

clomifene citrate (JP)

クロミフェンクエン酸塩
排卵誘発剤/抗エストロゲン剤

249

基本添付文書 クロミッド錠2022年3月改訂

【製品】規制等：(処方) 《クロミッド錠 1968.02.23承認》

クロミッド(®) Clomid 錠50mg (富士製薬)

【組成】〔錠剤〕：1錠中50mg

【効能・効果】①排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発 ②乏精子症における精子形成の誘導

【効能関連注意】①効能共通：頭蓋内に病変(下垂体腫瘍等)のある患者には投与しない ②排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発 ③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、次の患者には投与しない ④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 ⑤副腎及び甲状腺機能の異常による無排卵患者 ⑥無排卵症以外の不妊症患者 ⑦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 ⑧乏精子症における精子形成の誘導：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。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。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(重要な基本的注意②③参照)

【用法・用量】①排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発：無排卵症の患者に排卵誘発を試みる場合には、まずGestagen, Estrogen testを必ず行い、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。クロミフェンクエン酸塩として、第1クール1日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。用量・期間は1日100mg 5日間で限度とする ②乏精子症における精子形成の誘導：クロミフェンクエン酸塩として1回50mgを隔日経口投与

【用法関連注意】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

【禁忌】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化を促すことがある] ②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] ③肝障害又は肝疾患のある患者(特定背景関連注意②参照) ④妊婦(特定背景関連注意②③参照) ⑤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化を促すおそれがある]

【重要な基本的注意】①効能共通 ②霧視等の視覚症状が現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 ③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 ④排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発 ⑤排卵障害にもとづく不妊症の排卵誘発の卵巣過剰刺激による副作用を避けるため、投与前及び治療期間中は毎日内診を行い、特に次の点に留意する(重大な副作用参照) ⑥患者の自覚症状(特に下腹部痛)の有無 ⑦卵巣腫大の有無 ⑧基礎体温異常上昇の有無(毎日測定させる) ⑨頸管粘液量とその性状 ⑩卵巣過剰刺激は用量に依存する可能性があるため、用量・期間は、1周期につき1日100mg、5日間で限度とする ⑪卵巣過剰刺激の結果としての多胎妊娠の可能性があるので、その旨をあらかじめ患者に説明する ⑫乏精子症における精子形成の誘導 ⑬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、中止し、漫然と長期に渡り使用しない ⑭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(効能関連注意②、その他の注意②③参照) 【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 ②児を望まない無排卵症患者：治療上やむを得ないで切断される場合を除き、投与しない ③子宮筋腫のある患者：子宮筋腫の発育を促進するおそれがある ④子宮

内膜症のある患者：症状が増悪するおそれがある ④乳癌の既往歴のある患者：乳癌が再発するおそれがある ⑤乳癌家族要因が強い患者、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：症状が増悪するおそれがある ⑥多嚢胞性卵巣のある患者：卵巣過剰刺激症候群が起こりやすい(重大な副作用参照) ⑦未治療の子宮内膜増殖症のある患者：子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある ⑧前立腺肥大のある患者：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 ⑨肝機能障害患者 ⑩肝障害又は肝疾患のある患者：投与しない。肝障害を悪化させるおそれがある(禁忌②参照) ⑪肝障害又は肝疾患の既往歴のある患者：肝障害を悪化させるおそれがある ⑫生殖能を有する者：妊娠初期の不注意な投与を避けるため、次の点に注意する(禁忌②、特定背景関連注意②参照) ⑬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 ⑭無月経患者においては投与前に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 ⑮投与後基礎体温が高温相に移行した場合は、投与を中止し、必ず妊娠成立の有無を確認する ⑯妊婦：投与しない。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(禁忌②、特定背景関連注意②参照) ⑰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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 卵巣過剰刺激症候群(頻度不明)：本剤を投与した場合、並びに、卵胞刺激ホルモン製剤(FSH製剤)、ヒト下垂体性腺刺激ホルモン製剤(hMG製剤)、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤(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、卵巣腫大、卵巣莖捻転、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水の貯留を伴う卵巣過剰刺激症候群が現れることがある。これに伴い、血液濃縮、血液凝固能の亢進、呼吸困難等を併発することがあるので、直ちに中止し、循環血液量の改善に努めるなど適切な処置を行う(重要な基本的注意②③、特定背景関連注意①④参照)

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*	
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、γ-GTP上昇		5%以上のBSP排泄遅延
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振等	
その他	男性：女性化乳房、瘻瘻、脱毛	顔面潮紅、尿量増加、口渇、疲労感	

発現頻度は市販後調査を含む。*：中止して眼科的検査を行う

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②外国で長期投与により、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 ③血栓症の素因のある患者において、投与後、脳梗塞、静脈血栓症が発現したとの報告がある ④非臨床試験に基づく情報 ⑤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 ⑥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(重要な基本的注意②③参照) 【保存等】室温保存。有効期間：5年 【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、適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】(外国人データ)①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。血漿中からの消失半減期は5~7日 ②代謝：主に肝で代謝され、主要代謝物はA環の炭素4位の水酸化体で、未変化体より強い抗エストロゲン活性を持ち、長時間作用する ③排泄：¹⁴C-標識体を患者6例に経口投与後5日間で平均51%排泄。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越えていた。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 【臨床成

2 クロミ

ク
【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 国内臨床試験：承認時における一般臨床試験で排卵誘発率を指標とした有効率は44.9% (22/49)。疾患別では第1度無月経56.3% (9/16)，第2度無月経5.9% (1/17)，無排卵周期症75.0% (12/16) 【薬効薬理】①作用機序 ②内因性エストロゲンレベル保持の無排卵症婦人に投与時，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，Gn-RH(ゴナドトロピン放出ホルモン)を分泌した結果，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を誘発 ③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。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ことが考えられる ④薬理作用 ⑤本剤は，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% ⑥幼若雄性ラットにおいて，本剤は，0.1～0.5mg/kgの投与量で前立腺重量及び精囊重量を増加させ，0.3mg/kgの投与量で下垂体FSH含量を増加させる

【性状】クロミフェンクエン酸塩は白色～微黄白色の粉末で，においはない。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。光によって徐々に着色する。融点：約115℃