

## 審査報告書

令和4年3月1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] クロミッド錠 50 mg  
[一般名] クロミフェンクエン酸塩  
[申請者] 富士製薬工業株式会社  
[申請年月日] 令和3年8月31日  
[剤形・含量] 1錠中にクロミフェンクエン酸塩 50 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、本品目の乏精子症における精子形成の誘導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、下記の承認条件を付した上で、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]

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発  
乏精子症における精子形成の誘導

(下線部追加)

### [用法及び用量]

〈排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発〉

無排卵症の患者に対して本剤により排卵誘発を試みる場合には、まず Gestagen、Estrogen test を必ず行って、消退性出血の出現を確認し、子宮性無月経を除外した後、経口投与を開始する。

通常第1クール1日クロミフェンクエン酸塩として 50 mg 5 日間で開始し、第1クールで無効の場合は1日 100 mg 5 日間に増量する。

用量・期間は1日 100 mg 5 日間を限度とする。

〈乏精子症における精子形成の誘導〉

通常、クロミフェンクエン酸塩として1回 50 mg を隔日経口投与する。

(下線部追加、二重下線部変更)

[承認条件]

関連学会と連携の上、本剤投与下で形成された精子を用いた妊娠での児への影響に関してデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告(1)

令和3年12月13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] クロミッド錠 50 mg  
[一般名] クロミフェンクエン酸塩  
[申請者] 富士製薬工業株式会社  
[申請年月日] 令和3年8月31日  
[剤形・含量] 1錠中にクロミフェンクエン酸塩を50 mg含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発  
乏精子症における精子形成の誘導

(下線部追加)

## [申請時の用法・用量]

無排卵症の患者に対して本剤により排卵誘発を試みる場合には、まず Gestagen、Estrogen test を必ず行って、消退性出血の出現を確認し、子宮性無月経を除外した後、経口投与を開始する。

通常第1クール1日 クロミフェンクエン酸塩として(以下同じ) 50 mg 5日間で開始し、第1クールで無効の場合は1日 100 mg 5日間に増量する。

用量・期間は1日 100 mg 5日間を限度とする。

乏精子症の患者に対してクロミフェンクエン酸塩として1回 50 mg を隔日に経口投与する。

(下線部追加、二重下線部変更)

## [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.....5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....5
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.....5
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.....8
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.....18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....18

[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

本剤は、非ステロイド系エストロゲンであるジェチルスチルベストロールやクロロトリアニセンの誘導体である本薬を有効成分とする錠剤である。本薬は、米国のメレル社（現サノフィグループ）によって開発され、排卵障害に係る適応で1967年に米国で承認され、2021年11月現在、38の国又は地域で承認されている。本邦においては、1968年に「排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発」の効能・効果で塩野義製薬株式会社が本剤の製造承認を受け、2015年10月に申請者へ製造販売承認が承継された。

乏精子症における精子形成の誘導に係る効能・効果について本薬は海外で承認されていないものの、精子形成はFSH、LH及びテストステロンの分泌により誘導されること、並びに本薬はE<sub>2</sub>の1~2%のエストロゲン様作用を有し（臨床婦人科産科. 1988; 42: 247）、視床下部のエストロゲン受容体に内因性エストロゲンと競合的に結合して、エストロゲンによる負のフィードバックを抑制することでGnRHを分泌させ、下垂体からFSH及びLHを分泌させることから、ゴナドトロピンの分泌低下を伴う造精機能障害を有する男性不妊症患者に対して使用することで精子形成を誘導する効果が期待され、国内外の男性不妊の診療において使用されている。

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より、本薬の「男性不妊症に対する造精機能の改善」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国内使用実態に関する調査結果、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに海外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、乏精子症における精子形成の誘導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、「乏精子症における精子形成の誘導」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

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vivo* 試験

##### 3.1.1.1 幼若雄性ラットにおける前立腺、精囊及び精巣重量に対する作用（CTD 4.3-01 : *Acta Endocrinol (Copenh)* . 1964; 47: 645-56）

幼若雄性ラット（各群6例）に本薬0.05、0.1、0.25、0.5、1又は3 mg/kgを34日間反復皮下投与し、最終投与の翌日に前立腺腹葉、精囊及び精巣の湿重量を測定した。対照群には溶媒（トウモロコシ油）を投与した。

前立腺腹葉及び精囊の重量は、本薬 0.05～0.5 mg/kg 群で対照群と比較して高値を示し、本薬 1 mg/kg 群では対照群と同程度、本薬 3 mg/kg 群では対照群と比較して低値を示した。精巢の重量は、本薬 0.05～1 mg/kg 群では対照群と同程度、本薬 3 mg/kg 群では対照群と比較して低値を示した。

### 3.1.1.2 幼若雄性ラットにおける前立腺、精囊及び下垂体重量、並びに下垂体 FSH 含量に対する作用 (CTD 4.3-02 : Endocrinology. 1970; 86: 629-33)

幼若雄性ラット（各群 9 例）に本薬 0.3 又は 3 mg/kg を 10 日間反復皮下投与し、最終投与後に前立腺腹葉、精囊及び下垂体の湿重量を測定した。また、下垂体組織中の FSH 含量を測定した。対照群には生理食塩液を投与した。結果は表 1 のとおりであった。

表 1 前立腺、精囊及び精巢重量、並びに下垂体 FSH 含量

	本薬 0.3 mg/kg (9 例)	本薬 3 mg/kg (9 例)	対照群 (9 例)
前立腺腹葉重量 <sup>a</sup> (mg/100 g 体重)	31.42±1.73	18.41±1.94	23.73±2.31
精囊重量 <sup>a</sup> (mg/100 g 体重)	46.43±3.0	27.91±2.3	41.16±1.9
下垂体重量 <sup>a</sup> (mg/100 g 体重)	4.60±0.17	4.31±0.10	4.67±0.13
下垂体 FSH 含量 <sup>b</sup> (µg/mg 湿重量)	222.8 [157.5, 288.1]	116.3 [90.6, 142.0]	166.6 [137.6, 195.6]

a : 平均値±標準誤差

b : 平均値 [95%信頼区間]

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、精子形成に係る本薬の作用機序について、以下のように説明した。本薬はエストロゲン受容体に結合しエストロゲン拮抗作用を示すことで FSH 及び LH の分泌を増加させる一方、高用量の本薬投与により LH 分泌の低下が報告されていることから、高用量の本薬はエストロゲン様作用を示す（クロミッド錠 50 mg 初回承認時添付資料）。

精子形成において、FSH、LH 及びテストステロンはそれぞれ重要な役割を担っている。FSH は、精巢内のセルトリ細胞に作用することで、精細胞の分裂及び成熟精子への分化を促進する。また、LH は、精巢間質に存在するライディッヒ細胞に作用することでテストステロンの生合成を促進し、テストステロンは、精母細胞の細胞分裂、セルトリ細胞表面への精子細胞の保持、精子の放出等を促進する（Semin Cell Dev Biol 2014; 30: 2-13）。テストステロンはアロマターゼによってエストロゲンに変換され、エストロゲンは視床下部に発現しているエストロゲン受容体に結合することでゴナドトロピン分泌を抑制する（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020, p162、Andrology 2020; 8: 1590-7）。

前立腺、精囊及び精巢の組織重量は、精子形成に関与する FSH、LH 及びテストステロンの活性を反映することから（Proc Soc for Exp Biol Med 1960; 105: 197-201）、本薬投与時の前立腺、精囊及び精巢の組織重量、並びに下垂体 FSH 含量に関する *in vivo* 試験の報告に基づき FSH、LH 及びテストステロンの分泌に対する本薬投与の影響を評価することで、本薬の精子形成に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬 0.1～0.5 mg/kg では前立腺及び精囊重量の増加（3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照）、及び下垂体 FSH 含量の増加を示しており（3.1.1.2 参照）、本薬のエストロゲンに対する拮抗作用により、精子形成が誘導され

ることを示唆する結果であった。一方、本薬 3 mg/kg ではこれらの臓器の重量及び下垂体 FSH 含量が低下し、精巣重量に変化は見られなかった (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照)。この知見については、幼若ラットに本薬 250 µg/日 (全動物の平均体重 (77 g) より、体重当たりの投与量は 3.3 mg/kg/日に相当) の投与により前立腺腺葉、精嚢及び精巣重量が対照群と比較して低下し、精子形成障害も認められたが、本薬を FSH と併用、又は FSH 及びテストステロンと併用することにより、前立腺腺葉、精嚢及び精巣重量が対照群と比較して増加し、精子形成障害も改善するとの報告 (Endocrinology 1967; 81: 965-75) があることを踏まえ、本薬の投与量が高用量となったことで、エストロゲン受容体を介した本薬の弱い転写活性により GnRH、FSH、LH 及びテストステロンの分泌低下が生じた可能性があると考えた。

以上を踏まえ、本薬を、エストロゲンに対する拮抗作用を示す程度の用量を投与することで、GnRH、FSH、LH 及びテストステロンの分泌を促進する作用があることが示され、これらのホルモンの分泌の促進を介して精子形成を誘導することが期待できる。

機構は、以下のように考える。本薬は、視床下部のエストロゲン受容体に対してエストロゲンと競合的に結合しエストロゲンによる負のフィードバックを抑制することで GnRH を分泌させ、下垂体からの FSH 及び LH の分泌を促進すること (産婦人科の進歩 1976; 28: 407、クロミッド錠 50 mg 初回承認時添付資料) を踏まえ、効力を裏付ける試験において低用量の本薬投与時に認められた際と類似した条件が整うように適切な投与対象と本薬の用法・用量を定めれば、本薬の投与により FSH、LH 及びテストステロンの分泌が増加し、精子形成における FSH、LH 及びテストステロンの役割から精子形成が誘導されると推定可能と判断する。本薬の臨床使用用量での FSH、LH 及びテストステロンの分泌量については、引き続き「6.R.1 本薬投与時の血中ホルモン (FSH、LH 及びテストステロン) 濃度について」の項で検討する。

#### 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。

#### 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、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

##### 6.R.1 本薬投与時の血中ホルモン (FSH、LH 及びテストステロン) 濃度について

機構は、本薬投与による血中ホルモン濃度への影響について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。公表文献における本薬投与下の血清中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度の推移について、表 2 のとおり、ベースライン時から増加することが確認できており、精子形成を誘導する作用を示すことを支持している。

表 2 海外公表文献で報告された血清中ホルモン濃度のベースラインからの変化率又は変化量

出典	試験デザイン	用法・用量等	結果の概要																																				
1 Int J Androl 1992; 15: 299-307	特発性男性不妊症患者を対象に、本薬を投与したときの有効性を検討した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験	プラセボ又は本薬 25 mg を 6 カ月間連日経口投与	<p>【解析例数】 プラセボ群：71 例 本薬群：70 例</p> <p>【結果】 &lt;FSH 濃度（ベースラインからの変化率（%）&gt; ベースライン：プラセボ群 3.11 IU/L、本薬群 3.74 IU/L</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本薬群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 2 カ月</td> <td>+18.8%</td> <td>+89.5%</td> </tr> <tr> <td>投与 4 カ月</td> <td>+22.5%</td> <td>+102.3%</td> </tr> <tr> <td>投与 6 カ月</td> <td>+20.9%</td> <td>+156.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;LH 濃度（ベースラインからの変化率（%）&gt; ベースライン：プラセボ群 5.20 IU/L、本薬群 6.08 IU/L</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本薬群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 2 カ月</td> <td>+8.3%</td> <td>+67.9%</td> </tr> <tr> <td>投与 4 カ月</td> <td>+14.2%</td> <td>+47.7%</td> </tr> <tr> <td>投与 6 カ月</td> <td>+29.4%</td> <td>+39.2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;テストステロン濃度（ベースラインからの変化量（nmol/L）&gt; ベースライン：プラセボ群 16.0 nmol/L、本薬群 16.6 nmol/L</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本薬群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 2 カ月</td> <td>+0.4</td> <td>+10.6</td> </tr> <tr> <td>投与 4 カ月</td> <td>+1.3</td> <td>+8.7</td> </tr> <tr> <td>投与 6 カ月</td> <td>+1.3</td> <td>+6.4</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群	本薬群	投与 2 カ月	+18.8%	+89.5%	投与 4 カ月	+22.5%	+102.3%	投与 6 カ月	+20.9%	+156.2%		プラセボ群	本薬群	投与 2 カ月	+8.3%	+67.9%	投与 4 カ月	+14.2%	+47.7%	投与 6 カ月	+29.4%	+39.2%		プラセボ群	本薬群	投与 2 カ月	+0.4	+10.6	投与 4 カ月	+1.3	+8.7	投与 6 カ月	+1.3	+6.4
	プラセボ群	本薬群																																					
投与 2 カ月	+18.8%	+89.5%																																					
投与 4 カ月	+22.5%	+102.3%																																					
投与 6 カ月	+20.9%	+156.2%																																					
	プラセボ群	本薬群																																					
投与 2 カ月	+8.3%	+67.9%																																					
投与 4 カ月	+14.2%	+47.7%																																					
投与 6 カ月	+29.4%	+39.2%																																					
	プラセボ群	本薬群																																					
投与 2 カ月	+0.4	+10.6																																					
投与 4 カ月	+1.3	+8.7																																					
投与 6 カ月	+1.3	+6.4																																					
2 Fertil Steril 1983; 40: 358-65	特発性乏精子症の患者を対象に本薬、及びテストステロンリバウンド療法の有効性を比較した実薬対照二重盲検比較試験	本薬群：本薬 25 又は 50 mg を 6 カ月間連日経口投与 テストステロンリバウンド療法群：テストステロンエナント酸 100 mg を 4 カ月間に 1 回筋肉内投与又は 250 mg を 2 週間に 1 回筋肉内投与	<p>【投与例数】 プラセボ群：7 例 本薬 25 mg 群：11 例 本薬 50 mg 群：18 例</p> <p>【結果】 &lt;FSH 濃度（IU/L）&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬 25 mg 群</td> <td>4.2±2.2</td> <td>10.1±11.6</td> </tr> <tr> <td>本薬 50 mg 群</td> <td>5.2±2.7</td> <td>25.2±12.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>&lt;LH 濃度（IU/L）&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬 25 mg 群</td> <td>2.6±1.3</td> <td>15.5±10.9</td> </tr> <tr> <td>本薬 50 mg 群</td> <td>2.6±1.3</td> <td>15.7±7.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>&lt;テストステロン濃度（nmol/L）&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬 25 mg 群</td> <td>21.9±6.1</td> <td>47.9±15.5</td> </tr> <tr> <td>本薬 50 mg 群</td> <td>19.2±6.3</td> <td>36.3±10.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p>		投与前	投与中	本薬 25 mg 群	4.2±2.2	10.1±11.6	本薬 50 mg 群	5.2±2.7	25.2±12.4		投与前	投与中	本薬 25 mg 群	2.6±1.3	15.5±10.9	本薬 50 mg 群	2.6±1.3	15.7±7.1		投与前	投与中	本薬 25 mg 群	21.9±6.1	47.9±15.5	本薬 50 mg 群	19.2±6.3	36.3±10.5									
	投与前	投与中																																					
本薬 25 mg 群	4.2±2.2	10.1±11.6																																					
本薬 50 mg 群	5.2±2.7	25.2±12.4																																					
	投与前	投与中																																					
本薬 25 mg 群	2.6±1.3	15.5±10.9																																					
本薬 50 mg 群	2.6±1.3	15.7±7.1																																					
	投与前	投与中																																					
本薬 25 mg 群	21.9±6.1	47.9±15.5																																					
本薬 50 mg 群	19.2±6.3	36.3±10.5																																					

	出典	試験デザイン	用法・用量等	結果の概要
3	BJU Int 2012; 110: 573-8	性腺機能低下症の患者を対象に本薬を長期間投与したときの有効性及び安全性を検討した非対照試験	本薬 25 mg を隔日経口投与し、総テストステロン濃度に基づいて、50 mg 隔日経口投与に増量	<p>【解析例数】 86 例（このうち 70%が本薬 25 mg を隔日投与し、残りが本薬を 50 mg に増量し、隔日投与した。）</p> <p>【結果】 &lt;平均テストステロン濃度&gt; 投与前：192±87 ng/dL、投与後：485±165 ng/dL （平均値±標準偏差）</p> <p>&lt;平均ゴナドトロピン濃度* &gt; ・LH 濃度 投与前：2.6±2.2 IU/mL、投与後：6.8±2.8 IU/mL （平均値±標準偏差） ・FSH 濃度 投与前：1.9±1.7 IU/mL、投与後：7.6±1.9 IU/mL （平均値±標準偏差）</p> <p>※：単位（IU/mL）は文献の記載どおり。</p>
4	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238: 104-9	血漿テストステロン濃度が低くかつゴナドトロピン濃度が正常あるいは低い不妊男性患者を対象に、本薬の有効性を検討した後方視的研究	本薬 50 mg を 3 カ月間隔日経口投与	<p>【投与例数】 18 例</p> <p>【結果】 &lt;血漿テストステロン濃度&gt; 投与前：8.5±2.3 nmol/L、投与開始 1 カ月後：20.7±4.7 nmol/L （平均値±標準偏差）</p>

機構は、申請者が提示した海外公表文献（表 2）において、本薬群の血清中ホルモン濃度のベースラインからの変化率又は変化量はプラセボ群と比較して増加方向に大きいことが示されていることに加えて、国内外で本薬の既承認の効能・効果は同一の用量で承認されていることを踏まえると、日本人に本薬 25 mg 連日又は 50 mg 隔日投与したとき、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度は増加するものと判断する。

### 6.R.2 申請用法・用量と異なる用法・用量で実施された臨床試験の成績の利用可能性について

申請者は、本剤の申請用法・用量の妥当性を説明するにあたり、申請用法・用量と異なる用法・用量で実施された臨床試験の成績を利用することについて、以下のように説明した。本薬の有効性が評価された海外公表文献では、本薬 25 mg 連日投与を用いた報告が多かったが、本剤の申請用法・用量は 50 mg 隔日投与を選択した（7.R.3 参照）。本薬を 50 mg 隔日又は 25 mg 連日で投与したときの PK を報告した公表文献はないことから、これらの用法・用量間の曝露量の異同をシミュレーションにより検討した。本薬の半減期（5～7 日間）（グッドマン・ギルマン薬理書（下）．薬物治療の基礎と臨床．第 12 版．東京：廣川書店；2013．p1490-532）に基づき、複数の仮定<sup>1)</sup>の下でシミュレーションを実施した結果、本薬を反復経口投与したときの定常状態における  $C_{trough}$  及び  $C_{max}$  について、25 mg 連日投与と 50 mg 隔日投与の

1) 以下のように仮定した。

- ・本薬の PK は 50 mg まで線形性を示すこと。
- ・経口投与時の本薬の PK は 1-コンパートメントモデルで記述可能であること。
- ・本薬の吸収速度定数は消失速度定数よりも大きく、本薬投与後 24 時間以降であれば本薬の吸収過程は終了していること。

間で大きな差は認められず、本薬の曝露量の差異は小さいことが推定されたことから、PK の観点からは、投与方法の違いが本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考える。以上より、本剤の申請用法・用量の妥当性を説明するにあたり、申請用法・用量と異なる用法・用量の臨床試験成績を利用することは可能であると考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者が提示したシミュレーションについては、用いられた本薬の PK パラメータは半減期のみであり、複数の仮定<sup>1)</sup>にはいずれも根拠がないことから、定量的な曝露量の推定の観点からは十分とは言いがたいが、本薬の半減期(5~7日)を踏まえると、25 mg 連日投与時と 50 mg 隔日投与時の定常状態での本薬の曝露量は類似したものになると推定できる。したがって、臨床的有効性及び臨床的安全性の観点からの本剤の申請用法・用量の妥当性の検討に際しては、25 mg 連日投与時の情報も含めて検討することは可能と判断でき、本剤の申請用法・用量の妥当性については、臨床試験成績に係る公表文献等を踏まえて 7.R.3 項で引き続き検討する。

## 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、乏精子症における精子形成の誘導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、国内外の診療ガイドライン及び成書、並びに海外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、男性不妊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~12 月 31 日に、男性不妊に対し本薬を初めて投与した患者での本薬の用法・用量、精子濃度、副作用等が調査された(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、そのうち産婦人科医 27% (46/172 名)、泌尿器科医 78% (36/46 名)が男性不妊に対して本薬を使用していると回答した。また、投与量及び投与方法について記載のあった 61 名の回答の内訳は表 3 のとおりであった。

表 3 男性不妊に対する本薬の投与量及び投与方法の回答の内訳

用法・用量	内訳 (67 <sup>b</sup> )
50 mg 隔日投与	52 (35)
50 mg 連日投与	22 (15)
25 mg 連日投与	20 (13)
その他 <sup>a</sup>	6 (4)

% (例)

a : 25 mg 又は 50 mg を 3~4 週間、休薬期間 5~7 日にて投与

b : 投与量及び投与方法について記載のあった 61 名中で重複あり

### 7.1.2 調査 2 の結果概要

調査 2 では、10 施設における本薬投与後の精子濃度の推移に関する調査結果は表 4 のとおりであった。また、副作用については、25 mg 投与例で投与初日に蕁麻疹を発現し、投与中止に至った症例が 1 例認められた。

表 4 10 施設における本薬投与後の精子濃度の推移に関する調査結果

本薬 投与例	精子濃度 測定例	投与開始時に乏精子症 <sup>a</sup> に該 当した症例	乏精子症 <sup>a</sup> に該当した症例の うち精子濃度が増加した症 例	乏精子症 <sup>a</sup> に該当した症例の うち精子濃度 $15 \times 10^6$ 個/mL 以上を達成した症例
156	131 (83.9 <sup>b</sup> )	104 (66.7 <sup>b</sup> )	76 (73.1 <sup>c</sup> )	9 (8.7 <sup>c</sup> )

例数 (%)

a : 精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満 (ヒト精液検査と手技 WHO ラボマニュアル第 5 版 (WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen FIFTH EDITION) の基準値に基づく)

b : 該当する例数を本薬投与例数で除したときの割合

c : 該当する例数を乏精子症に該当した例数で除したときの割合

### 7.2 診療ガイドライン及び成書

乏精子症における精子形成の誘導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 5 のとおりである。

表 5 本薬の乏精子症における精子形成の誘導に関する国内外の診療ガイドライン及び成書等の概要

	出典	概要
1	米国生殖医学会ガイドライン (Diagnosis and Treatment of Infertility in Men:AUA/ASRM Guideline PART II. J Urol 2021; 205:44-51)	臨床医は血清テストステロン濃度が低値の不妊男性に対してアロマトーゼ阻害薬 (AI)、hCG、選択的エストロゲン受容体調整薬 (SERM) ※又はそれらを組み合わせて使用できる。 SERMs、AIs 及び hCG は、射精後の精子回復の誘導や外科的な精子回収率の向上を目的とした、男性ホルモンの調整のために適応外で使用されてきた。小規模な臨床試験ではこれらの治療法が、射精後の精子回復や良好な精子回収率に影響することが示唆されている。  ※本薬、タモキシフェンが例示されている。
2	欧州泌尿器科学会ガイドライン (EAU Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology 2019. p.22)	クロミフェンクエン酸塩及びタモキシフェンは特発性 OAT※において広く用いられており、メタアナリシスにおいては精子の質及び妊娠率を改善することが報告されている。  ※OAT: oligo-astheno-teratozoospermia: 乏精子症 (精子数 $15 \times 10^6$ 個/mL 未満)、精子無力症 (運動性精子 32% 未満)、奇形精子症 (正常精子 4% 未満) を合わせて OAT と定義した。
3	生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p143-6	CQ: 男性不妊に対するクロミフェンは有効か? A: ゴナドトロピンおよびテストステロン値が低い乏精子症症例においては精子濃度および運動率改善が期待できる。 乏精子症又は/及び精子無力症: 血清テストステロン値を観察しながらクロミフェンクエン酸塩 25 mg (連日) 又は 50 mg (隔日) を 3~6 カ月投与する。
4	生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p251-252	特発性乏精子症ないし精子無力症患者に対しては、決定的な治療法としての位置づけでは行われていないものの、一般的にはまず薬物療法を行う。 いくつかの薬剤を組み合わせると多剤併用するケースが多く、投与を開始した場合、精子形成期間を考慮して同じ薬剤を 3 カ月程度は継続し、効果がなければ薬剤を変更する。 クロミフェンなどの抗エストロゲン製剤やゴナドトロピン製剤などを用いた内分泌療法は低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の場合には大きな効果が期待できるが、特発性の場合には効果が乏しい。多少なりとも低ゴナドトロピンでかつテストステロンも低い傾向を示す患者に使用すべきである。
5	Campbell-Walsh-Wein Urology 第 12 版. p1448	カルマン症候群及び低ゴナドトロピン性性腺機能低下症候群の男性に対しては、クロミフェンやタモキシフェンなどの抗エストロゲン剤や、アナストロゾールやレトロゾールなどのアロマトーゼ阻害剤を用いて下垂体を刺激することで、テストステロン濃度が回復し、精子形成が改善する可能性がある。 男性に対しては 40 年以上前から性腺機能低下症や不妊症の適応外治療薬としてクロミフェンが使用されており、前立腺特異抗原 (PSA) 値やヘマトクリット値に影響を与えず、テストステロン値を有意に増加させることが示されている。 クロミフェンの初回投与量は通常 25 mg 連日投与あるいは 50 mg 隔日投与であり、血清テストステロン濃度により増量し、最大用量は 100 mg 連日投与である。

### 7.3 海外臨床試験成績に係る公表文献

本薬の乏精子症における精子形成の誘導に関する海外臨床試験成績に係る主な公表文献の概要は表 6 のとおりである。

表 6 本薬の乏精子症における精子形成の誘導に関する臨床試験成績に係る主な海外公表文献の概要

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	有効性及び安全性に関する記載の概要																														
1	Int J Androl 1992; 15: 299-307	特発性男性不妊症患者を対象に、本薬を投与したときの有効性を検討した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験	プラセボ又は本薬 25 mg を 6 カ月間連日経口投与	<p><b>【解析例数】</b>                      プラセボ群：71 例                      本薬群：70 例</p> <p><b>【有効性】</b>                      &lt;妊娠率&gt;                      プラセボ群：7.9%                      本薬群：9.7%</p> <p>&lt;精液パラメータ及びホルモン濃度の経時的推移&gt;                      ・精子濃度（ベースラインからの変化率（%））</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本薬群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 2 カ月</td> <td>+10.3%</td> <td>+6.3%</td> </tr> <tr> <td>投与 4 カ月</td> <td>+55.4%</td> <td>+23.4%</td> </tr> <tr> <td>投与 6 カ月</td> <td>+40.1%</td> <td>+18.5%</td> </tr> <tr> <td>投与終了 1 カ月後</td> <td>+43.8%</td> <td>+34.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>・精子運動率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>本薬群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与 2 カ月</td> <td>-0.4%</td> <td>+2.0%</td> </tr> <tr> <td>投与 4 カ月</td> <td>+1.3%</td> <td>+2.6%</td> </tr> <tr> <td>投与 6 カ月</td> <td>-2.7%</td> <td>+2.9%</td> </tr> <tr> <td>投与終了 1 カ月後</td> <td>+0.6%</td> <td>+3.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【安全性】</b>                      投与中止に至った副作用                      プラセボ群：勃起不能及び無気力 1 例、消化不良 1 例                      本薬群：視力障害 1 例、めまい及び頭痛 1 例</p>		プラセボ群	本薬群	投与 2 カ月	+10.3%	+6.3%	投与 4 カ月	+55.4%	+23.4%	投与 6 カ月	+40.1%	+18.5%	投与終了 1 カ月後	+43.8%	+34.5%		プラセボ群	本薬群	投与 2 カ月	-0.4%	+2.0%	投与 4 カ月	+1.3%	+2.6%	投与 6 カ月	-2.7%	+2.9%	投与終了 1 カ月後	+0.6%	+3.0%
	プラセボ群	本薬群																																
投与 2 カ月	+10.3%	+6.3%																																
投与 4 カ月	+55.4%	+23.4%																																
投与 6 カ月	+40.1%	+18.5%																																
投与終了 1 カ月後	+43.8%	+34.5%																																
	プラセボ群	本薬群																																
投与 2 カ月	-0.4%	+2.0%																																
投与 4 カ月	+1.3%	+2.6%																																
投与 6 カ月	-2.7%	+2.9%																																
投与終了 1 カ月後	+0.6%	+3.0%																																

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	有効性及び安全性に関する記載の概要																																								
2	Fertil Steril 1983; 40: 358-65	特発性乏精子症の患者を対象に本薬、及びテストステロンリバウンド療法の有効性を比較した実薬対照二重盲検比較試験	本薬群：本薬 25 又は 50 mg を 6 カ月間連日経口投与 テストステロンリバウンド療法群：テストステロンエナント酸 100 mg を 4 カ月間に 1 回筋肉内投与又は 250 mg を 2 週間に 1 回筋肉内投与	<p>【投与例数】 プラセボ群：7 例 本薬 25 mg 群：11 例 本薬 50 mg 群：18 例</p> <p>【有効性】 &lt;妊娠率&gt; 本薬 25 mg 群：36.4% 本薬 50 mg 群：22.2% その他の群では妊娠が認められなかった。</p> <p>&lt;精子濃度 (×10<sup>6</sup> 個/mL) &gt; プラセボ群及び本薬群は治療前、治療 0～3 カ月、治療 4～6 カ月、治療後、テストステロンリバウンド療法群は治療前、治療 0～4 カ月、治療 5～7 カ月、治療後に評価された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前</th> <th>0～3 カ月</th> <th>4～6 カ月</th> <th>治療後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>8.2±4.4</td> <td>8.5±5.6</td> <td>8.3±5.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>本薬 25 mg 群</td> <td>8.8±7.2</td> <td>11.1±9.5</td> <td>15.3±14.8</td> <td>12.2±8.8</td> </tr> <tr> <td>本薬 50 mg 群</td> <td>7.1±7.2</td> <td>10.3±11.3</td> <td>10.9±11.5</td> <td>11.0±13.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">治療前</th> <th rowspan="2">0～4 カ月</th> <th rowspan="2">5～7 カ月</th> <th colspan="2">治療後</th> </tr> <tr> <th>7～10 カ月</th> <th>11～16 カ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>テストステロンエナント酸 100 mg 群</td> <td>8.5±7.8</td> <td>8.8±10.8</td> <td>9.2±10.4</td> <td>18.1±15.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>テストステロンエナント酸 250 mg 群</td> <td>9.4±7.8</td> <td>4.1±4.9</td> <td>0.16±0.14</td> <td>10.5±6.6</td> <td>11.2±6.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差</p> <p>【安全性】 いずれの群においても副作用及び女性化乳房は認められなかった。</p>		治療前	0～3 カ月	4～6 カ月	治療後	プラセボ群	8.2±4.4	8.5±5.6	8.3±5.6	—	本薬 25 mg 群	8.8±7.2	11.1±9.5	15.3±14.8	12.2±8.8	本薬 50 mg 群	7.1±7.2	10.3±11.3	10.9±11.5	11.0±13.5		治療前	0～4 カ月	5～7 カ月	治療後		7～10 カ月	11～16 カ月	テストステロンエナント酸 100 mg 群	8.5±7.8	8.8±10.8	9.2±10.4	18.1±15.6	—	テストステロンエナント酸 250 mg 群	9.4±7.8	4.1±4.9	0.16±0.14	10.5±6.6	11.2±6.2
	治療前	0～3 カ月	4～6 カ月	治療後																																								
プラセボ群	8.2±4.4	8.5±5.6	8.3±5.6	—																																								
本薬 25 mg 群	8.8±7.2	11.1±9.5	15.3±14.8	12.2±8.8																																								
本薬 50 mg 群	7.1±7.2	10.3±11.3	10.9±11.5	11.0±13.5																																								
	治療前	0～4 カ月	5～7 カ月	治療後																																								
				7～10 カ月	11～16 カ月																																							
テストステロンエナント酸 100 mg 群	8.5±7.8	8.8±10.8	9.2±10.4	18.1±15.6	—																																							
テストステロンエナント酸 250 mg 群	9.4±7.8	4.1±4.9	0.16±0.14	10.5±6.6	11.2±6.2																																							

	出典	試験デザイン	本薬の用法・用量等	有効性及び安全性に関する記載の概要																																
3	Urol J 2010; 7: 188-93	特発性不妊症の男性患者を対象に、本薬と L-カルニチンの有効性を検討することを目的とした実薬対照二重盲検比較試験	本薬 25 mg 又は L-カルニチン 2g を 3 カ月間連日経口投与	<p>【投与例数】 本薬群：32 例 L-カルニチン群：20 例</p> <p>【有効性】 ＜精子濃度（<math>\times 10^6</math> 個/mL）＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬群</td> <td>20.38<math>\pm</math>16.2</td> <td>42.51<math>\pm</math>29.4</td> </tr> <tr> <td>L-カルニチン群</td> <td>44.75<math>\pm</math>18.1</td> <td>73.25<math>\pm</math>18.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値<math>\pm</math>標準偏差</p> <p>＜精子運動率（%）＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬群</td> <td>23.78<math>\pm</math>17.5</td> <td>43.38<math>\pm</math>20.1</td> </tr> <tr> <td>L-カルニチン群</td> <td>38.82<math>\pm</math>15.5</td> <td>48.03<math>\pm</math>19.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値<math>\pm</math>標準偏差</p> <p>＜正常精子形態率（%）＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬群</td> <td>45.06<math>\pm</math>20.8</td> <td>58.44<math>\pm</math>19.3</td> </tr> <tr> <td>L-カルニチン群</td> <td>48.40<math>\pm</math>37.9</td> <td>49.45<math>\pm</math>32.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値<math>\pm</math>標準偏差</p> <p>【安全性】 記載なし</p>		投与前	投与後	本薬群	20.38 $\pm$ 16.2	42.51 $\pm$ 29.4	L-カルニチン群	44.75 $\pm$ 18.1	73.25 $\pm$ 18.5		投与前	投与後	本薬群	23.78 $\pm$ 17.5	43.38 $\pm$ 20.1	L-カルニチン群	38.82 $\pm$ 15.5	48.03 $\pm$ 19.7		投与前	投与後	本薬群	45.06 $\pm$ 20.8	58.44 $\pm$ 19.3	L-カルニチン群	48.40 $\pm$ 37.9	49.45 $\pm$ 32.2					
	投与前	投与後																																		
本薬群	20.38 $\pm$ 16.2	42.51 $\pm$ 29.4																																		
L-カルニチン群	44.75 $\pm$ 18.1	73.25 $\pm$ 18.5																																		
	投与前	投与後																																		
本薬群	23.78 $\pm$ 17.5	43.38 $\pm$ 20.1																																		
L-カルニチン群	38.82 $\pm$ 15.5	48.03 $\pm$ 19.7																																		
	投与前	投与後																																		
本薬群	45.06 $\pm$ 20.8	58.44 $\pm$ 19.3																																		
L-カルニチン群	48.40 $\pm$ 37.9	49.45 $\pm$ 32.2																																		
4	Andrology 2015; 3: 864-7	乏精子症患者を対象に、本薬、VitE、又は両剤併用時の有効性を検討することを目的とした実薬対照二重盲検比較試験	本薬 25 mg 単独、VitE 40 mg 単独、又はそれらを併用して 6 カ月間連日経口投与	<p>【投与例数】 本薬群：30 例 VitE 群：30 例 併用群：30 例</p> <p>【有効性】 ＜精子濃度（<math>\times 10^6</math> 個/mL）＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与開始 3 カ月目</th> <th>投与開始 6 カ月目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬群</td> <td>7.48<math>\pm</math>2.94</td> <td>9.55<math>\pm</math>3.11</td> <td>10.68<math>\pm</math>4.21</td> </tr> <tr> <td>VitE 群</td> <td>7.87<math>\pm</math>2.64</td> <td>8.23<math>\pm</math>3.08</td> <td>8.57<math>\pm</math>3.47</td> </tr> <tr> <td>併用群</td> <td>7.82<math>\pm</math>2.34</td> <td>11.00<math>\pm</math>4.14</td> <td>12.65<math>\pm</math>5.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値<math>\pm</math>標準偏差</p> <p>＜精子運動率（%）＞</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>投与開始 3 カ月目</th> <th>投与開始 6 カ月目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本薬群</td> <td>23.00<math>\pm</math>6.90</td> <td>29.50<math>\pm</math>12.34</td> <td>33.33<math>\pm</math>14.10</td> </tr> <tr> <td>VitE 群</td> <td>21.67<math>\pm</math>6.99</td> <td>25.83<math>\pm</math>9.92</td> <td>28.07<math>\pm</math>9.65</td> </tr> <tr> <td>併用群</td> <td>23.67<math>\pm</math>8.19</td> <td>33.17<math>\pm</math>15.06</td> <td>40.50<math>\pm</math>17.54</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値<math>\pm</math>標準偏差</p> <p>【安全性】 記載なし</p>		投与前	投与開始 3 カ月目	投与開始 6 カ月目	本薬群	7.48 $\pm$ 2.94	9.55 $\pm$ 3.11	10.68 $\pm$ 4.21	VitE 群	7.87 $\pm$ 2.64	8.23 $\pm$ 3.08	8.57 $\pm$ 3.47	併用群	7.82 $\pm$ 2.34	11.00 $\pm$ 4.14	12.65 $\pm$ 5.08		投与前	投与開始 3 カ月目	投与開始 6 カ月目	本薬群	23.00 $\pm$ 6.90	29.50 $\pm$ 12.34	33.33 $\pm$ 14.10	VitE 群	21.67 $\pm$ 6.99	25.83 $\pm$ 9.92	28.07 $\pm$ 9.65	併用群	23.67 $\pm$ 8.19	33.17 $\pm$ 15.06	40.50 $\pm$ 17.54
	投与前	投与開始 3 カ月目	投与開始 6 カ月目																																	
本薬群	7.48 $\pm$ 2.94	9.55 $\pm$ 3.11	10.68 $\pm$ 4.21																																	
VitE 群	7.87 $\pm$ 2.64	8.23 $\pm$ 3.08	8.57 $\pm$ 3.47																																	
併用群	7.82 $\pm$ 2.34	11.00 $\pm$ 4.14	12.65 $\pm$ 5.08																																	
	投与前	投与開始 3 カ月目	投与開始 6 カ月目																																	
本薬群	23.00 $\pm$ 6.90	29.50 $\pm$ 12.34	33.33 $\pm$ 14.10																																	
VitE 群	21.67 $\pm$ 6.99	25.83 $\pm$ 9.92	28.07 $\pm$ 9.65																																	
併用群	23.67 $\pm$ 8.19	33.17 $\pm$ 15.06	40.50 $\pm$ 17.54																																	
5	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238: 104-9	血漿テストステロン濃度が低かつゴナドトロピン濃度が正常あるいは低い不妊男性患者を対象に、本薬の有効性を検討した後方視的研究	本薬 50 mg を 3 カ月間隔日経口投与	<p>【投与例数】 18 例</p> <p>【有効性】 ＜精子濃度＞ 投与前：7.0<math>\times 10^6</math> 個/mL、投与開始 3 カ月後：17.5<math>\times 10^6</math> 個/mL</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、本剤の乏精子症における精子形成の誘導に係る有効性について、以下のように説明した。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査では、乏精子症（精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満）<sup>2)</sup> に該当した 104 例中 76 例で精子濃度の増加が認められ、そのうち 9 例では、精子濃度が  $15 \times 10^6$  個/mL を上回った（表 4）。また、国内外において精液検査の基準値は同じであり、海外での本薬の投与対象は、本邦と同様に血中のテストステロン濃度等が低下している特発性乏精子症の患者であることを踏まえ、国内外で本薬が投与される対象患者及びその状態について明らかな違いはないと考え、本申請において提出した海外公表文献から日本人の特発性乏精子症の患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

特発性男性不妊症の患者に本薬を投与した場合の精液所見について、精子濃度の推移に本薬とプラセボとの差が認められない報告（Int J Androl 1992; 15: 299-307）もあったが、プラセボ投与では精子濃度が増加しなかった一方、本薬投与により精子濃度の経時的な増加が認められた報告もある（Fertil Steril 1983; 40: 358-65）。また、実薬対照の無作為化比較試験において、対照薬は本邦で精子形成の誘導に係る効能・効果を有する薬剤でなかったが、本薬投与により精液所見の改善が認められた報告があり（Urol J 2010; 7: 188-93、Andrology 2015; 3: 864-7）、乏精子症（精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満）<sup>2)</sup> の患者において改善が認められている（Andrology 2015; 3: 864-7）。なお、精子濃度の推移に本薬とプラセボとの差が認められない報告（Int J Androl 1992; 15: 299-307）では、臨床試験の組み入れ時に血中ホルモン濃度は考慮されておらず、本薬の薬理作用から有効性が期待できる血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い患者だけでなく、これらの濃度が正常又は高い患者も含まれていたために精子濃度の推移に本薬群とプラセボ群との差が認められなかった可能性があることから、この試験結果は、本薬の薬理作用から有効性が期待できる血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い乏精子症の患者に投与した場合の有効性を否定するものではないと考える。

以上の生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果及び公表文献に基づく検討から、適切な用法・用量での本剤投与により、FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い乏精子症において精子濃度の改善が期待できると考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。本薬が投与される対象患者の背景に大きな国内外差はない旨の申請者の説明を踏まえると、国内の公的な研究事業で得られた本薬の日本人乏精子症患者への投与に関する使用実態から、日本人の乏精子症患者における精子形成に関する本剤の有効性の公知該当性を評価する際に、海外公表文献、診療ガイドライン及び成書の記載内容も踏まえて判断することは可能である。

申請者が提示した海外公表文献のうち、プラセボ群が設定されていた 2 試験は、本薬投与前後の精子濃度の増加が、プラセボと比較して大きくなかった報告（Int J Androl 1992; 15: 299-307）と大きかった報告（Fertil Steril 1983; 40: 358-65）があった。そのほかに申請者が提示した主な海外公表文献（表 6）として国内未承認の実薬を対照とした 2 試験（Urol J 2010; 7: 188-93、Andrology 2015; 3: 864-7）及び後方視的研究 1 研究（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238: 104-9）があったが、それらの報告ではいずれ

2) ヒト精液検査と手技 WHO ラボマニュアル第 5 版（WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen FIFTH EDITION）の基準値に基づく

も本薬投与前と比べ本薬投与後に精子濃度が増加していた。また、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の結果、本薬が乏精子症（精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満）<sup>2)</sup> の患者に使用されている実態が確認され、また、当該患者において本薬投与前と比べ本薬投与後に精子濃度が増加していた。

申請者が提示したプラセボ対照比較試験における、プラセボと比較して本薬投与前後の精子濃度の増加が大きくなかった結果については、以下の点を踏まえると、有効性の観点から、本剤の投与対象として適切とは想定されない患者が含まれていたことによる可能性があるかと判断できる。

- ・ 国内診療ガイドラインでは、治療前の血清テストステロン濃度が低値ではない又は FSH 濃度が高値である報告で本薬が無効とされていることが多い旨記載があること。
- ・ 下垂体より分泌される FSH 及び LH、並びに性腺で生合成されるテストステロンは精子形成の誘導に重要な役割を果たしており、これらのホルモンの血中濃度が高くなればなるほど精子濃度も際限なく高くなるものではないことが知られていること。また、これらのホルモン濃度が正常又は高いにもかかわらず乏精子症の状態にある場合には、これらのホルモンの血中濃度の制御以外の要因の方が精子濃度の低下に寄与している可能性が想定されるが、本薬の薬理作用は、精子形成の誘導に関わる血中の FSH、LH、及びテストステロンの濃度を増加させるものであること。
- ・ 申請者が提示した海外臨床試験のうち、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度のベースライン値が確認できた文献は 3 報（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238: 104-9、Int J Androl 1992; 15: 299-307、Fertil Steril 1983; 40: 358-65）であったが、プラセボ群が設定された 2 試験はいずれもホルモン濃度が正常又は高い患者も含まれていたこと。

また、申請者が提示した公表文献ではないが、組み入れられた患者の血清 FSH 濃度が比較的低かった海外の無作為化比較試験では無治療群と比較して本薬群で精子濃度の変化量が有意に高かったこと（J Urol 1985; 133: 221-2）及び組み入れられた患者の血清 FSH 濃度が比較的低かった海外の二重盲検クロスオーバー比較試験ではプラセボ投与期では精子濃度が増加しなかった一方、本薬投与期では有意に増加したこと（Int J Androl 1980; 3: 479-86）が報告されている。さらに、海外診療ガイドラインでは、血清テストステロン濃度が低い不妊男性に対する薬物療法として記載され、本邦における男性不妊治療の実態（厚生労働省平成 27 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究：平成 27 年度総括・分担研究報告書）等も踏まえて作成された国内診療ガイドラインにおいても血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い乏精子症症例において本薬による精子濃度の改善が期待できる旨記載がある。

以上の内容を踏まえると、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が比較的低い特発性乏精子症の日本人患者に対する本剤の有効性は医学薬学上公知と判断する。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明した。安全性について、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査で収集された 156 例において副作用が発現した症例は 1 例（蕁麻疹）のみであり、当該症例は、投与初日に蕁麻疹を発現し投与中止に至ったが、軽度で回復した。また、申請者は、本申請の対象患者又は使用目的で用いられた際の副作用報告として、脱毛症 2 件、肝機能異常及びざ瘡各 1 件を収集しており、これらの報告の転帰は不明 3 件、軽快 1 件（脱毛症）であった。これら 4 件の症例経過等の情報は限られているが、脱毛症及びざ瘡は本剤投与による血中テストステロン濃度の上昇と関連があると想定されること、肝機能異常は本薬が肝代謝を受ける薬剤であることを踏まえると本剤との因果関係は否定できない。

しかしながら、いずれの事象も非重篤であったことから、本剤使用時に大きな問題になるものではないと考える。

以上の検討から、本剤を乏精子症の日本人患者に投与した場合の安全性は、期待される有効性を踏まえると許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において副作用として蕁麻疹が1例に認められ、本剤を本申請における適応で使用した症例に関する副作用報告において4件の副作用(脱毛症2件、肝機能異常1件及びび瘡1件)が報告されたが、これらの副作用について、転帰の判明している事象は回復又は軽快であり、それ以外の事象も含めて重篤な事象の報告はない。また、国内診療ガイドラインでは、霧視、顔面紅潮、頭痛、口渇、食欲不振、肝機能障害、女性化乳房、び瘡などが報告されている旨記載されているが、本薬の通常の内服投与では重篤な副作用は極めて少ないとの記載もある。

以上を踏まえると、本剤の乏精子症患者への使用において、女性化乳房といった男性特有の事象も含めて本薬の薬理作用等から発現が想定される副作用が認められる可能性はあるものの、本薬投与時に発現した事象の重篤性等を考慮すると、臨床で大きな問題とはならないと判断する。

### 7.R.3 用法・用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量を50mg隔日投与とすることについて、本薬の有効性について報告した海外公表文献では、本薬は25mg連日投与が多かったが、以下の検討に基づき、妥当であると説明した。生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の調査1(7.1.1参照)において投与量、投与方法について回答のあった61名における本剤の用法・用量は、50mg隔日投与が最も多い使用実態であった(表3)。また、同調査の調査2(7.1.2参照)において調査に参加した10施設の精子濃度測定例における用法・用量ごとの精子濃度の推移について、乏精子症(精子濃度 $15 \times 10^6$ 個/mL未満)<sup>2)</sup>の症例で精子濃度が $15 \times 10^6$ 個/mLを超えた症例数は、50mg隔日投与100%(2/2名)、50mg週3回投与50%(1/2名)、25mg連日投与9%(6/66名)、25mg隔日投与0%(0/0名)、12.5mg連日投与0%(0/9名)であった。精子濃度が増加した症例数の用法・用量ごとの分布では、50mg隔日投与と25mg連日投与では臨床成績に大きな差はないものと考えられるが、これらの生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査に基づく検討に加え、本剤は分割して用いることができる錠剤として製造しているものではないことから、1回用量として50mg以外の用量は推奨できないと考える。以上より、申請用法・用量とした、「クロミフェンクエン酸塩として1回50mgを隔日に経口投与する」は妥当と考える。

なお、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の調査2において、90日以上投与で精子濃度の増加傾向がみられる一方で、200日以上投与では精子濃度の増加傾向は顕著ではなく、加えて、90日以上投与例は少なかった。また、申請用法・用量より高用量を投与した場合の報告ではあるが、本剤投与により精子濃度の低下を示す場合があることが報告されていること(J Clin Endocrinol and Metab 1969; 29: 638-49)を踏まえ、本剤の投与中は内分泌学的検査や精液検査等を定期的に行い、本剤を漫然と長期にわたり投与せず、改善しない場合には投与を中止することを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。本薬1回50mgを隔日経口投与する用法・用量は、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査の調査1で最も多い使用実態が認められており、調査2では、調査対象症例の

中で乏精子症（精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満）<sup>2)</sup> に該当した例数は少ないものの乏精子症（精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満）<sup>2)</sup> の症例で精子濃度の改善が確認できた。また、海外公表文献でも後方視的な検討ではあるものの、本薬 1 回 50 mg の隔日投与で投与前と比較して精子濃度の増加が示唆されている（Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238: 104-9）。加えて、国内診療ガイドラインにおいて本剤の用法・用量として本薬を 25 mg 連日又は 50 mg 隔日で 3~6 カ月投与するとされていることや、国内成書において、本薬の用法・用量の例として 25 mg 連日又は 50 mg 隔日で投与するとされていること（表 5）等を踏まえると、本薬 1 回 50 mg の隔日投与は、臨床的に意義のある有効性と許容される安全性を示しつつ使用されていると判断できる。以上の検討に加え、本剤は分割して用いることができる錠剤として製造されていないことも考慮すると、申請用法・用量に示された 50 mg 隔日投与は妥当であり、本剤の用法・用量は、以下のようにするのが適切と判断する。

通常、クロミフェンクエン酸塩として 1 回 50 mg を隔日経口投与する。

また、本剤の投与期間に関する注意喚起について、生殖医療に係る医薬品の国内使用実態調査において 200 日以上投与では精子数の増加傾向は顕著ではなかったこと、国内成書において、特発性乏精子症に薬物療法を行う場合には、精子形成期間を考慮して同じ薬剤を 3 カ月程度は継続し、効果がなければ薬剤を変更する旨記載されていること（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020, p251）を踏まえ、本剤の投与中は、内分泌学的検査や精液検査等を定期的に行い、漫然と長期にわたり投与せず、改善しない場合には投与を中止するとともに他の治療法を考慮すべきであることを注意喚起することが適切であると判断する。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の申請効能・効果について以下のように説明した。国内成書において射精障害のない場合の診療アルゴリズムでは精子濃度  $15 \times 10^6$  個/mL 未満の特発性造精機能障害に対して内服加療を行うアルゴリズムであること（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020, p247）、並びに海外公表文献等の既存の情報から、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い乏精子症症例において本薬投与により精子濃度が改善すると考えられ、本邦の使用実態も踏まえて作成された国内診療ガイドラインでは血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い乏精子症症例においては精子濃度の改善が期待できることから本薬の投与が推奨される旨記載されていること（表 5）を踏まえると、本剤は、血中の FSH、LH 及びテストステロン濃度が低い乏精子症の患者に対する治療選択肢と考えることから、本剤の効能・効果は「乏精子症における精子形成の誘導」として、効能・効果に関連する注意で、本剤投与前に検査を行い、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が低い乏精子症の患者に対し投与することを注意喚起することが妥当と考えた。

機構は、本剤投与の対象となる乏精子症患者の選択について、男性不妊症の治療体系等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。男性不妊症の診療においては、病歴の聴取、身体診察、精巣エコー、内分泌学的検査、精液検査等の必要な検査を行い、その過程において原因が診断された場合はその治療が優先される（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人日本生殖医学会; 2020, p251-2、不妊・不育診療指針. 中外医学社; 2017: p649-52）。したがって、乏精子症の診療において、本剤の投与の前に原因

疾患の有無を確認することは必須であり、原因疾患がある場合にはその治療を優先するべきと考えることから、本剤投与前には、投与対象を適切に選択するため種々の検査等を行うよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床的位置付けについて、本剤投与時のホルモン濃度の変化に関する検討（6.R.1 参照）、本剤の有効性及び安全性に関する検討（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の作用機序並びに国内外の診療ガイドライン及び成書の記載内容から、本剤は、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が比較的低い、特発性乏精子症の患者において有用性が認められるものであり、当該患者における治療選択肢と判断する。

したがって、上述の臨床的位置付けに関する検討から、申請効能・効果は妥当と判断する。また、本剤の投与対象の選択について、本剤は、特発性乏精子症の患者における治療選択肢となるものであり、精液中の精子濃度が低い原因が特定された患者では、当該原因に対する治療が行われるべきである。提出された資料から本剤の有用性は血中の FSH、LH、テストステロンの濃度が比較的低い症例で医学薬学上公知と判断されるが（7.R.1 参照）、血中の FSH、LH、テストステロンの濃度が低い状態としては、FSH 及び hCG の併用投与といった本剤以外の治療が行われる低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症等があり、血中の FSH、LH、テストステロンの濃度やそれ以外の検査所見も踏まえて本剤の投与対象であるかを判断する必要があることから、不妊治療に十分な知識と経験がある医師のもとで、精液検査に加え、精子濃度が低い原因の有無の確認も含め、内分泌学的検査（血中の FSH、LH、テストステロン濃度等）、精巣エコー等の必要な検査を実施した上で、本剤の投与の適否を判断すべきであることについて注意喚起が必要と判断する。

#### 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、乏精子症における精子形成の誘導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、本品目を乏精子症における精子形成の誘導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。

## 審査報告 (2)

令和 4 年 3 月 1 日

### 申請品目

[販 売 名] クロミッド錠 50 mg  
[一 般 名] クロミフェンクエン酸塩  
[申 請 者] 富士製薬工業株式会社  
[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) に記載した本剤の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

### 1.1 有効性について

専門協議において、以下の意見が示され、審査報告 (1) に記載した有効性に関する機構の判断は支持された。

- ・ 本薬は、日常診療において乏精子症の患者で精子形成誘導を目的としてしばしば投与されている。性腺機能低下を伴う原因不明不妊患者を対象とした後方視的研究で、テストステロン値が低い患者において本薬投与により血中テストステロン濃度と精子濃度の改善が認められたことが報告されている (Syst Biol Reprod Med 2020; 66: 364-9)。この報告は、血中テストステロン濃度が比較的低い特発性乏精子症の日本人患者における本剤の有効性を支持するものとする。
- ・ 本薬の作用機序を考慮すると血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が比較的低い患者に効果が期待され、申請者が提示したプラセボ対照比較試験に関する公表文献において、プラセボと比較して本薬投与前後の精子濃度の増加が大きくなかった結果は、対象患者に特に FSH や LH が高値であった患者が含まれていたことが影響した可能性は十分に考えられる。審査報告 (1) で機構が示した、本剤の効果が期待できる血清 FSH 濃度が比較的低い患者集団で検討された公表文献では有効性が示唆されていることを踏まえると、本剤の有効性に関する機構の判断は妥当と考える。

### 1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、実臨床では、FSH が正常範囲内でも本剤投与により精子濃度が改善する症例を認めることがあるが、本薬の作用機序を考慮すれば、本剤の投与対象は、FSH 及び LH の分泌を促進することでテストステロン値が改善し精子濃度が増加することが期待できる患者であること、並びに国内外の診療ガイドライン及び成書の記載内容を踏まえると、本剤の基本的な投与対象は、血中の FSH、LH 及びテストステロンの濃度が比較的低い、特発性乏精子症の患者であると考えられるといった議論がなされ、審査報告（1）に記載した臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から、以上を踏まえると、申請効能・効果は妥当とする機構の判断は理解できるとの意見が示された。さらに、専門委員から、本剤の投与対象を適切に選択するために精液検査に加え、精液中の精子濃度が低い原因の確認も含め、内分泌学的検査（血中の FSH、LH、テストステロン濃度等）、精巣エコー等の必要な検査を実施した上で、本剤による治療の適否を判断するよう注意喚起することは重要であるといった意見が示された。

機構は、以上の患者選択に関する専門委員の意見を踏まえ、適切な注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は、対応した。

### 1.3 本薬の遺伝毒性による児に及ぼす影響について

機構は、本薬について染色体異常試験、小核試験及びコメット試験で陽性であったとする報告（Mutation Research 2014; 759: 21-7）があることについて、以下のように考える。本薬 50 mg 単回投与時の  $C_{max}$  が約 0.025  $\mu\text{g/mL}$  であるとの報告（J Clin Pharmacol 2009; 49: 147-54）、及び申請者が提示した本薬の PK に関する複数の仮定に基づいたシミュレーション（6.R.2 参照）からは、本薬 50 mg 隔日投与時の  $C_{max}$  は約 0.1  $\mu\text{g/mL}$  と推定されることから、本薬を臨床用量でヒトに投与した場合の曝露量は上記の報告で陽性が確認された最小濃度（0.4  $\mu\text{g/mL}$ ）に対して十分な安全域が確保されているとは判断できない。本薬の遺伝毒性（染色体異常の誘発）が臨床使用下でヒトに及ぼす影響について、現時点でヒトに対する発がん性を有することを示す明確なエビデンスがあるとの判断はなされていない（IARC Summary&Evaluation, Supplement7 1987）一方、本薬投与下で形成された精子を用いた不妊治療で得られた児への影響は不明である。以上を踏まえ、機構は、本薬を「乏精子症における精子形成の誘導」の効能・効果で使用するもののベネフィットが、本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクを上回るといえるのか、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は、遺伝毒性試験で陽性所見がみられたことから、ほ乳類体細胞のゲノム安定性への影響や DNA 損傷を引き起こす可能性があると考えられ、ヒト生殖細胞に経世代突然変異を誘発する可能性のある物質と推察された。しかしながら、変異原性物質の曝露によりマウス及びラットで次世代に先天異常を誘発した旨の報告（Congenital Anomalies 1998; 38: 1-8）における変異原性物質はいずれも既知の発がん物質であったが、本薬について、ヒトに対する発がん性を明確に示唆するエビデンスはない（IARC Summary&Evaluation, Supplement7 1987）。

さらに、本薬投与下で得られた精子を用いて妊娠した児の先天異常の増加を示唆する報告について調査した結果、児の先天異常の増加を検討した大規模な疫学調査はなかったが、確認できた公表文献（Res Rep Urol 2021; 13: 357-66）では、児の先天異常を含め、有害事象に関して報告されていない。加えて、本申請の要望者である日本生殖医学会に確認したところ、日本生殖医学会から、本薬の遺伝毒性の児への影響について、以下のような見解を得た。

- 第26回日本生殖内分泌学会で、本薬を投与した131例のうち出産の情報が得られた38例について、停留精巣が認められた1例を除き、明らかな妊娠、周産期及び胎児における異常は認められなかったことが報告されている。
- 上記の遺伝毒性に関する報告（Mutation Research 2014; 759: 21-7）は、ヒトリンパ球を用いた本薬の遺伝毒性に関する *in vitro* 試験であり、ヒト精子を対象としておらず、体内において本薬は血液精巣関門を通過する確証はないため、本薬の精子への遺伝毒性を懸念する根拠にはならず、臨床上問題となる可能性は極めて低いと推測される。
- ヒトでの本薬投与により精子クロマチン安定化の改善が認められ、精子の質の改善に寄与したとの報告（Fertil Steril 1998; 69: 1109-15）及びマウス精子に直接本薬を曝露した検討において、精子運動性及び受精率が改善し、精子のDNAの断片化は認められなかったとの報告（Andrologia 2020; 52: e13451）から、本薬の遺伝毒性は存在しても臨床上問題とならない程度であると考えられる。
- 世界での男性不妊に対する長年の本薬の使用において、明らかな流産の増加や催奇形性は認められていない現状がある。
- 本薬の乏精子症に対する使用について、国内診療ガイドラインに適応を選択すれば有効である旨記載したとおり、本邦において標準的な治療として位置づけられていること。また、欧米でも造精機能障害症例に対する治療に本薬を使用している状況があり標準的な治療と位置づけられていること。

申請者としても、要望者が挙げた内容から、本薬の遺伝毒性が臨床使用において精子及び児への異常を引き起こす可能性は低く、臨床上大きな問題とはならないことから、本薬によるベネフィットは、遺伝毒性による児への影響に関するリスクを上回ると考えた。

機構は、以下のように考える。本薬は「乏精子症における精子形成の誘導」の効能・効果で、生児の獲得を目指して用いることから、本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクは、当該申請効能・効果でのベネフィットを踏まえて慎重に検討すべきリスクである。申請者は、上記の遺伝毒性に関する報告（Mutation Research 2014; 759: 21-7）について、ヒトリンパ球を用いた検討であること及び本薬が血液精巣関門を通過する確証がないことから精子での遺伝毒性を懸念する根拠にはならない旨説明しているが、ヒトリンパ球を用いた試験系はほ乳類細胞を用いた染色体異常試験として一般的な試験系であり、当該試験で認められた遺伝毒性は精細胞でも生じる可能性がある。また、様々な物質が血液精巣関門を通過することは申請者が提示した文献（Congenital Anomalies 1998; 38: 1-8）からも明らかであり、本薬が血液精巣関門を通過しないことを示すデータが提示されていない状況では、本薬は血液精巣関門を通過しないことを前提として検討することはできない。さらに、マウス精子に直接本薬を曝露した試験（Andrologia 2020; 52: e13451）において精子DNA断片化が認められなかった旨の申請者の説明について、既に形成された精子に対する本薬の影響の検討から、染色体分裂時における本薬の影響を推定できるかは不明である。加えて、当該試験（Andrologia 2020; 52: e13451）で認められた精子運動性や受精率の改善は本薬の遺伝毒性を否定する上で十分な指標とはいえない。以上を踏まえると、提示された非臨床の検討結果からは、本薬の遺伝毒性を否定することはできず、本薬の遺伝毒性が臨床上問題にならないとする申請者の説明は妥当とは判断できない。また、申請者がヒトにおける児への影響について提示した情報は、男性不妊に対する本薬の使用において先天異常に関する報告がないことを支持する点で重要であるものの、公表文献は少数の症例集積報告のみであり、日本生殖医学会の回答で示された情報も少数例

かつ情報の詳細は提示されていないことから、「乏精子症における精子形成の誘導」の効能・効果で本剤を使用した際に得られた精子で妊娠した児に催奇形性等の影響が生じていないという状況は十分なデータで裏付けられているとまではいえない。

一方で、本申請は、令和4年度当初からの不妊治療の保険適用に向け、日本生殖医学会において取り纏められた国内診療ガイドラインにおいて、使用が推奨され、かつ、学会が薬事承認に係る要望を提出した、不妊治療で標準的に使用されている医薬品について、その用途において概ね薬理作用が明らかなるものであること、既に我が国において保険診療外で当該薬理作用を期待した十分な使用成績があること等を踏まえた取扱いが示された「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）に基づき申請がなされたものである（審査報告(1)、1参照）。申請者が提示した要望者の意見では、世界中で、男性不妊に対し、本薬が長年使用されてきた実績があり、国内外で乏精子症に対して標準的な治療である旨述べられている。本薬に関するこのような状況、及び現時点で、本薬を乏精子症に対して使用した際の先天異常を問題とした報告はなく、社会的に問題が生じていない状況を踏まえると、結果として、ヒトでの使用に際し、本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクが問題となる可能性は低いと判断できる。加えて、特発性乏精子症に対する治療薬として承認されている薬剤はない。以上を踏まえると、本剤の投与下で得られた精子を用いて妊娠した児への影響がなく、臨床上大きな問題とはならないとする申請者の主張を裏付ける根拠を、要望者とも連携の上、適切に情報を収集して今後提示する必要があるが、本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクは、得られる有効性を考慮すれば、臨床的に許容できない状況ではないと判断する。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤を処方する医師に対して、本薬について、非臨床試験で遺伝毒性に関する報告があること、及び乏精子症患者への本剤投与で形成された精子を用いた妊娠での児への影響が検討されたデータは限られていることを理解した上で、これらのことを患者に説明し、本剤による治療の適否を慎重に判断するよう注意喚起をすること、並びに本剤による児への影響を一定の確度で評価可能なデータを得るための製造販売後の方策を検討することを申請者に求め、申請者は、必要な注意喚起を行うとともに、製造販売後に要望者である日本生殖医学会とも連携の上、本剤投与下で形成された精子を用いた不妊治療における児への影響について調査を実施すると説明した。

機構は、申請者が、本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクについて適切に注意喚起を行うとともに、今後、本剤投与下で形成された精子で妊娠した児に催奇形性等の影響が生じていないことを裏付ける根拠情報を収集する旨回答していること、及び乏精子症患者に対して使用可能な薬剤は承認されておらず、治療選択肢が存在しない中で、本薬が精子形成の誘導を目的に世界中で使用されており、当該リスクが問題視されていない状況を踏まえると、本剤の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクを否定する根拠が十分とは言えない状況ではあるが、得られる有効性を踏まえれば、本剤を「乏精子症における精子形成の誘導」の効能・効果で医療現場に提供することは可能と判断する。

以上の機構の判断について、専門委員より、本薬は、乏精子症に対する治療選択肢が存在しない中で、本薬が精子形成の誘導を目的に世界中で長年使用されている状況にあるが、現時点で、本薬を申請用量で乏精子症に対して使用した際の先天異常を問題とした報告はないことから、結果として、ヒトでの使用に際し、本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクが問題となる可能性は低いと判断

でき、児への影響が特段の問題とはならないことについて根拠情報を収集する調査を実施すること、及び本薬の遺伝毒性による児への影響に関する潜在的なリスクについて適切に注意喚起を行う必要はあるが、本剤を「乏精子症における精子形成の誘導」の効能・効果で医療現場に提供することは可能と考える旨の意見が示され、機構の判断は支持された。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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]

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発  
乏精子症における精子形成の誘導

(下線部追加)

### [用法・用量]

〈排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発〉

無排卵症の患者に対して本剤により排卵誘発を試みる場合には、まず Gestagen、Estrogen test を必ず行って、消退性出血の出現を確認し、子宮性無月経を除外した後、経口投与を開始する。

通常第1クール1日 クロミフェンクエン酸塩 として 50 mg 5 日間で開始し、第1クールで無効の場合は1日 100 mg 5 日間に増量する。

用量・期間は1日 100 mg 5 日間を限度とする。

〈乏精子症における精子形成の誘導〉

通常、クロミフェンクエン酸塩として1回 50 mg を隔日経口投与する。

(下線部追加、二重下線部変更)

### [承認条件]

関連学会と連携の上、本剤投与下で形成された精子を用いた妊娠での児への影響に関してデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
C <sub>max</sub>	Maximum concentration of analyte in serum	最高血清中濃度
C <sub>trough</sub>	Trough concentration of analyte in serum	最小血清中濃度
E <sub>2</sub>	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
IU	International unit	国際単位
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
VitE	Vitamin E	ビタミン E
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021
日本生殖医学会	—	一般社団法人日本生殖医学会
本剤	—	クロミッド錠 50 mg
本薬	—	クロミフェンクエン酸塩