

IV-135

(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

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要 望 す る 医 薬 品	成 分 名 (一 般 名)	レトロゾール
	販 売 名	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」
	会 社 名	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
	国内関連学会	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
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要 望 内 容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	
		原因不明不妊における排卵誘発

IV-135

	用法・用量 (要望する用法・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) 特記事項なし
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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。)	該当なし 約 _____ 人 <推定方法>	
国 内 の 承 認 内 容 (適応 外薬のみ)	(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。	
「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	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☐ 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 ☒ 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。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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	

IV-135

る場合は、最も適切な1つにチェックする。	☒ 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 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、原因不明不妊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。 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。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備考	特記事項なし

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		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）	
		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	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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。）	☒ 米国 ☒ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☒ 加国 ☐ 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	Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	- クロミフェンは原因不明の不妊症の治療として、待機的な管理よりも効果的というわけではないため、推奨されない。（エビデンスの強さ：B，推奨度：中） <u>タイミング法実施時のレトロゾール併用は、待機的管理と比較して有効性が示されていないため、推奨されない。（エビデンスの強さ：B，推奨度：中）</u> <u>人工授精時のレトロゾール併用はクロミフェン併用の代替レジメンとして推奨される。（エビデンスの強さ：A，推奨度：強）</u>
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		Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2020) Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril; 113(2):305-22.	

		備考	American Society for Reproductive Medicine (ASRM) のガイドライン
	英国	ガイドライン名	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>原因不明の不妊症患者に経口卵巣刺激薬（クロミフェン，アナストロゾール，<u>レトロゾール</u>等）を提供しないこと。</u>
		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	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2013) Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;
		備考	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) のガイドライン
	独国	ガイドライン名	
		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	
	仏国	ガイドライン名	
		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	

	加国	ガイドライ ン名	The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	- クロミフェン単独では待機的管理を上回る有益性はなく、原因不明の不妊症患者に投与すべきではない。(レベル 1 A) <u>レトロゾール単独使用は、クロミフェン単独使用と比較して有用性が示されていないため、推奨されない。[エビデンスの質：高、推奨度：1A (推奨すべき十分なエビデンスがある)]</u> <u>人工授精時には、レトロゾール又はクロミフェンを併用できる。(エビデンスの質：高、推奨度：1A)</u>
		用法・用量 (または効能・効果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	Buckett W and Sierra S (2019) The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. Reprod Biomed Online; 39(4):633-40.
		備考	Canadian Fertility and Andrology Society のガイドライン
	豪州	ガイドライ 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 femara)AND (unexplained infertility)の検索式を用い、臨床試験を条件として検索したところ、63 報が得られた（検索日 2021 年 4 月 18 日）。うち、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 で(letrozole OR femara) AND (foetal OR neonatal OR teratogenicity OR congenital anomaly OR foetal harm OR congenital malformations)で検索し、主要な臨床試験論文等について検討した。

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（原因不明不妊 OR 原因不明の不妊）の検索式で検索したところ、2 報が得られたが、いずれも解説論文で、臨床試験の報告はなかった（検索日 2021 年 4 月 18 日）。

＜海外における臨床試験等＞

原因不明の不妊症対象臨床試験

1) Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial

デザイン：

原因不明の不妊症を対象に、タイミング法（EM 群）と卵巣刺激を伴う人工授精（Intrauterine insemination, IUI）群の有効性を比較する無作為化比較試験（randomized control trial, RCT）で、EM 群に 100 名、IUI 群に 101 名が割り付けられた。IUI 群では、担当医の判断でクロミフェン（clomiphene, CC）又はレトロゾール（letrozole, LTZ）による卵巣刺激が行われた。

LTZ 投与例数：不明

LTZ 用法用量：2.5～7.5mg/日、月経周期 2 日目（以下 D2）から 5 日間

結果：

有効性）IUI 群は、EM 群よりも生児出生率が高かった（31% vs 9%）。プロトコール逸脱症例を除いた生児出生率も 27%と 7%であった。IUI 群では 2 組の双生児が生まれたが、EM 群では多胎妊娠はなかった。流産率は LTZ 群 16 %と EM 群 9 %であった。

安全性）IUI 群で卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS）はなかった。その他の安全性情報の記載はなかった。

結論：

原因不明の不妊症において、卵巣刺激を伴う IUI は安全かつ有効な治療である。

2) Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China

デザイン：

原因不明又は軽度の男性因子の不妊症を対象に、IUI 時の LTZ, CC, ギナドトロ

ピン、自然周期の有効性を比較する後向きコホート研究。LTZ 群 1028 名、CC 群 2029 名、ゴナドトロピン群 1489 名、自然周期群 4037 名であった。

LTZ 投与例数：1028 名

LTZ 用法用量：2.5～5mg/日、D3 から 5 日間

結果：

有効性) 生児出生率は自然周期群 (6.2%) と比して、LTZ 群 (9.4%)、CC 群 (8.9%)、ゴナドトロピン群 (9.5%) で有意に高かった。多胎妊娠率及び流産率は自然周期群で 0.7%及び 16.7%であったのに対し、LTZ 群で 1.3%及び 15.3%、CC 群 4.6%及び 15.2%、ゴナドトロピン群 3.9%及び 16.4%であった。

安全性) 先天異常、OHSS、その他有害事象の記載はなかった。

結論：

原因不明又は軽度の男性因子不妊に対する IUI では、LTZ による卵巣刺激は、多胎妊娠をコントロールしながら、生児出生率を増加させる可能性が示唆された。

3) Comparison of Letrozole with Timed Intercourse Versus Clomiphene Citrate with Intrauterine Insemination in Patients with Unexplained Infertility.

デザイン：

原因不明の不妊症を対象に、LTZ 併用タイミング法/IUI と CC 併用タイミング法/IUI の有効性を比較する後向きコホート研究。LTZ 併用タイミング法/IUI 群 2430 名、CC 併用タイミング法/IUI 群 5334 名であった。

LTZ 投与例数：2430 名

LTZ 用法用量：5 mg/日、D3 から 5 日間

結果：

有効性) 臨床的妊娠率は、LTZ 併用タイミング法/IUI 群が、CC 併用タイミング法/IUI 群と比較して有意に高かった (13.3% vs 11.6%)。サブグループ解析として、LTZ 併用タイミング法と CC 併用タイミング法と比較した場合 [15.03% (138/918) vs 11.8% (207/1742)]、及び LTZ 併用 IUI と CC 併用 IUI を比較した場合でも、LTZ 併用時が有意に高かった [12.3% (187/1512) vs 11.5% (415/3592)]。LTZ 併用タイミング法も CC 併用 IUI に比較して有意に高かった [15.03% (138/918) vs 11.5% (415/3592)]。子宮内膜厚も LTZ 併用タイミング法/IUI が CC 併用タイミング法/IUI と比較して有意に厚かった。サブグループ解析でも、LTZ 併用タイミング法が CC 併用タイミング法よりも子宮内膜厚が有意に厚く、LTZ 併用 IUI と CC 併用 IUI、LTZ 併用タイミング法と CC 併用 IUI も同様であった。

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 併用タイミング法は CC 併用 IUI と比較して良好な妊娠転帰であった。

4) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility.

デザイン：

原因不明の不妊症を対象に，LTZ，CC，ゴナドトロピンの有効性と安全性を比較する RCT で，LTZ 群に 299 名，CC 群に 300 名，ゴナドトロピン群に 301 名を無作為に割り付けた。排卵後，IUI を行った。

LTZ 投与例数：299 名

LTZ 用法用量：5mg/日，D3～5 から 5 日間，次サイクルから 2.5～7.5 mg/日に調節可能，最大 4 サイクル

結果：

有効性) LTZ 群，CC 群，ゴナドトロピン群の臨床的妊娠率はそれぞれ 22.4%，28.3%，35.5%，生児出生率はそれぞれ 18.7%，23.3%，32.2%であった。LTZ 群の妊娠率は，標準治療群（ゴナドトロピン又は CC）（ $P=0.003$ ）又はゴナドトロピン群（ $P<0.001$ ）よりも有意に低かったが，CC 群では有意ではなかった（ $P=0.10$ ）。LTZ 群の多胎妊娠率（妊娠 67 名中 9 名，13%）は，標準治療群（42/192 名，22%）又は CC 群（8/85 名，9%）と有意差がなかったが，ゴナドトロピン群（34/107 名，32%）より低かった。CC 群と LTZ 群の多胎妊娠はすべて双胎妊娠であったが，ゴナドトロピン群では双胎妊娠が 24 名，三胎妊娠が 10 名であった。

安全性) 先天異常の頻度や胎児・新生児の重大な合併症の頻度に群間で有意差は認められなかった。OHSS はゴナドトロピン群で 1 名にみられたが，LTZ 群及び CC 群ではみられなかった。重篤な母体の有害事象及び重篤な胎児又は新生児の有害事象の頻度に投与群間で有意差は認められなかったが，累積的な重篤な有害事象はゴナドトロピン群で他の投与群よりも多く認められた。非重篤な有害事象の全体の発現率は群間で同程度であったが，特定の有害事象の発現率は群間で異なっていた。

結論：

原因不明の不妊症において，LTZ による卵巣刺激は，ゴナドトロピンと比較して多胎妊娠率を有意に低かったが，生児出生率も低かった。LTZ と CC でこれらの転帰に差はなかった。

5) Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility.

デザイン：

原因不明の不妊症を対象に，アロマターゼ阻害薬と CC の妊娠転帰を比較する RCT で，LTZ 群に 269 名，アナストロゾール群に 107 名，CC 群に 420 名を割り付けた。また試験中に自然妊娠した同年齢の女性 200 名を対照群とした。排卵後，タイミング法を行った。

LTZ 投与例数：269 名

LTZ 用法用量：5mg/日，D3 から 5 日間

結果：

有効性) 臨床的妊娠率は群間で差はなかった。（LTZ 群 11.1% vs CC 群 12.1% vs 自然妊娠群 7.0%，以下同順）。流産率も差はなかった（16.7% vs 14.3% vs

19.0%)。

安全性) いずれの群でも OHSS は発生しなかった。平均妊娠期間、早産、出生時体重等は群間で差はなかった。LTZ 群で 2 名に先天異常 (完全口蓋裂、重大な先天性心疾患) が発現した。CC 群と自然妊娠群では、尖足がそれぞれ 2 名に発現した。

結論:アロマターゼ阻害薬と CC の妊娠転帰は良好であった。母親と胎児の両方で薬剤の安全性が確認された。

6) Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility.

デザイン :

原因不明の不妊症を対象に, LTZ の 2.5mg/日, 5mg/日, 7.5mg/日投与の有効性と安全性を比較する RCT で, 2.5mg 群に 58 名, 5mg 群に 61 名, 7.5mg 群に 60 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 : 179 名

LTZ 用法用量 : 2.5mg, 5mg 又は 7.5mg/日, D3 から 5 日間, 最大 3 サイクル

結果 :

有効性) 卵胞総数, 成熟卵胞数は 2.5mg 群と比較して, 5mg 群及び 7.5mg 群で有意に多く (4.2 ± 0.4 vs 5.8 ± 0.3 vs 6.9 ± 0.3 , 1.0 ± 0.0 vs 1.4 ± 0.1 vs 3.4 ± 0.3), 成熟卵胞に達する期間も有意に短かったが, 各群でサイクルあたりの妊娠率に差はみられなかった (4.8% vs 4.3% vs 6.5%)。患者あたりの流産率では有意差はみられなかったが 2.5mg 群でわずかに低かった (12.1% vs 14.8% vs 15.0%)。

安全性) 有害事象及び先天異常に関する記載はなかった。

結論 :

高用量 (5 及び 7.5mg) 投与では, 刺激期間が短い等の利点があるが, 妊娠率は 2.5mg 投与と差がなく, 高用量におけるベネフィットはみられなかった。

7) A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole.

デザイン : 原因不明の不妊症を対象に, LTZ の 2.5mg/日投与と 5mg/日投与の有効性と安全性を比較する RCT で, 2.5mg 群に 34 名, 5mg 群に 38 名を無作為に割り付けた。排卵後, IUI を行った。

LTZ 投与例数 : 72 名

LTZ 用法用量 : 2.5mg 又は 5mg /日, D3 から 5 日間

結果 :

有効性) 卵胞総数及び成熟卵胞数は 5mg 群が 2.5mg 群に比べて, 有意に多かった (2.0 ± 0.1 vs 1.3 ± 0.1 , 1.3 ± 0.1 vs 1.1 ± 0.0)。両群で, 主席卵胞に達する期間に差はなかった。サイクルあたりの妊娠率は 5mg 群が 2.5mg 群より有意に高かった (26.3% vs 5.9%)。両群で多胎妊娠はみられなかった。両群で, 子宮内膜厚に差はみられなかった。

安全性) OHSS の発現はなかった。2.5mg 群の 1 名で重篤な副作用 (重度の頭痛, 嘔吐, 悪心) が発現し, 投与が中止された。先天異常に関する記載はなかった。

結論:

LTZ 2.5mg/日投与と比較して, mg/日投与では, より多くの卵胞及びより高い妊娠率がみられた。

8) Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility.

デザイン:

境界域の男性因子及び／又は早期子宮内膜症による不妊症, 原因不明の不妊症を対象に, LTZ と CC の有効性と安全性を比較する RCT で, LTZ 群に 21 名, CC 群に 25 名を無作為に割り付けた。排卵後, タイミング法又は IUI を行った。

LTZ 投与例数: 21 名

LTZ 用法用量: 2.5mg/日, D3 から 5 日間

結果:

有効性) 排卵率及びサイクルあたりの妊娠率は LTZ 群と CC 群で差はなかった (81% vs 85%, 9% vs 12%)。流産は CC 群の 1 名にみられ, 多胎妊娠は両群でみられなかった。子宮内膜厚は両群で差はなかったが, 血清 E2 濃度 (中央値) は LTZ で有意に低かった。

安全性) 副作用は両群でみられなかった。

結論:

境界域の男性不妊症, 早期子宮内膜症及び原因不明の不妊症において LTZ と CC の有効性は同等であった。

催奇形性に関する臨床試験

9) 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。

10) 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 1) 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 2) 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。タイミング法又は人工授精（intrauterine insemination, 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， 先天異常の発現率に有意差はみられなかった。

1 3) 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 4) 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※>

なし

※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) Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis.

デザイン：

原因不明不妊を対象に LTZ と CC の有効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。排卵誘発後にタイミング法又は IUI を受けた患者の RCT 8 試験(2647 名)を含めた。

LTZ 投与例数：1243 名

LTZ の用法用量：2.5～7.5mg/日，D3 から 5 日間又は D1 から 9 日間

結果：

有効性) LTZ 群と CC 群で，生化学的妊娠率 (24% vs 23%, RR 1.08, 95%CI 0.85-1.36)，臨床的妊娠率 (20% vs 19%, RR 1.15, 95% CI 0.71-1.85) 及び出生率 (71% vs 79%, RR 0.94, 95% CI 0.83-1.08) に差はなかった。流産率及び双胎妊娠率でも差はなかった。子宮内膜厚は両群で差はなかったが，平均血清 E2 濃度は LTZ 群で有意に低かった。

安全性) 先天異常の発生率も同様であった (4 名 vs 5 名)。その他有害事象では，関節及び四肢痛の発現頻度が LTZ 群で高かった (5.8% vs 2.7%)。

結論：

LTZ と CC で妊娠転帰に差はみられなかった。

2) Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis.

デザイン：

原因不明不妊を対象に LTZ と CC の有効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。排卵誘発後にタイミング法又は IUI を受けた患者の RCT 6 試験(1776 名)を含めた。

LTZ 投与例数：809 名

LTZ の用法用量：2.5～7.5mg/日，D3 から 5 日間又は D1 から 9 日間

結果：

有効性) LTZ 群と CC 群で，臨床的妊娠率 (24.5% vs 20.8%)，流産率 (12.3% vs 18.0%)，多胎妊娠率 (4.1% vs 8%) に差はなかった。LTZ の用量を 2.5 mg に限定したサブグループでは CC 群と比較して，臨床的妊娠率が有意に高かった (28.4% vs 15.0%)。LTZ 5mg 群及び 7.5mg 群では，有意差はなかった。子宮内膜厚は両群で差はなかったが，平均血清 E2 濃度は LTZ で有意に低かった。

安全性) 先天異常は LTZ 群で 2 名，CC 群で 1 名に発現した。有害事象 (奇形妊娠，先天異常，異所性妊娠) の発現率に差はなかった (5 名 vs 2 名)。

結論：

原因不明不妊において LTZ は CC と同程度に有効であった。LTZ 2.5mg/日が、5mg/日及び 7.5mg/日より効果的であることが示唆された。

3) 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 18 RCT，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

なし

（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) American Society for Reproductive Medicine (ASRM)

原因不明の不妊症に対する治療ガイドライン

Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline

- クロミフェンは原因不明の不妊症の治療として，待機的な管理よりも効果的というわけではないため，推奨されない。（エビデンスの強さ：B，推奨度：中）
- タイミング法実施時のレトロゾール併用は，待機的管理と比較して有効性が示されていないため，推奨されない。（エビデンスの強さ：B，推奨度：中）
- 人工授精時のレトロゾール併用はクロミフェン併用の代替レジメンとして推奨される。（エビデンスの強さ：A，推奨度：強）

2) Canadian Fertility and Andrology Society

原因不明の不妊症に対する管理ガイドライン

The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society

- クロミフェン単独では待機的管理を上回る有益性はなく，原因不明の不妊症患者に投与すべきではない。（レベル 1 A）
- レトロゾール単独使用は，クロミフェン単独使用と比較して有用性が示されていないため，推奨されない。〔エビデンスの質：高，推奨度：1A（推奨すべき十分なエビデンスがある）〕
- 人工授精時には，レトロゾール又はクロミフェンを併用できる。（エビデンスの質：高，推奨度：1A）

3) NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

不妊の評価・治療のクリニカルガイドライン

Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems

- 原因不明の不妊症患者に経口卵巣刺激薬（クロミフェン，アナストロゾール，レトロゾール等）を提供しないこと。

<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の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, ギ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, ギナドトロピン製剤) を比較した 900 症例による質の高い RCT では, LTZ 群および CC 群の生児出産率はギ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 群の多胎率はギ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)
- 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巢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)
- 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

IV-135

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＞ 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、原因不明不妊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. 参考文献一覽

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. Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, et al. (2006) A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril*; 85(1):161-4.
3. Badawy A, Metwally M, Fawzy M (2007) Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online*; 14(5):559-62.
4. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, et al. (2009) Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 88(2):187-91.
5. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, et al. (2006) Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril*; 85(4):1045-8.
6. Buckett W and Sierra S (2019) The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*; 39(4):633-40.
7. Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. (2015) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med*; 373(13):1230-40.
8. Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, et al. (2019) Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 133(3):437-44.
9. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. (2018) Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*; 391(10119):441-50.
10. 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.
11. Huang S, Wang R, Li R, et al. (2018) Ovarian stimulation in infertile women treated with the use of intrauterine insemination: a cohort study from China. *Fertil Steril*; 109(5):872-8.
12. Liu A, Zheng C, Lang J, et al. (2014) Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*; 40(5):1205-16.
13. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2013) Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists;

14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2020) Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*; 113(2):305-22.
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. 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.
17. Rodriguez-Purata J, Lee J, Whitehouse M, et al. (2016) Comparision of Letrozole with Timed Intercourse Versus Clomiphene Citrate with Intrauterine Insemination in Patients with Unexplained Infertility. *J Reprod Med*; 61(9-10):425-30.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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、<https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf>、Accessed 16 April 2021)
24. 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、http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2020.pdf、Accessed 16 April 2021)