

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  
 カベルゴリン  
 卵巢過剰刺激症候群の発症抑制

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：カベルゴリン	
	販売名：カバサル錠 0.25 mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	卵巢過剰刺激症候群の発症抑制
	用法・用量	カベルゴリン 0.5 mg を卵子成熟（トリガー）の hCG または GnRH アゴニスト投与開始日または採卵後から 7～8 日間経口投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	就寝前投与とする。
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>卵巢過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は、不妊治療で卵巢が過剰に刺激されることにより、卵巢の嚢胞性腫大を来し、全身の毛細血管透過性亢進により血漿成分が血管外へ漏出し、循環血液量減少、血液濃縮、胸・腹水貯留が生じた状態であり、重症例では、卵巢捻転、卵巢破裂、腎不全、血栓塞栓症（肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞）、肺水腫等に至ることもある。OHSS の重症度によっては高次医療機関での入院管理等が必要となり<sup>1)</sup> 2)、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>以上を踏まえ、「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>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>カベルゴリン（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容で承認されていないが、OHSS に関する米国及び加国ガイドラインにおいて、OHSS の発症抑制に本薬の使用</p>
--

が推奨されている<sup>3) 4)</sup>。一方、本邦においては、OHSS の発症抑制に係る効能・効果で承認されている医薬品はない。

以上を踏まえ、検討会議は、「ア 既存の療法が国内にない」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 : DOSTINEX Tablets (Pharmacia & Upjohn Company LLC) <sup>5)</sup>	
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)	1996 年 12 月
備考	要望内容に関する承認はない(2021 年 12 月現在)
2) 英国 : Dostinex 0.5 mg Tablets (Pfizer Limited) <sup>6)</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)	2002 年 6 月
備考	要望内容に関する承認はない(2021 年 12 月現在)
3) 独国 : Dostinex 0.5 mg tablets (PFIZER PHARMA PFE GmbH) <sup>7)</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)	1995 年 2 月
備考	要望内容に関する承認はない(2021 年 12 月現在)
4) 仏国 : DOSTINEX 0.5 mg, tablet (PFIZER HOLDING FRANCE) <sup>8)</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)	1996 年 3 月
備考	要望内容に関する承認はない(2021 年 12 月現在)
5) 加国 : DOSTINEX Tablets 0.5 mg (Pfizer Canada Inc.) <sup>9)</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）	2012年1月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
6）豪州：Dostinex 0.5 mg tablet（Pfizer Australia Pty Ltd） <sup>10)</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）	1995年4月
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. <sup>3)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）による最終的な卵胞成熟の誘発時からドパミンアゴニストを数日間投与することにより、OHSSの発症を抑制する。
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"> <li>• J Assist Reprod Genet 2012; 29: 259-64.<sup>11)</sup></li> <li>• Iran J Reprod Med 2013; 11: 837-42.<sup>12)</sup></li> <li>• J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7.<sup>13)</sup></li> <li>• J Reprod Med 2015; 60: 48-54.<sup>14)</sup></li> <li>• Reprod Biomed Online 2008; 17: 751-5.<sup>15)</sup></li> <li>• Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 439-43.<sup>16)</sup></li> <li>• Reprod Biomed Online 2013; 26: 562-8.<sup>17)</sup></li> <li>• Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 165: 254-8.<sup>18)</sup></li> <li>• Fertil Steril 2014; 101: 664-75.<sup>19)</sup></li> </ul>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. <sup>20)</sup>

効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ギナドトロピン放出ホルモン (以下、「GnRH」) アゴニストを最終的な卵胞成熟に用いる場合には、OHSS に対する追加の予防策としての本薬又はアルブミンの投与を推奨しない。
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	記載なし
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国の項に記載した欧州ガイドライン
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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国の項に記載した欧州ガイドライン
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>4)</sup>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	hCG 投与日から本薬の投与を開始することで、体外受精 (以下、「IVF」) における妊娠率の低下を来すことなく、OHSS ハイリスク患者の OHSS 発症割合を低下させる。

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"> <li>• J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7.<sup>13)</sup></li> <li>• Reprod Biomed Online 2008; 17: 751-5.<sup>15)</sup></li> </ul>
備考	
6) 豪州	
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	

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

<p>代表的な公表論文の概略について、以下に示す。</p> <p>&lt;海外における臨床試験等&gt;</p> <p>1) Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction. (J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2931-7) <sup>13)</sup></p> <p>OHSS 発症のリスクを有する<sup>注1)</sup>女性を対象に、OHSS の発症抑制における本薬の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(本薬群 35 例、プラセボ群 32 例)。</p> <p>GnRH アゴニストロング法による調節卵巣刺激(以下、「COS」)を行い、主席卵胞径が 18 mm 以上であることが確認された場合に、hCG を投与し、投与 36 時間後に採卵することとされた。本薬(0.5 mg/日)又はプラセボは、hCG 投与日から 1 日 1 回 8 日間経口投与することとされた。</p>
---

有効性について、中等度の OHSS を発症した被験者の割合は、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ 20.0%（7/35 例）及び 43.8%（14/32 例）であった。重度の OHSS を発症した被験者の割合は 11.4%（4/35 例）及び 18.8%（6/32 例）、腹水を発現した被験者の割合は 25.7%（9/35 例）及び 59.4%（19/32 例）であった。血液濃縮<sup>注2)</sup>を発現した被験者数は 2 例及び 5 例、肝機能障害を発現した被験者数は各群 2 例であった。hCG 投与日から 5 日目の血管透過性は本薬群でプラセボ群と比較して有意に低かった。胚移植を実施された女性はそれぞれ 63 例及び 50 例であり、胚移植あたりの臨床妊娠率は 46.0%及び 50.0%、胚移植あたりの継続妊娠率は 34.9%及び 42.0%であった。

安全性について、有害事象の発現は本薬群で 8 例、プラセボ群で 4 例に認められた。

注 1) 12 mm 超の卵胞が 20~30 個で採卵数が 20 個超と定義された。

注 2) ヘマトクリット値が 45%超と定義された。

2) Cabergoline for Reducing Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Assisted Reproductive Technology Treatment Cycles. A Prospective Randomized Controlled Trial. (J Reprod Med 2015; 60: 48-54) <sup>14)</sup>

IVF を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い<sup>注3)</sup> 18 歳以上 40 歳以下の女性を対象に、OHSS の発症抑制における本薬の有効性等を検討する目的で、無作為化単盲検<sup>注4)</sup> 並行群間比較試験が実施された（本薬群 20 例、プラセボ群 20 例）。

GnRH アゴニストショート法又はロング法による COS を行い、18 mm 以上の卵胞が 3 個以上あることが確認された場合に、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「r-hCG」）250 µg を投与し、投与 36 時間後に採卵することとされた。本薬（0.5 mg/日）又はプラセボは、r-hCG 投与日から 8 日間経口投与することとされた。

有効性について、中等度の OHSS を発症した被験者の割合は本薬群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ 15%（3/20 例）及び 50%（10/20 例）であった。重度の OHSS を発症した被験者の割合は 0%（0/20 例）及び 10%（2/20 例）、腹水を発現した被験者の割合は 15%（3/20 例）及び 60%（12/20 例）であった。臨床妊娠率は 10%（2/20 例）及び 25%（5/20 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

注 3) hCG の投与日に血清エストラジオール値が 4000 pg/mL 超、又は 12 mm を超える卵胞が 20 個超と定義された。

注 4) 超音波検査の実施者は盲検化された。

3) Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. (J Assist Reprod Genet 2012; 29: 259-64) <sup>11)</sup>

IVF 又は卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い<sup>注5)</sup> 37 歳未満の女性を対象に、採卵後の OHSS 発症抑制における本薬とアルブミンの有効性を比較する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群 69 例、アルブミン群 69 例）。

GnRH アゴニストロング法による COS を行い、18 mm 以上の卵胞が 2 個以上あることが確認された場合に、hCG 10000 単位を筋肉内単回投与し、投与 34～36 時間後に採卵することとされた。本薬群では、採卵日から本薬 0.5 mg を 1 日 1 回 7 日間就寝前に経口投与し、アルブミン群では、採卵日に 20 g のヒトアルブミンを 1 時間かけて静脈内投与することとされた。

有効性について、OHSS が発症しなかった又は軽度の OHSS を発症した被験者の割合は、本薬群及びアルブミン群（以下、同順）でそれぞれ 78.3% (54/69 例) 及び 28.9% (20/69 例) であった。中等度の OHSS を発症した被験者の割合は 20.3% (14/69 例) 及び 47.9% (33/69 例)、重度の OHSS を発症した被験者の割合は 1.4% (1/69 例)、23.2% (16/69 例) であった。

安全性について、カベルゴリン群において有害事象の発現は認められなかった。

注 5) hCG 投与日に 12 mm 超の卵胞が 20～30 個で採卵数が 20 個超と定義された。

4) Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. (Iran J Reprod Med 2013; 11: 837-42)<sup>12)</sup>

IVF 又は ICSI を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い<sup>注6)</sup> 女性を対象に、OHSS 発症抑制における本薬とアルブミンの有効性を比較する目的で、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群 47 例、アルブミン群 48 例）。

GnRH アゴニストロング法による COS を行い、その後、hCG を投与して採卵することとされた。本薬群では、hCG 投与日から本薬 0.5 mg/日を 8 日間経口投与し、アルブミン群では、採卵開始時に 10 単位のアルブミンを静脈内投与することとされた。

有効性について、中等度又は重度の OHSS を発症した被験者数は、本薬群及びアルブミン群でそれぞれ 3 例及び 10 例であった。

安全性に係る記載はなし。

注 6) hCG 投与日に卵胞数が 20 個超と定義された。

<国内における臨床試験等>

なし

(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) Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. (Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD008605) <sup>21)</sup>

生殖補助医療（以下、「ART」）を実施予定で OHSS 発症のリスクが高い女性におけるドパミンアゴニストの有効性及び安全性を評価したメタ・アナリシスであり、以下の内容が報告されている。

- ・ ドパミンアゴニストはプラセボ又は非介入と比較して中等度又は重度の OHSS の発症抑制に有効である（プラセボ又は非介入に対するドパミンアゴニストのオッズ比（以下、「OR」）[95%信頼区間（以下、「CI」）] は、0.27 [0.19, 0.39]）。
- ・ 生産率、臨床妊娠率、多胎妊娠率及び流産率について、ドパミンアゴニストとプラセボ又は非介入の間に差は認められなかった（プラセボ又は非介入に対するドパミンアゴニストの OR [95%CI] は、それぞれ 1.01 [0.53, 1.91]、0.81 [0.54, 1.22]、0.32 [0.01, 8.26] 及び 0.66 [0.19, 2.28]）。
- ・ ドパミンアゴニストはプラセボ又は非介入と比較して胃腸障害等の有害事象の発現割合を増加させる（プラセボ又は非介入に対するドパミンアゴニストの OR [95%CI] は、4.54 [1.49, 13.84]）。
- ・ 本薬はヒトアルブミンと比較して中等度又は重度の OHSS の発症割合を低下させる（ヒトアルブミンに対する本薬の OR [95%CI] は、0.21 [0.12, 0.38]）。

2) Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. (Fertil Steril 2014; 101: 664-75) <sup>19)</sup>

ART のために COS を施行した女性における本薬の有効性及び安全性を評価したメタ・アナリシスであり、以下の内容が報告されている。

- ・ 本薬は本薬非投与の場合と比較して中等度又は重度の OHSS 発症を低下させる（本薬非投与に対する本薬投与のリスク比（以下、「RR」）[95%CI] は、0.38 [0.29, 0.51]）。
- ・ 本薬は本薬非投与の場合と比較して臨床的妊娠及び採卵数に臨床的に問題となる影響を及ぼさない（本薬非投与に対する本薬投与の臨床妊娠率の RR [95%CI] 及び採卵数の平均差 [95%CI] は、それぞれ 1.02 [0.78, 1.34] 及び 1.15 [-0.76, 3.07]）。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Textbook of Assisted Reproduction. <sup>22)</sup>

以下のように記載されている。

臨床試験では、本薬投与により卵巣機能、着床及び妊娠率に悪影響を及ぼすことなく中等度及び重度の OHSS 発症率が有意に低下した。本薬は OHSS の発症抑制において使用しやすく、良好な有効性及び安全性が期待される。推奨用量は 0.5 mg/日 で、排卵誘発日又は採卵日から経口投与を開始する。



2) How to Prepare the Egg and Embryo to Maximize IVF Success.<sup>23)</sup>

以下のように記載されている。

8つの無作為化比較試験を対象としたシステマティックレビューにおいて、本薬 500 µg を週1回投与することで、早期の OHSS<sup>注7)</sup> 発症割合が低下することが報告されている。本薬の忍容性は良好であるものの、主な副作用である起立性低血圧については、服用する女性への注意喚起が必要である。

注7) hCG 投与日から8日以内に発症する OHSS。

3) Principles and Practice of Assisted Reproductive Technology.<sup>24)</sup>

以下のように記載されている。

OHSS 発症のリスクが高い女性を対象とした無作為化比較試験において、本薬 0.5 mg/日 を hCG 投与日から8日間投与することにより、プラセボと比較して、血管透過性、血液濃縮及び腹水の減少が認められた<sup>13)</sup>。Youssefらによるメタ・アナリシス<sup>25)</sup> では、本薬投与例の OHSS 発症割合は統計学的に有意に減少するエビデンスが示されている(絶対リスク : 12%減少)。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020<sup>26)</sup>

以下のように記載されている。

本薬の OHSS 予防効果が立証され、アルブミン製剤より有効で経済的負担が少ないとの報告もある。

(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) Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. (Fertil Steril 2016; 106: 1634-47)<sup>3)</sup>

以下のように記載されている。

hCG による最終的な卵胞成熟の誘発時からドパミンアゴニストを数日間投与することにより、OHSS の発症割合が低下するという質の高いエビデンスが存在する。

2) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009)<sup>20)</sup>

以下のように記載されている。

GnRH アゴニストを最終的な卵胞成熟の誘発時に使用した場合<sup>注8)</sup> には、OHSS に対する追加の予防策としての本薬又はアルブミン投与は推奨されない。

注 8) 当該ガイドラインでは、GnRH アゴニストを最終的な卵胞成熟として使用した場合、新鮮胚移植を行うことは推奨されていない。

3) The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. (J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36: 1024-33) <sup>4)</sup>

以下のように記載されている。

hCG 投与日から本薬の投与を開始することで、IVF における妊娠率の低下を来すことなく、OHSS ハイリスク患者の OHSS 発症割合を低下させる。

<国内におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン<sup>27)</sup>

OHSSハイリスク患者において、ARTにおけるOHSSの発症や重症化を抑制するために使用する薬剤として本薬が記載されている。また、本薬の用法・用量について、以下のように記載されている。

本薬0.25 mg (1錠) を1日2錠、hCG投与開始日又は採卵後から7～8日間経口投与する。

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

ART施行時において、OHSS発症抑制のための方策の一つとして採卵後に本薬の投与を考慮する旨記載されている。

3) 重篤副作用疾患別対策マニュアル卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) <sup>2)</sup>

ARTにおけるOHSSの発症抑制の方策の一つとして採卵後に本薬を投与する旨記載されている。

## 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

<国内における臨床使用実態について>

1) 生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査 <sup>28)</sup>

本要望内容に関して、国内での本薬の使用実態調査が一般社団法人日本生殖医学会学術委員会により実施された。

2021年12月8日～2021年12月18日において、2021年12月8日時点で日本生殖医学会の生殖医療専門医認定研修施設に指定されARTを実施している31施設を対象に、ART

における OHSS の発症抑制を目的とした本薬の使用実態調査が行われた。

31 施設中回答が得られた 12 施設において、2020 年 1 年間に ART における 2252 例（そのうち本薬単独投与は 494 例）で、OHSS の発症抑制を目的とした本薬の使用が確認された。

本薬を単独投与されていた 494 例における本薬の投与開始時期に関して、232 例が採卵日から開始、246 例が最終的な卵胞成熟の誘発日から開始していた。本薬の投与量及び投与日数について、症例数が多い順に 0.5 mg/日の 5 日間で 162 例、0.25 mg/日の 7 日間で 107 例、0.5 mg/日の 8 日間で 81 例、0.5mg/日の 7 日間で 61 例等であった。なお、0.5mg/日の 5 日間投与は症例登録数の上位 2 施設に限られていたことから、0.5mg/日の 5 日投与が最多症例数になった。

OHSS の発症抑制のために本薬を単独投与した 494 例中、43 例 (8.7%) が中等度以上の OHSS を発現し、7 例 (1.4%) が入院加療を要したが、いずれも軽快した。その他に特記すべき有害事象は認められなかった。本薬を単独投与した 494 例全例で採卵が行われ、 $14.8 \pm 7.8$  個（平均値±標準偏差）の卵子が採取され、 $5.6 \pm 5.4$  個（平均値±標準偏差）の胚が凍結された。この凍結胚を用いた凍結融解胚移植により 228 例 (46%) が臨床的妊娠に至った。

なお、2252 例における本薬の投与方法、OHSS 発現割合や採卵数等は、本薬単独投与例 494 例と同様の結果であった。

## 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

OHSS は不妊治療において発現に注意すべき有害事象として本邦の医療現場で広く知られている<sup>2) 26)</sup>。

欧米等 6 カ国において、本薬は OHSS の発症抑制に係る効能・効果の承認を有していないが、OHSS の発症リスクの高い女性を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群と比較して本薬群で OHSS の発症割合が低い結果が得られており、本薬の OHSS の発症抑制に関する有効性が示されている (5. (1) 参照)。また、上記の海外臨床試験成績やメタ・アナリシスの結果 (5. (2) 参照) 等に基づき、海外のガイドラインや教科書では、OHSS の発症抑制策の一つとして本薬の投与が推奨されている (5. (3) 及び (4) 参照)。さらに、国内の臨床試験成績は得られていないものの、国内のガイドラインや教科書においても、海外臨床試験やメタ・アナリシスの結果等に基づき、本薬の投与は、OHSS の発症抑制策の一つと位置付けられており (5. (3) 及び (4) 参照)、使用実態調査から、国内においても OHSS の発症抑制を目的とした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、日本人において、OHSS の発症抑制におけ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

海外臨床試験における本薬投与時の有害事象の発現状況に関して記載があった報告<sup>13)</sup>では、本薬群とプラセボ群の有害事象の発現割合は同程度であった(5.(1)参照)。OHSSの発症抑制に関してヒドロキシエチルデンプン含有製剤への本薬の上乗せ効果を評価した海外臨床試験では、本薬群100例のうち1例に重度の悪心及び嘔吐が発現しており<sup>18)</sup>、メタ・アナリシスでは、ドパミンアゴニストはプラセボ又は非介入と比較して胃腸障害等の有害事象の発現割合が増加していたが、当該事象は既承認の効能・効果で本薬を使用した際にも発現することが知られており、添付文書において既に注意喚起がなされている。また、海外の成書で本薬投与時の副作用として記載されている起立性低血圧についても、添付文書において既に注意喚起がなされている。

本邦では、不妊治療において本薬が投与された女性でスティーヴンス・ジョンソン症候群が認められた症例が報告<sup>29)</sup>されたものの、当該文献では他の薬剤が原因として疑われ、本薬が原因となった可能性は非常に低いとされている。また、使用実態調査では、OHSSの発症抑制を目的として本薬を使用した際に特記すべき有害事象は認められていない(6.(2)参照)。

加えて、企業が収集した国内副作用報告では、OHSSの発症抑制を目的として本薬を投与した際の重篤な副作用発現に関する報告はない(2021年9月30日時点)。

以上より、検討会議は、本薬をOHSSの発症抑制を目的として日本人に投与した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬のOHSSの発症抑制については、欧米等6カ国で承認されていないものの、複数の海外臨床試験において本薬によるOHSSの発症抑制に関する有効性が示されており(5.(1)参照)、当該臨床試験の結果等から、国内外のガイドラインや教科書では、本薬の投与がOHSS発症抑制の方策の一つと位置付けられている(5.(3)及び(4)参照)。また、使用実態調査から、OHSSの発症抑制を目的とした国内における本薬の使用実態が確認できる(6.(2)参照)。

海外臨床試験及び成書の記載内容から、OHSSの発症抑制を目的として本薬を投与した際に、消化器症状や起立性低血圧が発現する可能性はあるが、これらの事象は既承認の効能・効果での使用においても発現が知られている事象であり、添付文書において既に注意喚起がなされている。また、海外の臨床試験で認められた消化器症状については重篤な事象ではなかったこと、及び国内の使用実態調査等においてOHSS以外の有害事象は認められていないことも踏まえると、これらの事象はOHSSの発症抑制を目的とした本薬の使用に際して臨床的に大きな問題にはならない程度に管理可能と考える(7.(2)参照)。

以上より、検討会議はOHSSの発症抑制を目的として日本人に本薬を投与した際の有効

性及び安全性は医学薬学上公知であると判断可能と考える。

## 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)

生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制

**【効能・効果に関連する注意】**

多嚢胞性卵巣症候群の有無、血清抗ミュラー管ホルモン濃度、血清エストラジオール濃度、卵胞数等に基づき、生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症リスクが高いと判断される患者に対してのみ、本薬を投与すること。

**【設定の妥当性について】**

本薬のOHSSの発症抑制について、欧米等6カ国で承認されていないものの、海外臨床試験成績、国内外の成書及びガイドラインの記載内容、並びに国内での使用実績等を踏まえると、ARTに伴うOHSSの発症抑制における本薬の有用性は医学薬学上公知であると判断できることから(7.(3)参照)、上述の効能・効果を設定することが妥当と判断する。

なお、ARTに伴うOHSSの発症抑制における本薬の有効性が示された臨床試験では、いずれもhCG投与日の卵胞数が20個以上等のOHSS発症のリスクが高い患者を対象としており、OHSS発症リスクが高くない患者に本薬が投与されることの妥当性は示されていないことから、効能・効果に関連する注意にARTに伴うOHSS発症のリスクが高い場合のみ使用を考慮する旨の注意喚起を行うことが妥当と判断する。

### (2) 用法・用量について

用法・用量は、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。

**【用法・用量】** (今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、成人にはカベルゴリンとして1日1回0.5mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7~8日間、就寝前に経口投与する。

**【設定の妥当性について】**

国内外のガイドラインでは、ARTに伴うOHSSの発症抑制における本薬の推奨用法・用

量は記載されていないものの、これらのガイドラインでの推奨の根拠となった海外臨床試験成績から、本薬0.5 mgを最終的な卵胞成熟の誘発日又は採卵日から7～8日間投与した際の有用性が示されている（7. (1) 参照）。また、使用実態調査から、国内においても当該用法・用量が標準的な用法・用量として設定されている実態が確認できる（6. (2) 参照）。

本薬の既承認の効能・効果のうち、本薬を反復投与するものについては、本薬の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで増量する旨の注意喚起がなされており、本薬の開始用量として0.25 mgが設定されている。しかしながら、企業が実施した既承認効能・効果に対する使用成績調査では、初回投与量が0.25mgであった場合と比べ、0.25 mgを超えた場合でも、副作用発現割合が高くなることはなく、また現時点で注意喚起されていない副作用の発現は認められていない<sup>30)</sup>。加えて、海外の臨床試験成績や国内の使用実績から本薬0.5 mgを7～8日間投与した際の安全性が確認されている（7. (2) 参照）。

投与タイミングについて、上述のとおり、本薬0.5 mgは既承認の効能・効果における反復投与時の開始用量よりも高用量であるものの、就寝前投与とすることで、血圧低下等の副作用が発現した場合であっても安静状態が保たれることにより症状の管理が可能となると考える。

以上を踏まえ、上述の用法・用量を設定することが妥当と判断する。

## 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

なし。

## 10. 備考

なし。

## 11. 参考文献一覧

1) 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

- 次事務局; 2020. p156-8.
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) .  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1r01-r03.pdf> (最終確認日 : 2022 年 1 月 18 日)
  - 3) Practice Committees 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.
  - 4) Corbett S, et al. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36: 1024-33.
  - 5) 米国添付文書 : DOSTINEX Tablets (Pharmacia & Upjohn Company LLC)
  - 6) 英国添付文書 : Dostinex 0.5 mg Tablets (Pfizer Limited)
  - 7) 独国添付文書 : Dostinex 0.5 mg tablets (PFIZER PHARMA PFE GmbH)
  - 8) 仏国添付文書 : DOSTINEX 0.5 mg, tablet (PFIZER HOLDING FRANCE)
  - 9) 加国添付文書 : DOSTINEX Tablets 0.5 mg (Pfizer Canada Inc.)
  - 10) 豪州添付文書 : Dostinex 0.5 mg tablet (Pfizer Australia Pty Ltd)
  - 11) Tehraninejad ES, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 259-64.
  - 12) Torabizadeh A, et al. Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. *Iran J Reprod Med* 2013; 11: 837-42.
  - 13) Alvarez C, et al. Dopamine Agonist Cabergoline Reduces Hemoconcentration and Ascites in Hyperstimulated Women Undergoing Assisted Reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2931-7.
  - 14) Amir H, et al. Cabergoline for Reducing Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Assisted Reproductive Technology Treatment Cycles. A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Reprod Med* 2015; 60: 48-54.
  - 15) Carizza C, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 751-5.
  - 16) Matorras R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 439-43.
  - 17) Seow KM, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 562-8.
  - 18) Shaltout A, et al. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165: 254-8.
  - 19) Leitao VM, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome:

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014; 101: 664-75.
- 20) The ESHRE Guideline Group On Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa009.
  - 21) Tang H, et al. Dopamine agonists for prevention ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD008605.
  - 22) Textbook of assisted reproduction. Springer; 2020. p338.
  - 23) How to prepare the egg and embryo to maximize IVF success. Cambridge University Press; 2019. p125.
  - 24) Principles and practice of assisted reproductive technology. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. p627-8.
  - 25) Youssef MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 459-66.
  - 26) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p437-9.
  - 27) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p57-61.
  - 28) 一般社団法人 日本生殖医学会. 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査報告書 (2021年12月22日)
  - 29) Hashimoto H, et al. Case of fertility treatment-induced Stevens-Johnson syndrome with a severe ocular complication. *J Dermatol* 2019; 46: 1042-5.
  - 30) 「カバサル錠 0.25 mg/カバサル錠 1.0 mg」再審査申請資料.