

(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	富士製薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-130
	成分名 (一般名)	クロミフェンクエン酸塩
	販売名	クロミッド錠 50mg
	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。)	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	クロミフェンクエン酸塩 50～100 mg/日で月経周期3日目から 投与開始し 卵胞が十分発育するまで継続する。
	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          &lt;推定方法&gt;          ※患者一人当たりの周期数が不明なため推定不能である。</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>意思 企業としての開発の</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり              <input type="checkbox"/>なし            (開発が困難とする場合、その特段の理由)          公知申請として開発する意思あり。       </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と考え「ウ」を選択した。</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>体外受精の卵巣刺激法において、正常卵巣反応の患者群を対象とするクロミフェンクエン酸塩を用いた調節卵巣刺激法はゴナドトロピン (FSH 製剤、HMG 製剤) を用いた調節卵巣刺激法と同等に有効であることや、低卵巣反応患者の患者群に対してクロミフェンクエン酸塩単独またはクロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤の併用した調節卵巣刺激が有効であることから、クロミフェンクエン酸塩を用いた調節卵巣刺激は国内外でのその有効性が示されており、現在国内で標準的治療に位置付けられている。</p> <p>以上のことから、「ウ」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><input type="checkbox"/>米国   <input type="checkbox"/>英国   <input type="checkbox"/>独国   <input type="checkbox"/>仏国   <input type="checkbox"/>加国   <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="408 1921 1369 2016"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> </table>		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)	承認なし
	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)	承認なし					

容を記載する。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			

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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		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	
		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			

	英国	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	
	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	
		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	
	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>

要望用法に関する海外臨床文献として、下記の1報をあげる

<海外における臨床試験等>

企業-1) Afsoon Zarei, Saeed Alborzi, Elham Askary, Mahshid Alborzi, and Fatemeh Shahbazi. Effects of clomiphene citrate for prevention of premature luteinizing hormone surge in those undergoing intrauterine insemination outcome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Adv Pharm Technol Res. 2018;9(3):87-93.

【研究の目的・種類】人工授精を行う多嚢胞性卵巣症候群患者において、クロミフェンで早発黄体形成ホルモン（LH）サージを抑制することができるか検討

した。

【例数】クロミフェン群：81例、コントロール群81例

【用法・用量】卵巣調節刺激としてどちらも月経3日目からトリガー投与日までリコンビナント卵胞刺激ホルモン75IU/日筋注投与。クロミフェン群：月経8日目からヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）トリガー投与日までクロミフェン150mg/日投与。卵胞径が18mmを超えたらトリガーとしてhCG10000IUを筋注した。hCG投与36時間後に人工授精を行った。

【有効性】クロミフェン群はコントロール群よりも早発LHサージ発生率が有意に低かった（クロミフェン群：3.0%、コントロール群：14.9%）。妊娠率（15.1%、8.9%）、継続妊娠率（12.1%、5.9%）は両群間に有意な差は認められなかった。トリガー投与日の血中エストラジオール値はクロミフェン群のほうが有意に高く、（ $1153.5 \pm 326.4$  pmol/L、 $943.2 \pm 215.3$  pmol/L）血中LH値はクロミフェン群のほうが有意に低かった（ $7.6 \pm 2.4$  mIU/mL、 $9.4 \pm 2.1$  mIU/mL）。18mmより大きな卵胞数はクロミフェン群のほうがコントロール群よりも有意に多かった（ $3.85 \pm 1.3$  個、 $2.94 \pm 1.01$  個）。子宮内膜厚は両群間で有意な差は認められなかった（ $8.24 \pm 1.4$  mm、 $8.31 \pm 1.6$  mm）。

【安全性】卵巣過剰刺激症候群（クロミフェン群：8.6%、コントロール群：9.8%）

<日本における臨床試験等※>

※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

## （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)

<日本における教科書等>

1)

## （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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

## （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

要望用法に関する国内臨床試験として、下記の学会報告を挙げる  
企業-2) S Kawachiya, T Segawa, K Kato, Y Takehara, S Teramoto, O Kato. THE EFFECTIVENESS OF CLOMIPHENE CITRATE IN SUPPRESSING THE LH SURGE IN THE MINIMAL STIMULATION IVF PROTOCOL. ASRM. 2006;86(Suppl 2):S412

【研究の目的・種類】体外受精を行うにあたって、最低限の卵巣調節刺激時クロミフェン (CC) による LH サージの抑制効果を後ろ向きに検証した。

【例数】25～39歳の通常月経周期の不妊患者 543 周期

【用法・用量】最低限の卵巣調節刺激群 (543 周期) : 月経 3 日目から CC50mg/日投与し、月経 8 日目から閉経婦人尿性腺刺激ホルモン (hMG) 75IU/2 日を併用し、卵胞径が 18mm に達するまで投与した。その後ブセレリン 300 $\mu$ g をトリガーとして用いた。ブセレリン投与 25～36 時間後に採卵した。自然周期群 (201 周期) : クロミフェン不使用のコントロール群。

【有効性】最低限の卵巣調節刺激群の採卵時の血中黄体形成ホルモン (LH) 値は平均 8.4mIU/L だった。27 周期 (5%) で LH 値が 15mIU/L 以上となり、LH サージが抑制できなかったが、採卵までに排卵していたのは 15 周期 (2.8%) だけであった。自然周期群の採卵時血中 LH 値は平均 13.6mIU/L であり、採卵までに排卵していたのは 38 周期 (18.9%) なので、クロミフェンによって有意に LH サージを抑制し、排卵する人の割合を有意に低下することができた。

#### (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>

本薬の現承認効能・効果は「排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発」であるが、生殖補助医療において本薬単独又は他剤との併用による調節卵巣刺激は国内外で不妊治療において標準的に使用され、国内外の教科書等又はガイドラインにも記載されていることから、要望効能・効果は妥当であると考えられる。なお、フランスでは生殖補助医療 (人工授精、体外受精) における排卵誘発の効能・効果が承認されているが、根拠は不明である。

##### <要望用法・用量について>

本薬の現承認用法・用量について、「用量・期間は 1 日 100mg 5 日間を限度とする。」とされているが、生殖補助医療時のクロミフェン単独、クロミフェン + hMG 併用療法において、クロミフェンを 1 日 50 から 100mg の用量で、月経周期 3 日目から投与を開始し、5 から 10 日間投与する場合やトリガー薬剤の投与日又はその前日までの卵胞が発育するまでの間で、継続投与されている報告が海外、国内の論文報告されている。また、国内成書にも標準治療として記載されている。これらの情報より要望用法・用量における多くの症例による本薬の使用実績があり情報は十分に集積されていると考える。

また、要望されている投与期間は現在本邦で承認されている投与期間である 5

日間を上回っている。5日間以上のクロミフェン投与が5日間の投与に対して卵胞発育作用の優越性を示す臨床成績の報告はないが、クロミフェンの長期間投与による早発 LH サージの抑制作用が要望書の企業文献等から示されている。要望用法・用量によりクロミフェン単剤での卵胞発育及び早発 LH サージの抑制が可能のため临床上の有用性は高い。

5日間を超えての本薬の投与を否定する報告は見受けられず、また、5日間を超えての投与が行われている臨床実態及び文献報告を踏まえると、要望用法・用量は妥当であると考ええる。

なお、フランスでは生殖補助医療（人工授精、体外受精）における排卵誘発の用法・用量が承認されているが、根拠は不明である。

<臨床的位置づけについて>

不妊治療の臨床現場において、本薬は生殖補助医療における調節卵巣刺激のために使用されている実態はあるが保険適用外で使用されている。本適応が追加されることで保険適用され患者負担が減ることになる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) クロミフェンクエン酸塩は国内外の不妊治療の医療現場にて標準的に使用されており、使用実績があることから臨床試験の実施は不要であると考ええる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

企業-1) Afsoon Zarei, Saeed Alborzi, Elham Askary, Mahshid Alborzi, and Fatemeh Shahbazi. Effects of clomiphene citrate for prevention of premature luteinizing hormone surge in those undergoing intrauterine insemination outcome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Adv Pharm Technol Res. 2018;9(3):87-93.

企業-2) S Kawachiya, T Segawa, K Kato, Y Takehara, S Teramoto, O Kato. THE EFFECTIVENESS OF CLOMIPHENE CITRATE IN SUPPRESSING THE LH SURGE IN THE MINIMAL STIMULATION IVF PROTOCOL. ASRM. 2006;86(Suppl 2):S412