

**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**

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排卵誘発（一般不妊治療での使用） |
| | 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、排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排卵誘発と組み合わせる用いられる。 |
| 備考 | | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

| |
|---|
| <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>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^{注1)}、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¹⁾、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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>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</p> |
|---|

されていないが、国際的なガイドラインにおいて、PCOS 患者に対する一般不妊治療における排卵誘発の際、クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）やゴナドトロピンに本薬を併用することが推奨されている²⁾。

また、本邦の産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ326³⁾では、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認める PCOS 患者に対する一般不妊治療において、CC 単独で卵胞発育を認めなければ、排卵誘発のために本薬の併用が推奨される旨の記載がある。

以上を踏まえ、検討会議は、「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） ⁴⁾ | |
| 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） ⁵⁾ | |
| 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.） ⁶⁾ | |

| | |
|---|----------------------------|
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または外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） ⁷⁾ | |
| 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） ⁸⁾ | |
| 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 | ① Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. ⁹⁾ ② Polycystic Ovary Syndrome ¹⁰⁾ |
| 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） | ① <ul style="list-style-type: none"> ・ PCOS に対する本薬単独投与はプラセボと比較して排卵率が高いことを示す良好なエビデンスはあるが、妊娠率又は生産率が高いことを示すエビデンスは不十分である。 ・ PCOS に対する本薬単独投与は CC 単独投与よりも排卵率、臨床妊娠率、生産率は低いことを示すエビデンスがある。 ・ PCOS に対する本薬と CC の併用投与は CC 単独投与と比べて排卵率及び臨床妊娠率が高いが、生産率は改善しないエビデンスがある。 ・ PCOS に対する本薬単独投与はレトロゾール単独投与と比較し |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | <p>て妊娠率又は生産率を上げることを示すエビデンスは不十分である。</p> <ul style="list-style-type: none"> • CC 抵抗性のある PCOS では、CC 単独投与に比べ、CC と本薬の併用で排卵率及び妊娠率を改善することを示す適正なエビデンスがある。 <p>② 特に、肥満の PCOS 患者において、CC と本薬を併用することで、CC 単独投与時と比較して、妊娠率が上昇する可能性が示唆されている。</p> |
| <p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>① 記載なし</p> <p>② 記載なし</p> |
| <p>ガイドラインの根拠論文</p> | <p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fertil Steril 2004; 82: 893-902¹¹⁾ • Eur J Obstet Gynecol Biol 2005; 123: 204-11¹²⁾ • Hum Reprod 2010; 25: 1675-83¹³⁾ • Fertil Steril 2010; 94: 216-20¹⁴⁾ • Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD003053¹⁵⁾ • N Engl J Med 2007; 356: 551-66¹⁶⁾ • Fertil Steril 2009; 91: 514-21¹⁷⁾ • BMJ 2006; 332: 1485¹⁸⁾ • Hum Reprod 2008; 23:1830-4¹⁹⁾ • J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500²⁰⁾ • Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43²¹⁾ • Fertil Steril 2002; 77: 101-6²²⁾ <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstet Gynecol 2008; 111: 959-68²³⁾ |
| <p>備考</p> | |
| <p>2) 英国</p> | |
| <p>ガイドライン名</p> | <p>Fertility: assessment and treatment for people with Fertility problems.²⁴⁾</p> |
| <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • WHO グループ II の無排卵性不妊症患者に対し、起こり得る副作用、使いやすさ、使用方法、BMI 及び必要なモニタリングを考慮して、CC、本薬、又は CC と本薬の併用のいずれかの治療法を選択する。 • WHO グループ II の排卵障害患者で CC に対して抵抗性がある場合、医療環境や患者の嗜好に応じて、腹腔鏡下卵巣多孔術、 |

| | |
|-------------------------------|---|
| | CC と本薬の併用（一次治療として使用していない場合）又はゴナドトロピンのいずれかの治療法を選択する。 |
| 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"> ・ Hum Reprod 2010; 25: 1675-83¹³⁾ ・ N Engl J Med 2007; 356: 551-66¹⁶⁾ ・ J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4068-74²⁵⁾ ・ Fertil Steril 2009; 91: 514-21¹⁷⁾ ・ BMJ 2006; 332: 1485¹⁸⁾ ・ Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 113: 214-20²⁶⁾ ・ Fertil Steril 2010; 94: 216-20¹⁴⁾ ・ J Hum Reprod Sci 2009; 2: 18-22²⁷⁾ ・ Fertil Steril 2001; 75: 310-5²⁸⁾ ・ Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43²¹⁾ ・ Hum Reprod 2003; 18: 299-304²⁹⁾ ・ Hum Reprod 2006; 21: 1432-5³⁰⁾ ・ Saudi Med J 2002; 23: 663-6³¹⁾ ・ J Int Med Res 2010; 38: 1250-8³²⁾ |
| 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. ³³⁾ |
| 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"> ・ インスリン抵抗性で肥満を伴う場合、1 次治療として体重減少が推奨されるが、顕著なインスリン抵抗性を呈する場合は本薬を併用することがある。 ・ インスリン抵抗性で肥満を伴わない場合、1 次治療として本薬を開始する。 ・ 本薬はすべての PCOS 患者において使用できるが、インスリン抵抗性を有する PCOS 患者に対する本薬の使用がより妥当である。 |
| 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） | 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。 |

表 1 BMI 別の本薬の用法・用量

| | | BMI | 用量 | 投与回数 |
|-------------------------------|--|---|---------|---------|
| | | BMI<25 kg/m ² | 500 mg | 1 日 2 回 |
| | | 25 kg/m ² ≤ BMI < 30 kg/m ² | 850 mg | 1 日 2 回 |
| | | 30 kg/m ² ≤ BMI | 1000 mg | 1 日 2 回 |
| | | <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、妊娠高血圧症候群を減少するエビデンスがないため、本薬投与を中止すべきである。</p> | | |
| ガイドラインの根拠論文 | <ul style="list-style-type: none"> • BMJ 2003; 327: 951-3³⁴⁾ • Lancet 2003; 361: 1894-901³⁵⁾ • J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500²⁰⁾ • N Engl J Med 2007; 356: 551-66¹⁶⁾ • Clin Endocrinol 2009; 70: 311-21³⁶⁾ • Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD003053¹⁵⁾ | | | |
| 備考 | | | | |
| 4) 仏国 | | | | |
| ガイドライン名 | Recommandations pour la pratique Clinique La prise en charge du couple infertile 2010. ³⁷⁾ | | | |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 不妊症における排卵誘発 | | | |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 本薬の有効性は不十分であるため、単独投与は推奨されない。また、現時点では他の排卵誘発剤との併用も推奨されない。 | | | |
| ガイドラインの根拠論文 | 記載なし | | | |
| 備考 | | | | |
| 5) 加国 | | | | |
| ガイドライン名 | No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. ³⁸⁾ | | | |
| 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"> • PCOS に対する本薬と CC の併用投与は、CC 単独投与と比べて排卵率及び妊娠率が上昇する可能性があるが、生産率は大きく改善しない。 • CC 抵抗性、28 歳超、かつウエストヒップ比 (以下、「WHR」) >0.85 の内臓型肥満の患者に対して、CC 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) | 本薬を 250~500 mg/日の経口投与で開始し、忍容可能な場合は最適な 1 日投与量である 500~750 mg まで増量し、食事と共に 1 日 3 回投与する。コンプライアンスの改善のため、本薬 850 mg を 1 日 2 回経口投与とすることもできる。 | | | |

| | |
|---------------------------------------|--|
| <p>ガイドラインの根拠論文</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ BMJ 2003; 327: 951-3³⁴⁾ ・ BMJ 2017; 356: j138³⁹⁾ ・ Obstet Gynecol 2008; 111: 959-68²³⁾ ・ Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD003053¹⁵⁾ ・ Hum Reprod 2001; 16: 1625-31⁴⁰⁾ ・ N Engl J Med 2007; 356: 551-66¹⁶⁾ ・ Eur J Ocstet Gynaecol Reprod Biol 2004; 113: 214-20²⁶⁾ ・ Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43²¹⁾ ・ Fertil Steril 2006; 86: 1432-7⁴¹⁾ ・ Hum Reprod 2008; 23: 1830-4¹⁹⁾ |
| <p>備考</p> | |
| <p>6) 豪州</p> | |
| <p>ガイドライン名</p> | <p>International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.²⁾</p> |
| <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない PCOS 患者において、本薬は、排卵率、妊娠率及び生産率を改善するために、単独投与できるが、患者にはより効果的な排卵誘発剤があることを情報提供すべきである。 ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、肥満 (BMI\geq30 kg/m²) の PCOS 患者に対して、排卵誘発を目的として本薬に CC を併用することで、排卵率、妊娠率及び生産率を改善する。 ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、CC 単独投与を継続するよりも CC と本薬の併用投与の方が排卵率及び妊娠率が改善する。 ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、ゴナドトロピン単独投与よりもゴナドトロピンを本薬と併用した方が排卵率、妊娠率及び生産率を改善する可能性がある。 |
| <p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <p>記載なし</p> |
| <p>ガイドラインの根拠論文</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD003053⁴²⁾ ・ Clin Endocrinol 2009; 70: 311-21³⁶⁾ ・ Hum Reprod 2010; 25: 1675-83¹³⁾ ・ Fertil Steril 2010; 94: 216-20¹⁴⁾ |
| <p>備考</p> | |

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) Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123; 204-11) ⁴³⁾

PCOS 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された (本薬群 72 例、プラセボ群 67 例)。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与で開始し、1700 mg/日 (1 回 850 mg を 1 日 2 回投与) まで増量し、6 カ月間投与することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群で、排卵した症例数は 30 例及び 15 例であった。

試験を排卵前に中止した 15 例 (本薬群 11 例、プラセボ群 4 例) のうち、本薬群における中止理由は、主に許容できない消化器症状であった。

- 2) Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. (Fertil Steril 2004; 82: 893-902) ¹¹⁾

非肥満の PCOS 患者 (17~40 歳) 100 例を対象に、本薬等の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された (本薬群 28 例、Rosiglitazone 群 22 例、併用群 20 例、プラセボ群 30 例)。

本薬の用法・用量は本薬 1700 mg/日を 1 日 2 回に分けて 6 カ月間経口投与することとされた。Rosiglitazone の用法・用量は、Rosiglitazone 8 mg/日を 1 日 2 回に分けて 6 カ月間経口投与することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬群、Rosiglitazone 群、併用群及びプラセボ群で 100%、91%、100%及び 37%であった。

安全性に係る記載はなし。

- 3) The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. (Middle East Fertil Soc J 2007; 12: 174-8) ⁴⁴⁾

PCOS 患者 (20~35 歳) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された (本薬群 100 例、プラセボ群 100 例)。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回経口投与し、患者の忍容性に応じて 1500 mg/日まで増量し、最大 3 カ月投与することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群 (以下、同順) で、妊娠率は 40%及び 11%、排卵率は 86%及び 20%であった。

安全性について、本薬群において悪心 (30%)、嘔吐 (15%) 及び下痢 (10%) が副作用として報告されたが、重度の事象はなく、いずれも治療の継続により消失した。

4) Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. (N Engl J Med 2007; 356: 551-66) ¹⁶⁾

PCOS 患者 (18~39 歳) を対象に、本薬^{註2)}、CC、又は本薬と CC の併用の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬群 208 例、CC 群 209 例、本薬/CC 群 209 例)。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回投与から開始し、本薬 1000 mg を 1 日 2 回投与まで増量することとされた。CC の用法・用量は、CC 50 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、十分な排卵が認められた場合は次周期も 50 mg/日を、排卵が認められない又は不十分な場合は次周期以降 150 mg/日まで増量可能な規定とされた。

有効性について、本薬群、CC 群及び本薬/CC 群 (以下、同順) で、排卵率は 29.0% (296/1019 周期)、49.0% (462/942 周期) 及び 60.4% (582/964 例) であった。また、生化学的妊娠率、臨床妊娠率及び生産率は表 2 のとおりであった。妊娠した症例のうち、多胎妊娠が認められた症例はそれぞれ 0 例、3 例及び 2 例であった。

表 2 各群における妊娠率及び生産率

| | 本薬群 (208 例) | CC 群 (209 例) | 本薬/CC 群 (209 例) |
|---------|----------------|-----------------|--------------------|
| 生化学的妊娠率 | 12.0 (25) | 29.7 (62) | 38.3 (80) |
| 臨床妊娠率 | 8.7 (18) | 23.9 (50) | 31.1 (65) |
| 生産率 | 7.2 (15) | 22.5 (47) | 26.8 (56) |

% (例)

安全性について、重篤な有害事象は 2 例 (くも膜下出血による死亡、過敏症各 1 例)、7 例 (妊娠 12 週以降の流産及び異所性妊娠各 2 例、出血性黄体嚢胞、気管支炎、及び頸管無力症/早産各 1 例) 及び 12 例 (妊娠 12 週以降の流産 4 例、異所性妊娠、重度の妊娠高血圧腎症、及び先天性異常各 2 例、背部痛及び早産各 1 例) で認められた。

その他の副作用について、生化学的妊娠前に認められた有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3 生化学的妊娠前に認められたその他の有害事象

| | 本薬群 (208 例) | CC 群 (209 例) | 本薬/CC 群 (209 例) |
|-----------|----------------|-----------------|--------------------|
| 下痢 | 64.9 (135) | 23.0 (48) | 60.3 (126) |
| 吐き気 | 61.5 (128) | 39.2 (82) | 66.0 (138) |
| 腹部痛/腹部不快感 | 59.1 (123) | 52.6 (110) | 65.6 (137) |
| 頭痛 | 42.3 (88) | 44.0 (92) | 41.6 (87) |
| 嘔吐 | 29.8 (62) | 13.4 (28) | 34.4 (72) |
| 腹部膨満感 | 26.9 (56) | 21.5 (45) | 18.7 (39) |
| 疲労 | 20.2 (42) | 18.2 (38) | 21.5 (45) |
| 鼓腸 | 17.8 (37) | 18.2 (38) | 18.7 (39) |
| 気分変化/変動 | 17.3 (36) | 15.3 (32) | 12.9 (27) |
| 乳房圧迫感/乳房痛 | 17.3 (36) | 19.6 (41) | 22.5 (47) |
| めまい | 16.8 (35) | 12.4 (26) | 16.3 (34) |
| ほてり | 15.4 (32) | 27.8 (58) | 28.2 (59) |
| 食欲減退 | 13.0 (27) | 8.1 (17) | 15.8 (33) |
| 月経困難症/月経痛 | 12.5 (26) | 20.1 (42) | 20.6 (43) |
| 消化不良 | 11.5 (24) | 4.3 (9) | 6.7 (14) |
| 呼吸器系感染症 | 11.5 (24) | 12.9 (27) | 7.7 (16) |
| 背部痛 | 10.6 (22) | 12.0 (25) | 10.5 (22) |
| 便秘 | 10.1 (21) | 15.3 (32) | 10.5 (22) |
| 無排卵出血 | 8.7 (18) | 2.9 (6) | 3.3 (7) |
| 胃不快感 | 7.2 (15) | 3.8 (8) | 7.7 (16) |
| 喉の痛み | 6.7 (14) | 6.2 (13) | 3.8 (8) |
| 味覚低下 | 5.3 (11) | 4.8 (10) | 4.8 (10) |
| 付属器官痛 | 1.9 (4) | 4.8 (10) | 5.7 (12) |

% (例)

注 2) 本薬徐放錠が用いられた。なお、要望製剤であるメトグルコ錠は速放錠であるが、本薬徐放錠の単回投与時の C_{max} 及び AUC は同用量の本薬速放錠と大きな違いはないことから、本薬徐放錠を用いた報告も本要望内容における本薬の有効性及び安全性の検討に含めた。

5) Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. (Fertil Steril 2009; 91: 514-21) ¹⁷⁾

PCOS 患者 (40 歳未満) を対象に、本薬等の有効性を検討する目的で無作為化非盲検比較試験が実施された (本薬群 42 例、CC 群 41 例、本薬/CC 群 41 例)。追跡不能例を除く 115 例 (本薬群 38 例、CC 群 39 例、本薬/CC 群 38 例) が解析対象集団とされた。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg/日から開始し、最初の 3 週間で 1500 mg/日まで増量することとされた。CC の用法・用量は、CC 50 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与し、排卵がない場合は段階的に最大 200 mg/日まで増量できる規定とされた。妊娠又は 6 周期まで継続することとされた。

有効性について、本薬群、CC 群及び本薬/CC 群 (以下、同順) で、排卵率は 23.7% (9/38 例)、59% (23/39 例) 及び 68.4% (26/38 例)、妊娠率は 7.9% (3/38 例)、15.4% (6/39 例) 及び 21.1% (8/38 例)、生産率は 7.9% (3/38 例)、15.4% (6/39 例) 及び 18.4% (7/38 例) であった。

安全性について、本薬の用量を漸増したことにより、本薬の副作用による中止例は認めなか

った。本薬群 3 例について悪心、めまい及び頭痛を認めたものの、本薬の投与は継続された。また、いずれの群でも多胎妊娠は認めなかった。

6) Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. (BMJ 2006; 332: 1485) ¹⁸⁾

PCOS 患者 (40 歳以下) を対象に、本薬と CC の併用の有効性を検討する目的で無作為化二重盲検比較試験が実施された (本薬/CC 群 111 例、CC 群 114 例)。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg/日から開始し、7 日以上かけて本薬 2000 mg/日まで増量することとされた。CC の用法・用量は、CC 50mg/日を月経周期 3 又は 5 日目から 5 日間投与し、排卵が起こらなかった場合には次の周期から最大 150 mg/日まで増量することとされた。治療は、妊娠検査陽性、CC 抵抗性の発現、又は 6 周期のいずれかまで継続することとされた。

有効性について、本薬/CC 群及び CC 群 (以下、同順) で、排卵率は 64% (71/111 例) 及び 72% (82/114 例)、継続妊娠率は 40% (44/111 例) 及び 46% (52/114 例) であった。

安全性について、副作用により投与中止に至った例数は 18 例及び 6 例であった。また、試験終了時点で生産した児 21 例及び 30 例に合併症は認められなかった。

7) Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? (Hum Reprod 2008: 23; 1830-4) ¹⁹⁾

6) に示した無作為化二重盲検比較試験に組み入れられた症例のうち、WHR が得られた症例について、部分集団解析をした結果、年齢別及び WHR 別の妊娠率は、表 4 のとおりであり、高年齢かつ WHR 比が高い患者集団において CC 単独に比べ本薬/CC 併用で妊娠率が高かった。

表 4 年齢、WHR 別の各群における妊娠率

| | 本薬/CC 併用群 (102 例) | CC 単独群 (103 例) |
|-------------------|----------------------|-------------------|
| 28 歳未満、WHR0.85 未満 | 31 (10/32) | 59 (13/22) |
| 28 歳以上、WHR0.85 未満 | 61 (23/38) | 57 (24/42) |
| 28 歳未満、WHR0.85 以上 | 21 (3/14) | 33 (5/15) |
| 28 歳以上、WHR0.85 以上 | 39 (7/18) | 25 (6/24) |

% (例)

8) Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. (J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500) ²⁰⁾

BMIが19 kg/m²を超える PCOS 患者（18～39 歳）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 160 例、プラセボ群 160 例）。

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 1 回経口投与し、非肥満（BMI<27kg/m²）では 1500 mg/日、肥満（BMI≥27kg/m²）では 2000 mg/日となるまで 1 週間に 500 mg ずつ増量し、最大 9 カ月間投与することとされた。投与開始から 3 カ月経過しても妊娠しなかった場合は、CC 等の治療も施行することとされた。妊娠した場合は、本薬の投与を妊娠 12 週まで継続することとされた。

治療の実施状況（%（例数））は、本薬群及びプラセボ群で 45.6%（73 例）及び 42.5%（68 例）、CC 併用は 33.1%（53 例）及び 30.6%（49 例）、アロマターゼ阻害薬併用は 1.3%（2 例）及び 1.3%（2 例）、ゴナドトロピン併用は 0.6%（1 例）及び 1.9%（3 例）、IUI 併用は 4.4%（7 例）及び 3.8%（6 例）、CC4 サイクル後と IUI 併用 5.6%（9 例）及び 6.3%（10 例）、IVF/ICSI 併用は 9.4%（15 例）及び 13.8%（22 例）であった。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）で、妊娠率は 53.6%及び 40.4%、生産率は 41.9%及び 28.8%であった。

安全性について、副作用の発現割合は 34.6%及び 7.1%であった。

9) Enhanced ovarian follicular development by metformin does not correlate with pregnancy rate: a randomized trial. (Int J Fertil Steril 2012; 6; 31-6) ⁴⁵⁾

不妊期間が 5 年未満の PCOS 患者（18～35 歳）を対象に、本薬と CC の併用の有効性を検討する目的で無作為化単盲検比較試験が実施された（本薬/CC 群：167 例、CC 群：167 例）。

CC 群では、月経周期 3 日目から CC 50 mg を 1 日 2 回 5 日間投与し、本薬/CC 群では、CC に本薬 500 mg の 1 日 3 回投与を併用することとされた。投与期間は 3 周期とされた。

有効性について、1 周期目、2 周期目及び 3 周期目の 1 個以上の 16～22 mm の卵胞が認められた症例の割合は、本薬/CC 群で 68.3%（114/167 例）、31.7%（53/167 例）及び 0%（0/167 例）、また CC 群で 54.5%（91/167 例）、31.7%（53/167 例）及び 13.8%（23/167 例）であった。また、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）における妊娠率は及び 28.7%（48/167 例）及び 24.6%（41/167 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

10) Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. (Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43) ²¹⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬と CC 併用の有効性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬/CC 群 40 例、CC 群 40 例）

本薬の用法・用量は、本薬 500 mg を 1 日 3 回投与投与することとされた。CC の用法・用量は、CC 150mg/日を、本薬の投与開始 13 日目から 5 日間投与することとされた。CC の

最終投与 3 日後に卵胞径 12 mm 以上の卵胞がある場合、主席卵胞が 20 mm に達するまで本薬の投与を継続し、その後 hCG 5000 単位を筋肉内投与した。

有効性について、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）で、卵胞径 15～20 mm の主席卵胞が認められた症例の割合は 47.5% (19/40 例) 及び 12.5% (5/40 例)、排卵率は 42.5% (17/40 例) 及び 12.5% (5/40 例)、妊娠率は 15% (6/40 例) 及び 0% (0/40) であった。

安全性に係る記載はなし。

11) Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. (Fertil Steril 2002; 77: 101-6) ²²⁾

CC抵抗性のPCOS患者を対象に、本薬の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬/CC群28例、CC群28例）。

本薬の用法・用量は、本薬 850 mg の 1 日 2 回投与を 2 周期投与することとされた。CC の用法・用量は、CC 100mg/日を 2 周期目の 3 日目から 5 日間投与し、主席卵胞が 18 mm 又は血清 E2 濃度が 150～200 pg/mL であり卵胞径 16 mm の卵胞が 3 個以上確認できた時点で、hCG 10000 単位を筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬/CC 群及び CC 群（以下、同順）で、排卵率は 77.7% (21/27 例^{注3)}) 及び 14.2% (4/28 例)、妊娠率は 11% (3/27 例) 及び 0% (0/28 例) であった。

安全性に係る記載はなし。

注 3) 2 周期目開始前に妊娠が確認された 1 例が除外された。

12) Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. (J Int Med Res 2010; 38: 1250-8) ³²⁾

耐糖能異常のない CC 抵抗性の PCOS 女性（40 歳未満）を対象に、本薬、CC 及び FSH の併用の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬/CC/ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）群 30 例、CC/hMG 群 30 例）。

本薬/CC/hMG 群では、月経周期 1 日目から本薬 1500 mg/日を 3 カ月間連日投与し、その後の月経周期 3 日目及び 5 日目から、CC 50 mg/日の 5 日間投与及び hMG 75 単位/日投与を併用することとされた。1 個の卵胞が 20mm に達したとき、2 個の卵胞が 18 mm に達したとき又は 3 個の卵胞が 17 mm に達したとき、hCG 5000 単位を投与することとされ、それまで本薬及び hMG は投与を継続することとされた。主席卵胞が 4 個以上あった場合には、hCG は投与しないこととされた。CC/hMG 群では、本薬の代わりにプラセボを投与し、それ以外の薬剤については本薬/CC/hMG 群と同様に投与することとされた。

有効性について、本薬/CC/hMG 群及び CC/hMG 群（以下、同順）で、累積妊娠率は 43.3% (13/30 例) 及び 20.0% (6/30 例)、排卵率は 94.7% (71/75 周期) 及び 87.32% (62/71 周期)、単一排卵率は 66.2% (47/71 周期) 及び 48.4% (30/62 周期) であった。

安全性について、治療中止率は 10.0% (3/30 例) 及び 16.7% (5/30 例)、OHSS の発現割合は 6.6% (5/76 周期)、及び 11.8% (9/76 周期) であった。

13) Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. (J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 966-73)⁴⁶⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に本薬と CC の併用及び本薬と遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (以下、「r-hFSH」) の併用の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬/CC 群 55 例、本薬/r-hFSH 群 55 例、r-hFSH 群 55 例)。

本薬/CC 群及び本薬/r-hFSH 群では、本薬 1500 mg/日を 4 週間投与し、4 週間経過後の月経周期 3 日目から、CC 150 mg/日を 3 日間連日投与、若しくは r-hFSH 75 単位を卵胞成熟まで隔日投与 (最大 15 回投与) を併用することとされた。r-hFSH 群では、本薬を投与せず、r-hFSH を本薬/r-hFSH 群と同様に投与された。1 個以上の卵胞径が 17 mm 以上になった時点で hCG 10000 単位を筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬/CC 群、本薬/r-hFSH 群及び r-hFSH 群 (以下、同順) で、臨床妊娠率は 12.73% (7/55 例)、54.55% (30/55 例) 及び 29.09% (16/55 例)、生産率は 9.09% (5/55 例)、43.63% (24/55 例) 及び 21.82% (12/55 例)、排卵率は 27.27% (15/55 例)、89.09% (49/55 例) 及び 74.55% (41/55 例) であった。また、妊娠例あたりの多胎妊娠率はそれぞれ 0% (0/7 例)、3.33% (1/30 例) 及び 0% (0/16 例) であった。

安全性について、母体及び胎児に対する本薬の有害事象は認められなかった。

14) Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. (Hum Reprod 2006; 21: 1432-5)³⁰⁾

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬と CC の併用、及び本薬とレトロゾールの併用の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化単盲検比較試験が実施された (本薬/CC 群 30 例、本薬/レトロゾール群 30 例)。CC 又はレトロゾール併用前に妊娠が確認された症例を除く 59 例 (本薬/CC 群 30 例及び本薬/レトロゾール群 29 例) が有効性の解析対象集団とされた。

本薬/CC 群では、本薬 500 mg を 1 日 3 回、6~8 週間投与し、その後の月経周期 3 日目から CC 100 mg を 5 日間投与することとされた。本薬/レトロゾール群では、本薬 500 mg を 1 日 3 回、6~8 週間投与し、その後の月経周期 3 日目からレトロゾール 2.5 mg を 5 日間投与することとされた。少なくとも 1 つ以上の卵胞径が 18 mm 以上になった時点で、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/CC 群及び本薬/レトロゾール群 (以下、同順) で、排卵率は 80.60% (54/67 周期) 及び 90.57% (48/53 周期)、妊娠率は 16.67% (5/30 例) 及び 34.50% (10/29 例) であった。また、満期産率は 10.00% (3/30 例) 及び 34.50% (10/29 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 13.33% (4/30 例) 及び 6.90% (2/29 例) であった。

15) Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. (Gynecol Endocrinol 2017; 33: 872-6) ⁴⁷⁾

PCOS 患者 (20~35 歳) を対象に、CC、レトロゾール、本薬と CC 併用、及び本薬とレトロゾール併用の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された (CC 群、本薬/CC 群、レトロゾール群及び本薬/レトロゾール群各 67 例)。治療の中止、脱落及び追跡不能例を除く 240 例 (CC 群 63 例 (157 周期)、本薬/CC 群 58 例 (143 周期)、レトロゾール群 62 例 (130 周期)、本薬/レトロゾール併用群 57 例 (118 周期)) が解析対象集団とされた。

本薬群、本薬/CC 群及び本薬/レトロゾール群において、本薬 1000~1500 mg/日を連日経口投与された。CC 群及び本薬/CC 群において、CC は月経周期 3~5 日目から 50 mg/日を 5 日間経口投与し、卵胞発育に応じて、次周期の投与量を 100~150 mg/日まで増量することとされた。レトロゾール群及び本薬/レトロゾール群において、レトロゾールは月経周期 3~5 日目から 50 mg/日を 5 日間投与された。

有効性について、本薬/CC 群、CC 群、本薬/レトロゾール群及びレトロゾール群 (以下、同順) で、排卵率は 55.9% (80/143 周期)、49.7% (78/157 周期)、75.4% (89/118 周期) 及び 71.5% (93/130 周期)、妊娠率は 44.8% (26/58 例)、34.9% (22/63 例)、57.9% (33/57 例) 及び 46.8% (29/62 例)、生産率は 31.0% (18/58 例)、22.2% (14/63 例)、36.8% (21/57 例) 及び 33.9% (21/62 例) であった。

安全性について、33 例で本薬に関連する吐き気、嘔吐及び下痢が発現し、そのうち 12 例は激しい腹痛又は下痢のために試験を中止された。

<日本における臨床試験等>

なし

<催奇形性に関する海外報告>

16) 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) ⁴⁸⁾

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。

17) In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. (Reprod Toxicol 2018; 80: 85-91) ⁴⁹⁾

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^{注4)}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。

18) Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. (Reprod Toxicol 2018; 81: 79-83) ⁵⁰⁾

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^{注5)} (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。

19) Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. (Fertil Steril 2006; 86: 658-63) ⁵¹⁾

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>

20) 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) ⁵²⁾

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。

21) Repercussions of a hypoglycemic drug, N-N-dimethylbiguanide HCl, on gestation and fetal development in rats. (Compt Rend 1961; 253: 321-3) ⁵³⁾

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 for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. (Cochrane Database Syst Rev 2019; 12: CD013505) ⁵⁴⁾

PCOS 患者を対象と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。

- ・ 本薬の投与量は中央値で 1500 mg/日であった。
- ・ CC に対する CC/本薬の排卵率、妊娠率及び生産率の OR [95%CI] は、それぞれ 1.65 [1.35, 2.03]、1.62 [1.32, 1.99] 及び 1.27 [0.98, 1.65] であった。
- ・ CC に対する CC/本薬の消化器系副作用の発現割合の OR [95%CI] は、4.26 [2.83, 6.40] であった。

2) Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. (Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD009090) ⁵⁵⁾

無排卵の PCOS 患者を対象とした臨床試験等に基づくメタ・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 1700~2550 mg/日であった。
- ・ ゴナドトロピンに対する本薬/ゴナドトロピンの生産率、継続妊娠率及び妊娠率の OR [95%CI] は、2.31 [1.23, 4.34]、2.46 [1.36, 4.46] 及び 2.51 [1.46, 4.31] であった。
- ・ ゴナドトロピンに対する本薬/ゴナドトロピンの多胎妊娠率、有害事象発現割合及び OHSS 発現割合の OR [95%CI] は、0.55 [0.15, 1.95]、1.78 [0.39, 8.09] 及び 0.32 [0.01,

8.23] であった。

- 3) Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. (Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD003053) ⁴²⁾

PCOS 患者を対象と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。

- ・ プラセボ又は無治療に対する本薬の排卵率、臨床妊娠率及び生産率の OR [95%CI] は、2.55 [1.81, 3.59]、1.93 [1.42, 2.64] 及び 1.59 [1.00, 2.51] であった。また、消化器系有害事象の発現割合の OR [95%CI] は 4.76 [3.06, 7.41] であった。
- ・ CC に対する本薬/CC の排卵率、臨床妊娠率及び生産率の OR [95%CI] は、1.57 [1.28, 1.92]、1.59 [1.27, 1.99] 及び 1.21 [0.92, 1.59] であった。また、消化器系有害事象の発現割合の OR [95%CI] は 3.97 [2.59, 6.08] であった。
- ・ CC に対する本薬の排卵率、臨床妊娠率及び生産率の OR [95%CI] は、表 5 のとおりであった。

表 5 CC に対する本薬の OR

| | BMI 30 kg/m ² 未満又は以下 | BMI 30 kg/m ² 以上又は超 |
|-------|---------------------------------|--------------------------------|
| 排卵率 | 0.81 [0.51, 1.28] | 0.29 [0.20, 0.43] |
| 臨床妊娠率 | 1.56 [1.05, 2.33] | 0.34 [0.21, 0.55] |
| 生産率 | 1.71 [1.00, 2.94] | 0.30 [0.17, 0.52] |

OR [95%CI]

- 4) Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. (BMJ 2017; 356: j138) ³⁹⁾

WHO group II 無排卵性不妊症に該当する女性を対象と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。

- ・ CC に対する本薬/CC の排卵率、妊娠率及び生産率の OR [95%CI] は、1.46 [1.01, 2.12]、1.56 [1.24, 1.97] 及び 1.14 [0.81, 1.61] であった。
- ・ CC に対する本薬/CC の多胎妊娠率の OR [95%CI] は、0.57 [0.19, 1.74] 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. ⁵⁶⁾

以下のように記載されている。

- ・ PCOS 患者は、BMI が正常値でも肥満や中心性脂肪の発生割合が高いと知られている。
- ・ 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、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、CC やレトロゾール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. 2014.⁵⁷⁾

以下のように記載されている。

- ・ 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、本薬が投与された女性では排卵率と妊娠率が高いと結論づけられている。
- ・ 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 の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。
- ・ 本薬単独投与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。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020⁵⁸⁾

以下のように記載されている。

- ・ CC で排卵がみられず、肥満、耐糖能異常又はインスリン抵抗性を認める症例では、CC に本薬を併用する。
- ・ CC 抵抗症例を対象としたメタ・アナリシスでは、CC と本薬の併用及び CC で、排卵率は 76.4%及び 26.4%、妊娠率 27.4%及び 3.8%であり、本薬の併用が極めて効果的であることが示されている。
- ・ 本薬は我が国では排卵誘発薬としての保険適応がなく、糖尿病治療薬として認可されているが、一般的に 500~750 mg/日の用量が用いられ、妊娠までの連日投与がなされる。

- ・ 本薬は FDA カテゴリー B の薬剤であり、妊娠した際には投与は中止することが原則である。

(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) Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. (Fertil Steril 2017; 108: 426-41) ⁹⁾

以下のように記載されている。

- ・ PCOS に対する本薬単独投与はプラセボと比較して排卵率が高い良好なエビデンスはあるが、妊娠率又は生産率が高いことを示すエビデンスは不十分である。
- ・ PCOS に対する本薬単独投与は CC 単独投与よりも排卵率、臨床妊娠率、生産率は低いことを示すエビデンスがある。
- ・ PCOS に対する本薬と CC の併用投与は CC 単独投与と比べて排卵率及び臨床妊娠率は高いが、生産率は改善しないエビデンスがある。
- ・ PCOS に対する本薬単独投与はレトロゾール単独投与と比較して妊娠率又は生産率を上げることを示すエビデンスは不十分である。
- ・ CC 抵抗性のある PCOS では、CC 単独投与に比べ、CC と本薬の併用で排卵率及び妊娠率を改善することを示す適正なエビデンスがある。
- ・ 妊娠前に本薬を使用し、妊娠判明時に中止しても流産率に影響しないというエビデンスがある。
- ・ PCOS の非肥満患者と肥満患者のどちらに本薬が効果的であるかを判断するための十分なエビデンスはない。
- ・ PCOS における排卵誘発の第一選択として本薬を単独で使用すべきではない。CC 抵抗性のある PCOS では CC と本薬の併用投与が有効かもしれない。

2) Polycystic Ovary Syndrome (ACOG Practice Bulletin Number 194) . (Obstet Gynecol. 2018; 131: e157-71) ¹⁰⁾

以下のように記載されている。

- ・ PCOS に対して最も良く使用される本薬の用量は 1500~2000 mg/日である。
- ・ PCOS の第一選択として本薬単独投与は支持されていない。肥満の PCOS 患者において、CC と本薬を併用することで、CC 単独投与時と比較して、妊娠率が上昇する可能性が示唆されている。
- ・ 本薬はヒトにおける催奇形性のリスクや胚の致死性は知られていない。

3) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013. (2017年9月6日最終更新) ²⁴⁾

以下のように記載されている。

- ・ WHO グループ II の無排卵性不妊症の女性に対し、起こり得る副作用、使いやすさ、使用方法、BMI、必要なモニタリングを考慮して、CC、本薬又は CC と本薬の併用のいずれかの治療を選択する。
- ・ WHO グループ II の排卵障害を有する女性で CC に対して抵抗性がある場合、医療環境や患者の嗜好に応じて、腹腔鏡下卵巣多孔術、CC と本薬の併用（一次治療として使用していない場合）又はゴナドトロピンのいずれかの治療法を選択する。
- ・ 患者に対し、本薬の使用に伴う副作用（吐き気、嘔吐、その他の胃腸障害等）について説明する必要がある。

4) zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.³³⁾

以下のように記載されている。

- ・ インスリン抵抗性で肥満を伴う場合、1 次治療として体重減少が推奨されるが、顕著なインスリン抵抗性を呈する場合は本薬を併用することがある。
- ・ インスリン抵抗性で肥満を伴わない場合、1 次治療として本薬を開始する。
- ・ 本薬はすべての PCOS 患者において使用できるが、インスリン抵抗性を有する PCOS 患者に対する本薬の使用がより妥当である。
- ・ 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 6 のとおりである。

表 6 BMI 別の本薬の用法・用量

| BMI | 用量 | 投与回数 |
|---|---------|---------|
| BMI<25 kg/m ² | 500 mg | 1 日 2 回 |
| 25 kg/m ² ≤ BMI < 30 kg/m ² | 850 mg | 1 日 2 回 |
| 30 kg/m ² ≤ 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、妊娠高血圧症候群を減少するエビデンスがないため、本薬投与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 B₁₂ 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。

5) Recommandations pour la pratique clinique La prise en charge du couple infertile 2010.³⁷⁾

以下のように記載されている。

- ・ 本薬の有効性は不十分であるため、単独投与は推奨されない。また、現時点では、他の排卵誘発剤との併用も推奨されない。

6) No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome.³⁸⁾

以下のように記載されている。

- ・ PCOS に対する本薬と CC の併用投与は、CC 単独投与と比べて排卵率及び妊娠率が上昇する可能性があるが、生産率は大きく改善しない。
- ・ CC 抵抗性、28 歳超、かつ WHR > 0.85 の内臓型肥満の患者に対して、CC に本薬を併用できる。
- ・ メトホルミンの副作用には、悪心、腹部膨満感、痙攣、下痢を含む。
- ・ 本薬を 250～500 mg/日の経口投与で開始し、忍容可能な場合は最適な 1 日投与量である 500～750 mg の 1 日 3 回経口投与まで増量する。コンプライアンスの改善のため、本薬 850 mg を 1 日 2 回経口投与とすることもできる。

7) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.²⁾

以下のように記載されている。

- ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない PCOS 患者において、本薬は、排卵率、妊娠率及び生産率を改善するために、単独投与できるが、患者にはより効果的な排卵誘発剤があることを情報提供すべきである。
- ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子がない、肥満型 (BMI ≥ 30 kg/m²) の PCOS 患者に対して、排卵誘発を目的として本薬に CC を併用することで、排卵率、妊娠率及び生産率を改善する。
- ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子のない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、CC 単独投与を継続するよりも CC と本薬の併用投与の方が排卵率及び妊娠率が改善する。
- ・ 無排卵性不妊、かつ他の不妊因子のない、CC 抵抗性の PCOS 患者に対して、ゴナドトロピン単独投与よりもゴナドトロピンを本薬と併用した方が排卵率、妊娠率及び生産率を改善する可能性がある。

<日本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 2020³⁾

以下のように記載されている。

- ・ 挙児を希望している PCOS 女性に対して、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつ CC 単独で卵胞発育を認めなければ、本薬を併用する。
- ・ CC 単独投与で卵胞発育が認められなければ、インスリン増感薬である本薬 (保険適用外) を併用する。日産婦生殖・内分泌委員会の治療指針では肥満例、または耐糖能異常かインスリン抵抗性を有する症例を適応としている。妊娠中の本薬投与では、初期流産と早産を減少させ、催奇形性や子宮内胎児発育遅延・子宮内胎児死亡は増加させないとの報告がある一方、妊娠判明時に中止しても流産率に影響しないとの報告もある。わが国では妊婦への投与は禁忌となっている。
- ・ CC 抵抗性例に対しては、ゴナドトロピン投与又は腹腔鏡下卵巣開孔術 (以下、「LOD」) を行う。ゴナドトロピン投与時に CC や本薬を併用するとゴナドトロピンの投与量が

減少し OHSS の発現割合が低下するほか、本薬併用で妊娠率と出生率が向上する。

2) 生殖医療ガイドライン⁵⁹⁾

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及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見ながら 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、以下の内容が報告されている。

1) 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発における塩酸メトホルミン 1500 mg/day 増量投与の有効性の検討（日本受精着床学会雑誌 2012; 29: 296-300）⁶⁰⁾

インスリン抵抗性の PCOS 患者を対象とした前方視的検討が行われた。

インスリン抵抗性（HOMA-IR>1.6）の PCOS 患者 113 例（CC 単独投与で 2 周期以上排卵がない CC 抵抗性症例 56 例、及び CC 単独投与で排卵が認められた CC 感受性症例 57 例）のうち、インフォームドコンセントが得られた 68 例に本薬と CC を併用した。

本薬は、250 mg を 1 日 3 回（750 mg/日）投与した。また、4 周期後も HOMA-IR>1.6 で排卵を認めない症例は 500mg を 1 日 3 回（1500 mg/日）に増量した。CC は、100mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間投与した。

有効性について、CC 抵抗例のうち、本薬 750mg/日と CC 併用例の 51.1%（23/45 例）、本薬 1500mg/日と CC 併用例の 81.3%（13/16 例）、CC 単独投与例の 10%（1/10 例）で排卵が認められた。

安全性について、本薬 750 mg/日と CC 併用例のうち、2 例が下痢により本薬投与を中止

した。また、本薬 1500 mg/日と CC 併用例で、本薬増量に伴う新たな有害事象は認められなかった。

2) Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. (Reprod Med Biol 2017; 16: 179-87) ⁶¹⁾

本薬が投与された PCOS 患者 162 例 (480 周期) を対象とした後方視的検討が実施された。

本薬の投与量について、本薬及び CC 併用 (CC 抵抗性) 集団では 250~1500mg/日の範囲であったが、750 mg/日で投与された症例数が最も多かった。本薬及び CC 併用 (CC 感受性) 集団では 500~750 mg/日の範囲、本薬及び CC 併用 (CC 治療歴なし) 集団、並びに本薬単独投与集団では 250~750 mg/日の範囲であったが、500 mg/日及び 750 mg/日で投与された症例数が多かった。

有効性について、本薬及び CC 併用 (CC 抵抗性) 集団、本薬及び CC 併用 (CC 感受性) 集団、本薬及び CC 併用 (CC 治療歴なし) 集団、並びに本薬単独投与集団 (以下、同順) の排卵率は、69.9% (51/73 例)、94.3% (50/53 例)、87.5% (6/7 例) 並びに 60.0% (9/15 例)、臨床的妊娠率は、21.9% (16/73 例)、50.9% (27/53 例)、83.3% (5/6 例)、33.3% (5/15 例) であった。

安全性について、副作用の発現割合は、5.5% (12/217 周期、下痢 5 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例、気分不良 1 例、肝機能障害 1 例、胸焼け 1 例、眼精疲労 1 例、不明 3 例)、2% (4/202 周期、下痢 2 例、悪心 1 例、腹痛 1 例)、0% (0/12 周期) 並びに 2.4% (1/41 周期、眠気・全身疲労 1 例) であった。

そのほか、要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は表 7 のとおりであった。

表 7 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 (周期数) | 本薬の用法・用量 | CC 併用の有無 |
|--------|---------------|--|--------------------------|
| 62 | 15 例 | 本薬 250 mg を 1 日 2 回 14 日間投与。 | 有 本薬投与で無排卵の場合、次周期から投与 |
| 63 | 23 例 | 本薬 500 mg/日を 2 週間投与後、副作用がないことを確認して 750 mg/日まで増量。胎囊を確認した時点で本薬投与を中止。 | 有 |
| 64 | 26 例 (106 周期) | 本薬 750mg/日を投与。 | 有 |
| 65 | 16 例 | 本薬 500 mg/日を 2 週間投与後、750 mg/日に増量し、3~4 周期投与。排卵を認めなかった場合は 3 週間毎に 250 mg/日ずつ増量し、最大 1500 mg/日まで増量。 | 有 |

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 の一般不妊治療における排卵誘発に係る効能・効果での承認を有していないが、PCOS 患者を対象とした海外の無作為化比較試験、及びそれらに基づくメタ・アナリシスにおいて、本薬単独投与で、プラセボ投与と比較して排卵率及び妊娠率が高かったこと、及び本薬と他の排卵誘発薬との併用投与で、他の排卵誘発薬単独投与と比較して排卵率及び妊娠率が高かったことが示されている (5. (1)、(2) 参照)。これらの海外臨床試験成績等に基づき、国内外のガイドライン及び教科書では、PCOS における排卵誘発を目的とした本薬の投与が推奨されている (5. (3)、(4) 参照)。また、国内の使用実態に係る公表文献でも、日本人 PCOS 患者で本薬の投与により排卵や妊娠が可能であったことが報告されており、国内の医療現場における PCOS における排卵誘発での本薬の使用実態が確認できる (6. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、日本人の PCOS 患者の一般不妊治療における排卵誘発を目的とした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

海外臨床試験における本薬と他の排卵誘発薬併用群での有害事象、及び多胎妊娠の発現割合は、他の排卵誘発薬単独投与群と比較して大きな差異はなかった。本薬投与群に認められた主な有害事象は本薬の副作用としてよく知られている消化器症状であった (5. (1) 参照)。

国内における使用実態に係る公表文献においては、本薬投与時の副作用として、消化器症状 (下痢、嘔吐、悪心、腹痛、胸やけ) や不機嫌、肝機能障害、眼精疲労が報告されており、海外臨床試験と同様、主な副作用は消化器症状であった (6. (2) 参照)。

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。

海外臨床試験及び国内の使用実態に係る公表文献において報告された主な有害事象又は副作用である消化器症状は、既承認効能・効果での本薬の投与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、海外臨床試験において本薬と他の排卵誘発薬との併用で多胎妊娠が認められているが、他の排卵誘発薬単独投与と比べてその発現割合に大きな差異はないこと、本邦の医療現場において一般不妊治療では多胎妊娠は注意すべき事象として広く認知されており、国内ガイドライン等に記載されている多胎妊娠の管理方法も定着していることから、不妊治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで本薬が使用されるのであれば、臨床的に大きな問題となるものではないと判断する。

さらに、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、及び要望用法は排卵までであり、本薬の投与期間は妊娠成立前までであ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 患者における排卵誘発で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 における排卵誘発での本薬の使用に際しては、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、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の注意喚起をする必要はあると判断する。

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む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 患者における排卵誘発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 患者における排卵誘発に係る効能・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・アナリシスから PCOS 患者における本薬の排卵誘発に関する有効性及び安全性が示されており(5.(1)、(2)参照)、これらの情報に基づき作成された国内外の教科書及びガイドラインでは、本薬は PCOS

における排卵誘発での本薬投与が推奨されている (5. (3)、(4) 参照)。さらに、国内において PCOS 患者の排卵誘発に対して本薬が使用されている実態が公表文献から確認でき、副作用等も既承認効能・効果での対処や不妊治療上の通常に対応で概ね管理可能と判断できる (7. (2) 参照)。

また、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、海外の臨床試験や観察研究において排卵誘発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 患者の排卵誘発を目的とした本薬の投与のリスクはベネフィットを上回らないと判断する。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者の排卵誘発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。

【効能又は効果に関連する注意】

- ・ ギナトトロピン製剤を除く排卵誘発剤で十分な効果が得られない場合に併用を考慮すること。
- ・ 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】

海外の臨床試験成績、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、本薬の PCOS における排卵誘発に関する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)。

海外臨床試験の大半は、肥満、耐糖能異常又は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いたが、本薬はインスリン抵抗性を改善する作用を有しており、独国ガイドラインでは PCOS 患者全般に投与可能であるがインスリン抵抗性を有する PCOS 患者に対する使用がより妥当とされ、加国ガイドラインでは、肥満の PCOS 患者への本薬の使用が推奨され、国内ガイドラインでは、肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性のいずれかを認め、かつ CC 単独で卵胞発育を認められない場合に本薬を併用することが推奨さ

れている (5. (4) 参照)。

以上を踏まえると、PCOS 患者のうち、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ことから、本薬の効能・効果を上述のようにすることが適切と判断する。

加えて、海外臨床試験では、CC 単独投与と比較して本薬単独投与の排卵率、臨床妊娠率、生産率は低い結果が示されており (5. (1) 参照)、豪州のガイドラインでは、本薬単独投与は、他の排卵誘発薬より効果がない旨記載されていること、及び国内外のガイドラインでは PCOS の排卵誘発の第一選択である CC で十分な効果が得られない場合に本薬を他の排卵誘発薬と併用することが推奨されていることを踏まえ、ゴナドトロピン製剤を除く排卵誘発剤で十分な効果が得られない場合に併用を考慮する旨、注意喚起することが妥当と判断する。

また、要望学会が述べるように、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、500 mg 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。

【設定の妥当性について】

1) 他の排卵誘発薬との併用について

海外臨床試験の成績、及びそれらに基づくメタ・アナリシスから、本薬単独投与時の排卵率及び臨床妊娠率は、プラセボと比較して高かったものの、CC 単独投与と比較して低く、他の排卵誘発薬に本薬を併用投与した時の排卵率や臨床妊娠率は他の排卵誘発薬単独投与と比較して高かった (5. (1)、(2) 参照)。また、海外のガイドラインでは、本薬の単独投与を許容しているガイドラインもあるが、基本的には本薬は他の排卵誘発薬との併用での使用が推奨されている。国内ガイドラインでも他の排卵誘発薬との併用での本薬の使用が推奨されている。加えて、国内の使用実態においても、他の排卵誘発薬との併用で本薬が使用されている実態があることを踏まえて、他の排卵誘発薬と併用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1000、1500、又は1700 mg/日の固定用量で投与方法があった一方で、要望内容と同様、本薬を500 mg/日（500 mg1日1回）で投与を開始し、1500 mg/日（500 mg1日3回）、1700 mg/日（850 mg1日2回）又は2000 mg/日（500 mg1日4回）まで漸増する投与方法もあった。国内の使用実態に係る公表文献で要望内容と同様、漸増する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、維持用量として最大1500 mg/日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、国内外の公表文献によって多様であり、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回経口投与から開始し、患者の忍容性を確認しながら、500 mgの1日3回経口投与を超えない範囲で増量する、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、排卵までに中止すること。」が要望されている。海外ガイドライン及び教科書には本薬の投与終了時期に関する記載はなく、海外臨床試験においても本薬の投与終了時期は確認できないが、国内ガイドラインでは妊娠が確認された段階で本薬の投与を終了する旨記載されている。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要望どおり、「排卵まで」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 患者の排卵誘発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。

また、一般不妊治療において、本薬を用いることで卵巣の刺激が過剰となり多胎妊娠となる可能性があることを理解した上で、使用することが適切である（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適当と判断する。

- ・ 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。
 - ・ 患者に投与前少なくとも1カ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させること。
 - ・ 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。
- ・ 卵巣の刺激が過剰となった結果として多胎妊娠となる可能性があることをあらかじめ患者に説明すること。

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) 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.
- 4) 英国添付文書 : Glucophage (Sanofi)
- 5) 独国添付文書 : Glucophage (Merck Serono GmbH)
- 6) 仏国添付文書 : Glucophage (Merck Santé S.A.S.)
- 7) 加国添付文書 : Glucophage (Sanofi in Canada)
- 8) 豪州添付文書 : Glucophage (Alphapharm Pty Ltd)
- 9) Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) : a guideline. Fertil Steril 2017; 108: 426-41.
- 10) Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol 2018; 131: e157-71.
- 11) Baillargeon JP, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. Fertil Steril 2004; 82: 893-902.
- 12) Onalan G, et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? Eur J Obstet

- Gynecol Biol 2005; 123: 204-11.
- 13) Johnson NP, et al. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene. Hum Reprod 2010; 25: 1675-83.
 - 14) Karimzadeh MA, et al. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2010; 94: 216-20.
 - 15) Tang T, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: Cd003053.
 - 16) Legro RS, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2007; 356: 551-66.
 - 17) Zain MM, et al. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2009; 91: 514-21.
 - 18) Moll E, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ 2006; 332: 1485.
 - 19) Moll E, et al. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome? Hum Reprod 2008; 23: 1830-4.
 - 20) Morin-Papunen L, et al. Metformin Improves Pregnancy and Live-Birth Rates in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) : A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1492-500.
 - 21) Hwu YM, et al. Ultra-short metformin pretreatment for clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2005; 90: 39-43.
 - 22) Kocak M, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002; 77: 101-6.
 - 23) Creanga AA, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2008; 111: 959-68.
 - 24) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549> (最終確認日 : 2022 年 1 月 18 日)
 - 25) Palomba S, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4068-74.

- 26) Sahin Y, et al. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 214-20.
- 27) Dasari P, et al. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. *J Hum Reprod Sci.* 2009; 2: 18-22.
- 28) Vandermolen DT, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310-5.
- 29) George SS, et al. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2003; 18: 299-304.
- 30) Sohrabvand F, et al. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006; 21: 1432-5.
- 31) Malkawi HY, et al. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Med J* 2002; 23: 663-6.
- 32) Cheng J, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res* 2010; 38: 1250-8.
- 33) zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch 2015.
- 34) Lord JM, et al. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.
- 35) Harborne L, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894-901.
- 36) Palomba S, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) : a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 311-21.
- 37) Recommandations pour la pratique clinique La prise en charge du couple infertile 2010.
- 38) No. 362-Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40: 978-87.
- 39) Wang R, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2017;356:j138.
- 40) Ng EH, et al. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women

- with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 1625-31.
- 41) Siebert TI, et al. Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86: 1432-7.
 - 42) Morley LC, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003053.
 - 43) Onalan G, et al. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123: 204-11.
 - 44) Karimzadeh MA, et al. The effect of administration of metformin on lipid profile changes and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Soc J* 2007; 12: 174-8.
 - 45) Basirat Z, et al. Enhanced ovarian follicular development by metformin does not correlate with pregnancy rate: a randomized trial. *Int J Fertil Steril* 2012; 6: 31-6.
 - 46) Begum MR, et al. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 966-73.
 - 47) Liu C, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33: 872-6.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) Scherneck S, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2018; 81: 79-83.
 - 51) Gilbert C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658-63
 - 52) 「メトグルコ錠 250 mg」初回承認申請時添付資料
 - 53) 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
 - 54) Sharpe A, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD013505.
 - 55) Bordewijk EM, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by

- timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD009090.
- 56) *Endocrinology and Diabetes: Case Studies, Questions and Commentaries*. Springer-Verlag London Ltd. 2015.
- 57) *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts*. Springer New York. 2014
- 58) 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.
- 59) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p44-49.
- 60) 石川聖子、他. 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発における塩酸メトホルミン 1500 mg/day 増量投与の有効性の検討. *日本受精着床学会雑誌* 2012; 29: 296-300.
- 61) Matsuzaki T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 179-87.
- 62) Kurabayashi T, et al. Effects of low-dose metformin in Japanese women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol* 2004; 3: 19-26.
- 63) 中村康彦、他. 診療 当院における多嚢胞性卵巣症候群に対するメトホルミン療法の検討. *産婦人科の実際* 2009; 58: 2043-8.
- 64) 橘直之、他. インスリン抵抗性を合併する PCOS 不妊女性に対するメトホルミン療法の有用性－排卵誘発作用, 流産および GDM 予防効果の検討－. *栃木県産婦人科医報* 2007; 34: 8-12.
- 65) 加藤智子、他. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) における Clomiphene Citerate (CC) +Metformin (Met) 療法について. *八千代病院紀要*. 2008; 28: 17-8.