

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
 公知申請への該当性に係る報告書（案）  
 メトホルミン塩酸塩  
 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

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メトホルミン塩酸塩	
	販売名：メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg	
	会社名：大日本住友製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	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	最初の 2 週間は 500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら 1000～1500 mg/日まで増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、採卵までに中止すること。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	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。
備考		

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

## (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）は、WHO グループ II に分類される排卵障害であり、不妊症の原因の一つとなり得る。不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間<sup>注1)</sup>、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合であり<sup>1)</sup>、挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼすことを踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

注1) 一定期間は1年というのが一般的であるが、妊娠のために医学的介入が必要な場合はその期間を問わないとされている<sup>1)</sup>。

## (2) 医療上の有用性についての該当性

メトホルミン塩酸塩（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容について承認

されていないが、国際的なガイドラインにおいて、PCOS 患者での生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「COS」）への本薬の併用投与が推奨されている<sup>2)</sup>。

また、生殖医療の必修知識 2020<sup>3)</sup>では、ART における COS 法の一つとして本薬を用いる方法が記載されている。加えて、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ327<sup>4)</sup>において、ART を施行する場合に卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）のリスクが高いと判断した場合の解説中に、本薬の併用が OHSS の発症率を有意に下げた報告が紹介されている。

以上を踏まえ、「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。

### 3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	承認はない（2021 年 12 月現在）。
2) 英国：Glucophage（Merck Serono Ltd） <sup>5)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）。
3) 独国：Glucophage（Merck Serono GmbH） <sup>6)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）。
4) 仏国：Glucophage（Merck Santé S.A.S.） <sup>7)</sup>	

効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）。
5）加国：Glucophage（Sanofi in Canada） <sup>8)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）。
6）豪州：Glucophage（Alphapharm Pty Ltd） <sup>9)</sup>	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）。

## （2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1）米国	
ガイドライン名	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. (Fertil Steril 2016; 106: 1634-47) <sup>10)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<ul style="list-style-type: none"> <li>本薬はPCOSにおけるOHSSリスクを減少させる。</li> </ul>
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<ul style="list-style-type: none"> <li>体外受精（以下、「IVF」）を行うPCOS患者において、卵巣刺激時に本薬500mgを1日3回又は850mgを1日2回を投与した結果、OHSSの発現割合が低下することが示された。</li> </ul>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hum Reprod 2006; 21: 1416-25<sup>11)</sup></li> <li>Fertil Steril 2011; 96: 1384-90<sup>12)</sup></li> <li>J Obstet Gynaecol 2009; 29: 651-5<sup>13)</sup></li> <li>BJOG 2013; 120: 267-76<sup>14)</sup></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Int J Gynaecol Obstet 2015; 131: 111-6<sup>15)</sup></li> </ul>												
備考													
2) 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													
3) 独国													
ガイドライン名	zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015. <sup>16)</sup>												
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> <li>OHSS のリスクを軽減するために生殖補助医療の際には本薬の追加投与を検討する。</li> </ul>												
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<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 を考慮した場合の本薬の用量は、表 1 のとおりである。</p> <p style="text-align: center;">表 BMI 別の本薬の用法・用量</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>BMI</th> <th>用量</th> <th>投与回数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMI&lt;25 kg/m<sup>2</sup></td> <td>500 mg</td> <td>1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>25 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></td> <td>850 mg</td> <td>1 日 2 回</td> </tr> <tr> <td>30 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI</td> <td>1000 mg</td> <td>1 日 2 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>妊娠を確認した場合、本薬は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群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	用量	投与回数	BMI<25 kg/m <sup>2</sup>	500 mg	1 日 2 回	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	850 mg	1 日 2 回	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI	1000 mg	1 日 2 回
BMI	用量	投与回数											
BMI<25 kg/m <sup>2</sup>	500 mg	1 日 2 回											
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	850 mg	1 日 2 回											
30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI	1000 mg	1 日 2 回											
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>BJOG 2013; 120: 267-76<sup>14)</sup></li> <li>Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105.<sup>17)</sup></li> </ul>												
備考													
4) 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	
5) 加国	
ガイドライン名	The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome <sup>18)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	OHSS の発現割合を低下させる可能性があるため、IVF を行う PCOS 患者では、本薬の追加を検討すべきである。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬は 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、本薬 500 mg 就寝前の低用量で開始し、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。本薬は採卵まで継続する必要がある。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hum Reprod 2006; 21: 1387-99<sup>19)</sup></li> <li>▪ Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD006105<sup>20)</sup></li> </ul>
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. <sup>21)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	GnRH アゴニスト法での IVF 又は卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」) を施行予定の PCOS 患者では、臨床妊娠率を改善し、OHSS 発症リスクを低下させるために、卵胞刺激ホルモン (以下、FSH) による卵巣刺激前又は卵巣刺激中に本薬を併用できる。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>IVF 又は ICSI を施行予定の PCOS 患者に、本薬併用下で 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"> <li>▪ 本薬は GnRH アゴニスト治療開始時に開始する。</li> <li>▪ 本薬は 1000～2550 mg/day で使用する。</li> <li>▪ 本薬は妊娠検査又は月経時には中止する (本薬投与が必要な場合を除く)。</li> <li>▪ 本薬の副作用</li> </ul>
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hum Reprod 2006; 21: 1387-99<sup>19)</sup></li> <li>▪ Int J Gynaecol Obstet 2015; 131: 111-6<sup>22)</sup></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD006105<sup>17)</sup></li> <li>• Hum Reprod 2011; 26:2045-53<sup>23)</sup></li> <li>• Hum Reprod 2004; 19: 1315-22<sup>24)</sup></li> <li>• Fertil Steril 2011; 96: 1384-90<sup>12)</sup></li> <li>• Hum Reprod 2006; 21: 1416-25<sup>11)</sup></li> <li>• Gynecol Endocrinol 2003; 17: 207-14<sup>25)</sup></li> <li>• Fertil Steril 2005; 84: 798-801<sup>26)</sup></li> </ul>
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

#### 5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. (Hum Reprod 2006; 21: 1416-25) <sup>11)</sup>

IVF/ICSI を実施予定の 20～39 歳の PCOS 患者を対象に、GnRH アゴニストロング法に本薬を併用したときの有効性及び安全性を検討する目的で二重盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 52 周期、プラセボ群 49 周期）。

GnRH アゴニスト投与による下垂体脱感作の初日から採卵日まで、本薬 1 回 850 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与することとされた。子宮内膜厚が 3 mm 未満であることを確認した後に r-hFSH 100 単位/日で投与開始し、r-hFSH 投与開始 7 日目に 13 mm 超の卵胞が確認されなかった場合、BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 未満<sup>注2)</sup> の患者では r-hFSH を 150 単位/日に増量し、30 kg/m<sup>2</sup> 超<sup>注2)</sup> の患者では 200 単位/日に増量することとされた。r-hFSH 投与開始 11 日目で主席卵胞が 15 mm を超えていない場合は r-hFSH を 100 単位/日を追加し、r-hFSH 投与開始 14 日目までに 17 mm 以上の卵胞が 3 つ以上になった場合はヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）10000 単位を投与し、17 mm の卵胞が 2 個未満の場合は、r-hFSH 投与開始 14 日目までに治療を中止することとされた。

有効性について、主要評価項目である受精改善率（1 周期あたりに採取した卵母細胞数に占める 2 つの前核期の胚を持つ正常な受精卵の数の割合）（平均値±標準偏差）は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、52.9±21.8%及び 54.9±19.1%であった。臨床妊娠率は 38.5%及び 16.3%、生産率は 32.7%及び 12.2%であった。

安全性について、副作用の発現割合は 45.1%及び 8.2%であり、OHSS の発現割合は、それぞれ 3.8%及び 20.4%であった。

注 2) 文献の記載どおり。

2) 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)<sup>12)</sup>

OHSS のリスクが高い、又は過去の IVF において中等度から重度の OHSS のために治療を中止したことがある 35 歳以下の IVF 実施予定の PCOS 患者を対象に、COS 時の OHSS に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化比較試験が実施された (本薬群 60 例、プラセボ群 60 例)。

本薬 1 回 500 mg 又はプラセボの 1 日 3 回投与を GnRH アゴニストと同日に開始し、最終的な卵胞成熟まで継続することとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を確認した後、ゴナドトロピン (過去用いたものと同じもの) を 150 単位/日で投与開始し、5 日間投与後にステップダウンプロトコルに従い投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である OHSS の発現割合は、本薬群及びプラセボ群 (以下、同順) で、それぞれ 8.3% (5/60 例) 及び 30.0% (18/60 例) であった。OHSS の重症度別の発現割合は表 2 のとおりであった。

表 2 重症度別の OHSS の発現割合

	本薬群 (60 例)	プラセボ群 (60 例)
軽度	5.0 (3)	18.3 (11)
中等度	3.3 (2)	10.0 (6)
重度	0 (0)	1.7 (1)

% (例数)

また、採卵数 (平均値) は 9.5 個及び 10.0 個、臨床妊娠率は 43.3% (26/60 例) 及び 40.0% (24/60 例)、妊娠継続率は 35.0% (21/60 例) 及び 31.7% (19/60 例)、生産率は 48.3% (29/60 例) 及び 45.0% (27/60 例) であった。

安全性について、中止例での有害事象の発現は認められなかった。消化器症状の有害事象の発現割合は 25.0% (15/60 例) 及び 5.0% (3/60 例) であった。

3) Metformin in the treatment of clomiphene citrateresistant women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilisation treatment: A randomised controlled trial. (J Obstet Gynaecol 2009; 29: 651-5)<sup>13)</sup> (企業 4)

IVF 実施予定の CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、GnRH アゴニストロング法と本薬の併用の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 34 例、プラセボ群 32 例）。

本薬 1 回 850 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与を IVF 開始 1 カ月前に開始し、妊娠検査日まで投与することとされた。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作の確認後、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）を 150 単位/日より投与を開始し、卵巣反応に応じて投与量を増減することとされた。少なくとも 3 個の卵胞径が平均 17 mm に達した時点で、hCG 10000 単位を投与し、36 時間後に採卵することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、採卵数は  $14.2 \pm 3.1$  個及び  $17.1 \pm 4.1$  個、妊娠率は 44.1%（15/34 例）及び 28.1%（9/32 例）であった。

安全性について、OHSS の発現割合は 0%（0/34 例）及び 9.3%（3/32 例）であった。また、本薬群の生児に致死的な異常は認められなかった。

4) 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: 2045-53)<sup>23)</sup>

IVF/ICSI を実施予定の 38 歳未満、BMI  $28 \text{ kg/m}^2$  未満の PCOS 患者を対象に、COS に本薬を併用したときの有効性及び安全性を検討する目的で二重盲検無作為化比較試験が実施された（本薬群 74 例、プラセボ群 76 例）。無作為化後に同意を撤回した 1 例を除く 149 例（本薬群 74 例、プラセボ群 75 例）が解析対象とされた。

COS の 12 週間以上前から、本薬 500 mg/日又はプラセボの投与を開始し、2 週間で本薬 2000 mg/日に増量し、妊娠検査日まで投与を継続することとされた。消化器症状の発生を抑制するため、食事と一緒に服用し、消化器症状が発生した場合は減量できる規定とされ、妊娠検査日まで継続することとされた。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を確認した後、r-hFSH を 112.5 単位/日で投与開始することとされた。r-hFSH の投与量は超音波検査の結果に基づき調整することとされた。少なくとも 1 つの卵胞径が 17 mm 超になった時点で最終的な卵胞成熟を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である臨床妊娠率は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で 50.0%（37/74 例）及び 33.3%（25/75 例）であった。生産率は 48.6%（36/74 例）及び 32.0%（24/75 例）であった。また、IVF/ICSI が施行された患者<sup>注 3)</sup>における臨床妊娠率は 39.3%（22/56 例）及び 30.4%（17/56 例）、生産率は 37.5%（21/56 例）及び 28.6%（16/56 例）であった。

安全性について、有害事象の発現件数は 135 件及び 61 件であった。そのうち、中等度又は重症の有害事象の発現件数は 49 件及び 13 件であり、重篤な有害事象の発現例数は 2 例（腎結石 1 例、妊娠検査偽陰性 1 例）及び 0 例であった。



副作用の発現件数は 76 件及び 16 件で、主な副作用として悪心（21 例及び 4 例）及び軽度の頭痛（15 例及び 9 例）が報告された。また、消化器症状の発現割合は 41%（30/74 例）及び 12%（9/75 例）であり、その内訳は、本薬群において悪心 21 例、嘔吐 4 例、下痢/軟便 9 例及び腹痛/腹部不快感 10 例、プラセボ群において悪心 4 例、嘔吐 1 例、下痢/軟便 2 例及び腹痛/腹部不快感 6 例であった。副作用による試験中止例数は 2 例及び 3 例であった。

OHSS の発現例数（うち入院を要した症例数）は 5 例（2 例）及び 5 例（3 例）であった。また、OHSS の恐れのための hCG 投与中止例数は 0 例及び 1 例、OHSS の恐れのための胚移植中止例数は 1 例及び 2 例であった。

注 3) r-hFSH 投与前に自然妊娠した 23 例（15 例及び 8 例）を除き、r-hFSH が投与され、IVF/ICSI が施行された。

5) Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. (Hum Reprod 2004; 19: 1315-22) <sup>24)</sup>

IVF/ICSI を予定している PCOS 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験を実施した（本薬群 37 例、プラセボ群 36 例）。なお、無作為化された症例のうち、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で脱落した 6 例及び 4 例（本薬又はプラセボ投与前の脱落：2 例及び 2 例、r-hFSH 投与前の自然妊娠：4 例及び 2 例）を除く 31 例及び 32 例が解析対象とされた。

本薬 1 回 1000 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与し（最初の 2 週間で徐々に 2000 mg/日まで増量し）、hCG 投与まで少なくとも 16 週間投与することとされた。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を確認した後、非肥満女性（BMI < 28 kg/m<sup>2</sup>）では r-hFSH 100 単位/日、肥満女性（BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>）では r-hFSH 150 単位/日で投与を開始し、10 日目以降は卵巣反応に応じて r-hFSH の投与量を調整することとされた。hCG 5000 単位投与の 34~36 時間後に採卵し、最大 2 個の胚を移植することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、生化学的妊娠率は 58%及び 47%、臨床妊娠率は 48%及び 44%、生産率は 39%及び 34%であった。

安全性について、軽度の胃腸障害が 20 例及び 5 例で認められ、そのうち本薬群の 5 例において本薬の用量を 2000 mg/日から 1500 mg/日に減量した。なお、副作用により試験を中止した症例はいなかった。OHSS は 1 例及び 4 例で認められた。

<国内における臨床試験等>

なし

<催奇形性に関する海外報告>

1) Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis. (Reprod Toxicol 2019; 88; 149) <sup>27)</sup>

PCOS 患者又は 2 型糖尿病患者を対象に、妊娠初期の本薬の投与による児の先天異常の発現割合を報告した比較対照試験のメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ・ PCOS 患者を対象とした臨床試験における対照に対する本薬の大奇形の割合の点推定値のオッズ比（以下、「OR」）は 1.34 [0.78, 2.33] であり、2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験における大奇形の割合の点推定値の OR は 1.78 [0.63, 5.01] であった。

2) In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. (Reprod Toxicol 2018; 80; 85-91) <sup>28)</sup>

妊娠初期に本薬の曝露を受けた妊婦を対象に、本薬の投与目的が糖尿病であった集団（119 例）は妊娠初期にインスリンが投与された集団（93 例）と、本薬の投与目的が PCOS だった集団（51 例）は催奇形性のある薬剤に曝露されていない妊婦（530 例）とそれぞれ比較して、本薬による児の大奇形のリスクを評価する前向き観察研究が実施された。

大奇形<sup>注4)</sup>の発現割合は、本薬の曝露を受けた糖尿病集団及びインスリン投与集団でそれぞれ 1.1% (1/90 例) 及び 2.5% (2/80 例)、本薬の曝露を受けた PCOS 集団及び催奇形性を有する薬剤の曝露を受けていない集団でそれぞれ 4.4% (2/45 例) 及び 1.7% (9/519 例) であった。

注 4) 遺伝学的異常又は自然消失した心血管系異常は除外された。

3) Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. (Reprod Toxicol 2018; 81: 79-83) <sup>29)</sup>

妊娠初期に本薬の曝露を受けた妊婦を対象に、本薬による児の大奇形及び自然流産のリスクを評価することを目的に前向き観察研究が実施された。

大奇形の発現割合は本薬曝露集団及び本薬非曝露集団<sup>注5)</sup>（以下、同順）でそれぞれ 3.5% (11/315 例) 及び 4.2% (38/913 例) であり、遺伝学的異常の発現割合は 0.6% (2/314 例) 及び 0.7% (6/914 例) であった。

注 5) BMI 及びデータベース登録時の年齢が一致している本薬非曝露例のデータ。

4) Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. (Fertil Steril 2006; 86; 658-63) <sup>30)</sup>

PCOS 患者又は糖尿病患者を対象に、妊娠初期に本薬の曝露を受けた場合の児の先天異常の発現割合を報告したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ・ PCOS 患者及び糖尿病患者を対象とした臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果、対照に対する本薬の大奇形の割合の OR [95%CI] は 0.50 [0.15, 1.60] であった。
- ・ PCOS 患者のみを対象とした観察研究における奇形の割合は対照及び本薬でそれぞれ約 7.2%及び 1.7%だった。

#### <生殖発生毒性試験>

##### 1) 生殖発生毒性試験 (「メトグルコ錠 250 mg」 初回承認申請時添付資料) <sup>31)</sup>

受胎能及び一般生殖能試験として、雌ラットに本薬 0、120、300 及び 600 mg/kg/日を交配 2 週間前から剖検まで反復経口投与した結果、黄体数及び着床数に影響はなく、自然分娩した雌ラットにおいては、妊娠期間、出産率及び着床痕数にも影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験として、雌ラットに本薬 0、120、300 及び 600 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日目まで反復経口投与した結果、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、死亡胎児数、体重、頭殿長及び性比のいずれにも影響は認められなかった。また、雌ウサギに本薬 0、50、100 及び 140 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで反復経口投与した結果、胚・胎児への影響は認められなかった。

##### 2) Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats (Compt Rend 1961; 253, 321-3) <sup>32)</sup>

雌ラットに本薬 500 及び 1000 mg/kg を妊娠 1 日目から 12 日目まで反復経口投与した結果、胎仔の死亡及び奇形の発生割合は対照群と比較して高値であった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

##### 1) Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. (Cochrane Database Syst Rev 2020; 12: CD006105) <sup>33)</sup>

IVF/ICSI を施行予定の PCOS 患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した無作為化比較試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- ・ 本薬の投与量は 1000~2550 mg/日であった。
- ・ プラセボ又は無治療に対する本薬の OHSS 発現割合、生産率 (ロング法による)、生産率 (ショート法による)、妊娠率 (ロング法による)、妊娠率 (ショート法による)、流産率及び副作用の発現割合のリスク比 [95% CI] は、0.46 [0.29, 0.72]、1.30 [0.94, 1.79]、0.48 [0.29, 0.79]、1.32 [1.08, 1.63]、1.38 [0.21, 9.14]、0.86 [0.56, 1.32] 及び 3.35 [2.34, 4.79] であり、採卵数の平均値差 [95%CI] は 0.03 [-1.42, 1.48] であった。

##### 2) 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) <sup>15)</sup>

IVF/ICSI を施行予定の PCOS 患者を対象に本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- ・ 本薬の投与量は 500～2550 mg/日であった。
- ・ プラセボと比較した本薬の OHSS 発現割合、妊娠率、生産率及び流産率の OR [95%CI] は、0.44 [0.26, 0.77]、1.11 [0.92, 1.33]、1.12 [0.92, 1.36] 及び 1.00 [0.60, 1.67] であった。

3) 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: 267-76) <sup>14)</sup>

IVF/ICSI を施行予定の PCOS 患者を対象に本薬を投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験に基づくメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- ・ 本薬の投与量は 1000～2550 mg/日であった。
- ・ プラセボ又は無治療と比較した本薬の OHSS 発現割合、妊娠率、生産率、流産率及び着床率の OR [95%CI] は、0.27 [0.16, 0.46]、1.20 [0.90, 1.61]、1.69 [0.85, 3.34]、0.50 [0.30, 0.83] 及び 1.42 [1.24, 2.75] であった。
- ・ プラセボ又は無治療と比較した本薬の採卵数の加重平均値の差 [95%CI] は -1.11 [-1.86, -0.36] であった。

### (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.<sup>33)</sup>

- ・ 本薬は、肝臓でのグルコース産生の低下、グルコース吸収の減少、及び骨格筋へのグルコース取込みの増加により、全体的なインスリン必要量を低下させることで PCOS における代償性の高インスリン血症と高アンドロゲン血症の悪循環を断ち切ることにより、代謝及び生殖に関する結果を改善する可能性がある。
- ・ 無排卵性不妊症で他の不妊因子を持たない PCOS 患者の不妊治療の第一選択として、クロミフェンクエン酸塩 (以下、「CC」) (初回 50 mg/日、月経周期 3 日目から 5 日間経口投与) が推奨されている。また、第一選択としてアロマターゼ阻害薬 (レトロゾール) を支持するデータも増えている。本薬は、肥満の PCOS 患者の排卵誘発において、これらの第一選択の医薬品に対する補助的な役割を持ち、IVF のためにゴナドトロピン治療を受けている患者の OHSS の予防に役立つと考えられる。

2) Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Springer New York. 2014.<sup>34)</sup>

- ・ 卵胞発育において、卵胞内の顆粒膜細胞と卵母細胞にエネルギー供給をすることは重要である。分裂中の顆粒膜細胞は主に解糖系経路を介してグルコースを利用しており、これによって生成した ATP 及び代謝物（ピルビン酸及び乳酸）が卵胞液及び卵母細胞に供給される。
- ・ PCOS 患者の顆粒膜細胞においては、インスリン刺激によるグルコースの取込み障害と解糖系活性の低下が指摘されている。本薬は、インスリン刺激による顆粒膜細胞の細胞膜へのグルコーストランスポーター（GLUT-4）の移動を増加させることが示されており、インスリン抵抗性の PCO における顆粒膜細胞のグルコースの取込みと代謝を増加させ、卵胞発育を促進する可能性がある。
- ・ 最近のコクランレビューでは、本薬を服用している女性では排卵率と妊娠率が高いと結論づけられているが、本薬が PCOS 患者における卵母細胞の発育能力を改善できるかどうかは確立していない。
- ・ PCOS 患者における不妊治療の第一選択は CC であるが、妊娠を希望する肥満の PCOS 女性においては本薬と CC の併用は有効である可能性がある。
- ・ 本薬単独療法は妊娠を希望する非肥満の PCOS 患者に有効である可能性がある。
- ・ PCOS 患者における IVF/ISCI 周期での本薬併用は、妊娠率等の生殖に関するエンドポイントに影響しないが、OHSS 発現割合を有意な減少させる。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識<sup>35)</sup>

- ・ PCOS ではインスリン増感薬であるメトホルミンを COS に併用することにより、成熟卵数が増加し、受精率や妊娠率が向上する可能性がある。
- ・ しかし、メタ・アナリシスで明らかにされているのは OHSS 発生率の低下のみであり、厳格な RCT が必要と述べられている。
- ・ なお、海外の報告における本薬の常用量は 1000~2500 mg/日と多量で、COS を開始する前から長期投与している点に注意を要する。

(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>

- 1) Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. (Fertil Steril 2016; 106: 1634-47)<sup>10)</sup>
- 以下のように記載されている。
- ・ 本薬は PCOS における OHSS リスクを減少させる。
  - ・ IVF を行う PCOS 患者において、卵巣刺激時に本薬 500 mg を 1 日 3 回又は 850 mg を 1 日 2 回投与した結果、OHSS の発現割合が低下することが示された。

2) zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.<sup>16)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ OHSS のリスクを軽減するために IVF/ICSI の際には本薬の追加投与を検討する。
- ・ 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 を考慮した場合の本薬の用量は、表 3 のとおりである。

表 3 BMI 別の本薬の用法・用量

BMI	用量	投与回数
BMI<25 kg/m <sup>2</sup>	500 mg	1 日 2 回
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	850 mg	1 日 2 回
30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI	1000 mg	1 日 2 回

- ・ 妊娠を確認した場合、本薬は流産率、妊娠後期の妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群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。
- ・ 副作用として、下痢、吐き気、嘔吐、一過性の消化器症状が知られている。また、ビタミン B<sub>12</sub> の吸収低下により稀に悪性貧血を起こす。金属味が生じることもある。

3) The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome<sup>18)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ OHSS の発現割合を低下させる可能性があるため、IVF を行う PCOS 患者では、本薬の追加を検討すべきである。
- ・ 本薬は OHSS 予防に効果があるため、理想的には予定された本薬 500 mg 就寝前の低用量で開始し、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。本薬は採卵まで継続する必要がある。

4) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.<sup>21)</sup>

- ・ GnRH アゴニスト法と共に及び IVF/ICSI 治療を行う PCOS 女性患者では、本薬を FSH による排卵卵巣刺激の前/間に使用でき、臨床妊娠率を改善し OHSS の発症リスクを低下させる。
- ・ IVF/ICSI 治療を行う PCOS 患者女性に、本薬併用下で 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。
  - ✓ 本薬は GnRH アゴニスト治療開始時に開始する。
  - ✓ 本薬は 1000～2550 mg/day で使用する。
  - ✓ 本薬は妊娠検査又は月経時には中止する (本薬投与治療が必要な場合を除く)。
  - ✓ 本薬の副作用
- ・ 本薬を処方する場合には以下の点を考慮すること。

- ✓ 消化器系の副作用を含む有害事象が用量依存的で自然治癒的であることを個別に検討する必要がある。
- ✓ 低用量から投与を開始し、週に 1～2 回 500 mg ずつ増量する。
- ✓ 本薬の長期的な使用について安全と思われるが、継続的に使用した場合、ビタミン B<sub>12</sub> の低下に関与する可能性がある。

<国内におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020<sup>36)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ ART 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 CC を用いた低卵巣刺激法が推奨される。また、本薬の併用が OHSS 発症率を有意に下げるとする報告がある。

2) 生殖医療ガイドライン<sup>37)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 本薬は一部の PCOS に対する一般不妊治療や生殖補助医療の排卵誘発法および卵巣刺激法として有効である。
- ・ 最初の 2 週間は本薬 500 mg/日から開始し、消化器系の副作用の有無をみながら 750～1500 mg/日まで増量する。投与中は卵胞発育や基礎体温を観察し、妊娠判明時には早期に中止すること。
- ・ 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「妊娠中の血糖降下薬は推奨できないため、食事療法及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、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。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

### （2）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について

要望内容に係る本薬の使用実態として、本薬の用法・用量が明示されている文献報告における本薬の用法・用量は表 4 のとおりであった。これらの文献において、本薬併用例で採卵、妊娠及び出産が可能であったことが確認できる。なお、本薬併用時の有害事象の発現に関する記載はなかった。

表 4 本邦での本薬の臨床使用実態に関する文献報告

文献 No	症例数 又は周期数	本薬の用法・用量等
38	32 周期	COS 周期の 4 週間前から 1000 mg/日を投与。
39	8 例 (8 周期)	250 mg/日を投与開始し、1 週間に 250 mg/日ずつ増量し、500～1000 mg/日で投与。 本薬投与開始 8～12 週後に GnRH アゴニストロング法を開始し、妊娠例は出産後、非妊娠例は妊娠検査時に本薬を終了。
40	PCOS 患者 113 例 (159 周期) のうち、 インスリン抵抗性の 高い患者	750～1500 mg/日を投与。 下痢や嘔気等を訴えた場合には減量。
41	6 例	GnRH アゴニストロング法開始前周期から 500 mg/日を投与。hCG 投与直前に終了。
42	6 例	750 mg/日を投与。

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

欧米等 6 カ国において、本薬は PCOS 患者の ART における COS に係る効能・効果での承認を有していないが、海外で実施された無作為化比較試験の成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスにおいて、PCOS 患者に、従来の COS 法と本薬の併用は、従来の COS 法と比較して、OHSS の発現割合の低下、臨床妊娠率の増加等が報告されており (5. (1)、(2) 参照)、これらの海外臨床試験成績やメタ・アナリシスに基づき、米国、独国、加国のガイドラインでは OHSS の発現割合が低下するため、豪州のガイドラインでは、OHSS の発現割合の低下に加え、臨床妊娠率の増加の可能性のため、PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用することが、選択肢の一つとして推奨されている (5. (4) 参照)。国内臨床試験は確認できなかったものの、国内のガイドラインにも PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用することに係る記載があり、公表文献から、本邦の医療実態においても PCOS 患者に COS を行う際に本薬が併用され、採卵、妊娠及び出産が可能であったことが確認できる (6. (2) 参照)。以上を踏まえると、日本人の PCOS 患者における ART での COS に本薬が有効性の問題なく使用されている実態があるものと判断できる。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者における ART での COS に用いる本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

### (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験で認められた有害事象についてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合は高かったものの、認められた主な事象は、既承認の効能・効果でも発現が知られている消



化器症状であり、いずれの臨床試験においても有害事象による投与中止の割合に大きな差異はなかった。(5. (1) 項参照)

国内における使用実態に係る公表文献では、本薬併用時の有害事象の発現について記載はなかった(6. (2) 項参照)。

また、開発要請を受けた企業が収集した重篤な国内副作用報告のうち、本薬の使用目的が不妊治療であった報告は1例(乳酸アシドーシス、腎機能障害、意識レベルの低下及び自殺企図)であった(2021年9月9日時点)が、当該症例は自殺を企図して本薬を過量服用した症例であり、当該報告に基づく新たな注意喚起は要しないと企業は判断している。

さらに、本薬の2型糖尿病に係る国内での適応取得に際して提出された生殖発生毒性試験では、本薬の雌生殖機能への影響及び胚・胎児発生への影響は認められていないものの、ラット及びウサギで胎児への移行が認められており、ラットへの本薬投与により胎児死亡及び奇形が認められたとの報告があることから、本薬は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。しかしながら、本薬の先天異常への影響を検討した海外の観察研究において本薬の投与により先天異常の発現割合が増加していない(5. (1) 参照)。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験で主に認められた消化器症状は、既承認効能・効果での本薬の使用に際しても発現が知られ、注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果での使用時と同様に管理可能と考える。

また、国内副作用報告において認められた重篤な事象については、本薬の過量投与によって発生した事象であり、PCOS患者での使用に際して新たな注意喚起は不要とする企業の対応は妥当と判断できる。

非臨床試験において本薬の胎盤通過性及び催奇形性が示唆されていること等から、本薬は既承認の2型糖尿病では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。しかしながら、海外の臨床試験や観察研究等では本薬を使用した場合(妊娠初期の本薬の曝露も含む)に児の先天異常の発現割合が高くなることを示唆する報告はないこと、及びPCOS患者におけるARTでのCOSでは本薬は妊娠成立前である採卵までに投与が中止されることを踏まえると、本薬が潜在的な催奇形性を有することが、PCOS患者におけるARTでのCOSについての本薬の有用性を直ちに否定するものではないと判断する。しかしながら、PCOS患者におけるARTでのCOSに本薬を使用する際には、本薬の催奇形性に関する情報を患者に適切に提供した上で、妊娠初期の意図しない本薬の投与を避けるために、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで本薬の投与開始前や次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること等を注意喚起する必要があると判断する。

以上より、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬の催奇形性を含みリスクを理解した上で、妊娠初期の意図しない投与を避けるための対策を適切に実施して本

薬が使用されるのであれば、PCOS 患者における ART での COS を目的とした本薬投与時のリスクはベネフィットを上回らないと判断する。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、欧米等 6 カ国において、PCOS 患者における ART での COS に係る効能・効果での承認を有していないが、海外臨床試験の成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスの結果から、PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用したときの有効性と、併用しない場合と比べて OHSS の発現割合が低下することを始めとする安全性が示されており (5.

(1)、(2) 参照)、これらの報告をもとに作成された海外の教科書及び国内外のガイドラインでは、本薬は PCOS 患者の ART での COS において、併用が考慮される薬物の一つであると位置付けられている (5. (3)、(4) 参照)。さらに、本邦において PCOS 患者の ART における COS に対して本薬が使用されている実態が確認でき (6. (2) 参照)、副作用等も既承認効能・効果での対応で概ね管理可能と判断できる (7. (2) 参照)。

非臨床試験で本薬の催奇形性が示唆されたが、本薬の投与期間は妊娠成立前であり、海外臨床試験や観察研究において ART における COS での本薬投与又は妊娠初期の本薬曝露に伴い児の先天異常が増加することは報告されていない (5. (1) 参照)。したがって、本薬が不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもと適正に使用され、妊娠初期の意図しない本薬曝露を避ける対策も講じられるのであれば、本邦の PCOS 患者における ART での COS を目的とした本薬の投与のリスクはベネフィット上回らないと判断する。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者における ART での COS に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

効能・効果及び効能・効果に関連する注意については、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

**【効能・効果】** (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

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

ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。

**【効能又は効果に関連する注意】**

・糖尿病を合併する多嚢胞性卵巣症候群の患者では糖尿病の治療を優先すること。

**【設定の妥当性について】**

海外臨床試験成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスの結果、並びに国内外の教科

書及びガイドラインの記載内容等を踏まえて、PCOS 患者における ART での COS に本薬を併用した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる (7. (3) 参照)。海外臨床試験には、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性の有無によらず PCOS 患者が組み入れられており、PCOS 患者における ART での COS に本薬を用いる際の投与対象を記載した国内外のガイドラインはないが、基本的には、一般不妊治療で出産に至らない場合に ART に移行することから、本薬の投与対象は一般不妊治療と生殖補助医療で同様と考えられる。加えて、本薬はインスリン抵抗性を改善する作用を有する薬剤であることを踏まえると、PCOS 患者における ART での COS でも、PCOS 患者の一般不妊治療における本薬の対象として国内ガイドラインで示されたインスリン抵抗性、又は肥満及び耐糖能異常といったインスリン抵抗性と同様の代謝異常を示す患者集団に対し、本薬を投与することは合理的である。以上から、効能・効果を上記のようにすることが適切と判断する。

また、要望者が記載したように、糖尿病を合併した PCOS 患者では、糖尿病の診療ガイドラインに基づき糖尿病の治療を優先することが適切であり、当該内容を注意喚起することが妥当と判断する。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のようにすることが適切と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

### 【用法・用量】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

他の排卵誘発薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として 500 mg の 1 日 1 回経口投与より開始する。患者の忍容性を確認しながら、500mg の 1 日 3 回経口投与を超えない範囲で増量し、採卵までに中止する。

### 【設定の妥当性について】

#### 1) 他の卵巣刺激薬との併用について

本薬の有用性が示された海外臨床試験において本薬は他の卵巣刺激薬による COS との併用で用いられていること等を踏まえると、他の卵巣刺激薬との併用であることを用法に設定することが必須と判断した。

#### 2) 用量について

本薬の有用性が示された海外臨床試験における投与方法について、本薬を 1500mg/日 (500mg1日3回) 又は 1700 mg/日 (850mg1日2回) の固定用量で投与する方法であった一方で、要望内容と同様、本薬を 500 mg/日 で投与を開始し、2000 mg/日 (1000mg1日2回) まで漸増投与する方法もあった。国内の使用実態に係る公表文献で要望内容と同様、漸増投与の方法での使用実態が確認できる。また、国内の使用実態では、維持用量として 1500 mg/日 までの用量で安全性等に問題なく投与できていることが確認できる。

なお、開始用量の投与期間は、国内外の公表文献では特段規定がなく、海外臨床試験では固定用量でも投与されており、開始用量を2週間投与する規定とすることの妥当性はないと考えられることから、特定の期間を規定するのではなく、患者の忍容性を確認しながら維持用量まで増量することが妥当と考える。

以上より、通常、500 mgの1日1回経口投与より開始し、患者の忍容性を確認しながら、500 mgの1日3回経口投与まで増量する、とすることが妥当と判断した。

### 3) 投与終了時期について

本薬の投与終了時期について、日本生殖医学会からは「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。」が要望されているが、海外臨床試験における本薬の投与終了は、最終卵胞成熟のためのhCG投与日、採卵日、妊娠検査日等とされていた(5. (1) 参照)。加国ガイドラインでは、採卵まで継続する旨、豪州ガイドラインでは妊娠検査又は月経時には中止する旨の記載がある。また、国内ガイドラインに妊娠判明時には早期に中止することとされている(5. (4) 参照)。一方で、海外臨床研究では妊娠初期の本薬曝露による先天異常の発現割合の増加は示唆されていないものの、本薬は、非臨床試験成績に基づき妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与が禁忌とされており、現時点において、妊娠中の本薬曝露による児への影響は否定できていない(5. (1) 参照)ことから、本薬の投与終了時期を「採卵まで」とすることは妥当と判断する。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

### (2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

### (3) その他、製造販売後における留意点について

PCOS患者のARTにおけるCOSに本薬を使用するにあたっては、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬の催奇形性を含むリスクについて予め患者に十分な説明を行った上で、妊娠初期の意図しない投与を避けるための対策が適切に講じられる必要がある(7. (2) 参照)。

以上を踏まえ、検討会議は、添付文書に、以下の注意喚起を追加することが妥当と判断する。

- ・ 本薬は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。
- ・ 本薬投与により予想されるリスクについて、あらかじめ患者に説明を行うこと。

- ・ 妊娠初期の投与を避けるため、以下の点に注意すること。
  - ・ 本薬投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。

## 10. 備考

なし。

## 11. 参考文献一覧

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2018. p322.
- 2) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.
- 3) 生殖医療の必修知識 2020 一般社団法人日本生殖医学会; 2020: p323.
- 4) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p153-4.
- 5) 英国添付文書 : Glucophage (Sanofi)
- 6) 独国添付文書 : Glucophage (Merck Serono GmbH)
- 7) 仏国添付文書 : Glucophage (Merck Santé S.A.S.)
- 8) 加国添付文書 : Glucophage (Sanofi)
- 9) 豪州添付文書 : Glucophage (Alphapharm Pty Ltd)
- 10) 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: 1634-47.
- 11) Tang T, et al. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. Hum Reprod 2006; 21: 1416-25.
- 12) 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: 1384-90.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015
  - 17) 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.
  - 18) Corbett S, et al. The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 1024-33.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018
  - 22) 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.
  - 23) 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: 2045-53.
  - 24) 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: 1315-22.
  - 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: 207-14.
  - 26) Onalan G, et al. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2005; 84: 798-801.
  - 27) Panchaud A, et al. Use of metformin during pregnancy and risk of major congenital malformations: Preliminary findings of a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2019; 88: 149.
  - 28) Diav-Citrin O, et al. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol* 2018; 80: 85-91.
  - 29) Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2018; 81: 79-83.
  - 30) Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658-63
  - 31) メトグルコ錠 250 mg 申請資料概要

- 32) Tuchmann-Duplessis H, et al. Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats. *Compt Rend* 1961; 253: 321-3
- 33) 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.
- 34) *Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries*. Springer-Verlag London Ltd. 2015
- 35) *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts*. Springer New York. 2014
- 36) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020: p320-5.
- 37) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020: p153-5.
- 38) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学医会; 2021. p44-9.
- 39) 福田博恵、他. 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: 108-11.
- 40) 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: 183-92.
- 41) 吉田仁秋、他. 当院における約 12 年間の IVM 治療の進歩. *産婦人科の実態* 2019; 68: 1055-61
- 42) 鈴木美奈、他. 体外受精・胚移植反復不成功 PCOS 症例への metformin 併用誘発療法の有用性の検討
- 43) 末永昭彦、他. IVF 施行 PCO 不妊症例に対する metformin の効果. *日生殖医会誌*. 52: 150