

(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-133
	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。)	<input type="checkbox"/> 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〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 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生殖補助医療における調節卵巣刺激
	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500mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら1000～1500mg/日まで増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、採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。

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の 該当性 (推定対象 患者数、推定方法につ いても記載する。)	約 _____ 人 <推定方法>	
現在の 国内の 開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業 として の 開発 の 意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 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、ゴナドトロピン製剤投与を用いた調節卵巣刺激において、本剤併用での「卵巣過剰刺激症候群の発症抑制」に対しては一定の妥当性がある。一方、クロミフェンやレトロゾールと本剤の生殖補助医療での併用療法は主要 6 カ国のガイドラインで推奨されておらず、文献調査結果からも有効性及び安全性共に十分なエビデンスが得られていない。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と考え、開発困難と判断した。	

<p style="writing-mode: vertical-rl;">(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。)</p> <p style="writing-mode: vertical-rl;">「医療上の必要性に係る基準」への該当性</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>下記の学会の意見に賛同する。</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>下記の学会の意見に賛同する。</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。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>備考</p>	<p>添付文書に以下の記載がある。</p> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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]</p>

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </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																																																								
<p>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)</p>	<p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">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 rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td>Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline Fertility and Sterility, Fertil Steril. 2016;106(7):1634-47 <small>企業 1)</small></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・)</td> <td>メトホルミンは PCOS 患者での OHSS リスクを</td> </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	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline Fertility and Sterility, Fertil Steril. 2016;106(7):1634-47 <small>企業 1)</small>	効能・効果 (または効能・)	メトホルミンは PCOS 患者での OHSS リスクを																																																	
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	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline Fertility and Sterility, Fertil Steril. 2016;106(7):1634-47 <small>企業 1)</small>																																																							
	効能・効果 (または効能・)	メトホルミンは PCOS 患者での OHSS リスクを																																																							

記載する。)	効果に関連のある記載箇所)	<p>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	<ul style="list-style-type: none"> ・ Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod. 2006;21:1416-25. 企業 2) ・ Palomba S, et al. The 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. 企業 3) ・ 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. 企業 4) ・ 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. 企業 5) ・ 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;131:111-6. 企業 6)

		備考	
英国	ガイドライ ン名	なし	
	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 企業7)	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	<p>【5. Recommendations】</p> <p>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>(*)本項ではドイツ語を機械翻訳した結果を記載した。一方、ガイドラインの根拠論文の項で記載した2件のメタ・アナリシスは、いずれも生殖補助医療である IVF/ICSI におけるメトホルミンの有効性及び安全性に関する報告であり、人工授精：Artificial Insemination by sperm from Husband (AIH)に関する報告ではない。また同ガイドライン「4.3.4 項人工授精療法の合併症」では、上記2件のメタ・アナリシスを引用し、IVF/ICSI に関するメトホルミンの使用について記載されている。以上から、機械翻訳結果は「人工授精療法」であるが、上記「5. Recommendations」の No.8 は人工授精療法ではなく、生殖補助医療に関する内容であると判断した。</p>	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	<p>5.1.3. 投与量</p> <p>1日投与量 1500-2000 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。</p>	

		<p>Tabelle 3: Dosierungsempfehlung zu Metformin abhängig vom BMI der Anwenderin.</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、メトホルミンは流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、子癩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。</p>	BMI	Dosis/ Tablette	Einnahme/ Tag	BMI < 25 kg/m ²	500 mg	2 x täglich	BMI ≥ 25 < 30 kg/m ²	850 mg	2 x täglich	BMI ≥ 30 kg/m ²	1.000 mg	2 x täglich
BMI	Dosis/ Tablette	Einnahme/ Tag												
BMI < 25 kg/m ²	500 mg	2 x täglich												
BMI ≥ 25 < 30 kg/m ²	850 mg	2 x täglich												
BMI ≥ 30 kg/m ²	1.000 mg	2 x täglich												
	ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> 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: 267-76 企業 5) Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:CD006105. 企業 8) 												
	備考													
仏国	ガイドライン名	なし												
	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 企業 9)												
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【Recommendations 1】</p> <p>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 PCOS 患者では、メトホルミンの追加を検討すべきである。</p> <p>原文: The addition of metformin should be considered in patients with polycystic ovarian syndrome who are undergoing in vitro fertilization</p>												

		<p>because it may reduce the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome.</p> <p>推奨度 A: There is good evidence to recommend the clinical preventive action</p> <p>エビデンスレベル I: Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>メトホルミンは OHSS 予防に効果があるため、理想的には予定されたゴナドトロピン刺激の 8 週間前に開始すべきである。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。</p> <p>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.</p>
	<p>ガイドライ ンの根拠論 文</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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;21:1387-99. 企業 10) Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD006105. 企業 11)
	<p>備考</p>	
豪州	<p>ガイドライ ン名</p>	<p>International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 企業 12)</p>
	<p>効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)</p>	<p>【5.4.10 Evidence based recommendations】 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</p>

		<p>所)</p>	<p>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>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>【5.9.11 Clinical Consensus Recommendations】</p> <p>IVF/ICFI 治療を行う PCOS 女性に、メトホルミン併用下で GnRH アゴニストプロトコールを実施する場合、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 1000-2550 mg/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 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 1000 mg to 2550 mg daily - metformin cessation at the time of the pregnancy test or menses (unless the metformin therapy is otherwise indicated) - metformin side-effects <p>推奨度 3: Conditional recommendation for the option</p>
		<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014;11:CD006105. <small>企業 8)</small></p> <p>Kjotrod SB, et al. Use of metformin before and</p>

		<p>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. 企業 13)</p> <p>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. 企業 14)</p> <p>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):1384-90. 企業 15)</p> <p>Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod. 2006; 21(6):1416-25. 企業 2)</p> <p>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. 企業 16)</p> <p>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. 企業 17)</p>
	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
- ・ 検索時期：2021年2月26日
- ・ 検索キーワード：Metformin、Assisted reproductive technology、In vitro fertilization、Intracytoplasmic sperm injection、Ovarian hyperstimulation syndrome、RCT

(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18)}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

以下、100例前後のRCTを抽出した。以降、メトホルミンをMetと記載する。

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);2756-64. ^{企業19)}

- ・ 試験デザイン：二重盲検、無作為化、プラセボ対照
- ・ 対象：20-39歳のPCOS患者
- ・ 用法・用量：正常月経周期の場合は月経予定日の7日前から、異常月経周期の場合は月経周期の1日目から投与開始又はプロゲステロン投与による消退出血後に、Met 1700 mg/dayで1日2回採卵日まで投与した。
- ・ 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した。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、採卵した。
- ・ 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)、採卵数の平均値は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。
- ・ 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. 企業²⁰)

- ・ 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 500 mg/dayを1週間投与後、採卵日までに1500 mg/dayまで漸増した。
- ・ 併用薬：月経周期の21日目にGnRHアナログを800 µg/dayで投与を開始した。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した。hCG投与により採卵した。
- ・ 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（ $p=0.311$ ）。採卵数の平均値もPlacebo群で14.6、Met群で15.7と、有意差はなかった（ $p=0.56$ ）。
- ・ 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);1384-90. 企業¹⁵)

- ・ 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 1500 mg/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1 mg/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0.5 mg/dayに減量、排卵日まで投与した。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150 IU/day 5日間投与で開始し、患者ごとに調節した。
- ・ 例数：120例（Placebo群60例、Met群60例）
- ・ 有効性：採卵数の平均値はPlacebo群で10.0、Met群で9.5と、有意差はなかった（ $p=0.97$ ）。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（ $p=0.711$ ）。出生率はPlacebo群で45.0%（27/60）、Met群で48.3%（29/60）と有意差はなかった（ $p=0.855$ ）
- ・ 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);1336-42. 企業21)

- ・ 試験デザイン：無作為化、二重盲検、プラセボ対照
- ・ 対象：39歳未満の過体重、肥満のPCOS患者
- ・ 用法・用量：Met 1000 mg/dayを調節卵巣刺激法の開始日から妊娠12週目まで投与した。
- ・ 併用薬：GnRHアゴニスト0.5 mg/dayでダウンレギュレーションを行った。rFSHを月経周期3日目に使用し、調節卵巣刺激法を開始した。その後GnRHアゴニストを0.25 mg/dayに減量した。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した。hCG10000 IUを投与し、採卵した。
- ・ 例数：102例（Placebo群51例、Met群51例）
- ・ 有効性：採卵数の平均値±SD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、妊娠率はPlacebo群で27.5%、Met群で33%（ $p=0.52$ ）、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。多胎妊娠率は、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. 企業2)

- ・ 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：1700 mg/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600 µg/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で採卵した。
- ・ 例数：94例、101周期（Placebo群49周期、Met群52周期）
- ・ 有効性：周期毎の採卵数の平均値はPlacebo群で16.2、Met群で17.3と、有意差はなかった（ $p=0.459$ ）。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：副作用の発現割合はPlacebo群で8.2%、Met群で45.1%と、Placebo群と比較してMet群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。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>

- ・ 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。）

上記の国内文献のキーワード検索の結果、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 22)

- 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、最新のシステム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 23)

- 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 24)
- ・ 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 25)
- ・ 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て、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する。

- 1) 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. 企業 26)

- 方法：2020年2月13日までのCochrane Gynaecology and 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。
- Metの投与量は、1000~2550 mg/dayであった。
- 結果：Met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	2.85 (p=0.004)	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
採卵数	0.03	-1.42- 1.48	56	11	890	0.04 (p=0.96)	記載なし
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. 企業 27)

- 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、Met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。
- Metの投与量は、1000~2000 mg/dayであった。
- 結果：Met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):709-18. 企業28)

- ・ 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、Met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。
- ・ Metの投与量に関する記載はなし。
- ・ 結果：Met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);111-6. 企業6)

- ・ 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、Met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、多胎妊娠率とした。
- ・ Metの投与量は、500~2550 mg/dayであった。
- ・ 結果：Met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	684	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	1036	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)
多胎妊娠率	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. 企業5)

- 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、Metの効果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。
- Metの投与量は、1000~2550 mg/dayであった。
- 結果：Met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=0.269	20.3	8	p=0.010
着床率	1.42	1.24-2.75	p=0.201	31.3	6	p=0.040

評価項目	WMD	95%CI	異質性 Cochran's Q-test	異質性 I ² (%)	試験数 (試験)	統合効果
採卵数	-1.11	-1.86- -0.36	p=0.199	26.6	10	p=0.004

(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29)

- 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 30)

【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. 企業 31)

「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、多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 32)

CQ327 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症や重症化の予防は？

生殖補助医療（ART：体外受精や顕微授精などの不妊治療）を施行する場合、卵巣刺激

前に OHSS のリスクが高いと判断したら、GnRH アゴニストを用いた調節性卵巣刺激では OHSS が起こりやすいため、GnRH アンタゴニストを用いたプロトコルやクロミフェンを用いた低卵巣刺激法が推奨される。また、メトホルミンの併用が OHSS 発症率を有意に低下させるという報告がある。

(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、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):135-40. 企業 33)
- ・ 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、けいれんを合併した児はいなかった。
- 2) 福田博恵ら. 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胚移植法(IVM - IVF)の試み. 日本受精着床学会雑誌. ,2004;21(1):108-11. 企業 34)
- ・ 対象：自然排卵がなく、OHSS の恐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) 近藤憲一. 体外受精反復不成功例に対するメトホルミン療法の有効性とその適応に関する研究. 杏林医会誌. 2004;35(2):183-92. 企業 35)

- ・ 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 日から Met 500-1000 mg/day を 8-12w 投与（PCOS 患者 500-1000mg/day, 非 PCOS 患者 500-750 mg/day）
- ・ 併用療法：Met 投与後 hMG 卵巣刺激を行い IVF 又は ICFI 施行
- ・ 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>

欧米等の主要 6 カ国で、本剤は今回要望された効能・効果での承認を取得していない。一方、主要 4 カ国のガイドライン及び海外の教科書では、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者で生殖補助医療を施行する場合、調節卵巣刺激による卵巣過剰刺激症候群（OHSS）のリスク低減を目的とした使用が推奨されている。このうち、豪州及び加国のガイドラインでは、ゴナドトロピン製剤による卵巣刺激時の本剤併用が推奨されている。また、生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤を用いた調節卵巣刺激の際に、本剤による OHSS リスク低減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は必要であるが、その他大きく問題となるような事象の報告はない。したがって、PCOS 患者に対する生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤を用いた調節卵巣刺激時に、本剤を用いて OHSS のリスクを低減すること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。

一方、生殖補助医療において、クロミフェン又はレトロゾールと本剤の併用は主要 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。

以上より、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で述べる。

- ✓ 効能・効果の修正案：

多嚢胞性卵巣症候群患者の生殖補助医療における調節卵巣刺激での卵巣過剰刺激症

候群の発症抑制

ただし、ゴナドトロピン製剤投与による調節卵巣刺激に限る。

<要望用法・用量について>

- 1). 独国のガイドラインでは、1日投与量として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、子癩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500 mg/dayで治療を開始し、1500 mg/日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、本剤は採卵時まで継続する必要があるとされている。
- 3). 豪州のガイドラインでは、本剤は1000～2550 mg/日で使用すること、妊娠検査又は月経時に中止することが推奨されている。
- 4). 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、1000～2550 mg/dayが多かった。
- 5). 海外で実施された多くの無作為化比較試験での本剤の投与量は1000～2000 mg/dayであり、採卵日を本剤の投与終了日としていた。

以上より、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られる。しかし、用法について、最初の2週間は500 mg/日とする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、本剤単独療法及びクロミフェンや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、「採卵まで」に中止することとされている。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」は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 36)}。更に加国のガイドライン及び多くの無作為化比較試験で採卵日を本剤の投与終了日としていた。これらの情報及び本剤に期待される効能・効果を考慮すると、本剤の投与中止時期は、要望された通り、「採卵まで」に中止することが妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

生殖補助医療登録施設を対象とした調査では、排卵誘発周期あたりのOHSS発生頻度は

重症が 0.8%～1.5%、危機的な最重症型が 10 万当たり 0.6～1.2 であった^{企業 32)}。OHSS の最大のリスク因子は、多嚢胞性卵巣症候群である。そのため、多嚢胞性卵巣症候群の患者に生殖補助医療を施行する場合、卵巣刺激前に OHSS のリスクが高いと判断されると、OHSS が起こりやすいため GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激は推奨されない。代わりに、GnRH アンタゴニストを用いたプロトコルやクロミフェンを用いた低卵巣刺激法が推奨されている^{企業 32)}が、現状治療選択肢は限られていると言える。

本剤は<要望効能・効果について>で記載した通り、PCOS 患者の生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤を用いた調節卵巣刺激で、OHSS のリスクを低減するエビデンスが海外文献から示されている。したがって、本剤は生殖補助医療を施行する PCOS 患者の調節卵巣刺激において、新たな治療選択肢の 1 つとして位置づけられると考える。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」は投与禁忌としていることをふまえ、要望された通り「採卵まで」に確実に本剤の投与を中止する用法・用量とした上で、本剤の臨床的位置づけを慎重に検討する必要があると考える。

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. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634-47.
- 2) Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod*. 2006;21: 1416-25.
- 3) Palomba S, et al. The 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.
- 4) 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.
- 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.
- 6) 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;131:111-6.
- 7) 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
- 8) Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD006105.
- 9) Corbett S, et al. The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(11):1024-33.
- 10) 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;21:1387-99.
- 11) Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006105.
 - 12) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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): 1384-90.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride) tablets, for oral use, GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride) extended-release tablets, for oral use package insert 05/2018 revised.
 - 19) 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);2756-64.
 - 20) 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.
 - 21) 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);1336-42.
 - 22) 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.
 - 23) 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.
 - 24) Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reproductive Toxicology.* 2018; 81; 79-83.
 - 25) Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2006; 86 (3); 658-63.
 - 26) Tso LO, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD006105.
 - 27) Guo JL, et al. Pharmacologic Interventions in Preventing Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2016;6:19093.
 - 28) 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):709-18.
 - 29) *Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries.* Springer-Verlag London Ltd. 2015
 - 30) *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts.* Springer New York. 2014
 - 31) 医学書院. 卵巣過剰刺激症候群 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.78-82.
 - 32) 公益社団法人日本産婦人科医会 編集・監修. CQ 327 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症や重症化の予防は?. In: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 初版. 2020. p.156-158.
 - 33) 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.

- 34) 福田博恵ら. 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胚移植法(IVM-IVF)の試み. 日本受精着床学会雑誌. ,2004;21(1):108-11.
- 35) 近藤憲一. 体外受精反復不成功例に対するメトホルミン療法の有効性とその適応に関する研究. 杏林医会誌. 2004;35(2):183-92.
- 36) 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.