

IV-133

(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生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望する用法・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/日に増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、採卵までに中

IV-133

		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。
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	該当なし 約 _____ 人 <推定方法>	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 2型糖尿病 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。 (1)食事療法・運動療法のみ (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	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つに	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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	

IV-133

<p>チェックする。)</p>	<p>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>(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 に対する生殖補助医療の卵巣刺激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>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
<p>備考</p>			
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		

IV-133

		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 type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input 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	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline Fertility and Sterility, Vol. 106, No. 7, December 2016, 1634-1647	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>メトホルミンは PCOS 患者での OHSS リスクを低下させる十分なエビデンスがある。 原文: There is good evidence that metformin decreases the risk of OHSS risk in PCOS patients. (Grade A)</p> <p>OHSS を予防するための追加ストラテジーに、PCOS 患者でメトホルミンの使用を含む。 原文: Additional strategies to prevent OHSS which may be helpful include the use of metformin in PCOS patients. (Grade A)</p>	
		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	・ Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod. 2006;21: 1416-25.		

IV-133

		<ul style="list-style-type: none"> Palomba S, et al. Metformin in High Responder Italian Group. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. Fertil Steril 2011;96:1384–90.e4. Qublan HS, et al. Metformin in the treatment of clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization treatment: a randomised controlled trial. J Obstet Gynaecol 2009;29: 651–5. Palomba S, et al. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG 2013; 120:267–76. Huang X, et al. A systematic review and metaanalysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. Int J Gynaecol Obstet 2015;131:111–6.
	備考	
英国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	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												
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>【5. Reccomendations】</p> <p>8. Palomba と Tso のメタ・アナリシスから、OHSS リスクを低下させるため、人工授精療法でメトホルミンの使用を考慮すべきである。</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>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、徐々に増量することを推奨する。BMI を考慮すると、表 3 のとおり。</p> <p><small>Tabella 3: Dosierungsempfehlung zu Metformin abhängig vom BMI der Anwenderin.</small></p> <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> <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												
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> Palomba S, et al. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BJOG. 2013; 120: 267-276 Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 												
	備考													
仏国	ガイドライン名													
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)													
	用法・用量													

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
加国	ガイドライン名	The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	【Recommendations 1】 卵巣過剰刺激症候群の発生率を低下させる可能性があるため、体外妊娠を行う POCS 患者では、メトホルミンの追加を検討すべきである。 原文: The addition of metformin should be considered in patients with polycystic ovarian syndrome who are undergoing in vitro fertilization because it may reduce the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome. 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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	メトホルミンは OHSS 予防に効果があるため、予定されたゴナドトロピン刺激の 8 週間前に開始することが理想的である。胃腸障害の副作用を最小限にするため、メトホルミンを 500 mg HS の低用量で開始し、1 日あたり 500 mg×3 (1500 mg) の有効用量まで徐々に増量することを推奨する。メトホルミンは採卵まで継続する必要がある。 原文: Metformin should ideally be started 8 weeks before planned gonadotropin stimulation to be effective in OHSS prevention. To minimize gastrointestinal side effects we recommend starting Metformin at a low dose of 500 mg HS and slowly increasing the dose until the effective dose of 500 mg × 3 (1500 mg) daily is reached. Metformin should continue until egg retrieval.
	ガイドラインの根拠論文	・ Costello MF, et al. A review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin

		<p>ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006;21:1387-99.</p> <p>・ Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009 Apr 15;(2):CD006105.</p>
	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>【5.4.10 Evidence based recommendations】</p> <p>GnRH アゴニストプロトコールと共に IVF/ICSI 治療を行う PCOS 女性では、メトホルミンを卵胞刺激ホルモンによる排卵刺激の前/間に使用でき、臨床妊娠率を改善し卵巣過剰刺激症候群リスクを低下させる。</p> <p>原文: Adjunct metformin therapy could be used before and/or during follicle stimulating hormone ovarian stimulation in women with PCOS undergoing a IVF ± ICSI therapy with a GnRH agonist protocol, to improve the clinical pregnancy rate and reduce the risk of OHSS.</p> <p>推奨度 3: Conditional recommendation for the option</p> <p>エビデンスレベル 2: Low</p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>【5.9.11 Clinical Consensus Recommendations】</p> <p>IVF/ICFI 治療を行う PCOS 女性に GnRH アゴニストプロトコールとメトホルミンを併用する場合、以下を考慮する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - メトホルミンは GnRH アゴニスト治療開始時に開始する - メトホルミンは 1000-2550mg/day で使用する - メトホルミンは妊娠検査又は月経時には中止する (メトホルミン治療が必要な場合を除く) - メトホルミンの副作用 <p>原文: In a GnRH agonist protocol with adjunct metformin therapy, in women with PCOS undergoing IVF ± ICSI treatment, the following</p>

			<p>could be considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformin commencement at the start of GnRH agonist treatment - metformin use at a dose of between 1000mg to 2550mg daily - metformin cessation at the time of the pregnancy test or menses (unless the metformin therapy is otherwise indicated) - metformin side-effects (see above metformin section) <p>推奨度 3: Conditional recommendation for the option</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11: p. Cd006105. • Kjotrod SB, et al. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study. Hum Reprod. 2011;26(8): 2045-53. • Kjotrod SB, et al. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. Hum Reprod. 2004;19(6): 1315-22. • Palomba S, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. Fertil Steril. 2011;96(6): 1384-1390.e4. • Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod. 2006; 21(6): 1416-25. • Fedorcsak P, et al. The effect of metformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized

		cross-over trial. Gynecol Endocrinol. 2003;17(3): 207-14.
		・ Onalan G, et al. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. Fertil Steril. 2005;84(3): 798-801.
	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>

【海外文献】

- ・ 検索時期：2021年2月
- ・ 検索キーワード：Metformin、Assisted reproductive technology、In Vitro Fertilization、Intracytoplasmic sperm injection、Ovarian hyperstimulation syndrome、RCT

【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) Jacob SL, et al. A short course of metformin does not reduce OHSS in a GnRH antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a randomised placebo-controlled trial. Hum Reprod. 2016;31(12);2756-2764.

- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化
- ・ 対象：20-39歳のPCOS患者
- ・ 用法・用量：月経予定日の7日前から採卵日まで、Met 850mg/dayで1日2回投与
- ・ 併用薬：recombinant FSH(rFSH)を月経周期2日目から患者の年齢やBMI等から決定した用量で投与開始し排卵状況に応じて調節する。また、GnRH antagonistを月経周期の6日目に追加する。Human chorionic gonadotropin (hCG)を5000～10000 IUで投与し、採卵する。
- ・ 例数：153例（Placebo群76例、Met群77例）
- ・ 有効性：ゴナドトロピン総投与量はPlacebo群、Met群（以下同順）でそれぞれ1200、1200（p=0.75）採卵数は15、14（p=0.66）、受精率はPlacebo群で60.7%、Met群で53.3%（p=0.07）であり、Placebo群とMet群で有意差は認められなかった。一方、妊娠率は48.7%、28.6%（p=0.02）、出生率は51.6%、27.6%（p=0.02）とMet群でPlaceboに比べて有意に低かった。

IV-133

- ・ 安全性：中等度～重度のOHSSの発現割合は、Placebo群で12.2%、Met群で16%であり、有意差はなかった($p=0.66$)。消化器症状の副作用はPlacebo群で11.8% (9/76)、Met群で42.9% (33/77) と、Placebo群と比べてMet群で有意に高かった ($p<0.001$)。
- 2) Swanton A, et al. Do women with ovaries of polycystic morphology without any other features of PCOS benefit from short-term metformin co-treatment during IVF? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Hum Reprod. 2011;26(8):2178-84.
- ・ 試験デザイン：二重盲検、多施設共同、無作為化、プラセボ対照
 - ・ 対象：PCOS患者
 - ・ 用法・用量：月経周期の2-5日目から、Met 500mg/dayを1週間投与後、採卵日までに1500mg/dayまで漸増する。
 - ・ 併用薬：月経周期の21日目にGnRHアナログを800mg/dayで投与を開始する。ダウンレギュレーション確認後、rFSHを患者の年齢等を考慮し投与する。hCG投与により採卵する。
 - ・ 例数：134例 (Placebo群65例、Met群69例)
 - ・ 有効性：出生率は、Placebo群で30/65 (46.2%)、Met群で39.1% (27/69) であり、有意差はなかった ($p=0.411$)。また、妊娠率もPlacebo群で33/65 (50.8%)、Met群で42.0% (29/69) であり、有意差はなかった ($p=0.311$)。
 - ・ 安全性：重度のOHSSの発現割合は、Placebo群で5/65 (7.7%)、Met群で8.7% (6/69) であり、有意差はなかった ($p=0.833$)。
- 3) Palomba S, et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. Fertil Steril. 2011;96(6):1384-1390.
- ・ 試験デザイン：並行群間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
 - ・ 対象：OHSSハイリスク又は過去のIVFで中等度から重度のOHSSのため、治療周期をキャンセルしたことがあるPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Met 1500mg/dayで妊娠検査陽性または月経出血が認められた際に投与中止とした。
 - ・ 併用薬：GnRHアゴニストを1mg/dayでPlacebo又はMet開始日と同日に投与開始し、下垂体の抑制確認後に0.5mg/dayに減量、排卵日まで投与する。また、IVF周期に先行して、ゴナドトロピンをステップダウン法にて50IU/day 5日間投与で開始し、患者ごとに調節する。
 - ・ 例数：120例 (Placebo群60例、Met群60例)
 - ・ 有効性：妊娠率はPlacebo群で40.0% (24/60)、Met群で43.3% (26/60) と、有意差はなかった ($p=0.711$)。
 - ・ 安全性：OHSSの発現割合は、Placebo群で30.0% (18/60)、Met群で8.3% (5/60) であり、Placebo群と比べてMet群で有意に低かった ($p=0.003$)。Met投与によるOHSSのリスク比は0.28 (95% CI 0.11-0.67) であった。

- 4) Abdalmageed OS, et al. Impact of Metformin on IVF Outcomes in Overweight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Reprod Sci.* 2019;26(10):1336-1342.
- ・ 試験デザイン：無作為化、二重盲検
 - ・ 対象：39歳未満の過体重、肥満のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：Met 1000mg/dayを調節卵巣刺激法の開始日から妊娠12週目まで投与する。
 - ・ 併用薬：GnRHアゴニスト0.5mg/dayでダウンレギュレーションを行う。rFSHを月経周期3日目に使用し、調節卵巣刺激法を開始する。その後GnRHアゴニストを0.25mg/dayに減量する。rFSHは150 IUで開始し、投与5日目に排卵反応に応じて用量調節を検討する。hCG10000 IUを投与し、採卵する。
 - ・ 例数：102例（Placebo群51例、Met群51例）
 - ・ 有効性：卵母細胞回収数はPlacebo群、Met群でそれぞれ16.83±8.3、9.06±4.23（ $p<0.01$ ）とMet群で有意に低かったのに対し、出生率は17.6%、25.5%（ $p=0.34$ ）と有意差はなかった。
 - ・ 安全性：Placebo群、Met群の両群で、OHSSの発現は認められなかった。多児妊娠率は、Placebo群、Met群（以下同順）で3.9%、13.4%（ $p=0.08$ ）、流産率は35.7%、23.5%（ $p=0.46$ ）であり、有意差はなかった。
- 5) Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006 Jun;21(6):1416-25.
- ・ 試験デザイン：無作為化、プラセボ対照、二重盲検
 - ・ 対象：20～39歳のPCOS患者
 - ・ 用法・用量：1700mg/dayでダウンレギュレーションの初日から採卵日まで投与した。
 - ・ 併用薬：避妊用経口ピルを月経周期2日目から2週間服用後、GnRHアゴニスト600µg/dayで2~3週間投与し、ダウンレギュレーションを行った。rFSH100 Uのステップアップ法で刺激を開始し、卵胞の状態やBMI等を考慮して増量を行った。hCG 10000 Uで排卵誘発を行った。
 - ・ 例数：94例、101周期（Placebo群49周期、Met群52周期）
 - ・ 有効性：妊娠率はPlacebo群、Met群（以下同順）で16.3%、38.5%、出生率は12.2%、32.7%とPlacebo群と比較してMet群で有意に高かった（ $p=0.023$ 、 $p=0.027$ ）。
 - ・ 安全性：重度のOHSSの発現割合は、Placebo群で20.4%、Met群で3.8%と、Placebo群と比較してMet群で有意に低かった（ $p=0.023$ ）。

<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

IV-133

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する。

1) Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;12;Art. No.: CD006105.

- ・ 方法： 2020年2月13日までのCochrane Gynaecology、Fertility Group Specialised Register、CENTRAL_via the Cochrane Register of Studies Online
- ・ (CRSO)、MEDLINE、Embase、PsycINFO、LILACSのデータベースを用いて、IVF又はICSI治療施行するPCOS患者を対象として、メトホルミンの効果をプラセボ又は無治療と比較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とOHSSの発生率とした。エビデンスの質はGRADE methodologyを用いて検討した。
- ・ メトホルミンの投与量は、1000~2550 mg/dayであった。
- ・ 結果：メトホルミンの有効性及び安全性を、プラセボ又は無治療と比較した結果は以下の通り。

評価項目	RR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者 数 (例)	統合効果 Z	エビデンスの質
OHSS発生率	0.46	0.29-0.72	38	11	1091	3.33 (p=0.0009)	Low
出生率 (long法)	1.30	0.94-1.79	47	6	651	1.56 (p=0.12)	Low
出生率 (short法)	0.48	0.29-0.79	90.5	1	153	-	Low
妊娠率 (long法)	1.32	1.08-1.63	13	10	915	2.65 (p=0.008)	low
妊娠率 (short法)	1.38	0.21-9.14	87	2	177	0.33 (p=0.74)	Very low
流産率	0.86	0.56-1.32	0	8	821	0.68 (p=0.50)	Low
副作用発生率	3.35	2.34-4.79	0	8	748	6.62 (p<0.00001)	low

2) Guo JL, et al. Pharmacologic Interventions in Preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Sci rep. 2016;6;19093.

- ・ 方法： CENTRAL、EMBASE、MEDLINE、Web of Science、Scopus、ClinicalTrials.gov、Open Greyのデータベースを用いて、ARTを施行するPCOS患者を対象として、メトホルミンの効果をプラセボ又は無治療と比較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OHSS発生率、副次評価項目は妊娠率とした。

IV-133

- ・ メトホルミンの投与量は、1000~2000 mg/dayであった。
- ・ 結果：メトホルミンの有効性及び安全性を、プラセボ又は無治療と比較した結果は以下の通り。

評価項目	RR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	統合効果 Z
OHSS発生率	0.26	0.14-0.46	0	7	783	4.56 (p<0.00001)
妊娠率	1.18	0.89-1.56	46	7	263	1.17 (p=0.24)

3) Kollmann M, et al. Strategies for improving outcome of assisted reproduction in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6);709-718.

- ・ 方法：2015年7月16日までに、PubMed、Scopus、the Cochrane Central Register of Controlled Trialsのデータベース及び電子的に検索できない文献は手作業で検索した。ARTを施行するPCOS患者を対象として、メトホルミンの効果をプラセボ又は無治療と比較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/妊娠継続率、OHSS発生率、副次評価項目は妊娠率、流産率とした。エビデンスの質はGRADE methodologyを用いて検討した。
- ・ メトホルミンの投与量に関する記載はなし。
- ・ 結果：メトホルミンの有効性及び安全性を、プラセボ又は無治療と比較した結果は以下の通り。

評価項目	RR	95%CI	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者数 (例)	エビデンスの質
OHSS発生率	0.47	0.29-0.76	0	10	891	Very low
出生率/妊娠継続率	1.28	1.01-1.63	22	10	856	Low
妊娠率	1.26	1.04-1.53	24	12	1004	low
流産率	0.78	0.47-1.29	0	10	218	Very low

4) Huang X, et al. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(2);111-116.

- ・ 方法：2002年1月~2013年12月のPubMed、Medline、Embase、the Cochrane Central Register of Controlled Trials、the Cochrane Database of Systematic Reviewsのデータベースを用いて、IVF又はICSIを施行するロッテルダム診断基準を満たすPCOS患者を対象として、メトホルミンの効果をプラセボと比較した、各種条件を満たすRCTの文献を検索した。評価項目はOHSS発生率、妊娠率、出生率、流産率、多児妊娠率とした。
- ・ メトホルミンの投与量は、500~2550 mg/dayであった。

IV-133

・ 結果：メトホルミンの有効性及び安全性を、プラセボと比較した結果は以下の通り。

評価項目	RR	95%CI	異質性 X ² test	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	被験者 数 (例)	統合効果 Z
OHSS発生率	0.44	0.26-0.77	P=0.26	22	7	648	2.89 (p=0.004)
妊娠率	1.11	0.92-1.33	P=0.09	38	12	1516	1.09 (p=0.28)
出生率	1.12	0.92-1.36	P=0.33	13	7	1035	1.13 (p=0.26)
流産率	1.00	0.60-1.67	P=0.29	20	4	499	0.01 (p=0.99)
多児妊娠率	0.96	0.47-1.96	P=0.84	0	4	216	0.11 (p=0.91)

5) Palomba S, et al. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. 2013;120(3):267-76.

- ・ 方法：2012年8月までのMEDLINE (1966年～)、EMBASE (1966年～)、CINAHL (1981年～)、Cochrane Library(1970年～)、Clinical Evidence、UpToDate、DARE、The Institute for Scientific Information、Web of Science、Scopus、Google Scholar及び関連するwebsitesをデータベースとして用いた。IVF又はICSIを施行するPCOS患者を対象として、メトホルミンの効果をプラセボ又は無治療と比較した、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、出生率、副次的評価項目は流産率、OHSS発生率、着床などとした。
- ・ メトホルミンの投与量は、1000~2550 mg/dayであった。
- ・ 結果：メトホルミンの有効性及び安全性を、プラセボと比較した結果は以下の通り。

評価項目	OR	95%CI	異質性 Cochran's Q-test	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	統合効果
OHSS発生率	0.27	0.16-0.46	P=0.307	15.6	9	p<0.0001
妊娠率	1.20	0.90-1.61	P=0.253	21.4	9	p=0.253
出生率	1.69	0.85-3.34	P=0.001	72.4	7	p=0.132
流産率	0.50	0.30-0.83	P=0.010	20.3	8	p=0.010
着床率	1.42	1.24-2.75	P=0.201	31.3	6	p=0.201

(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】

- ・ IVF/ISCI 周期でのメトホルミン併用療法は、PCOS 女性で OHSS リスクの有意な減少を除き、生殖に関するエンドポイントは改善しない。

Metformin co-treatment during IVF/ISCI cycles does not improve any of the reproductive endpoints in women with PCOS, except for a significant reduction in the risk of ovarian hyperstimulation syndrome.

- ・ 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.

「卵巣過剰刺激症候群」

処方の実際：(OHSS の予防)

- ・ その他

コクランレビューは、ART 周期における有効性の高い OHSS 予防法として、他嚢胞性卵巣症候群患者に対するメトホルミン投与、GnRH アンタゴニストの併用、そして全胚凍結を挙げている。

(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、生児出生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 単独より生児出生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

IV-133

- 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:

IV-133

- 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 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)

(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)の国内文献検索で抽出した計 233 件のうち、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ている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、

IV-133

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。

- 1) 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);135-140.
 - ・ 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ール併用 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、けいれんの児はいなかった。

- 2) 塩酸メトホルミン製剤(グリコラン)を使用した未熟卵体外成熟体外受精はい移植法 (IVM - IVF)の試み. 日本受精着床学会雑誌. ,2004;21(1);108-111.
 - ・ 対象：自然排卵がなく、OHSS のおそれがある体外受精適応の PCOS 患者
 - ・ 例数：非 Met 投与群 18 周期、Met 投与群 32 周期
 - ・ 用法用量：Met 1000 mg/day を、未熟卵体外成熟体外受精胚移植法 (IVM-IVF) の 4 周期前から投与
 - ・ 併用療法：hCG を投与して採卵した。
 - ・ 有効性：採卵数は、非 Met 投与群で 9.1 個、Met 投与群で 16.6 個と、非 Met 投与群と比べて Met 投与群で有意に多かった ($p<0.05$)。24 時間後の成熟率、受精率、Grade score、胚移植キャンセル率、妊娠率は、両群で有意差は認められなかった。
 - ・ 安全性：記載なし

- 3) 塩酸メトホルミン製剤(グリコラン)を使用した未熟卵体外成熟体外受精はい移植法 (IVM - IVF)の試み. 日本受精着床学会雑誌. ,2004;21(1);108-111.
 - ・ 対象：体外受精 (IVF) 反復不成功例
 - ・ 例数：Met 投与群 41 例、対照群①同一患者の既往体外受精成績 41 例、対照群②年齢、既往体外受精回数、BMI を合わせた matched control 41 例
 - ・ 用法用量：月経周期第 3 日~Met 500-1000mg/day を 8-12w 投与 (PCOS 患者 500-1000mg/day, 非 PCOS 患者 500-750mg/day)

IV-133

- ・ 併用療法：Met 投与後 hMG 卵巣刺激を行い体外受精
 - ・ 有効性：
妊娠率：Met 投与群 31.1%(14/41 周期)、対照群①9.8%(12/122 周期)、対照群②9.8%(4/41 周期)であり、対照群と比較して Met 投与群で有意に高かった。
継続妊娠率：Met 投与群 29.3%(12/41 周期)、対照群①1.6%(2/122 周期)、対照群②4.9%(2/41 周期)であり、対照群と比較して Met 投与群で有意に高かった。
また、PCOS/非 PCOS に分けて検討した結果、非 PCOS 群では良好胚数も有意に増加した。
- 安全性：記載なし

(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。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

6. 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)

IV-133

- 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 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)