

審査報告書

令和4年8月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg
②メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT 「DSPB」、同錠 500 mgMT 「DSPB」
③メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT 「DSEP」、同錠 500 mgMT 「DSEP」
- [一般名] メトホルミン塩酸塩
- [申請者] ①住友ファーマ株式会社、②住友ファーマプロモ株式会社、③第一三共エスファ株式会社
- [申請年月日] ①②令和4年3月24日、③令和4年3月25日
- [剤形・含量] 1錠中にメトホルミン塩酸塩を 250 mg 又は 500 mg を含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月25日付け薬生薬審発 0225 第1号) に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発 0915 第3号) に基づく迅速審査
- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：メトホルミン塩酸塩 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発」及び「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：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」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、並びに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に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、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。

(下線部追加)

[用法及び用量]

2型糖尿病

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250 mgまでとする。

通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000 mgまでとする。

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発

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増量し、1日投与量として1,500 mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。

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

他の卵巣刺激薬との併用で、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増量し、1日投与量として1,500 mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

(下線部追加)

審査報告

令和4年8月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg
②メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT 「DSPB」、同錠 500 mgMT 「DSPB」
③メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT 「DSEP」、同錠 500 mgMT 「DSEP」
- [一般名] メトホルミン塩酸塩
- [申請者] ①大日本住友製薬株式会社¹⁾、②DS ファーマプロモ株式会社²⁾、③第一三共エスファ株式会社
- [申請年月日] ①②令和4年3月24日、③令和4年3月25日
- [剤形・含量] 1錠中にメトホルミン塩酸塩を250 mg 又は 500 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

①②

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、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。

(下線部追加)

③

・2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発

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。

・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。

(下線部追加)

1) 令和4年4月1日付けで住友ファーマ株式会社に改名

2) 令和4年4月1日付けで住友ファーマプロモ株式会社に改名

[申請時の用法・用量]

①②

2型糖尿病

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発

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500mg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増量し、1日最高投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。

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

他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mg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増量し、1日最高投与量として1,500mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

(下線部追加)

③

・2型糖尿病

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

・多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発

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500mg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、排卵までに中止する。

・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

他の卵巣刺激薬との併用で、通常、メトホルミン塩酸塩として500mg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。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	4
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	8
4. 総合評価.....	8

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、仏国 Liphra 社（現：Merck santé 社）によって創製され、ピクアナイド系経口血糖降下剤として開発されたものである。本邦では、本薬は 1961 年 1 月に「糖尿病」の効能・効果及び最大用量 1500 mg の用法・用量で承認されており、メトグルコ錠 250 mg 及び同錠 500 mg はそれぞれ 2010 年 1 月及び 2012 年 8 月に、メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT 「DSPB」及び同錠 500 mgMT 「DSPB」は 2020 年 2 月に、メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT 「DSEP」及び同錠 500 mgMT 「DSEP」は 2015 年 2 月に、それぞれ「2 型糖尿病」の効能・効果で承認されている。海外では、2022 年 8 月現在、本薬は 2 型糖尿病に係る効能・効果等で、100 以上の国又は地域で承認されている。

PCOS は、月経異常、多嚢胞卵巣、並びに血中アンドロゲン値高値又は LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常のすべてを満たした場合に診断される症候群である（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 日本産婦人科学会事務局, 2020. p153-5）。肥満や男性化徴候等の多彩な症候を伴う PCOS では WHO グループ II に分類される排卵障害も生じるが、PCOS での排卵障害は LH の過剰分泌に伴い卵巣におけるアンドロゲン産生が亢進することで閉鎖卵胞の増加を来し生じると考えられており、卵巣におけるアンドロゲン産生の亢進には PCOS 患者で認められることが多いインスリン抵抗性や高インスリン状態も関与することが知られている（日内会誌 2012; 101: 985-92、Endocr Rev 1999; 20: 535-82）。本薬は、インスリン抵抗性及びインスリン高値を改善することから、PCOS における卵胞の発育障害を改善すると考えられている（Fertil Steril 2004; 81: 19-25）。

PCOS における排卵誘発を目的とした本薬の投与について、欧米等 6 カ国³⁾では承認されていないが、海外臨床試験において、本薬単独投与下での排卵率、臨床妊娠率等はプラセボ投与下より高かったこと（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123: 204-11、Middle East Fertil Soc J 2007; 12: 174-8 等）、並びに本薬と CC の併用投与下での排卵率、臨床妊娠率等は CC 単独投与下より高かったこと（N Engl J Med 2007; 356: 551-66、Fertil Steril 2009; 91: 514-21 等）が報告されており、これらの海外臨床試験成績等を踏まえ、海外の診療ガイドライン（International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018、<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>（最終確認日：2022 年 8 月 5 日）等）では、PCOS における排卵誘発での本薬の投与が推奨されている。また、PCOS における排卵誘発に関する本薬の有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の成績はないものの、PCOS における排卵誘発に関する本薬の使用実態として、本薬と他の排卵誘発薬との併用により排卵や妊娠が可能となったことが報告されており（日受精着床会誌 2012; 29: 296-300、Reprod Med Biol 2017; 16: 179-87 等）、国内の成書（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p199-203）から、本邦の医療現場において本薬は PCOS における排卵誘発に使用されている実態が確認できる。さらに、国内の診療ガイドライン（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 日本産婦人科学会事務局, 2020. p153-5）において、挙児を希望している PCOS のうち、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを伴う症例で、かつ CC 単独で卵胞発育を認めない場合に本薬を併用することが推奨されている。

PCOS の ART における COS を目的とした本薬の投与について、欧米等 6 カ国³⁾では承認されていないが、海外臨床試験において従来の COS 法と本薬の併用は従来の COS 法と比較して臨床妊娠率の増加や OHSS の発現割合の低下等が報告されており（Hum Reprod 2006; 21: 1416-25、Fertil Steril 2011; 96: 1384-90 等）、これらの海外臨床試験成績等を踏まえ、海外の診療ガイドライン（International evidence-based

3) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018、Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75: 999-1008 等) で、PCOS の ART における COS に本薬を併用することが推奨されている。また、PCOS の ART における COS に関する本薬の有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の成績はないものの、PCOS の ART における COS での使用実態として、本薬と他の卵巣刺激薬との併用で、採卵、妊娠及び出産が可能となったことが報告されており(日受精着床会誌 2004; 21: 108-11、杏林医会誌 2004; 35: 183-92 等)、国内の成書(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) から、本邦の医療現場において本薬は PCOS の ART における COS に使用されている実態が確認できる。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン(生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p44-9) において、本薬の投与は、一部の(肥満、耐糖能異常又はインスリン抵抗性を有する) PCOS 患者に対して、ART における COS で有効とされ、推奨されている。

国内外での本薬の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本薬について、PCOS の排卵誘発及び ART における COS に関する要望が提出された。令和 3 年 10 月 13 日開催の第 48 回検討会議において、本要望内容は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」(令和 3 年 10 月 15 日付け医政研発 1015 第 4 号・薬生薬審発 1015 第 8 号、令和 3 年 10 月 15 日付け医政研発 1015 第 5 号・薬生薬審発 1015 第 9 号) により大日本住友製薬株式会社¹⁾ に対して開発要請がなされた。その後、令和 4 年 1 月 26 日開催の第 50 回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、令和 4 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 1 号) 及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」(平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡) に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号) に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書(案)等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書(案)等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書(案)について

機構は、以下の点を含め、PCOS 患者に対して、本薬を排卵誘発又は ART における COS に投与した際の安全性情報を踏まえ、本申請効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、添付文書(案)における注意喚起が十分であるのか、更に検討するよう求めた。

- ・ 本薬の副作用として注意喚起されている乳酸アシドーシス及び低血糖の発現状況
- ・ 不妊治療で注意を要する事象として周知の OHSS の発現状況

住友ファーマ株式会社は、以下のように説明した。メトグルコ錠の販売開始（2010年5月）以降2022年5月31日までに収集した国内副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での報告は1例4件（乳酸アシドーシス・腎機能障害・意識レベルの低下・自殺企図）であり、当該症例は、自殺企図のために本薬を大量服用しており、本薬の大量服用による影響も考えられた。また、本薬を有効成分とし、本邦において発売されていたメルビン錠に関する国内副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療の目的で当該製剤が使用された症例での報告は2例4件（急性肝炎、嘔吐・下痢・血中乳酸増加）であった。急性肝炎については、現行の添付文書で注意喚起している、肝機能検査値の著しい上昇を伴う肝機能障害に包含される事象であること、及びその他の事象も添付文書で既に注意喚起されていることから、いずれも追加の注意喚起は要しないと考える。

乳酸アシドーシスについて、国内外の副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での乳酸アシドーシスの発現に関する報告は、国内で1例1件、海外で2例2件あり、本薬の薬理作用等も踏まえると、PCOS患者に対して本薬を排卵誘発又はARTにおけるCOSの目的で投与する場合でも乳酸アシドーシスが発現する可能性はあることから、既承認効能・効果と同様に注意喚起する必要があると考える。

低血糖について、国内外の副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での低血糖の発現に関する報告はなく、PCOS患者に対して本薬を排卵誘発又はARTにおけるCOSの目的で投与する場合は、既承認効能・効果では治療効果の観点から実施するよう注意喚起している定期的な血糖や尿糖の測定は要しないと考えるが、本薬の薬理作用を踏まえ、低血糖が発現する可能性があることは注意喚起する必要があると考える。

OHSSについて、国内外の副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療の目的で本薬を投与した症例でのOHSSに関連する事象の発現に関する報告は、海外で1例3件（OHSS・頭蓋内出血・虚血性脳卒中）あったものの、当該症例は併用薬（FSH、LH等）や本薬の投与開始時期とOHSSの発現時期を考慮すると、本薬以外の影響によるものと考えた。以上を踏まえると、OHSSに関して特段の注意喚起は不要と考える。

また、本薬をPCOSにおける排卵誘発の目的で投与した国内の後方視的研究及び海外臨床試験（Reprod Med Biol 2017; 16: 179-87、N Engl J Med 2007; 356: 551-66等）並びに本薬をPCOSのARTにおけるCOSの目的で投与した海外臨床試験（Fertil Steril 2011; 96: 1384-90、Hum Reprod 2006; 21: 1416-25等）において認められた主な有害事象は本薬の既承認効能・効果でも注意喚起されている消化器症状であり、消化器症状についてはPCOS患者に対して本薬を排卵誘発又はARTにおけるCOSの目的で投与する場合でも既承認効能・効果と同様に注意喚起する必要があると考える。

上記の他に、PCOS患者に対して本薬を排卵誘発又はARTにおけるCOSの目的で投与した場合の注意すべき安全性情報（副作用情報、文献情報及び海外措置報告等）はなかった。

住友ファーマプロモ株式会社は、以下のように説明した。メトホルミン塩酸塩錠MT「DSPB」の販売開始（2021年2月）以降2022年5月31日までに収集した国内副作用報告（重篤例）の中に、不妊治療の目的で本薬を投与した症例における報告はなかった。

乳酸アシドーシスについて、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での国内外の副作用報告（重篤例）はなかったものの、本薬の薬理作用等を踏まえると、PCOS患者に対して本薬を排卵誘発又はARTにおけるCOSの目的で投与する場合でも乳酸アシドーシスが発現する可能性はあることから、既承認効能・効果と同様に注意喚起する必要があると考える。

低血糖について、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での国内外の副作用報告（重篤例）はなく、定期的な血糖値や尿糖の測定までは要しないと考えるが、本薬の薬理作用から、PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で投与する場合でも低血糖が発現する可能性があることを注意喚起する必要があると考える。

OHSS について、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での OHSS に関連する事象に関する国内外の副作用報告（重篤例）はなかったことから、OHSS に関して特段の注意喚起は不要と考える。

また、本薬を PCOS における排卵誘発の目的で投与した国内の後方視的研究及び海外臨床試験 (Reprod Med Biol 2017; 16: 179-87、N Engl J Med 2007; 356: 551-66 等) 並びに本薬を PCOS の ART における COS の目的で投与した海外臨床試験 (Fertil Steril 2011; 96: 1384-90、Hum Reprod 2006; 21: 1416-25 等) において認められた主な有害事象は本薬の既承認効能・効果でも注意喚起されている消化器症状であり、消化器症状については PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で投与する場合でも既承認効能・効果と同様に注意喚起する必要があると考える。

上記の他に、PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で投与した場合の注意すべき安全性情報（副作用情報、文献情報及び海外措置報告等）はなかった。

第一三共エスファ株式会社は、以下のように説明した。メトホルミン塩酸塩錠 MT「DSEP」の販売開始（2015年6月）以降2022年5月31日までに収集した国内副作用報告（重篤例）はなかった。なお、自社で把握したものではないが、不妊治療の目的で本薬を投与した症例における国内副作用報告が2例（急性肝炎、嘔吐・下痢・血中乳酸増加）⁴⁾ 公表されているが、いずれも既に注意喚起されている事象であった。

乳酸アシドーシス及び低血糖について、国内外の副作用報告（重篤例）での報告はなかったものの、本薬の薬理作用を踏まえると、PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS を目的として投与する場合においても、乳酸アシドーシス及び低血糖が発現する可能性はあることから、既承認効能・効果と同様に注意喚起する必要があると考える。

OHSS について、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での OHSS に関連する事象に関する国内外の副作用報告（重篤例）での報告はなかったことから、OHSS に関して特段の注意喚起は不要と考える。

上記の他に、PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で使用した場合の注意すべき安全性情報（副作用情報、文献情報及び海外措置報告等）はなかった。

機構は、以下のように考える。本申請は、PCOS 患者に対する不妊治療を目的とした本薬の使用に係るものであるが、本薬は催奇形性が示唆されていること等から既承認効能・効果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。このことについて、公知申請の該当性報告書には、海外の臨床試験等では本薬の使用により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く、本薬の投与期間は排卵又は採卵までといった妊娠成立前までが要望されていることを踏まえ、本薬が潜在的な催奇形性を有することが PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で投与する有用性を直ちに否定するものではないが、本薬の投与に際して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、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や妊娠初期

4) 住友ファーマ株式会社から提示された、メルビン錠に関する国内副作用報告（重篤例）での報告例と同一。

の本薬投与を避けるための方策について注意喚起する必要がある旨記載されている。以上を踏まえた本薬の催奇形性を考慮した注意喚起が本剤の添付文書に適切に反映されたことを確認した。

また、公知申請の該当性報告書に含まれる情報に加えて、申請者から提示された安全性情報を踏まえると、既承認効能・効果での使用に際して添付文書の警告欄等で注意喚起されている乳酸アシドーシスは、本薬を不妊治療の目的で投与した場合でも発現が認められていることから、PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で投与する場合でも既承認効能・効果と同様の注意喚起する必要があると判断する。さらに、既承認効能・効果での使用に際して注意喚起されている低血糖は、本薬を不妊治療の目的で投与した症例では報告されておらず、既承認効能・効果で注意喚起されている治療効果を判断する観点からの定期的な血糖や尿糖の測定を低血糖の発現の観点から実施するよう注意喚起する必要はないが、本薬の薬理作用を踏まえ、低血糖が発現する可能性があることを注意喚起する旨の申請者の対応は妥当と判断する。その他、PCOS 患者に対する排卵誘発又は ART における COS での本薬投与に関する公表文献や本薬を不妊治療の目的で投与した症例における副作用報告で認められた事象は消化器症状や急性肝炎であったが、これらの事象は既承認効能・効果で注意喚起されており、PCOS 患者に対して本薬を排卵誘発又は ART における COS の目的で投与する場合でも同様に注意喚起する旨の申請者の対応は妥当と判断する。

不妊治療で注意を要する事象として知られている OHSS について、提示された副作用報告の症例経過等の詳細情報を踏まえると、本薬と OHSS の因果関係は不明とする申請者の説明は妥当と判断する。一方、PCOS 患者を対象とした海外臨床試験では、一般不妊治療や ART の別によらず、ゴナドトロピンに本薬を併用しない場合と比べて本薬を併用した場合に、ゴナドトロピンの投与量が減少することや OHSS の発現割合が低いことが示されているものの、本薬を併用した場合でも OHSS が発現している (Reprod Bio Endocrinol 2014; 12: 3、Hum Reprod 2004; 19: 1315-22 等)。以上を踏まえると、本薬を用いた不妊治療において血栓塞栓症を伴う重篤な OHSS が発現する可能性があり、本薬との関連性は明確ではなくとも本薬を不妊治療に用いる際には OHSS の発現には注意すべきであることから、OHSS の重症化のリスクを最小化するために本薬を用いた不妊治療に際してまず行われるべき対策である、患者に対して OHSS に関連する注意すべき自覚症状 (下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等) や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談するようあらかじめ説明することを本剤の添付文書で注意喚起することが適切と判断する。

以上を踏まえ、機構は、本剤の添付文書で OHSS に関する注意喚起を適切に行うよう申請者に対応を求め、適切に対応された。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月25日付け薬生薬審発0225第1号)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法・運動療法のみ
- (2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、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。

(下線部追記)

[用法・用量]

2型糖尿病

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250 mgまでとする。

通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500 mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500 mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000 mgまでとする。

多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発

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増量し、1日投与量として1,500 mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は排卵までに中止する。

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

他の卵巣刺激薬との併用で、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増量し、1日投与量として1,500 mgを超えない範囲で、1日2～3回に分割して経口投与する。なお、本剤は採卵までに中止する。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
CC	Clomifene Citrate	クロミフェンクエン酸塩
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
WHO	World Health Organisation	世界保健機構
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書	—	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：メトホルミン塩酸塩 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発、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：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
メトグルコ錠	—	メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg
メトホルミン塩酸塩錠 MT「DSEP」	—	メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT「DSEP」、同錠 500 mgMT「DSEP」
メトホルミン塩酸塩錠 MT「DSPB」	—	メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT「DSPB」、同錠 500 mgMT「DSPB」
本薬	—	メトホルミン塩酸塩
本剤	—	メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg、メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT「DSEP」、同錠 500 mgMT「DSEP」、メトホルミン塩酸塩錠 250 mgMT「DSPB」、同錠 500 mgMT「DSPB」