

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  
レトロゾール  
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：レトロゾール	
	販売名：フェマーラ錠 2.5 mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
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
	用法・用量	初回治療周期は 2.5 mg を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。効果不良の場合には、次周期以降の 1 日投与量を 5 mg に増量する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	なし
備考	特記事項なし	

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 group 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。</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>
---

レトロゾール（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、PCOS の国際的なガイドラインにおいて、PCOS の排卵誘発に対して本薬の投与が推奨されている<sup>2)</sup>。また、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ324 及び 326<sup>3)</sup> において、PCOS の排卵誘発として本薬の使用が考慮される旨の記載がある。以上を踏まえ、検討会議は、要望内容は、「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 : FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Corporation) <sup>4)</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)	1997 年 7 月
備考	要望内容に関する承認はない (2021 年 11 月現在)
2) 英国 : Femara 2.5 mg Tablets (Novartis Ireland Limited) <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)	1996 年 11 月
備考	要望内容に関する承認はない (2021 年 11 月現在)
3) 独国 : Femara 2.5 mg film-coated tablets (Novartis Pharma 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)	1997 年 1 月
備考	要望内容に関する承認はない (2021 年 11 月現在)
4) 仏国 : Femara 2.5 mg film-coated tablets (To be completed nationally) <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）	1996年7月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）
5）加国：FEMARA 2.5 mg（Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.） <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）	1997年5月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）
6）豪州：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited） <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）	1997年10月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11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 International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 <sup>2)</sup> ② The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. (Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708) <sup>10)</sup>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① 無排卵性の PCOS 患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬として本薬を考慮すべきである。 ② クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）又は本薬（入手可能かつ許容可能な場合）は、無排卵性の PCOS 患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬とすべきである。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
ガイドラインの根拠	①

論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Fertil Steril 2010; 94: 2857-9<sup>11)</sup></li> <li>・ Fertil Steril 2006; 86: 1447-51<sup>12)</sup></li> <li>・ N Engl J Med 2014; 371: 119-29<sup>13)</sup></li> <li>・ Hum Reprod Sci 2012; 5: 20-5<sup>14)</sup></li> <li>・ J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71<sup>15)</sup></li> <li>・ Fertil Steril 2006; 85: 1761-5<sup>16)</sup></li> <li>・ Hum Reprod 2017; 32: 125-32<sup>17)</sup></li> <li>・ PLoS One 2014; 9: e108219<sup>18)</sup></li> </ul> <p>②</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Fertil Steril 2006; 85: 1761-5<sup>16)</sup></li> <li>・ Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71<sup>15)</sup></li> <li>・ N Engl J Med 2014; 371: 119-29<sup>13)</sup></li> <li>・ N Engl J Med 2015; 373: 1230-40<sup>19)</sup></li> </ul>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4) 仏国	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
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	米国の項に記載した①及び②
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	米国の項に記載した①及び②
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

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) Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. (Gynecol Endocrinol 2018; 34: 298-300) <sup>20)</sup>

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、CC 及びメトホルミン（以下、「MET」）の併用投与（以下、「CC/MET」）と本薬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 104 例、CC/MET 群 105 例）。無作為化された 209 例のうち、本薬又 CC が投与された 202 例（本薬群 100 例、ガニレリクス群 102 例）が評価可能集団とされた。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 1 回 2.5 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、CC/MET 群では、月経周期 3 日目から CC 1 回 100 mg を 5 日間経口反復投与及び周期を通じて MET 1 回 500 mg を 1 日 3 回反復経口投与することとされた。その後、本薬群及び CC/MET 群ともに、月経周期 8 日目からヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）5000 単位を投与し排卵を確認するまで、卵胞を測定することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬群及び CC/MET 群（以下、同順）でそれぞれ、82.0%（82/100 例）及び 43.1%（44/102 例）、主席卵胞数（平均値±標準偏差）は 2.4±1.6 個及び 1.8±1.1 個、臨床妊娠率は 36.0%（36/100 例）及び 9.8%（10/102 例）、多胎妊娠率は 8.0%（8/100 例）及び 1.0%（1/102 例）であった。

安全性について、本薬群と比較して CC/MET 群で発現割合の高かった主な有害事象である頭痛、胃の不調及び乳房圧痛の発現割合は 10.0%（10/100 例）及び 27.5%（28/102 例）、12.0%（12/100 例）及び 45.1%（46/102 例）、6.0%（6 例）及び 17.6%（18 例）であった。

- 2) Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. (Hum Reprod 2017; 32: 1631-8) <sup>21)</sup>

PCOS 患者を対象に、本薬と CC 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 80 例、CC 群 79 例）。

本薬群では、月経周期 2~4 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、CC 群では月経周期 2~4 日目から CC 50 mg/日を 5 日間反復経口投与し、いずれの群もタイミング療法を実施することとされた。なお、本薬又は CC 投与後に排卵（血清プロゲステロン濃度が 25 nmol/L 以上、主席卵胞が 17 mm 以上、かつ／又は妊娠が発生した場合）が認められない患者は、次の周期の本薬及び CC の 1 日用量をいずれも 2 倍に増量し、妊娠するまで最大 6

周期の投与が可能とされた。

総周期数は、本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、261 周期及び 278 周期であり、妊娠までの周期数（中央値）は 4 周期及び 6 周期であった。また、妊娠例における妊娠した周期の投与量の内訳は、本薬群では 2.5 mg/日が 32 例、5 mg/日が 17 例、CC 群では 50 mg/日が 24 例、100 mg/日が 10 例であった。

有効性について、妊娠率は 61.2% (49/80 例) 及び 43.0% (34/79 例)、生産率は 48.8% (39/80 例) 及び 35.4% (28/79 例) であった。また、採卵率は 83.8% (67/80 例) 及び 79.7% (63/79 例)、周期あたりの排卵率は 75% (196/261 周期) 及び 67% (187/278 周期) であった。なお、双胎妊娠率は 6.1% (3/49 例) 及び 0% (0/34 例) であった。

児の安全性について、先天異常はいずれの群にも認められなかった。また、児の合併症として、子宮内胎児発育遅延の発現割合は 7.4% (2/27 例) 及び 5.3% (2/38 例)、巨大児の発現割合は 3.7% (1/27 例) 及び 0% (0/38 例)、胎位異常の発現割合は 0% (0/27 例) 及び 2.6% (1/38 例) であった。

母体の安全性について、重篤な有害事象として、卵巣出血性嚢胞が本薬群及び CC 群に各 1 例（いずれも自然消退）、急性胆嚢炎が CC 群に 1 例認められた。その他の有害事象として、本薬群で卵巣嚢胞形成 3 例、下痢、悪心及び嘔吐各 2 例、並びに手の熱感、下肢の重感、頭痛、頸部痛、尿路感染、皮膚斑点各 1 例、CC 群で卵巣嚢胞形成及びほてり各 3 例、並びに片頭痛、抑うつ気分、肝酵素上昇及び皮疹各 1 例が認められたが、いずれも軽度の事象であった。

### 3) Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. (N Engl J Med 2014; 371: 119-29) <sup>13)</sup>

PCOS 患者を対象に、本薬と CC 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 374 例、CC 群 376 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、CC 群では、月経周期 3 日目から CC 50 mg/日を 5 日間反復経口投与し、いずれの群もタイミング療法を実施することとされた。なお、排卵がない又は不良の患者（黄体期中期の血清プロゲステロン濃度が 3 ng/mL 未満又は 3 ng/mL を多少上回る程度）は、次の周期以降、本薬及び CC の 1 日用量として 3 倍（本薬 7.5 mg、CC 150 mg）まで増量することが可能とされ、妊娠するまで最大 5 周期の投与が可能とされた。

総周期数は、本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、1352 周期及び 1425 周期であった。また、両群の総周期数（2777 周期）の 2% で本薬又は CC の 1 日用量が増量された。

有効性について、排卵率は 88.5% (331/374 例) 及び 76.6% (288/376 例)、周期あたりの排卵率は 61.7% (834/1352 周期) 及び 48.3% (688/1425 周期) であった。また、妊娠率は 31.3% (117/374 例) 及び 21.5% (81/376 例)、生産率は 27.5% (103/374 例) 及び 19.1% (72/376 例) であった。なお、双胎妊娠率は 3.4% (4/117 例) 及び 7.4% (6/81 例) であった。

児の安全性について、先天異常の発現割合は 3.9% (4/102 例) 及び 1.5% (1/66 例) であ

った。

母体の安全性について、妊娠前の重篤な有害事象は、本薬群では黄体嚢胞破裂（0.3%（1/359例））が認められ、CC群では胆嚢摘出術、卵巣茎捻転、及び皮膚癌（各0.3%（1/355例））が認められた。本薬群で10%以上に認められた妊娠前の有害事象の発現割合は表1のとおりであった。副作用による中止例は、ベースライン～周期1の間で0例及び1例、周期1～2の間で1例及び2例、周期2～3の間で1例及び1例、周期3～4の間で1例及び2例に認められた。

表1 本薬群において妊娠前に10%以上発現した有害事象の発現割合

	本薬群 (359例)	クロミフェン群 (355例)
頭痛	46.5 (167)	47.9 (170)
腹部痛又は骨盤痛	40.7 (146)	38.9 (138)
悪心	30.6 (110)	25.6 (91)
疲労	21.7 (78)	14.9 (53)
胸痛	21.2 (76)	21.4 (76)
ほてり	20.3 (73)	33 (117)
背部痛	17.8 (64)	15.5 (55)
月経困難症	16.7 (60)	18 (64)
腹部膨満感	13.6 (49)	11.8 (42)
消化不良	12.5 (45)	17.5 (62)
めまい	12.3 (44)	7.6 (27)
激越	12 (43)	10.4 (37)
上気道感染	10.6 (38)	8.7 (31)

% (例数)

4) A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. (J Hum Reprod Sci 2012; 5: 20-5) <sup>14)</sup>

PCOS患者を対象に、本薬とCC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98例、CC群106例）。

本薬群では、月経周期3日目から本薬2.5mg/日を5日間反復経口投与し、CC群では、月経周期3日目からCC50mg/日を5日間反復経口投与することとされた。主席卵胞が18mm以上及び子宮内膜厚が6mm以上であることが確認された患者にhCG10000単位を投与し、タイミング療法を実施することとされた。なお、1日用量として本薬は5.0mg、CCは100mgまで増量することが可能とされ、最大3周期の投与が可能とされた。

本薬群98例のうち26例が増量され、2周期から12例が、3周期から14例が増量された。CC群106例のうち37例が増量され、2周期から19例が、3周期から18例が増量された。

有効性について、排卵率は、本薬群及びCC群（以下、同順）でそれぞれ、85.7%（84/98例）及び86.7%（92/106例）、周期あたりの排卵率は66.6%（196/294周期）及び67.9%（216/318周期）、主席卵胞数（平均値±標準偏差）は1.86±0.26個及び1.92±0.17個であった。妊娠率は43.8%（43/98例）及び26.4%（28/106例）、生産率は39.7%（39/98例）及び19.8%（21/106例）であった。なお、多胎妊娠はCC群のみで3例に認められた。

安全性について、軽度の卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）が CC 群のみで 2 例に認められた。児の先天異常は本薬群及び CC 群ともに認められなかった。

5) A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS. (Arch Gynecol Obstet 2011; 284: 1029-34) <sup>22)</sup>

PCOS 患者を対象に、本薬 5.0 mg/日と本薬 7.5 mg/日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（5.0 mg/日群 30 例、7.5 mg/日群 37 例）。

月経周期 3 日目から本薬 5.0 mg/日又は 7.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、直径 18 mm 以上の卵胞が認められた患者に hCG 10000 単位を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

有効性について、排卵率は、5.0 mg/日群及び 7.5 mg/日群（以下、同順）でそれぞれ、90%（27/30 例）及び 89.2%（33/37 例）、主席卵胞数（平均値±標準偏差）は 1.13±1.11 個及び 1.22±1.03 個、妊娠率は 23.3%（7/30 例）及び 18.9%（7/37 例）であった。なお、多胎妊娠率は 14.3%（1/7 例）及び 14.3%（1/7 例）であった。

安全性について、OHSS はいずれの群でも認められなかった。

6) Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. (Fertil Steril 2010; 94: 2857-9) <sup>11)</sup>

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬とプラセボ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 18 例、プラセボ群 18 例）。

月経周期 2 日目から本薬 2.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、直径 17 mm 以上の卵胞が認められた患者にタイミング療法を実施することとされた。

有効性について、本薬群及びプラセボ群（以下、同順）でそれぞれ、排卵率は 33.3%（6/18 例）及び 0%（0/18 例）、臨床的妊娠率は 5.55%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）、生産率は 5.55%（1/18 例）及び 0%（0/18 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

7) Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. (J Assist Reprod Genet 2009; 26: 19-24) <sup>23)</sup>

CC 抵抗性の PCOS 患者を対象に、本薬単独投与、CC と遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「rFSH」）の併用投与（以下、「CC/rFSH」）又は rFSH 単独投与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 372 例、CC/rFSH 群 669 例、rFSH 群 346 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与することとされた。CC/rFSH 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、月経周期 3 及び 8 日目に rFSH 75 又は 100 単位を 2 回皮下投与することとされた。rFSH 群

では、月経周期 2 日目から rFSH 75 又は 100 単位を hCG 投与日まで反復皮下投与することとされた。いずれの群においても、直径 17 mm 以上の卵胞が認められた患者に hCG 5000 単位を投与し、子宮内人工授精（以下、「IUI」）を実施することとされた。

有効性について、本薬群、CC/rFSH 群及び rFSH 群（以下、同順）でそれぞれ、排卵率は 79.30% (295/372 例)、56.95% (381/669 例) 及び 89.89% (311/346 例)、妊娠率は 23.39% (87/372 例)、14.35% (96/669 例) 及び 17.92% (62/346 例) であった。

安全性に係る記載はなし。

8) Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. (Fertil Steril 2006; 86: 1447-51) <sup>12)</sup>

PCOS 患者を対象に、本薬と CC 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 40 例、CC 群 40 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、CC 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することとされた。直径 18 mm 以上の卵胞が認められた患者に hCG 10000 単位を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

総周期数は、本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、99 及び 95 周期であった。

有効性について、排卵率は 65.7% (65/99 周期) 及び 74.7% (71/95 周期)、妊娠率は 9.1% (9/99 周期) 及び 7.4% (7/95 周期) であった。なお、多胎妊娠はいずれの群にも認められなかった。

安全性について、本薬群で重篤な副作用は認められなかった。

CC 群の安全性に係る記載はなし。

9) Dosage optimization for letrozole treatment in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome: A prospective interventional study. (Obstet Gynecol Int 2012; 758508) <sup>24)</sup>

CC 抵抗性（CC 150 mg/日で 3 周期の間、卵胞成熟が認められない）の PCOS 患者 44 例を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非対照試験が実施された。

月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、正常な卵胞発育（主席卵胞が 18 mm 以上 24 mm 以下及び子宮内膜厚が 6 mm 以上）が認められなかった場合に、次回の周期より 2.5 mg/日ずつ増量し、最大 7.5 mg/日まで投与可能とされた。18~24 mm の主席卵胞が確認された時点で hCG を投与することとされた。

本薬 2.5 mg/日、5 mg/日及び 7.5 mg/日（以下、同順）が投与された症例数（周期数）はそれぞれ、44 例（48 周期）、33 例（38 周期）及び 15 例（27 周期）であった。

有効性について、正常な卵胞発育が認められた患者の割合は、22.9% (11 例/48 周期)、42.1% (16 例/38 周期) 及び 85.18% (23 例/27 周期)、妊娠率は 15.9% (7/44 例)、33.3% (11/33 例) 及び 60% (9/15 例) であった。

安全性について、異常子宮出血の発現割合は 2.08% (1 例/48 周期)、2.63% (1 例/38 周期) 及び 14.8% (4 例/27 周期)、卵巣嚢腫の発現割合は 0% (0 例/48 周期)、2.63% (1 例/38 周期) 及び 3.7% (1 例/27 周期) であった。

<国内における臨床試験等>

なし

<先天異常に関する国内外の観察研究>

1) Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. (J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1036-41) <sup>25)</sup>

2007 年～2014 年に、本薬又は CC を投与し、タイミング療法又は IUI が実施された不妊症（排卵障害又は原因不明不妊）患者（年齢 18 歳～40 歳）を対象に、妊娠転帰及び児の先天異常について後方視的に検討した。

本薬及び CC の投与例数は 105 例及び 141 例であった。なお、各薬剤の用法・用量の記載はなし。

双胎妊娠率は、本薬投与例及び CC 投与例（以下、同順）でそれぞれ、13.33% (14/105 例) 及び 11.34% (16/141 例)、三胎妊娠率は 0.95% (1/105 例) 及び 2.12% (3/141 例) であった。また、先天異常の発現割合はそれぞれ 4.761% (5/105 例) 及び 2.127% (3/141 例) であり、先天異常が認められた症例の内訳は表 1 のとおりであった。

表 2 先天異常が認められた症例の内訳

	本薬投与例 (105 例)	CC 投与例 (141 例)
心血管系異常	2 例 (1.904%)	1 例 (0.709%)
筋骨格系異常	2 例 (1.904%)	1 例 (0.709%)
染色体異常	0 例 (0%)	1 例 (0.709%)
泌尿生殖器系異常	1 例 (0.952%)	0 例 (0%)

2) Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. (Reprod Toxicol 2018; 82: 88-93) <sup>26)</sup>

2008 年～2016 年に、本薬又は CC を投与し、タイミング療法又は IUI が実施された WHO group II の排卵障害患者（年齢 26 歳～41 歳）から出生した児の先天異常について後方視的に検討した。

各薬剤の用法・用量は、月経周期 2～5 日目から本薬 2.5～5.0 mg 又は CC 100～150 mg の 5 日間投与であった。なお、本薬又は CC で排卵が確認されなかった場合にはヒト下垂体性腺刺激ホルモン（以下、「hMG」）製剤又は rFSH 製剤が併用された。

生産児の例数は、本薬投与例及び CC 投与例（以下、同順）でそれぞれ、83 例及び 61 例であり、先天異常（大奇形）の発現割合は 2.4%（2/83 例）及び 3.3%（2/61 例）、先天異常（小奇形）の発現割合は 4.8%（4/83 例）及び 14.8%（9/61 例）であった。

3) Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. (PLoS One 2014; 9: e108219) <sup>18)</sup>

本薬若しくは CC を用いて排卵誘発を行い妊娠した女性、又は自然妊娠した女性（年齢 21 歳～35 歳）から出生した児の先天異常について後方視的に検討した。

各薬剤の用法・用量は、月経周期 3 日目から本薬 5 mg 又は CC 100 mg の 5 日間投与であった。

生産児の例数は、本薬投与例、CC 投与例及び自然妊娠例（以下、同順）でそれぞれ、201 例、251 例及び 171 例であった。先天異常の発現割合は 2.5%（5/201 例）、3.9%（10/251 例）及び 2.9%（5/171 例）であり、その内訳は表 2 のとおりであった。

表 3 先天異常が認められた症例の内訳

	本薬 (201 例)	CC (251 例)	自然妊娠 (171 例)
先天性心疾患	1	1	1
筋骨格系異常	1	0	2
泌尿生殖器系異常	0	4	0
消化器異常	1	1	1
神経系異常	0	1	0
口唇裂/口蓋裂	0	1	1
先天性難聴	1	0	0
染色体異常	0	2	0
色素欠乏症	1	0	0

例数

4) Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. (J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71) <sup>15)</sup>

本薬若しくは CC を用いて排卵誘発を行い妊娠した女性、又は自然妊娠した女性を対象に、児の先天異常について後方視的に検討した。

本薬の投与例数は 94 例（年齢（中央値）33 歳）、CC の投与例数は 242 例（年齢（中央値）33 歳）、自然妊娠例数は 94 例（年齢（中央値）33 歳）であった。各薬剤の用法・用量は記載はなし。

生産児の例数は、本薬投与例、CC 投与例及び自然妊娠例（以下、同順）でそれぞれ、112 例（14 組の双胎児、2 組の三胎児を含む）、271 例（27 組の双胎児、2 組の三胎児を含む）及び 94 例であり、先天異常の発現割合は、0%（0/112 例）、2.6%（7/271 例）及び 3.2%（3/94 例）であった。

5) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. (Fertil Steril 2006; 85: 1761-5) <sup>16)</sup>

本薬又は CC を用いて排卵誘発を行い妊娠した女性から出生した児の先天異常について後方視的に検討した。

本薬投与例のうち、本薬単独投与例は 252 例（平均年齢 33.1±5.3 歳）、本薬と FSH 併用例は 262 例（平均年齢 32.4±5.4 歳）であった。また、CC 投与例のうち、CC 単独投与例は 293 例（平均年齢 32.9±4.5 歳）、CC と FSH 併用例は 104 例（平均年齢 33.9±4.9 歳）であった。各薬剤の用法・用量は記載なし。

生産児の例数は、本薬投与例及び CC 投与例でそれぞれ、514 例及び 397 例であり、先天異常（大奇形）の発現割合は 1.2%（6/514 例）及び 3.0%（12/397 例）、小奇形を含めた先天異常の発現割合は 2.4%（14/514 例）及び 4.8%（19/397 例）であった。

6) No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. (Hum Reprod 2017; 32: 125-32)

11)

日本産科婦人科学会の生殖補助医療（以下、「ART」）登録データを利用し、ART における調節卵巣刺激に、本薬を用いて採卵し新鮮胚移植した女性、又は排卵誘発薬を用いず採卵し新鮮胚移植した女性（以下、「自然周期」）を対象に、妊娠転帰及び児の先天異常について後方視的に検討した。本薬の投与例数は 792 例（平均年齢 36.2 歳）、自然周期の例数は 3136 例（平均年齢 36.3 歳）であった。

流産率は、本薬投与例及び自然周期例（以下、同順）でそれぞれ、12.2%（97/792 例）及び 26.4%（827/3136 例）であった。

また、継続妊娠に至った女性（694 例及び 2287 例）の生産児における先天異常（大奇形）の発現割合は 1.9%（13/694 例）及び 1.5%（34/2287 例）、小奇形を含めた先天異常の発現割合はそれぞれ 2.2%（15/694 例）及び 1.9%（44/2287 例）であり、その内訳は、表 3 のとおりであった。

表 4 先天異常（大奇形）が認められた症例の内訳

	本薬 (694 例)	自然周期 (2287 例)
心血管系異常	6 例 (0.86%)	13 例 (0.56%)
筋骨格系異常	1 例 (0.14%)	1 例 (0.043%)
染色体異常	4 例 (0.57%)	11 例 (0.48%)

7) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. (N Engl J Med 2015; 373: 1230-40) 19)

原因不明不妊の患者（18 歳～40 歳）を対象に、本薬、CC 及びゴナドトロピンの有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された（本薬群 299 例、CC 群 300 例、ゴナドトロピン群 301 例）。

本薬群では、月経周期 3～5 日目から本薬 5.0 mg/日を 5 日間反復経口投与し、次周期以降は 2.5～7.5 mg/日で投与可能とされた。CC 群では、月経周期 3～5 日目から CC 100 mg/

日を 5 日間反復経口投与し、次周期以降は 50~150 mg/日で投与可能とされた。ゴナドトロピン群では、月経周期 3~5 日目からゴナドトロピン 150 単位/日を投与開始し、投与開始 7 日目から 37.5~75 単位/日の用量の増減が可能とされ、次周期以降は 75~225 単位/日で投与可能とされた。いずれの群においても十分な卵胞発育が確認された場合に hCG 10000 単位を投与し、IUI を実施することとされ、最大 4 周期の投与が可能とされた。

生産児における先天異常の発現割合は、本薬群、CC 群、及びゴナドトロピン群で、3.6% (2/56 例)、4.3% (3/70 例) 及び 3.1% (3/96 例) であった。

8) The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins (Fertil Steril 2005, 84: S95) <sup>27)</sup>

本薬を用いて妊娠した不妊症 (PCOS 及び原因不明不妊) 患者から出生した児 150 例の先天異常について、自然妊娠した女性から出生した児 36050 例と後方視的に比較検討した。

本薬投与例の 40 例の児が双胎で出生した。すべての先天異常の発現割合については、本薬投与例と自然妊娠例で有意差は認められなかったが、運動器系異常及び心血管系異常の発現割合については、自然妊娠例と比較して本薬投与例で有意に高かった。

<生殖発生毒性試験>

1) 生殖発生毒性試験 (「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料) <sup>28)</sup>

受胎能に関する試験において、雄ラットに本薬 0.03、0.3 又は 3 mg/kg/日を交配前 71 日間及び交配期間に反復経口投与した結果、雄ラットでは 0.03 mg/kg/日から受胎率の低下が認められた。雌ラットでは本薬 0.003、0.03 又は 0.3 mg/kg/日を交配前 14 日から妊娠 6 日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日から受胎率及び着床数の低下が認められたため、雌雄ラットともに受胎能に対する無毒性量は得られなかった。

胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットに本薬 0.003、0.01 又は 0.03 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 17 日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日から胚死亡率の高値が認められたほか、0.03 mg/kg/日で胎児に浮腫、ドーム状頭部及び椎体癒合が観察され、本薬による催奇形性が示唆された。妊娠ウサギに本薬 0.002、0.006 又は 0.02 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 19 日目まで反復経口投与した結果、0.006 mg/kg/日から胚死亡率の高値が認められた。

出生前の発生に関する試験において、妊娠ラットに本薬 0.003、0.01 又は 0.03 mg/kg/日を妊娠 6 日目から分娩後 2 日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日で生存児を分娩できない状態であったことから、出生後の発生に関する試験を実施した。当該試験において、分娩後の親動物に本薬 0.003、0.03 又は 0.3 mg/kg/日を分娩後 0 日目から 20 日目まで反復経口投与した結果、親動物及び雌の出生児に対する無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断されたが、雄の出生児では生殖機能に対する影響 (交尾率及び受胎率の低値) が 0.003 mg/kg/日から認められたため、無毒性量は得られなかった。

## (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) Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. (Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD010287) <sup>29)</sup>

PCOS 患者に本薬又は CC を投与し、タイミング療法又は IUI を施行したときの有効性及び安全性を評価した結果、並びに本薬を用いた治療方法について以下のように記載されている。

- ・ 本薬群では CC 群と比較して妊娠率及び生産率が高いことが示唆された。
- ・ 本薬群と腹腔鏡下卵巣多孔術施行群では、妊娠率及び生産率に差は認められなかった。
- ・ 本薬群と CC 群では、OHSS、流産、多胎妊娠の発現割合に差は認められなかった。
- ・ 本薬の 5 日間反復投与と比較して、本薬の 10 日間反復投与では有効性の増加や副作用の減少を示す十分なエビデンスは得られなかった。
- ・ ほとんどの臨床研究又は臨床試験において、本薬は、1 日量として 2.5～5.0 mg を月経周期 2 又は 3 日目から 5 日間投与されている。

- 2) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. (Hum Reprod Update 2020; 27: 474-85) <sup>30)</sup>

本薬、CC、自然妊娠及びその他の不妊治療と比較したときの先天異常のリスクについて、以下のように記載されている。

- ・ 児の先天異常の発現割合について、本薬と CC やその他の排卵誘発剤、自然妊娠で差は認められなかった。
- ・ 治療上の有益性が高く、胎児への毒性が示されていないことから、本薬を排卵誘発の第一選択薬として用いるべきである。

## (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) Human Fertility Methods and Protocol<sup>31)</sup>

PCOS を含む WHO group II の排卵障害に対する治療法として排卵誘発薬を併用したタイミング療法と IUI が記載されており、その排卵誘発薬の一つとして本薬が記載されている。

<国内における教科書等>

- 1) 生殖医療の必修知識 2020<sup>32)</sup>

PCOS 患者又は WHO group II の無月経患者に対して、月経周期 3 又は 5 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与し、排卵が認められない場合には 1 日 7.5 mg まで漸増する旨記載されている。

また、2005年の米国生殖医学会（ASRM）の報告<sup>27)</sup>で本薬の催奇形性リスクが示唆されたが、当該報告における研究デザインに対して問題点が指摘されていること、その後の複数の報告において本薬の催奇形性がCCや自然妊娠と比較して高いことが示唆されなかったことから、本薬の投与により児の先天異常の発現率が高くなることを示唆する明らかなエビデンスは得られていない旨記載されている。

#### （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) International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018<sup>2)</sup>

挙児希望のあるPCOS患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- ・ アロマターゼ阻害薬は排卵誘発剤として有効であり、そのうち本薬が最も広範に使用されている。
- ・ 本薬を用いることで、CCと比較して排卵率は有意に高く、生産率は40%～60%増加し、多胎妊娠率は低い。
- ・ 本薬に抵抗性を示す患者はCCに抵抗性を示す患者よりも少ない。
- ・ 本薬使用時のほてりの発現割合はCCと比較して低い一方、疲労及びめまいの発現割合はCCと比較して高い。
- ・ 本薬はCCと比較して、生産率が高く、ほてりの発現割合が低い利点は、疲労及びめまいの発現割合がCCよりも増加する等の懸念を上回る。
- ・ 無排卵性のPCOS患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬として本薬を考慮すべきである。
- ・ 複数の無作為化比較試験、システマティックレビュー及びメタ・アナリシスによれば、本薬により児に先天異常の発現割合が高くなる結果は示唆されていない。

##### 2) The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. (Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708)<sup>10)</sup>

CC又は本薬（入手可能かつ許容可能な場合）は、無排卵性のPCOS患者（他の不妊因子を伴わない）の排卵誘発に対する第一選択薬とすべきである旨記載されている。

<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>3)</sup>

挙児を希望するPCOS患者に対して、排卵誘発薬としてアロマターゼ阻害薬（本薬）の使用を考慮する旨記載されている。また、アロマターゼ阻害薬（本薬）による排卵誘発では、クロミフェンと比較して排卵率及び生産率が良好であり、児の先天異常の発生率には差がないことが報告されている旨記載されている。

2) 生殖医療ガイドライン<sup>33)</sup>

本薬は PCOS に対する一般不妊治療の排卵誘発法として有効である旨記載されており、PCOS 患者における本薬の使用方法については、「本薬 2.5 mg (1錠) を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。効果をみながら 1 日投与量を 5.0 mg (2錠) に増量する。」と記載されている。

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

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) 当院におけるクロミフェン抵抗性 PCOS 症例に対するアロマターゼ阻害剤の治療成績（沖縄産科婦人科学会雑誌 2019; 41: 59-64）<sup>34)</sup>

CC 抵抗性の PCOS 患者 6 例を対象に、月経周期 5 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、排卵が認められない場合には 2.5 mg ずつ増量し、最大 1 日 7.5 mg まで増量した。

2.5 mg 投与では排卵は認められず、5.0 mg 投与で 2 例、7.5 mg 投与で 3 例に排卵が認められた。排卵が認められた全例に多発排卵はなく、タイミング療法及び配偶者間人工授精（以下、「AIH」）を施行した結果、2 例が妊娠に至った。

全例で副作用は認められなかった。

2) 当院における月経異常を伴う不妊女性に対する letrozole の使用経験（東海産科婦人科学会雑誌 2018; 54: 293-8）<sup>35)</sup>

CC 抵抗性の WHO group II の排卵障害患者 91 例を対象に、本薬投与時と同一の患者集団の前治療として実施された CC 投与時の結果を後方視的に比較することで本薬を用いた排卵誘発の効果を検討した。

月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与された。

本薬投与時及び CC 投与時において、周期あたりの排卵率は 88.5% (309/349 周期) 及び 79.8% (264/331 周期) であった。

3) 多嚢胞性卵巣症候群患者に対するレトロゾール治療後の妊娠・出生児に関する調査報告（日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 197-200）<sup>36)</sup>

本薬を用いて妊娠に至った PCOS 患者 66 例について、本薬の不妊治療の効果を後方視的

に検討した。

本薬は、2.5 mg を月経周期 3 日目から 1 日 1 回 5 日間反復経口投与され、必要に応じて hMG を併用投与された。

主席卵胞数は  $1.2 \pm 0.7$  個であり、多胎妊娠は認められなかった。

OHSS は全例で認められず、児の先天異常の発現割合は 1.5% (1/66 例) であった。

- 4) クロミフェン抵抗性の無排卵不妊婦人に対するアロマターゼインヒビター（レトロゾール）を用いた排卵誘発の試み（日本受精着床学会雑誌 2005; 22: 177-80）<sup>37)</sup>

CC 抵抗性の不妊症患者 18 例（うち PCOS 患者は 12 例）を対象に、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、直径 21~23 mm の卵胞が認められた患者に hCG 10000 単位を投与し、AIH を実施した。

PCOS 患者 12 例における排卵率は 83.3% (10/12 例) であった。

全例（18 例）で副作用は認められなかった。

- 5) Letrozole による排卵誘発の試み clomiphene citrate との比較（東海産科婦人科学会雑誌 2002; 39: 97-102）<sup>38)</sup>

本薬を用いて妊娠に至った不妊症患者 47 例について、本薬の不妊治療の効果を後方視的に検討した。

本薬は、2.5 mg を月経周期 5 日目から 1 日 1 回 5 日間反復経口投与された。

本薬を単独で投与したときの排卵率は 88.6% (39/44 周期) であった。5 例が妊娠に至り、多胎妊娠は認められなかった。

本薬を hMG と併用して投与したときの排卵率は 95.6% (43/45 周期) であった。4 例が妊娠に至り、多胎妊娠は認められなかった。

本薬を hMG 及び GnRH アンタゴニストと併用して投与したときの排卵率は 100% (9/9 周期) であった。2 例が妊娠に至り、多胎妊娠は認められなかった。

本薬単独投与時（44 周期）の排卵数は  $1.39 \pm 0.63$  であった。なお、同施設の過去の CC 単独投与時（152 周期）における排卵数は  $1.95 \pm 1.16$  個であった。

## 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

欧米等 6 カ国において、本薬は PCOS 患者における排卵誘発に係る適応を有していないが、海外で実施された無作為化比較試験では、本薬を用いて排卵誘発された PCOS 患者において、本邦において排卵障害に基づく不妊症における排卵誘発の効能・効果で承認されている CC と同様の排卵率、妊娠率、生産率が示されており（5. (1) 参照）、これらの海外臨床試験成績に基づき、国際的なガイドラインや教科書では、本薬は CC と並んで PCOS 患

者における排卵誘発に使用する薬物療法の一つに位置付けられている (5. (3)、(4) 参照)。国内のガイドラインや教科書の記載内容 (5. (3)、(4) 参照) と、本邦の医療実態においても、PCOS 患者における排卵誘発に本薬が投与され、排卵、妊娠及び出産が可能であったことが公表文献から確認できること (6. (2) 参照) を踏まえると、日本人の PCOS 患者の排卵誘発に対して本薬が有効な薬剤として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、海外臨床試験の成績及び国内の使用実態に係る文献、並びに国内外のガイドライン及び教科書の記載状況等を踏まえ、日本人の PCOS 患者における排卵誘発に対す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

閉経後乳癌に本薬を使用した際には副作用としてほてり、疲労、めまい等が発現することが知られており、PCOS 患者を対象とした海外臨床試験においても本薬 (2.5~5 mg/日) を用いたときに、ほてり、疲労及びめまいが認められた。本邦において排卵障害患者における排卵誘発に係る効能・効果を有する CC と比較して、本薬投与時の疲労及びめまいの発現割合は高かったが、当該試験も踏まえて作成された海外ガイドラインでは、CC と比較して生産率が高く、ほてりの発現割合が低い本薬の利点は、疲労及びめまいの発現割合の増加等の懸念を上回る旨記載されている<sup>2)</sup>。また、国内の使用実態に係る公表文献では、本薬投与による副作用は確認されなかった。

本薬の閉経後乳癌の適応取得に係る国内承認申請時に提出された非臨床の非臨床生殖発生毒性試験において、胎児死亡及び催奇形性、並びに分娩障害が確認されていること<sup>28)</sup>、及び本薬により排卵した後に妊娠した不妊症 (PCOS 及び原因不明不妊) 患者から出生した児に先天異常が認められた報告<sup>27)</sup>等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は禁忌とされている。そのため、PCOS 患者への本薬投与時の先天異常の発現について調査した結果、関連する情報は、以下のとおりであった。

海外臨床試験において、本薬 (2.5~5 mg/日) を用いたときの児の先天異常の発現割合は、本邦において排卵障害患者に対する排卵誘発に係る効能・効果を有する CC と同程度であった。また、本薬の催奇形性を評価した観察研究において、児の先天異常の発現割合は、本薬投与例、CC 投与例、自然妊娠例で差異はなく、児に先天異常が認められた症例における発現事象の内訳も本薬使用時に特徴的な傾向は認められなかった (5. (1) 参照)。メタ・アナリシスの結果においても、CC 等の排卵誘発薬投与例、及び自然妊娠例と比較して、本薬投与例の児の先天異常の発現割合は同程度であった (5. (2) 参照)。

さらに、開発要請を受けた企業が 2006 年 1 月から 2021 年 11 月 15 日までに収集したフェマーラ錠 2.5 mg の国内副作用報告のうち、フェマーラ錠 2.5 mg の使用理由が「排卵誘発」、「妊娠時の胎児の曝露」又は「不妊症」であった 10 例 17 件の事象の内訳は以下のとおりであった。児に認められた事象を含め報告された事象について、詳細不明であり関連性が判断できない事象や他の要因が考えられる事象を除けば、既に添付文書で注意喚起が

なされており、追加の安全対策の必要はない旨、開発企業は説明している。

- ・ MedDRA 器官別大分類の「先天性、家族性及び遺伝性障害」に該当する副作用として、四肢奇形、合指症、発育性股関節形成不全、先天性膝関節脱臼、彎足、腓骨欠損、21 トリソミー及び副耳各 1 件が報告された。
- ・ MedDRA 器官別大分類の「妊娠、産褥及び周産期の状態」に該当する副作用として、異所性妊娠、低出生体重児及び胎児死亡各 1 件が報告された。
- ・ その他の副作用として、血栓症、血腫、膿瘍、黄疸、帯状疱疹及び狭心症各 1 件が報告された。

以上より、検討会議は、以下のように考える。

本薬を PCOS 患者における排卵誘発に使用した際に主に認められた事象は、既承認の効能・効果で使用した際にも発現することが知られているほてり、疲労及びめまい等であり、本薬の PCOS 患者への使用にあたって臨床で大きな問題となることはない判断する。また、海外臨床試験では、本薬群で多胎妊娠や主席卵胞 2 個以上といった事象が認められているが（5. (1) 参照）、いずれの報告でも多胎妊娠率は CC と同程度であり、臨床的に大きな問題となるような発現状況ではないと判断する。ただし、本薬による排卵誘発によって、多胎妊娠となる可能性は考慮して使用するよう注意喚起することは必要と判断する。

また、非臨床試験において催奇形性が示唆されたこと<sup>28)</sup>、2005 年の米国生殖医学会の学術集会において、本薬による排卵後に妊娠した不妊症（PCOS 及び原因不明不妊）患者から出生した児に先天異常が認められたとの報告があること<sup>27)</sup>等から、本薬は既承認の閉経後乳癌の効能・効果では妊婦への投与は禁忌とされた。しかしながら、2005 年以降に報告された海外臨床試験や国内外の観察研究で、CC 投与例や自然妊娠例と比較して、本薬投与例の児の先天異常の発現割合が高いことを示唆する報告はないこと、及び排卵誘発を目的とした本薬の投与期間は妊娠成立前の 5 日間であること等から、PCOS 患者の排卵誘発に係る本薬の有効性を考慮すると、本薬が催奇形性の潜在的なリスクを有することが、PCOS 患者の排卵誘発での本薬の有効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、非臨床試験において認められた本薬の催奇形性については、本薬による排卵誘発を行う PCOS 患者に適切に情報提供した上で、妊娠初期の意図しない本薬の投与を避けるために、本薬の投与開始前及び次周期の投与前に妊娠検査を実施して妊娠していないことを確認すること、患者に対しては本薬の投与前及び投与中に基礎体温を測定すること等の注意喚起を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。

### (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適応を有していないが、海外臨床試験の成績から PCOS 患者に本薬を投与したときに CC と同程度の排卵率、妊娠率及び生産率等が得られており (5. (1) 参照)、国際的なガイドラインや教科書では、本薬は CC と並んで PCOS 患者における排卵誘発に使用する薬物療法の一つであると位置付けられている (5. (3)、(4) 参照)。国内公表文献からも、PCOS 患者に本薬が投与され、排卵、妊娠及び出産が可能であることが確認でき (6. (2) 参照)、国内のガイドラインや教科書の記載内容 (5. (3)、(4) 参照) を踏まえると、日本人の PCOS 患者の排卵誘発に対して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 (7. (1) 参照)。

安全性について、海外臨床試験において発現した主な副作用は既知の副作用 (ほてり、疲労、めまい等) であった (5. (1) 参照)。また、非臨床試験では本薬の催奇形性が示唆されたものの、本薬の投与期間は妊娠成立前であり、海外臨床試験や国内外の観察研究においては、CC や自然妊娠と比較して児の先天異常の発現割合は同程度であった (5. (1) 参照) こと等から、妊娠初期の意図しない本薬曝露を避ける対策が講じられるのであれば、本邦においても PCOS 患者における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 (7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、日本人 PCOS 患者における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

**【設定の妥当性について】**

検討会議は、海外の臨床試験成績、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容を踏まえて、本薬は、日本人の PCOS 患者において排卵誘発の効果を示すと判断した。また、安全性については、本薬投与時に発現する主な副作用は既知の事象であり、投与に際して臨床で大きな問題とならないこと、並びに本薬の投与時期と投与期間が妊娠成立前の 5 日間であること、及び海外臨床試験や国内外の観察研究において児の先天異常の発現割合は自然妊娠や他の薬剤と同程度であったことから、有効性を踏まえると潜在的な催奇形性のリスクも含めた安全性は許容されるものと判断できる。

以上を踏まえると、上述のような効能・効果を設定することが妥当と判断する。

**(2) 用法・用量について**

用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、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、レトロゾールとして1日1回2.5 mgを月経周期3日目から5日間経口投与する。十分な効果が得られない場合には、1回投与量を5 mgに増量することができる。

**【用法・用量に関連する注意】**

本薬を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、患者の年齢等も考慮し、漫然と本薬を用いた周期を繰り返すのではなく、生殖補助医療を含め他の適切な治療を考慮すること。

**【設定の妥当性について】**

1) 及び2) の検討より、検討会議は、上述のような用法・用量とすることが妥当と判断する。

1) 開始用量及び最大用量、並びに最大周期数について

国際的なガイドラインには本薬の推奨用法・用量は明記されていないものの、その根拠となる海外臨床試験のほとんどで本薬の開始用量は2.5 mg/日で、効果不十分な場合に投与が可能とされた用量は5 mg/日であった。また、海外臨床試験において本薬2.5 mg/日群の排卵率がプラセボ群と比較して高いこと、並びに本薬2.5 mg/日群の排卵率及び妊娠率がCC100 mg/日群と同程度であったこと、国内の使用実態においても本薬2.5 mg/日を5日間投与することで排卵や妊娠が確認されていることから、本薬の開始用量を2.5 mg/日とすることは妥当と判断する。

本薬2.5 mg/日と本薬5 mg/日の並行群間比較試験は実施されていないが、本薬2.5 mg/日で投与し、卵胞発育が不十分な場合は次周期以降、5 mg/日に増量可、又は2.5 mg/日ずつ増量して最大7.5 mg/日まで増量可とした海外臨床試験において、5 mg/日又は7.5 mg/日の投与に増量して採卵や妊娠を達成した症例が認められている<sup>24)</sup>。一方で、本薬5 mg/日と本薬7.5 mg/日の並行群間比較試験において、本薬7.5 mg/日投与群の排卵率や妊娠率は本薬5 mg/日投与群を上回らなかったこと<sup>22)</sup>も踏まえると、効果不十分な場合に本薬の投与量を最大5 mg/日まで増量可能とすることは妥当と判断する。

なお、本薬による排卵誘発は、妊娠するまで最大3周期、5周期又は6周期まで投与可能とする規定で実施された海外臨床試験の成績が報告されたが<sup>13) 14) 21)</sup>、これらの報告を含め、本薬による治療の周期数が多くなるにつれて有効性の低下や有害事象の増加を示す報告はないこと、5周期まで投与可能とする規定で実施された海外臨床試験では、周期間で副作用による中止例数に大きな違いは認められなかったことから<sup>13)</sup>、本薬による治療の周期数を制限する必要はないと判断する。一方で、卵胞発育後の不妊治療の手技 (IUI 等の一般

不妊治療又は体外受精等の ART) によらず、年齢が高くなるにつれて妊娠率は低下すること<sup>39)</sup>等を踏まえると、本要望内容である一般不妊治療での本薬を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、漫然と本薬を用いた周期を繰り返すのではなく、患者背景等も考慮して、ART も含めた他の適切な治療を考慮するよう、注意喚起することが適切と判断する。

## 2) 投与時期及び投与期間について

PCOS 患者に本薬を投与した際の排卵率や妊娠率を検討した海外臨床試験や国内の使用実態に係る文献のほとんどで、本薬は、月経開始 3 日目から 5 日間投与され、その際の有効性及び安全性が確認されていることから、本薬の投与時期を月経開始 3 日目から 5 日間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、IUI 等の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切と判断する。

- ・ 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は妊娠検査を実施し、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 guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University; 2018. p106
- 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. p148-150, 153-155
- 4) 米国添付文書 : FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Corporation)
- 5) 英国添付文書 : Femara 2.5 mg Tablets (Novartis Ireland Limited)
- 6) 独国添付文書 : Femara 2.5 mg film-coated tablets (Novartis Pharma GmbH)
- 7) 仏国添付文書 : Femara 2.5 mg film-coated tablets (To be completed nationally)
- 8) 加国添付文書 : FEMARA 2.5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
- 9) 豪州添付文書 : FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited)
- 10) Balen AH, et al. The management of an ovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708.
- 11) Kamath MS, et al. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2010; 94: 2857-9.
- 12) Bayar U, et al. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril 2006; 86: 1447-51.
- 13) Legro RS, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2014; 371: 119-29.
- 14) Roy KK, et al. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. J Hum Reprod Sci 2012; 5: 20-5.
- 15) Forman R, et al. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71.
- 16) Tulandi T, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 2006; 85: 1761-5.

- 17) Tatsumi T, et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2017; 32: 125-32.
- 18) Sharma S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One* 2014; 9: e108219.
- 19) Diamond MP, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* 2015; 373: 1230-40.
- 20) Rezk M, et al. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 298-300.
- 21) Amer SA, et al. Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2017; 32: 1631-8.
- 22) Ramezanzadeh F, et al. A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1029-34.
- 23) Ganesh A, et al. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 19-24.
- 24) Rahmani E, et al. Dosage optimization for letrozole treatment in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome: A prospective interventional study. *Obstet Gynecol Int* 2012; 758508.
- 25) Akbari Sene A, et al. Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 1036-41.
- 26) Yun J, et al. Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. *Reprod Toxicol* 2018; 82: 88-93.
- 27) Biljan MM, et al. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. *Fertil Steril* 2005, 84: S95.
- 28) 「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料
- 29) Franik S, et al. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD010287.
- 30) Pundir J, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 27: 474-85.
- 31) *Human Fertility Methods and Protocol*. Humana Press; 2014. p175
- 32) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p204-7
- 33) 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
- 34) 白石康子、他. 当院におけるクロミフェン抵抗性 PCOS 症例に対するアロマターゼ阻

- 害剤の治療成績. 沖縄産科婦人科学会雑誌 2019; 41: 59-64.
- 35) 浅野美幸、他. 当院における月経異常を伴う不妊女性に対する letrozole の使用経験. 東海産科婦人科学会雑誌 2018; 54: 293-8.
- 36) 瀬川智也、他. 多嚢胞性卵巣症候群患者に対するレトロゾール治療後の妊娠・出生児に関する調査報告. 日本受精着床学会雑誌 2011; 28: 197-200.
- 37) 小池俊光、他. クロミフェン抵抗性の無排卵不妊婦人に対するアロマターゼインヒビター（レトロゾール）を用いた排卵誘発の試み. 日本受精着床学会雑誌 2005; 22: 177-80.
- 38) 上條浩子、他. Letrozole による排卵誘発の試み clomiphene citrate との比較. 東海産科婦人科学会雑誌 2002; 39: 97-102.
- 39) ART データブック 2019 年. [https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data\\_202107.pdf](https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf)（最終確認日：2021年12月10日）