

(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	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-136
	成分名 (一般名)	カベルゴリン
	販売名	カバサール錠 0.25 mg
	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 checked="" 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。)	卵巣過剰刺激症候群の発症抑制
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	カベルゴリン 0.5 mg を卵子成熟（トリガー）の hCG または GnRH アゴニスト投与開始日または採卵後から 7～8 日間経口投与する。
	備 考	(特記事項等) 就寝前投与とする
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

<p>希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）</p>	<p>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <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) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その<u>特段の理由</u>) 3項(6)に詳細を記載した。 </p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性について記載する。）</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>要望された本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症夫婦の精神的・身体的負担や社会的負担は大きく、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>
備考	

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</p> <p>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</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>〔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>	
	米国	販売名（企業名）	DOSTINEX 0.5 mg Tablet (Pharmacia & Upjohn Company LLC) 当該効能の承認なし
		効能・効果	
	用法・用量		
	備考		
英国	販売名（企業名）	Dostinex 0.5 mg Tablet (Pfizer Limited) 当該効能の承認なし	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Dostinex 0.5 mg tablet (PFIZER PHARMA PFE GmbH) 当該効能の承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	DOSTINEX 0.5 mg tablet (PFIZER HOLDING FRANCE) 当該効能の承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	DOSTINEX 0.5 mg tablet (Pfizer Canada Inc.) 当該効能の承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名（企業名）	Dostinex 0.5 mg tablet (Pfizer Australia Pty Ltd) 当該効能の承認なし	
	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、該当国の標準的使用内容を記載する。）

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. 2016. ¹
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	数日間投与することで、OHSS（卵巣過剰刺激症候群）の発症を抑制するエビデンスがある。（エビデンスの質：Grade A）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	（※番号は下欄「ガイドラインの根拠論文」に対応する） 1) カベルゴリン 0.5 mg/日を、採卵後から 7 日

		<p>間経口投与する</p> <p>2, 3, 4, 6) カベルゴリン 0.5 mg/日を, hCG 投与日から 8 日間経口投与する</p> <p>5) カベルゴリン 0.5 mg/日を, 採卵後から 3 週間経口投与する</p> <p>7) カベルゴリン 0.5 mg/日を, 採卵後または hCG 投与日から経口投与する</p> <p>8) カベルゴリン 0.25 mg/日を, hCG 投与日から 8 日間経口投与する</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>1) Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipour A, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. Journal of assisted reproduction and genetics. 2012.²</p> <p>2) Torabizadeh A, Vahidroodsari F, Ghorbanpour Z. Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. Iranian journal of reproductive medicine. 2013.³</p> <p>3) Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007.⁴</p> <p>4) Amir H, Yaniv D, Hasson J, et al. Cabergoline for reducing ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology treatment cycles. A prospective randomized controlled trial. The Journal of reproductive medicine. 2015.⁵</p> <p>5) Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reproductive biomedicine online. 2008.⁶</p> <p>6) Matorras R, Andrés M, Mendoza R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch</p>

		<p>versus cabergoline and hydroxyethyl starch. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2013.⁷</p> <p>7) Seow KM, Lin YH, Bai CH, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. Reproductive biomedicine online. 2013.⁸</p> <p>8) Shaltout A, Shohyab A, Youssef MA. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012.⁹</p> <p>9) Leitao VMS, Moroni RM, Seko LMD, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertility and sterility. 2014.¹⁰</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ovarian Stimulation TEGGo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human Reproduction Open. 2020.¹¹ ・ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (Green-top Guideline No.5) 2016 Feb.¹² ・ Tan BK, Mathur R. Management of ovarian hyperstimulation syndrome guidelines. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. Human fertility (Cambridge, England). 2013.¹³
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	該当する記載事項は無し
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	該当する記載事項は無し
	ガイドライン	該当する記載事項は無し

	の根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライ ン名	Ovarian Stimulation TEGGo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human Reproduction Open. 2020. ¹¹
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	ガイドライン の根拠論文	該当する記載事項は無し
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	同上
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	ガイドライン の根拠論文	該当する記載事項は無し
	備考	
加国	ガイドライ ン名	Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC (Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada) : JOGC. 2014. ¹⁴
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	hCG 投与日からカベルゴリンを開始すること で、ハイリスク患者の体外受精における妊娠率 の低下は来さずに、OHSS 発生率を低下させる。 (エビデンスの質：II-2)
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	1) カベルゴリン 0.5 mg/日を、hCG 投与日から 8 日間経口投与する 2) カベルゴリン 0.5 mg/日を、採卵後から 3 週 間経口投与する

		所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	1) Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007. ⁴ 2) Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reproductive biomedicine online. 2008. ⁶
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	該当する記載事項は無し
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	該当する記載事項は無し
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	該当する記載事項は無し
		ガイドライ ンの根拠論 文	該当する記載事項は無し
		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

不妊治療におけるカベルゴリンの投与を含む臨床試験を Scopus により検索^aした結果、41 件の報告を得た (2021 年 3 月 4 日時点)。このうち、OHSS の発症や重症化の予防効果の検討を目的とした無作為化比較試験 16 試験の概要を以下の表に示す。なお、日本における無作為化比較試験の報告は得られなかった。

著者 発行年	対象 個々の試験の OHSS ハイリスク定義 (実施年, 国)	カベルゴリン群 [例数] 用法・用量	対照群 [例数] 薬剤名等	OHSS 発現率
Jellad S 2017 ¹⁵	OHSS 既往あり, 卵 ^c : ≥18 個, >12 mm または E2 ^a : 3000-3500 pg/mL, (2000-2014, チュニジア)	[78] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[68] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 全体 32.05% 36.76% (P>0.05) (Cb2 群では, 無投薬群に比べて重度の OHSS 発現率が低い傾向が認められた。)
Amir H 2015 ⁵	卵 ^a : >20 個, >12 mm または E2 ^a : >4000 pg/mL (NR, イスラエル)	[20] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[20] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 中 15% 50% 重 0% 10% (p = 0.04)
Shaltout A 2012 ⁹	卵 ^a : ≥20 個, >12 mm E2 ^a : >3500 pg/mL, <5000 pg/mL (2007-2010, サウジアラビア)	[100] hCG 投与から 0.25 mg/日 8 日間 (1 例が重度の悪心, 嘔吐のため投与中止)	[100] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 全体 10% 21% 中 4% 11% 重 1% 3% (P = 0.035)
Carizza C 2008 ⁶	E2 ^a : >4000 pg/mL (2005-2007, ブラジル)	[83] 採卵から 0.5 mg/日 3 週間	[80] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 全体 10.8% 18.8%
Alvarez C 2007 ⁴	卵子ドナー対象 卵: >20-30 個, >12 mm 20 個超採卵可能 (2004-2006, スペイン)	[35] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[32] PBO	Cb2 群 PBO 群 中 20.0% 43.8% 重 11.4% 18.8% (P = 0.04)
Singh S 2017 ¹⁶	卵 ^a : ≥13 個, ≥11 mm 15 個以上採卵可能 (NR, インド)	[52] 用法・用量記載なし (3 例が悪心, 頭痛のため投与中止)	[50] PBO	Cb2 群 PBO 群 軽 38.5% 40% 中 17.3% 16% 重 1.9% 2%
Seow KM 2013 ⁸	卵 ^a : ≥18 個, >11 mm または E2 ^a : >4000 pg/mL (2010-2011, 台湾)	[100] hCG 投与日の夜から 0.5 mg/日 8 日間	[100] Cb2 採卵の 1-2 時間後から 0.5 mg/日 8 日間	トリガー群 採卵群 中 7% 8% 重 1% 3%

^a 検索式 : (((TITLE-ABS-KEY (cabergoline) AND TITLE-ABS-KEY (ohss OR "ovarian hyperstimulation syndrome") AND LANGUAGE (english OR japanese)) AND NOT KEY (mice OR animal OR pcos OR "Polycystic ovary syndrome")) AND (TITLE-ABS-KEY (cabergoline W/24 study OR trial OR *ospective OR group OR enroll OR objective))

Zargar M 2011 ¹⁷	卵 ^a : ≥12 個, >12 mm または E2 ^a : >2500 pg/mL (2010-2011, イラン)	[46] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[46] Cb2 hCG 投与から 0.5 mg/2 日 8 日間	軽 中 重	QD 群 69.5% 19.5% 0%	QOD 群 41.3% 45.7% 10.9%	
Fouda UM 2016 ¹⁸	卵 ^c : >20 個, うち 90% が <14 mm E2 ^c : ≥3000 pg/mL (2013-2015, エジプ ト)	[118] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[118] GnRH 拮抗剤 + Cb2 (同 左)	中/重 中 重	Cb2 群 13.56% 10.17% 3.39%	併用群 ^d 5.08% 5.08% 0% (P = 0.025)	
Taheripanah R 2018 ¹⁹	卵 ^a : 20 個, >12mm E2 ^a : >3000 pg/mL (2015-2017, イラン)	[63] GnRHa 投与から 0.5 mg/日 7 日間	[63] Quinagolide	全体 中 重	Cb2 群 47.6% 17.5% 15.8%	Quinagolide 群 22.2% 9.5% 3.1% (P = 0.001)	
Bassiouny YA 2018 ²⁰	卵 ^b : ≥15 個 E2 ^a : ≥3500 pg/mL, (2013-2015, エジプ ト)	[100] hCG 投与から 0.25 mg/日 8 日間	[100] Coa 法 [100] Coa 法 + Cb2 (同左)	中/重 中 重	Cb2 群 3% 2% 1%	Coa 群 9% 6% 3%	併用群 2% 1% 1% (P = 0.039)
Saad AS 2017 ²¹	下記いずれかに該当 OHSS/PCO 既往あり AMH: >3.0 ng/mL 卵: >20 個 ^b , 8-12 mm 多数 ^c E2 ^a : > 3000 pg/mL また は急激な上昇 (2014-2015, エジプ ト)	[100] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[100] Diosmin	全体 重	Cb2 群 28% 13%	Diosmin 群 12% 2% (P = 0.005)	
Torabizadeh A 2013 ³	卵 ^a : 各卵巣 >20 個 選択基準: 卵巣: >10 cm E2 ^a : >2500 pg/mL (2009, イラン)	[47] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[48] HA	中/重 中 重	Cb2 群 6.4% 66.7% 33.3%	HA 群 20.8% 50% 50% (P = 0.04) 重症度別の割合:	
Tehraninejad ES 2012 ²	卵 ^a : >20-30 個, >12 mm 20 個超採卵可能 (2009-2010, イラン)	[69] 採卵日の夜から 0.5 mg/日 7 日間	[69] HA	中 重	Cb2 群 20.3% 1.4%	HA 群 47.9% 23.2% (P < 0.001) (P < 0.001)	
Ghahiri A 2015 ²²	下記いずれかに該当 OHSS 既往あり 卵 ^a : >20 個 E2 ^a : >3000 pg/mL (2012-2013, イラン)	[31] 採卵から 0.5 mg/日 7 日間	[30] HA [30] HES	軽 中 重	Cb2 群 26% 13% 3%	HA 群 56% 7% 10%	HES 群 3% 7% 0% [重度 OHSS の発現率は他 の群に比べ HA 群で有意に高 かった (Cb2 群: P = 0.033, HES 群: p < 0.001)。]
Matorras R 2013 ⁷	卵 ^a : ≥20 個, >12 mm または E2 ^a : 3000-5000 pg/mL (2008-2010, スペイ ン)	[88] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間 + HES	[94] HES	全体	Cb2 併用群 5.68%	HES 群 3.19%	

AMH: 抗ミュラー管ホルモン, Cb2: カベルゴリン, Coa: Coasting 法 (hMG 投与延期), E2: エストラ

ジオール濃度, GnRH_a: GnRH アゴニスト, HA: ヒトアルブミン, HES: ヒドロキシエチルスターチ,
NR: 記載なし, OHSS: 卵巣過剰刺激症候群, PBO: プラセボ, PCO: 多嚢胞性卵巣, QD: 1日1回, QOD:
隔日投与, 卵: 卵胞数または卵胞の直径, 軽: 軽度 OHSS, 中: 中等度 OHSS, 重: 重度 OHSS
a. トリガー投与日時点, b. 採卵日時点, c. 卵巣刺激期間中, d. GnRH アンタゴニストレスキュー法と
の併用

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

1) Tang H, Mourad S, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2016.²³

16 の無作為割り付け試験から、2091 例の OHSS の発症リスクが高い女性を対象としたシステマティックレビューが報告されている。ドーパミンアゴニストは OHSS 発症リスクの高い女性 [若年女性, 低 BMI (Body Mass Index) または PCOS 合併など] において, プラセボ/無治療と比較して中等度から重度の OHSS の発症を予防し (中等度の質のエビデンス), 新鮮胚移植が実施される場合, 妊娠のアウトカム (出生率, 臨床妊娠率および流産率) には影響しない (非常に低い~中等度の質のエビデンス)。しかし, ドーパミンアゴニストは胃腸症状のような有害事象のリスクを高める可能性がある (非常に低い質のエビデンス)。今後の研究では, 用量設定, 他の有効な治療法との比較および併用治療の検討について評価が必要となる。したがって, OHSS 予防目的のドーパミンアゴニストの臨床的位置づけについてさらに評価するために, 大規模で, 適切なデザインで, 適切な臨床評価項目 (出生率など) が設定された無作為化試験の実施が必要である。

2) Leitao VMS, Moroni RM, Seko LMD, Nastri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertility and sterility. 2014.¹⁰

7 つの無作為割り付け試験から, 858 例の生殖補助医療技術 (ART : assisted reproductive technology) を実施する女性を対象としたシステマティックレビューが報告されている。カベルゴリンは中等度から重度の OHSS の発症を抑制する。また, カベルゴリンは臨床妊娠および採卵数に, 臨床的に問題となる影響は及ぼさない。

(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) Textbook of Assisted Reproduction. 2020.²⁴

臨床試験において, 中等度および重度の OHSS 発症率はカベルゴリン投与により有意に減少し, 一方で卵巣機能, 着床および妊娠率に悪影響は及ぼさなかった。カベルゴリンは OHSS の予防において使用しやすく, 良好な有効性および安全性が期待される。提案される用量は 0.5 mg/日で, トリガーまたは採卵日から経口投与を開始する。

2) How to Prepare the Egg and Embryo to Maximize IVF Success. 2019.²⁵

8 つの無作為割り付け試験を対象としたシステマティックレビューでは, カベルゴリン投与は早期の OHSS の発症率低下と関連することが報告されている。カベルゴリンの忍容性は良好であるものの, 主要な副作用として体位性低血圧の発現の可能性については, 投与される女性への注意喚起が必要である。

3) Principles and Practice of Assisted Reproductive Technology. 2019.²⁶

OHSS の発症リスクが高い卵子ドナーを対象とした無作為割り付け試験において, カベル

ゴリン 0.5 mg/日を hCG 投与日から 8 日間投与することにより、血管透過性、血液濃縮および腹水がプラセボに比べて減少する⁴。Youssef らによるメタ・アナリシスによれば、カベルゴリン群の OHSS 発症率は統計学的に有意に減少するエビデンスが報告されている（絶対リスク：12%減少）²⁷。

<日本における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識. 2020.²⁸

カベルゴリンの OHSS 予防効果が立証され、アルブミン製剤よりも有効で経済的負担が少ないとの報告もある²。

(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>

2 項に詳細を記載した。

<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」²⁹、および「重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 案」(令和 2 年改定 厚生労働省)³⁰では、「卵巣過剰刺激症候群の発症や重症化の予防」の目的で、生殖補助医療を施行する場合に OHSS のリスクが高いと判断したら、採卵後にカベルゴリンを投与することが推奨されている。

(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

国内の不妊治療におけるカベルゴリンに関係する報告を Scopus のデータベースにより検索^bした結果、9 件の報告を得た。同様に、医中誌のデータベースにより検索^cした結果、47 件の報告を得た（2020 年 12 月 12 日時点）。これらのうち、関連する 6 件の報告について以下に概要を示す。

1) Huang H, Takai Y, Samejima K, et al. Late-onset ovarian hyperstimulation syndrome developing during ovarian stimulation in an ectopic pregnancy: a case report. Journal of medical case reports. 2020.³¹

卵巣刺激を施行中に重度の OHSS を発症し、後に子宮外妊娠と診断された症例に、OHSS の診断後、カベルゴリン 0.5 mg/日が経口投与された。

^b 検索式：(TITLE-ABS-KEY (cabergoline) AND TITLE-ABS-KEY (case OR randomized OR controlled OR study OR trial) AND AFFIL (japan))) AND ((TITLE-ABS-KEY (infertil* OR art OR ivf OR ohss) OR TITLE-ABS-KEY (ovarian W/5 hyperstimulation OR stimulation) OR TITLE-ABS-KEY (ovulation W/16 induction OR suppression OR trigger))) AND NOT (TITLE-ABS-KEY (fertility-sparing W/3 treatment OR therap*))

^c 検索式：(Cabergline or カバサール or カベルゴリン) and (不妊症 or 不妊 or 卵巣過剰刺激症候群 or OHSS) and (pt=会議録除く ck=ヒト))

2) Hashimoto H, Miyachi H, Kataoka K, et al. Case of fertility treatment-induced Stevens-Johnson syndrome with a severe ocular complication. The Journal of dermatology. 2019.³²

不妊治療のためにカベルゴリン [隔週で経口投与 (用量の記載は無し)], メドロキシプロゲステロン酢酸エステル, クロミフェン, hCG (静脈内投与) を投与中にスティーヴンス・ジョンソン症候群を発症した症例を報告する。

3) Inoue T, Hashimoto S, Iwahata H, et al. Cabergoline administration prevents development of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome and it contributes to reduction in ovarian volume. Reproductive Medicine and Biology. 2015.³³

187 例の体外受精における排卵誘発のために調節卵巣刺激法のロング法またはフレキシブル GnRH アンタゴニスト法を実施した女性を対象に, カベルゴリンによる採卵後の OHSS 予防効果を検討した。61 例の介入群にはカベルゴリン 0.5 mg/日を 3 回 (採卵後当日, 2 日後, および 4 日後) 経口投与した。非介入群に比してカベルゴリン群は, 中等度から重度の OHSS の発症率が低かった (9.8% vs. 23.0%, $p = 0.03$)。

4) Morimoto Y. Ovarian Stimulation for PCO Patients and Management of OHSS. In: Allahbadia GN, Morimoto Y, editors. Ovarian Stimulation Protocols. New Delhi: Springer India; 2016.³⁴

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) を有する患者に卵巣刺激を行う場合, 重症な OHSS 発症予防のため hCG 開始日よりカベルゴリン (0.5 mg/日) を 7~8 日間経口投与することの有効性が示唆されている。

5) 梅澤 奈穂, 尹 純奈, 常弘 あずさ, 他. 当科で管理した卵巣過剰刺激症候群の 3 症例. 産婦人科の進歩. 2019.³⁵

異なる経過・妊娠転機をたどった不妊治療に伴い発症した OHSS 3 症例を経験した。いずれの症例でも, PCOS を合併しており, カベルゴリン (0.5 mg/日) が経口投与された。

6) 三宅 達也, 筒井 建紀, 正木 秀武, 他. ART 治療における卵巣過剰刺激症候群に対する Cabergoline の予防効果の検討. 産婦人科の進歩. 2015.³⁶

カベルゴリンによる OHSS の予防効果について後方視的に検討した。2010 年 1 月から 2013 年 12 月までに施行した ART 治療のうち, 調節卵巣刺激時に OHSS の発症が予想された 8 症例を対象とした。採卵翌日よりカベルゴリン 0.5 mg/日を 7 日間投与した。OHSS 発症例は軽症 5 症例のみであり, 中等度以上の OHSS 発症の予防が可能であった。カベルゴリンは中等度以上の OHSS 発症予防に有用となる可能性が示唆された。

(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 >

OHSS は, 主にゴナドトロピン療法後に卵巣の嚢胞性腫大を来し, 全身の毛細血管透過性亢進により血漿成分がサードスペースへ漏出し, 循環血液量減少, 血液濃縮, 胸・腹水貯

留が生じた状態である²⁹。日本産科婦人科学会が行った ART 登録施設を対象とした調査によると、排卵誘発周期あたりの OHSS の発生頻度は重症が 0.8%~1.5%，危機的な最重症型が 10 万あたり 0.6~1.2 であった。重症化した場合には肝障害，血栓症，腎障害，呼吸不全などを引き起こし，非常に少数例であるが死に至ることもある。OHSS が発症した場合，根本的な治療法が現在のところ存在しないため，OHSS の発症を可能な限り予防し，発症した場合にはその重症化を回避する必要がある。

2 項に記したように，国内および海外の主要 6 か国において要望された効能・効果では承認はされていないものの，国内および複数の海外ガイドラインにおいては，OHSS 発症のリスク因子がある症例ではカベルゴリンの投与が推奨されている。

要望内容に対する本剤の有効性・安全性を示す根拠として，3 項 (1) に記した無作為化比較試験の中で，要望された用法・用量と同様の投与方法で実施された臨床試験は 16 試験のうち 12 試験であった^{2,3,4,5,7,8,15,17,18,19,21,22}。残り 4 試験のうち 2 試験ではカベルゴリンを 1 日 0.25 mg で投与し^{9,20}，用法・用量の記載なし¹⁶，1 日 0.5 mg を 3 週間投与⁶がそれぞれ 1 試験ずつ報告されている。また，8 試験を基に実施されたメタ・アナリシス (のべ 1022 人を対象，このうちカベルゴリンを使用しているのは 5 試験^{4,5,15}) では，非介入群と比較してドーパミンアゴニスト群は OHSS 発症率が低く (オッズ比 0.27，95%信頼区間 0.19-0.39; 中等度のエビデンス)，アルブミン群とカベルゴリン群を比較した 3 試験^{2,3,22} を基に実施されたメタ・アナリシス (のべ 296 人を対象) でも，カベルゴリン群で OHSS 発症率が低かった (オッズ比 0.21，95%信頼区間 0.12-0.38)²³。また，出生率，臨床妊娠率，流産率について，ドーパミンアゴニスト投与は影響しないことが報告されている (非常に低いまたは中等度のエビデンス)。

本メタ・アナリシスの報告によると，非介入群と比較してドーパミンアゴニスト群で有害事象の発現率が高い傾向が認められた (オッズ比 4.54，95%信頼区間 1.49-13.84 ; 264 例 ; 2 試験⁴ ; 非常に低いエビデンス)。この 2 試験のうち，ドーパミンアゴニストとしてカベルゴリンを用いた Alvarez らの報告では，有害事象はカベルゴリン群で 41 例中 8 例，非介入群で 41 例中 4 例であり，重大な安全性上の懸念は示されていない⁴。ヒドロキシエチルスターチ (HES) やアルブミンとドーパミンアゴニストを併用投与した検討においても，ドーパミンアゴニスト群で有害事象の発現率が高い傾向が認められた (オッズ比 3.03，95%信頼区間 0.12-75.28 ; 366 例 ; 2 試験^{6,9})。このうちアルブミンと併用した Carizza らの報告では，カベルゴリン群および対照群のいずれにおいても有害事象は報告されておらず⁶，HES と併用した Shaltout らの報告では，有害事象はカベルゴリン群でのみ 100 例中 1 例に認められ，対照群の 100 例では認められなかった⁹。3 項 (1) にも記載したように，Shaltout らの報告では，カベルゴリン群の 1 例が重度の悪心，嘔吐のため投与を中止している。

上述した 2016 年の Tang らによるコクランレビューに記載されているように，メタ・アナリシスに用いられた臨床試験の無作為割り付けや盲検性維持の詳細な手順が明確ではないことと観察されたイベント数が非常に少ないことから，比較が不適切な点もあり，得られたエビデンスレベルは低く，用量設定根拠，他の治療との併用の妥当性，既存治療との有効性および安全性の比較についてさらなる検討が必要と指摘されている²³。一方で，

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) のガイドラインでは“hCG トリガーよりドーパミンアゴニストを数日間投与することで OHSS 発生率を減少させる十分なエビデンスがある (Grade A)”と記載されている¹。以上から、要望された効能・効果について、一定の有効性を支持する臨床試験成績は既に得られており、既承認の使用範囲で得られている本剤の安全性プロファイルと異なる安全性上の懸念は報告されていない。

< 要望用法・用量について >

2 項に記したように、国内外のガイドラインに OHSS の発症抑制を目的としたカベルゴリンの推奨される用法・用量は記載されていないものの、3 項 (1) に記したように、報告されている無作為化比較試験において、要望された用法・用量と同様に 1 日 0.5 mg を hCG または GnRH アゴニスト投与開始日または採卵後から 7~8 日間経口投与する方法が 16 試験のうち 12 試験と最も多く採用されている^{2,3,4,5,7,8,15,17,18,19,21,22}。

本剤の国内添付文書³⁷の「用法及び用量に関連する使用上の注意」で、「本剤投与は、少量から開始し、消化器症状（悪心、嘔吐等）、血圧等の観察を十分に行い、慎重に維持量まで増量すること。」と規定している。また、既承認のパーキンソン病、乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害および高プロラクチン血性下垂体腺腫の効能・効果の用法・用量は 1 日あたり 0.25 mg の開始用量を設定している。

要望された用法・用量では開始用量の 0.25 mg/日は設定されていないものの、カバサールの市販後調査の成績より初回投与量が 0.25 mg/日を超えても副作用発現率が高くなることはなく、特異的な副作用の発現は認められないことが示されている。

また、3 項 (1) および (5) に記したように、要望された用法・用量でカベルゴリンを使用した国内の臨床試験成績および使用実態の情報は限られており、これ以上詳細な使用頻度や副作用の発現率に関する情報は得られていないものの、要望された効能・効果で国内においてカベルゴリンを使用した際の新たな安全性上の懸念は報告されていない。

また、審査報告書（2003 年 2 月 13 日）のへ項 (6) に記載されているように、本剤の薬物動態に国内外で大きな差はないことが説明されている。

以上、これまでに得られた情報から、要望された用法・用量について、既承認の使用範囲で得られている本剤の安全性プロファイルと異なる安全性上の懸念は報告されていない。

< 臨床的位置づけについて >

2 項および 3 項 (1) ~ (4) に説明したように、エビデンスレベルは高くはないものの²³、これまでに報告されている無作為化比較試験の臨床成績に基づき、国内外のガイドラインおよび教科書等で、OHSS 発症のリスク因子がある症例でカベルゴリンの投与は OHSS の発症率を低下させ、出生率、臨床妊娠率、多胎妊娠率、流産率には影響しないことが記されている。

今後、本剤の公知申請を進めるにあたり、作成中の生殖医療ガイドラインを参考に、以下の点について検討が必要と考えられる。

1) カベルゴリンの投与が適切と判断される OHSS のハイリスク集団の定義について

作成中の生殖医療ガイドラインにおいて OHSS 発症予防にはリスク因子を認識することが大切であることが指摘されている (CQ15, Grade A)。ASRM のガイドラインでは, PCOS, 血中 Anti-Müllerian hormone 値 (>3.4 ng/mL), 血中 Estradiol (E2) 値 (>3,500 pg/mL), 卵状卵胞数 (≥24 個), 回収卵子数 (>24 個) が OHSS ハイリスクと規定されており¹, 作成中の生殖医療ガイドラインは ASRM の基準を参照している。以上より, 添付文書で ASRM ガイドラインの基準を参考にして OHSS のハイリスク集団にのみ使用するよう注意喚起する必要があると考える。

2) 必要な安全性確保の手段について

先述の通り, 本剤の現行の国内添付文書³⁷とは異なり, 要望された用法・用量では開始用量の 0.25 mg/日が設定されていないため, 特に投与開始直後の消化器症状および血圧低下に対する十分な安全性確保の手段を講じる必要がある。

本剤の国内添付文書³⁷の 7 項, 8 項および 9 項には以下の記載はあるが, 低血圧患者には慎重に投与し, 特に投与開始直後の副作用に注意して観察を十分に行うよう添付文書等で注意喚起し, 安全性を確保する必要があると考える。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与は, 少量から開始し, 消化器症状 (悪心, 嘔吐等), 血圧等の観察を十分に行い, 慎重に維持量まで増量すること。

8. 重要な基本的注意

8.3 前兆のない突発的睡眠, 傾眠, 起立性低血圧がみられることがあるので, 自動車の運転, 機械の操作, 高所作業等危険を伴う作業には従事させないように注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.5 低血圧症の患者

血圧低下がみられることがある。

また, 乳汁漏出症, 高プロラクチン血性排卵障害および高プロラクチン血性下垂体腺腫 (外科的処置を必要としない場合に限る) では, 血圧低下等の副作用が発現した場合に安静状態が保てることを考慮して就寝前経口投与としていることから, 要望された用法・用量においても同様の検討が必要と考える。

加えて, 先述の通り OHSS 発症リスクを適切に評価してから本剤の適応を判断する必要があることから, 生殖医療について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始する必要があることについて, 添付文書等で注意喚起が必要と考える。

以上のことから, hCG トリガーよりドーパミンアゴニストを数日間投与することで OHSS 発生率を減少させるエビデンスがあり¹, このような有効性を示した報告において安全性についての懸念は示されていない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

なし

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 Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipour A, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(3):259-64.
- 3 Torabizadeh A, Vahidroodsari F, Ghorbanpour Z. Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. *Iran J Reprod Med* 2013;11(10):837-42.
- 4 Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):2931-7.
- 5 Amir H, Yaniv D, Hasson J, et al. Cabergoline for reducing ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology treatment cycles. A prospective randomized controlled trial. *J Reprod Med* 2015;60(1-2):48-54.
- 6 Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008;17(6):751-5.
- 7 Matorras R, Andrés M, Mendoza R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(2):439-43.
- 8 Seow KM, Lin YH, Bai CH, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2013;26(6):562-8.

- 9 Shaltout A, Shohyab A, Youssef MA. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):254-8.
- 10 Leitao VM, Moroni RM, Seko LMD, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014;101(3):664-75.
- 11 ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020:1-13.
- 12 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome (Green-top Guideline No.5) February 2016. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_5_ohss.pdf. Accessed: 18 Dec 2020.
- 13 Tan BK, Mathur R. Management of ovarian hyperstimulation syndrome guidelines. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16(3):160-1.
- 14 Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(11):1024-33.
- 15 Jellad S, Haj Hassine A, Basly M, et al. Vascular endothelial growth factor antagonist reduces the early onset and the severity of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(1):87-91.
- 16 Singh S, Singh S, Raman AK, et al. Efficacy of cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Int J Infertil Fetal Med* 2017;8(2):54-60.
- 17 Zargar M, Nikbakht R, Pourmatroud E, et al. Comparison of the clinical efficacy of two different cabergoline regimens on prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Res J Obstet Gynecol* 2011;4(2):51-8.
- 18 Fouda UM, Sayed AM, Elshaer HS, et al. GnRH antagonist rescue protocol combined with cabergoline versus cabergoline alone in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized controlled trial. *J Ovarian Res* 2016;9(1):29.
- 19 Taheripanah R, Vasef M, Zamaniyan M, et al. Comparison of cabergoline and quinagolide in prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome among patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Int J Fertil Steril* 2018;12(1):1-5.

- 20 Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, et al. Randomized trial of combined cabergoline and coasting in preventing ovarian hyperstimulation syndrome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;140(2):217-22.
- 21 Saad AS, Mohamed KAA. Diosmin versus cabergoline for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Middle East Fertil Soc J* 2017;22(3):206-10.
- 22 Ghahiri A, Mogharehabet N, Movahedi M, et al. Evaluation of intravenous hydroxyethyl starch, intravenous albumin 20%, and oral cabergoline for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing ovulation induction. *J Res Med Sci* 2015;20(7):692-6.
- 23 Tang H, Mourad S, Zhai SD, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):CD008605.
- 24 Allahbadia GN, Ata B, Lindheim SR, et al. *Textbook of assisted reproduction*. Singapore: Springer; 2020.
- 25 Kovacs G, Rutherford A, Gardner DK. *How to prepare the egg and embryo to maximize IVF success*. Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
- 26 Rao KA, Krishna D. *Principles and practice of assisted reproductive technology*. 2nd ed. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019.
- 27 Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16(5):459-66.
- 28 日本生殖医学会. 生殖医療の必修知識 2020. 東京: 杏林舎; 2020.
- 29 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 東京: 日本産科婦人科学会; 2020.
- 30 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 令和 3 年 4 月改定. Available from: <https://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm2104023.pdf>. Accessed: 27 Jul 2021.
- 31 Huang H, Takai Y, Samejima K, et al. Late-onset ovarian hyperstimulation syndrome developing during ovarian stimulation in an ectopic pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2020;14(1):110.

- 32 Hashimoto H, Miyachi H, Kataoka K, et al. Case of fertility treatment-induced Stevens-Johnson syndrome with a severe ocular complication. *J Dermatol* 2019;46(11):1042-5.
- 33 Inoue T, Hashimoto S, Iwahata H, et al. Cabergoline administration prevents development of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome and it contributes to reduction in ovarian volume. *Reprod Med Biol* 2015;14(2):79-84.
- 34 Morimoto Y. Ovarian Stimulation for PCO Patients and Management of OHSS. In: Allahbadia GN, Morimoto Y, editors. *Ovarian Stimulation Protocols*. New Delhi: Springer India; 2016. p. 103-11.
- 35 梅澤 奈穂, 尹 純奈, 常弘 あずさ, 他. 当科で管理した卵巣過剰刺激症候群の3症例. *産婦人科の進歩* 2019;71(1):30-6.
- 36 三宅 達也, 筒井 建紀, 正木 秀武, 他. ART治療における卵巣過剰刺激症候群に対する Cabergoline の予防効果の検討. *産婦人科の進歩* 2015;67(3):270-5.
- 37 カベルゴリン添付文書 (2021年4月28日) . Available from:
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_1169011F1028_5_02. Accessed: 10 May 2021.