

IV-134

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>レトロゾール</p>
	<p>販売名</p>	<p>フェマーラ錠 2.5mg レトロゾール錠 2.5mg 「EE」、同「KN」、同「日医工」、同「ファイザー」、同「アメル」、同「NK」、同「FFP」、同「ケミファ」、同「F」、同「テバ」、同「明治」、同「サワイ」、同「トーワ」、同「JG」、同「ニプロ」、同「DSEP」、同「ヤクルト」、同「サンド」</p>
	<p>会社名</p>	<p>ノバルティスファーマ エルメッド、小林化工、日医工、ファイザー、共和薬品工業、日本化薬、共創未来ファーマ、ダイト、富士製薬工業、武田テバファーマ、Meiji Seika ファルマ、沢井製薬、東和薬品、日本ジェネリック、ニプロ、第一三共エスファ、富士化学工業、サンド</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会のため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> <p>多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発</p>	

IV-134

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>初回治療周期は 2.5mg 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 5mg に増量する。</p>
	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等) 特記事項なし</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>該当なし 約 _____ 人 <推定方法></p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) 効能効果 閉経後乳癌 用法用量 通常、成人にはレトロゾールとして 1 日 1 回 2.5mg を経口投与する。</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当す</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>	

IV-134

<p>る場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米および国内におけるエビデンスから、レトロゾールが、多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発が有効であり、かつ、国内外でその目的で使用されている実態がある。これらの結果、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、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こと、が示されているといえる。</p> <p>以上のことから、「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。</p>
<p>追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>特記事項なし</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>														
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="402 1579 507 1771" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1579 1383 1628">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1628 1383 1677">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1677 1383 1727">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1727 1383 1771">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="402 1771 507 1964" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1771 1383 1821">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1821 1383 1870">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1870 1383 1919">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1919 1383 1964">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="402 1964 507 2011">独国</td> <td data-bbox="507 1964 1383 2011">販売名 (企業名)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名 (企業名)	効能・効果	用法・用量	備考	独国	販売名 (企業名)	
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)															
米国	販売名 (企業名)														
	効能・効果														
	用法・用量														
	備考														
英国	販売名 (企業名)														
	効能・効果														
	用法・用量														
	備考														
独国	販売名 (企業名)														

IV-134

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国	ガイドライン名	①Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility ②Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome ③The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① <u>レトロゾールは、PCOS 患者の排卵誘発に対する第一選択薬と考えられるが、クロミフェン単剤又はメトホルミン単剤による治療も可能である。</u> ② <u>レトロゾールは、無排卵性不妊で、排卵、妊娠及び生児出生率を改善する他の不妊因子のないPCOS 患者の排卵誘発に対する第一選択薬と考えるべきである。</u>	

IV-134

		③ クロミフェン又はレトロゾール（入手可能かつ許容可能な場合は、PCOSで他の不妊因子のない無排卵性不妊患者の生殖転帰を改善するための第一選択薬である。）
	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論文	<p>① Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. (2019) Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. Hum Reprod Open; 2019(1):hoy021.</p> <p>② Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril; 110(3):364-79.</p> <p>③ Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. (2016) 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; 22(6):687-708.</p>
	備考	<p>上記①②は、Australian National Health and Medical Research Council of Australia (NHMRC) 作成、American Society for Reproductive Medicine (ASRM) , 及び Europea Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) サポートの International PCOS network ガイドライン。</p> <p>③は WHO のガイドライン</p>
英国	ガイドライン名	米国と同様
	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・	

IV-134

	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	
独国	ガイドライン名	米国と同様
	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	
仏国	ガイドライン名	米国と同様
	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	
加国	ガイドライン名	米国と同様
	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライン	米国と同様

	ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed で(letrozole OR femala)AND (polycystic ovarian syndrome OR PCOS)の検索式で 347 報が得られ、臨床試験を条件に加えたところ 58 報が得られた（検索日 2021 年 4 月 19 日）。うち、近年の無作為化比較試験等の主要な論文について検討した。また、催奇形性に関しては、PubMed (letrozole OR femala) AND (foetal OR neonatal OR teratogenicity OR congenital anomaly OR foetal harm OR congenital malformations)で検索し、臨床試験等の主な論文について検討した。

和文文献については、医中誌 WEB より、(レトロゾール OR フェマール) AND (多嚢胞性卵巣症候群 OR 不妊症)の検索式で検索したところ、67 報が得られた（検索日 2021 年 4 月 15 日）。うち、解説、総説及び会議録を除き、本剤の有効性及び安全性を評価した 5 報（体外受精時の使用を除く）について検討した。催奇形性に関しては、検索式（レトロゾール OR フェマール）AND（先天異常 OR 催奇形性 OR 奇形 OR 胎児 OR 新生児）で、解説、総説及び会議録を除いて検索し、本剤使用時の先天異常について評価した主な論文について検討した。

<海外における臨床試験等>

PCOS 対象臨床試験

1) Comparing the effect of clomiphene citrate and letrozole on ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome

デザイン：

PCOS 対象，レトロゾール（letrozole, LTZ）の有効性及び安全性をクロミフェン（clomiphene, CC）と比較する二重盲検，無作為化試験（randomized control trial, RCT）で，240 名の患者を LTZ 群と CC 群に 1:1 で無作為に割り付けた。排卵後，タイミング療法を行った。

LTZ 投与例数：110 名

IV-134

LTZ 用法用量：5mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) LTZ 群は，CC 群の患者と比較して，臨床的妊娠率が高く（40.9% vs 24.5%），子宮内膜厚が有意に高かった（ 11.8 ± 2.7 mm vs 8.3 ± 2.6 mm）。

安全性) 先天異常等の安全性に関する記載はなかった。

結論：

さらなる臨床試験が必要であるが，LTZ は多嚢胞性卵巣及び CC 耐性の女性に推奨される。

2) Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial

デザイン：

CC 抵抗性 PCOS 対象，CC とメトホルミンの併用療法と LTZ 単剤療法の有効性と安全性を比較する RCT で，CC/メトホルミン併用群と LTZ 群に 1:1 で無作為に割り付けた。

LTZ 投与例数：100 名

LTZ 用法用量：5mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) LTZ 群では，CC/メトホルミン併用群と比較して，排卵率が高く（82% vs 43.1%），臨床的妊娠率が高く（36% vs 9.8%），主席卵胞が多く，子宮内膜厚が厚かった。多胎妊娠率も LTZ 群が高かった（8% vs 1%）。

安全性) CC/メトホルミン併用群の頭痛，胃の不調，乳房圧痛の発現率は LTZ 群と比較して高かった。全般的な不快感，治療の満足度等の患者における治療の受容度は LTZ 群で高かった（全般的な不快感：18% vs 42%，治療の満足度：78% vs 52%）。

結論：

CC 抵抗性 PCOS 患者において，LTZ は CC/メトホルミン併用療法よりも，多胎妊娠率が高かったが，臨床的妊娠率が高く，治療の受容度も高かった。

3) Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome

デザイン：

PCOS 対象，LTZ の有効性及び安全性を CC と比較する二重盲検 RCT で，159 名を LTZ 群と CC 群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。排卵後，タイミング療法を行った。

LTZ 投与例数：78 名

LTZ 用法用量：2.5mg/日，D2～4 から 5 日間，5mg/日まで増量可，最大 6 サイクル，最大サイクル投与後クロスオーバー可

結果：

有効性) LTZ 群の妊娠率は CC 群と比較して有意に高かった (61.2% vs 43.0%)。妊娠までに受けた投与サイクル数の中央値は, LTZ 群が CC 群に比べて有意に少なかった (4 サイクル vs 6 サイクル)。生児出生率は両群間で統計学的な差はなかったが, LTZ 群が CC 群と比較してより高い傾向があった (48.8% vs 35.4%)。クロスオーバー後, LTZ 群と CC 群で妊娠率と生児出生率は統計学的に異ならなかった。

安全性) 胎児, 母体又は新生児の合併症の発現率に有意差は認められなかった。先天異常は両群で報告されなかった。重篤な有害事象は, 出血性嚢胞 (各群に 1 名) と急性胆嚢炎 (CC 群) であった。両出血性嚢胞は自然に消散した。LTZ 群 12 名に, 嚢胞形成 (3 名), 下痢, 悪心及び嘔吐 (2 名), 手の熱感, 下肢の重感, 頭痛, 頸部痛, 尿路感染及び皮膚斑点等の軽度の有害事象が発現した。CC 群 11 名に, 嚢胞形成 (3 名), ほてり (3 名), 片頭痛, 抑うつ気分, 肝酵素上昇及び皮疹を含む軽度の有害事象が認められた。

結論:

LTZ は, CC と比較して有意に高い臨床的妊娠率を達成した。

4) Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome

デザイン: PCOS 対象, LTZ の有効性及び安全性を CC と比較する多施設共同, 二重盲検 RCT で, 750 名を LTZ 群と CC 群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。カップルには週に 2~3 回の定期的な性交を行うよう指示した。

LTZ 投与例数: 374 名

LTZ 用法用量: 2.5mg/日, D3 から 5 日間, 7.5mg/日まで増量可, 最大 5 サイクル
結果:

有効性) LTZ 群では CC 群と比較して累積生児出生数が多く (27.5% vs 19.1%, $P=0.007$), 累積排卵率も, LTZ 群が CC 群よりも高かった (61.7% vs 48.3%, $P < 0.001$)。流産率及び双胎妊娠率に差はなかった (31.8% vs 29.1%, 及び 3.4% vs 7.4%)。

安全性) 重大な先天異常が LTZ 群で 4 名, CC 群で 1 名みられたが, 統計学的な差はなかった。重篤な有害事象は LTZ 群で 3 名 (黄体嚢胞破裂 1 名, 入院 2 名) CC 群で 4 名 (卵巣捻転 1 名, 入院 3 名) にみられた。両群で有意差がみられた有害事象は, ほてり, 疲労, 浮動性めまいであり, ほてりは CC 群で高く, 疲労及び浮動性めまいは LTZ 群で高かった。その他の有害事象の発現率は両群で同程度であった。

結論:

PCOS に伴う不妊症患者において, LTZ では CC と比較して, 生児出生率と排卵率が有意に高かった。

5) A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome

IV-134

デザイン：

PCOS 対象，LTZ の有効性及び安全性を CC と比較する RCT で，LTZ 群に 98 名，CC 群に 106 名の患者を割り付けた。排卵後，タイミング療法を行った。

LTZ 投与例数：98 名

LTZ 用法用量：2.5 mg/日，D3 から 5 日間，5 mg/日まで増量可，最大 3 サイクル

結果：

LTZ 群では 98 名中，72 名が全 3 サイクルで増量することなく 2.5mg/日の投与を受け，14 名が 3 サイクル目で 5mg/日に増量，12 名が 2 サイクル目から 5mg/日に増量していた。

有効性) LTZ 群と CC 群の主席卵胞 (18 mm 以上) の平均数に統計的有意差はなかった (1.86 ± 0.06 vs CC 1.92 ± 0.17)。排卵率は両群で同程度であった (85.7% vs 86.67%)。妊娠率は LTZ 群で 43.8%，CC 群では 26.4% で，統計的に有意であった。生児出生率は両群間に有意差が認められた (39.7% vs 19.8%)。CC 群では双胎妊娠が 2 名，3 胎妊娠が 1 名発生したが，LTZ 群では発生しなかった。流産率は両群で同程度であった (4.08% vs 7.42%)。月経中期の平均子宮内膜厚は LTZ 群で 9.1 ± 0.3 mm，CC 群で 6.3 ± 1.1 mm で，統計的に有意であった。

安全性) 卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) は LTZ 群ではみられず，CC 群で 2 名 (軽度) にみられた。出生時における先天異常はいずれの群でもみられなかった。

結論：

LTZ と CC の排卵率は同程度である。LTZ は CC と比較して良好な子宮内膜反応と妊娠率を示した。

6) A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS

デザイン：

無治療の PCOS 対象，LTZ 5mg/日投与と 7.5mg/日投与の有効性と安全性を比較する RCT で 5 mg 群に 30 名，7.5 mg 群に 37 名を無作為に割り付けた。排卵後，タイミング療法を行った。

LTZ 投与例数：67 名

LTZ 用法用量：5 mg/日又は 7.5mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) 5mg 群と 7.5mg 群で成熟卵胞に達するまでの日数，成熟卵胞数に差はみられなかった (1.13 ± 1.11 vs 1.22 ± 1.03 ， 12.8 ± 1.36 日 vs 12.6 ± 1.22 日)。サイクルあたりの排卵率及び妊娠率でも両群で差はみられなかった (90% vs 89.2%，25.8% vs 21.2%)。双胎妊娠は両群で各 1 名に発生し，流産は 7.5 mg 群の 1 名にみられた。5 mg 群と 7.5 mg 群で子宮内膜厚に差はみられなかった (7.87 ± 1.67 vs 7.16 ± 2.04 mm)。安全性) OHSS は両群でみられなかった。先天異常，その他有害事象に関する記載はなかった。

IV-134

結論：

PCOS 患者の一次治療として、LTZ は 7.5 mg/日と比較して、5 mg/日でクリニカルベネフィットを示さなかった。

7) Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

デザイン：

CC 抵抗性の PCOS 対象，プラセボ対照二重盲検。LTZ 群に 18 名，プラセボ群に 18 名を割り付けた。排卵後，タイミング法を行った。

LTZ 投与例数：18 名

LTZ 用法用量：2.5 mg/日，D2 から 5 日間

結果：

有効性) LTZ の排卵率は 33.33% (6/18 名)，プラセボ群 0% (0/18 名)，臨床的妊娠率及び出生率は，それぞれ LTZ 群で 5.55% (1/18)，プラセボ群で 0% (0/18 名) だった。LTZ 群では単一濾胞の発生がみられた。子宮内膜厚は 2 群間に統計的有意差は認められず，LTZ 投与群の全例で子宮内膜厚が 5 mm を超えていたことから，LTZ は子宮内膜の菲薄化と関連しないことが示唆された。

安全性) 先天異常等の安全性に関する記載はなかった。

結論：

LTZ は CC 抵抗性の PCOS 患者の効果的な代替排卵誘発薬として考えらえる。

8) Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol

デザイン：

CC 抵抗性 PCOS 対象，LTZ の短期投与（5 mg/日 5 日間）と長期投与（2.5 mg/日 10 日間）を比較する RCT で，長期投与群に 108 名，短期投与群に 110 名を無作為に割り付けた。排卵後，タイミング療法を行った。

LTZ 投与例数：218 名

LTZ 用法用量：5 mg/日を D1 から 5 日間 vs 2.5 mg/日を D1 から 10 日間

結果：

有効性) 排卵した患者の割合は，長期投与群が短期投与群に比して高かったが，統計学的な差はなかった (65.7% vs 61.8%)。卵巣刺激中の卵胞の総数は，長期投与群で有意に多かった (6.7 ± 0.3 vs 3.9 ± 0.4)。>14 mm 及び>18 mm の卵胞数は長期投与群で有意に多かった。妊娠率は，長期投与群が短期投与群より有意に高かった (17.4% vs 12.4%)。両群で hCG 投与時の子宮内膜厚に差はなかった。

安全性) 先天異常及び有害事象に関する記載はなかった。

結論：

LTZ の長期投与は短期投与と比較して成熟卵胞数が多く，妊娠率も高かった。

9) 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

デザイン：

CC 抵抗性 PCOS 対象，LTZ (A 群)，CC+rFSH (B 群)，rFSH (C 群) を比較する RCT で，A 群に 372 名，B 群に 669 名，C 群に 346 名を無作為に割り付けた。排卵後，人工授精 (intrauterine insemination, IUI) を行った。

LTZ 投与例数：372 名

LTZ 用法用量：5 mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) 排卵率は A 群，B 群，C 群でそれぞれ 79.30%，56.95%，89.89%，サイクル中止率は 20.70%，43.05%，10.11% であった。妊娠率は，A 群 23.39%，B 群 14.35% と C 群 17.92% で A 群が B 群より有意に高く，C 群よりは有意でないものの高かった。流産率は，13.80%，16.67%，14.52% であった。

安全性) 安全性に関する記載はなかった。

結論：

LTZ は，CC 抵抗性 PCOS 患者に適した排卵誘発薬であると考えられる。

10) Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial

デザイン：

PCOS 患者における LTZ の有効性及び安全性を CC と比較する二重盲検 RCT で，LTZ 群に 40 名，CC 群に 40 名の患者を無作為に割り付けた。排卵後，タイミング療法を行った。

LTZ 投与例数：40 名

LTZ 用法用量：2.5mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) LTZ 群と CC 群で，投与サイクルあたりの排卵数及び妊娠率に有意差はなかった (65.7% vs 74.7%，及び 9.1% vs 7.4%)。流産は LTZ 群の 1 名でみられ，多胎妊娠は両群でみられなかった。hCG 投与日の血清 E2 濃度 (中央値) では LTZ 群に比べ CC 群で有意に高かった (189pg/mL vs 386pg/mL)。hCG 投与日の子宮内膜厚の中央値は，LTZ 群と CC 群で差はなかった。

安全性) LTZ 群で重篤な副作用はみられなかった。先天異常に関する記載はなかった。

結論：

LTZ は，PCOS 患者における排卵誘発薬として CC の代替薬として容認される。

催奇形性に関する臨床試験

11) Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital

abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate.

デザイン：LTZ 又は CC による不妊治療を受け、タイミング法又は IUI を受けた不妊患者の妊娠転帰及び出産した児の先天異常の発現率を評価した、レトロスペクティブ試験

LTZ 投与例数：105 名

LTZ 用法用量：記載なし

結果：

LTZ 群と CC 群で妊娠率に差はなかった。妊娠初期の流産の発生率は CC 投与群で有意に高かった。LTZ 群の胎児異常と主要染色体異常の頻度は 4.76% (5/105 名) で、CC 群では 2.12% (3/141 名) で有意差はなかった。

結論：

LTZ 又は CC 投与後に生まれた児の先天異常の発現率に、有意差はなかった。

1 2) Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort

デザイン：

LTZ 又は CC による不妊治療を受け、タイミング法又は IUI を受けた WHO クラス II 無排卵の不妊症患者における先天性胎児異常の頻度を検討し、比較したレトロスペクティブ試験。

LTZ 投与例数：83 名

LTZ 用法用量：2.5～5mg/日，D2～5 から 5 日間

結果：

LTZ 群と CC 群で先天異常の発現率に有意差はなかった (7.2% vs 18.0%)。重大な先天異常の発現率も有意差はなかった (2.4% vs 3.3%)。

結論：

LTZ 又は CC 治療後に妊娠した新生児の間で、重大及び重大でない先天異常の頻度に有意差はなかった。これら所見は、不妊治療に対する LTZ の安全性を支持する。

1 3) No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology

デザイン：

LTZ 刺激周期又は自然周期による新鮮単胚移植を受けた不妊患者の妊娠転帰及び出産した児の先天異常を評価した、レトロスペクティブ試験。2011～2013 年の ART (assisted reproductive technology) オンライン登録のデータを使用した。

LTZ 投与例数：792 名

LTZ 用法用量：記載なし

結果：

LTZ 群と自然周期群で重大な先天異常の全体的なリスクに有意差はなかった。

(LTZ 群 1.9% vs 自然周期群 1.5%, 調整 OR, 1.24, 95% CI, 0.64-2.40, P=0.52), 特定の器官でのリスク増加もなかった。軽微な異常を含む先天異常の発現率は LTZ 群で 2.2% (15/694 名), 自然周期群で 1.9% (44/2287 名) であった。

結論:

ART を受けた患者において, LTZ は自然周期と比較して重大な先天異常のリスクに大きな違いはないことが示唆された。

1 4) Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment

デザイン:

LTZ, CC, 又は自然妊娠で, 妊娠した母親から出産した児の先天異常の発現率を評価した, レトロスペクティブ試験。タイミング法又は IUI により妊娠した母親が含まれた。

LTZ 投与例数: 201 名

LTZ 用法用量: 5mg/日, D3 から 5 日間

結果:

先天異常及び染色体異常の発現率は, LTZ 群で 2.5% (5/201 名), CC 群で 3.9% (10/251 名), 自然妊娠群では 2.9% (5/171) に認められ, 有意差はなかった

結論:

自然妊娠した母親から生まれた児と LTZ 又は CC 治療後に妊娠した母親から生まれた児との間で, 先天異常の発生率に有意差はみられなかった。

1 5) Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction

デザイン:

LTZ, CC, 又は自然妊娠で妊娠した母親から出産した児の先天異常の発現率を評価した, レトロスペクティブ試験。(妊娠方法に関する記載なし)

LTZ 投与例数: 94 名

LTZ 用法用量: 記載なし

結果:

先天異常の発現率は LTZ 群, CC 群, 自然妊娠群で有意差はなかった (0% vs 2.6% vs 3.2%)

結論:

LTZ を排卵誘発目的で使用したとき, 先天異常のリスクは上昇しなかった。

1 6) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate

デザイン:

LTZ 又は CC による不妊治療を受け, タイミング法又は IUI により妊娠した母親から出産した児の先天異常の発現率を評価した, レトロスペクティブ試験。

IV-134

LTZ 投与例数：514 名

LTZ 用法用量：D3 から 5 日間（用量の記載なし）

結果：

先天異常及び染色体異常は、LTZ 投与群の 2.4% (14/514), CC 群の 4.8% (19/397) でみられた（以下、同順）。重度な先天異常は 1.2% (6/514), 3.0% (12/397) でみられ、有意差はなかった。これらは一般的な不妊症治療集団でみられる発現率と同様であった（2~3%）

結論：

LTZ と CC で先天異常及び染色体異常の発現率及び重大な先天異常の発現率に差はみられなかった。

<日本における臨床試験等※>

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

デザイン：

CC 抵抗性 PCOS に対しアロマターゼ阻害薬を用いて不妊治療を行った 6 名の治療成績について検討した症例報告

LTZ 投与例数：6 名

LTZ 用法用量：2.5mg/日，D5 から 5 日間，7.5mg/日まで増量可

結果：

有効性) 6 名中 5 名で単一排卵を認め，うち 2 名は 5mg/日で排卵を認め，3 名は 7.5mg/日で排卵を認めた。うち 2 名（7.5mg/日投与）は妊娠・出産に至った。

安全性) アロマターゼ阻害薬による副作用は全例でみられなかった。出産した 2 名の児はいずれも健常で，生後 1 ヶ月検診でも問題なかった。

結論：

CC 抵抗性 PCOS に対しアロマターゼ阻害薬で排卵誘発することは，単一排卵及び単胎妊娠を期待でき，ゴナドトロピン療法を選択する前に考慮すべき治療法であると考えられる。

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

デザイン：

月経異常を伴う不妊女性（WHO 性機能障害分類 group2）で CC 抵抗性の患者に対して LTZ を投与して排卵誘発を行い，タイミング法又は IUI により妊娠，出産に至った患者 91 名において，排卵率，妊娠率等を後方視的に検討し，また同患者群の前治療である CC の治療効果と比較したレトロスペクティブ研究

LTZ 投与例数：91 名

LTZ 用法用量：2.5mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) 91 名中 26 名が妊娠し，うち 22 名が妊娠を継続できた。排卵率は LTZ が

IV-134

CC よりも高く (88.5%, 79.8%) , 多発卵胞発育率は LTZ が CC よりも低かった (0.6%, 7.2%) 。

安全性) 副作用の記載はなかった。

結論 :

LTZ は CC 抵抗例への治療効果の向上に寄与すると思われた。

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

デザイン :

2006 年 9 月から 2009 年 5 月までに LTZ を投与して排卵誘発を行い、タイミング法又は IUI により妊娠、出産 (22 週以降) に至った PCOS 患者 66 名に対して妊娠・出生児に関する調査を行い、副作用と催奇形性の有無を検討したレトロスペクティブ調査。

LTZ 投与例数 : 66 名

LTZ 用法用量 : 2.5mg/日, D3 から 5 日間

結果 :

有効性) LH/FSH 比は 1.4 ± 1.1 と高めで、胞状卵胞数も 14.8 ± 5.9 個と多く、平均として軽度 PCO の状態であったが、排卵前の血中 E2 値は 263 ± 168 pg/ml, 径 16mm 以上の卵胞数は 1.2 ± 0.7 個であった。また、単一卵胞発育率は 78.8% で、多胎出産率は 0.0% であった。

安全性) OHSS を発症した症例はなかった。全奇形発生率は 1.5% (軽度手指異常 1 名のみ) であった。その他副作用の記載はなかった。

結論 :

LTZ による排卵誘発は、PCOS 患者における多胎妊娠及び OHSS 等従来の卵巣刺激に伴う副作用を軽減できる可能性が示唆された。

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 (抄録のみ)

デザイン :

原発性不妊症のため、2 周期連続して CC 100~150mg/日を月経周期の 5 日目から 5 日間投与しても排卵のみられなかった 18 名 25 周期を対象とした。主席卵胞が 21~23mm に達したところで hCG 筋注後、全例に人工授精を施行した。卵胞発育、子宮内膜の発育状況、排卵の有無、臨床的妊娠率、ホルモン動態等を検討した。

LTZ 投与例数 : 18 名

LTZ 用法用量 : 記載なし

結果 :

有効性) 排卵は 18 名中 16 名 (25 周期中 22 名) で認めた。25 周期の平均発育卵胞数は 1.05 個, 4 名 (4 周期) で 2 個の排卵を認めた。排卵を認めた 22 周期の人工授精当日の平均子宮内膜厚は 9.7mm で、19 周期で超音波断層所見上 trilaminar

IV-134

pattern を示した。妊娠例は 3 名で対周期あたり妊娠率は 12% で流産例はなかった。黄体期中期の平均血中 estradiol, progesterone はそれぞれ $124.6 \pm 89.6 \text{ ng/ml}$, $19.6 \pm 9.6 \text{ pg/ml}$ であった。
安全性) 全例で副作用はみられなかった。

5) Letrozole による排卵誘発の試み clomiphene citrate との比較 (抄録のみ)

デザイン: 不妊症女性患者 47 名 98 周期を対象に, LTZ 2.5mg を 5 日間経口投与し, その有効性について CC と比較検討した。

LTZ 投与例数: 47 名

LTZ 用法用量: 2.5mg/日, 5 日間

結果:

有効性) LTZ 単独投与 44 周期の排卵率は 88.6% と良好で, 排卵障害患者では 72.2% (13/18) に排卵がみられた。LTZ 単独投与で排卵不成功であった症例も hMG との併用により全例が排卵に成功した。11 名が単胎妊娠して妊娠継続中であった。LTZ 単独周期の平均排卵数は 1.39 ± 0.63 個, 卵胞あたりの血中 estradiol 値は $115.3 \pm 56.4 \text{ pg/ml}$ で, 他の患者の CC 152 周期における平均排卵数 1.95 ± 1.16 個, 血中 estradiol 値 $476.9 \pm 276.3 \text{ pg/ml}$ と比較し低値を示した。経膈超音波による子宮内膜厚の計測値は過去の CC 治療周期で $6.2 \pm 2.4 \text{ mm}$ であった症例が, LTZ 周期では $8.9 \pm 2.1 \text{ mm}$ と有意な改善がみられた。

安全性) 副作用の記載はなかった。

結論: LTZ は 5 日間の内服投与で良好な排卵誘発作用を示し, CC と比較して子宮内膜で抗エストロゲン作用を呈さない傾向がみられた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome.

デザイン:

PCOS 対象, LTZ 投与後の待機療法 (タイミング療法) 又は IUI の有効性及び安全性を評価したシステマティックレビュー/メタアナリシス (コクランレビュー)。排卵誘発を目的に LTZ を単剤投与又は他の薬物療法と併用投与した RCT 42 試験 (7935 名) を含めた。

LTZ 投与症例: 7935 名

LTZ の用法用量:

タイミング療法: 2.5~7.5mg/日, 投与開始日, 期間の記載なし

IUI: 2.5~5 mg/日, 月経周期 2 日目 (以下 D2) or D3 から 5 日間)

結果:

有効性) タイミング療法後の生児出生率は, 併用療法の有無にかかわらず, LTZ 群が

IV-134

CC 群よりも高かった [オッズ比 (OR) 1.68, 95% CI 1.42-1.99]。臨床的妊娠率も LTZ 群が CC 群より高かった (OR 1.56, 95% CI 1.37-1.78)。妊娠ごとの流産率及び多胎妊娠率は両群で同様であった (LTZ 群 vs CC 群 : 19% vs 20% 及び 1.3% vs 1.7%)。本剤投与後の IUI では、生児出生率の報告はなかったが、臨床的妊娠率は LTZ 群が CC 群よりも高く (OR 1.71, 95% CI 1.30-2.25), 妊娠ごとの流産率及び多胎妊娠率は両群で同様であったが、報告論文数が少なくエビデンスは不十分であった。

安全性) タイミング療法では OHSS の発生率に差はなかった [リスク差 (RD) -0.00, 95% CI -0.01-0.00]。IUI 後の OHSS 発生率も差はなかった (RD-0.00, 95% CI -0.01-0.00)。その他の有害事象及び先天異常は評価項目として設定されていなかった。

結論 :

LTZ では CC と比較して、生児出生率及び妊娠率の改善がみられたが、流産率及び多胎妊娠率に差はなかった。OHSS の発現率は同程度であった。

2) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis.

デザイン :

先天異常及び流産のリスクを LTZ と CC, 自然妊娠及びその他の不妊治療薬と比較したシステマティックレビュー/メタアナリシス。46 試験 (うち 18RCT, 21 比較コホート試験, 7 単群コホート試験) を含めた。

LTZ 投与症例 : 4697 名

LTZ の用法用量 : 記載なし

結果 :

LTZ 投与後に出生した新生児の 2.15% (101/4697 名) で先天異常がみられた。RCT では、LTZ と CC で先天異常の発現に差はみられなかった (RD 0.01, 95% CI -0.02, 0.03)。コホート試験では有意差がみられた (RD 0.02, 95% CI -0.04, -0.01)。LTZ とゴナドトロピン, 自然妊娠, 自然周期の体外受精でも先天異常の発現に差はみられなかったが、エビデンスとなる論文数が少なかった。

結論 :

LTZ が、CC, 自然妊娠又はその他の不妊治療薬と比較して、先天異常のリスクを高めるというエビデンスはみられなかった。LTZ の有効性と先天異常のリスクが高まることはないというエビデンスより、LTZ は排卵誘発の第一選択薬として考慮すべきである。

(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 (Humana Press)

PCOS を含む WHO group II の排卵障害の治療薬として、排卵誘発薬を併用したタイミング法と IUI が記載されている。排卵誘発薬として CC, ゴナドトロピン製剤, アロ

IV-134

マターゼ阻害薬（レトロゾール，アナストロゾール），メトホルミン，タモキシフェンが記載されている。

<日本における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020（一般社団法人 日本生殖医療学会編）

PCOS の治療薬として本剤が記載されており，投与方法として，「月経周期 3 ないし 5 日目から，本剤 2.5mg を 5 日間投与。排卵が認められない場合は 7.5mg まで漸増する」と記載されている。

(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 PCOS Network guideline/PCOS における不妊症に対する評価・管理ガイドライン**

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

レトロゾールは，PCOS 患者の排卵誘発に対する第一選択薬と考えられるが（推奨度：強，エビデンスの質：低，以下同順），クロミフェン単剤（条件付き推奨，非常に低い）又はメトホルミン単剤（条件付き推奨，中）による治療も可能である。

2) **National Health and Medical Research Council (NHMRC)/American Society for Reproductive Medicine (ASRM) guideline/PCOS の評価・管理ガイドライン**

Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome

レトロゾールは，無排卵性不妊で，排卵，妊娠及び生児出生率を改善する他の不妊因子のない PCOS 患者の排卵誘発に対する第一選択薬と考えるべきである。（強い推奨，エビデンスの質：低）

3) **WHO guideline/PCOS に伴う無排卵性不妊の管理ガイドライン**

The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance

クロミフェン又はレトロゾール（入手可能かつ許容可能な場合）は，PCOS で他の不妊因子のない無排卵性不妊患者の生殖転帰を改善するための第一選択薬である。

<日本におけるガイドライン等>

1. 生殖医療ガイドライン（作成中）

1) レトロゾール（LTZ）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。(A)

2) LTZ は原因不明不妊に対する一般不妊治療の卵巣刺激法として有効である。(B)

3) LTZ 併用ゴナドトロピン療法は，エストロゲン感受性悪性腫瘍に対する妊孕性温

存療法 of 卵巣刺激法として有効である。(A)

- 4) LTZ 併用ゴナドトロピン療法は、不妊症に対する ART の卵巣刺激法としては、クロミフェンクエン酸塩 (CC) 併用ゴナドトロピン療法と比較して有効性は同等である。(B)

解説

アロマターゼ阻害剤である LTZ は、近年経口排卵誘発剤として不妊治療に頻用されている。その主なメカニズムは、卵巣顆粒膜細胞においてテストステロンからエストラジオール (E2) が産生されるのを抑制することで、脳下垂体からの FSH 分泌を促進することによる。2021 年 1 月現在、わが国では適応外使用であり、使用にあたって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¹⁾。

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome; PCOS) は生殖年齢女性の 5~8% に発症し、月経異常や不妊の主要な原因のひとつである。LH 高値、アンドロゲン過剰、卵巣の多嚢胞性変化などのほか、肥満や男性化、インスリン抵抗性など多彩な症候を伴う。病態を一元的に説明するのは難しく、遺伝や環境など複合的な因子により発症すると考えられる¹⁾。

1. LTZ による排卵誘発では、CC に比べて排卵率、生児出産率が良好であることが報告されている^{2, 3)}。参加者個々人のデータ (individual participant data; IPD) を用いた 20 のランダム化比較試験 (RCT) による従来より質の高いメタ解析 (IPD Meta-analysis) でも、LTZ は CC に比べて生児出産率が良好で (表 1)、治療開始から妊娠に至る期間が短いことが報告されている⁴⁾。また同解析では、血清総テストステロン濃度が高い症例ほど、LTZ の方が CC より生児出産率が良好であったとも報告されている⁴⁾。ASRM および ESHRE による国際ガイドラインでは PCOS に対する第一選択薬として強く推奨されている^{5, 6)}。

妊娠前及び妊娠中に LTZ を投与された患者で奇形を有する児を出産したとの報告があるため、妊婦または妊娠している可能性のある女性には禁忌とされているが、14 の RCT によるメタ解析では、CC と比べて先天形態異常を有する児の出生率は同等だった (リスク差 0.01, 95%信頼区間 -0.02-0.03; $I^2 = 0\%$; 出生児数 867)⁷⁾。わが国からも自然周期と同等の先天形態異常率が報告されている (調整オッズ比 1.24, 95%信頼区間 0.64-2.40; 妊娠症例数 2981)⁸⁾。なお、LTZ の乳がんに対する常用量は 2.5mg/日であるが、排卵誘発では 2.5mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、効果をみながら 5.0mg/日または 7.5mg/日まで増量することが多く、前述したメタ解析⁷⁾でも約半数が 5.0mg/日以上 of 投与例であり、わが国からの報告⁸⁾でも同様と思われる (一般社団法人日本生殖医学会で追加解析中)。

使用方法：

多嚢胞性卵巣症候群：2.5mg (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 5.0mg (2錠) に増量する。

2. これまでの RCT やシステマティックレビューでは, LTZ による排卵誘発をタイミング指導と組み合わせるだけでは, 待機療法と比べて妊娠率の改善は認めないため, ASRM のガイドラインでは LTZ を併用したタイミング指導を原因不明不妊の治療として推奨していない¹⁴⁾. 一方, LTZ, CC, ゴナドトロピン製剤のいずれかによる排卵誘発を人工授精と組み合わせ, 待機療法と比較した質の高い RCT では, 排卵誘発併用人工授精群は待機療法群より有意に生児出産率が高かった (リスク比 3.41, 95%信頼区間 1.71-6.79; 総症例数 201)¹⁵⁾. 次に, LTZ 併用人工授精と CC 併用人工授精を比較したメタ解析では, 臨床的妊娠率に有意差を認めなかった (リスク比 1.26, 95%信頼区間 0.89-1.80; 6 RCTs; $I^2 = 67%$; 総症例数 1776)¹⁶⁾. 更に, 人工授精に併用する卵巣刺激法 (LTZ, CC, ゴナドトロピン製剤) を比較した 900 症例による質の高い RCT では, LTZ 群および CC 群の生児出産率はゴナドトロピン製剤群と比べて有意に低かったが, LTZ 群と CC 群に有意差はなかった. 更に, LTZ 群の多胎率はゴナドトロピン製剤群と比べて有意に低かった¹⁷⁾. 以上より ASRM のガイドラインでは LTZ 併用人工授精を原因不明不妊の治療として推奨している¹⁴⁾.

使用方法：

原因不明不妊：2.5mg (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 5.0mg (2錠) に増量する.

3. 乳がんなどのエストロゲン感受性を有する悪性腫瘍症例に対する妊孕性温存療法では, LTZ 併用ゴナドトロピン療法によって血清 E2 濃度を抑制しながら卵巣刺激を行い, がん治療成績に及ぼす悪影響を軽減する対策がとられることが多い. LTZ 併用の有無を比較した最新のメタ解析では, 成熟未受精卵子採取数は同等で (オッズ比 1.00, 95%信頼区間 0.87-1.16; 9 studies; $I^2 = 68.6%$; 総症例数 1254), 血清 E2 濃度のピーク値は LTZ 併用群で有意に低かった (オッズ比 0.28, 95%信頼区間 0.24-0.32; 9 studies; $I^2 = 0%$; 総症例数 1462)¹⁸⁾. 予後に関する報告では, 337 例の乳がん患者において, 妊孕性温存 (胚凍結または卵子凍結) を施行した 120 例と妊孕性温存を施行しなかった 217 例を比較したところ, 再発率や生存率に有意差を認めなかった¹⁹⁾. しかしながら妊孕性温存療法としての排卵誘発・ART を施行した症例のがん治療成績に関する報告はいまだ乏しいため, 症例を蓄積・追跡してがんの予後だけでなく妊娠予後を含めた更なる解析・検証を継続していくことが不可欠である. なお, LTZ の乳がんに対する常用量は 2.5mg/日であるが, 妊孕性温存療法における排卵誘発では 2.5~5.0mg/日を卵巣刺激開始日からトリガー日まで投与し, 採卵後も内服を再開し, 血清 E2 濃度が低下するまで 1 週間程度継続することが多い¹⁸⁾.

使用方法：

エストロゲン感受性悪性腫瘍における妊孕性温存療法：2.5 (1錠) ~5mg (2錠) を卵巣刺激開始日からトリガー日まで連日投与. 採卵後も血清 E2 濃度が高い症例などでは投与を再開して 1~2 週間程度継続する.

4. 経口排卵誘発剤に対して抵抗性の PCOS に対してはゴナドトロピン製剤による排卵誘発が施行される。遺伝子組換え FSH 製剤 (rFSH) と尿由来ゴナドトロピン製剤を比較した 15 の RCT (総症例数 2387) によるメタ解析では,ゴナドトロピン製剤によって生児出産率,多胎率,流産率,OHSS 発症率に差異を認めなかった²⁰⁾。こうした背景から,PCOS に対する AI 併用ゴナドトロピン療法の有効性に関する報告は乏しい。

一方,原因不明不妊に対する人工授精において,CC または LTZ 併用低用量 (150 単位/日未満) ゴナドトロピン療法が CC 単独または LTZ 単独より優れているか否かに関するエビデンスは不十分である。また,CC 併用低用量 (150 単位/日未満) ゴナドトロピン療法と LTZ 併用低用量ゴナドトロピン療法を比較した 3 つの RCT では,いずれも成績に差異を認めなかった¹⁴⁾。CC または LTZ 併用通常用量 (150 単位/日以上) ゴナドトロピン療法は,CC 単独または LTZ 単独に比べて妊娠率は良好だが多胎率も増加するため,前述した ASRM のガイドラインでは推奨されていない¹⁴⁾。

患者に優しい (patient-friendly) ART への関心が高まり,CC や LTZ を用いた低卵巣刺激法 (mild stimulation) が,卵巣予備能が低下した患者 (poor ovarian reserve; POR) のみならず通常の卵巣予備能の患者にも選択されることは少なくない。CC や LTZ の併用はゴナドトロピン製剤の使用量を減少させ,GnRH アナログ製剤を用いた過剰刺激法に比べて卵巣過剰症候群を減少させるというメタ解析による報告がある (Peto オッズ比 0.21, 95%信頼区間 0.11-0.41; 5 RCTs; $I^2 = 0\%$; 総症例数 1067)。しかしながら,生児出生率の差異に関する明確なエビデンスは得られていない (リスク比 0.92, 95%信頼区間 0.62-1.27; 4 RCTs; $I^2 = 0\%$; 総症例数 493)²¹⁾。POR を対象とした ART でも,継続妊娠率の差異に関する明確なエビデンスは得られていない (リスク比 0.90, 95%信頼区間 0.63-1.27; 3 RCTs; $I^2 = 0\%$; 総症例数 895)²²⁾。ネットワークメタ解析を用いて POR を対象とした ART で有効な補助療法を探索した最近の報告でも,LTZ の併用は対照群に比べてゴナドトロピン製剤の使用量を減少させるが (加重平均の差 -1110.17, 95%信頼区間 -1753.37--466.96; 3 RCTs; $I^2 = 99.1\%$; 総症例数 N.A.),対照群や CC 群と比べて臨床的妊娠率の差異に関する明確なエビデンスは得られていない (対照群と比べてオッズ比 1.12, 95%信頼区間 0.50-2.51; 2 RCTs; I^2 N.A.; 総症例数 68; CC 群と比べてオッズ比 1.87, 95%信頼区間 0.41-8.46; 2 RCTs; I^2 N.A.; 総症例数 68)²³⁾。

使用方法：

生殖補助医療：2.5mg (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 5.0mg (2錠) に増量する。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 2020; CQ326: 153-5. (Guideline)

IV-134

- 2) Franik S, et al.: Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD010287. PMID: 29797697 (I)
- 3) Legro RS, et al.: Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371: 119-29. PMID: 25006718 (I)
- 4) Wang R, et al.: First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data Meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019; 25: 717-32. PMID: 31647106 (I)
- 5) Teede HJ, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33: 1602-18. PMID: 30052961 (Guideline)
- 6) Teede HJ, et al.: Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018; 110: 364-79. PMID: 30033227 (Guideline)
- 7) Pundir J, et al.: Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and Meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020: dmaa055. PMID: 33374012 (I)
- 8) 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. PMID: 27821708 (III)
- 9) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会: 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療に関する治療指針作成のための小委員会報告. *日産婦誌* 2009; 61: 902-12. 医中誌 ID: 2009130818 (Guideline)
- 10) Sharpe A, et al.: Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12: CD013505. PMID: 31845767 (I)
- 11) Palomba S, et al.: Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with Meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 3. PMID: 24387273 (I)
- 12) Tso LO, et al.: Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: CD006105. PMID: 33347618 (I)
- 13) 日本糖尿病学会: 糖尿病診療ガイドライン 2019. 2019; CQ17-4: 288-291. (Guideline)
- 14) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020; 113: 305-22. PMID: 32106976 (Guideline)

IV-134

- 15) Farquhar CM, et al.: Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. Lancet. 2018; 391: 441-50. PMID: 29174128 (I)
- 16) Liu A, et al.: Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and Meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40: 1205-16. PMID: 24754848 (I)
- 17) Diamond MP, et al.: Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. N Engl J Med. 2015; 373: 1230-40. PMID: 26398071 (I)
- 18) Bonardi B, et al.: Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020; 10: 574669. PMID: 33117711 (I)
- 19) Kim J, et al.: Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 1364-71. PMID: 26751194 (III)
- 20) Weiss NS, et al.: Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 1: CD010290, 2019. PMID: 30648738 (I)
- 21) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 22) Youssef MA, et al.: Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: systematic review and Meta-analysis. Fertil Steril. 2018; 109: 289-301. PMID: 29317127 (I)
- 23) Zhang Y, et al.: Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF: a systematic review and network Meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020; 26: 247-263. PMID: 32045470 (I)

(5) 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（上記（1）以外）について

1) 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査事業

不妊治療の実態に関する調査研究 最終報告書

不妊症の原因疾患及び不妊治療の種類（一般不妊治療 or 生殖補助医療）は不明であるものの、386施設中238施設（75.9%）で本剤が卵巣刺激目的で使用されていた。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

IV-134

- 1) 提示した海外・国内のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。
＜要望用法・用量について＞
- 1) 提示した海外・国内のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。
＜臨床的位置づけについて＞
- 1) レトロゾールは、多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発に用いられていた実態はあったが適応を有していなかった。海外・国内のエビデンスやガイドライン記載の状況から、この目的での保険適用の必要性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

6. 参考文献一覧

1. Akbari Sene A, Ghorbani S, Ashrafi M (2018) 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*; 44(6):1036-41.
2. Amer SA, Smith J, Mahran A, et al. (2017) Double-blind randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate in subfertile women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*; 32(8):1631-8.
3. Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, et al. (2009) Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. *Fertil Steril*; 92(1):236-9.
4. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. (2016) 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*; 22(6):687-708.
5. Bayar U, Basaran M, Kiran S, et al. (2006) Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*; 86(5):1447-51.
6. Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. (2019) Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open*; 2019(1):hoy021.
7. Forman R, Gill S, Moretti M, et al. (2007) Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can*; 29(8):668-71.
8. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al. (2018) Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*;

- 5(5):CD010287.
9. Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, et al. (2009) 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*; 26(1):19-24
 10. Hashimoto T, Nakamura Y, Obata R, et al. (2017) Effects of fertility preservation in patients with breast cancer: A retrospective two-centers study. *Reprod Med Biol*; 16(4):374-9.
 11. Kamath MS, Aleyamma TK, Chandy A, et al. (2010) Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*; 94(7):2857-9.
 12. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. (2014) Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*; 371(2):119-29.
 13. Najafi PZ, Noghabi SP, Afzali N, et al. (2020) Comparing the effect of clomiphene citrate and letrozole on ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Pak Med Assoc*; 70(2):268-71.
 14. Nakasuji T, Kawai K, Ishikawa T, et al. (2019) Random-start ovarian stimulation with aromatase inhibitor for fertility preservation in women with Japanese breast cancer. *Reprod Med Biol*; 18(2):167-72.
 15. Pundir J, Achilli C, Bhide P, et al. (2020) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*; dmaa055:1-12
 16. Rezk M, Shaheen AE, Saif El-Nasr I (2018) Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*; 34(4):298-300.
 17. Rosenwaks Z, Wassarman PM (2014) *Human Fertility Methods and Protocol*. Humana Press (Available upon request)
 18. Ramezanzadeh F, Nasiri R, Sarafraz Yazdi M, et al. (2011) A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS. *Arch Gynecol Obstet*; 284(4):1029-34.
 19. Roy KK, Baruah J, Singla S, et al. (2012) A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*; 5(1):20-5. (Internet) Available from: < A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome (nih.gov) > (Accessed 10 March 2021)
 20. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. (2014) Congenital malformations among babies born

- following letrozole or clomiphene for infertility treatment. PLoS One; 9(10):e108219.
21. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, et al. (2017) No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. Hum Reprod; 32(1):125-32.
 22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril; 110(3):364-79.
 23. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. (2006) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril; 85(6):1761-5.
 24. 秋谷文, 栗田絵里加, 小松雅博, 他 (2017) 乳がん治療中にアロマターゼ阻害薬を併用した卵巣調節刺激にて胚保存を行った症例の妊娠・児について. 日本受精着床学会雑誌; 34(1):101-4.
 25. 浅野美幸, 松川泰, 水谷栄太, 他 (2018) 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; 54:293-8.
 26. 一般社団法人日本生殖医学会 (2020) 生殖医療の必修知識; 東京:杏林舎.
 27. 株式会社野村総合研究所 (2021) 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の実態に関する調査研究 最終報告書 (Internet) Available from: < <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf> > (Accessed 16 April 2021)
 28. 上條浩子, 佐藤真知子, 伊藤知華子, 他 (2002) 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; 39:97-102
 29. 小池俊光, 本山光博, 小川修一, 他 (2005) 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; 22(1):177-80.
 30. 日本産婦人科学会 (2020) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020 (Internet) Available from: < http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2020.pdf > (Accessed 16 April 2021)
 31. 篠原一朝, 倪暁文, 湯暁暉, 他 (2014) レトロゾール投与周期での体外受精・胚移植の臨床成績および出生児予後の検討. 日本産科婦人科学會雑誌; 66(2)
 32. 白石康子, 當眞真希子, 野原理 他 (2019) 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; 41:59-64.
 33. 瀬川智也, 寺元章吉, 末吉智博, 他 (2011) 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; 28(1):197-200.