS に対するメトホルミンの効果はデータからより妥当でありエビデンスが高い。この治療アプローチは国際的なコンセンサスとも一致している。												
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	5.1.3. 投与量 1 日投与量 1500-2000 mg が推奨される。消化器系の副作用を抑えるために、徐々に増量することを推奨する。BMI を考慮すると、表 3 のとおり。 Tabelle 3: Dosierungsempfehlung zu Metformin abhängig vom BMI der Anwenderin. <table border="1"> <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> 子宮内妊娠を確認した場合、メトホルミンは流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、子癰前症の有意な減少を示すエビデンスがないため、投薬を中止すべきである。	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	• Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;327:951-3. 企業 32) • Harborne L, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. Lancet. 2003;361(9372):1894-901. 企業 36) • 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. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1492-500 企業 37) • Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2007;356(6):551-66 企業 14) • 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. Clin Endocrinol. 2009;70: 311-21. 企業 38) • Tang T, 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. 2012;5:CD003053 企業 13)
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	Recommandations pour la pratique Clinique La prise en charge du couple infertile 企業 39)
		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 企業 40)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	【Recommendations 4】 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. 推奨度 A: There is good evidence to recommend the clinical preventive action エビデンスレベル I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial 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). 推奨度 A: There is good evidence to recommend the clinical preventive action エビデンスレベル I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	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 の最適な投与量まで耐えうる場合に増量する。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。 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.
	ガイドラインの根拠論文	• Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;327:951-3. 企業 31) • Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2017;356:j138. 企業 41) • Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008;111:959-68. 企業 22) • Tang T, 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. 2012;(5):CD003053. 企業 13) • Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary

			syndrome. N Engl J Med. 2007;356:551-66. 企業 14) • 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. Fertil Steril. 2006;86:1432-7. 企業 42) • 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. 企業 43)
		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 企業 44)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	5.4 Clomiphene citrate and/or metformin 【5.4.2 Evidence based recommendations】 無排卵性不妊で他の不妊因子がない PCOS の女性において、メトホルミンは、排卵、妊娠、出生率を改善するために、単独で利用できるが、患者にはより効果的な排卵誘発剤があることを知らせる必要がある。 Metformin could be used alone in women with PCOS, with anovulatory infertility and no other infertility factors, to improve ovulation, pregnancy and live birth rates, although women should be informed that there are more effective ovulation induction agents. 推奨度 3: Conditional recommendation for the option エビデンスレベル 3: Moderate 【5.4.4 Evidence based recommendations】 肥満型 (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) で、無排卵性不妊であり他の不妊因子がない PCOS の女性に対して、メトホルミンを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。 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. 推奨度 3: Conditional recommendation for the option エビデンスレベル 2: Low 【5.4.5 Evidence based recommendations】 クロミフェン抵抗性を示す無排卵性不妊で他の不妊因子のない PCOS の女性では、クロミフェンを単独で使い続けるよりもメトホルミンと併用した方が排卵率及び妊娠率が改善する。 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. 推奨度 3: Conditional recommendation for the option エビデンスレベル 2: Low 5.5 Gonadotrophins 【5.5.4 Evidence based recommendations】 無排卵性不妊でクロミフェン耐性があり、他の不妊因子がない PCOS の女性において、排卵、妊娠、出生率を改善するために、ゴナドトロピンは単独よりも、メトホルミンと併用して使用される。 原文 : Gonadotrophins with the addition of metformin, could be used rather than gonadotrophin alone, in women with PCOS with anovulatory infertility, clomiphene citrate-resistance and no other infertility factors, to improve ovulation, pregnancy and live birth rates. 推奨度 3: Conditional recommendation for the option エビデンスレベル 3: Moderate
--	--	--	--

		
	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	• 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. 企業 45) • Begum MR, et al. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(5): 966-73. 企業 46)
	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＞

＜海外における臨床試験等＞

- ・ データベース：MEDLINE、HCAPLUS、BIOSIS、EMBASE
- ・ 検索実施日①：2021年2月26日
- ・ 検索キーワード：Metformin、Clomiphene、RCT、Placebo、Ovulation、Pregnancy rate（同義語、下位語を含めた検索を実施した。）
- ・ 検索実施日②：2021年4月22日
- ・ 検索キーワード：Metformin、PCOS、RCT、Placebo、Ovulation、Pregnancy rate、Gonadotropin（同義語、下位語を含めた検索を実施した。）

海外では、メトホルミン速放錠及び徐放錠（XR 錠）が存在する。検索の結果、本邦では承認されていないメトホルミン徐放錠を用いた報告もあった。速放錠である本剤とメトホルミン徐放錠は、以下の根拠から同等のものと考え、メトホルミン徐放錠を用いた報告も本剤の有効性及び安全性の検討に使用できるものと判断した。

米国で使用許可されている GLUCOPHAGE 錠の添付文書^{企業47)}に基づく根拠情報：

- メトホルミン徐放錠の単回投与は、同用量でのメトホルミン速放錠の投与と比較して C_{max} は約 20%低下するものの、AUC は同等であること
- PCOS 患者対象試験ではないものの、メトホルミン速放錠を 500 mg bid で投与中の 2 型糖尿病患者を対象とした海外無作為化二重盲検試験の結果、1 日投与量が同じであるメトホルミン速放錠 500 mg bid 継続群とメトホルミン徐放錠 1000 mg qd 処方変更群の両群で、最終投与時の HbA1c のベースラインからの変化量が同程度であったこと
- 2 型糖尿病患者に対して、「Patients receiving GLUCOPHAGE may be switched to GLUCOPHAGE XR once daily at the same total daily dose, up to 2000 mg once daily」と記載されていること

以降、メトホルミンをMet、クロミフェンクエン酸塩をCCと記載する。

【Met 単剤療法又は CC+Met 併用療法】

Met 単剤療法をプラセボ群と比較した文献のうち、100 例以上の RCT を抽出した。

CC+Met 併用療法と CC 単独療法を比較した文献のうち、200 例以上の RCT を抽出した。

Met 単独療法と CC 単独療法を比較した文献のうち、150 例以上の RCT を抽出した。

- 1) 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. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1492-500. ^{企業37)}
 - ・ 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：無排卵不妊のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Metを500 mg/dayで開始し、1週間で500 mgずつ、非肥満女性では1500 mg/day、肥満女性では2000 mg/dayまで2000 mg/dayまで漸増し、最大9か月投与した。妊娠した場合、妊娠12週まで継続した。
 - ・ 併用薬/併用療法：Placebo又はMetを少なくとも3か月使用し妊娠しなかった場合、CC併用、ゴナドトロピン又はアロマターゼ阻害薬の併用、IVF又はICSIを施行した。
 - ・ 例数：320例（Placebo群 160例、Met群 160例）
 - ・ 有効性：Placebo群、Met群の順に（以下同順）、妊娠率は40.4%、53.6%、出生率は28.8%、41.9%と、いずれもMet群で有意に高かった（ $p=0.006$ 、 $p=0.014$ ）。
 - ・ 安全性：脱落率はそれぞれ21.2%、16.8%であり、有意差はなかった。副作用の発現割合は7.1%、34.6%であり、Met群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。流産率は17.9%、15.2%であり、有意差はなかった（ $p=0.8$ ）。
- 2) Karimzadeh MA, et al. The effect of administration of metformin on lipid profile changes

and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. Middle East Fertil Soc J. 2007; 12(3):174-8. 企業48)

- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照
 - ・ 対象：20-35歳のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Metを500 mg/dayで開始し、患者の耐性に応じて1500 mg/dayまで漸増し、最大3か月投与した。
 - ・ 併用薬：なし。
 - ・ 例数：200例（Placebo群 100例、Met群 100例）
 - ・ 有効性：Placebo群、Met群の順に（以下同順）、排卵率は20%、86%、妊娠率は11%、40%と、いずれもMet群で有意に高かった（ $p=0.003$ 、 $p=0.021$ ）。
 - ・ 安全性：Met群の副作用は悪心30%、下痢10%、嘔吐15%であったが、重度の事象はなく治療継続中に消失した。
- 3) Onalan G, et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: Obese, lean, hyper or normoinsulinemic?. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;123:204-11. 企業8)
- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照
 - ・ 対象：PCOS患者
 - ・ 用法・用量：Metを500 mg/dayで5日間服用後、1700 mg/dayに増量し6か月服用した。
 - ・ 併用薬：なし。
 - ・ 例数：119例（Placebo群 61例、Met群 55例）
 - ・ 有効性：排卵率はPlacebo群とMet群で有意差はなかった。BMI及び血中インスリン濃度で部分集団解析を行ったところ、非肥満で高インスリンが認められる部分集団でのみ、Placebo群と比較してMet群で排卵率が有意に高かった（ $p=0.03$ ）。
 - ・ 安全性：記載なし。
- 4) Baillargeon JP, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. Fertil Steril. 2004;82:893-902. 企業3)
- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照
 - ・ 対象：非肥満のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Met 1700 mg/dayで6か月投与した。
 - ・ 併用又は対照薬：Rosiglitazone服用群は8 mg/dayで6か月投与した。
 - ・ 例数：100例（Placebo群 30例、Met群 28例、Rosiglitazone群 22例、Met+Rosiglitazone併用群20例）
 - ・ 有効性：排卵率はPlacebo群で37%、Met群で100%とPlacebo群と比べてMet群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。
 - ・ 安全性：記載なし。
- 5) Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary

syndrome. N Engl J Med. 2007;356(6):551-66. 企業14)

- ・ 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：Met徐放錠（Glicophage XR）を低用量で開始、2000 mg/dayまで増量した。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、150 mg/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。

6) 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. 2008;93(8):3124-7. 企業49)

- ・ 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：Met XRを500 mg/dayで開始し、2週間で2000 mg/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100 mg、150 mg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157/209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

7) 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. 企業50)

- ・ 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 1500 mg/dayで最大3周期投与した。
- ・ 併用薬：CC 100 mg/dayで月経周期3日目から5日間投与した。
- ・ 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

8) 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. 企業43)

- ・ 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：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周期のいずれかまでMet 2000 mg/dayで投与を継続した。
- ・ 併用薬：CC 50-150 mg/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

- 9) Karimzadeh MA, et al. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate–metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94(1):216-20. 企業11)
- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化
 - ・ 対象：肥満型のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Met 500 mg/dayで開始し、副作用の状況をみながら1500 mg/dayまで漸増し、3~6か月投与した。
 - ・ 併用薬：CC 100 mg/dayで周期の3-7日目に連続で投与した。
 - ・ 例数：343例（Met単独群 90例、CC単独群 90例、CC+Met群 88例、生活習慣改善群 75例）
 - ・ 有効性：妊娠率はMet単独群14.4%、CC単独群で12.2%、CC+Met併用群で14.4%、生活習慣改善群で20%あり、有意差はなかった。
 - ・ 安全性：多胎妊娠はMet単独群と生活習慣改善群では認められなかった。CC単独群での発現割合は2.2%、CC+Met併用群で1.1%であり、有意差はなかった。
- 10) Johnson NP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. *Hum Reprod*. 2010;25(7):1675-83. 企業6)
- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照、多施設共同
 - ・ 対象：PCOS患者
 - ・ 用法・用量：Metは2週間以上かけて1500 mg/dayまで漸増し、3ヵ月投与した。妊娠と診断された時点で服薬を中止した。
 - ・ 併用薬：CC 50 mg/dayを開始用量とし、150 mg/dayまで増量可能とした。
 - ・ 例数：171例。内訳は以下の通り。
 BMI>32 kg/m²：Placebo群 33例、Met単独群 32例
 BMI≤32 kg/m²：CC単独群 36例、Met単独群 35例、CC+Met併用群 35例
 - ・ 有効性：各群の妊娠率、出生率は以下のとおりであり、いずれも有意差はなかった。
 BMI>32 kg/m²：妊娠率はPlacebo群、Met単独群の順に（以下同順）、15%、22%であった。出生率は6%、16%であった。
 BMI≤32 kg/m²：妊娠率はCC単独群、Met単独群、CC+Met併用群の順に（以下同順）、39%、40%、54%であった。出生率は36%、29%、43%であった。
 - ・ 安全性：各群間で副作用発現割合に有意差はなく、消化器症状の発現割合も有意差はなかった。
- 【ゴナドトロピン製剤+Met併用療法】
- 50例以上のRCTを抽出した。
- 11) Begum MR, et al. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):966-73. 企業46)
- ・ 試験デザイン：無作為化

- ・ 対象：CC抵抗性PCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1500mg/dayで投与した。CC又はFSHの最大投与量で反応がない場合、6周期で妊娠がない場合、妊娠した場合は中止した。
- ・ 併用薬：Metを4週間投与後、Met継続下で周期の3～7日目にCC 150 mg/日を投与（CC+Met群）又はrFSH 75 IUを周期の3日目から開始し卵胞成熟又はrFSHの最大投与量に至るまで投与（CC+rFSH群）した。コントロール群はMet投与なしでrFSHのみ投与とした（rFSH群）。排卵誘発はhCG 10000 IUで行った。
- ・ 例数：165例（Met+CC群 55例、rFSH+Met群 55例、rFSH群 55例）
- ・ 有効性：出生率はMet+CC群で9.09%、Met+rFSH群で43.63%、rFSH群で21.82%と、Met+CC群及びrFSH群と比較してMet+rFSH群で有意に高かった（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.01$ ）。妊娠率はMet+CC群で12.73%、Met+rFSH群で54.55%、rFSH群で29.09%と、Met+CC群及びrFSH群と比較してMet+rFSH群で有意に高かった（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.01$ ）。排卵率はMet+CC群で27.27%、Met+rFSH群で89.09%、rFSH群で74.55%と、Met+CC群及びrFSH群と比較してMet+rFSH群で有意に高かった（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.02$ ）。
- ・ 安全性：妊娠に対する流産と枯死卵の割合は、Met+CC群で28.57%、Met+rFSH群で16.67%、rFSH群で25.00%と、Met+CC群及びrFSH群と比較してMet+rFSH群で低かったが、有意差はなかった（それぞれ $p=0.1$ 、 $p=0.1$ ）。

12) Palomba S, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. Hum Reprod. 2005;20(10):2879-86. 企業51)

- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照
- ・ 対象：CC抵抗性、インスリン抵抗性のあるPCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1700 mg/dayで投与した。妊娠した時点で中止した。
- ・ 併用薬：Met又はPlacebo投与3か月後、高純度FSHを周期の3日目から75 IU/dayで併用を開始し、14日目以降に排卵がない場合は37.5 IUずつ1週間毎に増量した。最大投与量は225 IU/dayとした。卵胞サイズが目的に達しない場合は、hCGを10000 IU投与した。排卵がない患者にはタイミング指導を、排卵はあるが妊娠のない患者には人工授精を施行した。
- ・ 例数：70例（rFSH+Met群 35例、rFSH+Placebo群 35例）
- ・ 有効性：単一排卵率はrFSH+Met群で85.9%、rFSH+Placebo群で64.4%と、Met+rFSH群で有意に高かった（それぞれ $p=0.002$ ）。妊娠率、出生率に有意差はなかった。
- ・ 安全性：流産率、多胎妊娠率とOHSSの発現割合に有意差はなかった。

13) Cheng J, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. J Int Med Res. 2010;38(4):1250-8. 企業52)

- ・ 試験デザイン：無作為化、プラセボ対照

- ・ 対象：CC抵抗性PCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1500 mg/dayで周期の1日目から投与し、3周期投与した。妊娠検査で陽性の場合、投与を中止した。
- ・ 併用薬：CCは周期の3~7日目に50 mg/dayで投与、HMG製剤は周期の5日目から75 IU/dayで投与した。卵胞成熟に近づいた際は、HMG製剤を1~2日間成熟まで休薬とした。排卵誘発はhCG 5000 IUで行った。
- ・ 例数：60例（CC+rFSH+Met群 30例、CC+rFSH+Placebo群 30例）
- ・ 有効性：CC+rFSH+Met群(Met群)、CC+rFSH+Placebo群(Placebo群)（以下同順）で妊娠率は43.3%、20.0%、排卵率は94.7%、87.32%と、Met群で高かったが有意差はなかった。単一排卵率は66.2%、48.4%とMet群で有意に高かった（ $p=0.04$ ）。また、周期毎のHMG量の平均値は9.39バイアル、10.74バイアルとMet群で有意に低かった（ $p<0.001$ ）
- ・ 安全性：脱落率及びOHSS発現割合に有意差はなかった。

【レトロゾール+Met併用療法】

14) Liu C, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):872-6. 企業53)

- ・ 試験デザイン：無作為化
- ・ 対象：PCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1000~1500 mg/dayで、3周期投与した。
- ・ 併用薬：CCは周期の3~5日目から50 mg/dayで5日間投与し、卵胞発育が不十分な場合は次サイクルから100 mg/day又は150 mg/dayに漸増した。レトロゾール（Let）は周期の3~5日目から5 mg/dayで5日間投与した。
- ・ 例数：268例（CC単独群、CC+Met併用群、Let単独群、Let+Met併用群 各67例）
- ・ 有効性、安全性：下表の通り、いずれの評価項目でも有意差は認められなかった。33例の被験者にMetと関連のある悪心、嘔吐、下痢が認められたが、21例では消失した。12例は重度の腹痛、下痢のため治験を中止した。

	CC単独群	CC+Met併用群	Let単独群	Let+Met併用群
排卵率	49.7%	55.9%	71.5%	75.4%
妊娠	34.9%	44.8%	46.8%	57.9%
出生	22.2%	31.0%	33.9%	36.8%
流産	12.7%	13.8%	12.9%	21.1%

15) Sohrabvand F, et al. Efficacy of combined metformin–letrozole in comparison with metformin–clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1432-5. 企業54)

- ・ 試験デザイン：無作為化、単盲検
- ・ 対象：不妊のCC抵抗性PCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1500 mg/dayで投与した。
- ・ 併用薬：Met投与6~8週後、妊娠成立しなかった場合、周期の3日目からCC 100 mg/day

又はLet 2.5 mg/dayを5日間投与した。

- ・ 例数：59例120周期（CC+Met併用群 30例67周期、Let+Met併用群 29例53周期）
- ・ 有効性：CC+Met併用群、Let+Met併用群の順に（以下同順）、排卵率は80.60%(54/67周期)、90.57%(48/53周期)、妊娠率は16.67%(5/67周期)、34.50%(10/53周期)であり、いずれも有意差は認められなかった。満期妊娠率は10.00%(3/67周期)、34.50%(10/53周期)であり、CC+Met併用群と比較してLet+Met併用群で有意に高かった（ $p=0.045$ ）。
- ・ 安全性：CC+Met併用群、Let+Met併用群の順に（以下同順）、Metの有害事象発現割合は13.33%(4例)、6.90%(2例)、流産率は40.00%(2例)、0%(0例)であり、いずれも有意差は認められなかった。

16) Pourghasem S, et al. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. Arch Gynecol Obstet.

2019;299(4):1193-9. 企業55)

- ・ 試験デザイン：無作為化、単盲検
- ・ 対象：不妊のPCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1500 mg/dayで投与した。
- ・ 併用薬：Let 2.5 mgを周期の3日目から5日間で投与開始した。排卵が認められなかった場合、Let 5.0 mg/day、7.5 mg/dayまで周期単位で増量した。Let 7.5 mg/dayでも排卵が認められない場合、Group IにはPlaceboを、Group IIにはMetとPlaceboを、Group IIIにはMyo-inositol 2 g/dayとPlaceboを3ヵ月投与した。成熟が認められた場合、HCG 10000単位で投与した。
- ・ 例数：150例（Group I、Group II、Group III 各50例）
- ・ 有効性：Group I、Group II、Group IIIの順に（以下同順）、妊娠率は32%（16例）、38%（19例）、28%（14例）、排卵機能異常率は52%（26例）、34%（17例）、38%（19例）であり、いずれも有意差は認められなかった（いずれも $p=0.56$ ）。
- ・ 安全性：副作用はGroup IとGroup IIIでは認められず、Group IIでの発現割合は42%（21例）であった。

<日本における臨床試験等>

- ・ データベース：JSTPlus、JMEDPlus、JAPICDOC
- ・ 検索実施日①：2021年1月19日
- ・ 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
（同義語、下位語を含めた検索を実施した。）
- ・ 検索実施日②：2021年4月21日
- ・ 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、ゴナドトロピン
（同義語、下位語を含めた検索を実施した。）

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。

<メトホルミンを不妊治療で用いた際の催奇形性に関する情報>

1) 文献の検索条件

【国内文献】

- ・ データベース：JMEDPlus、医中誌 Web
- ・ 検索日：2021 年 5 月 6 日（JMEDPlus）、2021 年 5 月 7 日（医中誌 Web）
- ・ 検索キーワード：メトホルミン、不妊、多嚢胞性卵巣症候群、催奇形性、奇形

【海外文献】

- ・ データベース：MEDLINE、EMBASE
- ・ 検索日：2021 年 5 月 6 日（MEDLINE）、2021 年 5 月 7 日（EMBASE）
- ・ 検索キーワード：metformin、infertility、Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)、teratogenicity、malformation
(英語文献に限定した。)

2) 検索結果

【国内文献】

JMEDPlus から 14 報、医中誌 Web から 14 報抽出された。両データベースの検索結果の間で重複する文献は 2 報であった。不妊治療目的でメトホルミンを使用した際の催奇形性の評価を主目的とした研究報告はなかった。低用量メトホルミン投与下 (500 mg/日、8 週間) で体外受精 (IVF) を施行した妊娠例での有効性や安全性等を検討し、妊娠中もメトホルミン投与を継続した妊娠経過と児の奇形発生率は、通常の IVF 妊娠例と同様であったとの学会抄録が 1 報抽出されたが、研究デザイン等の詳細は不明であった。

【海外文献】

MEDLINE から 12 報、EMBASE から 97 報抽出された。両データベースの検索結果の間で重複する文献は 9 報であった。不妊治療目的でメトホルミンを使用した際の催奇形性の評価を主目的とした研究報告は 4 報抽出された。4 報の概要を以下に示す。いずれの報告もメトホルミンの使用により催奇形性のリスク増大を示唆する結論ではなかった。その他に、不妊治療でメトホルミンを使用した際の安全性や妊娠転帰 (先天異常、催奇形性含む) に関する研究報告が 9 報あったが、いずれもメトホルミンの使用により催奇形性のリスク増大を示唆する報告ではなかった。

- ① Panchaud A, et al. Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis. Reproductive Toxicology. Conference: 47th Conference of the European Teratology Society (ETS). Cologne Germany. 2019; 88; 149. 企業 56)

- ・ 目的：妊娠中のメトホルミンの使用が先天性の大奇形 (MCM) のリスク増加と関連するかどうかを究明するために、最近の比較研究を含めることにより、最新のシステマティックレビューとメタアナリシスを提供すること。

- 方法 : Embase、PubMed、Medline Ovid SP、Web of Science、Cochrane Central Register of Controlled Trials、ClinicaTrials.gov、WHO International Clinical Trials Registry Platform、Reprotox[®]および Google Scholar データベースを用いて、開始時から 2018 年 11 月 14 日までの検索を実行した。PCOS または 2 型糖尿病の適応症に対して妊娠初期のメトホルミン使用後の先天性奇形率を報告した対照試験を含めた。2 名のレビューアが独立して適格な試験のレビューとデータ抽出を行い、ランダム効果手法により Review Manager 5.3 を用いてオッズ比を算出した。
 - 結果 : 以前のメタアナリシス以降、PCOS の治療を受けた女性を含む 4 件の追加研究（うち 3 件は 2 型糖尿病の女性も考慮していた）を抽出することができた。PCOS の女性を含む入手可能な研究のうち 3 件では、曝露群と対照群に先天性の大奇形の事象は報告されなかったことから、合計 848 名の曝露乳児と 2237 名の対照乳児を対象とした 8 件の研究を統合した。先天性の大奇形の割合の点推定値はオッズ比 1.34 (95% 信頼区間 0.78-2.33) であった。2 型糖尿病の女性を含む研究では、3 件の研究を統合した合計 378 名の曝露群と 1424 名の対照群の結果から、先天性の大奇形の割合の点推定値はオッズ比 1.78 (95% 信頼区間 0.63-5.01) となった。
 - 結論 : PCOS と 2 型糖尿病の適応症に対する妊娠中のメトホルミン使用に関する検討では、先天性の大奇形のリスクの有意な増加は示唆されなかった。これらは予備的知見であり、調整した解析、奇形の部分集団の解析および症例対照研究の解析の可能性がまだ探求中であることに留意すべきである。
- ② Diav-Citrin O, et al. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. Reproductive Toxicology. 2018; 80; 85-91. 企業 57)
- 目的 : 妊娠初期 (T1) のメトホルミン曝露後の大奇形の割合を評価すること。
 - デザイン : 2000～2013 年に Israeli Teratology Information Service で行われた比較、観察コホート研究。
 - 結果 : T1 にメトホルミンに曝露された妊婦 170 例 (糖尿病 119 例、PCOS 51 例) を前向きに追跡し、T1 にインスリン治療を受けた妊婦 93 例および非催奇形性曝露 (NTE) の妊婦 530 例と比較した。遺伝的/細胞遺伝学的異常、自然消失した心血管奇形を除いた大奇形の割合の差は有意ではなかった [メトホルミン-PCOS : 4.4% (2/45)、メトホルミン-糖尿病 : 1.1% (1/90)、インスリン : 2.5% (2/80)、及び NTE : 1.7% (9/519) ; 調整後 OR メトホルミン/NTE 1.77; 95% CI 0.45-7.01; 調整後 OR インスリン/NTE 1.69; 95% CI 0.35-8.11]。帝王切開の割合は、NTE 群 [138/503 例 (27.4%)] と比較して、メトホルミン-糖尿病群 [51/90 例 (56.7%)] とインスリン群 [45/79 例 (57.0%)] の両方で高かった。
 - 結論 : メトホルミンの T1 曝露自体は、大奇形のリスク増加と関連しない。
- ③ Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. Reproductive Toxicology. 2018; 81; 79-83. 企業 58)
- 目的 : 妊娠初期 (T1) のメトホルミン使用後の先天性の大奇形および自然流産のリス

クを評価すること。

- ・ 方法：妊娠と妊娠初期のメトホルミン治療を比較する観察コホート研究を、BMI と登録年をマッチさせた非曝露女性と実施した。妊娠は、2004～2014 年の間のドイツ Embryotox ファーマコビジランスデータベースで前向きに確認した。研究サンプルには、PCOS および生殖障害 (56.8%)、糖尿病 (25.9%) およびインスリン抵抗性 (14.9%) に対してメトホルミン曝露を受けた 336 例の妊婦と、1011 例の対応する対照が含まれた。
- ・ 結果：治療適応とは無関係に、メトホルミンに曝露された患者では、先天性の大奇形（調整後 OR 0.58、95% CI 0.3-1.3）や自然流産（調整後 HR 0.95、95% CI 0.6-1.5）の割合が有意に上昇することはなかった。
- ・ 結論：本研究は、妊娠初期にメトホルミンを使用した場合、胎児の発達リスクをもたらさないというエビデンスを支持するものである。

④ Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertility and Sterility. 2006; 86 (3); 658-63. 企業 59)

- ・ 目的：PCOS へのメトホルミン使用後の妊娠転帰に関するシステマティックレビューとメタアナリシスを実施すること。
- ・ デザイン:メタアナリシス
- ・ 設定:1966 年から 2004 年 9 月までの MEDLINE および EMBASE におけるすべての関連する研究
- ・ 患者：PCOS または糖尿病の女性
- ・ 介入：妊娠初期におけるメトホルミンへの曝露
- ・ 主なアウトカム指標：大奇形
- ・ 結果：メタアナリシスでは 8 件の研究を対象とし、オッズ比は 0.50（95%信頼区間 0.15-1.60）であった。出版バイアスの調整後、妊娠初期のメトホルミン治療は統計的に有意な 57%の予防効果と関連していた。研究を統合した後、疾患をマッチさせた対照群における奇形発生率は約 7.2%であり、メトホルミン群で認められた発生率（1.7%）よりも統計的に有意に高かった。
- ・ 結論：今日利用可能な限られたデータに基づくと、妊娠初期にメトホルミンを服用した場合に大奇形のリスクが増加するというエビデンスはない。これらの予備的な結果を裏付けるためには大規模な研究が必要である。

<非臨床の情報等>

➤ 雌生殖機能への影響

SD系ラットにおける受胎能及び一般生殖能試験(GLP適用)で評価されており、600 mg/kg/日（ヒト体表面積換算：体重 60 kg として約 5806 g/日）まで生殖機能〔交尾動物数、妊娠動物数、黄体数（排卵数）、着床数など〕に影響は認められていない。（CTD2.6.6.6.1）

➤ メトホルミン塩酸塩の胚・胎児発生への影響

SD系ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験（いずれも GLP 適用）で評価されて

おり、ラットは 600 mg/kg/日（ヒト体表面積換算：体重 60 kg として約 5806 g/日）まで、ウサギは 140 mg/kg/日（ヒト体表面積換算：体重 60 kg として約 2710 g/日）まで催奇形性を含む胚・胎児毒性は認められていない。（CTD2.6.6.6.2 及び CTD2.6.6.6.3）

➤ Tuchmann-Duplessis H., et al.: Compt. Rend. 1961; 253, 321-3. : メトグルコ添付文書 主要文献 1)

Wistar 系ラットに 500 mg/kg/日（ヒト体表面積換算：体重 60 kg として約 4839 g/日）を妊娠 1 日目より 12 日間経口投与し、胎児の生死及び奇形数について対照群と比較した試験結果が報告されている。

	例数	胎児の生死数		胎児の奇形数	
		生存	死亡	軽度	重度
メトホルミン投与群	60(11)	371	54	6 生存胎児の 1.6%	2 生存胎児の 0.5%
対 照 群	15(1)	134	0	0	0

（ ）は吸収胚を認めた例数

➤ 血液-胎盤関門通過性

¹⁴C-メトホルミン塩酸塩を妊娠ラットに単回経口投与（50 mg/kg）したとき、胎児中の放射能濃度は母動物の血漿中濃度よりも低く推移したが、妊娠ウサギでは投与後 48 時間で胎児中の放射能濃度が母動物の血漿中濃度よりも高値を示した。（CTD2.6.4.4.1 (5)、(6)）したがって、本剤は胎盤を通過して胎児に移行する可能性が示唆される。

なお、経口糖尿病薬の多くは動物実験で胎児への移行が認められており、催奇形性を含む胎児毒性が報告されている。また、胎盤を通過しないインスリンでも動物実験で胎児毒性が報告されていることから、低血糖による胎児への影響も示唆される。

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

学会等より提出された要望書又は見解の記載内容に加えて、3(1)の検索結果より、関連する総説を抽出した。そのうち、無作為化比較試験を基にした比較的規模の大きいシステマティックレビュー及びメタ・アナリシスを以下に記載した。

【Met 単独療法又は CC+Met 併用療法】

- 1) Sharpe A, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;12:CD013505. 企業 60)
 - ・ 方法： 2018年12月に、Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register、CENTRAL、MEDLINE、Embase、PsycINFO、CINAHLのデータベースを用いて、条件を満たすRCTの文献を検索した。主要評価項目は出生率と消化器系副作用、副次評価項目は他の妊娠成績、排卵率などであった。エビデンスの質はthe Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodologyを用いて検討した。

- ・ Metの投与量の中央値は1500 mg/dayであった。
- ・ 結果：Met単独療法の有効性及び安全性を、Placebo又は無治療と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	エビデンスの質
排卵率	2.64	1.85-3.75	61	13	684	low
妊娠率	1.98	1.47-2.65	30	11	1213	moderate
出生率	1.59	1.00-2.51	0	4	435	low
消化器系副作用	4.00	2.63-6.09	39	7	713	moderate
流産率	1.08	0.50-2.35	0	4	748	low

Met単独療法の有効性及び安全性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	エビデンスの質
排卵率	0.45	0.34-0.60	53	7	852	-
妊娠率	0.84	0.63-1.11	77	8	1030	-
出生率	0.70	0.48-1.01	86	5	741	very low
流産率	0.92	0.51-1.66	36	6	781	low

CC+Met併用療法の有効性及び安全性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	エビデンスの質
排卵率	1.65	1.35-2.03	63	21	1568	low
妊娠率	1.62	1.32-1.99	31	19	1790	moderate
出生率	1.27	0.98-1.65	28	10	1219	low
消化器系副作用	4.26	2.83-6.40	8	6	852	moderate
流産率	1.35	0.91-2.00	0	10	1206	low

2) Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2017;356:j138. 企業41)

- ・ 方法：2016年4月11日までのCochrane Central Register of Controlled Trials、Medline、Embaseのデータベースを用いて、WHO groupII anovulationに該当する女性を対象とした各種条件を満たすRCTの文献を検索した。主要評価項目は妊娠率、副次評価項目は出生率、排卵率、多胎妊娠率、流産率とした。
- ・ Metの投与量に関する記載はなし。
- ・ 結果：Met単独療法の有効性及び安全性を、Placeboと比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)
------	----	-------	---------------------------	-------------	-------------

排卵率	3.63	0.45-29.35	92.9	3	309
妊娠率	3.58	2.06-6.21	0	5	494
出生率	2.87	0.51-16.02	N/A	1	65
多胎妊娠率	0.33	0.01-8.49	N/A	1	65
流産率	1.02	0.28-3.73	0	2	265

Met単独療法の有効性及び安全性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)
排卵率	0.62	0.32-1.22	82.9	7	1119
妊娠率	1.10	0.62-1.95	73.1	9	1335
出生率	1.00	0.45-2.22	80.9	8	1155
多胎妊娠率	0.22	0.05-0.96	0	4	976
流産率	0.76	0.32-1.82	29.1	8	1155

CC+Met併用療法の有効性及び安全性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)
排卵率	1.46	1.01-2.12	54.5	14	1407
妊娠率	1.56	1.24-1.97	12.2	19	2070
出生率	1.14	0.81-1.61	12.4	7	950
多胎妊娠率	0.57	0.19-1.74	0	4	892
流産率	1.38	0.85-2.24	0	8	991

3) Sun X, et al. Effect of metformin on ovulation and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gynecol Obstet. 2013;288(2):423-30. 企業61)

- ・ 方法： Medline（1966年～2012年）及びEmbase（1980年～2012年）、Science Direct（1966年～2012年）のデータベースを用いて、PCOS患者を対象として排卵率、妊娠率、出生率を検討した、各種条件を満たすRCTの文献を検索した。
- ・ Metの投与量は、1500～2000 mg/dayであった。

結果：Met単独療法の有効性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	統合効果 Z
排卵率	0.65	0.43-0.995	93.4	3	1.98 (p=0.047)
妊娠率	0.86	0.42-1.74	85.0	5	0.43 (p=0.666)
出生率	0.89	0.71-1.13	55.8	4	0.95 (p=0.344)

CC+Met併用療法の有効性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	統合効果 Z
排卵率	1.27	1.03-1.56	76.0	10	2.21 (p=0.027)

妊娠率	1.19	0.99-1.42	16.3	11	1.89 (p=0.059)
出生率	0.99	0.84-1.17	1.4	3	0.14 (p=0.887)

- 4) Siebert TI, et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. Gynecol Obstet Invest. 2012;73(4):304-13.

企業31)

- ・ 方法：2000年1月1日から2010年11月30日までのMEDLINE、Google Scholar、Cochrane Library: CENTRAL Databaseを用いて、Rotterdam診断基準を満たすPCOS患者を対象とした、各種条件を満たすRCTの文献を検索した。主要評価項目は出生率、副次評価項目は排卵率、妊娠率とした。
- ・ Metの投与量は、500~2000 mg/dayであった。
- ・ 結果：CC+Met併用療法の有効性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	統合効果 Z
排卵率	1.6	1.2-2.1	63.1	8	897	3.31 (p=0.0009)
妊娠率	1.3	1.0-1.6	77.4	10	1250	1.97 (p=0.05)
出生率	1.1	0.8-1.5	41.1	4	790	0.51 (p=0.61)

- 5) Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2008;111(4):959-68. 企業22)

- ・ 方法：MEDLINE（1966年～2007年2月）、EMBASE（1980年～2007年2月）、SCOPUS（1966年～2007年2月）、CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)(1948年～2007年2月)のデータベースを用いて、PCOS患者を対象とした、各種条件を満たすRCTの文献を検索した。評価項目は排卵率、妊娠率とした。
- ・ Metの投与量は、1500~2000 mg/dayであった。
- ・ 結果：Met単独療法の有効性を、Placeboと比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性X ² (%)	試験数 (試験)
排卵率	2.94	1.43-6.02	14.33(p=0.71)	10
妊娠率	1.56	0.74-3.33	3.05(p=0.692)	8

CC+Met併用療法の有効性を、CC単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性X ² (%)	試験数 (試験)
排卵率	4.39	1.94-9.96	47.72(p<0.001)	12
妊娠率	2.67	1.45-4.94	18.16(p=0.033)	11

【ゴナドトロピン製剤+Met併用療法】

- 6) 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. 企業62)

- ・ 方法：2013年10月までの以下のデータベースを用いて、PCOS患者を対象とした、ゴナドトロピン製剤と本剤の併用療法等、各種条件を満たすRCTの文献を検索した。MEDLINE (1966年～)、EMBASE (1966年～)、CINAHL (1981年～)、Cochrane Library (1970年～)、Clinical Evidence、UpToDate、DARE、ISI、Web of Science、Scopus、Google Scholar等。主要評価項目は出生率と妊娠率、副次評価項目に流産率、多胎妊娠率、キャンセル率、OHSS発現率、ゴナドトロピン（Gn）の用量などであった。
- ・ Metの投与量は、1500又は1700 mg/dayであった。
- ・ 結果：Gn+Met併用療法の有効性及び安全性をGn単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	統合効果 Z
妊娠率	2.25	1.50-3.38	0	7	942	3.93 (p<0.0001)
出生率	1.94	1.10-3.44	30	2	661	2.28 (p=0.02)
多胎妊娠率	0.32	0.08-1.23	0	3	84	1.66 (p=0.10)
流産率	0.47	0.14-1.54	0	5	106	1.24 (p=0.21)
キャンセル率	0.41	0.24-0.72	0	7	942	3.09 (p=0.002)
OHSS率	0.56	0.26-1.21	0	5	421	1.47 (p=0.14)
Gn用量 (IU)	-306.62	-500.02- -113.22	96	7	942	3.11 (p=0.002)

- 7) Bordewijk EM, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD009090. 企業63)
- ・ 方法：2016年に、Cochrane Gynaecology and Fertility Specialised Register、CENTRAL CRSO、MEDLINE、Embase、PsycINFO等のデータベースを用いて、条件を満たすRCTの文献を検索した。主要評価項目は出生率と多胎妊娠率、副次評価項目に妊娠継続率、妊娠率、AE発現割合、OHSS発現割合等であった。エビデンスの質はthe Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodologyを用いて検討した。
 - ・ Metの投与量は、1700又は2550 mg/dayであった。
 - ・ 結果：Gn+Met併用療法の有効性及び安全性をGn単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	エビデンスの質
出生率	2.31	1.23-4.34	0	2	180	Low
継続妊娠率	2.46	1.36-4.46	0	4	232	Low
妊娠率	2.51	1.46-4.31	0	5	264	Low
多胎妊娠率	0.55	0.15-1.95	0	4	232	low
流産率	0.62	0.19-2.01	0	3	84	-
AE発現割合	1.78	0.39-8.09	0	2	91	-
OHSS発現割合	0.32	0.01-8.23	-	2	180	-

8) Costello MF, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2006; 21(6):1387-99. 企業64)

- ・ 方法：the Cochrane central register of controlled trials (Cochrane Library, 3rd Quarter, 2005)、MEDLINE (1966年1月～2005年8月)、EMBASE (1980年1月～2005年8月)のデータベースを用いて、PCOS患者を対象とした、ゴナドトロピン製剤と本剤の併用療法等、各種条件を満たすRCTの文献を検索した。評価項目は排卵率、妊娠率、総FSH量等であった。
- ・ Metの投与量は、1500又は1700 mg/dayであった。
- ・ 結果：Gn+Met併用療法の有効性をGn単独療法と比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	統合効果 Z
排卵率	3.27	0.31-34.72	-	1	25	0.98 (p=0.33)
妊娠率	3.46	0.98-12.20	0	3	77	1.93 (p=0.05)
総FSH量 (IU)	-425.05	-507.08- -343.03	0	2	57	10.16 (p<0.00001)

(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. 企業65)
- ・ 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. 企業 66)

【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. 企業 67)

「多嚢胞性卵巣症候群」

✓ 処方のポイント

妊娠を希望する場合は、排卵誘発法としてクロミフェン療法が第一選択薬であり、クロミフェン抵抗性で肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性などがある場合にはメトホルミンの併用を考慮する。

✓ 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 で境界型糖尿病以上）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・メトホルミン併用投与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州ガイドラインは、豪州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>

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 企業 68)

CQ326 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は？

3. 挙児を希望している女性に対しては

3) 肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつクロミフェン単独で卵胞発育を認めなければ、メトホルミンを併用する [B : (実施すること等が) 勧められる)]

肥満例では、減量が排卵誘発の成功率を高める。排卵誘発薬の第 1 選択はクロミフェンクエン酸塩 (CC) である。

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メトホルミン (保険適用外) を併用する。日産婦生殖・内分泌委員会の治療指針では肥満例、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。妊娠中のメトホルミン投与では、初期流産と早産を減少させ、催奇形性や子宮内胎児発育遅延・子宮内胎児死亡は増加させないとの報告がある一方、妊娠判明時に中止しても流産率に影響しないとの報告もある。わが国では妊婦への投与は禁忌となっている。

CC 抵抗性例に対しては、ゴナドトロピン療法または外科的治療 (腹腔鏡下卵巣開孔術 laparoscopic ovarian drilling; LOD) を行う。ゴナドトロピン療法と LOD の排卵率、累積妊娠率は同等だが、LOD では多胎妊娠の発生が少ない。ゴナドトロピン療法では多数の卵胞発育による多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS) が発生しやすいため、リコンビナント FSH または尿中 FSH 製剤を低用量長期漸増法や隔日投与法など低用量で緩徐に刺激する方法で投与する。また、CC やメトホルミンを併用すると FSH 投与量が減少し、OHSS 発症率が低下するほか、メトホルミン併用で妊娠率と出生率が向上する。

(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

- ✓ 上記(1)に記載の通り、本邦で実施された臨床試験成績に関する公表文献はなかった。
- ✓ 上記(1)の国内文献検索結果から、本邦での臨床使用実態として、不妊治療を目的にメトホルミンを投与した臨床使用実態が記述された公表文献を抽出した。このうち、日本人 PCOS 患者 5 名以上にメトホルミンを投与した公表文献（又はその引用文献）の概要を以下に示す。なお、著者の所属が重複する文献は、評価期間等を考慮し、メトホルミンの臨床使用実態をより広く報告していると考えられる文献を選択した。

以下、クロミフェンクエン酸塩を CC、メトホルミンを Met として記載する。

【CC+Met 併用療法】

- 1) Matsuzaki T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol. 2017;16(2):179-87. 企業 69)

- ・ 対象：PCOS 患者。以下の 4 つに分類。例数は Table2 を参照。
 - ① CC 抵抗性の患者に CC+Met 投与
 - ② CC 感受性の患者に CC+Met 投与
 - ③ 未治療患者に CC+Met 投与
 - ④ Met 単独投与
- ・ 調査方法：国内 18 施設に対し、アンケート調査を実施。
- ・ 用法用量：Met 500 mg/day 又は 750 mg/day の患者が多く、①の患者群には 1500 mg/day 投与例も含まれた。Met の 1 日投与量の平均値は Table2 参照。
- ・ 有効性：Table2 参照。
- ・ 安全性：Table2 参照。

TABLE 2 Clinical outcomes

Characteristic	C+M for CR	C+M for CS	C+M for naive	M
Per cycle				
Dose of clomiphene (mg/d)	126.3±33.1 (50-200)	98.5±41.6 (50-200)	91.7±46.9 (50-150)	—
Dose of metformin (mg/d)	690.1±163.9 (250-1500)	614.4±124.9 (500-750)	520.8±198.2 (250-750)	577.4±151.1 (250-750)
Ovulation rate (%)	65.1 (138/212)	91 (181/199)	83.3 (10/12)	75 (27/36)
Number of developing follicles	1.3±0.6 (1-4)	1.4±1.2 (1-10)	1.6±1.0 (1-3)	1.0±0.2 (1-2)
Rate of single follicular development (%)	81.1 (107/132)	76.1 (140/184)	71.4 (5/7)	95.5 (21/22)
Number of days for follicular development	20.0±6.3 (10-43)	17.3±4.3 (8-39)	20±3.7 (14-25)	18.3±5.3 (11-28)
Pregnancy (%)	9.9 (21/212)	16.7 (33/198)	62.5 (5/8)	15.6 (5/32)
Abortion rate (%)	19 (4/21)	15.6 (5/32)	20 (1/5)	40 (2/5)
Stillbirth rate (%)	5.9 (1/17)	0 (0/21)	—	0 (0/1)
Multiple pregnancy rate (%)	0 (0/16)	0 (0/23)	0 (0/2)	0 (0/5)
Incidence of OHSS (%)	0 (0/53)	0 (0/59)	0 (0/7)	0 (0/6)
Side-effects (%)	5.5 Diarrhea (5), vomiting (2), nausea (1), bad mood (1), liver dysfunction (1), heartburn (1), eyestrain (1), and uncertain (2) ^a (12/217)	2 Diarrhea (2), nausea (1), and stomach ache (1) (4/202)	0 (0/12)	2.4 Drowsiness and general fatigue (1) (1/41)
Per case				
Ovulation rate (%)	69.9 (51/73)	94.3 (50/53)	85.7 (6/7)	60.0 (9/15)
Pregnancy rate (%)	21.9 (16/73)	50.9 (27/53)	83.3 (5/6)	33.3 (5/15)

^aThere is some overlap. C+M for CR, clomiphene-metformin combination treatment for the clomiphene-resistant patients; C+M for CS, clomiphene-metformin combination treatment for the clomiphene-sensitive patients; C+M for naive, clomiphene-metformin combination treatment for the naive patients; M, metformin monotherapy; OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome.

- 2) Kurabayashi T, et al. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol, 2004;3:19-26. 企業 70)

- ・ 対象：CC 抵抗性 PCOS 患者
- ・ 例数：15 例。CC+Met を併用投与。

- ・ 用法用量：プロゲスチンによる消退出血の Day3 から Met 500 mg/day (250 mg bid) で 14 日投与。1 周期目で排卵が認められなければ、2 周期目から CC を 100 mg/day で 5-9 日に追加投与とし、計 3 周期投与した。
 - ・ 有効性：排卵率は 61.0% (17/28 cycles)、87% (13/15 例)、妊娠率は 13% (2/15 例) であった。
 - ・ 安全性：OHSS の発生はなかった。
- 3) 中村 康彦ら．診療 当院における多嚢胞性卵巣症候群に対するメトホルミン療法の検討．産婦人科の実際．2009;58(12):2043-8. 企業 71)
- ・ 対象：PCOS 患者
 - ・ 例数：CC 抵抗性 PCOS 患者 12 例、CC 非抵抗性で排卵を認められるも妊娠に至らなかった PCOS 患者 12 例。いずれも CC+Met 併用投与。
 - ・ 用法用量：Met 投与は CC 併用とし、Met 併用投与の前治療は CC 単独投与であった。Met は 500 mg/day で開始、14 日後副作用無しを確認の上 750 mg/day に増量し維持法とした。最大 6 周期投与、妊娠し胎嚢を確認した時点で Met 投与を中止した。妊娠しなければ、FSH-hCG 療法に進めた。
 - ・ 有効性：CC 抵抗例 11 例のうち、排卵を 4 例、妊娠を 2 例で認めた。
CC 非抵抗例の 12 例のうち、4 例で妊娠を認めた。
 - ・ 安全性：消化器症状のため、2 例で Met の服用を中止した。
- 4) 橘 直之ら．インスリン抵抗性を合併する PCOS 不妊女性に対するメトホルミン療法の有用性－排卵誘発作用，流産および GDM 予防効果の検討－．栃木県産婦人科医報．2007;34(1):8-12. 企業 72)
- ・ 対象：インスリン抵抗性 (HOMA-IR>1.73) を伴う PCOS 患者。
 - ・ 例数：CC+Met 併用投与例 26 例 (106 周期)、対照群として CC 単独投与例 17 例 (90 周期)
 - ・ 用法用量：Met を分娩まで投与したのは 14 例 (①)、妊娠確定時に中止したのは 7 例 (②) であった。その他用法用量に関する記載はなし。
 - ・ 有効性：排卵率は、CC+Met 併用群で 71.7% (76/106 周期)、CC 単独群で 54.4% (49/90 周期) (p=0.009) であった。
 - ・ 安全性：以下の通り、Met の投与終了時期による、流産と妊娠糖尿病の頻度に有意差はなかった。
 - － 流産率：①21% (3/14 例)、②43% (3/7 例)
 - － 妊娠糖尿病頻度：①21% (3/14 例)、②0% (0/7 例)
- 5) 石川 聖子ら．多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発における塩酸メトホルミン 1500 mg/day 増量投与の有効性の検討．日本受精着床学会雑誌．2012;29(2):296-300. 企業 73)
- ・ 対象：HOMA-IR>1.6 の PCOS 患者
 - ・ 例数：CC+Met 併用投与 68 例、対照群として CC 単独投与 45 例。
 - ・ 用法用量：Met 750 mg/day tid で連日投与し、CC 100 mg/day 5 日間投与にて排卵誘発

した。Met 750 mg/day で 2 周期以上排卵なし、HOMA-IR 改善無しの場合は、1500 mg/day tid に増量した。

- ・ 有効性：CC 抵抗性群のうち、排卵率は CC+Met (750 mg/day) 併用群 51.1% (23/45 例)、CC 単独群 10% (1/10 例) (p=0.018) であった。また、CC+Met (1500 mg/day) 併用群では 81.3% (13/16 例) であった。
- ・ 安全性：CC+Met (750 mg/day) 併用例のうち、2 例が下痢により早期に投与を中止した。また、CC+Met (1500 mg/day) 併用で、Met 増量に伴う新たな有害事象はなかった。

6) 加藤 智子ら．多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) における Clomiphene Citerate(CC)+Metformin(Met)療法について．八千代病院紀要. 2008;28(1):17-8. 企業 74)

- ・ 対象：PCOS 患者
- ・ 例数：16 例に、CC+Met を併用投与。
- ・ 用法用量：CC を 3 周期投与後、Met 500 mg/day で開始、2 週間毎に 250 mg/day ずつ増量し、1000 mg/day 連日投与とした。
- ・ 有効性：妊娠が 9/16 例で認められた。
- ・ 安全性：二卵性双胎 1 例、Vanishing twin 1 例、消化器症状（嘔気、便秘） 3 例、OHSS 1 例、潜在性高プロラクチン血症 7 例が認められた。

7) 荒田尚子ら．メトホルミン内服妊婦の妊娠経過および児の合併症についての検討．糖尿病と妊娠. 2007;7(1):135-40. 企業 75)

- ・ 対象：妊娠成立後も Met 服用を継続した PCOS 又は高インスリン血症を伴う不妊患者
- ・ 例数：35 例。
- ・ 併用療法：併用した不妊治療の内訳は以下。
 - － 妊娠成立までカバサル併用 7 例
 - － クロミッドなどの排卵誘発剤併用 11 例
 - － 人工授精 3 例
 - － 体外受精 10 例
- ・ 用法用量：Met の妊娠初期内服量は 500-1500 mg/day であり、平均 714 mg/day であった。Met の中止時期は 3 例が妊娠初期、17 例が中期、12 例が後期であり、3 例は分娩前まで継続した。
- ・ 安全性：高乳酸血症が 5 例であったが、乳酸アシドーシスの発現はなかった。低血糖、肝障害、消化器症状の発現もなかった。また、先天性奇形、低血糖、けいれんを合併した児はいなかった。

（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＞

欧米等の主要 6 カ国で、本剤は今回要望された効能・効果での承認は取得していないものの、主要 5 カ国のガイドラインや海外の教科書で、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者での排卵誘発を目的とした投与が推奨されている。その中で本剤単独療法はプラセボ又は

未治療と比較して有効であるものの、クロミフェンなど他の排卵誘発薬の単独療法と比較して劣るとされている。実際に、無排卵不妊の PCOS 患者に対する本剤の有効性を検討した Legro らの最大規模の RCT では、Met 単独療法の排卵率、受胎率、妊娠率、出生率は、いずれもクロミフェン単独投与と比較して有意に低かった^{企業 14)}。

また、レトロゾールと本剤はいずれも未承認薬である。レトロゾールと本剤の併用療法は、主要 6 カ国のガイドラインで推奨されておらず、3 (1) の RCT の文献検索結果からも、有効性及び安全性共に十分なエビデンスがない。

一方、クロミフェンと本剤の併用療法は、クロミフェン単独療法と比較して有効とされており、これらを支持する海外のシステマティックレビューや無作為化比較試験等の報告もあることから、主要 5 カ国のガイドラインで使用が推奨されている。また、ゴナドトロピン製剤と本剤の併用療法は、豪州が発行する PCOS の国際的なガイドラインにおいて、ゴナドトロピン単独療法よりも排卵率、妊娠率、出生率を改善するために使用できるとされており、これを支持する海外のシステマティックレビューや無作為化比較試験等の報告もある。安全性に関しても、本剤の消化器症状に注意が必要だが、その他大きく問題となる事象の報告はない。したがって、PCOS 患者での排卵誘発を目的とした本剤のクロミフェン又はゴナドトロピン製剤との併用療法での有効性と安全性は、海外文献より示されていると考える。

以上より、本調査結果に基づくと、クロミフェン又はゴナドトロピン製剤と本剤の併用療法は、要望された効能・効果に一定の妥当性があると考ええる。一方で本剤の単独療法は、クロミフェン単独療法と比較して有効性が劣ること、また、後述する臨床的位置づけも不明確であることから、本剤単独での使用は妥当でないと考える。また、レトロゾールと本剤の併用療法も、十分なエビデンスがなく、臨床的位置づけも不明確であることから妥当でないと考える。したがって、本剤の効能・効果は以下のとおり修正すべきと考える。なお、本剤の要望された効能・効果での適正使用の懸念は次項に述べる。

✓ 効能・効果の修正案：

多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発

ただし、クロミフェン投与で十分な効果が得られない場合に、クロミフェン又はゴナドトロピン製剤との併用での使用に限る

< 要望用法・用量について >

- 1). 独国のガイドラインでは、1 日投与量 1500～2000 mg 及び消化器系の副作用を抑えるために徐々に増量することが推奨されている。また、BMI に応じた推奨投与量も記載されており、BMI < 25 kg/m² では 1000 mg/日 1 日 2 回投与が推奨されている。さらに、子宮内妊娠を確認した場合、本剤は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、子癇前症を有意に減少するエビデンスがないため、本剤を中止すべきとされている。
- 2). 加国のガイドラインでは、消化器症状の副作用リスク低減のため、本剤 250～500 mg/日 で治療を開始し、1500～2250 mg/日 1 日 3 回投与の有効用量まで徐々に増量することが推奨されている。また、コンプライアンス改善のため、本剤を 1700 mg/日 1 日 2 回投与とすることも可能とされている。
- 3). 海外のシステマティックレビュー及びメタ・アナリシスでの本剤の投与量は、1500

～2000 mg/日が多かった。

- 4). 海外で実施された多くの無作為化比較試験では、本剤を 500 mg/日で開始し、1500～2000 mg/日まで増量していた。また、妊娠検査で陽性確認後、本剤の投与を終了としていた。

以上から、要望のうち用量について、開始用量 500 mg、維持用量 1000～1500 mg/日とすることは妥当であると考ええる。しかし、用法について、最初の 2 週間は 500 mg/日とすることの根拠は不明確である。また、要望された用法・用量では単独または併用薬剤の種類を問わず本剤を使用可能であるが、本剤はクロミフェン又はゴナドトロピン製剤との併用療法で一定の有効性・安全性が期待される。一方、本剤単独療法及びレトロゾールとの併用療法の臨床的位置づけは現時点で不明確であることから、前述の通り併用薬を「効能・効果」で規定すべきと考える。

要望では、投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、「排卵まで」に中止するとされている。本剤は添付文書上「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を投与禁忌としている。また本剤を含む多くの血糖降下薬は胎盤を通過するため、胎児での低血糖発現による胎児異常のリスクが懸念されている。日本糖尿病学会の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」「糖尿病合併妊娠の管理にはインスリンによる治療が望ましく、妊娠前からインスリン治療を行う」旨、推奨されている^{企業 76)}。

本剤が「排卵まで」を超えて投与された場合、催奇形性を除く胎児の生死への影響については、3 (1) において非臨床の情報として示した文献情報によれば胚の着床までの曝露でも惹起される可能性が否定できないため、妊娠成立（受精）～妊娠判明時までの期間の曝露に対し懸念がないと言い切れないと考える。また、催奇形性については、妊娠が判明する時期により、すでに着床し器官形成期に入っている可能性があることから、リスクを否定できない。したがって、胎児死亡及び催奇形性への懸念から「排卵まで」の本剤の確実な中止が必要と考えられる。

上記のとおり、本剤の中止時期としては、胎児死亡の懸念が払拭できないため、「排卵まで」とすることが適切と考えている。しかしながら、要望内容にて保険適応を取得した場合、広く一般診療に用いられることが想定されることから、「排卵まで」に確実に本剤を中止していただくことは難しく、本要望を目的とした使用は困難と考える。したがって、基礎体温等の管理を実施し「排卵まで」に確実に本剤を中止するため、本剤の使用にあたっては不妊治療を専門に行う医師に絞るよう注意喚起すべきと考える。

<臨床的位置づけについて>

排卵障害を有する不妊症において、排卵誘発剤の選択は WHO の性機能障害の分類を参考にする。この分類のうち、PCOS を多く含む Group2 の第一選択薬はクロミフェンであるが、クロミフェン単独療法で排卵が認められる女性は 75%、妊娠成立する女性は 35%^{企業 77)}と、十分な効果を得られない患者もいる。クロミフェンで排卵が認められたが妊娠に至らなかった場合は、6 周期までにゴナドトロピン療法へ移行するのが一般的であり、

PCOS に対するゴナドトロピン療法では 90%の女性が排卵し、1~2 年以内に 50~70%が妊娠に至るが、多胎妊娠や OHSS が発生しやすいデメリットがある^{企業 68) 77)}。本邦のガイドライン^{企業 68)}では、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつクロミフェン単独で卵胞発育を認めなければ、メトホルミンを併用することが推奨されている。また、同ガイドラインにおいて、クロミフェン抵抗例ではゴナドトロピン療法又は腹腔鏡下卵巣開口術を行うこととされており、ゴナドトロピン療法の際にメトホルミンを併用することで、OHSS 発症率の低下と、妊娠率及び出生率が向上することが記載されている^{企業 68)}。

＜要望効能・効果について＞で記載した通り、本剤単独療法は有効性の観点から臨床的位置づけは不明確である。また、レトロゾールと本剤の併用療法は有効性及び安全性のエビデンスが不十分であり、主要 6 カ国及び本邦のガイドラインでも推奨されておらず、臨床的位置づけは不明確である。一方、クロミフェン又はゴナドトロピン製剤と本剤の併用療法での有効性及び安全性は海外の文献等から示されている。したがって、本剤は挙児を希望する PCOS 患者の排卵誘発剤として、クロミフェンで効果不十分な場合に、クロミフェン又はゴナドトロピン製剤と併用する薬剤の選択肢の 1 つに位置づけられる可能性があると考ええる。

しかし、本剤は添付文書上「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」は投与禁忌としており、確実に本剤を中止されなかった場合、＜要望用法・用量について＞で記載した安全性上の懸念を完全に払拭することはできないため、本剤を PCOS 患者での排卵誘発における薬剤選択肢の 1 つとして位置づけることは困難と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

＜その他＞

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 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):426-41.
- 2) Polycystic Ovary Syndrome (ACOG Practice Bulletin Number 194). Obstet Gynecol. 2018;131(6): e157-71.
- 3) Baillargeon JP, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. Fertil Steril. 2004;82:893-902.
- 4) Carmina E, et al. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? Am J Obstet Gynecol. 2004;191:1580-4.
- 5) Fleming R, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:569-74.
- 6) Johnson NP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. Hum Reprod. 2010;25:1675-83.
- 7) Lord J, et al. The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in

- women with polycystic ovary syndrome—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG*. 2006;113:817-24.
- 8) Onalan G, et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or ormoinsulinemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123:204-11.
 - 9) 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.
 - 10) 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. *Hum Reprod*. 2001;16:1625-31.
 - 11) Karimzadeh MA, et al. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94:216-20.
 - 12) Tang T, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21:80-9.
 - 13) Tang T, 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*. 2012;5:Cd003053.
 - 14) Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356:551-66.
 - 15) 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. *Fertil Steril* 2007;87:113-20.
 - 16) 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.
 - 17) Legro RS, et al. NICHD ReproductiveMedicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:119-29.
 - 18) Ayaz A, et al. Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Med Life*. 2013;6:198-201.
 - 19) Dasari P, et al. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. *J Hum Reprod Sci*. 2009;2:18-22.
 - 20) Khorram O, et al. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate-induced ovulation and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85:1448-51.
 - 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.
 - 22) Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111:959-68.
 - 23) Moll E, et al. The role of metformin in polycystic ovarysyndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13:527-37.
 - 24) Raja A, et al. Presentation of polycystic ovary syndrome and its management with clomiphene alone and in combination with metformin. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2005;17:50-3.
 - 25) Hwu YM, et al. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;90:39-43.
 - 26) Kazerooni T, et al. Short-term metformin treatment for clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;107:50-3.
 - 27) Malkawi HY, et al. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Med J*. 2002;23:663-6.
 - 28) 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. *Fertil Steril*. 2001;75:310-5.
 - 29) Kocak M, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy

- rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:101-6.
- 30) Sturrock ND, et al. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:469-73.
 - 31) Siebert TI, et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(4):304-13.
 - 32) Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:951-3.
 - 33) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems NICE Clinical guideline 2013
 - 34) 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, *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4068-74.
 - 35) 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
 - 36) Harborne L, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003;361(9372):1894-901.
 - 37) 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1492-500.
 - 38) 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. *Clin Endocrinol*. 2009;70: 311-21.
 - 39) Recommandations pour la pratique Clinique La prise en charge du couple infertile 2010.
 - 40) David SS, et al. No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(7):978-87.
 - 41) Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:j138.
 - 42) 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. *Fertil Steril*. 2006;86:1432-7.
 - 43) 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.
 - 44) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.
 - 45) 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.
 - 46) Begum MR, et al. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5): 966-73.
 - 47) GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride) tablets, for oral use, GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride) extended-release tablets, for oral use package insert 05/2018 revised.
 - 48) Karimzadeh MA, et al. The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Soc J*. 2007; 12(3):174-8.
 - 49) 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*. 2008;93(8):3124-7.
 - 50) 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.
 - 51) Palomba S, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and

- co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2879-86.
- 52) Cheng J, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1250-8.
 - 53) Liu C, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(11):872-6.
 - 54) Sohrabvand F, et al. Efficacy of combined metformin–letrozole in comparison with metformin–clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod.* 2006;21(6):1432-5.
 - 55) Pourghasem S, et al. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):1193-9.
 - 56) Panchaud A, et al. Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Toxicology. Conference: 47th Conference of the European Teratology Society (ETS). Cologne Germany.* 2019; 88; 149.
 - 57) Diav-Citrin O, et al. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. *Reproductive Toxicology.* 2018; 80; 85-91.
 - 58) Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reproductive Toxicology.* 2018; 81; 79-83.
 - 59) Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2006; 86 (3); 658-63.
 - 60) Sharpe A, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12:CD013505.
 - 61) Sun X, et al. Effect of metformin on ovulation and reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(2):423-430.
 - 62) 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.
 - 63) Bordewijk EM, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:CD009090.
 - 64) Costello MF, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006; 21(6):1387-99.
 - 65) *Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries.* Springer-Verlag London Ltd. 2015
 - 66) *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts.* Springer New York. 2014
 - 67) 医学書院. 多嚢胞性卵巣症候群 In: 産婦人科処方のすべて 2020 症例に応じた実践マニュアル. 臨床婦人科産科. 2020;第 74 巻;第 4 号. p.72-77.
 - 68) 公益社団法人日本産婦人科医会 編集・監修. CQ 326 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断と治療は?. In: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 初版. 2020. p.153-155.
 - 69) Matsuzaki T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol.* 2017;16(2):179-87.
 - 70) Kurabayashi T, et al. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol.* 2004;3:19-26.
 - 71) 中村 康彦ら. 診療 当院における多嚢胞性卵巣症候群に対するメトホルミン療法の検討. 産婦人科の実践. 2009;58(12):2043-8.
 - 72) 橘 直之ら. インスリン抵抗性を合併する PCOS 不妊女性に対するメトホルミン療法の有用性－排卵誘発作用, 流産および GDM 予防効果の検討－. 栃木県産婦人科医報. 2007;34(1):8-12.
 - 73) 石川 聖子ら. 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発における塩酸メトホルミン 1500 mg/day 増量投与の有効性の検討. 日本受精着床学会雑誌. 2012;29(2):296-300.

- 74) 加藤 智子ら. 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)における Clomiphene Citarate(CC)+Metformin(Met)療法について. 八千代病院紀要. 2008;28(1):17-8.
- 75) 荒田尚子ら. メトホルミン内服妊婦の妊娠経過および児の合併症についての検討. 糖尿病と妊娠. 2007;7(1):135-40.
- 76) 日本糖尿病学会編. 17 妊婦の糖代謝異常. In 糖尿病診療ガイドライン 2019. 南江堂; 2019. p.283-304.
- 77) 公益社団法人日本産婦人科医会 編集・監修. CQ 324 排卵障害を有する不妊症に対する排卵誘発方法の注意点は？（ART を除く）. In: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 初版. 2020. p.148-150.