

審査報告書

令和4年8月12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] ①フェマーラ錠 2.5 mg
②レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」
③レトロゾール錠 2.5 mg 「F」
- [一般名] レトロゾール
- [申請者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②日本化薬株式会社
③富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] ①③令和4年3月25日
②令和4年3月24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] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
②③医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特記事項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月2日付け薬生薬審発 0202 第11号)及び「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月25日付け薬生薬審発 0225 第1号)に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発 0915 第3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、令和4年1月28日及び令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「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：レトロゾール 多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発」及び「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：レトロゾール 原因不明不妊における排卵誘発」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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]

①

- 閉経後乳癌
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

②

- 閉経後乳癌
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

③

- 閉経後乳癌、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

[用法及び用量]

①

〈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、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

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)

②③

〈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における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

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

令和4年8月12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] ①フェマーラ錠 2.5 mg
②レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」
③レトロゾール錠 2.5 mg 「F」
- [一般名] レトロゾール
- [申請者] ①ノバルティスファーマ株式会社
②日本化薬株式会社
③富士製薬工業株式会社
- [申請年月日] ①③令和4年3月25日
②令和4年3月24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]

①

- 閉経後乳癌
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

②

- 閉経後乳癌
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

③

- 閉経後乳癌、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

①

- 〈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、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

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)

②

〈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における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発〉

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日投与量を5 mgに増量できる。

(下線部追加)

③

[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における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発]

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日投与量を5 mgに増量することができる。

(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. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略.....	4
3. 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.....	6
4. 総合評価.....	6

[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り、本邦では、2006年1月に「閉経後乳癌」の効能・効果で承認され、2022年2月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能・効果が追加されている。海外では、2022年8月現在、閉経後乳癌に係る効能・効果で123の国又は地域で承認されている。

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により、血中及び卵巣中のエストロゲン濃度を低下させ、下垂体からのFSHの分泌を促進することに加え、卵巣中のテストステロンの蓄積によりFSH受容体の発現が増加することによって、卵胞発育を促進する（J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 760-71、J Assist Reprod Genet 2020; 37: 2093-104）。

PCOSにおける排卵誘発を目的とした本薬の投与について、欧米等6カ国¹⁾を含むいずれの国又は地域でも承認されていないものの、海外臨床試験において、PCOS患者に本薬を投与したときに、本邦で排卵障害患者における排卵誘発に係る効能・効果で承認されているCC投与時と同程度の排卵率、妊娠率及び生産率等が得られており（N Engl J Med 2014; 371: 119-29、Hum Reprod 2017; 32: 1631-8等）、国際的な診療ガイドライン（International evidence-based guidelines for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. p106、Hum Reprod Update 2016; 22: 687-708）や海外の成書（Human Fertility Methods and Protocols. Humana Press; 2014. p175）では、本薬はCCと並んでPCOS患者における排卵誘発に使用する薬剤の一つと位置付けられている。また、PCOSにおける排卵誘発に関する本薬の有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の成績はないものの、PCOSにおける排卵誘発に関する本薬の使用実態として、PCOS患者への本薬の投与により、排卵、妊娠及び出産が可能となったことが報告されており（日受精着床会誌 2005; 22: 177-80、沖縄産婦会誌 2019; 41: 59-64等）、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. p148-50, 153-5）や国内の成書（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p204-7）から、本邦の医療現場において本薬がPCOSにおける排卵誘発に使用されている実態が確認できる。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン（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）において、本薬の投与は、PCOSにおける排卵誘発に有効とされ、推奨されている。

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については、欧米等6カ国¹⁾を含むいずれの国又は地域でも承認されていないものの、海外臨床試験において、原因不明不妊患者に本薬を投与したときに、CC投与時と同程度の排卵率、妊娠率及び生産率等が得られており（Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 187-91、N Engl J Med 2015; 373: 1230-40等）、米国生殖医学会（ASRM）、カナダ生殖・アンドロロジー医学会（CFAS）の海外の診療ガイドライン（Fertil Steril 2020; 113: 305-22、Reprod Biomed Online 2019; 39: 633-40）では、原因不明不妊において人工授精との併用で本薬を用いることが推奨されている。また、原因不明不妊における排卵誘発に関する本薬の有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の成績はないものの、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. p135-6）及び公的な研究事業で得られた調査結果（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27日））から、本邦の医療現場において本薬が原因不明不妊における排卵誘発に使用されている実態が確認できる。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン（生殖医療ガイドライン. 一般社団法人

1) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

人 日本生殖医学会; 2021. p44-9) において、本薬の投与は、原因不明不妊における排卵誘発に有効とされ、推奨されている。

国内外での本薬の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本薬の PCOS における排卵誘発及び原因不明不妊における排卵誘発に関する要望が提出された。PCOS における排卵誘発については令和 3 年 9 月 13 日開催の第 47 回検討会議において、原因不明不妊における排卵誘発については令和 3 年 10 月 13 日開催の第 48 回検討会議において、それぞれ医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（令和 3 年 9 月 15 日付け医政研発 0915 第 14 号・薬生薬審発 0915 第 14 号）及び「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（令和 3 年 10 月 15 日付け医政研発 1015 第 6 号・薬生薬審発 1015 第 10 号）によりノバルティスファーマ株式会社に対して開発要請がなされた。その後、令和 3 年 12 月 20 日開催の第 49 回検討会議及び令和 4 年 1 月 26 日開催の第 50 回検討会議において、それぞれ公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、それぞれ令和 4 年 1 月 28 日及び令和 4 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 11 号）及び「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 1 号）、並びに「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付け薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、更に追加・修正すべき点はないか検討した。

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、不妊治療で注意を要する事象として周知の OHSS の発現状況を含め、PCOS 患者又は原因不明不妊患者に対して、本薬を排卵誘発の目的で投与した際の安全性情報を踏まえ、本申請効能・効果及び申請用法・用量での使用にあたり、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

ノバルティスファーマ株式会社は、以下のように説明した。フェマーラ錠 2.5 mg の販売開始（2006 年 1 月）以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）のうち、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での報告は 10 例 17 件であり、MedDRA SOC「先天性、家族性および遺伝性障害」に該

当する副作用（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）、MedDRA SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」に該当する副作用（異所性妊娠、低出生体重児及び胎児死亡各 1 件）、その他の副作用（血栓症、血腫、膿瘍、黄疸、带状疱疹及び狭心症各 1 件）が認められているが、詳細不明で本薬との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、いずれも既に添付文書で注意喚起がなされている事象であり、追加の注意喚起の必要はない。

OHSS について、本薬の国際誕生日（1996 年 7 月 24 日）以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した国内外の副作用報告（重篤例）において、OHSS に関連する事象の報告は国内 1 例 1 件（OHSS）、海外 11 例 12 件（OHSS 11 件、脳血栓症 1 件）であった。排卵誘発（卵巣刺激）薬が併用されていること、OHSS のリスク因子である PCOS を背景に有すること等から、これらの報告での本薬と OHSS の関連性は明らかでないが、排卵誘発（卵巣刺激）薬を使用したときの OHSS の発現状況を考慮し、PCOS 又は原因不明不妊における排卵誘発の目的で本薬を使用するにあたり、OHSS に係る注意喚起は、フェマール錠 2.5 mg の既承認効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激」での注意喚起と同様とすることが適切と考える。

その他、フェマール錠 2.5 mg の販売開始（2006 年 1 月）以降 2022 年 5 月 31 日までに行った外国措置報告のうち、先天異常又は不妊治療に係るものは 7 件あったが、いずれも既に添付文書で注意喚起している内容であり、追加の対応は不要と考える。

日本化薬株式会社は、以下のように説明した。レトロゾール錠 2.5 mg「NK」の国内販売開始（2015 年 6 月）以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）の中に、不妊治療の目的で本薬を投与した症例での報告はなく、2015 年 6 月以降 2022 年 5 月までに行った外国措置報告のうち、不妊治療に係るものはなかった。

OHSS について、上述のとおり、自社で収集した不妊治療の目的で本薬を投与した症例での国内副作用報告（重篤例）はなかったものの、自社で把握したものではないが、本薬が OHSS の被疑薬とされた国内副作用報告が 7 例公表されている（https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp（最終確認日：2022 年 5 月 31 日））。以上を踏まえると、PCOS 又は原因不明不妊における排卵誘発の目的で本薬を使用するにあたり、OHSS に関する注意喚起を行う必要があると考えるが、その他の注意喚起の追加は不要と考える。

富士製薬工業株式会社は、以下のように説明した。レトロゾール錠 2.5 mg「F」の販売開始（2015 年 6 月）以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した国内副作用報告（重篤例）の中に、PCOS 又は原因不明不妊における排卵誘発の目的で本薬を投与した症例での報告はなかったが、本薬を投与した症例での報告は 2 例 2 件（OHSS 及び脳梗塞各 1 件）認められている。

OHSS について、上記の国内副作用報告（重篤例）1 例に加え、自社で把握したものではないが、本薬が OHSS の被疑薬とされた国内副作用報告が 7 例公表されていること（https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp（最終確認日：2022 年 5 月 31 日））、及び本薬の OHSS の発現リスクは CC と同程度であるとのメタアナリシス（Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD010287）を踏まえると、PCOS 又は原因不明不妊における排卵誘発の目的で本薬を使用するにあたり、CC と同等の OHSS に関する注意喚起を行う必要があると考えるが、その他の注意喚起の追加は不要と考える。

上記の他に、PCOS 又は原因不明不妊における排卵誘発の目的で本薬を使用した場合の注意すべき安

全性情報（文献情報及び外国措置報告等）は得られていない。

機構は、以下のように考える。本申請は、PCOS 及び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に係るものであるが、本薬は非臨床試験において催奇形性が示唆されていること（「フェマラ錠 2.5 mg」初回承認申請時添付資料）、2005 年の米国生殖医学会（ASRM）の学術集会において、本薬による排卵誘発後に妊娠した不妊症患者から出生した児の先天異常の発現の増加を示唆する報告がなされたこと（Fertil Steril 2005, 84: S95）から、既承認効能・効果では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされている。このことについて、公知申請の該当性報告書には、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の児と比較して、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、PCOS 及び原因不明不妊における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 PCOS 及び原因不明不妊における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が、本薬の使用に際しては、本薬の催奇形性に関する情報を患者に適切に提供した上で、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や妊娠初期の本薬投与を避けるための方策について注意喚起する必要がある旨記載されている。以上を踏まえた本薬の催奇形性を考慮した注意喚起が、本剤の添付文書に適切に反映されたことを確認した。

公知申請の該当性報告書に含まれる情報に加えて、申請者から提示された安全性情報等を踏まえた新たな注意喚起については、以下のように考える。不妊治療で注意を要する事象として周知の OHSS について、国内外の副作用報告は、他の排卵誘発（卵巣刺激）薬が併用されている等、本薬と OHSS との関連性が明確とまでは言えないが、本薬は FSH の分泌の促進等により卵胞発育を促進することに加えて、本薬が使用された症例において重篤な OHSS が発現していることから、本薬を用いた不妊治療において、血栓塞栓症を伴う重篤な OHSS が発現する可能性は否定できない。したがって、不妊治療に本薬を用いた際に重篤例を含め OHSS が発現する可能性があることを注意喚起する必要があると判断する。また、活動性の血栓塞栓性疾患の患者では、OHSS を発現した場合に、状態が悪化するリスクがあることから、当該患者への不妊治療を目的とした本薬の投与は禁忌とすることが適切と判断する。OHSS 以外の事象について、副作用報告等に対する申請者の説明、及び公知該当性報告書に記載された公表文献で報告された主な有害事象は、ほてり、疲労、めまい等の本剤の添付文書で既に注意喚起されている事象であることを踏まえると、添付文書において注意喚起が必要な新たな事象はないと判断する。

機構は、添付文書において、以上の検討を踏まえた OHSS に関連する適切な注意喚起を行うよう求め、申請者は適切に対応した。

3. 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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 2 日付け薬生薬審発 0202 第 11 号）及び「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 1 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。

4. 総合評価

令和 4 年 1 月 28 日及び令和 4 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知

申請の該当性報告書に関する事前評価並びに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]

①

- 閉経後乳癌
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

②

- 閉経後乳癌
- 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発
- 原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

③

- 閉経後乳癌、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発

(下線部追加)

[用法・用量]

①

〈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、多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

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)

②③

〈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における排卵誘発、原因不明不妊における排卵誘発〉

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)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
FSH	Follicle stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	—
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
SOC	System organ class	器官別大分類
CC	Clomiphene citrate	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
本薬	—	レトロゾール
本剤	—	フェマーラ錠 2.5 mg、レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」 及びレトロゾール 2.5 mg 「F」