

2022年3月29日
ノバルティスファーマ株式会社

医療関係者各位

フェマーラ錠 2.5mg 不妊治療における適正使用並びに有害事象報告に関するお願い

(薬事・食品衛生審議会において公知申請に関わる事前評価は終了しておりますが、薬事承認はされていません)

この度、弊社 フェマーラ錠 2.5mg (一般名：レトロゾール、以下本剤) は、公知情報に基づき、以下の「効能又は効果」「用法及び用量」について、薬事・食品衛生審議会において公知申請に関わる事前評価が終了し、2022年4月1日より保険適用の対象とされることとなりました。なお、本適応は、2022年3月現在、薬事承認されておらず、添付文書上に記載はございません。

「効能又は効果」

- 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

「用法及び用量」

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には、次周期以降の1回投与量を5mgに増量することができる。

「用法及び用量に関連する注意」

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。

* 公知申請への該当性に係る報告書上の本剤の効能又は効果、用法及び用量に関する抜粋

つきましては、以下のとおり、本剤の適正使用並びに有害事象報告についてお願い申し上げます。

1. 適正使用のお願い

本剤の使用にあたっては、「公知申請への該当性に係る報告書」、本剤の添付文書及びインタビューフォームを確認の上、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者さんにのみ投与いただきますようお願いいたします(別添参照)。また、患者さんには、本剤の投与開始前に、本剤の投与により予測されるリスク及び注意すべき症状についてご説明いただき、患者さんにご理解いただいた上で投与いただきますようお願いいたします。

本剤の有効性及び安全性情報については、公知申請への該当性に係る報告書、最新のガイドライン、関連文献等を熟読し、十分に理解した上で、公知申請への該当性に係る報告書に記載された範囲でのご使用をお願いいたします（別添参照）。

なお、本剤の投与にあたっては、原則、日本産科婦人科学会の会員医師のもとで使用いただきます事をお願い申し上げます。

2. 有害事象報告のお願い

本剤を投与された患者さんに有害事象が認められた際には、弊社医薬情報担当者もしくはノバルティスダイレクトまでご連絡いただきますようお願い申し上げます。

本剤では、動物実験で胎児毒性並びに催奇形性が認められております。公表論文*では、不妊治療を目的として本剤を投与した際の催奇形性リスクは、他の卵巣調節刺激薬や自然妊娠におけるリスクを超えるものではないことが示唆されておりますが、弊社へ報告されている市販後安全性報告は情報が限られております。そのため、今般、保険適用となる不妊治療において、本剤投与後の患者さんから出生した児の先天異常の情報は特に重要であると考えております。つきましては、本剤を投与された患者さんから出生した児に先天異常が認められた際には、弊社まで情報提供いただきますようお願い申し上げます。

なお、情報提供いただいた症例について詳細情報の提供をお願いする場合がありますので、ご理解とご協力の程よろしくようお願い申し上げます。

ノバルティスダイレクト	TEL : 0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日除く)
-------------	---

*Pundir J, Achilli C, Bhide P, et al. (2021) Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update; 27(3):474-85, 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, 等。詳細は公知申請への該当性に係る報告書（別紙にリンク先記載）をご参照ください。

*上記「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」とは別に、本剤は「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能又は効果として、2022年2月25日に既に承認され、2022年4月1日より保険適用される予定です。そのため、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」については、添付文書、インタビューフォームをご参照ください。

FEM00004AA0002

2022年3月作成

別添

1. 公知申請への該当性に係る報告書上の本剤使用時の注意喚起に関する抜粋

- 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。
- 本薬投与により予測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ヵ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検査を実施、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。

公知申請への該当性に係る報告書のリンク先

- 薬事・食品衛生審議会において公知申請に係る事前評価が終了し、薬事承認上は適応外であっても保険適用の対象となる医薬品 | PMDA :
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0017.html>

2. 添付文書上の不妊治療に関連する記載の抜粋

2. 禁忌

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

4. 効能又は効果

生殖補助医療における調節卵巣刺激

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

5.1 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

6. 用法及び用量

〈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。

8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

8.5 本剤は、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。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.6 本剤を含む生殖補助医療における調節卵巣刺激薬において卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性があることから、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

9.4 生殖能を有する者

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

妊娠初期の投与を避けるため、本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。海外において、適応外として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。動物実験（ラット）においては、胎児死亡及び催奇形性（ドーム状頭部及び椎体癒合）並びに分娩障害が観察されている。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が認められている。

添付文書、インタビューフォーム、患者向医薬品ガイド、くすりのしおりのリンク先

- PMDA 医療用医薬品 情報検索：
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- ノバルティスファーマの医療関係者向けサイト：
https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/update_info/
<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/femara/>