

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 レトロゾール
 原因不明不妊における排卵誘発

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レトロゾール	
	販売名：フェマーラ錠 2.5 mg	
	会社名：ノバルティスファーマ株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	原因不明不妊における排卵誘発
	用法・用量	初回治療周期は 2.5 mg を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。効果不良の場合には、次周期以降の 1 日投与量を 5 mg に増量する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考	特記事項なし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間^{注1)}、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合であり¹⁾、挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼすことを踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

注 1) 一定期間は 1 年というのが一般的であるが、妊娠のために医学的介入が必要な場合はその期間を問わないとされている。

(2) 医療上の有用性についての該当性

レトロゾール（以下、「本薬」）は、欧米等 6 カ国において要望内容で承認されていないが、原因不明不妊に関する米国及び加国ガイドラインにおいて、原因不明不妊に対する

人工授精（以下、「IUI」）時のクロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）投与の代替として本薬投与が推奨されている^{2) 3)}。

また、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ319⁴⁾では、原因不明不妊の場合、女性の年齢と不妊期間を考慮して選択する対応の一つとして本薬投与を含む排卵誘発治療を考慮することが推奨されている。以上を踏まえ、検討会議は、要望内容は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Corporation） ⁵⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	1997年7月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
2) 英国：Femara 2.5 mg Tablets（Novartis Ireland Limited） ⁶⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	1996年11月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
3) 独国：Femara 2.5 mg film-coated tablets（Novartis Pharma GmbH） ⁷⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	1997年1月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
4) 仏国：Femara 2.5 mg film-coated tablets（To be completed nationally） ⁸⁾	
効能・効果	
用法・用量	

承認年月（または仏国における開発の有無）	1996年7月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
5）加国：FEMARA 2.5 mg（Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.） ⁹⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	1997年5月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
6）豪州：FEMARA（Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited） ¹⁰⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1997年10月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）

（2） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1）米国	
ガイドライン名	Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. ²⁾
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	原因不明不妊の患者に対して、IUIにおける本薬の使用は、CCの使用と同程度の有効性を示すことから、代替として推奨される。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載なし
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fertil Steril 2006; 85: 1045-8¹¹⁾ ・ N Engl J Med 2015; 373: 1230-40¹²⁾ ・ Obstet Gynecol 2019; 133: 437-44¹³⁾ ・ J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16¹⁴⁾
備考	
2）英国	
ガイドライン名	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. ¹⁵⁾

効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	原因不明不妊の患者に経口の卵巣刺激剤 (CC、アナストロゾール、本薬等) を投与しないこと。
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91¹⁶⁾ ・ Fertil Steril 2006; 85: 1761-5¹⁷⁾ ・ J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71¹⁸⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. ³⁾
効能・効果	原因不明不妊の患者に対する IUI において本薬又は CC の経口剤を

(または効能・効果に関連のある記載箇所)	用いることができる。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91¹⁶⁾ ・ N Engl J Med 2015; 373: 1230-40¹²⁾ ・ J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16¹⁴⁾
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. (N Engl J Med 2015; 373: 1230-40)¹²⁾

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

本薬群では、月経周期3~5日目から本薬5.0mg/日を5日間反復経口投与し、次周期以

降は 2.5～7.5 mg/日で投与可能とされた。CC 群では、月経周期 3～5 日目から CC 100 mg/日を 5 日間反復経口投与し、次周期以降は 50～150 mg/日で投与可能とされた。ゴナドトロピン群では、月経周期 3～5 日目からゴナドトロピン 150 単位/日を投与開始し、投与開始 7 日目から 37.5～75 単位/日の用量幅での増減が可能とされ、次周期以降は 75～225 単位/日で投与可能とされた。いずれの群においても十分な卵胞発育が確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）（10000 単位）を投与し、IUI を実施することとされ、最大 4 周期の投与が可能とされた。

有効性について、本薬群、CC 群及びゴナドトロピン群（以下、同順）における臨床妊娠率は 22.4% (67/299 例)、28.3% (85/300 例) 及び 35.5% (107/301 例)、生産率は 18.7% (56/299 例)、23.3% (70/300 例) 及び 32.2% (97/301 例) であった。なお、多胎妊娠率は 13.4% (9/67 例)、9.4% (8/85 例) 及び 31.8% (34/107 例) であった。

児の安全性について、先天異常の発現割合は 3.6% (2/56 例)、4.3% (3/70 例) 及び 3.1% (3/96 例) であった。

母体の安全性について、有害事象の発現割合は 73.5% (214/291 例)、71.1% (212/298 例) 及び 70.0% (208/297 例)、重篤な有害事象の発現割合は 2.7% (8/291 例)、2.7% (8/298 例) 及び 7.1% (21/297 例) であった。本薬群において妊娠前に 10%以上発現した有害事象の発現割合は表 1 のとおりであった。OHSS はゴナドトロピン群の 1 例のみに認められた。

表 1 本薬群において妊娠前に 10%以上発現した有害事象の発現割合

	本薬群 (291 例)	CC 群 (298 例)	ゴナドトロピン群 (297 例)
頭痛	41.9 (122)	34.9 (104)	30.0 (89)
腹部痛又は骨盤痛	36.1 (105)	30.5 (91)	38.4 (114)
腹部膨満	18.6 (54)	16.8 (50)	27.3 (81)
ほてり	16.8 (49)	30.9 (92)	8.4 (25)
悪心	16.8 (49)	14.1 (42)	16.8 (50)
月経困難症	16.5 (48)	10.4 (31)	13.1 (39)
疲労	15.8 (46)	14.1 (42)	18.9 (56)
消化不良	11.0 (32)	8.4 (25)	9.8 (29)
背部痛	10.0 (29)	10.7 (32)	9.4 (28)

% (例数)

2) Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. (Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91) ¹⁶⁾

原因不明不妊の患者を対象に、本薬、アナストロゾール又は CC の有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された（本薬群 269 例、アナストロゾール群 107 例、CC 群 420 例）。なお、本試験の組入れ患者と年齢が類似し、かつ本試験の実施期間中に自然妊娠した女性 200 例の結果との比較も行った。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 5.0 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。アナストロゾール群では、月経周期 3 日目からアナストロゾール 1.0 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。CC 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg/日を 5 日間反

復経口投与することとされた。いずれの群においても 18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG (5000~10000 単位) を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

本薬群、アナストロゾール群、CC 群及び自然妊娠群 (以下、同順) でそれぞれ、総周期数は 323、143、634 及び 298 周期であった。

有効性について、臨床妊娠率は 11.1% (36 例/323 周期)、10.5% (15 例/143 周期)、12.1% (77 例/634 周期) 及び 7.0% (21 例/298 周期)、多胎妊娠率は 8.3% (3/36 例)、6.6% (1/15 例)、9.1% (7/77 例) 及び 4.7% (1/21 例) であった。

児の安全性について、本薬群で 2 例の先天異常 (完全口蓋裂 1 例、先天性心疾患 1 例) が認められ、先天性心疾患の児が死亡に至った。CC 群及び自然妊娠群で先天異常 (内反足) がそれぞれ 2 例に認められた。

母体の安全性について、いずれの群においても OHSS は認められなかった。

3) Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. (Reprod Biomed Online 2007; 14: 559-62) ¹⁹⁾

40 歳以下の原因不明不妊の患者を対象に、本薬 2.5、5.0 又は 7.5 mg/日の有効性及び安全性を比較する無作為化非盲検比較試験が実施された (2.5 mg/日群 58 例、5.0 mg/日群 61 例、7.5 mg/日群 60 例)。

月経周期 3 日目から本薬 2.5、5.0 又は 7.5 mg/日を 5 日間反復経口投与し、18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG (5000~10000 単位) を投与し、タイミング療法を実施することとされた。

2.5 mg/日群、5.0 mg/日群及び 7.5 mg/日群 (以下、同順) でそれぞれ、総周期数は 166、162 及び 153 周期であった。

有効性について、14mm 超の卵胞数 (平均値±標準偏差、以下同様) は 4.2 ± 0.4 、 5.8 ± 0.3 及び 6.9 ± 0.3 個、18mm 以上の卵胞数は 1.0 ± 0.0 、 1.4 ± 0.1 及び 3.4 ± 0.3 個、臨床妊娠率は 4.8% (8 例/166 周期)、4.3% (7 例/162 周期) 及び 6.5% (10 例/153 周期) であった。

安全性に係る記載はなし。

4) A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. (Fertil Steril 2006; 85: 161-4) ²⁰⁾

原因不明不妊の患者を対象に、本薬 2.5 mg/日と本薬 5.0 mg/日の有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された (2.5 mg/日群 34 例、5.0 mg/日群 38 例)。

月経周期 3 日目から本薬 2.5 又は 5.0 mg/日を 5 日間反復経口投与し、18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG (10000 単位) を投与し、IUI を実施することとされた。

有効性について、2.5 mg/日群及び 5.0 mg/日群 (以下、同順) でそれぞれ、14 mm 超の卵胞数は 1.3 ± 0.1 及び 2.0 ± 0.1 個、18mm 以上の卵胞数は 1.1 ± 0.0 及び 1.3 ± 0.1 個、臨床妊娠率は 5.9% 及び 26.3% であった。いずれの群においても多胎妊娠は認められなかった。

安全性について、2.5 mg/日群の 1 例に重篤な副作用（重度の頭痛、ほてり及び悪心）が認められ、投与中止に至った。いずれの群においても OHSS は認められなかった。

5) Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. (Fertil Steril 2006; 85: 1045-8) ¹¹⁾

原因不明不妊の患者、早期子宮内膜症患者又は男性不妊症（境界型）患者を対象に、本薬と CC の有効性及び安全性を比較する無作為化比較試験が実施された（本薬群 25 例、CC 群 25 例）。

本薬群では、月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。CC 群では、月経周期 3 日目から CC 100 mg/日を 5 日間反復経口投与することとされた。いずれの群においても 18 mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG（10000 単位）を投与し、タイミング療法又は IUI を実施することとされた。

本薬群及び CC 群（以下、同順）でそれぞれ、原因不明不妊の患者は 6 及び 8 例、早期子宮内膜症患者は 3 及び 3 例、男性不妊症（境界型）患者は 12 及び 14 例であり、本薬群の 4 例が追跡調査不能となった。また、総周期数は 52 及び 67 周期であった。

有効性について、15 mm 超の卵胞数（中央値）は 1 及び 1 個、排卵率は 81%（42/52 周期）及び 85%（57/67 周期）、臨床妊娠率は 9%（5 例/52 周期）及び 12%（8 例/67 周期）であった。いずれの群においても多胎妊娠は認められなかった。

安全性について、いずれの群においても副作用は認められなかった。

<国内における臨床試験等>

なし

<先天異常に関する国内外の観察研究>

1) Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. (J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1036-41) ²¹⁾

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

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

双胎妊娠率は、本薬投与例及び CC 投与例（以下、同順）でそれぞれ、13.33%（14/105 例）及び 11.34%（16/141 例）、三胎妊娠率は 0.95%（1/105 例）及び 2.12%（3/141 例）であった。また、先天異常の発現割合はそれぞれ 4.761%（5/105 例）及び 2.127%（3/141 例）であり、先天異常が認められた症例の内訳は表 2 のとおりであった。

表 2 先天異常が認められた症例の内訳

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

2) Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. (Reprod Toxicol 2018; 82: 88-93) ²²⁾

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

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

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

3) Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. (PLoS One 2014; 9: e108219) ²³⁾

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

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

生産児の例数は、本薬投与例、CC 投与例及び自然妊娠例（以下、同順）でそれぞれ、201 例、251 例及び 171 例であった。先天異常の発現割合は 2.5%（5/201 例）、3.9%（10/251 例）及び 2.9%（5/171 例）であり、その内訳は表 3 のとおりであった。

表 3 先天異常が認められた症例の内訳

	本薬 (201 例)	CC (251 例)	自然妊娠 (171 例)

先天性心疾患	1	1	1
筋骨格系異常	1	0	2
泌尿生殖器系異常	0	4	0
消化器異常	1	1	1
神経系異常	0	1	0
口唇裂／口蓋裂	0	1	1
先天性難聴	1	0	0
染色体異常	0	2	0
色素欠乏症	1	0	0

例数

4) Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. (J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71) ¹⁸⁾

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

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

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

5) Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. (Fertil Steril 2006; 85: 1761-5) ¹⁷⁾

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

本薬投与例のうち、本薬単独投与例は 252 例 (33.1±5.3 歳 (平均値±標準偏差、以下同様))、本薬と卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) 併用例は 262 例 (32.4±5.4 歳) であった。また、CC 投与例のうち、CC 単独投与例は 293 例 (32.9±4.5 歳)、CC と FSH 併用例は 104 例 (33.9±4.9 歳) であった。各薬剤の用法・用量は記載なし。

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

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

²⁴⁾

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

本薬の投与例数は 792 例 (36.2 歳 (平均値、以下同様))、自然周期の例数は 3136 例 (36.3 歳) であった。本薬の用法・用量は記載なし。

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

また、継続妊娠に至った女性 (694 例及び 2287 例) の生産児における先天異常 (大奇形) の発現割合は 1.9% (13/694 例) 及び 1.5% (34/2287 例)、小奇形を含めた先天異常の発現割合はそれぞれ 2.2% (15/694 例) 及び 1.9% (44/2287 例) であり、その内訳は、表 4 のとおりであった。

表 4 先天異常 (大奇形) が認められた症例の内訳

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

7) The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins (Fertil Steril 2005, 84: S95) ²⁵⁾

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

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

<非臨床試験>

1) 生殖発生毒性試験 (「フェマール錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料) ²⁶⁾

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

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

出生前の発生に関する試験において、妊娠ラットに本薬 0.003、0.01 又は 0.03 mg/kg/日を妊娠 6 日目から分娩後 2 日目まで反復経口投与した結果、0.003 mg/kg/日で生存児を分娩で

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

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. (Obstet Gynecol 2019; 133: 437-44) ¹³⁾

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

- ・ 本薬の投与量は 2.5～7.5 mg/日であった。
- ・ 本薬の投与期間は、月経周期 3 日目から 5 日間又は月経周期 1 日目から 9 日間であった。
- ・ CC に対する本薬の臨床妊娠率、生産率、及び双胎妊娠率のリスク比（以下、「RR」） [95%CI] は、1.15 [0.75, 1.85]、0.94 [0.83, 1.08]、及び 0.81 [0.39, 1.68] であった。また、CC に対する本薬の 18 mm 以上の卵胞数の加重平均値の差 [95%CI] は -0.12 [-0.52, 0.27] 個であった。
- ・ 異所性妊娠及び先天異常の発現割合について、本薬群と CC 群の間に差は認められなかった。
- ・ ほてり及び便秘の発現割合は CC 群で高かった一方、関節痛及び四肢痛の発現割合は本薬群で高かった。

2) Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. (J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1205-16) ¹⁴⁾

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

- ・ 本薬の投与量は 2.5～7.5 mg/日であった。
- ・ 本薬の投与期間は、月経周期 3 日目から 5 日間又は月経周期 1 日目から 9 日間であった。
- ・ CC に対する本薬の臨床妊娠率、生産率及び多胎妊娠率の RR [95%CI] は、1.26 [0.89, 1.80]、0.94 [0.83, 1.08]、及び 0.57 [0.25, 1.27] であった。また、CC に対する本薬の 18 mm 以上の卵胞数の平均値の差 [95%CI] は -0.40 [-1.68, 0.89] 個であった。

- ・ 部分集団解析において、本薬 2.5 mg/日を投与した群では、CC 100 mg/日を投与した群と比較して有意に高い臨床妊娠率を示した一方、本薬 5.0 又は 7.5 mg/日群と CC 100 mg/日群の間で、臨床妊娠率に差は認められなかった。
- ・ 本薬群で胎状奇胎が 1 例、先天異常が 2 例認められ、CC 群で異所性妊娠が 1 例、先天異常が 1 例認められたとの報告や、本薬群で異所性妊娠が 2 例認められたとの報告があった。

3) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. (Hum Reprod Update 2020; dmaa055: 1-12) ²⁷⁾

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

- ・ 無作為化比較試験における児の先天異常（大奇形）の発現割合について、CC 投与例に対する本薬投与例の差 [95%CI] は -0.01 [-0.06, 0.04]、ゴナドトロピン投与例に対する本薬投与例の差 [95%CI] は -0.01 [-0.05, 0.03]、自然妊娠例に対する本薬投与例の差 [95%CI] は 0.07 [-0.05, 0.18] であった。
- ・ コホート研究における児の先天異常（大奇形）の発現割合について、CC 投与例に対する本薬投与例の差 [95%CI] は -0.16 [-0.23, -0.10]、自然妊娠例に対する本薬投与例の差 [95%CI] は -0.01 [-0.03, 0.02] であった。
- ・ 治療上の有益性が高く、胎児への毒性が示されていないことから、本薬を排卵誘発の第一選択薬として用いるべきである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>
本要望に関する記載なし。

<日本における教科書等>
本要望に関する記載なし。

(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) Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. (Fertil Steril 2020; 113: 305-22)²⁾

原因不明不妊の患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- ・ 本薬を排卵誘発や卵巣刺激を目的に使用した場合の先天異常に係る安全性を支持するエビデンスはある。
- ・ 原因不明不妊の治療として、タイミング療法における本薬の使用は、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。

- 原因不明不妊の患者に対して、IUIにおける本薬の使用は、CCの使用と同程度の有効性を示すことから、代替として推奨される。

2) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems¹⁵⁾

原因不明不妊の患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- アロマターゼ阻害薬は、一般的な妊娠アドバイスに比べて効果がないと推測する。
- 原因不明不妊の患者に対し、本薬、アナストロゾール又はCCを使用すべきではない。

3) The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. (Reprod Biomed Online 2019; 39: 633-40)³⁾

原因不明不妊の患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- 加国において、アロマターゼ阻害薬は原因不明不妊の患者に対して広く使用されている。
- 原因不明不妊の患者に対して、アロマターゼ阻害薬の単独使用は、CCの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。
- 原因不明不妊の患者に対して、IUIと本薬又はCCは併用可能である。

<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 2020⁴⁾

原因不明不妊の患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- 女性の年齢と不妊期間を考慮して選択する対応の一つとして本薬投与を含む排卵誘発治療を考慮すること。
- 原因不明不妊に対して、アロマターゼ阻害薬の本薬を使用した場合、生産率はゴナドトロピンより低く、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。

2) 生殖医療ガイドライン²⁸⁾

原因不明不妊の患者に対する薬物療法について、以下のように記載されている。

- 本薬は原因不明不妊に対する一般不妊治療の排卵誘発法として有効である。
- 原因不明不妊に対する本薬の使用方法は、「本薬 2.5 mg (1錠) を月経周期 3 日目から 5 日間投与する。効果をみながら 1 日投与量を 5.0 mg (2錠) に増量する。」である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

＜国内における臨床使用実態＞

1) 生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査²⁹⁾

本要望内容に関して、国内での本薬の使用実態調査が一般社団法人日本生殖医学会学術委員会により実施された。

2021年12月8日～2021年12月18日において、2021年12月8日時点で日本生殖医学会の生殖医療専門医認定研修施設に指定されARTを実施している31施設を対象に、原因不明不妊における排卵誘発を目的とした本薬の使用実態調査が行われた。

31施設中11施設から回答が得られ、うち10施設において、2020年1年間で延べ1615周期（1周期のみ投与1593例、2周期投与11例）で、原因不明不妊における排卵誘発に本薬が使用されていた。本薬の開始時期について、月経周期3～5日目から投与を開始するとの回答が最も多く（9施設）、投与期間は5日間との回答が最も多かった（8施設）。また、使用実態のある本薬の1日投与量について、2.5mgとの回答が8施設、2.5又は5mgとの回答が2施設であった。

1615周期の内訳について、本薬の投与開始日は、月経2日目（46周期）、3日目（976周期）、4日目（106周期）、5日目（244周期）、6日目（25周期）、7日目（28周期）であった。本薬の1日投与量は、2.5mg（1568周期）、5mg（47周期）であり、投与日数は5日間が1369周期と最も多かった。

1651周期のうちIUI及びタイミング法が実施されたのはそれぞれ979周期及び620周期で、108例で妊娠に至り、内訳は生産59例、流産28例、妊娠中10例、追跡不能11例であった。

本薬との因果関係が否定できない有害事象として、下痢及び体調不良が各1件認められたが、いずれも重症度は軽度であり軽快に至った。また、重篤な有害事象は認められなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

欧米等6カ国において、本薬は原因不明不妊における排卵誘発に係る効能・効果の承認を有していないが、原因不明不妊を対象とした海外の無作為化比較試験において、本薬は、本邦において原因不明不妊に対して広く使用されているCCと同程度の排卵率、妊娠率及び生産率を示しており（5. (1) 参照）、これらの海外臨床試験成績に基づき、米国及び加国のガイドラインでは、原因不明不妊においてIUIとの併用でCCと同様に本薬を用いることが推奨されている（5. (4) 参照）。国内の臨床試験成績は確認できなかったものの、国内のガイドラインにおいても、原因不明不妊に対して、IUI、本薬を含む排卵誘発剤の使用を考慮することが推奨されており、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査からも、原因

不明不妊患者における排卵誘発に本薬が投与され、妊娠及び出産が可能であったことが確認できる（6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人の原因不明不妊の患者における排卵誘発に対する本薬の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

原因不明不妊の患者を対象とした海外臨床試験において、本薬（2.5～7.5 mg/日）の投与により、既承認効能・効果で副作用として注意喚起されている、ほてり、頭痛、疲労等が認められたが、その発現割合はいずれも CC やゴナドトロピンと同程度であった¹²⁾。また、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本薬との因果関係が否定できない有害事象として認められた有害事象は下痢及び体調不良のみであり、いずれも重症度は軽度であり、軽快している。

本薬の既承認効能・効果では、国内承認申請時に提出された非臨床生殖発生毒性試験において、胎児死亡及び催奇形性、並びに分娩障害が確認されていること、及び本薬により排卵した後に妊娠した不妊症（PCOS 及び原因不明不妊）患者から出生した児に先天異常が認められた報告²⁵⁾等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本薬の投与は禁忌とされている。

原因不明不妊の患者への本薬投与時の先天異常の発現について調査した結果、関連する情報は、以下のとおりであった。海外臨床試験において、本薬（2.5～5 mg/日）を用いたときの児の先天異常の発現割合は、本邦において原因不明不妊に対して使用実態のある⁴⁾ CC やゴナドトロピンと同程度であった¹²⁾。また、本薬の催奇形性を評価した観察研究において、児の先天異常の発現割合は、本薬投与例、CC 投与例、自然妊娠例で差異はなく、児に先天異常が認められた症例における発現事象の内訳も本薬使用時に特徴的な傾向は認められなかった（5.（1）参照）。メタ・アナリシスの結果においても、CC 等の排卵誘発薬投与例、及び自然妊娠例と比較して、本薬投与例の児の先天異常の発現割合は同程度であった（5.（2）参照）。

さらに、開発要請を受けた企業が 2006 年 1 月から 2021 年 12 月 15 日までに収集したフェマーラ錠 2.5 mg の国内副作用報告のうち、フェマーラ錠 2.5 mg の使用理由が「排卵誘発」、「妊娠時の胎児の曝露」又は「不妊症」であった 10 例 17 件の副作用の内訳は以下のとおりであった。児に認められた事象を含め報告された事象について、詳細不明であり関連性が判断できない事象や他の要因が考えられる事象を除けば、既に添付文書で注意喚起がなされており、追加の安全対策の必要はない旨、開発要請を受けた企業は説明している。

- ・ MedDRA 器官別大分類の「先天性、家族性及び遺伝性障害」に該当する副作用として、四肢奇形、合指症、発育性股関節形成不全、先天性膝関節脱臼、彎足、腓骨欠損、21 トリソミー及び副耳各 1 件が報告された。
- ・ MedDRA 器官別大分類の「妊娠、産褥及び周産期の状態」に該当する副作用として、

異所性妊娠、低出生体重児及び胎児死亡各 1 件が報告された。

- ・ その他の副作用として、血栓症、血腫、膿瘍、黄疸、帯状疱疹及び狭心症各 1 件が報告された。

以上より、検討会議は以下のように考える。

本薬を原因不明不妊の患者における排卵誘発に使用した際に主に認められた事象は、既承認の効能・効果で使用した際にも発現することが知られており、注意喚起されている、ほてり、頭痛、疲労等であり、その発現割合や重症度からも本薬の原因不明不妊の患者への使用にあたって臨床上大きな問題となるものではないと判断する。また、海外臨床試験では、本薬群で多胎妊娠が認められているが（5. (1) 参照）、いずれの報告でも多胎妊娠率は CC と同程度であり¹²⁾、本薬による排卵誘発において、多胎妊娠となる可能性は考慮して使用するよう注意喚起することは必要ではあるが、国内ガイドラインを踏まえると、排卵誘発剤を用いた一般不妊治療で注意すべき事象として、本邦の医療現場でもその管理方法について定着していると判断できることから、臨床的に大きな問題となるものではないと判断する。

また、非臨床試験において催奇形性が示唆されたこと²⁶⁾、2005 年の米国生殖医学会の学術集会において、本薬による排卵後に妊娠した不妊症（PCOS 及び原因不明不妊）患者から出生した児に先天異常が認められたとの報告があること²⁵⁾等から、本薬は既承認の効能・効果では妊婦への投与は禁忌とされた。しかしながら、2005 年以降に報告された海外臨床試験や国内外の観察研究で、CC 投与例や自然妊娠例と比較して、本薬投与例の児の先天異常の発現割合が高いことを示唆する報告はないこと、及び排卵誘発を目的とした本薬の投与期間は妊娠成立前の 5 日間であること等から、原因不明不妊の患者の排卵誘発に係る本薬の有効性を考慮すると、本薬が催奇形性の潜在的なリスクを有することが、原因不明不妊の患者の排卵誘発での本薬の有用性を直ちに否定するものではないと判断する。一方で、非臨床試験において認められた本薬の催奇形性については、本薬による排卵誘発を行う原因不明不妊の患者に適切に情報提供した上で、妊娠初期の意図しない本薬の投与を避けるために、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで本薬の投与開始前や次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること、患者に対しては本薬の投与前及び投与中に基礎体温を測定すること等の注意喚起をする必要があると判断する。

以上より、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬の催奇形性を含みリスクを理解した上で、妊娠初期の意図しない投与を避けるための対策を適切に実施して本薬が使用されるのであれば、原因不明不妊の患者の排卵誘発を目的とした本薬の投与によるリスクはベネフィットを上回らないと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、欧米等 6 カ国において、本薬は原因不明不妊における排卵誘発に係る効能・効果の承認を有していないが、海外臨床試験の成績から原因不明不妊の患者に本薬を投与し

たときに CC と同程度の排卵率、妊娠率及び生産率等が得られることが示唆されており（5.

（1）参照）、米国及び加国のガイドラインでは、原因不明不妊において IUI との併用で CC と同様に本薬を用いることが推奨されている（5.（4）参照）。国内のガイドラインの記載内容（5.（4）参照）と、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査から、原因不明不妊患者における排卵誘発に本薬が投与され、妊娠及び出産が可能であることが確認できること（6.

（2）参照）を踏まえると、日本人の原因不明不妊の排卵誘発に対して本薬が有効性の問題なく使用されている実態があるものと判断できる（7.（1）参照）。

安全性について、海外臨床試験において発現した主な副作用は既知の副作用（ほてり、頭痛、疲労等）であり、その発現割合はいずれも CC やゴナドトロピンと同程度であった（5.（1）参照）。また、非臨床試験では本薬の催奇形性が示唆されたものの、本薬の投与期間は妊娠成立前であり、海外臨床試験や国内外の観察研究においては、CC や自然妊娠と比較して児の先天異常の発現割合は同程度であった（5.（1）参照）こと等から、妊娠初期の意図しない本薬曝露を避ける対策が講じられるのであれば、本邦においても原因不明不妊における排卵誘発を目的とした本薬の投与のリスクはベネフィットを上回らないと判断する（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人の原因不明不妊の患者における排卵誘発に対する本薬の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果は、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

【効能・効果】（関連部分抜粋）

原因不明不妊における排卵誘発

【設定の妥当性について】

検討会議は、以下のように考える。

海外の臨床試験成績、国内外のガイドラインの記載内容、国内における使用実態を踏まえて、本薬は、原因不明不妊の患者において意義のある排卵誘発作用を示し、安全性については、本薬投与時に発現する主な副作用は既知の事象であり、投与に際して臨床上大きな問題とはならないと判断する。また、本薬の投与時期と投与期間が妊娠成立前の 5 日間であること、及び海外臨床試験や国内外の観察研究において児の先天異常の発現割合は自然妊娠や他の薬剤と同程度であったことから、有効性を踏まえると潜在的な催奇形性のリスクは臨床的に許容されるものと判断できる。

以上を踏まえると、上述のような効能・効果を設定することが妥当と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

【用法・用量】（関連部分抜粋）

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

【用法・用量に関連する注意】（関連部分抜粋）

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

【設定の妥当性について】

以下の1)及び2)の検討より、検討会議は、上述のような用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定することが妥当と判断する。

1) 開始用量及び最大用量、並びに最大周期数について

米国及び加国のガイドラインの根拠となった海外臨床試験において、本薬2.5 mg/日群の排卵率及び臨床妊娠率がCC 100 mg/日群と同程度であったことが報告されている¹¹⁾。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においても、原因不明不妊患者の大部分に本薬2.5 mg/日が5日間投与されていることが確認されていることから、本薬の開始用量を2.5 mg/日とすることは妥当と判断する。

本薬2.5 mg/日、本薬5 mg/日又は本薬7.5 mg/日の並行群間比較試験¹⁹⁾では、臨床妊娠率は群間で大きな差は認められなかったものの、18 mm以上の卵胞数は投与量の増量に伴い多くなる結果が示されており、本薬2.5 mg/日と本薬5 mg/日の並行群間比較試験²⁰⁾では、本薬5 mg/日群の18 mm以上の卵胞数や臨床妊娠率は本薬2.5 mg/日群を上回った。

以上に加えて、国内のガイドラインの記載、及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では本薬の1日投与量として2.5又は5 mgとの回答が得られていることも踏まえると、本薬の開始用量を2.5 mg/日とし、十分な効果が得られない場合に本薬の投与量を最大5 mg/日まで増量可能とすることは妥当と判断する。

なお、原因不明不妊の患者に排卵誘発の目的で本薬を最大4周期まで投与可能とする規定で実施された海外臨床試験の成績が報告されていたが¹²⁾、この報告を含め、本薬による治療の周期数が多くなるにつれて有効性の低下や有害事象の増加を示すような報告はないこと等から、本薬による治療の周期数を一律に制限する必要はないと判断する。一方で、卵胞発育後の不妊治療の手技（IUI等の一般不妊治療又は体外受精等のART）によらず、

年齢が高くなるにつれて妊娠率は低下すること³⁰⁾等を踏まえ、本要望内容である一般不妊治療での本薬を用いた周期を繰り返し行っても十分な効果が得られない場合には、漫然と本薬を用いた周期を繰り返すのではなく、患者背景等も考慮して、ARTも含めた他の適切な治療を考慮することが適切と判断する。

2) 投与時期及び投与期間について

原因不明不妊の患者に本薬を投与した際の排卵率や妊娠率を検討した大部分の海外臨床試験、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本薬は、月経開始3日目から5日間投与されていること、及び国内のガイドラインでも本薬は月経開始3日目から5日間と記載されていることから、本薬の投与時期を月経開始3日目から5日間とすることは妥当と判断する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

原因不明不妊の患者の排卵誘発に本薬を使用するにあたっては、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬の催奇形性を含むリスクについて予め患者に十分な説明を行った上で、妊娠初期の意図しない投与を避けるための対策が適切に講じられる必要がある。

また、IUI等の一般不妊治療において、本薬を用いることで卵巣の刺激が過剰となり多胎妊娠となる可能性があることを理解した上で、使用することが適切である(7.(2)参照)。

以上を踏まえ、検討会議は、添付文書に、以下の注意喚起を追加することが適切と判断する。

- ・ 本薬は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。
- ・ 本薬投与により予想されるリスクについて、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- ・ 妊娠初期の投与を避けるため、以下の点に注意すること。
 - ・ 患者に、投与前少なくとも1カ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させること。
 - ・ 本薬投与開始前及び次周期の投与前は妊娠していないことを確認すること。

- ・ 卵巣の刺激が過剰となった結果として多胎妊娠となる可能性があることをあらかじめ患者に説明すること。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2018. p322
- 2) 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.
- 3) Buckett W, et al. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online* 2019; 39: 633-40.
- 4) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p135-6
- 5) 米国添付文書：FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Corporation)
- 6) 英国添付文書：Femara 2.5 mg Tablets (Novartis Ireland Limited)
- 7) 独国添付文書：Femara 2.5 mg film-coated tablets (Novartis Pharma GmbH)
- 8) 仏国添付文書：Femara 2.5 mg film-coated tablets (To be completed nationally)
- 9) 加国添付文書：FEMARA 2.5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)
- 10) 豪州添付文書：FEMARA (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited)
- 11) Bayar U, et al. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006; 85: 1045-8.
- 12) Diamond MP, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility. *N Engl J Med* 2015; 373: 1230-40.
- 13) Eskew AM, et al. Letrozole Compared With Clomiphene Citrate for Unexplained Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019; 133: 437-44.
- 14) 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.
- 15) Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013.
- 16) Badawy A, et al. Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 187-91.
- 17) Tulandi T, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006; 85: 1761-5.

- 18) Forman R, et al. Fetal safety of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 668-71.
- 19) Badawy A, et al. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 559-62.
- 20) Al-Fadhli R, et al. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006; 85: 161-4.
- 21) Akbari Sene A, et al. Comparison of the pregnancy outcomes and the incidence of fetal congenital abnormalities in infertile women treated with letrozole and clomiphene citrate. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44: 1036-41.
- 22) Yun J, et al. Comparison of congenital malformations among babies born after administration of letrozole or clomiphene citrate for infertility treatment in a Korean cohort. *Reprod Toxicol* 2018; 82: 88-93.
- 23) Sharma S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One* 2014; 9: e108219.
- 24) 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.
- 25) Biljan MM, et al. The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. *Fertil Steril* 2005, 84: S95.
- 26) 「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料
- 27) 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: 1-12.
- 28) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p44-9
- 29) 一般社団法人 日本生殖医学会. 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査報告書 (2021 年 12 月 22 日)
- 30) ART データブック 2019 年. https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf (最終確認日 : 2022 年 1 月 18 日)