

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

排卵誘発剤 抗エストロゲン製剤  
日本薬局方 クロミフェンクエン酸塩錠  
**クロミッド<sup>®</sup>錠50mg**  
Clomid<sup>®</sup> tablets

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中、日局 クロミフェンクエン酸塩 50mg 含有
一般名	和名：クロミフェンクエン酸塩（JAN） 洋名：Clomifene Citrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年7月17日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：1968年3月28日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所属： 連絡先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuji-pharma.jp/home">https://www.fuji-pharma.jp/home</a>

本 IF は、2022年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

略語表	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
<b>I. 概要に関する項目</b>	<b>2</b>	5. 重要な基本的注意とその理由	18
1. 開発の経緯	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
2. 製品の治療学的特性	3	7. 相互作用	20
3. 製品の製剤学的特性	3	8. 副作用	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	10. 過量投与	23
6. RMP の概要	3	11. 適用上の注意	24
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>4</b>	12. その他の注意	24
1. 販売名	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>25</b>
2. 一般名	4	1. 薬理試験	25
3. 構造式又は示性式	4	2. 毒性試験	25
4. 分子式及び分子量	4	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>27</b>
5. 化学名（命名法）又は本質	4	1. 規制区分	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 有効期間	27
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	<b>5</b>	3. 包装状態での貯法	27
1. 物理化学的性質	5	4. 取扱い上の注意	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	6. 同一成分・同効薬	27
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>6</b>	7. 国際誕生年月日	27
1. 剤形	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	27
2. 製剤の組成	6	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
4. 力価	6	11. 再審査期間	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	12. 投薬期間制限に関する情報	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	13. 各種コード	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	14. 保険給付上の注意	28
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	<b>X I. 文献</b>	<b>29</b>
10. 容器・包装	7	1. 引用文献	29
11. 別途提供される資材類	8	2. その他の参考文献	29
12. その他	8	<b>X II. 参考資料</b>	<b>30</b>
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>9</b>	1. 主な外国での発売状況	30
1. 効能又は効果	9	2. 海外における臨床支援情報	30
2. 効能又は効果に関連する注意	9	<b>X III. 備考</b>	<b>31</b>
3. 用法及び用量	10	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	31
4. 用法及び用量に関連する注意	11	2. その他の関連資料	31
5. 臨床成績	11		
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>12</b>		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12		
2. 薬理作用	12		
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>14</b>		
1. 血中濃度の推移	14		
2. 薬物速度論的パラメータ	14		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	14		
4. 吸収	14		
5. 分布	15		
6. 代謝	15		
7. 排泄	15		
8. トランスポーターに関する情報	16		
9. 透析等による除去率	16		
10. 特定の背景を有する患者	16		
11. その他	16		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>17</b>		
1. 警告内容とその理由	17		
2. 禁忌内容とその理由	17		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17		

**略語表**

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ART	assisted reproductive technology	生殖補助医療
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSP	sulfobromophthalein	スルホブロモフタレイン
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
FSH	follicle-stimulating hormone	卵巣刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
$\gamma$ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ
hCG	human chorionic gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hMG	human menopausal gonadotrophin	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
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	黄体形成ホルモン
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

〈排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発〉

クロミッドは、1961年アメリカのメレル社（現サノフィグループ）で開発された経口排卵誘発剤である。化学構造は、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り、ごく弱いエストロゲン作用を持っている。1961年 Greenblatt らにより本剤の排卵誘発効果が初めて報告された。その後、視床下部障害による排卵障害に臨床効果を示すことが認められ、1968年アメリカで市販され、2021年11月現在、38の国又は地域で承認されている。同年日本でも塩野義製薬株式会社より発売された。また、2015年10月より富士製薬工業株式会社へ製造販売承認の承継が行われた。

〈乏精子症における精子形成の誘導〉

本剤の有効成分であるクロミフェンクエン酸塩は、間脳に作用して内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRHを分泌させ、その結果、下垂体からFSHとLHを分泌させると考えられている。男性不妊症の中でもテストステロンやゴナドトロピンの分泌が不足している男性に対して精子形成を促進させる効果が期待され、国内外の男性不妊の診療において使用されている。このような状況から、2021年8月の日本生殖医学会、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会からの開発要望が提出された。「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）を踏まえ、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、一部変更承認申請を行い2022年3月「乏精子症における精子形成の誘導」が承認された。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

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発育させた後、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、卵胞を発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。

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。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、本剤の一部変更承認申請を行い、2022年9月

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果、用法及び用量の追加が承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

- 排卵誘発率は 44.9% (第1度無月経 56.3%、第2度無月経 5.9%、無排卵周期症 75.0%) である。(10 ページ参照)
- 承認時における安全性評価対象例 339 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 64 例 (18.9%) に認められた。主なものは顔面潮紅 22 例 (6.5%)、卵巣腫大 9 例 (2.7%) 等であった。市販後調査における安全性評価対象例 3823 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 276 例 (7.22%) に認められた。主なものは卵巣腫大 71 例 (1.86%)、顔面潮紅 60 例 (1.57%) 等であった。(19 ページ参照)
- 重大な副作用：卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。(20 ページ参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022 年 3 月時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

#### 21. 承認条件

##### 〈乏精子症における精子形成の誘導〉

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。

#### (理由)

本剤が世界中で男性不妊に対し、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が、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ため調査を実施する。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

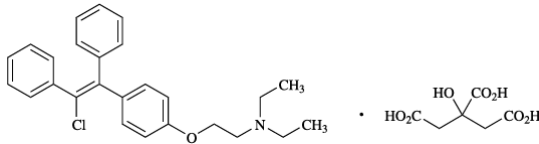
### 1. 販売名

- (1) 和名 : クロミッド®錠 50mg
- (2) 洋名 : Clomid®
- (3) 名称の由来 : Clomifene Citrate (一般名) + d (語尾調整)

### 2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : クロミフェンクエン酸塩 (JAN) [日局]
- (2) 洋名 (命名法) : Clomifene Citrate (JAN)
- (3) ステム (stem) : 抗エストロゲン剤 : -ifene

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClNO · C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>  
分子量 : 598.08

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[4-(2-Chloro-1, 2-diphenylvinyl)phenoxy] -N,N-diethylethylamine monocitrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状：白色～微黄白色の粉末で、においはない。光によって徐々に着色する。
- (2) 溶解性：メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：融点 約 115℃<sup>1)</sup>
- (5) 酸塩基解離定数：該当資料なし
- (6) 分配係数：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値：該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

日局「クロミフェンクエン酸塩」の確認試験による。

- (1) ライネッケ塩とアミン類との沈殿反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) クエン酸塩の定性反応(1)及び(2)

< 定量法 >

日局「クロミフェンクエン酸塩」の定量法による。

非水滴定（過塩素酸滴定）




## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	クロミッド錠 50mg		
性状・剤形	白色円形の錠剤で、においはほとんどなく、味はわずかに苦い。		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	直径 約 9.0mm		
	厚さ 約 4.1mm		
質量	約 0.28g		

#### (3) 識別コード

表示部位：PTP シート

表示内容：FJ390

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1錠中 日局 クロミフェンクエン酸塩 50mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、デンプングリコール酸ナトリウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験<sup>2)</sup>

各種条件下で保存し、外観、崩壊試験、残存率について検討した。

表. 長期保存試験結果

保存条件	保存形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	60 ヶ月
室温	PTP	外観	白色	白色
		崩壊試験 (分) * <sup>1</sup>	4.8	2.0
		含量 (%) * <sup>2</sup>	100.3	99.8

(3 ロットの平均値)

\*1：崩壊試験は崩壊時間の平均値を示す。(規格：30 分以内)

\*2：表示含量に対する含量 (%)、測定法；紫外可視吸光度測定法

(2) 無包装状態での安定性試験<sup>2)</sup>

クロミッド錠 50mg について下記条件での安定性を検討した結果、いずれの試験条件においても規格を大きく逸脱する変化を認めなかった。

表. 無包装状態での安定性試験結果

対象項目	保存条件	保存期間	結果
温度	40°C	3 ヶ月	変化なし
湿度	25°C、75%RH	3 ヶ月	変化なし
光	1000lux 総曝光量 60 万 lux・hr	60 万 lux・hr	性状において、ごくうすい黄色 変化あり

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

##### 〈効能共通〉

- 5.1 頭蓋内に病変（下垂体腫瘍等）のある患者には投与しないこと。  
〈排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発〉
- 5.2 排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発の対象は間脳又は下垂体前葉の機能障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無排卵患者であるので、以下の患者には投与しないこと。
- ・ 原発性卵巣不全による尿中性腺刺激ホルモン分泌の高い患者
  - ・ 副腎及び甲状腺機能の異常による無排卵患者
  - ・ 無排卵症以外の不妊症患者
- 5.3 無月経患者においては、投与前に Gestagen test により、第1度無月経を確認し、Estrogen test により子宮性無月経を除外すること。  
〈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〉
- 5.4 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適切な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。
- 〈乏精子症における精子形成の誘導〉
- 5.5 本剤の投与に際しては、精液検査、内分泌学的検査、精巣エコー検査等の検査結果から、乏精子症の原因探索を行い、特発性の乏精子症であることを確認すること。また、血中 FSH、LH 及びテストステロン値を踏まえて、本剤による治療の適否を判断すること。なお、乏精子症の原因が特定された場合には、当該原因に対する治療を行うこと。 [8.7 参照]

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 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50mg 5日間で開始し、第1クールで無効の場合は1日100mg 5日間に増量する。

用量・期間は1日100mg 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50mg 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100mg 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50mg を隔日経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発〉

一般に3クール反復投与しても排卵性月経の全くみられない場合には投与を中止すること。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

##### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

##### (4) 検証的試験

###### 1) 有効性試験：

##### 17. 臨床成績

###### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

###### 〈排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発〉

###### 17.1.1 国内臨床試験

承認時における一般臨床試験での排卵誘発率を指標とした有効性評価対象例は49例であり、有効率は44.9%（22例）であった<sup>3)</sup>。

表1 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
第1度無月経	9/16	56.3
第2度無月経	1/17	5.9
無排卵周期症	12/16	75.0

###### 2) 安全性試験

該当資料なし

##### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

##### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

##### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

タモキシフェンクエン酸塩、シクロフェニル

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

#### 18. 薬効薬理

##### 18.1 作用機序

クロミフェンクエン酸塩は、内因性エストロゲンのレベルが保たれている無排卵症婦人に投与すると、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、GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）を分泌させる。その結果、下垂体からFSH（卵胞刺激ホルモン）とLH（黄体形成ホルモン）が分泌され、卵巣を刺激して排卵が誘発される<sup>4)</sup>。

クロミフェンクエン酸塩は、乏精子症において、視床下部及び下垂体に対して抗エストロゲンとして作用することで、下垂体からFSH及びLH分泌を促進する。その結果、精巣中のライディッヒ細胞及びセルトリ細胞が刺激され、精子形成が誘導されると考えられる<sup>5)</sup>。

##### 18.2 薬理作用

クロミフェンクエン酸塩は、ごく弱いエストロゲン作用を有し、そのエストロゲン活性は、エストラジオール-17β (E2)の1~2%である<sup>6)</sup>。

幼若雄性ラットにおいて、クロミフェンクエン酸塩は、0.1~0.5mg/kgの投与量で前立腺重量及び精嚢重量を増加させる<sup>7)</sup>。また、幼若雄性ラットにおいて、クロミフェンクエン酸塩は、0.3mg/kgの投与量で下垂体FSH含量を増加させる<sup>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 下垂体-卵巣系に対する作用（ラット）

当初、クロミフェンクエン酸塩はラット（Wistar系）において抗ゴナドトロピン作用を有すると報告されたが、その後、低用量ではゴナドトロピン放出を促進し排卵数を増加させ、一方比較的高用量では、ゴナドトロピン放出を抑制し排卵数を減少させることが立証された。

##### ①ゴナドトロピン放出作用

成熟雌ラット（Wistar系）にクロミフェンクエン酸塩を投与すると、その下垂体及び血中ゴナドトロピンは1μg及び10μg/day/ratでは対照よりいずれも増加した。一方、高用量100μg/day/ratでは逆に減少した<sup>9)</sup>。

##### ②排卵に及ぼす影響

下垂体別出幼若ラット（SD系）にPMS（Pregnant mare serum gonadotropin）及び、hCG（Human chorionic gonadotropin）を投与して人為的に排卵を起こさせる場合、前処置としてクロミフェンクエン酸塩1日1~10μg/day/ratの比較的低用量を投与すると、排卵数は対照よりも増加した。また、100μg/day/rat以上に増量すると排卵はむしろ抑制された<sup>10)</sup>。

##### 2) エストロゲン作用並びに抗エストロゲン作用（ラット）

卵巣機能が不十分な幼若ラット（Wistar系）では、クロミフェンクエン酸塩は弱いエストロゲン作用を示すが、エストロゲンが存在する場合は、同一用量で抗エストロゲン作用を示した<sup>9)</sup>。

##### ①エストロゲン作用

幼若ラットにクロミフェンクエン酸塩を単独投与すると子宮重量は増加した。



②抗エストロゲン作用

幼若ラットにクロミフェンクエン酸塩を Estradiol benzoate (EDB) と併用投与した場合、子宮重量は EDB 単独投与に比較して有意な減少を示した。(p<0.005)

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

排卵は大部分の例で投与開始後 9~16 日の間に生じる<sup>11)</sup>。

2) 作用持続時間

排卵が最終投与日から 14 日後に起こった例もある<sup>12)</sup>。(海外データ) 最終投与後 41 日に排卵した例も報告されているが、本剤の効果かどうか疑わしい<sup>11)</sup>。

## **Ⅶ. 薬物動態に関する項目**

### **1. 血中濃度の推移**

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度：  
該当資料なし
- (3) 中毒域  
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

### **2. 薬物速度論的パラメータ**

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### **3. 母集団（ポピュレーション）解析**

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### **4. 吸収**

#### **16. 薬物動態**

##### **16.2 吸収**

消化管から速やかに吸収され、腸肝循環が認められる<sup>13)</sup>。血漿中からの消失半減期は5～7日である<sup>12)、14)</sup>（外国人によるデータ）。

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

《参考》

新生児期のモルモットに  $^{14}\text{C}$ -標識クロミフェンクエン酸塩  $150\ \mu\text{g}/100\text{g}$  を単回投与し、血中濃度及び組織移行性を調べた。最高血中濃度到達時間は3時間で、投与25時間経過しても血中あるいは視床下部及び下垂体への取込みが認められた。組織への移行性については、投与3時間後、卵巣及び下垂体で高く、副腎、肝臓及び子宮の順であった。卵巣及び下垂体の濃度は血漿中濃度のそれぞれ約  $1/3\sim 1/4$  であった<sup>15)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 16.4 代謝

主に肝臓で代謝され、主要代謝物はA環の炭素4位の水酸化体で、クロミフェンクエン酸塩より強い抗エストロゲン活性を持ち<sup>14)</sup>、長時間作用する<sup>13)</sup> (外国人データ)。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物であるA環の炭素4位の水酸化体は、クロミフェンクエン酸塩より強い抗エストロゲン作用を持ち、長時間作用する<sup>14)</sup>。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路：

主に胆汁経路で糞便中にゆっくり排泄される。

(2) 排泄率：

**16.5 排泄**

患者 6 例に、<sup>14</sup>C-標識クロミフェンクエン酸塩を経口投与したとき、5 日間で平均 51% が排泄された。主に糞便中に排泄され、投与後 6 週間までは糞便中濃度が尿中濃度を超えていた。このことは、未変化体及び代謝物が腸肝循環でゆっくりと排泄されたことを示している<sup>16)</sup> (外国人データ)。

(3) 排泄速度：

血漿中からの消失半減期は 5~7 日とされるが、腸肝循環の影響等を受けるため、投与後 6 週間まで標識体は糞便中に検出される<sup>12)、14)</sup> (外国人データ)。

**8. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**9. 透析等による除去率**

該当資料なし

**10. 特定の背景を有する患者**

該当資料なし

**11. その他**

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 〈効能共通〉

- 2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
  - 2.2 肝障害又は肝疾患のある患者 [9.3.1 参照]
  - 2.3 アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば前立腺癌）及びその疑いのある患者 [アンドロゲン産生を促進するため、腫瘍の悪化あるいは顕性を促すおそれがある。]
- ##### 〈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〉
- 2.4 卵巣腫瘍及び多嚢胞性卵巣症候群を原因としない卵巣の腫大のある患者 [卵巣過剰刺激作用により更に卵巣を腫大させるおそれがある。]
  - 2.5 妊婦 [9.4、9.5 参照]
  - 2.6 活動性の血栓塞栓性疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.9、11.1.1、15.1.2 参照]

##### （解説）

- 2.1 エストロゲンの分泌が促進されることにより、エストロゲン依存性腫瘍のうち悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者では腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。
- 2.2 本剤により、まれに5%以上のBSP排泄遅延があり、肝障害を増悪させるおそれがある。
- 2.3 本剤は抗エストロゲン作用を有し、ネガティブフィードバックを抑制することによりLH、FSHの産生を促進する働きがある。その結果、精巣中のライディッヒ細胞及びセルトリ細胞が刺激されテストステロン値上昇を促す<sup>5)</sup>。テストステロンの分泌が促進されることにより、アンドロゲン依存性腫瘍のうち悪性腫瘍（例えば前立腺がん）及びその疑いのある患者では腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。
- 2.4 卵巣過剰刺激作用によって更に卵巣が腫大する可能性がある。
- 2.5 動物試験で胎児毒性並びに催奇形作用が認められているので、妊娠初期の不注意な投与を避けること。（「IX-2. (3)生殖発生毒性試験」の項参照）
- 2.6 本剤を用いた不妊治療によって卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、血栓塞栓症が認められることもある。また、妊娠自体も血栓塞栓症のリスクは高くなる。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

8.1 霧視等の視覚症状があらわれることがあるので、服用中は自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.2 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

#### 〈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〉

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

8.4 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、本剤の5日間の投与終了後も含め少なくとも当該不妊治療期間中は、以下のモニタリングを実施し、卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.6、9.1.9、11.1.1 参照]

- ・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）
- ・急激な体重増加
- ・超音波検査等による卵巣腫大

8.5 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[8.4、9.1.6、9.1.9、11.1.1 参照]

- ・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発においては、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

#### 〈乏精子症における精子形成の誘導〉

8.6 本剤投与中は、内分泌学的検査や精液検査等を定期的に行い、効果が認められない場合には、本剤の投与を中止し、漫然と長期に渡り使用しないこと。

8.7 動物実験（ラット）でクロミフェンクエン酸塩の遺伝毒性の報告がある。乏精子症への本剤投与で形成された精子を用いた妊娠での胚・胎児への影響が検討されたデータは限られていることから、これらのことを患者に十分に説明するとともに、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。[5.4、15.2.2 参照]

#### （解説）

8.1 クロミフェンクエン酸塩療法で、霧視及び他の視覚症状が起こる可能性がある。これらの視覚症状は、車の運転や機械操作といった行動を通常よりも危険にさせ、特に不安定な照明下で危険にさせる。

8.4 卵巣過剰刺激作用による多発卵胞による卵巣の腫大、これに伴う下腹部痛、悪心、嘔吐、下痢や体重増加等の副作用症状がないかどうかを確認する。

排卵とは違う一過性の基礎体温異常上昇（イニシャルレスポンス）があることがある<sup>3)</sup>。頸管粘液性状の変化は卵胞が成熟しエストロゲン分泌が亢進していることを示唆する。

卵巣異常腫大と卵巣嚢腫形成は、本剤の大量（1日100～200mg）で、2又は3週間処置するとしばしば出現した。しかし、1日50又は75mgの量では、これらの合併症はまれとなり、治療終了後には卵巣の大きさも正常に戻った<sup>14)</sup>。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往症等のある患者

- |   |
|---|
| <p><b>9.1 合併症・既往歴等のある患者</b></p> <p><b>9.1.1 児を望まない無排卵患者</b><br/>治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。</p> <p><b>9.1.2 子宮筋腫のある患者</b><br/>子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。</p> <p><b>9.1.3 子宮内膜症のある患者</b><br/>症状が増悪するおそれがある。</p> <p><b>9.1.4 乳癌の既往歴のある患者</b><br/>乳癌が再発するおそれがある。</p> <p><b>9.1.5 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者</b><br/>症状が増悪するおそれがある。</p> <p><b>9.1.6 多嚢胞性卵巣のある患者</b><br/>卵巣過剰刺激症候群が起こりやすい。[8.4、8.5、11.1.1 参照]</p> <p><b>9.1.7 未治療の子宮内膜増殖症のある患者</b><br/>子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。</p> <p><b>9.1.8 前立腺肥大のある患者</b><br/>アンドロゲン産生を促進するため、症状が増悪するおそれがある。</p> <p><b>9.1.9 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者</b><br/>本剤を用いた不妊治療を女性に行う場合、本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[2.6、8.4、8.5、11.1.1、15.1.2 参照]</p> |
|---|

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

- |   |
|---|
| <p><b>9.3 肝機能障害患者</b></p> <p><b>9.3.1 肝障害又は肝疾患のある患者</b><br/>投与しないこと。肝障害を悪化させるおそれがある。[2.3 参照]</p> <p><b>9.3.2 肝障害又は肝疾患の既往歴のある患者</b><br/>肝障害を悪化させるおそれがある。</p> |
|---|

### (4) 生殖能を有する者

- |   |
|---|
| <p><b>9.4 生殖能を有する者</b><br/>〈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〉<br/>妊娠初期の投与を避けるため、以下の対応を行うこと。[2.5、9.5 参照]</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・本剤投与開始前及び次周期の投与前に妊娠していないことを確認すること。</li><li>・排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発においては、患者に、本剤投与前少なくとも1ヵ月間及び治療期間中は基礎体温を必ず記録させ、排卵誘発の有無を観察すること。</li><li>・排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発においては、無月経患者には投与前にGestagen testを行い、消退性出血開始日を第1日として5日目に、また投与前に自然出血（無排卵周期症）があった場合はその5日目に投与を開始すること。</li></ul> |
|---|

(解説)

用法及び用量に記載のごとく、妊娠初期の不注意な投与を避けるため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。

(5) 妊婦

**9.5 妊婦**

投与しないこと。動物試験で胎児毒性並びに催奇形作用が認められている。[2.5、9.4 参照]

(解説)

動物試験で胎児毒性並びに催奇形作用が認められているので、妊娠初期の不注意な投与を避けること。

(6) 授乳婦

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

**7. 相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない



## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時及び市販後調査における副作用の種類と発現頻度は次のとおりであった<sup>19)</sup>。

表. 副作用等の発現状況

対象		時期		市販後調査 (1973年7月31日まで)	
		承認時までの調査			
調査施設数		8		46	
安全性評価対象例数		339		3823	
副作用発現例数 (発現率%)		64 (18.9)		276 (7.22)	
副作用の種類		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
卵巣過剰刺激	卵巣腫大	9	2.7	71	1.86
	下腹痛	7	2.1	51	1.33
眼	視覚症状(霧視)	2	0.6	6	0.16
過敏症	発疹	3	0.9	12	0.31
消化器	嘔気・食欲減退	9	2.7	12	0.31
	悪心	2	0.6	28	0.73
精神神経系	頭痛	2	0.6	19	0.50
	いらいら	1	0.3	2	0.05
その他	顔面紅潮	22	6.5	60	1.57
	尿量増加	5	1.5	6	0.16
	疲労感	1	0.3	7	0.18
	口渇	1	0.3	2	0.05

(1) 重大な副作用と初期症状

<p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 卵巣過剰刺激症候群</b>（頻度不明）</p> <p>本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、入院させて適切な処置を行うこと。 [2.6、8.4、8.5、9.1.6、9.1.9 参照]</p>
--

(解説)

本剤を投与した場合、並びに、FSH 製剤、hMG 製剤、hCG 製剤を本剤の投与に引き続き用いた場合又は本剤とこれらの製剤を併用した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、本剤との因果関係を否定できない「卵巣過剰刺激症候群」の報告が9例集積されていることから、「重大な副作用」の項を新設し、「卵巣過剰刺激症候群」を記載し、更なる注意を喚起した。また、これに伴い「副作用」の「卵巣過剰刺激」に関する記載を削除した。代表的な症例の概要を以下に示す。 2011年8月追記)

症例の概要（卵巣過剰刺激症候群）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・20代	排卵障害	50mg 5日間	発現 153 日前	排卵障害（月経不順）のため、ホルモン療法を施行 本剤1日50mg投与にて排卵誘導不能のため、1日2回100mgに増量 排卵不能に伴う月経遅延のため、再治療、排卵誘発は再度施行するも不能 本剤+ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）+ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）療法における排卵誘導を開始 本剤100mg/日経口投与（5日間） ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）150単位/日筋注（6日間） ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）2500単位筋注（1日間） ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル 250mg/日筋注（1日間）。 超音波断層検査にて腹水貯留を伴う両卵巣の腫大を認め、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）と診断。自宅安静、薬物療法を施行 本人、家族の希望により、精査、治療のため、他院産婦人科に転院 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）が軽快
		100mg 5日間	発現 79 日前	
		100mg 5日間	発現 26 日前	
			発現 12 日前	
			発現 9 日前	
	既往歴		発現 2 日前	
	なし		発現日	
			発現 3 日目	
			発現 13 日目	
併用薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル			

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
眼	虚血性視神経症	霧視等の視覚症状 <sup>注1)</sup>	
過敏症	発疹等		
精神神経系	精神変調	頭痛、情動不安等	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 ビリルビン上昇、 $\gamma$ - GTP 上昇		5%以上の BSP 排泄遅延
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振	
その他	男性：女性化乳房、 ざ瘡、脱毛	顔面潮紅、尿量増加、 口渇、疲労感	

注 1) 投与を中止して眼科的検査を行うこと。  
注 2) 発現頻度は市販後調査を含む。

(解説)

1) 視覚症状

発生機序：不明

症状としては、残像（視覚像の持続）、霧視（特に大量投与時）、複視（二重に見えること）、飛蚊症（視野中の点で、眼の硝子体液中のタンパク付着物に起因する。）、閃光（光のフラッシュが見えること）、羞明（光に対する眼の感受性の増加）、あるいは視野暗点（通常又はより低下した視力によって視野中に視力低下領域がとり囲まれること）等がある<sup>12)</sup>。

処置方法：視覚に対する副作用は一般に本剤の投与中止後、数日から数週間以内に消失する<sup>12)</sup>。

2) 過敏症

発生機序：不明

症状としては、アレルギーによる発疹、蕁麻疹がみられる。

処置方法：必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国で本剤の長期投与により、卵巣腫瘍の発症の危険性を増加させるとの疫学的調査結果が報告されている<sup>18)</sup>

15.1.2 血栓症の素因のある患者において、本剤の投与後、脳梗塞、静脈血栓症が発現したとの報告がある<sup>19)、20)</sup>。[2.6、9.1.9 参照]

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 生後4日のラットにクロミフェン2、4、8mg/kgを経口投与した実験において、10週齢における観察で8mg/kg投与群の雄ラットに精巣及び精巣上体の病理組織学的変化、生殖器重量の減少、全投与群の雌ラットに卵巣及び子宮の病理組織学的変化が認められたとの報告がある<sup>21)</sup>。

15.2.2 遺伝毒性に関して、ラットを用いた骨髄小核試験において陽性の結果が報告されている。[8.7 参照]

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

循環器系に及ぼす影響として、麻酔したイヌに1~10mg/kgを静脈内投与するとわずかな(8~20%)血圧の低下があり、血圧低下は1.5~11分持続した。また、分離されたモルモットの心臓に静脈内投与すると冠血流量を増加させた。<sup>22)</sup> (イヌ、*in vitro*)

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験：

表. 急性毒性試験<sup>23)</sup>

動物種 (系統)	性	投与経路	
		経口	腹腔内
ラット (Wistar系)	雄	591.5 ± 92.7 (n = 30)	251.2 ± 28.6 (n = 35)
マウス (DS系)	雄	1735 ± 125 (n = 40)	—

(LD50、mg/kg)

#### (2) 反復投与毒性試験：

表. 亜急性毒性試験<sup>23)</sup>

動物種 (系統)	性：n	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
ラット (Wistar系)	雌雄：各8/群	経口30日	10、25、50	10mg/kg以上： 体重増加抑制(雌雄)、前立腺と精囊、子宮と卵巣の著明な萎縮

表. 慢性毒性試験<sup>24)</sup>

動物種 (系統)	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	性、n	試験成績
ラット (Wistar系)	経口186日	5	雌：13 雄：13	5mg/kg以上： 体重増加抑制(雌雄)、精子形成抑制、前立腺・精囊萎縮、黄体形成・卵胞発育抑制
		10	雌：12 雄：10	
		15	雌：12 雄：11	

- (3) 遺伝毒性試験：該当資料なし  
 (4) がん原性試験：該当資料なし  
 (5) 生殖発生毒性試験：

表. 生殖・発生毒性試験

試験項目	動物種 (系統)	n	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
胎児に及ぼす 影響 (催奇形性)	ラット <sup>25)</sup> (Wistar 系)	15/群	経口	2.5、5、10	<母動物> 2.5mg/kg 以上： 体重増加抑制 <胎児> 2.5mg/kg 以上： 生存率低下 10mg/kg：口蓋裂1例，肛 門-外性器間距離の変化 (雄：やや短い)
	マウス <sup>26)</sup> (ICR 系)	15/群	経口	2.5、5、10	<母動物> 10mg/kg：体重増加抑制 <胎児> 2.5mg/kg：口蓋裂1例 5mg/kg 以上：生存率低下

投与期間：ラット；妊娠9～14日目、マウス；妊娠7～12日目

《参考》

雌ラット (SD 系) にクロミフェンクエン酸塩 2、10、50、200 mg/kg を妊娠 6、8、10、12、14、16 日に単回皮下投与した試験では、2 mg/kg 以上の投与で羊水過多がみられ、50 mg/kg 以上の投与で白内障が発現した<sup>27)</sup>。

また、ウサギにおいて、交尾後 1 日目に 7.5 mg/kg を投与すると腹壁破裂、頭蓋裂、四肢の萎縮、口蓋裂が認められ、交尾後 2 日目に 20 mg/kg を投与すると水頭症が認められた<sup>28)、29)</sup>。

- (6) 局所刺激性試験：該当資料なし  
 (7) その他の特殊毒性：該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：クロミッド錠 50mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

5年

### 3. 包装状態での貯法

気密容器・室温保存

### 4. 取扱い上の注意

「Ⅷ-11. 適応上の注意」を参照すること

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：作成中

### 6. 同一成分・同効薬

<同一成分薬>

なし

<同効薬>

セキソビット錠 100mg (あすか=武田)

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
クロミッド錠 50mg	2007年7月17日	21900AMX01018000	2007年12月21日	1968年3月28日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022年3月11日 「乏精子症における精子形成の誘導」適応追加

2022年9月16日 「生殖補助医療における調節卵巣刺激」適応追加

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト 電算処理 システム用 コード
クロミッド錠 50mg	2499009F1012	2499009F1080	105531306	620005958

14. 保険給付上の注意

該当しない



## **X I . 文 献**

### **1. 引用文献**

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店 2011;C-1471-1475
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 3) 植田安雄 他, 日本産科婦人科学会雑誌 1966;18(6):555-564
- 4) 青野敏博, 産婦人科の進歩, 1976;28(5):407-409
- 5) Awouters M. et al., *Andrology* 2020;8(6):1590-1597 (PMID: 31696669)
- 6) 寺川直樹, 臨床婦人科産科, 1988;42(3):247-251
- 7) Roy S. et al., *Acta Endocrinol (Copenh)* 1964;47:645-656 (PMID: 14250397)
- 8) Boyar RM., *Endocrinology* 1970;86(3):629-633 (PMID: 4903344)
- 9) Tsuyuguchi M., *J Jpn Obstet Gynecol Soc* 1967;14(2):75-85 (PMID: 6073208)
- 10) 小林文彦 他, 日本内分泌学会雑誌 1967;43(9):858-871
- 11) 三宅 侃 他, 産婦人科 MOOK, 1980;(13):111-118
- 12) USP DI Vol. I, *Drug Information for the Health Care Professional*, 27th ed., Thomson Healthcare 2007;848-850
- 13) Geier A. et al., *Fertil Steril*, 1987; 47(5): 778-784.
- 14) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版下巻, 高折修二他監訳, 廣川書店, p1988-1990.
- 15) Schulz KD. et al., *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971;68(3):605-13 (PMID: 5171376)
- 16) Schreiber E. et al., *Clin Res* 1966;14:287
- 17) 厚生省薬務局安全課 医薬品副作用情報 1975;No.12 p67
- 18) Rossing MA. et al., *N Engl J Med* 1994;331(12):771-776 (PMID: 8065405)
- 19) 伊藤由紀 他, 日病薬誌 2003;39(10):1247-1249
- 20) Benshushan A. et al., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;62(2):261-2 (PMID: 8582509)
- 21) Nagao T. et al., *Teratog Carcinog Mutagen* 2001;21(3):213-221 (PMID: 11301416)
- 22) Van Maanen EF. et al., *Fed Proc* 1961;20:419
- 23) 峰下鍬雄 他, 社内資料 (急性及び亜急性毒性) 1966
- 24) 今井清 社内資料 (慢性毒性) 1967
- 25) 大鳥寛 社内資料 (ラットの胎仔に及ぼす影響) 1966
- 26) 大鳥寛 社内資料 (マウスの胎仔に及ぼす影響) 1966
- 27) Eneroth G. et al., *Proc Europ Soc Study Drug Toxicol* 1971;12:299-306
- 28) Morris JM., *Contraception* 1970;2(2):85-97
- 29) Asch RH. et al., *J Reprod Med* 1976;17(3):175-180 (PMID: 787524)

### **2. その他の参考文献**

該当資料なし

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報

### **XⅢ. 備考**

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：

富士製薬工業株式会社 学術情報課


TEL：0120-956-792

FAX：076-478-0336

（電話受付時間 9:00～17:00、土日祝日および当社休業日を除く）

#### 2. その他の関連資料

患者向け資材は、製品情報サイト (<https://www.fuji-pharma.jp>) から入手可能である。

製造販売元  
 **富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地