

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）  
 クロミフェンクエン酸塩  
 生殖補助医療における調節卵巣刺激

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：クロミフェンクエン酸塩	
	販売名：クロミッド錠 50 mg	
	会社名：富士製薬工業株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量	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。
	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		

## 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<sup>注1)</sup>、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<sup>1)</sup>、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

クロミフェンクエン酸塩（以下、「本薬」）は、仏国において、生殖補助医療（以下、「ART」）における調節卵巣刺激（以下、「COS」）に係る効能・効果で承認されている。

本邦において、本薬の既承認効能・効果は「排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発」であ

り、ART における本薬の投与は承認されていないが、生殖医療の必修知識 2020<sup>2)</sup> では、ART における COS 法の一つとして本薬を用いる方法が記載されていること、日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS 法に用いた薬剤の内訳<sup>2) 3)</sup>での記載から、本邦でも、本薬が、ART における COS に用いられているものと判断できる。

以上を踏まえ、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	
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）	
備考	承認はない（2021 年 12 月現在）。
2) 英国：Clomid 50mg Tablets（Sanofi） <sup>4)</sup>	
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）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021 年 12 月現在）。
3) 独国	
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）	
備考	承認はない（2021 年 12 月現在）。
4) 仏国：CLOMID 50 mg, comprimé（Sanofi） <sup>5)</sup>	
効能・効果	（該当部分抜粋） ART における排卵誘発

用法・用量	(該当部分抜粋) 複数卵胞を得るための卵巣刺激法として、CLOMID (1日2錠、周期2日目から6日目まで経口投与) に続いて、ヒト下垂体性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」) を数日間使用することがある。
承認年月 (または外国における開発の有無)	1998年3月
備考	
5) 加国	
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)	
備考	承認はない (2021年12月現在)。
6) 豪州: Clomid (Sanofi) <sup>6)</sup>	
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)	
備考	要望内容に関する承認はない (2021年12月現在)。

#### 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) Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination. (Fertil Steril 1984; 42: 25-33) <sup>7)</sup>

体外受精-胚移植 (以下、「IVF-ET」) を実施予定の女性を対象に、COS として本薬単独

投与及び本薬と hMG の併用投与の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が実施された（本薬群 16 例（17 周期）、本薬/hMG 群 16 例（17 周期））。

本薬群では、本薬 50 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間経口投与し、本薬/hMG 群では、本薬 50 mg/日の 5 日間経口投与に加え、hMG 2 アンプル（卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）約 94 単位）/日を月経周期 6、8、10 日目に筋肉内投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 20 mm 以上となった後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）2500 単位を投与することとされた。

有効性について、発育卵胞数（平均値±標準偏差、以下同様）は本薬群及び本薬/hMG 群（以下、同順）で  $3.7 \pm 1.2$  個及び  $5.1 \pm 2.0$  個、採卵数は  $1.9 \pm 0.9$  個及び  $2.8 \pm 1.9$  個であった。妊娠はいずれの群でも 2 例であった。

安全性に係る記載はなし。

2) The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. (Fertil Steril 1992; 57: 804-9) <sup>8)</sup>

IVF を実施予定の女性を対象に各 COS の有効性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（hMG 群 81 例、本薬/hMG 群 77 例、ゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）アゴニストウルトラショート法（以下、「ウルトラショート法」）群 74 例、GnRH アゴニストロング法（以下、「ロング法」）群 76 例）。

hMG 群では、hMG 2 アンプル/日（35 歳以上は 3 アンプル/日、40 歳以上は 4 アンプル/日）を月経周期 2 日目（月経周期が 26 日超の場合は 4 日目）から筋肉内投与することとされた。本薬/hMG 群では、hMG を hMG 群と同一の方法で投与することに加えて、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与することとされた。ウルトラショート法群では、ブセレリン 500 µg/日を月経周期 2 日目から 3 日間皮下投与し、hMG 3 アンプル/日（35 歳以上は 4 アンプル/日、40 歳以上は 5 アンプル/日）を月経周期 3 日目から筋肉内投与することとされた。ロング法群では、ブセレリン 200 µg/日を月経周期 1 日目から連日皮下投与し、下垂体脱感作後、hMG をウルトラショート法群と同一の方法で投与することとされた。いずれの群も、卵胞発育が不良な場合は hMG を増量し、主席卵胞が 17 mm 以上、2 個以上の卵胞が 14 mm 以上で十分な尿中エストロゲン値となった後、hCG 5000 単位を投与することとされた。

有効性について、採卵数（平均値±標準偏差）は hMG 群、本薬/hMG 群、ウルトラショート法群及びロング法群（以下、同順）でそれぞれ  $6.51 \pm 4.99$  個、 $6.37 \pm 4.31$  個、 $6.35 \pm 4.66$  個及び  $7.59 \pm 4.00$  個、周期あたりの妊娠率は 17.28%、18.18%、13.51%及び 23.68%、生産率は 12.35%、11.69%、12.16%及び 19.74%であった。

安全性に係る記載はなし。

3) Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus

clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. (Fertil Steril 1992; 58: 563-8) <sup>9)</sup>

IVF を実施予定の女性を対象に、本薬及び hMG を用いた方法とロング法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬/hMG 群 275 例、ロング法群 233 例)。

本薬/hMG 群では、本薬 100 mg/日を月経周期 5 日目から 5 日間経口投与し、月経周期 6 日目から hMG 1 アンプル/日を筋肉内投与することとされた。ロング法群では、リュープロレリン 0.5 mg/日を前周期の月経周期 22 日目から連日皮下投与し、下垂体脱感作後、hMG を筋肉内投与することとされた。ロング法群における hMG の開始用量は体重 52 kg 未満で 1 アンプル、52 以上 76 kg 以下で 1.5 アンプル、76 超 88 kg 以下で 2 アンプル、88 kg 超で 3 アンプルとされ、エストラジオール値により用量を調節することとされた。いずれの群も、最終的な卵胞成熟の誘発のために hCG 5000 単位を投与することとされた。

無作為化された 508 例のうち、治療を開始した 408 例 (本薬/hMG 群 229 例、ロング法群 179 例) が解析対象集団とされた。

有効性について、本薬/hMG 群及びロング法群 (以下、同順) の採卵数 (平均値±標準偏差) は  $2.33 \pm 2.32$  個及び  $1.78 \pm 1.66$  個、妊娠率は 10.7% 及び 9.2% であった。

安全性について、早発黄体化ホルモン (以下、「LH」) サージ及び強力な LH サージによる中止率はロング法群でいずれも 0% (0/179 周期)、本薬/hMG 群でそれぞれ 18.4%<sup>注 2)</sup> (42/229 周期) 及び 4.4% (10/229 周期) であった。

注 2) 文献中の記載は 18.4% であるが、計算上は 18.3%

4) Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization? (Fertil Steril 1994; 62 :568-73) <sup>10)</sup>

IVF を実施予定の女性を対象に、本薬及び hMG を用いた方法とロング法 (triptorelin 又はブセレリン) の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬/hMG 群 50 例、triptorelin 群 50 例、ブセレリン群 50 例)。

本薬/hMG 群では、月経周期 2 日目から本薬 100 mg を 5 日間投与し、月経周期 4 日目から hMG 150 単位/日を連日筋肉内投与することとされた。triptorelin 群では、月経周期 1 日目から triptorelin 3 mg/日を連日筋肉内投与し、下垂体脱感作後に hMG 225 単位/日を連日筋肉内投与することとされた。ブセレリン群では、月経周期 1 日目からブセレリン 150 mg を 1 日 4 回鼻腔内投与し、下垂体脱感作後に hMG 225 単位/日を連日筋肉内投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 17 mm に達した後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、採卵数 (平均値±標準偏差) は本薬群、triptorelin 群、ブセレリン群及び本薬/hMG 群、(以下、同順) でそれぞれ  $8.816 \pm 4.349$  個、 $12.03 \pm 9.667$  個及び  $11.50 \pm 7.385$  個であり、周期あたりの妊娠率は、32%、28% 及び 34% であった。

安全性について、先天異常や出生児死亡は認められなかった。

5) Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. (Fertil Steril 1994; 61: 1052-7) <sup>11)</sup>

IVF を実施予定の 38 歳以下の女性を対象に、自然周期と本薬による COS の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された (自然周期群 14 例、本薬群 16 例)。

本薬群では本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 17 mm に達した後、hCG 5000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬群では 16 例全例で採卵 (平均  $1.8 \pm 0.3$  個) できたのに対し、自然周期群では 10 例が採卵中止となり、採卵できたのは 4 例 (平均 1 個) であった。本薬群の 2 例が妊娠し (ET あたりの妊娠率 18%)、自然周期群で妊娠はなかった。

安全性について、卵巣過剰刺激症候群 (以下、「OHSS」) は認められなかった。

6) Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. (Fertil Steril 1995; 64: 573-6) <sup>12)</sup>

IVF を実施予定の 25~45 歳の女性を対象に、本薬及び hMG を用いた方法と GnRH アゴニストと hMG の併用時の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬/hMG 群 34 例、GnRH アゴニスト/hMG 群 36 例)。

本薬/hMG 群では、本薬 50 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与し、hMG 150 単位/日を月経周期 3 日目から筋肉内投与することとされた。GnRH アゴニスト/hMG 群では、月経周期 2 日目からリュープロレリン 0.25 mg/日の皮下投与及び hMG 150 単位/日の筋肉内投与を行うこととされた。いずれの群も、3 個以上の卵胞が 15 mm 以上となり、卵胞 1 個あたりのエストラジオール値が 200 pg/mL を超えた後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、採卵数 (平均値  $\pm$  標準誤差) は本薬/hMG 群及び GnRH アゴニスト/hMG 群 (以下、同順) で  $8 \pm 0.7$  個及び  $8 \pm 0.8$  個であり、妊娠率は 14.7% (5/34 周期) 及び 13.8% (5/36 周期) であった。

安全性について、本薬/hMG 群で早発 LH サージ (2 例)、卵巣嚢腫の増大 (1 例)、GnRH アゴニスト/hMG 群で卵巣嚢腫の増大及び OHSS (各 1 例) により治療が中止された。

7) Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. (Gynecol Endocrinol 1999; 13: 297-304) <sup>13)</sup>

IVF 又は卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」) を実施予定の 36 歳未満の女性を対象に、COS として、本薬/hMG を用いた方法とロング法を比較する前方視的試験が実施された (本薬/hMG 群 164 例、ロング法群 160 例)。

本薬/hMG 群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間、hMG 150 単位/日を月経周期 4、6 及び 8 日目に投与し、その後はエストラジオール値により、必要に応じて hMG の用量を調節することとされた。ロング法群では、黄体期中期に triptorelin を単回注射し、

hMG 150～225 単位/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、その後は卵巣反応により hMG の用量を調節することとされた。いずれの群も、2 個以上の卵胞が 18 mm 超（本薬群）又は 20 mm 超（ロング法群）となり、エストラジオール値が 500 pg/mL 以上となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/hMG 群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 4.2±2.6 個及び 10.4±5.8 個であり、妊娠率は 25.0%（41/164 例）及び 23.7%（38/160 例）であった。

安全性について、重度の OHSS はロング法群の 5 例で認められた一方、本薬/hMG 群では認められなかった。

8) A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. (Hum Reprod 2001; 16: 696–702) <sup>14)</sup>

IVF 又は ICSI を実施予定の 35 歳未満の女性を対象に、自然周期と本薬による COS の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群 68 例（111 周期）、自然周期群 64 例（114 周期））。

本薬群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 17 mm 以上（自然周期群）又は 20 mm 以上（本薬群）となった後、hCG 5000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬群及び自然周期群（以下、同順）の採卵率は 81%（90/111 周期）及び 57%（65/114 周期）、妊娠率は 18.0%（20/111 周期）及び 3.5%（4/114 周期）であった。早発 LH サージは 11.1%<sup>注 3)</sup>（12/109 周期）及び 10.4%（11/106 周期）であった。

安全性について、本薬群では、悪心（12.6%（14/111 周期））、ほてり（31.5%（35/111 周期））、乳腺の圧痛（5.4%（6/111 周期））及び視覚障害（3.6%（4/111 周期））の副作用が認められた。自然周期群では、ほてり及び乳腺の圧痛の 1 例ずつの副作用が認められた。

注 3) 文献中の記載は 11.1%であるが、計算上は 11.0%

9) Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. (Fertil Steril 2002; 78: 34–9) <sup>15)</sup>

IVF-ET を実施予定の 20～39 歳の女性を対象に、本薬、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）及び遺伝子組換えヒト黄体化ホルモン（以下、「r-hLH」）を用いた方法とロング法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬/r-hFSH/r-hLH 群 154 例、ロング法群 140 例）。

本薬/r-hFSH/r-hLH 群では、本薬 100 mg/日を月経周期 1 日目から 5 日間、r-hFSH 225 単位/日及び r-hLH 75 単位/日を月経周期 1 日目から隔日投与することとされた。ロング法群で

は、前周期の月経周期 21 日目からブセレリンの鼻腔内投与を連日行い、下垂体脱感作後に r-hFSH 150 単位/日を連日投与することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 18 mm 超となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/r-hFSH/r-hLH 群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は  $7.7 \pm 3.6$  個及び  $8.7 \pm 5.04$  個、ET あたりの妊娠率は 42.9% 及び 36.6% であった。

安全性について、重篤な OHSS は認められず、中等度の OHSS が本薬/r-hFSH/r-hLH 群で 3.2% (4/126 周期)、ロング法群で 10.7% (12/112 周期) に認められた。

10) Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol - a randomized study. (Gynecological Endocrinology 2006; 22: 297-302) <sup>16)</sup>

ICSI を実施予定の 20~38 歳の女性を対象に、本薬、hMG 及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法を比較する無作為化比較試験が実施された（本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群 60 例、ロング法群 60 例）。

本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与し、hMG 2~4 アンプルを月経周期 4、6 及び 8 日目に投与した以降、9 日目から卵胞反応に応じて hMG の用量を調節した上で連日投与し、主席卵胞が 14 mm に達した後、セトロレリクス 2.5 mg を投与することとされた。ロング法群では、前周期の月経周期 21 日目からブセレリン 0.5 mg/日を投与し、下垂体脱感作後に hMG 又は尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「u-hFSH」）2~4 アンプル/日を投与することとされた。いずれの群も、2 個以上の卵胞が 18 mm に達し、十分なエストラジオール値となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は  $11.1 \pm 4.0$  個及び  $17.3 \pm 5.8$  個、臨床妊娠率は 41.7% (25/60 例) 及び 40.0% (24/60 例)、生産率は 36.7% (22/60 例) 及び 35.0% (21/60 例) であった。なお、いずれの群においても早発 LH サージは認められず、中止はなかった。

安全性について、重篤な OHSS の発現割合は、1.7% (1/60 例) 及び 5.0% (3/60 例) であった。

11) Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. (Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 741-6) <sup>17)</sup>

IVF を実施予定の 18~35 歳の女性を対象に、本薬、低用量ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。

ロング法群では、ブセレリン 500 µg/日を前周期の月経周期 21 日目から皮下投与し、下垂体脱感作後、ブセレリンを 250 µg/日に減量し、r-hFSH 150~225 単位/日を投与開始する

こととされた。本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間、r-hFSH 75 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、主席卵胞が 12 mm 以上となった後、ガニレリクス 0.25 mg/日及び hMG 75 単位/日を投与開始することとされた。いずれの群も、1~3 個の卵胞が 18 mm に達した後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

無作為化された 243 例のうち、235 例（ロング法群 116 例、本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 119 例）に被験薬が投与され、追跡不能となった 35 例を除いた 200 例（ロング法群 100 例、本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 100 例）が解析対象集団とされた。

有効性について、ロング法群及び本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は  $9 \pm 2.22$  個及び  $5.4 \pm 1.5$  個、臨床妊娠率は 31% (31/100 例) 及び 37% (37/100 例)、継続妊娠率は 26.5% (26/98 例) 及び 33.3% (32/96 例) であった。ゴナドトロピン (75 単位) の総投与量は  $22 \pm 3.6$  アンプル及び  $12.1 \pm 4.3$  アンプルであった。本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群の 4 例で早発 LH サージにより治療が中止された。

安全性について、OHSS の発現割合は 6% (6/100 例) 及び 0% (0/100 例) であった。また、ロング法の 6 例中 2 例は OHSS により治療が中止された。

## 12) Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocolson IVF outcome in poor responders. (Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 1159–64) <sup>18)</sup>

IVF を実施予定で 38 歳以上の低卵巣反応患者を対象に、本薬、ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 79 例、ロング法群 80 例）。

本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間、r-hFSH（皮下投与）又は hMG（筋肉内投与）225~300 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 14 mm 以上となった後、ガニレリクス 0.25 mg/日の皮下投与を開始することとされた。ロング法群では、ブセレリン 50 µg を月経周期 2 日目から 1 日 2 回皮下投与し、2 日後から r-hFSH（皮下投与）又は hMG（筋肉内投与）225~300 単位/日を投与することとされた。いずれの群も、2 個以上の卵胞が 18 mm に達した段階で、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は  $6.34 \pm 5.40$  個及び  $4.10 \pm 3.30$  個、臨床妊娠率は 24.10%及び 16.20%であった。ゴナドトロピンの総投与量は  $1791.50 \pm 774.50$  単位及び  $3161.20 \pm 886.05$  単位であった。

安全性に係る記載はなし。

## 13) "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor

ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. (J Assist Reprod Genet. 2014; 31: 809-15) <sup>19)</sup>

IVF を実施予定で、43 歳以下の低卵巣反応患者を対象に、本薬、低用量ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。

本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間投与、hMG 150 単位/日を月経周期 5 日目から皮下投与し、GnRH アンタゴニスト（セトロレリクス又はガニレリクス）0.25 mg/日を月経周期 8 日目から hCG 投与日まで皮下投与することとされた。ロング法群では、ブセレリン 0.8 mg/日を前周期の月経周期 21 日目から 14 日間投与、hMG の投与開始とともに 0.4 mg/日に減量し、下垂体脱感作後、hMG を 300 単位/日から投与開始し、1 週間後までに最大 450 単位/日まで増量することとされた。いずれの群も、主席卵胞が 18 mm に達し、十分なエストラジオール値となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

無作為化された 695 例のうち、採卵を行わなかった 55 例を除いた 640 例（本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群 309 例、ロング法群 331 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、本薬/低用量ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト群及びロング法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は 2.7±2.3 個及び 4.8±3.3 個であり、臨床妊娠率は、15.2% (47/309 例) 及び 15.7% (52/331 例)、継続妊娠率は 11.7% (36/309 例) 及び 13.3% (44/331 例) であった。ゴナドトロピンの総投与量は 2237±1215 単位及び 5265±2083 単位であった。

安全性に係る記載はなし。

#### 14) Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. (J Family Reprod Health. 2016; 10: 35-42) <sup>20)</sup>

IVF を実施予定の低卵巣反応患者を対象に、本薬、hMG 及び GnRH アンタゴニストを用いた方法と GnRH アンタゴニスト法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群 42 例、GnRH アンタゴニスト法群 35 例）。

本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間、hMG 150 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 13~14 mm に達した後、セトロタイド 0.25 mg/日を投与することとされた。GnRH アンタゴニスト法群では、ゴナドトロピン（hMG 及び r-hFSH）300 単位/日を月経周期 2 日目から投与開始し、卵巣反応により 3~4 日毎に用量調節し、1 個以上の卵胞が 13~14 mm に達した後、GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/日を投与することとされた。いずれの群も卵胞が 17~18 mm（本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群）又は 2 個以上の卵胞が 17~18 mm 以上（GnRH アンタゴニスト法群）となった後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

有効性について、本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト群及び GnRH アンタゴニスト法群（以下、同順）の採卵数は  $2.20 \pm 1.71$  個及び  $2.79 \pm 1.96$  個、臨床妊娠率は 4% 及び 5.6% であった。ゴナドトロピンの総投与量は  $1046 \pm 596$  単位及び  $2806 \pm 583$  単位であった。

安全性に係る記載はなし。

15) Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial.

(Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 4354-61) <sup>21)</sup>

IVF を実施予定の低卵巣反応患者を対象に、本薬、r-hFSH 及び GnRH アンタゴニストを用いた方法、GnRH アンタゴニスト法、並びにショート法の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された。

本薬/r-hFSH/GnRH アンタゴニスト群では、本薬 100 mg/日を月経周期 2 日目から 5 日間、r-hFSH 450 単位/日を月経周期 5 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 13~14 mm に達した後、セトロレリクス 0.25 mg/日を投与することとされた。GnRH アンタゴニスト法群では、r-hFSH 450 単位/日を月経周期 3 日目から投与し、1 個以上の卵胞が 13~14 mm に達した後、セトロレリクス 0.25 mg/日を投与することとされた。ショート法群では、triptorelin 0.05 mg/日を月経周期 1 日目から、r-hFSH 450 単位/日を月経周期 2 日目から投与することとされた。いずれの群も主席卵胞が 18~20 mm に達した後、hCG 10000 単位を投与することとされた。

無作為化された 234 例のうち、COS 又は採卵を行わなかった 20 例を除いた 214 例（本薬/r-hFSH/GnRH アンタゴニスト群 68 例、GnRH アンタゴニスト法群 71 例、ショート法群 75 例）が解析対象集団とされた。

有効性について、本薬/r-hFSH/GnRH アンタゴニスト群、GnRH アンタゴニスト法群及びショート法群（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差、以下同様）は、 $3.8 \pm 2.9$  個、 $3.41 \pm 1.9$  個及び  $3.8 \pm 2.39$  個であった。臨床妊娠率は、5.9% (4/68 例)、14.1% (10/71 例) 及び 29.3% (22/75 例) であった。FSH の総投与量は  $3041 \pm 1325$  単位、 $2939 \pm 1908$  単位及び  $3111.7 \pm 2145$  単位であった。

安全性に係る記載はなし。

16) Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. (Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 96 e1-8) <sup>22)</sup>

IVF を実施予定の 18~38 歳の女性を対象に、本薬とゴナドトロピン併用 COS のロング法に対する非劣性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬/ゴナドトロピン群 285 例、ロング法群 279 例）。

本薬/ゴナドトロピン群では、経口避妊薬を 10~14 日間投与し、エストラジオール値が 75 pg/mL 未満となったことを確認した後、本薬 50 mg/日を月経周期 3 日目から、ゴナドトロピン（hMG、u-hFSH 又は r-hFSH）75~150 単位/日を月経周期 4~7 日目から、いずれも

最終的な卵胞成熟の誘発の前日まで投与することとされた。主席卵胞が 18 mm 以上となった後、ナファレリンを鼻腔内投与することとされた。受精卵は胚盤胞まで培養後に凍結され、その後の周期（1～4 周期）に 1 個ずつ移植された。ロング法群では、前周期の黄体期中期からのリュープロレリンによる下垂体脱感作後、ゴナドトロピン（hMG、u-hFSH 又は r-hFSH）150～300 単位/日を月経周期 3 日目から投与することとされた。2 個以上の卵胞が 18 mm 以上となった後、hCG を投与することとされた。受精卵は胚盤胞まで培養され、そのうち 1 個又は 2 個は移植、残りは凍結され、その後の周期（1～5 周期）に 1 個又は 2 個ずつ移植された。

有効性について、主要評価項目の累積生産率は本薬/ゴナドトロピン群及びロング法群（以下、同順）で 49%（140/285 例）及び 63%（176/279 例）であり、本薬/ゴナドトロピンのロング法に対する差（14%）の 95%CI（-22, -6%）の下限は、事前に規定した非劣性マージン（-10%）を下回った。臨床妊娠率は 57%（161/285 例）及び 76%（211/279 例）、採卵数（平均値±標準偏差）は 4.3±3.2 個及び 12.8±8 個、ゴナドトロピンの総投与量は 459±131 単位及び 2079±389 単位であった。

安全性について、中等度又は重度の OHSS の発現割合は 0%（0/285 例）及び 5.7%（16/279 例）であった。

17) The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate/humanmenopausal gonadotropin ovarian stimulationfor in vitro fertilization and embryo transfer. (Reprod Biol Endocrinol 2015; 13: 114) <sup>23)</sup>

本薬及び hMG 投与後に IVF-ET が実施された低卵巣反応患者におけるエストラジオール値と妊娠率等の関係が後方視的に検討された。

本薬 100 mg/日及び hMG 150 単位/日が月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟の誘発時まで投与された。最終的な卵胞成熟の誘発は、主席卵胞が 18 mm 以上となった後、ナファレリン 200 mg の投与により行われた。凍結融解胚移植が行われた。

有効性について、採卵数（中央値（四分位数範囲））は、エストラジオール値 30 pg/mL 以下（316 周期）、30 超 50 pg/mL 以下（451 周期）、50 pg/mL 以上（313 周期）（以下、同順）で 6（3,9）個、5（3,8）個及び 5（2,7）個、継続妊娠率は 29.9%、34.1%及び 25.1%であった。

安全性に係る記載はなし。

18) Low dose clomiphene citrate as a mildstimulation protocol in women withunsuspected poor in vitro fertilizioun result can generate more oocytes with optimal cumulative pregnancy rate. (J Ovarian Res 2018;11: 37) <sup>24)</sup>

卵巣反応正常な不妊患者 65 例（22～38 歳）において、ロング法を行った後、本薬を用いた COS を行った際の有効性が後方視的に検討された。

ロング法では、ブセレリン 0.05～0.1 mg/日が前周期の黄体期から皮下投与され、下垂体脱感作後に、r-hFSH 150 単位/日が hCG 投与日まで投与された。本薬を用いた COS では、本薬 50 mg/日及び r-hFSH 75～112.5 単位/日が月経周期 3 日目から hCG 投与の前日まで投与された。いずれの方法においても、主席卵胞が 18 mm 以上、3 個の卵胞が 17 mm、又は 4 個の卵胞が 16 mm となり、卵胞 1 個あたりのエストラジオール値が 1100 pmol/L となった後、hCG 6500 単位が皮下投与された。ロング法では新鮮胚移植、本薬を用いた COS では凍結融解胚移植が行われた。

有効性について、ロング法及び本薬を用いた方法（以下、同順）の採卵数（平均値±標準偏差）は 5.98±1.31 個及び 7.26±1.95 個、累積臨床妊娠率は 9.2%（6/65 例）及び 51%（33/65 例）であった。

安全性に係る記載はなし。

<国内における臨床試験等>

臨床試験に係る公表論文はない。

## （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) Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\CSI procedures: a meta-analysis. (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 204: 36-43) 25)

低卵巣反応患者を対象に、本薬、ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニストを用いた方法とロング法の有効性を比較したメタ・アナリシスであり、以下のように記載されている。

- ・ ロング法に対する本薬/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニストを用いた方法の生産率及び臨床妊娠率のオッズ比（以下、「OR」）[95%CI] は 0.71 [0.22, 2.29] 及び 1.11 [0.8, 1.55] であった。
- ・ 採卵数及び子宮内膜厚にも有意な差は認められなかった。

### 2) Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. (Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50: 315-23) 26)

本薬又はレトロゾールを用いて FSH 投与量を減量した方法と、GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法の有効性を比較したメタ・アナリシスであり、本薬を用いた方法について以下のように記載されている。

- ・ 低卵巣反応患者において、本薬を用いた方法の GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法に対する生産率及び臨床妊娠率のリスク比（以下、「RR」）[95%CI、以下同様] は 0.9 [0.6, 1.2] 及び 1.0 [0.8, 1.4] であった。

- その他の患者（低卵巣反応患者以外）において、本薬を用いた方法の GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法に対する採卵数の平均値の差は $-4.6$  [ $-6.1, -3.0$ ] と少なく、OHSS の発現割合の Peto 法による OR [95%CI] は $0.2$  [ $0.1, 0.3$ ] と低かったが、生産率 (RR  $0.9$  [ $0.7, 1.1$ ]) 及び臨床妊娠率 (RR  $1.0$  [ $0.8, 1.1$ ]) は同等であった。

3) Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. (Cochrane Database Syst Rev 2017;11: CD008528) <sup>27)</sup>

経口排卵誘発薬（本薬、レトロゾール等）を用いた方法と GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法の有効性及び安全性を比較したメタ・アナリシスの結果について、以下のように記載されている。

- 有効性について、経口排卵誘発薬を使用した方法の GnRH アゴニスト法又は GnRH アンタゴニスト法に対する生産率及び臨床妊娠率の RR [95%CI] は $0.92$  [ $0.66, 1.27$ ] 及び $1.00$  [ $0.86, 1.16$ ] であった。
- 安全性について、OHSS の発現割合は経口排卵誘発薬を使用した方法のほうが低く（Peto 法による OR :  $0.21$  [ $0.11, 0.41$ ])、治療中止率は経口排卵誘発薬を使用した方法のほうが高かった (RR :  $1.87$  [ $1.43, 2.45$ ])。

### (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) Textbook of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction (3<sup>rd</sup> edition) <sup>28)</sup>

以下のように記載されている。

1980 年代末まで、IVF において最もよく使用された卵巣刺激法は本薬と hMG を併用するものだった。その作用機序は前半に投与する本薬が多数の卵胞発育を促し、後半に投与する hMG がその成長を助けるというものである。早発 LH サージの出現に注意する。このプロトコルを用いた初期の報告では臨床妊娠率 25~35%、出生率 15%とされ、1992 年の時点で全世界で 10000 人以上の出生が確認されており、そのうち 1200 人が世界で最初に IVF による出産に成功した Bournhall clinic からの報告である。

2) Berek and Novak' s Gynecology 16th Edition <sup>29)</sup>

8 個未満又は 4 個以下の採卵を目指した低用量の卵巣刺激法として、本薬 50~100 mg を 5 日間又はそれより長い最終的な卵胞成熟の誘発日まで、ゴナドトロピン 75~150 単位を数日又はより長期間投与する方法が報告されている旨記載されている。

<日本における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020 <sup>2)</sup>

以下のように記載されている。

本薬の投与開始日が遅れると卵胞の選択的発育が始まるため、月経周期の3日目から本薬50～100 mgを10～12日間連続内服し、8日目頃からゴナドトロピン150～300単位を隔日で3～4回投与する。ゴナドトロピンは本薬と同時に開始してもよい。十分な卵胞発育が得られたら本薬を終了してhCG 5000～10000単位を投与し、その約35時間後に採卵する。

2) 産婦人科研修の必修知識 2016-2018<sup>30)</sup>

以下のように記載されている。

月経周期3日目から本薬50～100 mgを内服し、数個の卵胞発育を目指す。月経周期8日目頃より適宜ゴナドトロピンを追加投与することもある。

薬剤投与量が少ないため、身体的・経済的な負担が軽減できる。若年者に施行してもOHSSの発症リスクが低いという利点がある。また卵巣予備能の低下した症例は、ゴナドトロピン高刺激を施行しても複数個の卵胞発育は期待できない。このような症例はクロミフェン法が第一選択となる。抗エストロゲン作用により子宮内膜が菲薄化する症例があり、その際は新鮮胚移植を避けるべきである。

3) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版<sup>31)</sup>

低卵巣反応患者に対する卵巣刺激法について、以下のように記載されている。

卵巣予備能が低下している場合、GnRHアゴニストのショート法か、GnRHアンタゴニスト法を選択する。ゴナドトロピンに対する反応が悪い場合は、本薬を選択する。

本薬を用いる際は、月経周期3日目に来院してもらい、ホルモン採血及び超音波検査を行う。ホルモン環境が、初期化していることを確認する。すなわち、血中エストラジオール値が80 pg/mL未満であること、10 mm以上の卵巣嚢胞がないことを確認する。異常がある場合は、カウフマン療法を施行する。FSHが15 m単位/mLを超える場合も、カウフマン療法を施行したほうがよい。本薬50 mgを連日投与し、月経8日目に卵胞径、血中エストラジオール値、LH値を測定し、複数個卵胞が発育する可能性がある症例では、hMG 150単位を隔日投与、月経10日目以降に、主席卵胞径18 mm以上、血中エストラジオール値が、卵胞当たり300 pg/mL以上をめどにして、採卵34時間前にGnRHアゴニストを、1時間ごとに1回ずつ噴霧する。

(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>

いずれのガイドラインにおいても、本薬の用法・用量に関する記載はない。

1) Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline (Fertil Steril 2018; 109: 993-9)<sup>32)</sup>

以下のように記載されている。

- ・ 低卵巣反応患者において、経口排卵誘発薬と低用量ゴナドトロピン（150 単位/日以下）を用いたマイルドな方法と標準的なゴナドトロピン法を比較した場合、IVF 後の臨床妊娠率に違いはないことを示すある程度のエビデンスがある。

2) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open. 2020; 2020: hoaa009)

33)

COS について、以下のように記載されている。

- ・ 高卵巣反応患者において、ゴナドトロピンに本薬を追加する方法はおそらく推奨されない。
- ・ 卵巣反応正常患者において、本薬の使用を推奨するエビデンスはない。
- ・ 低卵巣反応患者において、本薬単独又はゴナドトロピンとの併用投与とともに推奨される。
- ・ FSH の代替として本薬の使用を推奨するエビデンスはない。

3) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013. (2017 年 9 月 6 日最終更新) 34)

COS について、以下のように記載されている。

- ・ 本薬による COS を行った周期は、自然周期と比較して臨床的妊娠が多く、多胎妊娠の数に有意な差はない。
- ・ GnRH アゴニスト及びゴナドトロピンの併用と本薬及びゴナドトロピンの併用を比較した場合、満期単胎の生産、臨床的妊娠、妊娠転帰等に有意な差はない。
- ・ 本薬又はゴナドトロピンを用いた COS を行った周期では、周期あたりの妊娠率が自然周期より高いことを患者に説明すること。

<日本におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン 35)

以下のように記載されている。

- ・ 卵巣反応正常患者又は高卵巣反応患者に対して、本薬単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤を併用したマイルドな方法を推奨する十分なエビデンスはない。
- ・ 低卵巣反応患者に対して、本薬単独あるいは本薬及び中等量のゴナドトロピン製剤の併用に基づくマイルドな方法は、従来の COS と有効性は同等である。
- ・ 本薬を用いた方法での獲得卵子数の実際は 1.5~2.5 程度に留まる一方、COS の中止率の低減にも寄与する可能性がある。

また、マイルドな方法の例として、本薬 50~100 mg/日単独を卵胞が十分発育するまで（月経周期 3 日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日又は当日まで）投与方法、及び本薬 50~100 mg/日を月経周期 3 日目から 5 日間投与方法後、FSH 又は hMG（必要に応じて GnRH アンタゴニスト）を最終的な卵胞成熟誘発まで投与方法が挙げられている。

## 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

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での臨床試験の報告はないが、以下のとおり、本薬の使用実態が報告されている。

#### 1) GnRH Antagonist Improved Blastocyst Quality and Pregnancy Outcome After Multiple Failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH Agonist Protocol (J Assist Reprod Genet 2004; 21: 317-22) <sup>36)</sup>

ロング法後の胚移植で生児獲得がなかった女性 40 例（平均年齢 37.1 歳）に対し、本薬、hMG、GnRH アンタゴニストを用いた方法の有効性が検討された。

生児獲得がなかった過去のロング法では、ナファレリン 200 µg が月経予定日の 7 日前から 1 日 2 回投与され、月経周期 3 日目から hMG 225~300 単位/日が連日投与された。主席卵胞が 18 mm に達した後、ナファレリン及び hMG の投与を終了し、hCG 10000 単位が投与された。本薬/hMG/GnRH アンタゴニストを用いた方法では、本薬 100 mg/日が月経周期 3 日目から 5 日間、hMG 225~300 単位/日が月経周期 4 日目から連日投与され、主席卵胞が 14 mm 以上となった段階でセトロレリクス 0.25 mg/日が連日皮下投与された。主席卵胞が 20 mm に達した段階で hMG 及びセトロレリクスの投与を終了し、hCG 10000 単位（過去のロング法で軽度又は中等度の OHSS を発症し、卵胞が 20 個以上となった患者はナファレリン 400 µg）が投与された。

有効性について、IVF 後に凍結融解胚移植を行った 10 例の過去のロング法周期及び本薬/hMG/GnRH アンタゴニスト周期（以下、同順）における採卵数（平均値±標準偏差）は 18.5 ±14.8 個及び 15.8±7.1 個、妊娠率は 30%（3/10 例）及び 40%（4/10 例、うち 1 例は生児獲得、残りの 3 例は妊娠継続中）であった。ICSI 後に凍結融解胚移植を行った 30 例の採卵数は 11.9±7.1 個及び 10.3±4.0 個、妊娠率は 6.7%（2/30 例）及び 42.9%（12/28 例、うち 6 例で 8 名の生児獲得、2 例は妊娠継続中）であった。

安全性について、過去のロング法で OHSS を発症した 4 例は、本薬/hMG/GnRH アンタゴニストを用いた方法では OHSS を発症しなかった。

その他、要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は表 1 のとおりであった。

表1 本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献番号	症例数又は周期数	本薬の用法・用量	ゴナドトロピンの併用
37)	101例 (170周期)	100 mg/日を月経周期3日目から5日間	あり
38)	40例 (135周期)	50~150 mg/日を月経周期5日目から5日間	なし
39)	10例	50~100 mg/日を月経周期5日目から5日間	なし
40)	11736例 (44345周期)	50 mg/日を月経周期3日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日まで	あり又はなし
41)	308例	100 mg/日を月経周期3日目から5日間	あり
42)	49例	100 mg/日を月経周期3日目から5日間	あり
43)	約1090周期	50 mg/日を月経周期3日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日まで	あり又はなし
44)	13例	100~150 mg/日を月経周期3~5日目から首席卵胞が12 mmに達するまで	あり
45)	31例 (49周期)	100 mg (50 mg、1日2回)を月経周期3日目から最終的な卵胞成熟誘発日まで	なし
46)	446例	50 mg/日を月経周期3日目から最終的な卵胞成熟誘発の前日まで	あり又はなし
47)	31例 (40周期)	100 mg/日を月経周期5日目から5日間	なし
	36例 (40周期)	100 mg/日を月経周期3日目から5日間	あり
48)	18例	100 mg/日を平均排卵日の10日前から5日間	あり
49)	50例 (57周期)	100 mg/日を月経周期3日目から5日間	あり
50)	25周期	100 mg/日を月経周期3日目から5日間	あり
51)	36例	100 mg/日を月経周期4日目から5日間	あり
52)	224例 (709周期)	50~150 mgを月経周期5日目から5日間	なし
53)	162周期	50~100 mg/日を月経周期3日目から	あり又はなし
54)	48例	100 mg/日を月経周期2又は3日目から5日間	あり
55)	44周期	50 mg/日を月経周期3日目から8~10日間	あり
56)	56例	50 mg/日を月経周期3日目から最終的な卵胞成熟誘発日まで	あり

## 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

本薬は、仏国で、ARTにおける卵巣刺激に係る効能・効果で承認されている。また、海外の無作為化比較試験において、本薬を用いたCOS法を行った場合の妊娠率等は、自然周期より高く、ロング法等の他のCOS法と同程度であることが示されている(5.(1)参照)。要望内容で本薬の有効性及び安全性を検討した国内における臨床試験の報告等はないが、国内の使用実態に係る公表文献において、本薬を用いたCOS法により一定の採卵数や妊娠例が得られることが示されている(6.(2)参照)。

また、国内外のガイドライン及び教科書では、ARTにおけるCOSに用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬が推奨されている(5.(3)及び(4)参照)。

以上より、検討会議は、本薬を日本人のARTにおけるCOSに使用した際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

1) 国内外の公表論文で報告された有害事象の発現状況

安全性に係る記載のある公表論文について、海外で実施された無作為化比較試験<sup>12) 14) 15) 16)</sup>の本薬投与群で報告された有害事象は、卵巣嚢腫の増大、悪心、ほてり、乳腺の圧痛、視覚障害、OHSS等であった(5.(1)参照)。また、国内の公表論文のうち、安全性に係る記載のある文献では、本薬投与例で中等度以上のOHSSの発現は認められなかった旨の記載があったのみである(6.(2)参照)。

2) 開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告は表2のとおりであった。転帰は、不明の5件(OHSS3件、血栓症及び流産各1件)を除き、回復又は軽快であった。添付文書で注意喚起されていない事象については、いずれも他の要因が想定される又は件数が少なく関連性が明確ではないことから、現時点で追加の注意喚起は不要と開発要請を受けた企業は判断している。

表2 クロミッド錠50 mgの国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	8
異所性妊娠	2
血栓症、腹痛、卵巣腫大、腹水、出血、子宮内外同時妊娠、腹膜嚢胞、脳梗塞、流産、子宮付属器捻転	各1

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外の臨床試験及び国内の副作用報告でOHSSが多数認められた。OHSSは、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、ARTにおいて発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。ガイドライン等にOHSSの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ており、COS中の経膈超音波検査や血清エストラジオール濃度等によるモニタリングといった方策が本邦の医療現場で定着している<sup>2) 57)</sup>。これらの方策を講じることで、本邦において本薬をARTにおけるCOSに用いた際のOHSSは重大な問題とならない程度に管理可能と判断する。OHSS以外の有害事象又は副作用は、多くが既承認の効能・効果で既に注意喚起がなされている事象であり、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば、大きな臨床的問題にはならないと考える。また、注意喚起されていない事象についても、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起をしないことは妥当と判断できる。したがって、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもと、適切に上記の副作用が管理されるのであれば、本薬を日本人のARTにおけるCOSに使用した際の安全性は大きな臨床的問題とはならないものと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、仏国で、ARTにおける卵巣刺激に係る効能・効果で承認されており、海外臨床試験の成績等から、本薬を投与したときの有効性及び安全性が示唆されている（7.（1）及び（2）参照）。また、国内外のガイドライン及び教科書では、ARTにおけるCOSに用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬が推奨されている（5.（3）及び（4）参照）。さらに、本邦の医療現場において、本薬はARTにおけるCOSに広く使用されている実態がある（6.（2）参照）。

本薬の投与時には、主としてOHSSの発現に注意を要するが、その発現については、既承認の適応での使用において既に注意喚起がなされていることに加え、国内外のガイドライン等において、リスクの回避方法等が記載されており、それぞれ本邦の医療現場において定着していると判断できる。OHSS以外の有害事象についても、多くが既承認の効能・効果で既に注意喚起がなされている。したがって、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用されるのであれば、ARTにおけるCOSに本薬を使用した際に発現する上記の事象は臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と考える（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、本薬をARTにおけるCOSに使用した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断する。

## 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・効果及び効能・効果に関連する注意は、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以下に記す。

#### 【効能・効果】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

生殖補助医療における調節卵巣刺激

#### 【効能・効果に関連する注意】

本薬の投与の適否は、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薬を投与しないこと。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。

#### 【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえると、IVFやICSI等のARTを行うための本薬を用いたCOSにより複数の卵胞を発育させること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から（7.（3）参照）、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。

また、本薬は、ARTの対象とならない不妊の原因がある患者には投与すべきでないことから、上述のように注意喚起することは適切と判断する。

## (2) 用法・用量について

用法・用量は以下のようにすることが適切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】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、クロミフェンクエン酸塩として1日50mgを月経周期3日目から5日間投与する。効果不十分な場合は、次周期以降の用量を1日100mgに増量できる。

### 【設定の妥当性について】

#### 1) 1日あたりの用量について

既承認の効能・効果(排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発)における開始用量は50mg/日とされ、無効な場合に100mg/日に増量することとされている。要望効能・効果について、仏国の承認用量は100mg/日であるが、海外の無作為化比較試験の結果からは、本薬50及び100mg/日の有用性が示されている(5.(1)参照)。また、国内の教科書及びガイドラインでも本薬の用量は50又は100mg/日と記載され(5.(4)参照)、国内の公表文献から、本薬50又は100mg/日の使用実態が確認できる(6.(2)参照)。

以上より、開始用量を50mg/日とし、十分な効果が得られない場合に、次周期以降100mg/日に増量することが妥当と判断した。

#### 2) 開始時期について

仏国では月経周期2日目からの投与が承認されているが、本薬の有効性及び安全性が確認された海外の無作為化比較試験の公表文献では月経周期1～5日目と様々であった(5.(1)参照)。国内の公表文献における投与開始時期は月経周期2～5日目であったが、大部分が月経周期3日目であった(6.(2)参照)。また、国内外の教科書及び国内ガイドラインにおいて月経周期3日目から投与する旨記載されている(5.(3)、(4)参照)。以上を踏まえ、投与開始時期は、要望内容のとおり、月経周期3日目からとすることは可能と判断した。

#### 3) 投与期間について

仏国の承認用法・用量における投与期間は5日間であった。また、海外の大部分の無作為化比較試験における本薬の投与期間は5日間であり(5.(1)参照)、これらの公表文献を含め、海外の診療ガイドラインにおける本薬推奨の根拠文献の投与期間も5日間であった。加えて、国内の使用実態に係る公表文献でも5日間での本薬投与が確認でき(6.(2)参照)、国内のガイドラインにも本薬の投与方法の一つとして5日間投与が記載されていること(5.(4)参照)から、ARTにおけるCOSでの本薬の投与期間を5日間とすることは妥当である。

一方、要望された、5日間を超えて卵胞が十分に発育するまで投与を継続することについては、後方視的な検討に係る公表文献から国内での使用実態は確認できるものの（6.（2）参照）、無作為化比較試験での検討結果は海外の公表文献1報で確認できるのみである（5.（1）参照）。加えて、上述のとおり、仏国の承認内容及び海外の診療ガイドラインにおける本薬推奨の根拠文献の投与期間はいずれも5日間であることから、現時点では、5日間を超えて卵胞が十分に発育するまでの本薬投与が、海外で標準的療法に位置付けられているとは判断できない。以上を踏まえると、検討会議は、5日間を超えて卵胞が十分に発育するまでの本薬投与を用法・用量に含めることは医学薬学上公知とは判断し得ない。

## 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

検討会議は、7.（2）に記載のとおり、添付文書に、以下のような注意喚起を追加することが適当と判断する。

- ・ 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。

## 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) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020. p322, p391-3.
- 3) [https://www.jsog.or.jp/activity/art/2013data\\_201601.pdf](https://www.jsog.or.jp/activity/art/2013data_201601.pdf) (最終確認日 2022年1月18日)
- 4) 英国添付文書: Clomid 50 mg Tablets (Sanofi)

- 5) 仏国添付文書 : CLOMID 50 mg, comprimé (Sanofi)
- 6) 豪州添付文書 : Clomid (Sanofi)
- 7) Quigley MM, et al. Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination. *Fertil Steril* 1984; 42: 25-33.
- 8) Kingsland C, et al. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. *Fertil Steril* 1992; 57: 804-9.
- 9) Tummon IS, et al. Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 563-8.
- 10) Harrison RF, et al. Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization? *Fertil Steril* 1994; 62: 568-73.
- 11) MacDougall MJ, et al. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 1994; 61: 1052-7.
- 12) Long CA, et al. Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1995; 64: 573-6.
- 13) Grochowski D, et al. Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 297-304.
- 14) Ingerslev HJ, et al. A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. *Hum Reprod* 2001; 16: 696-702.
- 15) Weigert M, et al. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2002; 78: 34-9.
- 16) Lin YH, et al. Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol - a randomized study. *Gynecological Endocrinology* 2006; 22: 297-302.
- 17) Karimzadeh MA, et al. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 741-6.
- 18) Karimzadeh MA, et al. Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocol on IVF outcome in poor responders. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1159-64.
- 19) Revelli A, et al. "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet.* 2014; 31: 809-15.
- 20) Pilehvari S, et al. Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. *J Family Reprod Health.*

- 2016; 10: 35-42.
- 21) Schimberni M, et al. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 4354-61.
  - 22) Zhang JJ, et al. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 96 e1-8.
  - 23) Zhang XJ, et al. The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 114.
  - 24) Ochin H, et al. Low dose clomiphene citrate as a mild stimulation protocol in women with unsuspected poor in vitro fertilization result can generate more oocytes with optimal cumulative pregnancy rate. *J Ovarian Res* 2018; 11: 37.
  - 25) Song D, et al. Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\CSI procedures: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204: 36-43.
  - 26) Bechtejew TN, et al. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 315-23.
  - 27) Kamath MS, et al. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD008528.
  - 28) Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction (3<sup>rd</sup> edition), Edited by Brinsden PR. Chapter 10 Superovulation strategies in assisted reproduction. Taylor and Francis, London and New York, 2005; 178-179.
  - 29) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019.
  - 30) 産婦人科研究の必修知識 2016-2018. 日本産科婦人科学会. 2016. p457-465.
  - 31) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版. 中外医学社. 2018. p135-47.
  - 32) ASRM Guideline Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline *Fertil Steril* 2018; 109: 993-9
  - 33) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020
  - 34) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549> (最終確認日 : 2022 年 1 月 18 日)
  - 35) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会編. 2021. p36-43.
  - 36) Takahashi K, et al. GnRH Antagonist Improved Blastocyst Quality and Pregnancy Outcome After Multiple Failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH Agonist Protocol. *J Assist Reprod*

- Genet 2004; 21: 317-22.
- 37) Mio Y, et al. Subtle rise in serum progesterone during the follicular phase as a predictor of the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 159-66.
  - 38) Fukuda M, et al. Does anovulation induced by oral contraceptives favor pregnancy during the following two menstrual cycles? *Fertil Steril* 2000; 73: 742-7.
  - 39) Tokuyama O, et al. Vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid obtained from IVF-ET patients: a comparison of hMG, clomiphene citrate, and natural cycle. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 19-23.
  - 40) Teramoto S, et al. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online* 2007; 5: 134-48.
  - 41) Yanaihara A, et al. The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 115-8.
  - 42) Tokura Y, et al. The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 821-5.
  - 43) Bodri D, et al. Cumulative success rates following mild IVF in unselected infertile patients: a 3-year, single-centre cohort study. *Reprod BioMed Online* 2014; 28: 572-81.
  - 44) Oride A, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 163-7.
  - 45) Kuroda K, et al. Minimum ovarian stimulation involving combined clomiphene citrate and estradiol treatment for in vitro fertilization of Bologna-criteria poor ovarian responders. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 178-83.
  - 46) Karakida S, et al. Effects of gonadotropin administration on clinical outcomes in clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle IVF. *Reprod Med Biol* 2019; 19: 128-34.
  - 47) 小林俊文、他. 排卵の予知 採取卵と受精率の関連について. *産婦人科の世界* 1986; 38: 215-20.
  - 48) 大野洋介、他. 当科における配偶子卵管内移植 (GIFT) 法の実際. *京府医大誌* 1989; 8: 577-81.
  - 49) 名越一介、他. 当科で施行した体外受精及び胚移植における各種排卵刺激法とその成績についての検討. *産婦中四会誌* 1990; 38: 186-90.
  - 50) 中村潔史、他. IVF - ET・PROST・GIFT における buserelin - hMG 療法の応用. *日本受精着床学会雑誌* 1990; 7: 45-8.
  - 51) 別所健史、他. 体外受精胚移植術における卵巣刺激法について—clomid-HMG と HMG 単独療法の比較検討—. *日本不妊学会雑誌* 1990; 35: 55-9.
  - 52) 石田大助、他. hMG およびクロミフェン卵巣刺激による体外受精成績の比較検討. *日本受精着床学会雑誌* 2002; 19: 113-6.

- 53) 吉村由香理、他. クエン酸クロミフェンまたはクエン酸クロミフェン+hMG 採卵周期における hCG 投与と酢酸ブセレリン投与の治療成績の比較. J Mamm Ova Res 2007; 24: 61-4.
- 54) 若原靖典、他. 体外受精の卵巣刺激におけるクエン酸クロミフェン・HMGによる minimal stimulation と Long 法との比較検討. 日本受精着床学会雑誌 2009; 26: 106-10.
- 55) 望月修、他. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の ART における最適な排卵誘発方法の検討 日本受精着床学会雑誌 2010; 27: 339-42.
- 56) 福田淳一郎、他. PCOS 症例において前周期の内分泌環境の違いが低刺激 IVF に及ぼす影響. 産婦人科の実際 2018; 67: 439-44.
- 57) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)  
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1r01-r03.pdf> (最終確認日: 2022 年 1 月 18 日)