

(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-135
	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。)	原因不明不妊における排卵誘発
	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) 原因不明不妊は全不妊症の10～25%を占めるとされており、加齢による卵巣予備能の低下が最も大きな原因とされている（生殖医療の必修知識 2020）。原因不明の不妊は、患者の年齢や不妊期間を考慮した上で、個々の患者にとって身体的・精神的負担が少なく、効率のよい治療を行う必要があることから、既存療法は存在するものの、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。レトロゾール（以下、本剤）は原因不明不妊に対して国内外で承認されていないものの、2004年頃より無作為化比較試験を含む複数の臨床論文が報告され、国内外のガイドラインに記載されていることから、原因不明不妊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、現在、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 (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 (上記に分類した根拠)</p> <p>レトロゾールが、原因不明不妊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2.5mg経口投与する。
		備考
		英国
	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2.5mg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2.5mg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	Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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>
		<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	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
		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<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、レトロゾール等）を提供しないこと。</u>
		<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	National Collaborating Centre for Women's and	

		の根拠論文	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)	<ul style="list-style-type: none"> ● 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1A) ● <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</u>

			ある)] <ul style="list-style-type: none"> 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)
		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	Buckett W and Sierra S (2019) The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. <i>Reprod Biomed Online</i> ; 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 femala) 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, ゴナドトロピン, 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, ほてり, 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，多胎妊娠は両群で見られなかった。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) 副作用は両群で見られなかった。

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、先天異常の発生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*>

1) なし

<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・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 名であった。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) 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

<海外における教科書等>

1) 記載なし。

<日本における教科書等>

1) 記載なし。

(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1A)
- 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) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020

原因不明不妊に対する対応として，女性の年齢と不妊期間を考慮し以下を選択する（推奨レベル：C考慮される）

②排卵誘発治療，配偶者間人工授精のいずれか，又は併用療法を行う。

解説にて，以下の本剤に関する記載あり。

原因不明不妊に対してアロマターゼ阻害薬のレトロゾールを使用した場合，生児出生率はゴナドトロピン製剤より低く，クロミフェン単独療法と同等であり，多胎妊娠の頻度はいずれよりも低いと報告されている。

(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で，原因不明の不妊症に対して，LTZ 併用タイミング法を推奨する記載はないが，LTZ 併用人工授精は ASRM 等のガイドラインで推奨されている。

Eskew のシステマティックレビュー／メタアナリシスでは，排卵誘発後にタイミング法又は IUI を受けた患者の RCT 8 試験を基に，LTZ は CC と同等の出生率や妊娠率を示した。流産率や多胎妊娠率も同様であったが，血中エストラジオール（E2）の濃度が CC と比べて本剤で有意に低かったと報告されている（Eskew et al. 2019）。Liu のシステマティックレビュー／メタアナリシスでは，排卵誘発後にタイミング法又は IUI を受けた患者の RCT 6 試験を基に Eskew のシステマティックレビュー／メタアナリシスと同様の結論としているが，本剤の用量を 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としている（Liu et al. 2014）。

タイミング法を用いた 1 試験では LTZ 併用タイミング法と CC 併用タイミング法の比較がなされ，両者の有効性及び安全性は同様であった（Badawy et al. 2009）。しかしながら，CC 併用タイミング法と排卵誘発剤を併用しないタイミング法では妊娠転

婦に差がないことが示されていることから、海外の主要ガイドラインでは CC 併用タイミング法は推奨されていない。LTZ 併用タイミング法は、CC 併用タイミング法を上回る有用性が示されていないことから、主要ガイドラインで推奨されていないが、LTZ 併用タイミング法と排卵誘発剤を併用しないタイミング法を比較したエビデンスレベルの高い RCT は存在しないため、LTZ 併用タイミング法の有用性を評価するには限界がある (Practice Committee of the ASRM, 2020)。なお、近年、Rodriguez-Purata の後ろ向きコホート研究で、LTZ 併用タイミング法が CC 併用タイミング法、CC 併用 IUI と比較して臨床的妊娠率を向上させることが示唆されている (Rodriguez-Purata et al. 2016)。

Huang の大規模後ろ向きコホート研究では、IUI に LTZ, CC, ゴナドトロピンを併用した際の出生率は、薬剤を併用しない IUI と比べて、いずれも有意に高かった (Huang et al. 2018)。また、LTZ, CC, ゴナドトロピン併用時の IUI では、出生率は同様であったが、CC 併用 IUI とゴナドトロピン併用 IUI の多胎妊娠率は LTZ 併用 IUI よりも高かった。Diamond の大規模 RCT では、LTZ 併用 IUI は、ゴナドトロピン併用 IUI と比較して臨床的妊娠率が有意に低かったものの、多胎妊娠率は有意に低かった。LTZ 併用 IUI と CC 併用 IUI の臨床的妊娠率に有意差はなかった (Diamond et al. 2015)。上記より、本剤は原因不明の不妊症に対して、CC と同等の有効性、及び多胎妊娠率の低下等のベネフィットが期待でき、治療選択肢のひとつになり得ると考えられる。

また、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、母体の情報や薬剤暴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の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かの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事を記載の上、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、先天異常の発現率は既承認薬である CC 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 (原因不明不妊以外の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、CC, 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 CC 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。

以上より，要望効能・効果は妥当であると考ええる。なお，適正使用の観点から，添付文書等では，以下の注意喚起が必要と考える。

- 原因不明の不妊症への本剤の投与にあたっては，患者及び配偶者の検査を十分行い，他の不妊要因が特定できない場合に投与を開始すること。

<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やシステマティックレビュー／メタアナリシスにおいて，本剤の推奨用法用量は明記されていない。

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 7.5mg/日まで増量可とした論文もあり）が使用されていた。主要な RCT では本剤 2.5 mg/日又は 5 mg/日を月経周期の 3 日目から投与するレジメンが多かったが，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，本剤 2.5mg/日の安全性が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 日間する投与法は妥当である。

最大投与量に関しては，有効性の観点では，Diamond の論文で，効果不十分の際に 7.5mg まで増量するレジメンで CC と同等の有効性が示されているが，増量の有無別の有効性は示されておらず，増量を必要とした症例の割合は不明である（Diamond et al. 2015）。Al-Fadhli の論文では，サイクルあたりの妊娠率は，本 5mg/日が 2.5mg/日より有意に高かった（Al-Fadhli et al. 2006）。Badawy の論文では，本剤 2.5mg/日，5mg/日，7.5mg/日を比較したところ，妊娠率に差はなかった（Badawy et al. 2007）。PCOS 対象の試験ではあるが，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，本剤の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，効果不十分な場合，最大投与量として 5mg/日まで増量可とする投与法で一定の有効性は確保されると考える。

安全性の観点では、原因不明の不妊症を対象とした日本人の試験は報告されていないものの、海外の主要論文では LTZ 投与群が対象群と比較して有害事象等のリスクを増大させる傾向はみられていないことより、PCOS に対する用法用量の推奨根拠において述べたとおり、日本人患者において、本剤 5mg/日を投与した際の安全性は管理可能と考える。

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) 不妊症の原因が明らかでない場合や診断不可能な場合、原因不明不妊又は機能性不妊と診断される。一般的に原因不明不妊は全不妊症の 10～25%を占めるとされており、加齢による卵巣予備能の低下が最も大きな原因とされている（生殖医療の必修知識 2020）。原因不明の不妊は、個々の患者の年齢や不妊期間を考慮した上で、患者にとって身体的・精神的負担が少なく、効率のよい治療を行う必要があることから、既存療法は存在するものの、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。

(1)～(5)に記載したとおり、本剤は原因不明不妊に対して国内外で承認されていないものの、2004 年頃より無作為化比較試験を含む複数の臨床論文が報告され、国内外のガイドラインに記載されていることから、原因不明不妊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ている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 原因不明の不妊症に対する本剤の使用について、2004年頃より無作為化比較試験を含む複数の臨床論文が報告され、国内外のガイドラインに記載されていることから、原因不明不妊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. 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) Comparison 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. (Available upon request)
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) Available from: <

<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)
Available from: < http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2020.pdf > (Accessed 16 April 2021)