

審査報告書

令和4年1月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] フェマーラ錠 2.5 mg
[一般名] レトロゾール
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31日
[剤形・含量] 1錠中にレトロゾール 2.5 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日付け研第4号及び医薬審第104号)及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号)に基づく申請
「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」(令和3年7月30日付け医政研発0730第1号及び薬生薬審発0730第4号)に基づく迅速審査
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に関する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- 閉経後乳癌
 生殖補助医療における調節卵巣刺激

(下線部追加)

[用法及び用量]

〈閉経後乳癌〉

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5 mg を経口投与する。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、成人には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は、次周期以降の1回投与量を5 mgに増量できる。

(下線部追加)

審査報告 (1)

令和3年12月8日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] フェマール錠 2.5 mg
[一般名] レトロゾール
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31日
[剤形・含量] 1錠中にレトロゾール 2.5 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

- 閉経後乳癌
多嚢胞性卵巣症候群又は原因不明の不妊症の生殖補助医療における調節卵巣刺激

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

〈閉経後乳癌〉

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5 mg を経口投与する。

〈多嚢胞性卵巣症候群又は原因不明の不妊症の生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、成人には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、最大5月経周期(クール) 経口投与する。原則として、5クール投与しても無効の場合は、次クール以降の投与量を1日1回5 mg を月経周期3日目から5日間に増量し、最大5クール投与すること。1クールの用量・期間は1日5 mg、5日間を限度とする。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、スイス チバガイギー社（現 Novartis Pharma 社）により合成・開発されたアロマターゼ阻害剤である。本邦において、本薬は 2006 年 1 月に「閉経後乳癌」の効能・効果で承認されており、海外においては、仏国で 1996 年に閉経後乳癌の効能・効果で承認されて以降、130 カ国で承認されている。

ART における COS としての本薬の使用については、海外で承認されていないものの、エストロゲン合成に関与する酵素であるアロマターゼを阻害することでエストロゲン濃度を低下させ、下垂体からの FSH の分泌を促進する作用等を有することから、不妊治療において卵胞発育を目的として国内外で使用されている。

昨今、本邦では、不妊治療の経済的負担の軽減を目的として、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充することが閣議決定（少子化社会対策大綱、令和 2 年 5 月 29 日付け）され、第 138 回社会保障審議会医療保険部会（令和 2 年 12 月 23 日実施）において、不妊治療に標準的に用いられる医薬品について令和 4 年度当初から保険適用することが結論付けられた。

このような状況から、一般社団法人日本生殖医学会により、本薬の「生殖補助医療における調節卵巣刺激」について薬事承認に係る要望書が提出されている。

申請者は、以上の状況及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）を踏まえ、令和 3 年に取りまとめられた生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会）の作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献等を検討し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）に基づき、ART における COS に対する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断し、今般、新たな臨床試験を実施することなく、「多嚢胞性卵巣症候群又は原因不明の不妊症の生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は、初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の ART における COS に関する薬理作用について、以下のように説明した。本薬は、テストステロンからエストロゲンに変換するアロマターゼの活性を阻害することが示されている（「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）。本薬がアロマターゼを阻害することにより、血中及び卵巣中のエストロゲン濃度が低下し、下垂体からの FSH の分泌が促進されることに加え、卵巣中にテストステロンが蓄積することで FSH 受容体の発現が増加することによって、卵胞発育が促進されるとの報告（J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 760-71、J Assist Reprod Genet 2020; 37: 2093-104）がある。

以上より、本薬のアロマターゼ阻害作用に起因した一連の作用によって卵巣が刺激され、卵胞発育が促進されると考えることから、ART における COS に関する本薬の薬理的な観点での効力は示されていると考える。

機構は、本申請にあたり新たな効力を裏付ける試験成績は提出されていないが、申請者の説明を踏まえると、本薬が ART における COS が可能な卵胞発育を促進する作用を有することは既に評価された非臨床薬理試験の成績から示唆されていると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

ラットを用いた毒性試験において、本薬の投与により胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が認められており（「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）、本剤の添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与は禁忌とされている。

機構は、申請効能・効果における本剤の投与期間は妊娠成立前の 5 日間に限定されており、投与方法が遵守されれば妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して本剤が投与されるものではないが、本剤は生児獲得のために投与されることを踏まえ、ART における COS の目的で本薬を投与したときの先天異常のリスク、及びそれを踏まえて注意すべき事項については、これまでの臨床使用等で得られた本薬投与時の先天異常に関連する有害事象の発現状況等に基づき、7.R.2 で引き続き検討する必要があると判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤の初回承認時に提出済みの資料から説明可能であるとして、新たな試験成績は提出されていない。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬を既承認用法・用量における 1 日用量（2.5 mg）よりも高用量である 5 mg で 5 日間反復経口投与したときの PK 及び薬力学的作用について、以下のように説明した。本薬 5 mg を単回又は反復経口投与したときの PK を検討した臨床試験成績はないが、以下の点を踏まえると、日本人に本薬を単回経口投与したときの PK は、本薬 5 mg までの用量範囲で線形性を示すと推定できる。

- 日本人閉経後女性の健康被験者に本薬 0.25、1 又は 4 mg を単回経口投与したとき、0.25～4 mg までの用量範囲において本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも概ね用量に比例して増加したこと（「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）。
- 外国人の健康男性に本薬 0.02¹⁾、0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10 又は 30 mg を単回経口投与したとき、0.1～10 mg の用量範囲において本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも概ね用量に比例して増加したこと（「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）。

1) すべての測定時点で本薬の血漿中濃度は定量下限未満であった。

その上で、本薬 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、日本人閉経後女性の健康被験者に本薬 2.5 mg を 4 週間反復経口投与したときの血漿中濃度データ（「フェマラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）から得られた本薬の PK パラメータを用いて推定したところ、それぞれ 155 ng/mL 及び 3293 ng·h/mL であった。なお、日本人の閉経後健康女性に本薬を 0.25～2.5 mg の用量範囲で 1 日 1 回 1～4 週間反復経口投与したときの PK は線形性を示すこと（「フェマラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）、及び本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの定常状態での曝露量（ C_{max} : 151.9 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 3297 ng·h/mL）を踏まえると、本薬 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度は、本薬の PK が線形性を示すと考える範囲内になると推定されたことから、本薬 2.5 mg を 4 週間反復経口投与したときの血漿中濃度データから得られた本薬の PK パラメータを用いて、本薬 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの PK を推定することは妥当と考える。

また、本薬投与時の薬力学的作用について、外国人男性の健康被験者を対象に本薬 0.02～30 mg を単回投与したとき、本薬の用量の増加に伴い血清中 E_2 濃度の低下、LH 及び FSH の増加が認められた（「フェマラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）。

以上の検討内容を踏まえると、本薬を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの曝露量は 5 mg までの用量範囲で用量に比例した増加を示し、本薬の用量を 2.5 mg から 5 mg に増量することにより薬力学的作用が増強すると考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本薬を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの曝露量は 5 mg までの用量範囲で用量に比例した増加を示すと推定することに大きな問題はないと判断でき、臨床試験の結果から本薬の用量の増加に伴う薬力学的作用の増強が示されていると判断する。また、申請用法・用量における本剤の最大 1 日用量は既承認用法・用量を超えるものの、本剤 5 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの曝露量は既承認用法・用量（本剤 2.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与）で投与したときの定常状態での曝露量を大きく超えるものではないと判断できる。したがって、PK 及び薬力学の観点からは、本剤を 2.5 mg で投与を開始し、効果不十分な場合には 5 mg まで増量することの意義はあると推定でき、かつ増量した際に既承認効能・効果での使用と比べて安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと推定できるものと判断するが、本剤の用法・用量については臨床試験成績等も踏まえて引き続き検討する必要がある（7.R.4 参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、ART における COS に関する本剤の臨床的有効性及び臨床的安全性に係る資料として、公的な研究事業で得られた調査結果、並びに国内外の診療ガイドライン、成書及び公表文献が提出された。

7.1 令和 3 年に取りまとめられた生殖医療ガイドラインの作成に係る公的な研究事業で得られた調査結果

生殖医療に係る医薬品の国内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 6 月 23 日～2021 年 7 月 11 日において、2021 年 6 月 23 日時点の日本生殖医学会医師会員 3538 名（産婦人科医 3187 名、泌尿器科医 316 名、その他 35 名）を対象に、ART における COS での本薬の

使用の有無及び用法・用量について調査された（調査 1）。

また、2021 年 7 月 12 日～2021 年 7 月 25 日において、調査 1 で同意が得られた日本生殖医学会医師会員及びその施設を対象に、2020 年 1 月 1 日～3 月 31 日の期間に本薬単独で ART における COS を実施した患者における本薬の用法・用量、有効性及び安全性等について調査された（調査 2）。

7.1.1 調査 1 の結果概要

調査 1 では、218 名（産婦人科医 172 名、泌尿器科医 46 名）の医師が回答し、産婦人科医の 81%（140/172 名）が ART における COS に対して本薬を使用していると回答した。本薬の用法・用量について回答した医師は 138 名であった。本薬の用法については、月経周期 3 日目から投与を開始するとの回答が最も多く、投与期間は 5 日間との回答が最も多かった。また、使用実態のある本薬の 1 日投与量として 2.5、5 又は 7.5 mg が回答されたが、2.5 及び 5 mg が大半を占め、7.5 mg を使用するとの回答は少なかった。開始用量は 2.5 mg との回答が最も多かった。

7.1.2 調査 2 の結果概要

調査 2 では、本薬単独で ART における COS を実施した 868 例に関する情報が 28 施設から収集された。収集された情報の概要について、申請者は、以下のとおり説明している。

本薬の用法について、投与期間の平均値は 4.5 日であった。本薬の用量について、1 日投与量は 2.5 mg が 767 例、5 mg が 89 例、情報なしが 12 例であった。

採卵が実施された患者は全体で 854/868 例（2.5 mg で 756/767 例、5 mg で 86/89 例、情報なしで 12/12 例）（以下同順）であり、平均採卵数は 2.6 個（2.4 個、3.8 個、5.7 個）、妊娠率は 19.6%（167/854 例）（19.3%、20.9%、25.0%）、流産又は死産の割合は 4.1%（35/854 例）（3.8%、7.0%、0%）であった。OHSS が認められた症例は本薬 5 mg が投与された 1 例のみであり、重症度は軽度であった。

7.2 診療ガイドライン及び成書

ART における COS に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要は表 1 のとおりである。

表 1 ART における COS に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の記載の概要

	出典	本薬を用いた ART における COS 全般に関する記載	ART における COS での本薬の用法・用量に関する記載
1	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, 47	<ul style="list-style-type: none"> ART における卵巣刺激法としての有効性について、本薬とゴナドトロピンの併用療法は、クロミフェンとゴナドトロピンの併用療法と同等である。 	<ul style="list-style-type: none"> 月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg を 5 日間投与する。効果をみながら 1 日投与量を 5.0 mg に増量する。
2	生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320	<ul style="list-style-type: none"> ART では、通常、複数の卵胞発育と内因性 LH サージの抑制を目的とした COS が行われる。 複数の卵胞発育にはゴナドトロピン製剤、クロミフェン及びアロマターゼ阻害薬が単独又は併用して用いられ、LH サージの抑制には GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストが用いられる。 	記載なし。

	出典	本薬を用いた ART における COS 全般に関する記載	ART における COS での 本薬の用法・用量に関する記載
3	欧州生殖医学会ガイドライン (ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009)	<ul style="list-style-type: none"> 高卵巣反応患者に対する COS において、ゴナドトロピンに本薬を併用することを推奨するためのエビデンスは十分ではない。 卵巣反応正常患者に対する COS において、ゴナドトロピンに本薬を併用することはおそらく推奨されない。 低卵巣反応患者に対する COS において、ゴナドトロピンに本薬を併用することはおそらく推奨されない。また、ゴナドトロピンの代替として本薬を単独で使用することはおそらく推奨されない。 	記載なし。
4	米国生殖医学会ガイドライン (Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. Fertil Steril 2018; 109: 993-9)	<ul style="list-style-type: none"> 低卵巣反応患者において、経口剤（本薬又はクロミフェン）と低用量ゴナドトロピン（150 IU/日以下）の併用による COS プロトコルと、従来のゴナドトロピン療法による COS プロトコルで IVF 後の臨床妊娠率に大きな違いはないとのエビデンスがある。 経口剤単独投与が従来のゴナドトロピン療法よりも推奨されるのか、推奨されないのか判断するためのエビデンスは十分ではない。 	<p>記載なし。 なお、ガイドラインの記載内容の根拠とされている公表文献での本薬の用法・用量はそれぞれ以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 月経周期 2 又は 3 日目から本薬 5 mg/日とゴナドトロピン 150 IU/日を 5 日間併用投与 月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間投与し、ゴナドトロピン 75 IU を月経周期 3 及び 8 日目に投与 月経周期 2 日目から本薬 5 mg/日を 5 日間投与し、月経周期 7 日目から hMG 150 IU を投与
5	WHO ガイドライン (Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. Reprod Biomed Online 2017; 35: 3-16)	<ul style="list-style-type: none"> 低卵巣反応患者に対する COS において、本薬と FSH を併用することを推奨するための十分なエビデンスはない。 	記載なし。
6	Human Fertility Methods and Protocol. Humana Press; 2014: p190	<ul style="list-style-type: none"> 胚の質又は卵巣反応が不良であったことのある若年の患者に対する COS として、本薬又はクロミフェンとゴナドトロピンの併用療法は有用である。 	<ul style="list-style-type: none"> 月経周期 2 日目から本薬 2.5～5 mg/日を 5 日間投与し、月経周期 4 日目にゴナドトロピンによる刺激を開始する。

7.3 海外の臨床試験成績に係る公表文献

本薬の ART における COS に関する海外の臨床試験成績に係る主な公表文献の概要は表 2 のとおりで

ある。

表 2 本薬の ART における COS に関する海外の臨床試験成績に係る主な公表文献の概要

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	COS の有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 1331-9	低卵巣反応患者を対象に、本薬を用いた GnRH アンタゴニスト法又は GnRH アゴニスト法の有効性を検討した、無作為化非盲検並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期3日目から本薬 5 mg/日を5日間投与し、月経周期4及び6日目に r-hFSH 150 IU/日をそれぞれ投与した。月経周期8日目から r-hFSH 150 IU/日を連日投与した。 血清 E₂濃度が 200 pg/mL 以上の場合、hCG を投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><対照群> 前周期の黄体期中期から GnRH アゴニスト製剤を 14 日間投与し、下垂体の GnRH 受容体を脱感作させた後、r-hFSH 300 IU/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径 18 mm に達した卵胞が1個以上、又は直径 17 mm に達した卵胞が3個以上認められた場合に hCG を投与し、36~37 時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：97 例（新鮮胚移植を行ったのは 56 例） 対照群：94 例（新鮮胚移植を行ったのは 61 例）</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本薬群：2.77±1.89 個 対照群：4.01±2.81 個 <新鮮胚移植例における臨床妊娠率> 本薬群：37.50%（21/56 例） 対照群：32.79%（20/61 例） <新鮮胚移植例における生産率> 本薬群：23.21%（13/56 例） 対照群：22.95%（14/61 例） <新鮮胚移植例における流産率> 本薬群：38.10%（8/21 例） 対照群：30.00%（6/20 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
2	Int J Reprod Biomed 2019; 17: 653-60	低卵巣反応患者を対象に、GnRH アンタゴニスト法における本薬又はプラセボの有効性を検討した、無作為化二重盲検並行群間比較試験	<p>月経周期2又は3日目から5日間、本薬 5 mg/日又はプラセボを投与し、r-hFSH 150 IU/日及びhMG 150 IU/日を併用した。</p> <p>いずれの群においても、直径 13 mm に達した卵胞が認められた場合、hCG を投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。直径 18 mm に達した卵胞が2個以上認められ、かつ血清 E₂濃度が 500 pg/mL 以上の場合に hCG を投与し、34~36 時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：80 例 プラセボ群：80 例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本薬群：3.6±2.5 個 プラセボ群：2.7±1.4 個 <臨床妊娠率> 本薬群：25%（16/64 例） プラセボ群：18.3%（11/60 例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
3	J Int Med Res 2018; 46: 2327-37	低卵巣反応患者を対象に、本薬と低用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法、高用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法、及び GnRH アゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期3日目から本薬5 mg/日を5日間投与し、月経周期4日目から hMG 75 IU/日を投与した。hMG は、適宜卵胞発育を観察しながら 75 IU/日ずつ増減させた。直径14 mm に達した卵胞が認められた場合、hCG を投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><GnRH アンタゴニスト法群> 月経周期3日目に hMG 150 IU/日を投与し、適宜卵胞発育を観察しながら 75 IU/日ずつ増減させた。直径14 mm に達した卵胞が認められた場合、hCG を投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><GnRH アゴニスト法群> 月経周期3日目に GnRH アゴニスト製剤を投与し、下垂体の GnRH 受容体を脱感作させた。GnRH アゴニスト製剤の投与28日後に hMG を体重が60 kg以下の患者には225 IU/日、体重が60 kg超の患者には300 IU/日投与し、適宜卵胞発育を観察しながら 75 IU/日ずつ増減させた。</p> <p>いずれの群においても、直径18 mm に達した卵胞が1個以上認められた場合に hCG を投与し、36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：52例 GnRH アンタゴニスト法群：60例 GnRH アゴニスト法群：54例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本薬群：2.65±2.37個 GnRH アンタゴニスト法群：4.90±3.55個 GnRH アゴニスト法群：5.25±2.64個 <臨床妊娠率> 本薬群：34.29%（12/35例） GnRH アンタゴニスト法群：36.00%（18/50例） GnRH アゴニスト法群：33.33%（16/48例） <生産率> 本薬群：15.38%（8/52例） GnRH アンタゴニスト法群：13.33%（8/60例） GnRH アゴニスト法群：20.37%（11/54例） <流産率> 本薬群：16.67%（2/12例） GnRH アンタゴニスト法群：44.44%（8/18例） GnRH アゴニスト法群：12.50%（2/16例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
4	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 203: 30-4	低卵巣反応患者を対象に、本薬と低用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法又は高用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法の有効性を検討した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期2又は3日目から hMG 75 IU 及び r-hFSH 75 IU を投与して COS を開始し、COS 開始日から本薬5 mg/日を5日間投与した。</p> <p><hMG/r-hFSH 150/150 IU 群> 月経周期2又は3日目から hMG 150 IU 及び r-hFSH 150 IU を投与した。</p> <p><hMG/r-hFSH 225/225 IU 群> 月経周期2又は3日目から hMG 225 IU 及び r-hFSH 225 IU を投与した。</p> <p>いずれの群においても、COS 開始6日目以降、GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。直径17 mm に達した卵胞が3個以上認められた場合に hCG を投与し、34～36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：33例 hMG/r-hFSH 150/150 IU 群：31例 hMG/r-hFSH 225/225 IU 群：31例</p> <p>【有効性】 <採卵数> 本薬群：3.45±1.92個 hMG/r-hFSH 150/150 IU 群：3.65±1.50個 hMG/r-hFSH 225/225 IU 群：3.35±1.58個 <臨床妊娠率> 本薬群：20%（5/25例） hMG/r-hFSH 150/150 IU 群：22%（5/23例） hMG/r-hFSH 225/225 IU 群：18%（4/22例） <化学的妊娠率> 本薬群：28%（7/25例） hMG/r-hFSH 150/150 IU 群：22%（5/23例） hMG/r-hFSH 225/225 IU 群：23%（5/22例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
5	Fertil Steril 2016; 106 Supplement: e194-5	<p>卵巣反応正常患者を対象に、本薬と低用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法又は高用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験</p>	<p><本薬群> 月経周期 3 日目から本薬 10 mg/日を 5 日間投与し、月経周期 5 日目から FSH 75 IU/日を投与した。 直径 14 mm に達した卵胞が認められてから hCG を投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><対照群> 前周期 21 日目から GnRH アゴニスト製剤を投与し、月経周期 2 日目から hCG を投与するまで FSH 150~225 IU/日を投与した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：40 例 対照群：40 例</p> <p>【有効性】 <成熟卵母細胞の割合> 本薬群：80% (181/226 例) 対照群：79.4% (517/651 例)</p> <p><妊娠率> 本薬群：12.5% 対照群：42.5%</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
6	Facts Views Vis Obgyn 2015; 7: 119-26	<p>不妊症患者を対象に、本薬又はクロミフェンの有効性を検討した、非無作為化比較試験</p>	<p>月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日又はクロミフェン 25 mg/日を 5 日間投与し、月経周期 5 日目から hCG を投与するまで hMG 75~150 IU/日を投与した。</p> <p>いずれの投与においても、直径 17 mm に達した卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG を投与し、34 時間後に採卵した。</p>	<p>【投与周期】 本薬：82 周期 クロミフェン：46 周期</p> <p>【有効性】 <16 mm 以上の卵胞数 (平均値±標準偏差)> > 本薬：1.9±1.1 個 クロミフェン：1.7±1.1 個 <12 mm 以上の卵胞数 (平均値±標準偏差)> > 本薬：3.1±1.7 個 クロミフェン：3.5±1.8 個</p> <p><臨床妊娠率> 本薬：25.8% (16/62 周期) クロミフェン：23.8% (10/42 周期)</p> <p><生産率> 本薬：17.7% (11/62 周期) クロミフェン：21.4% (9/42 周期)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
7	Glob J Health Sci 2015; 8: 166-71	<p>低卵巣反応患者を対象に、本薬を用いた GnRH アンタゴニスト法又は GnRH アゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験</p>	<p><本薬群> 月経周期 3 日目から本薬 5 mg/日を 5 日間投与し、月経周期 3 日目から r-hFSH 450 IU/日を投与した。</p> <p><対照群> GnRH アゴニスト製剤の投与開始 2 日後から r-hFSH 6 アンブル/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径 17 mm に達した卵胞が 3 個以上認められた場合に hCG を投与し、本薬群では 34~38 時間後に、対照群では 36~38 時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：62 例 対照群：61 例</p> <p>【有効性】 <採卵数 (平均値)> 本薬群：3.00 個 対照群：5.83 個</p> <p><臨床妊娠率> 本薬群：4.8% (3/62 例) 対照群：16.4% (10/61 例)</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
8	Gynecol Endocrinol 2013; 29: 105-8	低卵巣反応患者を対象に、本薬を用いた GnRH アンタゴニスト法又は GnRH アゴニスト法の有効性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期2日目から本薬5 mg/日を5日間投与し、月経周期7日目から hMG 150 IU/日を投与した。直径14 mmに達した卵胞が認められてからhCGを投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与した。</p> <p><対照群> 月経周期2日目から GnRH アゴニスト製剤を投与し、月経周期3日目から hMG 300 IU/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径18 mmに達した卵胞が1又は2個認められた場合に hCG を投与し、36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：30例 対照群：30例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本薬群：5.14±2.45個 対照群：5.11±1.29個 <臨床妊娠率> 本薬群：13.3%（4/30例） 対照群：16.6%（5/30例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
9	J Hum Reprod Sci 2012; 5: 170-4	男性因子による不妊症患者を対象に、本薬と低用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法又は高用量ゴナドトロピンを用いた GnRH アンタゴニスト法の有効性及び安全性を検討した、無作為化単盲検並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期3日目から本薬5 mg/日を5日間投与し、月経周期5日目から hCG を投与するまで r-hFSH 75 IU/日を投与した。</p> <p><対照群> 月経周期2日目から hCG を投与するまで r-hFSH 150~225 IU/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径14 mmに達した卵胞が認められてからhCGを投与するまで GnRH アンタゴニスト製剤を投与し、直径18 mmに達した卵胞が1個以上認められた場合に hCG を投与し、34~36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：42例 対照群：52例</p> <p>【有効性】 <成熟卵胞数（平均値±標準偏差）> 本薬群：4.6±2.5個 対照群：4.9±2.3個 <臨床妊娠率> 本薬群：36%（15/42例） 対照群：33%（17/52例） <多胎妊娠率> 本薬群：7%（1/14例） 対照群：17%（3/17例） <流産率> 本薬群：19%（8/42例） 対照群：25%（13/52例）</p> <p>【安全性】 本薬群では副作用は認められなかったが、対照群では OHSS が7例（中等度2例、軽度5例）に認められた。</p>
10	Reprod Biomed Online 2011; 23: 380-8	低卵巣反応患者を対象に、本薬とゴナドトロピンの併用投与又はゴナドトロピンの単独投与の有効性及び安全性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期2日目から本薬2.5 mg/日を5日間投与した後、hCGを投与するまで hMG 225 IU/日を投与した。</p> <p><対照群> 月経周期3日目から hCG を投与するまで hMG 225 IU/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径12 mmに達した卵胞が認められてからhCGの投与まで GnRH アンタゴニスト製剤を投与し、直径18 mmに達した卵胞が1個以上認められた場合に hCG を投与し、36時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：26例 対照群：27例</p> <p>【有効性】 <採卵数（中央値〔範囲〕）> 本薬群：2〔0, 4〕個 対照群：4〔0, 19〕個 <継続妊娠率> 本薬群：19.2%（5/26例） 対照群：7.4%（2/27例） <生産率> 本薬群：19.2%（5/26例） 対照群：7.4%（2/27例） <胚移植を実施した患者での流産率> 本薬群：0%（0/5例） 対照群：60.0%（3/5例）</p> <p>【安全性】 いずれの群においても治療中止に至る有害事象は認められなかった。</p>

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
11	Hum Reprod 2004; 19: 2031-5	低卵巣反応患者を対象に、本薬と低用量ゴナドトロピンの併用投与又は高用量ゴナドトロピンをを用いた GnRH アゴニスト法の有効性及び安全性を評価した、無作為化評価者盲検並行群間比較試験	<p><本薬群> 月経周期 3 日目から本薬 2.5 mg/日を 5 日間投与し、月経周期 3 及び 8 日目に r-hFSH 75 IU/日をそれぞれ投与した。</p> <p><対照群> 前周期の黄体期中期から GnRH アゴニスト製剤を投与し、下垂体の GnRH 受容体を脱感作させた後に、r-hFSH 300～450 IU/日を投与した。</p> <p>いずれの群においても、直径 18 mm に達した卵胞が 1 個以上認められた場合に hCG を投与し、34～36 時間後に採卵した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：13 例 対照群：25 例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本薬群：1.6±0.8 個 対照群：2.1±0.7 個 <妊娠率> 本薬群：23%（3/13 例） 対照群：24%（6/25 例）</p> <p>【安全性】 本薬群において副作用は認められなかった。</p>

7.4 国内の臨床研究等に係る公表文献

本薬の ART における COS に関する国内の臨床研究等に係る主な公表文献の概要は表 3 のとおりである。

表 3 本薬の ART における COS に関する国内の臨床研究等に係る主な公表文献の概要

	出典	解析又は投与対象	臨床研究の目的	本薬の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
1	Hum Reprod 2017; 32: 125-32	新鮮胚移植において本薬を使用した妊娠した女性、又は排卵誘発剤を使用せず妊娠した女性	日本産科婦人科学会の ART 登録データ（登録期間：2011～2013 年）を用いた、妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクに関する後方視的な検討	本薬の用法・用量に関する記載はなし。 なお、本薬と hMG 又は r-hFSH を併用した症例、及び本薬と GnRH アンタゴニストを併用した症例は解析対象から除外した。	<p>【解析例数】 本薬：792 例 排卵誘発剤なし：3136 例</p> <p>【有効性】 <採卵数（平均値±標準偏差）> 本薬：1.7±1.0 個 排卵誘発剤なし：1.2±0.83 個 <生産率> 本薬：87.1%（690/792 例） 排卵誘発剤なし：72.2%（2264/3136 例） <流産率> 本薬：12.2%（97/792 例） 排卵誘発剤なし：26.4%（827/3136 例）</p> <p>【安全性】 <先天異常（大奇形）の発現割合> 本薬：1.9%（13/694 例） 排卵誘発剤なし：1.5%（34/2287 例） <先天異常の発現割合> 本薬：2.2%（15/694 例） 排卵誘発剤なし：1.9%（44/2287 例）</p>

	出典	解析又は投与対象	臨床研究の目的	本薬の用法・用量等	COSの有効性及び安全性に関する記載の概要
2	Hum Reprod 2017; 32: 1244-8	凍結融解胚移植において本薬を使用した女性、自然排卵周期の女性、又はHRT周期の女性	日本産科婦人科学会のART登録データ（登録期間：2012～2013年）を用いた、妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクに関する後方視的な検討	本薬の用法・用量に関する記載はなし。 なお、本薬とhMG又はr-hFSHを併用した症例は解析対象から除外した。	<p>【解析例数】 本薬：2409例 自然排卵：41470例 HRT：66843例</p> <p>【有効性】 ＜臨床妊娠率＞ 本薬：61.3%（1476/2409例） 自然排卵：36.4%（15099/41470例） HRT：33.0%（22058/66843例） ＜生産率＞ 本薬：51.3%（1236/2409例） 自然排卵：26.4%（10973/41470例） HRT：23.3%（15581/66843例） ＜流産率＞ 本薬：16.1%（238/1476例） 自然排卵：27.0%（4084/15097例） HRT：29.0%（6400/22064例）</p> <p>【安全性】 ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本薬：1.4%（17/1238例） 自然排卵：1.4%（154/11015例） HRT：1.0%（154/15658例）</p>
3	日本受精着床学会雑誌 2013; 30: 277-80	不妊症患者	レトロゾール周期で得られた胚の培養成績の検討 卵胞径に基づく比較	月経周期3日目から本薬2.5mg/日を3日間投与した。月経周期8日目に複数の卵胞発育が確認された場合、必要に応じてrFSH37.5～75IU/日を投与し、GnRHアゴニストにより排卵を誘起した。	<p>【投与例数】 567例（927周期）</p> <p>【有効性】 ＜臨床妊娠率＞ 小卵胞：37.8%（17/45例） 中卵胞：30.4%（17/56例） 大卵胞：29.5%（13/44例）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>
4	日本受精着床学会雑誌 2012; 29: 312-5	低卵巣反応患者	Low responder に対するアロマターゼ阻害剤の使用	月経周期3日目から本薬2.5mg/日を3日間投与した。複数採卵が期待できる場合は、月経周期6日目からFSH37.5～150IU/日を連日又は隔日投与した。	<p>【投与例数】 686例（686周期）</p> <p>【有効性】 ＜採卵数（平均値）＞ 2.04個</p> <p>＜初期胚移植周期あたりの妊娠率＞ 23.8%（10/42周期）</p> <p>＜胚盤胞移植周期あたりの妊娠率＞ 38.9%（46/118周期）</p> <p>【安全性】 記載なし。</p>

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、本剤のARTにおけるCOSに関する有効性について、以下のように説明した。本邦でのARTの対象は、卵管障害若しくは男性因子等による不妊の場合や原因不明不妊²⁾の場合とされている（日産

2) 種々の診断・検査を行っても不妊の原因が不明の場合

婦誌 1984; 36: 1131-3、日産婦誌 1992; 44: 129-30)。また、欧州での ART の対象は、卵管障害又はその疑い、子宮内膜症、中等度の精液検査異常等による不妊の場合、原因不明不妊²⁾、排卵誘発又は人工授精によっても妊娠に至らない場合、及び不妊原因にかかわらず高齢の患者とされており (<https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Guidelines/Position-Papers/GCT-in-ART.pdf> (最終確認日: 2021 年 12 月 8 日))、米国での ART の対象は、卵管障害、子宮内膜症、男性因子等による不妊の場合や原因不明不妊²⁾ の場合とされている (<https://www.reproductivefacts.org/globalassets/rf/news-and-publications/bookletsfact-sheets/english-fact-sheets-and-info-booklets/art-booklet2.pdf> (最終確認日: 2021 年 12 月 8 日))。したがって、ART が適用される対象は国内外で同様であると考え。また、国内外の診療ガイドラインにおいて、COS に使用する卵巣刺激薬として、ゴナドトロピン、本薬又はクロミフェンが挙げられており、ART における COS に使用される薬剤に国内外で大きな差異はないと考える。以上より、海外の情報も踏まえて、日本人での ART における COS に関する本剤の有効性及び安全性を説明することは可能と考えた。

海外の診療ガイドラインでは、本薬の有用性に係るエビデンスは限られており、かつ本薬とゴナドトロピンを併用投与した COS では、ゴナドトロピン単独投与と比較して採卵数や臨床妊娠率等に有意差は認められないとの報告があることから、本薬を用いた COS を積極的に推奨する記載はない。しかしながら、ART における COS の目的で本薬を使用した臨床試験に関する海外公表文献において、ゴナドトロピンと本薬 (2.5 又は 5 mg/日) を併用することにより、ゴナドトロピン単独投与と比較して臨床妊娠率又は継続妊娠率が高い傾向が示されていること (Int J Reprod Biomed 2019; 17: 653-60、Reprod Biomed Online 2011; 23: 380-8)、並びに本薬と低用量ゴナドトロピンを併用投与することにより、従来のゴナドトロピン療法と同程度の採卵数、妊娠率及び生産率が得られることが示されていること (Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 1331-9、Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 203: 30-4 等) から、本剤の ART における COS に関する有効性は示されていると考える。

また、日本産科婦人科学会の ART 登録データを用いて、新鮮胚移植により臨床的妊娠に至った不妊症患者又は凍結融解胚移植を受けた不妊症患者を対象に実施した後方視的研究において、本薬単独投与により COS を実施した患者集団では卵巣刺激薬を使用しなかった患者集団と比較して生産率等が高く、流産率が低いこと (Hum Reprod 2017; 32: 125-32、Hum Reprod 2017; 32: 144-8)、並びに PCOS 患者において本薬単独投与により COS を実施した場合では卵巣刺激薬を使用しなかった場合と比較してより多くの採卵が可能であり、胚移植あたりの臨床妊娠率及び生産率も高いこと (日本産科婦人科学雑誌 2014; 66: 861) が報告されている。さらに、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果からも、本薬単独投与により複数卵胞の発育が可能であり、妊娠を達成した症例が一定数報告されている (7.1 参照)。

以上より、海外公表文献から本剤の ART における COS に関する有効性は示されていること、及び国内公表文献や生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から本剤を用いた ART における COS が日本人でも有効であり、本邦において本剤が ART における COS に広く使用されている実態があることが確認できることを踏まえると、日本人での ART における COS に関する本剤の有効性は医学薬学上公知と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の主要な関連学会における診療ガイドラインを踏まえると、ART が適用される対象は国内外で同様であり、ART における COS に用いる薬剤にも大きな国内外差はないとの申請者の説明は妥当である。

日本産科婦人科学会の ART 登録データを用いた後方視的研究や生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果からは、本薬単独投与で複数卵胞が採取可能であることが確認でき、本薬は卵胞発育に関する有効性を有するものと判断できる。加えて、海外の診療ガイドラインでは本薬を用いた COS を積極的に推奨する記載はないものの、当該ガイドライン作成後に報告された海外臨床試験に関する公表文献において、本薬とゴナドトロピンとの併用では、ゴナドトロピン単独投与と比較して採卵数が有意に多く臨床妊娠率が改善する傾向を示すこと (Int J Reprod Biomed 2019; 17: 653-60)、並びに本薬と低用量ゴナドトロピンとの併用により従来のゴナドトロピン療法と同程度の採卵数、妊娠率及び生産率が得られること (Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 1331-9) が報告されていることに加えて、国内公表文献 (日本受精着床学会雑誌 2013; 30: 277-80、日本受精着床学会雑誌 2012; 29: 312-5) から、日本人において本薬とゴナドトロピンとの併用による COS が海外公表文献で示された結果と同様に有効であることが示唆されていると判断する。

また、国内の診療ガイドライン及び国内外の教科書において、本薬は ART における COS に使用する薬物療法の一つと位置付けられており (7.2 参照)、国内公表文献や生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、本邦において本薬が ART における COS に広く使用されている実態が確認できる (7.1 及び 7.4 参照)。

以上より、海外の診療ガイドラインにおいて本薬を用いた COS を積極的に推奨する記載はないものの、当該ガイドライン作成後に ART における COS に関する本薬の有効性を示した臨床試験結果が報告されており、それらを含め現時点で得られている知見に基づけば、本剤を ART における COS に用いた際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

加えて、COS に対する反応は患者ごとに多様であることを踏まえると、個々の患者の卵巣反応に合わせて COS を実施することが有用であり、本剤は本邦で ART における COS で既承認の薬剤とは異なる作用機序を有することから、本剤を本邦の医療現場に提供し、COS に用いる薬剤の選択肢を増やすことに意義はあるものと判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の ART における COS に関する安全性について、以下のように説明した。国内公表文献においては、本薬の投与後の有害事象に関する詳細な報告はなかったが、ART を対象とした無作為化比較試験に関する海外公表文献のうち、本薬投与後の安全性について記載されていた 3 報において、本薬とゴナドトロピンを併用したときの忍容性は良好であり、安全性上問題となる副作用は認められていないと考える (表 2)。また、PCOS 患者及び原因不明不妊²⁾ の患者に対する一般不妊治療の目的で本薬を使用した海外の大規模臨床試験において認められた本薬投与後の有害事象は概ね既知の事象であり、重篤な有害事象の発現割合は低かった (表 4)。

2021 年 10 月 31 日までに収集された国内外での本剤の製造販売後の副作用報告として、ART での使用 12 例、不妊治療に関連した使用 366 例が報告されたが、他の要因との関連が考えられる又は情報不足により本剤投与との関連性を評価することが困難であった事象を除けば、いずれも既に添付文書で注意喚起されている事象であることから、ART での使用を含め不妊治療に関連した本剤の使用にあたって、既承認効能・効果での使用時と比較して特筆すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。また、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、OHSS が本薬 5 mg/日投与例 1 例に認められたことを除き、有害事象の発現に関する報告はなかった (7.1 参照)。

表4 一般不妊治療に本薬を使用したときの安全性に関する公表文献の概要

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	安全性に関する記載の概要																																								
1	N Engl J Med 2015; 373: 1230-40	原因不明不妊 ²⁾ の患者を対象に、本薬、クロミフェン又はゴナドトロピンの有効性及び安全性を検討した、無作為化並行群間比較試験	<p>いずれの群も最大で4周期投与した。</p> <p><本薬群> 月経周期3～5日目から5日間、本薬5.0mg/日を投与した。次周期以降の本薬の用量は2.5～7.5mg/日の範囲で調節可能とした。</p> <p><クロミフェン群> 月経周期3～5日目から5日間、クロミフェン100mg/日を投与した。次周期以降のクロミフェンの用量は50～150mg/日の範囲で調節可能とした。</p> <p><ゴナドトロピン群> 月経周期3～5日目からhCGを投与するまで、ゴナドトロピン150IU/日を投与した。初回投与の周期の7日目に37.5～75IU/日の範囲で用量を増減可能とした。また、次周期以降、ゴナドトロピンの用量は75～225IU/日の範囲で調節可能とした。</p> <p>いずれの群においても、直径20mm以上の主席卵胞が認められた場合、18mm以上の卵胞が2つ認められた場合、又は排卵が予見される場合にhCGを投与し、IUIを実施した。</p>	<p>【投与例数】 本薬群：299例 クロミフェン群：300例 ゴナドトロピン群：301例</p> <p>【安全性】 <有害事象の発現割合（試験期間全体）> 本薬群：73.5%（214/291例） クロミフェン群：71.1%（212/298例） ゴナドトロピン群：70.0%（208/297例）</p> <p><重篤な有害事象の発現割合（試験期間全体）> 本薬群：2.7%（8/291例） クロミフェン群：2.7%（8/298例） ゴナドトロピン群：7.1%（21/297例）</p> <p><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></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群 (291例)</th> <th>CC群 (298例)</th> <th>ゴナドトロピン群 (297例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>41.9 (122)</td> <td>34.9 (104)</td> <td>30.0 (89)</td> </tr> <tr> <td>腹部痛 又は骨盤痛</td> <td>36.1 (105)</td> <td>30.5 (91)</td> <td>38.4 (114)</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>18.6 (54)</td> <td>16.8 (50)</td> <td>27.3 (81)</td> </tr> <tr> <td>ほてり</td> <td>16.8 (49)</td> <td>30.9 (92)</td> <td>8.4 (25)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>16.8 (49)</td> <td>14.1 (42)</td> <td>16.8 (50)</td> </tr> <tr> <td>月経困難症</td> <td>16.5 (48)</td> <td>10.4 (31)</td> <td>13.1 (39)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>15.8 (46)</td> <td>14.1 (42)</td> <td>18.9 (56)</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>11.0 (32)</td> <td>8.4 (25)</td> <td>9.8 (29)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>10 (29)</td> <td>10.7 (32)</td> <td>9.4 (28)</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数）、CC群：クロミフェン群</p> <p>本薬群において妊娠前に重篤な有害事象は認められなかった。</p>		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 (29)	10.7 (32)	9.4 (28)
	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 (29)	10.7 (32)	9.4 (28)																																									

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	安全性に関する記載の概要																																										
2	N Engl J Med 2014; 371: 119-29	PCOS 患者を対象に、本薬又はクロミフェンの有効性及び安全性を検討した、二重盲検無作為化並行群間比較試験	月経周期3日目から本薬2.5 mg/日又はクロミフェン 50 mg/日を5日間投与した。黄体期に血清プロゲステロン濃度が 3 ng/mL未満又は排卵が認められない患者については、次週期以降、本薬及びクロミフェンともに1日用量として最大3倍（本薬7.5 mg/日、クロミフェン150 mg/日）まで増量することが可能とした。 いずれの群においてもタイミング療法を実施し、最大5回目の月経周期まで治療を可能とした。	<p>【投与例数】 本薬群：374 例 クロミフェン群：376 例</p> <p>【安全性】 ＜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＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本薬群 (359 例)</th> <th>クロミフェン群 (355 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭痛</td> <td>46.5 (167)</td> <td>47.9 (170)</td> </tr> <tr> <td>腹部痛又は骨盤痛</td> <td>40.7 (146)</td> <td>38.9 (138)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>30.6 (110)</td> <td>25.6 (91)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>21.7 (78)</td> <td>14.9 (53)</td> </tr> <tr> <td>胸痛</td> <td>21.2 (76)</td> <td>21.4 (76)</td> </tr> <tr> <td>ほてり</td> <td>20.3 (73)</td> <td>33 (117)</td> </tr> <tr> <td>背部痛</td> <td>17.8 (64)</td> <td>15.5 (55)</td> </tr> <tr> <td>月経困難症</td> <td>16.7 (60)</td> <td>18 (64)</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>13.6 (49)</td> <td>11.8 (42)</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>12.5 (45)</td> <td>17.5 (62)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>12.3 (44)</td> <td>7.6 (27)</td> </tr> <tr> <td>激越</td> <td>12 (43)</td> <td>10.4 (37)</td> </tr> <tr> <td>上気道感染</td> <td>10.6 (38)</td> <td>8.7 (31)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数)</p> <p>妊娠前において重篤な有害事象として、本薬群では黄体嚢胞破裂 (0.3% (1/359 例))、クロミフェン群では胆嚢摘出術、卵巣茎捻転及び皮膚癌 (各 0.3% (1/355 例)) が認められた。</p> <p>本薬群及びクロミフェン群において児の先天異常が 3.9% (4/102 例) 及び 1.5% (1/66 例) に認められた。</p>		本薬群 (359 例)	クロミフェン群 (355 例)	頭痛	46.5 (167)	47.9 (170)	腹部痛又は骨盤痛	40.7 (146)	38.9 (138)	悪心	30.6 (110)	25.6 (91)	疲労	21.7 (78)	14.9 (53)	胸痛	21.2 (76)	21.4 (76)	ほてり	20.3 (73)	33 (117)	背部痛	17.8 (64)	15.5 (55)	月経困難症	16.7 (60)	18 (64)	腹部膨満	13.6 (49)	11.8 (42)	消化不良	12.5 (45)	17.5 (62)	浮動性めまい	12.3 (44)	7.6 (27)	激越	12 (43)	10.4 (37)	上気道感染	10.6 (38)	8.7 (31)
	本薬群 (359 例)	クロミフェン群 (355 例)																																												
頭痛	46.5 (167)	47.9 (170)																																												
腹部痛又は骨盤痛	40.7 (146)	38.9 (138)																																												
悪心	30.6 (110)	25.6 (91)																																												
疲労	21.7 (78)	14.9 (53)																																												
胸痛	21.2 (76)	21.4 (76)																																												
ほてり	20.3 (73)	33 (117)																																												
背部痛	17.8 (64)	15.5 (55)																																												
月経困難症	16.7 (60)	18 (64)																																												
腹部膨満	13.6 (49)	11.8 (42)																																												
消化不良	12.5 (45)	17.5 (62)																																												
浮動性めまい	12.3 (44)	7.6 (27)																																												
激越	12 (43)	10.4 (37)																																												
上気道感染	10.6 (38)	8.7 (31)																																												

本薬の非臨床毒性試験において胎児死亡及び催奇形性が観察されており（「フェマーラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌としている。また、2005年の米国生殖医学会の学術集会において、本薬を用いて妊娠した不妊症（PCOSによる不妊及び原因不明不妊²⁾）患者から出生した児と自然妊娠した女性から出生した児における先天異常の発現割合を後方視的に比較検討した結果、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な差は認められなかった一方、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ことが報告された（Fertil Steril 2005; 84: S95）。しかしながら、その後実施された複数の後方視的な検討に関する文献報告（表 5）において、本薬の催奇形性リスクはクロミフェン使用時や自然妊娠における催奇形性リスクを超えるものではないことが示唆されている。また、不妊治療時の本薬の先天異常のリスクを評価したメタアナリシスでは、本薬使用時の先天異常のリスクが他の不妊治療薬（クロミフェン又はゴナドトロピン）使用時又は自然妊娠と比較して高くはないという結果が示されている（Hum Reprod Update 2021; 27: 474-85）。なお、2020年11月30日までに収集された国内外での本剤の製造販売後の副作用報告として、先天異常に関連した事象 42 例（国内症例は 5 例）³⁾ が収集されたが、いずれの症例も他の要因（先天異常の家族歴、母体年齢、基礎疾患の治療薬、

3) 報告された事象は、心室中隔欠損症、心中隔欠損、口唇口蓋裂、喉頭軟化症、四肢奇形、二分脊椎、合指症、彎足、21トリソミー、副耳、白子症、口蓋裂、先天性アクロコルドン、先天性膀胱異常、先天性脳嚢胞、先天性水腎症、先天性陰唇癒着、先天性脊椎融合、先天性臍ヘルニア、先天性難聴、イーグル・バレット症候群、先天性眼瞼下垂、性判別不能外性器、陰嚢水腫、尿道下裂、小耳症、ミトコンドリア DNA 重複、食道閉鎖、斜頭症、多指症、ポッター症候群、腎無形成、18トリソミーであった。

喫煙歴、飲酒歴)との関連が考えられる又は情報不足により本剤投与との関連性を評価することが困難であったことから、本剤と先天異常との明らかな関連を示唆する症例はなかった。したがって、妊娠初期の意図しない本剤の投与を避けるために本剤投与前に妊娠検査を実施する必要があることを注意喚起する必要はあると考えるが、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薬を適切に投与することで、本剤投与による先天異常のリスクについては管理可能と考える。

表5 本薬による児の先天異常に関する国内外の観察研究

	出典	解析対象	臨床研究の目的	本薬の用法・用量等	児の先天異常に関する結果の概要
1	J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1036-41	本薬又はクロミフェンを投与し、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 ²⁾)患者(組入れ対象の年齢18歳~40歳)	妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本薬の用法・用量に関する記載はなし。	<p>【解析例数】 本薬投与例：105例 クロミフェン投与例：141例</p> <p>【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本薬投与例：4.761% (5/105例) クロミフェン投与例：2.127% (3/141例) ＜先天異常発現例の内訳＞ ・心血管系異常 本薬投与例：1.904% (2/105例) クロミフェン投与例：0.7094% (1/141例) ・筋骨格系異常 本薬投与例：1.904% (2/105例) クロミフェン投与例：0.7094% (1/141例) ・染色体異常 本薬投与例：0% (0/105例) クロミフェン投与例：0.7094% (1/141例) ・泌尿生殖器系異常 本薬投与例：0.952% (1/105例) クロミフェン投与例：0% (0/141例)</p>
2	Reprod Toxicol 2018; 82: 88-93	本薬又はクロミフェンを投与し、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(組入れ対象の年齢26歳~41歳)から出生した児	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	月経周期2~5日目から本薬2.5~5mg又はクロミフェン100~150mgを5日間投与した。本薬又はクロミフェンの単独投与により排卵の誘発が確認されなかった場合には、hMG製剤又はrFSH製剤を併用した。	<p>【解析例数】 本薬投与例：83例 クロミフェン投与例：61例</p> <p>【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常(大奇形)の発現割合＞ 本薬投与例：2.4% (2/83例) クロミフェン投与例：3.3% (2/61例) ＜先天異常(小奇形)の発現割合＞ 本薬投与例：4.8% (4/83例) クロミフェン投与例：14.8% (9/61例)</p>
3	Hum Reprod 2017; 32: 125-32	ARTにおいて本薬を使用し妊娠した女性、又は自然周期法により妊娠した女性(日本産科婦人科学会のART登録データ)	妊娠転帰及び児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本薬の用法・用量に関する記載はなし。	<p>【解析例数】 本薬投与例：792例 自然妊娠例：3136例</p> <p>【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本薬投与例：2.2% (15/694例) 自然妊娠例：1.9% (44/2287例) ＜先天異常(大奇形)の発現割合＞ 本薬投与例：1.9% (13/694例) 自然妊娠例：1.5% (34/2287例)</p>

	出典	解析対象	臨床研究の目的	本薬の用法・用量等	児の先天異常に関する結果の概要
4	PLoS One 2014; 9: e108219	本薬若しくはクロミフェン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（組入れ対象の年齢 21～35 歳）から出生した児	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	月経周期 3 日目から本薬 5 mg 又はクロミフェン 100 mg を 5 日間投与した。	【解析例数】 本薬投与例：201 例 クロミフェン投与例：251 例 自然妊娠例：171 例 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本薬投与例：2.5%（5/201 例） クロミフェン投与例：3.9%（10/251 例） 自然妊娠例：2.9%（5/171 例） ＜発現例数の内訳（本薬投与例、クロミフェン投与例、自然妊娠例）＞ 先天性心疾患（1 例、1 例、1 例）、筋骨格系異常（1 例、0 例、2 例）、泌尿生殖器系異常（0 例、4 例、0 例）、消化器異常（1 例、1 例、1 例）、神経系異常（0 例、1 例、0 例）、口唇裂／口蓋裂（0 例、1 例、1 例）、先天性難聴（1 例、0 例、0 例）、染色体異常（0 例、2 例、0 例）、色素欠乏症（1 例、0 例、0 例）
5	J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 668-71	本薬若しくはクロミフェン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	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本薬の用法・用量に関する記載はなし。	【解析例数】 本薬投与例：94 例（児 112 例） クロミフェン投与例：242 例（児 271 例） 自然妊娠例：94 例（児 94 例） 【児の先天異常に関する結果】 ＜先天異常の発現割合＞ 本薬投与例：0%（0/112 例） クロミフェン投与例：2.6%（7/271 例） 自然妊娠例：3.2%（3/94 例）
6	Fertil Steril 2006; 85: 1761-5	本薬又はクロミフェンを用いて排卵誘発を行いタイミング療法又は IUI が実施され妊娠した女性から出生した児	児の先天異常の発現リスクの後方視的な検討	本薬の用法・用量に関する記載はなし。	【解析例数】 本薬単独投与例：252 例 本薬/FSH 併用例：262 例 クロミフェン単独投与例：293 例 クロミフェン/FSH 併用例：104 例 【児の先天異常に関する結果】 ＜すべての先天異常の発現割合＞ 本薬投与例：2.4%（14/514 例） クロミフェン投与例：4.8%（19/397 例） ＜先天異常（大奇形）の発現割合＞ 本薬投与例：1.2%（6/514 例） クロミフェン投与例：3.0%（12/397 例）

機構は、以下のように考える。本薬を卵胞発育（ART における COS 又は一般不妊治療における排卵誘発）に用いた海外臨床試験で認められた主な有害事象は頭痛、腹部痛又は骨盤痛、腹部膨満、ほてり、悪心、疲労、消化不良、背部痛等と報告されており、これらの事象はいずれも既承認の効能・効果での使用においても認められている事象であった。加えて、国内外での本剤の製造販売後の副作用報告で報告された事象は、他の要因との関連が考えられる又は情報不足により本剤投与との関連性を評価することが困難であった事象を除き、既に本邦での添付文書において注意喚起がなされている事象であった旨の申請者の説明、及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において認められた有害事象は OHSS 1 例のみであったことを踏まえると、本剤を ART における COS の目的で使用する場合に、OHSS を除き、既承認の効能・効果で使用する場合と比較して新たな安全性の懸念は認められていないと判断する。OHSS については、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査で OHSS が認められた症例の重症度は軽

度であり、OHSS は ART において発現に注意すべき有害事象として本邦の医療現場で広く知られており、国内の診療ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン—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）等でリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示され、その管理方法については医療現場に定着していることから、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、適切に使用されれば、臨床的に大きな問題とはならないものと判断する。

本薬投与による先天異常については、非臨床試験の結果を踏まえると、妊娠時に本剤に曝露することで児の先天異常が生じる可能性は否定できない。しかしながら、ART における COS を目的とした本剤の投与期間は妊娠成立前の 5 日間であること、並びに ART では排卵前に採卵が行われること、及び胚移植後の妊娠成立の有無は適切に評価され、次周期の開始も含めその後の対応が判断されることを踏まえると、本剤の投与方法が遵守され、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで通常診療と同様に適切なタイミングでの妊娠検査の実施等を行いながら本剤が使用されるのであれば、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対して意図せずに本剤が曝露される可能性は低いものと想定できる。また、本剤を ART における COS に妊娠成立前の 5 日間投与する用法で使用した際の催奇形性のリスクに関しては、次のように考える。2005 年に自然妊娠例と比較して本薬投与例で児の運動器系異常及び心血管系異常の発現割合が高いことを示唆する報告がなされたものの、その後、複数の海外臨床試験や国内外の観察研究において、卵胞発育に本薬を用いた場合の児の先天異常の発現割合は、クロミフェンを用いた場合や自然妊娠と同程度であることが報告されている。これらの報告には本薬を一般不妊治療の目的で使用した報告も含まれており、本薬を一般不妊治療の目的で使用する場合の本薬の投与時期、投与期間及び投与量は ART における COS の目的で使用する場合と同じである。国内の診療ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン—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）及び PCOS に関する海外の診療ガイドライン（International evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. Monash University; 2018）では、PCOS 患者に対する一般不妊治療の目的で本薬を使用した臨床試験や観察研究等での先天異常の発現状況から、本薬による先天異常のリスクはクロミフェンを使用した場合や自然妊娠と比較して高くはないとされ、本薬は、海外の診療ガイドラインでは PCOS 患者に対する排卵誘発の第一選択薬として推奨されており、国内の診療ガイドラインにおいても PCOS 患者に対する一般不妊治療の有効な排卵誘発法と位置付けられている。加えて、ART における COS の目的での本薬の使用についても、本薬投与による先天異常の発現リスクを検討したこれらの文献報告も踏まえ、国内の診療ガイドラインや国内外の教科書において、本薬は ART における COS に使用する薬物療法の一つと位置付けられている。したがって、ART における COS に関す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、ART における COS 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。ただし、非臨床試験において認められた本剤の催奇形性については、本剤を用いて COS を行う患者に適切に情報提供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、本剤の催奇形性を含むリスクを患者も理解した上で、本剤が適切に投与されるのであれば、ART における COS の目的で使用する場合の本剤のリスクはベネフィットを上回らないと判断する。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果の妥当性について、以下のように説明した。国内外の公表文献、及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果に基づくと、本剤を ART における COS に用いた際の有効性は示されていると考える（7.R.1 参照）。一方で、安全性について、本薬を ART における COS の目

的に使用したときの催奇形性以外の有害事象の発現状況に関して文献報告上の記載は限られており、本薬を一般不妊治療で使用した場合の有害事象の発現状況に関する情報は、PCOS 患者及び原因不明不妊²⁾の患者で多く蓄積している。それらの情報から、PCOS 患者及び原因不明不妊²⁾の患者への本薬投与で主に発現する有害事象は、既承認の効能・効果での使用でも発現が知られている頭痛、腹部痛又は骨盤痛、腹部膨満、ほてり、悪心、疲労、消化不良等であり、安全性上の大きな問題は認められていないと考えることから、PCOS 患者及び原因不明不妊²⁾の患者に対して本剤を ART における COS の目的で使用する場合の安全性について大きな問題はないと考えた (7.R.2 参照)。

以上より、本剤の投与対象は、本薬を一般不妊治療で使用した場合の安全性に関する情報から本剤投与時の安全性に大きな問題はないと考えられる PCOS 患者及び原因不明不妊²⁾の患者に限定することが適切と考えたことから、本剤の申請効能・効果は「多嚢胞性卵巣症候群又は原因不明の不妊症の生殖補助医療における調節卵巣刺激」とした。

機構は、本剤を ART における COS の目的で使用したときの有効性及び安全性の根拠として申請者が提示した海外公表文献の大半は、PCOS 又は原因不明不妊²⁾に限らず ART の実施が予定された患者を対象とした臨床試験に関するものであることを踏まえ、本剤の効能・効果の妥当性について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤を ART における COS の目的で使用したときの有効性及び安全性の根拠とした臨床試験での対象集団を踏まえ、本剤の効能・効果は「生殖補助医療における調節卵巣刺激」とするが、ART における COS の目的で使用したときの催奇形性以外の有害事象の発現状況に関して文献報告上の記載は限られていることを踏まえ、本剤のリスクとベネフィットを十分に理解した上で使用する旨を添付文書において注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。本剤を ART における COS の目的で使用したときの有効性及び安全性の根拠として申請者が提示した海外公表文献の大半は、PCOS 又は原因不明不妊²⁾に限らず ART の実施が予定された患者を対象とした臨床試験に関するものであり、それらの臨床試験成績や本薬の作用機序等を踏まえると、ART における COS での本剤の使用は、不妊の原因によらず有効であると判断する。安全性について、先天異常に関しては、非臨床試験の結果から妊娠時に本剤に曝露することで児の先天異常が生じる可能性は否定できないものの、ART における COS を目的とした本剤の投与期間は妊娠成立前の 5 日間であること、並びに臨床試験や観察研究の先天異常の発生状況及び国内外のガイドラインの記載内容を踏まえると、ART における COS で用いられる本剤の投与方法での先天異常の発現割合は自然妊娠等と比較して高くなく、本剤の投与方法が遵守されれば、意図しない妊娠時の本剤の曝露が生じることも想定され難いことから、ART における COS の有用性が直ちに否定されるものではないと判断する (7.R.2 参照)。先天異常以外の有害事象に関しては、本薬を ART における COS の目的で使用した海外臨床試験に関する公表文献のうち、安全性について記載のある文献では本薬とゴナドトロピンの併用投与により副作用は認められなかった又は治療中止に至る有害事象は認められなかったとの報告があることに加えて、以下の点を踏まえると、不妊の原因によらず、本薬を ART における COS の目的で使用した場合の安全性上の特段の懸念は示されていないと判断する。

- ART における COS の目的で使用する場合と同じ投与方法 (投与時期、投与期間及び投与量) で本薬を PCOS 患者又は原因不明不妊²⁾の患者に対する一般不妊治療の目的で使用した海外臨床試験の結果から本薬投与による安全性上の大きな問題は認められていないと判断できること。
- 一般不妊治療の目的での使用ではあるものの、上述の海外臨床試験では、PCOS 患者と原因不明不

妊²⁾の患者で本薬の安全性プロファイルは類似しており、主な有害事象はいずれもエストロゲン低下に伴い発現することが知られている事象であったことを踏まえると、PCOSによる不妊又は原因不明不妊²⁾以外の不妊症患者における本薬の安全性プロファイルはPCOS患者及び原因不明不妊²⁾の患者と大きく異ならないと推定されること。

また、国内公表文献から、本邦において本薬が不妊の原因によらずARTにおけるCOSの目的で広く使用されている実態が確認でき、特定の不妊の原因を有する患者での有効性及び安全性に関する懸念は報告されていない。さらに、国内の診療ガイドライン及び国内外の教科書においても、ARTにおけるCOSでの本薬の使用について、不妊の原因による使い分けに関連する記載はない。したがって、不妊の原因によらず、ARTの実施予定の患者に対して本剤のCOSに関する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断できる。

本剤の臨床的位置付けについては、以上の検討を踏まえると、不妊の原因によらずARTの実施予定の患者に対するCOSに使用する薬剤の一つに位置付けられ、不妊治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで、個々の患者の状態やCOSに用いる薬剤の特性等を考慮して、他の薬剤を用いたCOSと使い分けられるものと判断する。

以上より、本剤の投与対象については、ARTの実施を予定する不妊症患者のうち、PCOSによる不妊又は原因不明不妊²⁾に限定することは適切ではなく、本剤の効能・効果は「生殖補助医療における調節卵巣刺激」とすることが妥当と判断する。また、本剤をARTにおけるCOSの目的で使用することにあたって、特定の患者集団での有効性及び安全性に関する懸念はなく、本剤のARTにおけるCOSの有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断できることに加え、不妊治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで本剤によるCOSを実施するよう規定することを踏まえると、本剤の有効性及び安全性の観点から不妊の原因に基づく対象患者の選択に関して特段の注意喚起は要しないと判断する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。

1) 開始用量、最大用量及び1日の投与回数について

海外臨床試験において、本薬 2.5 mg/日 (Facts Views Vis Obgyn 2015; 7: 119-26、Hum Reprod 2004; 19: 2031-5) 又は 5.0 mg/日 (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 203: 30-4、Glob J Health Sci 2015; 8: 166-71 等) と低用量ゴナドトロピンの併用したときのARTにおけるCOSに関する有効性が示されており、海外の教科書においてもARTにおけるCOSの目的でゴナドトロピンと併用する場合には本薬 2.5~5 mg/日を投与する旨記載されている (Human Fertility Methods and Protocol. Humana Press; 2014: p190)。また、本邦においても、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査や国内公表文献 (日本受精着床学会雑誌 2012; 29: 312-5、日本受精着床学会雑誌 2013; 30: 277-80、日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66: 861、日本産科婦人科学会雑誌 2016; 68) から、ARTにおけるCOSの目的で本薬 2.5 mg/日が広く用いられ、本薬 5 mg/日の投与も行われている実態が確認でき、国内の診療ガイドラインにおいて本薬は 2.5 mg/日で投与し、効果をみながら 5 mg/日に増量できる旨記載されている。

本薬のARTにおけるCOSに関する有効性を用量別に評価した臨床試験はないが、以下の点を踏まえると、本剤 2.5 mg/日投与時と比較して本剤 5 mg/日投与時で有効性が向上することが期待される一方で、本剤 5 mg/日を超える用量を投与したとしても更なる有効性の向上が認められる可能性は低いと考える。

- 本薬をPCOS患者に対する一般不妊治療の目的で使用した海外臨床試験において、本薬 5 mg/日と本薬 7.5 mg/日で成熟卵胞数、周期あたりの排卵率及び妊娠率に差は認められなかったこと (Arch

Gynecol Obstet 2011; 284: 1029-34)。

- 生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において、本薬単独で COS を行い採卵が実施された患者 (854 例) での平均採卵数は、本薬 2.5 mg 投与例 (756 例) で 2.4 個、本薬 5 mg 投与例 (86 例) で 3.8 個、投与量の情報が得られなかった症例 (12 例) で 5.7 個であり、本薬の用量増加に伴い採卵数が増加することが示唆されたこと。
- 本薬の用量を 2.5 mg から 5 mg に増量することにより、本薬の曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) は用量に比例して増加することが推定され、用量依存的な薬力学的作用の増強 (血清中 E_2 濃度の低下、LH 及び FSH の増加) が示されると考えること (6.R 参照)。

以上より、本剤の開始用量を 2.5 mg/日とし、2.5 mg/日の投与で効果不十分な場合には、次周期から本剤の用量を 5 mg/日に増量すること、並びに本剤の最大用量は 5 mg/日とすることが妥当と考えた。

本剤の 1 日の投与回数について、国内外の公表文献や診療ガイドラインに記載はないが、服薬の利便性の観点から 1 日 1 回投与が望ましいと考える。本剤 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの曝露量は既承認用法・用量 (本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与) で本剤を投与したときの定常状態における曝露量と同程度と推定できること (6.R 参照)、及び閉経後乳癌患者を対象とした海外臨床試験において、本薬 2.5 mg を 1 日 1 回 6 週間反復投与後に本薬 5 mg を 1 日 1 回 6 週間反復投与したときの忍容性は良好であることが報告されていること (Cancer 1995; 75: 2132-8) を踏まえると、本剤 5 mg/日の用量で 5 日間投与する場合の用法を 1 日 1 回投与とすることは妥当と考えた。

2) 投与時期及び投与期間について

本剤の投与時期については、月経周期 3 日目から本薬を 5 日間投与する方法が国内外の ART に関する公表文献 (表 2 及び 3) において広く用いられている。また、国内の教科書に本剤の投与時期に関する記載はないが、海外の教科書では月経周期 2 日目から 5 日間の投与が、生殖医療ガイドラインでは月経周期 3 日目から 5 日間の投与が推奨されている (表 1)。加えて、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査においても、大多数が本剤の開始時期を月経周期 3 日目、投与期間を 5 日間との回答であったことを踏まえると、本剤の投与時期を月経周期 3 日目から 5 日間とすることが妥当と考えた。

3) 投与周期数及び増量のタイミングについて

本剤の増量タイミングや増量基準を検討した公表文献はないが、本薬を PCOS 患者に対する一般不妊治療の目的で使用した海外の大規模臨床試験 (N Engl J Med 2014; 371: 119-29) において、本薬が、2.5 mg/日で投与し、無効 (黄体期中期のプロゲステロンが 3 ng/mL 未満) 又は排卵効果が不十分 (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) の場合には、2.5 mg ずつ増量し、最大 7.5 mg/日かつ最大 5 周期まで投与できるといった用法・用量で投与され、本薬の有用性が示されている。当該臨床試験において本薬を同一の用量で一定の周期数の投与を行ってからでないと増量できないといった規定は設けられていないものの、本剤の閉経後乳癌における承認用量は 2.5 mg/日であり、本剤 5 mg/日と比較して日本人に対する本剤 2.5 mg/日の投与経験は豊富であることを踏まえ、安全性の観点から、原則として本剤 2.5 mg/日を 5 周期投与した後、本剤の治療効果を確認した結果、効果が確認できない場合に 5 mg/日に増量してさらに最大 5 周期投与することが妥当と考えた。

以上より、本剤の申請用法・用量は、以下のとおりとした。

[申請用法・用量]

通常、成人には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、最大5月経周期（クール）経口投与する。原則として、5クール投与しても無効の場合は、次クール以降の投与量を1日1回5 mgを月経周期3日目から5日間に増量し、最大5クール投与すること。1クールの用量・期間は1日5 mg、5日間を限度とする。

機構は、本剤の用法・用量における増量の要否を検討するタイミングに関する規定について、提示された公表文献等からは本剤を同一用量で5周期投与した後でない増量の要否を判断できないとすることの妥当性は示されていないこと等を踏まえて、再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PCOS 患者に対する一般不妊治療の目的で本薬を使用した海外の大規模臨床試験（N Engl J Med 2014; 371: 119-29）では、同一用量で5周期投与した後に増量の要否を判断する投与方法ではなかったことから、本剤の用法・用量において、本剤の増量の要否を判断するまでの具体的な周期数は規定しないこととするが、既承認用量の2.5 mg/日での投与経験は豊富であることから、増量の要否を慎重に検討する必要がある旨を添付文書で注意喚起することが適切と考えた。また、本剤の最大投与周期数については、以下の知見が得られており、本剤2.5又は5 mg/日の5日間投与を連続して複数の周期を繰り返すことによる安全性の懸念はないと考えることから、本剤の用法・用量に具体的な最大投与周期数を規定しないこととするが、本薬をARTにおけるCOSの目的で使用した臨床試験に関する公表文献では本薬を投与した周期数に関する記載がないことも踏まえ、本剤の最大投与周期数は、本剤のリスクとベネフィットを十分理解して判断する旨を添付文書で注意喚起することが適切と考えた。

- ARTにおけるCOSの目的で使用する場合の本薬の用量別の安全性を厳密に評価するための情報は得られていないが、本薬2.5～7.5 mg/日で投与した海外公表文献や生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果（7.1参照）からは、本薬2.5又は5 mg/日を5日間投与することによる安全性の懸念は報告されていないこと。
- PCOS患者に対する一般不妊治療の目的で本薬を2.5～7.5 mg/日で最大5周期投与した海外の大規模臨床試験（N Engl J Med 2014; 371: 119-29）の結果から、本薬投与による安全性の懸念は認められておらず、本薬の投与周期の増加に伴い副作用による治療中止例が増加する傾向も示されていないこと。
- 本薬5 mgを1日1回5日間投与したとき、投与開始から28日後における本薬の血漿中濃度は投与5日目における本薬のC_{max}の約4%にまで低下していると推定できることから、連続して複数の周期を繰り返しても、次週期の本薬投与時には血漿中から概ね本薬は消失しており、本薬の血漿中濃度が大きく上昇することはないと考えること。

機構は、以下のように考える。本剤の投与時期を月経周期3日目から5日間とすることについては、国内外の公表文献においてその有用性が示されているものと判断でき、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査からも同様の方法で本薬が広く使用されていることが確認できることから妥当と考える。

本剤の1日用量については、ARTの実施を予定する患者を対象とした海外臨床試験において、本薬2.5又は5 mg/日と低用量ゴナドトロピンとの併用はいずれも従来のゴナドトロピン療法と同程度の有効性を示したとの報告に加え、国内公表文献及び生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果から、日本人において本薬2.5又は5 mg/日の投与が有効であることが示唆されていることを踏まえると、いずれの用量でも本薬のARTにおけるCOSに関する有効性は示されており、国内外の公表文献及び生殖医療

に係る医薬品の国内使用実態調査の結果を踏まえると、いずれの用量でも安全性の懸念は示されていないと判断する。また、ART における COS に関する有効性を本剤 2.5 mg/日投与と本剤 5 mg/日投与と厳密に比較したデータはないものの、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査における本剤 2.5 mg/日投与と本剤 5 mg/日投与の有効性（採卵数）の比較、及び本剤の曝露量と薬力学的作用（E₂、LH 及び FSH の血中濃度）との関係に関する検討結果を踏まえると、本剤 2.5 mg/日投与時と比較して本剤 5 mg/日投与時で有効性の向上が期待できると判断する。

本剤の 1 日投与回数については、本剤 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの曝露量は既承認用法・用量（2.5 mg を 1 日 1 回連日投与）で本剤を投与したときの定常状態での曝露量を大きく超えるものではないと判断できること（6.R 参照）及び閉経後乳癌患者を対象とした臨床試験ではあるものの、本剤 5 mg を 1 日 1 回 6 週間反復投与したときの忍容性は良好であることが報告されていること（Cancer 1995; 75: 2132-8）を踏まえると、本剤 2.5 及び 5 mg/日投与のいずれも 1 日 1 回投与とすることは妥当と判断する。

以上より、本剤の投与量及び 1 日投与回数について、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回投与し、十分な効果が得られない場合には 5 mg を 1 日 1 回投与することは妥当と判断する。

本剤の増量タイミングについては、公表文献と同様、本剤による卵巣刺激後に、経膈超音波検査等で卵胞発育を評価した結果から効果不十分と判断され、かつ忍容性が良好な場合には、次周期以降の用量を具体的な安全性の懸念がなく有効性の向上が期待できる用量に増量することを制限する妥当性はないと判断する。加えて、ART を行ったとしても年齢が高くなるほど妊娠率は低下すること、及び晩婚化等の社会的背景もあり、ART が施行される患者の年齢が年々高くなっている傾向があること（https://www.jsog.or.jp/activity/art/2009data_pdf.pdf、https://www.jsog.or.jp/activity/art/2019data_202107.pdf（最終確認日：2021 年 12 月 8 日））も考慮すると、増量の可否を判断するまでに同一用量で 5 周期投与する規定とすることなく、次周期から増量可能とすることは妥当な方法の一つと判断する。

本剤の最大投与周期数について、申請者は、本剤を ART における COS の目的で使用した臨床試験に関する公表文献では本剤を投与した周期数に関する記載がなく、主に安全性の観点から最大投与周期に関する注意喚起の必要性を説明しているが、提示された海外臨床試験の情報から PCOS 患者に対する一般不妊治療の目的で本剤を使用する場合に本剤の投与周期数が多くなることに伴い副作用による中止例は増加しておらず、本剤 5 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したとき、次周期開始時には本剤は血漿中から概ね消失し、投与周期間で本剤の血漿中濃度は大きく異ならないと推定されていることから、本剤 5 mg/日の 5 日間投与を連続して複数の周期を繰り返すことによる具体的な安全性の懸念はないと判断でき、国内の診療ガイドラインや国内外の教科書においても本剤を ART における COS の目的で使用する場合の投与周期数の制限や本剤の投与周期数の決定に資する因子に関連する記載はない。また、本剤を ART における COS の目的で使用する場合に既承認の効能・効果である閉経後乳癌に使用する場合と比較して新たな安全性の懸念は認められておらず、閉経後乳癌患者に本剤 5 mg を 1 日 1 回 6 週間反復投与したときの忍容性は良好であることも踏まえると、本剤を ART における COS に使用する場合の投与周期数を安全性の観点から用法・用量で制限する必要はないと判断する。投与周期数に関する注意喚起については、不妊治療に十分な知識及び経験を有する医師のもとで本剤による COS を実施するよう規定することを踏まえると、患者の年齢といった状態等も考慮して COS の方法を含め戦略的に不妊治療が提供されるものと判断でき、本剤による COS を繰り返すことによる具体的な有効性及び安全性の懸念が申請者から説明されていないことも考慮すれば、本剤の投与周期数に関して特段の注意喚起は要しないものと判断する。

以上を踏まえ、ART における COS に用いる場合の本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが妥当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には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は、次周期以降の 1 回投与量を 5 mg に増量できる。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された資料から、ART における COS に関する本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能であり、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要であると判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付け研第 4 号及び医薬審第 104 号）及び「不妊治療において使用されている医療用医薬品の適応外使用に係る取扱いについて」（令和 3 年 7 月 30 日付け医政研発 0730 第 1 号、薬生薬審発 0730 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目を ART における COS に用いた際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年1月7日

申請品目

[販売名] フェマラ錠 2.5 mg
[一般名] レトロゾール
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和3年8月31日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の有効性及び臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.1 安全性について

専門委員より、本薬による催奇形性のリスクを踏まえると、本剤投与前に妊娠していないことを確認する必要はあるが、臨床経過等から妊娠検査(尿中hCG測定)を実施するまでもなく妊娠をしていないことが明らかな場合もあることに加え、不妊治療に十分な経験と知識を有する医師であれば、必要に応じて妊娠検査を実施し、本剤の投与前に妊娠していないことを確実に確認するものと考えことから、本剤投与前の妊娠検査(尿中hCG測定)の実施を必須とする必要はないとの意見が示された。

機構は、以上の意見を踏まえ、本剤をARTにおけるCOSの目的で使用するにあたって、本剤投与前に妊娠していないことを確認することは必須だが、その方法として、一様に妊娠検査を実施することまでは要しないと判断し、添付文書における注意喚起を適切に変更することを申請者に求め、申請者は適切に対応した。

以上の対応、及び審査報告(1)に記載した本剤の安全性に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 用法・用量について

専門委員より、個々の症例の血中抗ミュラー管ホルモン(AMH)値や胞状卵胞数(AFC)及び他剤による卵巣刺激に対する反応性等を基にした医師の判断により、本剤5mg/日で投与を開始することが許容できる状況もあると考えるが、審査報告(1)に示された機構の用法・用量(案)のとおり、通常用量としては本剤2.5mg/日での投与開始を設定することは妥当と考える旨の意見、並びに本剤の投与時期、

投与期間、投与周期数及び増量のタイミングに関する機構の判断は妥当である旨の意見が示され、審査報告（1）に示した機構の用法・用量（案）は、専門委員より支持された。

1.3 その他

専門委員より、十分なエビデンスがあるとまではいえないものの、OHSS の発症又は重症化の抑制（採卵日から5日間連日投与）、及びエストロゲン感受性悪性腫瘍を合併する患者におけるCOS時のエストロゲン低下（COS開始日から卵胞成熟の実施日まで連日投与し、採卵後に血清E₂濃度が高い症例等では投与を再開して1～2週間程度継続投与）を目的とした本剤の使用が望まれる場合もあると考えられ、それら使用目的についても不妊治療において重要な本剤の使用法である旨の意見が示された。機構は、それら使用目的での本剤の開発が不妊治療の充実に有益な可能性があるかと判断し、当該開発の計画等を申請者に尋ね、申請者は、現時点でいずれの使用目的でも開発の予定はないものの、引き続き、医療現場からのニーズやそれら使用目的での本剤のエビデンス等を基に開発について検討する旨回答した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	4	130カ国	123カ国

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

○閉経後乳癌

○生殖補助医療における調節卵巣刺激

(下線部追加)

[用法・用量]

〈閉経後乳癌〉

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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、成人にはレトロゾールとして1日1回2.5mg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は、次周期以降の1回投与量を5mgに増量できる。

(下線部追加)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
E ₂	Estradiol	エストラジオール
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	Gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hFSH	Human follicle stimulating hormone	ヒト卵胞刺激ホルモン
hMG	Human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
IU	International unit	国際単位
IUI	Intrauterine insemination	子宮内人工授精
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
r-hFSH (r-FSH、 rFSH)	Recombinant hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
WHO	World Health Organization	世界保健機構
クロミフェン	—	クロミフェンクエン酸塩
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	フェマーラ錠
本薬	—	レトロゾール