

審査報告書

令和4年8月4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4年3月25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] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(令和4年2月25日付け薬生薬審発 0225 第1号)に基づく承認申請
「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成22年9月15日付け薬食審査発 0915 第3号)に基づく迅速審査

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：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」に関する事前評価及び提出された資料から、本品目の生殖補助医療における調節卵巣刺激に関する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

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

〈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)

審査報告

令和4年8月4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4年3月25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

〔申請時の効能・効果〕

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

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〕

〈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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、クロミフェンクエン酸塩として1日50 mg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100 mgに増量できる。

〈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)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略 4
3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 6
4. 総合評価 6

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国メレル社（現：サノフィ社）によって創製された非ステロイド系エストロゲンの誘導体であり、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する。本邦では、1968年に「排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発」の効能・効果で承認され、2022年3月に「乏精子症における精子形成の誘導」の効能・効果が追加されている¹⁾。海外では、2022年7月現在、37の国又は地域で承認されている。

IVFやICSI等を行うための卵を得るため、ARTでは、一般的にCOSにより複数の卵胞を发育させた後、採卵する。本薬は、視床下部における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、その結果、下垂体からのFSH及びLHを分泌させることで、卵胞を发育させる効果を示すことから、ARTにおけるCOSに用いられている。

本薬は、欧米等6カ国²⁾のうち、仏国でARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認されている。また、欧州生殖医学会（ESHRE）、英国国立医療技術評価機構（NICE）等の海外の診療ガイドライン（Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009、<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>（最終確認日：2022年8月4日））及び海外の成書（Textbook of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction (3rd edition). Taylor and Francis, 2005; p178-9、Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019. p972）において、ARTにおけるCOSに使用する薬剤の一つと位置付けられており、海外臨床試験において、本薬を用いたCOS法を行って採卵した場合の妊娠率等は、自然周期で採卵した場合より高く、GnRH アゴニストを用いたロング法³⁾等の他のCOS法を行って採卵した場合と同程度であることが示されている（Fertil Steril 1992; 58: 563-8、Fertil Steril 1994; 62 :568-73 等）。本薬をARTにおけるCOSに用いた際の有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の報告はないが、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おり（J Assist Reprod Genet 2004; 21: 317-22）、国内の成書（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p322、産婦人科研修の必修知識 2016-2018. 公益社団法人日本産科婦人科学会. 2016. p457-65 等）から、本邦の医療現場において本薬がARTにおけるCOSに広く使用されている実態が確認できる。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドライン（生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p34-5）には、ARTにおけるCOSに用いる薬剤の一つとして本薬が記載されている。

国内外での本薬の使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より、本薬のARTにおけるCOSに関する要望が提出された。令和3年10月13日開催の第48回検討会議において、本要望内容は医療上の必要性が高いと判断され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（令和3年10月15日付け医政研発1015第2号・薬生薬審発1015第6号）により申請者に対して開発要請がなされた。その後、令和4年1月26日開催の第50回検討会議において公知申請の該当性報告書が取り纏められた。当該報告書に基づき、令和4年2月25日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価が行われ、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和4年2月25日付け薬生薬審発0225第1号）及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応

1) 本剤は、2015年10月に塩野義製薬株式会社から申請者に承継された。

2) 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

3) GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後にゴナドトロピンを投与する方法（生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320）。

外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付け厚生労働省医薬品局総務課・厚生労働省医薬食品局審査管理課・厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づくものである。

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

2. 臨床に関する資料並びに機構における審査の概略

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

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 添付文書（案）について

機構は、本薬を ART における COS に使用した際の安全性情報を踏まえ、本申請効能・効果及び用法・用量での使用にあたり、添付文書（案）における注意喚起が十分であるのか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。申請者に本剤が承継された 2015 年 10 月以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した本剤の国内副作用報告（重篤例）のうち、OHSS に関連する事象⁴⁾は、26 例 31 件であり、そのうち、2 例 2 件が ART における COS の目的での使用と特定でき、24 例 29 件は既承認効能・効果での使用等であった。OHSS に関連する事象が報告された 26 例について、転帰が死亡又は後遺症ありの症例は認められなかった。ART における COS の目的での使用と特定できた症例で認められた OHSS に関連する事象⁴⁾の内訳は、OHSS 及び子宮付属器捻転であった。OHSS に関連する事象については、ART における COS での使用と用法・用量が同一である既承認効能・効果の「排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発」での使用に際して発現することが既に注意喚起されており、ART における COS の目的での本薬の使用に際しても、既承認効能・効果と同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。また、OHSS に関連する事象以外の事象について、2015 年 10 月以降 2022 年 5 月 31 日までに収集した本剤の国内副作用報告（重篤例）を検討したが、いずれも報告例数が少なく、本薬投与との因果関係が明確ではないもの等であり、ART における COS の目的での本薬の使用に際して現時点で注意喚起を要するものはないと判断した。海外における措置報告はなく、安全性について検討すべき公表文献もなかった。以上より、今回の申請に際しては、公知申請の該当性報告書の内容に沿って、既承認効能・効果での注意喚起と同様に、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用することや、OHSS に関する注意喚起をすることで十分と考える。

機構は、本薬を用いた染色体異常試験、小核試験及びコメット試験の結果が陽性であったとする報告（Mutation Research 2014; 759: 21-7）があることから、本薬の遺伝毒性が児に及ぼす影響、及びそれを踏まえた本薬を ART における COS に用いることのベネフィットとリスクについて説明するよう求めた。

4) OHSS、脳梗塞、腹水、胸水、卵巣腫大、卵巣出血、卵巣捻転、子宮付属器捻転、血栓症（血栓・塞栓・梗塞・虚血の部分検索）、腎不全、肺水腫

申請者は、以下のように説明した。本薬が投与され妊娠した女性の児の先天異常に関する公表文献として、ケースコントロール研究において、先天異常に関するいくつかの事象は自然妊娠した女性の児と比べて本薬が投与され妊娠した女性の児で多かったと報告されているが、当該報告中で、各事象の症例数が少数であったことや過去の報告の結果と一致した結果ではないこと、不妊治療の有無によらず不妊女性では先天異常の胎児を妊娠するリスクが不妊ではない女性よりも高いこと等が考察され、結果の解釈には注意が必要であると結論付けられている（Hum Reprod 2011; 26: 451-7）。また、妊娠中の薬剤曝露と神経管欠損症との関連を検討したケースコントロール研究において、神経管欠損症の児は、先天異常がない児又は他の先天異常がある児に比べて母体への本薬投与（受胎前又は妊娠 1 カ月間）例が多かったことが報告されているが、当該報告中で、本薬投与と神経管欠損症との相関を否定する報告もあること等から、本薬投与と神経管欠損症との関連は結論付けられないとされている（Pharmacoepidemiol Drug Saf.2004; 13: 443-55）。また、本薬を用いた不妊治療での妊娠例の児における先天異常の発現割合は自然妊娠例の児と大きく異ならないとの報告（J Obstet Gynaecol Can. 2007; 29: 668-71、PLoS One. 2014; 9: e108219 等）もあり、国内外のガイドラインにおいても、本薬が先天異常のリスクを上昇させるとはされていない。以上の状況及び、本薬の使用実績から確認できる ART における COS における有用性を踏まえると、本薬を ART における COS に使用することのベネフィットは、リスクを上回ると考える。

機構は、以下のように考える。公知申請の該当性報告書に含まれる情報に加えて、申請者から提示された安全性情報を踏まえると、本薬を ART における COS に使用する際には、OHSS に関連する事象に特に注意を要するが、公知申請の該当性報告書に記載があるとおり、OHSS は不妊治療で注意すべき事象として医療現場で認知され、その管理方法も定着している。したがって、申請者が提案したように、公知申請の該当性報告書に沿って、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師のもとでを使用することを添付文書で規定し、本薬の副作用として OHSS が発現することを注意喚起することは妥当と判断する。ただし、OHSS は重症化すると脳梗塞や肺塞栓を含む血栓塞栓症を伴う場合もあることから、国内副作用報告における OHSS の発現状況を踏まえ、申請者が提案する注意喚起に加えて、本薬を用いた不妊治療において脳梗塞や肺塞栓を含む血栓塞栓症等を伴う重篤な OHSS が発現する可能性があることを注意喚起することが適切と判断する。また、活動性の血栓塞栓性疾患の患者では、本薬の投与により OHSS を発現した場合に状態が悪化するリスクがあることから、本薬を用いた不妊治療を女性に行う場合には、当該患者への本薬の投与は禁忌とすることが適切と判断する。

本薬を用いた不妊治療による OHSS の発現又は重症化のリスクを最小化するためのモニタリングについて、現行の添付文書では、1968 年当時の医療実態を反映して、治療中は内診を行う旨が注意喚起されているが、現在の医療では、卵巣捻転や卵巣破裂を防ぐため不用意な内診は避けられており（産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-8）、基本的には超音波検査により卵巣腫大の有無が確認されていることを踏まえると、卵巣腫大の有無の確認方法は超音波検査に変更することが適切と判断する。

非臨床で本薬の遺伝毒性が認められていることについて、本薬は、国内外で 1960 年代から排卵障害における排卵誘発に係る効能・効果で承認され、また仏国では ART における COS でも承認されており、長年に渡り不妊治療を目的として女性に対して広く投与されてきている中、本薬を用いた不妊治療での妊娠例の児における先天異常の発現割合は自然妊娠例の児と大きく異ならないとする報告（J Obstet Gynaecol Can. 2007; 29: 668-71、PLoS One. 2014; 9: e108219 等）がある。申請者が挙げた本薬と先天異常

に関する報告（Hum Reprod 2011; 26: 451-7、Pharmacoepidemiol Drug Saf.2004; 13: 443-55）については、申請者が説明したように各研究の限界や先行研究の結果と一致しないこと等が考察され、いずれの報告においても、本薬と先天異常の関係について結論付けられないとしている。加えて、国内外の診療ガイドラインでは、本薬により先天異常のリスクが増加する旨の言及はなく、本薬が ART における COS に用いる薬剤の一つと位置付けられていることを踏まえると（1 項参照）、ART における COS での本薬のベネフィットを、非臨床の検討で示された本薬の遺伝毒性のリスクが上回るものではないと判断する。

以上の点に加え、OHSS 以外の事象の発現状況に関する申請者の説明を踏まえると、現時点で OHSS 以外の事象について、現行の添付文書に追加で注意喚起が必要な事象はないと判断する。

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

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（令和 4 年 2 月 25 日付け薬生薬審発 0225 第 1 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

令和 4 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。

〔効能・効果〕

排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発

生殖補助医療における調節卵巣刺激

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 を必ず行つて、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。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

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

〈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)
以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ART	Assisted reproductive technology	生殖補助医療
COS	Controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
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
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入
IVF	<i>In vitro</i> fertilization	体外受精
LH	Luteinizing hormone	黄体化ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
検討会議	—	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請の該当性報告書	—	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 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
本剤	—	クロミッド錠 50 mg
本薬	—	クロミフェンクエン酸塩