

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティスファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-134
	成分名 (一般名)	レトロゾール
	販売名	フェマーラ錠 2.5mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等6カ国いずれかの国における承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	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。
	備 考	(特記事項等)
	<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>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>約 _____ 人 <推定方法></p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome, PCOS）に伴う不妊症では、既存治療が存在するものの、その有用性や侵襲性の観点から、依然として高いアンメットメディカルニーズが存在する。本剤は国内外のガイドライン及び教科書に記載され、無作為化比較試験を含む多くの臨床論文が報告されていることから、PCOS の排卵誘発に対する本剤の有用性は、医学薬学上公知と考えられる。また、「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」より、本剤は国内で広く適応外使用されていることが示唆された。そのため、医療現場の要望に応じ、速やかに適応外使用の状況を解決するためにも、公知申請が妥当と考える。 </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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症夫婦の精神的・身体的負担や社会的影響は大きく、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米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> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>レトロゾールが、多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発に有効であるという欧米および国内におけるエビデンスがあり、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>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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)</p>	<p>各国の承認状況を記載。要望内容に係る承認はない。</p> <p><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</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>
--	--

容を記載する。）	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） Femara（Novartis）
		効能・効果
		<ul style="list-style-type: none"> ・ ホルモン受容体陽性早期乳癌の閉経後女性の術後補助療法。 ・ 標準的な術後補助療法（タモキシフェン療法）による前治療を受けた早期乳癌の閉経後女性に対する長期術後補助療法。 ・ ホルモン受容体陽性又は不明の進行乳癌を有する閉経後女性の一次及び二次治療。
		用法・用量
		<ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1回2.5 mg 経口投与する。
		備考
英国	販売名（企業名） Femara（Novartis）	
	効能・効果	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ ホルモン受容体陽性浸潤性早期乳癌の閉経後女性の術後補助療法。 ・ タモキシフェンの補助療法を5年間受けた閉経後女性における、ホルモン依存性浸潤性乳癌の長期術後補助療法。 ・ ホルモン依存性進行乳癌の閉経後女性の一次治療。 ・ 過去に抗エストロゲン薬による治療を受けたことのある、自然閉経後又は人工閉経後の内分泌状態を有する女性における再発又は疾患進行後の進行乳癌。 ・ 化学療法が適さず、緊急手術の適応とならないホルモン受容体陽性HER-2陰性閉経後乳癌女性の術前補助療法。 	
	用法・用量	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1日1回2.5 mg 経口投与する。 ・ 進行又は転移性乳癌患者では、腫瘍の進行が明らかになるまで投与を継続すること。 ・ 術後補助療法及び長期術後補助療法では、5年間継続又は腫瘍が再発するまでのいずれか早い時点まで投与すること。 ・ 術後補助療法では逐次投与スケジュール（レトロゾール2年投与後にタモキシフェン3年投与）も検討すること。 ・ 術前補助療法では、腫瘍縮小を確立するため投与を4~8ヵ月間継続することがで 	

			きる。効果が不十分な場合は、投与を中止し手術及び/又はさらなる治療選択肢について患者と話し合うこと。
		備考	
独国	販売名（企業名）	Femara（Novartis）	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	Femara（Novartis）	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考		
加国	販売名（企業名）	Femara（Novartis）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ ホルモン受容体陽性浸潤性早期乳癌の、閉経後女性の術後補助療法。 タモキシフェンに対する優越性を示す無病生存期間（DFS）（追跡期間中央値 26 ヶ月）に基づいて承認された。しかし、全生存率は両治療間で有意差はなかった。 ・ 標準補助タモキシフェン療法を約 5 年間受けた閉経後女性における、ホルモン受容体陽性浸潤性早期乳癌の長期補助療法。 承認は、追跡期間中央値 28 ヶ月の時点での、試験集団全体におけるプラセボに対する優れた無病生存期間（DFS）に基づいた。しかし、全生存期間については両群間に有意差は認められず、リンパ節転移陰性例では FEMARA 群の方がプラセボ群よりも死亡率が高かった。 ・ 進行乳癌の閉経後女性における一次治療。 ・ 過去に抗エストロゲン薬による治療を受けたことがある自然閉経後又は人工閉経後内分泌状態の女性における、再発又は疾患進行後の進行/転移性乳癌に対するホルモン療法。 	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 日 1 回 2.5 mg 経口投与する。 	

		<ul style="list-style-type: none"> 術後補助療法における予定投与期間は5年間である。 長期術後補助療法としての治療は5年間を予定しており、標準的な術後補助療法のタモキシフェンの投与完了から3ヵ月以内に開始すること。 進行乳癌の一次及び二次治療では、腫瘍の進行が明らかになるまで継続すること。
	備考	
豪国	販売名（企業名）	Femara（Novartis）
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ホルモン受容体陽性早期乳癌の閉経後女性の術後補助療法。 標準的な術後補助療法のタモキシフェン療法を受けた閉経後女性における早期乳癌の長期補助療法。 ホルモン依存性進行乳癌の閉経後女性における一次治療。 抗エストロゲン薬の治療歴を有する自然閉経又は人工閉経の女性における進行乳癌の治療。
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> 1日1回2.5 mg 経口投与する。 術後補助療法では、5年間又は腫瘍再発までのいずれか早い時点まで投与を継続する。 長期術後補助療法としての至適投与期間は不明である。本試験の予定投与期間は5年間であった。しかし、解析時点での投与期間の中央値は24ヵ月であり、25%の患者が3年以上の投与を受けており、計画された5年間の投与を受けていた患者は1%未満であった。追跡期間中央値は28ヵ月であった。腫瘍消失時は投与を中止すること。 術後補助療法における投与期間の中央値は25ヵ月であり、73%が2年以上、22%が4年以上の投与を受けた。追跡期間中央値は30ヵ月であった。 転移性疾患を有する患者では、腫瘍の進

			行が認められるまで投与を継続すること。
		備考	
<p>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。)</p>	<p>■米国 ■英国 ■独国 ■仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
		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	<p>①Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility</p> <p>②Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome</p> <p>③The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance</p>
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>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></p> <p>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></p> <p>③ <u>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。</u></p>
		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	記載なし
	ガイドラインの根拠論文	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	

		<p>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。 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
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
	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
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	

		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	
豪州		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	

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

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

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，LTZ5mg/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。

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/日で臨床的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れる。

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。

1 0) 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

1 1) 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。

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 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 $263\pm 168\text{pg/ml}$ 、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CC100～150mg/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 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 ± 56.4 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 ± 276.3 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 ± 2.4 mm であった症例が, LTZ 周期では 8.9 ± 2.1 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。

<非臨床安全性試験>

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では, ヒト臨床用量と比較して低用量からレトロゾール投与による授受胎能への影響, 胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。

雄ラットにおける受胎能に関する試験 (0.03, 0.3, 3 mg/kg/日) では, 受胎能の低下が 0.03 mg/kg/日から認められたため, 受胎能に関する無毒性量は得られていない。雌ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験 (0.003, 0.03, 0.3 mg/kg/日) においても, 受胎率の低下, 着床数の減少, 着床前死亡率の増加が 0.003 mg/kg/日から認められ, 受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は得られていない。

ラットの胚・胎児発生に関する試験 (0.003, 0.01, 0.03 mg/kg/日) では, 0.03 mg/kg/日 (ヒト 2.5 mg/body/日の 1/10 に相当) で胎児に浮腫, ドーム状頭部及び椎体融合が低頻度ながら観察され, 本薬における催奇形性が示唆されている。母動物及び胎児に対する無毒性量は得られていない。ウサギの胚・胎児発生に関する試験 (0.002, 0.006, 0.02 mg/kg/日) では催奇形性は認められなかった。0.006 mg/kg/日から着床後死亡率の増加等の胚・胎児毒性を示唆する変化が認められ, 母動物及び胎児に対する無毒性量はともに 0.002 mg/kg/日と判断されている。

<市販後安全性情報>

社内安全性データベースに 2020 年 11 月 30 日までに集積された先天性異常 (SOC :

先天性、家族性および遺伝性障害、MedDRA version 23.0) の症例報告を以下に示す。検索の結果、上記 SOC に該当する症例は 162 名であった。このうち、妊娠中の薬物曝露及び先天性異常に関連した症例は 42 名であった。42 名のうち、排卵誘発目的で本剤が使用された症例は 5 名及び/又は妊娠中の薬物曝露として報告された症例は 11 例であった。国内症例は 5 名（いずれも 2010 年または 2011 年の報告）であった。これらの症例については、母体の病歴、産科歴、薬剤曝露等の経過情報が不足しており、本剤と先天性異常との因果関係を評価することが困難であった。

※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 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 群よりも高かった (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) **産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020**

PCOS の治療として，挙児を希望している女性に対して，排卵誘発としてアロマターゼ阻害薬を使用する（推奨レベル：C 考慮される）。

(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>

1) (1) から (5) に記載のとおり，海外の主要ガイドラインにおいて，本剤は PCOS に伴う不妊症の第一選択薬として推奨されている。海外のシステマティックレビュー／メタアナリシス，RCT では，既存療法（クロミフェン）に対する本剤の有効性が示されている。国内の教科書及びガイドラインでも，PCOS を伴う不妊症に対する治療薬として本剤が記載されている。国内文献報告でも，日本人におけるレトロスペクティブ試験（適応外使用）等が報告されている。

安全性に関しては，(1) に記載したとおり，本剤は動物実験において胎児死亡及

び催奇形性が観察されている。市販後安全性報告でも、先天異常に関する報告がなされているが、母体の情報や薬剤曝露等の情報が不足しており本剤と先天異常との因果関係を評価することが困難である。そのため、添付文書で、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とし、適応外で妊娠前及び妊娠中に本剤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こと、及び動物実験においては、胎児死亡及び催奇形性、並びに分娩障害が観察されていることを記載の上、注意喚起している。不妊治療目的に本剤を使用した海外論文では、本剤を不妊治療目的で投与した時の先天異常の発現率は既承認薬であるクロミフェンと同様であった。また、近年報告されたシステマティックレビュー／メタアナリシスでは、不妊治療目的（PCOS 以外による不妊症及びタイミング法・人工授精・生殖補助医療時の使用も含む）で本剤を使用した場合の催奇形性リスクが、クロミフェン、自然妊娠及びその他の不妊治療薬と比較して高いというエビデンスはみられなかった。本剤の催奇形性を評価した種々の試験においても、本剤とクロミフェン及び自然妊娠で先天異常を伴う児の発生率に差はみられなかった。日本人を対象とした PCOS 対象レトロスペクティブ研究や生殖補助医療対象のレジストリ研究でも、本剤の催奇形性のリスクが高いということは示唆されていない。以上より、動物試験で本剤の催奇形性がみられており、先天異常に関する市販後報告が存在するものの、不妊治療に十分な知識と経験のある医師が妊娠中の投与を避けて本剤を適切に投与すること、及び添付文書等で以下の注意喚起を行うことで、本剤の催奇形性リスクは管理可能と考える。

注意喚起案)

- 動物試験で胎児毒性並びに催奇形作用が認められており〔妊婦・産婦・授乳婦への投与の項参照〕、また妊卵及び妊婦に対する安全性は確立されていないので、妊娠中には絶対に投与しないこと。
- 本剤を不妊治療目的で使用する際には、妊娠初期の不注意な投与を避けるため、次の点に注意すること。
 - 投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵誘発の有無を観察すること。
 - 次クールの投与前には、血清での妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。
- 本剤を使用する際には、関連文献を熟読すること。
- 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与による予想されるリスク及びベネフィットについて、あらかじめ患者に説明を行うこと。

以上、要望効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) (1) から (5) に記載のとおり、海外の主要ガイドラインにおいて、本剤の推奨用法用量は明記されておらず、システマティックレビュー／メタアナリシスでも、投与時期・投与期間・投与量に関するエビデンスは不十分とされている。

ガイドラインでエビデンスとされている主な臨床試験では、概ね 2.5mg/日又は 5mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与するレジメン(最大 7.5 mg/日まで増量可とした論文もあり)が使用されていた。大規模 RCT では、「初回用量 2.5mg/日で月経周期 3 日目から 5 日間投与、効果不十分の際に 7.5mg まで増量する」レジメンが使用され、本剤の有用性が示された(Legro et al. 2014)。国内の教科書(生殖医療の必修知識 2020)でも、本剤の投与方法として「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」と記載されていた。国内論文でも 2.5 mg/日を月経周期の 3 日目から 5 日間投与する投与方法が多かった。また、本剤は国内外で閉経後乳癌を対象に 1 日 1 回 2.5mg 経口投与を用法用量として承認されており、2.5mg/日の安全性は広く確認されている。以上より、本剤を初回用量 2.5mg/日として月経周期の 3 日目より 5 日間投与する投与方法は妥当である。

最大投与量に関しては、有効性の観点では、Legro の論文で、効果不十分の際に 7.5 mg まで増量するレジメンでクロミフェンを上回る有効性が示されているが、効果不十分で増量されたのは、2777 治療サイクルの 2%のみであった(Legro et al. 2014)。Roy の論文では、効果不十分の際に 5mg/日まで増量するレジメでクロミフェンと比較して良好な妊娠率が示されており、98 名中 26 名で増量していた(Roy et al. 2012)。Ramezanzadeh の論文では本剤 5mg/日と 7.5mg/日の比較を行ったが、7.5mg/日で 5mg/日を上回るベネフィットはみられなかった(Ramezanzadeh et al. 2011)。

以上より、最大投与量について明確なエビデンスは得られていないものの、効果不十分の場合、最大投与量として 5mg/日まで増量可とする投与方法にて一定の有効性は確保されると考える。

安全性の観点では、Roy の論文では、効果不十分の際に 5mg/日まで増量するレジメンで 98 名中 26 名を増量したが、出生児 39 名に先天異常はみられなかった(出生児の母体における増量の有無は不明)(Roy et al. 2012)。Sharma の論文(PCOS に伴う不妊症以外の不妊症患者も含む)では、本剤 5mg/日を月経周期の 3 日目から 5 日間投与した際の先天異常の発現率は、本剤群とクロミフェン群及び自然妊娠群で有意差はなかった(Sharma et al. 2014)。

また、日本人に本剤 5 mg/日以上投与した際の安全性情報は、使用経験としての報告は少数あるものの、本剤の閉経後乳癌における承認用量が 2.5mg/日であることから、限定的である。日本人閉経後健常女性において 4mg 単回投与時の安全性が確認されているが(フェマーラ/閉経後乳癌申請資料概要)、日本人に 5mg/日以上投与した際の安全性情報をノバルティス社では有していない。日本人に関する論文では、白石の症例報告にて、クロミフェン抵抗性 PCOS 患者 2 名に本剤 5mg/日を 5 日間投与した際に、副作用はみられなかった。篠原の論文では、体外受精を受ける PCOS 患者 153 名に本剤 2.5~7.5mg を 5~12 日使用した時の結果が報告されているものの、本剤 5mg/日以上を使用した症例数は不明で、有害事象に関する記載もなかった(篠原 他 2014)。

閉経後乳癌承認申請時に提出した本剤の薬物動態データにおいて、代謝酵素

CYP2A6 の遺伝多型頻度に人種差が認められ、日本人の平均曝露量（AUC 及びトラフ値）は外国人に比べて 1.6～2.1 倍高かった（フェマーラ／閉経後乳癌審査報告書）。また、日本人閉経後健常女性に 2.5mg/日を 4 週間反復投与した際の平均血漿中濃度推移をモデル解析して、5mg/日を 5 日間投与した際の血漿中濃度をシミュレーションした結果、5 日間投与した場合の Cmax は、2.5mg/日を 4 週間投与した場合の定常状態の Cmax と同様であった。

投与サイクルについては、Legro の大規模 RCT 試験を参考に設定した。本試験では、「初回用量 2.5mg/日、最大 5 サイクルまで治療可。無効（黄体中期のプロゲステロンが 3 ng/ml 未満）、又は排卵効果不十分（プロゲステロン値からは排卵とみなされるが、カットオフ値をわずかに上回る値がみられる）の場合、7.5mg/日まで増量可」とするレジメンで有用性が示されていた（Legro et al. 2014）。したがって、本剤を 5 サイクル投与して効果が確認できない患者を non responder とみなす事は妥当と考える。なお、本論文で増量したタイミングは不明であり、また、本剤の増量タイミング／条件を検討した文献は報告されていないものの、本剤の閉経後乳癌における承認用量は 2.5mg/日であり、2.5mg/日の投与経験は豊富である一方、5 mg/日の投与経験は限定的である。そのため、被験者の安全性確保の観点より、原則として本剤 2.5 mg/日を 5 サイクル投与して本剤の治療効果を確認し、効果が確認できない場合に、5 mg/日に増量して最大 5 サイクル投与することを推奨する。

以上、推奨用法用量は妥当と考えるが、安全性確保の観点から、以下等の詳細な記載が必要と考える。

- 通常、レトロゾール 2.5mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間、最大 5 月経周期（クール）投与する。原則として、5 クール投与しても無効の場合は、1 日 5mg、月経周期 3 日目から 5 日間に増量してもよく、最大 5 クール投与できる。
- 1 クールの用量・期間は 1 日 5mg、5 日間を限度とする。

< 臨床的位置づけについて >

1) PCOS は生殖年齢女性の 6～10%にみられる排卵障害で、挙児希望の患者には排卵誘発法を中心とした不妊治療が必要となる。既存療法であるクロミフェンには抗エストロゲン作用があるため、頸管粘液の減少や子宮内膜の発育障害の合併が起こりやすく、排卵した場合でも妊娠の可能性が低下することがあり、クロミフェンでの排卵率は 55～70%、妊娠成立は 10～20%との報告がある。本剤は、(1)～(5)に記載したとおり、PCOS を伴う不妊症患者において、国内外で臨床的有用性が報告されており、国内外のガイドライン及び教科書で推奨されていること、またクロミフェンと同じく経口の排卵誘発薬であることから、ゴナドロピン製剤や外科的療法と比較して侵襲性も低く、PCOS 患者において有用な治療選択肢となることが期待される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本剤は国内外のガイドライン及び教科書に記載され、無作為化比較試験を含む多くの臨床論文が報告されていることから、PCOS の排卵誘発に対する本剤の有用性は、

医学薬学上公知と考えられる。そのため追加の臨床試験は不要で、公知申請が妥当と考える。また、「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」より、本剤は国内で広く適応外使用されていることが示唆された。そのため、医療現場の要望に応じ、速やかに適応外使用の状況を解決するためにも、公知申請が妥当と考える。

5. 備考

<その他>

1)

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. (Available upon request)
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, 俣暁文, 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.
34. Yun J, Choi YS, Lee I, et al. (2018) Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. *Reprod Toxicol*; 82:88-93.