

## 1.8 添付文書（案）

## 目次

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

## 1.8.1 添付文書（案）

## 1.8 添付文書（案）

添付文書案において、既承認の効能又は効果である「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」に、新たな効能又は効果の「視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」を追加したことにより追記又は変更した箇所を下線で示した。

最新の添付文書を参照すること

## 添 付 文 書 ( 案 )

年 月作成(第1版)

貯法
しゃ光、2～8℃で保存

日本標準商品分類番号
872413

使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

	注 50	注 75	注 150
承認番号		21700AMY00168000	21700AMY00169000
薬価収載		未収載	未収載
販売開始		2005年8月	2005年8月
国際誕生		1996年5月	

### 遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン

生物由来製品、指定医薬品  
処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

## フォリスチム<sup>®</sup>注 50 フォリスチム<sup>®</sup>注 75 フォリスチム<sup>®</sup>注 150 Follistim<sup>®</sup> Injection

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）

### 【警 告】

本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 卵巣、乳房、子宮、下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すおそれがある。〕
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
3. 診断の確定していない不正出血のある患者〔悪性腫瘍の疑いがある。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症のある患者
5. 多嚢胞性卵巣症候群に起因しない卵巣嚢胞又は卵巣腫大のある患者〔卵胞刺激作用によりその症状を悪化させることがある。〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（フォリトロピンベータ）の注射液剤であり、1バイアル0.5 mL中に下記成分を含有する。

販売名	成分名	含量	添加物
フォリスチム注 50	フォリトロピンベータ （遺伝子組換え）	50 国際単位	L-メチオニン 0.25 mg
フォリスチム注 75		75 国際単位	ポリソルベート 20 0.1 mg
フォリスチム注 150		150 国際単位	クエン酸ナトリウム 等張化剤 pH 調節剤

本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。セルバンク作製時において、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清）、また製造工程において、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清、ウシトランスフェリン）、ブタの膵臓由来成分（ブタインスリン）を培地成分として使用している。

#### 2. 製剤の性状

無色澄明の注射液、pH：6.5～8.0、浸透圧比：1.0～1.2（生理食塩液に対する比）

### 【効能又は効果】

- ・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激（フォリスチム注 75、同 150）

## 1.8 添付文書（案）

- ・視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発（フォリスチム注 50、同 75）

### 〔用法及び用量〕

#### ・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 150 又は 225 国際単位を 4 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常 75～375 国際単位を 6～12 日間）、平均径 16～20 mm の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

#### ・視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 50 国際単位を 7 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7 日間ごとに 25 国際単位を増量）、平均径 18 mm 以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

### ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

#### ・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。

これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群など）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群の発現が懸念される場合の初期投与量は低用量とし、卵巣過剰刺激症候群発現の恐れがある場合には、胎盤性性腺刺激ホルモンの投与を中止すること。

#### ・視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合

卵巣の反応性が低い場合の増量について、原則として、25 国際単位の増量とすること。なお、50 国際単位を超える増量での試験は実施されておらず、増量幅に注意し慎重に投与すること（「臨床成績」の項参照）。

本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。

これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群など）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群発現の恐れがある場合には、胎盤性性腺刺激ホルモンの投与を中止すること。

### 〔使用上の注意〕

#### 1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、調節卵巣刺激法並びに排卵誘発法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。
- (2) 患者の選択

本剤の投与開始前に、患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと。検査には配偶者の受精能検査も含まれる。また、妊娠初期の患者を除外するために慎重な検査を行うこと。

##### 1) 複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

###### ① 対象患者

本剤を用いた複数卵胞発育のための調節卵巣刺激は、これ以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みがないと判断されるものを対象とすること。卵管性不妊症で薬物療法並びに卵管形成術で治癒不可能と思われる患者、乏精子症で他の方法で妊娠不可能と判断される場合、免疫性不妊症、原因不明不妊症等が対象となる。

###### ② 対象外患者

妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

##### 2) 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合

###### ① 対象患者

クエン酸クロミフェン療法が奏功しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン投与により消退出血の認められる第 1 度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群もしくは希発月経の患者に投与すること。

###### ② 対象外患者

妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

本剤は黄体形成ホルモンを含有しない製剤であり、黄体形成ホルモンの基礎分泌の認められない患者に対しては無効であるため、これらの患者は本治療の対象から除外すること。また、プロゲステロン投与では反応せず、エストロゲン・プロゲステロン投与により初めて消退出血の認められる第 2 度無月経の患者では、本剤を単独で用いた場合には低反応が予想されるため、本療法の対象から除外することを考慮すること。

## 1.8 添付文書（案）

### (3) 多胎妊娠

性腺刺激ホルモンを用いた不妊治療では多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠は単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠中毒症等の合併症を起こしやすいこと、未熟児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること（臨床成績の項参照）。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成14年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数14,542例中、双胎が2,184例（15.0%）、三胎が222例（1.5%）、四胎が11例（0.1%）であった<sup>1)</sup>。

また、全国60施設における性腺刺激ホルモン製剤を用いた排卵誘発法の調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数716例中123例（17.2%）で、そのうち、双胎が102例（14.2%）、三胎が18例（2.5%）、四胎が3例（0.4%）、五胎以上が0例（0.0%）であったとの報告がある<sup>2)</sup>。

(4) 特に体外受精・胚移植等の生殖補助医療を受ける不妊女性では卵管異常がしばしば認められ、子宮外妊娠の可能性が高くなる。超音波断層法による子宮内妊娠の初期確認が重要である。

(5) 生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高いのでその旨を患者に十分説明すること。

(6) 生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある<sup>3-5)</sup>。

### (7) 卵巣過剰刺激

1) 本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、次の点に留意し、異常が認められた場合には直ちに本剤及び胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること（「3. 副作用（1）重大な副作用1）」の項参照）。

①患者の自覚症状の有無：

卵巣過剰刺激症候群発現初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐がある。また、卵巣過剰刺激症候群の症例において、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢を含む胃腸症状、呼吸困難及び乏尿等の症状が報告されている。

②急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）

③卵巣腫大の有無：内診の他、超音波検査、血清エストロジオール値検査等を行うこと。

<超音波検査>治療開始前及び治療中に定期的な超音波断層法による卵胞発育検査等を行うこと。卵胞数の過多又は卵巣過剰刺激は超音波検査で確認できる。

<血清エストロジオール値検査>エストロジオール値が急激に上昇（2倍以上の増加が2～3日間継続し、極めて高値に達する等）することがあるので注意すること。

④臨床所見：卵巣過剰刺激症候群の患者では血液量減少、血液濃縮、電解質平衡障害、腹水、腹腔内出血、胸水、水胸症、急性肺窮迫、血栓塞栓症が発現する可能性がある。

卵巣過剰刺激症候群は妊娠すると、より起こり易く、より重度に、より持続的になる。それゆえ、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与後少なくとも2週間は患者を観察すること。卵巣過剰刺激症候群は本剤投与中止後に発現し、急速に進行して、治療後約7～10日にピークになることが最も多い。通常、卵巣過剰刺激症候群は月経開始とともに自然に解消する。もし胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与前に卵巣過剰刺激症候群が発生する徴候があれば、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与を控えること。

本剤の投与期間中に卵巣が異常に腫大していることがわかった場合には、その治療周期での胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を控えること（<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照）。これにより卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性が減少する。

2) 患者に対しては、あらかじめ次の点を説明すること。

①卵巣過剰刺激症候群を引き起こすことがあり、急速に進行して入院加療等が必要な重篤な事象になることがある。

②急激な体重の増加又は腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐等の自覚症状が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

(8) 多剤療法を受けた不妊症患者で、卵巣その他生殖器官の良性並びに悪性腫瘍の発現が報告されている<sup>6,7)</sup>。不妊症患者へのゴナドトロピン投与とこれら腫瘍の発現リスクとの因果関係は証明されていない<sup>8-10)</sup>。

(9) 個人及び家族の既往歴、重度の肥満（肥満指数 $>30\text{kg/m}^2$ ）又は血栓形成傾向等の一般的高リスクを有する女性では卵巣過剰刺激症候群が認められなくてもゴナドトロピン治療により静脈・動脈血栓塞栓症のリスクが高くなるおそれがある。これらの女性では体外受精治療による有益性と危険性を考えること。なお妊娠そのものにおいても血栓症のリスクは高くなる。

(10) 本剤の製造工程において使用しているストレプトマイシン及びネオマイシンが微量に残存している可能性がある。これらの成分に感受性を持つ患者に対し過敏症を引き起こす可能性があるため、投与を避けること。

## 1.8 添付文書（案）

### 2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クエン酸クロミフェン	卵胞反応が増強することがある。	視床下部レベルで内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRH 及び LH、FSH の分泌を促進する。
ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRH アゴニスト）	卵胞反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量する等注意すること。	下垂体の脱感作により卵胞反応が減弱する。
胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）	卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある（「3. 副作用（1）重大な副作用 1）」の項参照。	血管透過性が亢進される。

### 3. 副作用

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例 1,044 例中 79 例（7.6%）に 99 件の副作用がみられた。主な副作用は卵巢過剰刺激症候群 47 件（4.5%）、注射部疼痛 8 件（0.8%）、腹部膨満 7 件（0.7%）、腹痛 5 件（0.5%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例 153 例中 21 例（13.7%）に 29 件の副作用がみられた。主な副作用は卵巢過剰刺激症候群 9 件（5.9%）、腹部膨満 4 件（2.6%）、卵巢疾患 3 件（2.0%）、腹水 3 件（2.0%）等であった。

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の場合、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例 624 例中 85 例（13.6%）に 108 件の副作用がみられた。主な副作用は卵巢過剰刺激症候群 32 件（5.1%）、頭痛 12 件（1.9%）、腹痛（産婦人科系）12 件（1.9%）、腹部腫脹 6 件（1.0%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例 240 例中 41 例（17.1%）に 47 件の副作用がみられた。主な副作用は卵巢過剰刺激症候群 19 件（7.9%）、不正（子宮）出血 4 件（1.7%）、注射部反応 3 件（1.3%）、腹部腫脹 3 件（1.3%）等であった。

#### (1) 重大な副作用（外国臨床試験の結果を含む）

- 1) 卵巢過剰刺激症候群（4.7%）：本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巢腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水の貯留を伴う卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。重度の卵巢過剰刺激症候群が発生した場合は本剤及び胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止し、患者を入院させて、安静にし、水分と電解質の管理を行い、必要に応じ鎮痛薬を投与する。腹腔、胸腔、心嚢への体液損失に関連した血液濃縮を引き起こすことがあるので、次の項目を毎日 1 回以上検査すること。

- 1) 水分の摂取量と排泄量
- 2) 体重
- 3) ヘマトクリット値
- 4) 血清及び尿中電解質
- 5) 尿の比重
- 6) BUN とクレアチニン
- 7) 総蛋白量及びアルブミン・グロブリン比
- 8) 血液凝固能試験
- 9) 心電図による高カリウム血症のモニタリング
- 10) 腹囲

卵巢過剰刺激症候群は卵巢損傷のリスクを増大させるが、肺窮迫又は心タンポナーデ等の処置を必要としない限り、腹水、胸水及び心膜水を除去しないこと。骨盤検査は卵巢嚢胞を破裂させ、腹腔内出血に至ることがあるので、避けること。もし出血が発生し外科的処置が必要な場合は出血を管理し、可能な限り多くの卵巢組織を維持すること。排卵後に過度の卵巢腫大が認められた患者では、卵巢嚢胞破裂による腹腔内出血の危険性があるので、性交を禁止するよう指示すること。

卵巢過剰刺激症候群の管理は、急性期、慢性期、回復期に分けられる。

<急性期> 血管内容積が間質腔へ流出することによって起こる血液濃縮を防ぎ、血栓塞栓障害や腎臓損傷のリスクを最小限に抑えること。血管内容積の減少を許容可能な範囲に維持した上で、電解質を正常化させること。欠損した血管内容積を完全に補正することにより、間質腔の体液貯留が許容可能なまで増加することがある。一定量の補液、電解質、ヒト血清アルブミンの点滴及び水分の摂取量と排泄量の厳密なモニタリングにより管理すること。高カリウム血症に関するモニタリングも行うこと。

<慢性期> 急性期の患者を安定化させた後、カリウム、ナトリウム、水分を厳しく制限し、間質腔の過剰な体液の蓄積を抑えること。

<回復期> 間質腔の体液が血管内へ戻ることにより、ヘマトクリット値の低下や水分摂取に伴わない尿排泄量の増加が観察される。腎臓において間質腔の体液排泄能力が低下すると、末梢又は肺の浮腫が発生することもある。回復期では、肺の浮腫に対処するために必要であれば利尿薬を使用してもよい。

なお、利尿薬は血管内容積の減少を促進することがあるので、回復期以外は使用を避けること。

- 2) 血栓塞栓症（頻度不明<sup>※</sup>）：血栓塞栓症が起こることがある。
- 3) 流産（0.3%）、子宮外妊娠（0.1%）、多胎妊娠（29.0%）
- 4) アレルギー反応（頻度不明<sup>※</sup>）

## 1.8 添付文書（案）

### (2) その他の副作用（外国臨床試験の結果を含む）

	副作用頻度		
	頻度不明 <sup>注)</sup>	0.5～1%未満	0.5%未満
精神神経系		頭痛	
女性生殖器		腹痛（産婦人科系）	卵巣疾患
投与部位	挫傷、発赤、腫脹、かゆみ	注射部疼痛	
消化管			下腹部痛、嘔気、腹痛
その他			腹部腫脹、腹部膨満

注) 自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。

### 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと〔妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。〕。

### 5. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は皮下又は筋肉内注射にのみ使用すること。
- (2) 投与部位：繰り返し注射する場合は同一部位を避けること。
- (3) 投与时：注射部位の疼痛及び漏出を予防するため、ゆっくり投与すること。
- (4) 使用時：バイアル開封後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。
- (5) 筋肉内注射時：
  - 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。
  - 1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
  - 2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位をかえて注射すること。

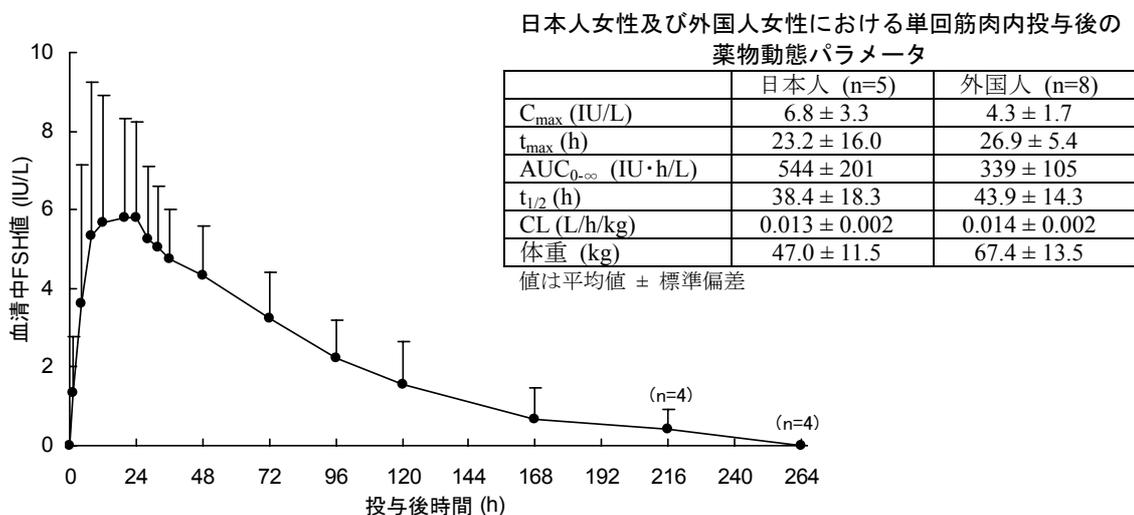
### 〔薬物動態〕

#### 血中濃度推移

内因性ゴナドトロピン欠乏の健康な日本人女性及び外国人女性に本剤 300 国際単位を単回筋肉内投与した後の、日本人女性における血清中 FSH 値推移を下図に、日本人女性及び外国人女性における薬物動態パラメータを下表に示した。また、日本人女性（体重  $40.7 \pm 10.6$  kg）に 75、150 及び 225 国際単位を 1 週間ごと反復漸増投与した場合、最低血清中 FSH 値はそれぞれ  $6.2 \pm 1.4$ 、 $13.1 \pm 5.2$ 、 $20.3 \pm 7.2$  IU/L であり、投与量に比例して増加した<sup>11)</sup>。

外国人データでは高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な女性に本剤 75、150 及び 225 国際単位を 7 日間反復皮下投与あるいは 150 国際単位を 7 日間反復筋肉内投与した場合、投与 5 日目より定常状態に達し、この時の最低血清中 FSH 値はそれぞれ  $3.34 \pm 0.37$  IU/L（体重  $65.9 \pm 4.2$  kg）、 $6.57 \pm 0.71$  IU/L（体重  $64.2 \pm 4.7$  kg）、 $10.50 \pm 1.68$  IU/L（体重  $61.4 \pm 7.3$  kg）、 $6.09 \pm 0.84$  IU/L（体重  $64.8 \pm 7.1$  kg）であった<sup>12)</sup>。また外国人データでは高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な女性に本剤 300 国際単位を皮下あるいは筋肉内投与した場合、両投与経路で薬物動態はほぼ同様であり、バイオアベイラビリティは約 77%であった<sup>13)</sup>。

血清中 FSH 値は、外国人女性と比較し日本人女性で高値を示す傾向が認められ、体重の差に起因するものと考えられた<sup>14,15)</sup>。



日本人女性における単回筋肉内投与後の血清中 FSH 値推移

## 1.8 添付文書（案）

### 〔臨床成績〕

#### 複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合

本剤の国内臨床試験は、体外受精・胚移植（卵細胞質内精子注入法を含む）により妊娠の可能性のある不妊女性 153 例を対象として、本剤の投与を 1 日 150 又は 225 国際単位として 4 日間皮下投与し、その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し、平均径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に胎盤性性腺刺激ホルモンを投与する非盲検非対照試験で実施された。その結果、平均径 17 mm 以上の卵胞が 3 個以上確認され採卵が実施された 149 例における採卵数は  $12.7 \pm 9.6$  個（平均値±標準偏差）であり、胚移植実施 12～18 週間後における妊娠継続率は本剤投与例の 22.9%（35/153 例）であり、妊娠継続 35 例のうち、単胎妊娠は 24 例（68.6%）、双胎妊娠は 11 例（31.4%）であった<sup>16)</sup>。このうち、出産及び出生児の観察同意が得られた被験者は 29 例（単胎妊娠 21 例、双胎妊娠 8 例）で、出生児は男児 15 例、女児 22 例であった<sup>17)</sup>。

同様の試験デザインで実施された外国臨床試験（本剤投与例 118 例）では、採卵実施例 112 例における採卵数は  $11.7 \pm 6.7$  個（平均値±標準偏差）であり、胚移植実施 12～18 週間後における妊娠継続率は本剤投与例の 26.3%（31/118 例）であり、妊娠継続 31 例のうち、単胎妊娠は 21 例（67.7%）、双胎妊娠は 10 例（32.3%）であった<sup>18)</sup>。このうち、出産時のデータが得られた被験者は 29 例（単胎妊娠 20 例、双胎妊娠 9 例）で、出生児は男児 20 例、女児 18 例であった<sup>19)</sup>。また、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤との比較試験の結果、本剤群は有意に総投与量が少なく、投与期間が短かった<sup>20)</sup>。

#### 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の場合

本剤の国内臨床試験は、第 1 度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群等の不妊女性 53 例を対象として、本剤の投与を 1 日 50 国際単位として 7 日間投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7 日ごとに 50 国際単位を増量し、平均径 18 mm 以上の卵胞が確認された場合に胎盤性性腺刺激ホルモンを投与する非盲検対照試験で実施された。その結果、本剤群の排卵率は 83.0%（44/53 例）、妊娠継続率は 9.4%（5/53 例）であった。また、本剤群の副作用発現率は 17.0%（9/53 例）であった<sup>21)</sup>。

他の国内臨床試験では、第 1 度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群等の不妊女性 57 例を対象として、本剤の投与を 1 日 50 国際単位として 7 日間投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7 日ごとに 50 国際単位を増量する方法を 25 国際単位を増量する方法と比較する非盲検対照試験で実施された。その結果、排卵率は前者で 75.9%（22/29 例）、後者で 85.7%（24/28 例）、妊娠継続率は前者で 10.3%（3/29 例）、後者で 7.1%（2/28 例）であった。また、副作用発現率は前者で 20.7%（6/29 例）、後者で 10.7%（3/28 例）であった<sup>22)</sup>。

### 〔薬効薬理〕

#### FSH 受容体結合能及びアロマトラーゼ活性化作用<sup>23,24)</sup>

仔ウシ精巣膜の FSH 受容体標本への下垂体由来ヒト FSH (<sup>125</sup>I-hFSH) 結合を濃度依存的に阻害し、FSH 受容体に対する結合親和性を示した。幼若ラットのセルトリ細胞及び顆粒膜細胞のアロマトラーゼを濃度依存的に活性化し、性ステロイド代謝を亢進させた。なお、これらの FSH 受容体結合能及びアロマトラーゼ活性化作用は、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤と同等であった。

#### 卵胞発育促進及び卵巣重量増加作用

下垂体切除幼若ラットで卵巣内エストロジオール含量の増加を伴う卵胞径の増大や卵胞数の増加等の卵胞発育促進作用とともに、卵巣重量の用量依存的な増加作用が認められた<sup>25)</sup>。また、卵巣重量の増加作用は、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤と同等であった<sup>23)</sup>。

### 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名： フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）

follitropin beta (genetical recombination)

本質： ヒト胎盤に由来するヒト胎盤性性腺刺激ホルモン  $\alpha$ -サブユニットゲノム DNA 及びヒト下垂体卵胞刺激ホルモン  $\beta$ -サブユニットゲノム DNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される、92 個のアミノ酸残基（C<sub>437</sub>H<sub>682</sub>N<sub>122</sub>O<sub>134</sub>S<sub>13</sub>；分子量：10,206）をもつ  $\alpha$ -サブユニット及び 111 個のアミノ酸残基（C<sub>538</sub>H<sub>833</sub>N<sub>145</sub>O<sub>171</sub>S<sub>13</sub>；分子量：12,485）をもつ  $\beta$ -サブユニットからなる糖たん白質（分子量：約 35～45 kD；二本鎖型）

性状： 白色の粉末、又は塊である。

### 〔包装〕

フォルリスチム注 50 10 バイアル

フォルリスチム注 75 10 バイアル

フォルリスチム注 150 10 バイアル

### 〔主要文献〕

- 1) 久保春海, 日本産科婦人科学会雑誌 57, 118 (2005)
- 2) 水口弘司ほか: 日本産科婦人科学会雑誌 47, 1298-1302 (1995)
- 3) Hansen, M. et al.: N. Engl. J. Med. 346, 725 (2002)

## 1.8 添付文書（案）

- 4) Bonduelle, M. et al.: Hum. Reprod. **17**, 671 (2002)
- 5) Peschka, B. et al.: Hum. Reprod. **14**, 2257 (1999)
- 6) Parazzini, F. et al.: Gynecol. Oncol. **68**, 226 (1998)
- 7) Burkman, R.T. et al.: Fertil. Steril. **79**, 844 (2003)
- 8) Kashyap, S. et al.: Obstet. Gynecol. **103**, 785 (2004)
- 9) Brinton, L.A. et al.: Obstet. Gynecol. **103**, 1194 (2004)
- 10) Brinton, L.A. et al.: Hum. Reprod. **19**, 2005 (2004)
- 11) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 12) Voortman, G. et al.: Fertil. Steril. **73**, 1187 (2000)
- 13) Mannaerts, B. et al.: Hum. Reprod. Update **2**, 153 (1996)
- 14) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 15) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 16) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 17) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 18) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 19) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 20) Out, H.J. et al.: Hum. Reprod. **10**, 2534 (1995)
- 21) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 22) 日本オルガノン株式会社社内資料
- 23) de Leeuw, R. et al.: Mol. Hum. Reprod. **2**, 361 (1996)
- 24) Mannaerts, B. et al.: Endocrinology **129**, 2623 (1991)
- 25) Mannaerts, B. et al.: Biol. Reprod. **51**, 72 (1994)

### 【文献請求先】

日本オルガノン株式会社 メディカルインフォセンター  
〒530-0003 大阪市北区堂島 1-6-20

### 【製造販売元】

日本オルガノン株式会社  
大阪市北区堂島 1-6-20  
電話 06 (6347) 9900 (代表)

1.8.2 「効能・効果」, 「用法・用量」  
及び「使用上の注意」の案と  
その設定根拠

## 1.8 添付文書（案）

### 目次

1.8.2 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠.....	1
1.8.2.1 「効能・効果」の案とその設定根拠.....	1
1.8.2.1.1 「効能・効果」の案.....	1
1.8.2.1.2 設定根拠.....	1
1.8.2.2 「用法・用量」の案とその設定根拠.....	2
1.8.2.2.1 「用法・用量」の案.....	2
1.8.2.2.2 設定根拠.....	2
1.8.2.3 「使用上の注意」の案とその設定根拠.....	4

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

本添付文書案は、既承認の効能・効果である「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」に関する添付文書案に、新たな効能・効果である「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」に関わる項目を追加して作成したものである。それゆえ、「効能・効果」及び「用法・用量」の設定根拠については、新たに追加する効能・効果に関してのみ記載する。「使用上の注意」に関しては、効能・効果ごとに分離することは困難であるため、両効能・効果について併せて記載する。

#### 1.8.2.1 「効能・効果」の案とその設定根拠

##### 1.8.2.1.1 「効能・効果」の案

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

##### 1.8.2.1.2 設定根拠

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵の患者、すなわち WHO グループ II に属する不妊症の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（0004 試験及び 0003 試験）及び海外第Ⅳ相試験（E1725 試験）の結果を表 1.8-1 に示す。

0004 試験において、本剤と対照薬である精製下垂体性腺刺激ホルモン（以下、uFSH-HP という）製剤との比較を行った。排卵率、単一卵胞周期率、妊娠継続率、治験薬投与日数などの有効性評価項目において、本剤群と uFSH-HP 製剤群とで差は認められなかった。一方、安全性に関しては、本剤群の卵巣過剰刺激症候群（以下、OHSS という）発現率が uFSH-HP 製剤群と比較してやや高かったが、有害事象発現率は両群でほぼ同等であった。以上の結果から、本剤は、WHO グループ II の不妊患者における排卵誘発に関して、uFSH-HP 製剤とほぼ同様に有効かつ安全であることが示された。

表 1.8-1 0004 試験、0003 試験及び E1725 試験の結果

項目	0004 試験		0003 試験		E1725 試験	
	Org 32489 群 (n=53)	uFSH-HP 群 (n=55)	25 IU 増量群 (n=28)	50 IU 増量群 (n=29)	25 IU 増量群 (n=80)	50 IU 増量群 (n=78)
排卵例数 (%)	44 (83.0)	48 (87.3)	24 (85.7)	22 (75.9)	65 (81.3)**	47 (60.3)**
単一卵胞周期例数 (%) <sup>1)</sup>	15 (28.3)	15 (27.3)	11 (39.3)	7 (24.1)	33 (41.3)**	17 (21.8)**
総投与量 (IU) <sup>2)</sup>	752±351***	1105±648***	880±581	933±563	887±491*	984±572*
投与日数 (日) <sup>2)</sup>	11.3±3.3	11.4±4.3	13.7±6.3	13.5±5.4	14.0±5.4	13.4±4.9
E <sub>2</sub> (pg/mL) <sup>3)</sup>	703±829	528±454	513±989	1346±2491	501±979**	649±630**
LH (IU/L) <sup>3)</sup>	7.4±6.9	5.3±4.9	10.3±10.1	7.5±8.2	10.3±11.1**	7.8±7.0**
FSH (IU/L) <sup>3)</sup>	7.7±2.3*	11.2±7.3*	8.0±2.8	7.8±1.8	6.5±3.6	6.3±2.0
妊娠継続例数 (%)	5 (9.4)	7 (12.7)	2 (7.1)	3 (10.3)	16 (20.0)	10 (12.8)
多胎妊娠率 (%) <sup>4)</sup>	20.0	14.3	0	0	12.5	0
有害事象発現率 (%)	22 (41.5)	26 (47.3)	9 (32.1)	10 (34.5)	25 (31.3)	27 (34.6)
OHSS 発現率 (%)	4 (7.5)	2 (3.6)	1 (3.6)	2 (6.9)	3 (3.8)	2 (2.6)

\*, \*\*又は\*\*\*は、群間で統計的に有意差があったことを示す。\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001

1) 平均径 16 mm 以上の卵胞が正確に 1 個あり、その他に 12 mm 以上の卵胞がない症例の割合

2) 平均値±SD

3) hCG 投与例における hCG 投与日の血清中ホルモン値。平均値±SD

0004 試験 : Org 32489 群 (n=43), uFSH-HP 群 (n=47)

0003 試験 : 25 IU 増量群 (n=24), 50 IU 増量群 (n=21)

E1725 試験 : 25 IU 増量群 (n=69), 50 IU 増量群 (n=57)

4) 妊娠例数あたりの割合

## 1.8 添付文書（案）

以上の結果から、本剤が WHO グループ II の不妊患者における排卵誘発に対して、有効かつ安全であると判断し、本剤の効能・効果案を「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」とした。

なお、WHO グループ II の不妊患者とは、第 1 度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群及び希発月経の患者をいう。

### 1.8.2.2 「用法・用量」の案とその設定根拠

#### 1.8.2.2.1 「用法・用量」の案

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 50 国際単位を 7 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7 日間ごとに 25 国際単位を増量）、平均径 18 mm 以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

#### 1.8.2.2.2 設定根拠

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵の患者、すなわち WHO グループ II に属する不妊症の患者を対象とした国内第 III 相試験（0004 試験及び 0003 試験）及び海外第 IV 相試験（E1725 試験）の結果（表 1.8-1）から以下のことが示された。

0004 試験では、本剤の初期投与量を 50 IU/日、初期投与量での投与期間を 7 日間とし、平均径 12 mm 以上の卵胞が 1 個も認められない場合、7 日毎に 50 IU/日ずつ増量し、平均径 18 mm 以上の卵胞が確認された時点で胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）を投与する方法を、初期投与量 75IU/日、増量幅 75 IU/日の uFSH-HP 製剤と比較した。その結果、排卵率、単一卵胞周期率、妊娠継続率、治験薬投与日数などの有効性評価項目において、本剤群と uFSH-HP 製剤群とで差は認められなかった。一方、安全性に関しては、本剤群の OHSS 発現率が uFSH-HP 製剤群と比較してやや高かったが、有害事象発現率は両群でほぼ同等であった。以上の結果から、本剤は、WHO グループ II の不妊患者における排卵誘発に関して、uFSH-HP 製剤とほぼ同様に有効かつ安全であることが示された。

0003 試験及び E1725 試験では、本剤の初期投与量を 50 IU/日、初期投与量での投与期間を 7 日間とし、平均径 12 mm 以上の卵胞が 1 個も認められない場合、7 日毎に 50 IU/日ずつ増量し、平均径 18 mm 以上の卵胞が確認された時点で hCG を投与する方法を、7 日毎に 25 IU/日ずつ増量する方法と比較した。

0003 試験では、排卵率及び単一卵胞周期率において、50 IU 増量群に比べて 25 IU 増量群でやや高い結果が得られたが、治験薬総投与量、治験薬投与日数及び妊娠継続率は、両群でほぼ同等であった。一方、安全性に関しては、50 IU 増量群の OHSS 発現率が 25 IU 増量群と比較してやや高かったが、有害事象発現率は両群でほぼ同等であった。

E1725 試験では、排卵率、単一卵胞周期率、治験薬総投与量などにおいて、50 IU 増量群に比べて 25 IU 増量群で有意に優れているという結果が得られた。一方、安全性に関しては両群でほぼ同等の結果が得られた。

0003 試験及び E1725 試験の結果から、25 IU 増量群の方が 50 IU 増量群と比べて、有効性及び安全性の面で優れているという結果が得られており、また 50 IU 増量を選択することが適当と考えられる患者集団を、臨床試験結果から見出すことは困難であると考えられた。

## 1.8 添付文書（案）

以上の3試験の結果から、本剤の効能・効果案である「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」に対する用法・用量案として、「フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常1日50国際単位を7日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7日間ごとに25国際単位を増量）、平均径18mm以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、胎盤性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。」が適当であると判断した。

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2.3 「使用上の注意」の案とその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、企業中核データシート、海外の添付文書及び類薬の添付文書を参考とし、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬安第59号）に準拠して使用上の注意（案）を設定した。

表 1.8-2 使用上の注意（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>警告</b></p> <p>本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。</p>	<p>類薬の警告を基に設定した。</p>
<p><b>禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 卵巢、乳房、子宮、下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すおそれがある。〕</li> <li>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕</li> <li>3. 診断の確定していない不正出血のある患者〔悪性腫瘍の疑いがある。〕</li> <li>4. 本剤の成分に対し過敏症のある患者</li> <li>5. 多嚢胞性卵巢症候群に起因しない卵巢嚢胞又は卵巢腫大のある患者〔卵胞刺激作用によりその症状を悪化させることがある。〕</li> </ol>	<p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p>
<p><b>用法及び用量に関連する使用上の注意</b></p> <p>・ <b>複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合</b></p> <p>本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。</p> <p>卵巢過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。</p> <p>これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巢症候群など）を考慮して、卵巢の反応性が高く卵巢過剰刺激症候群の発現が懸念される場合の初期投与量は低用量とし、卵巢過剰刺激症候群発現の恐れがある場合には、胎盤性性腺刺激ホルモンの投与を中止すること。</p> <p>・ <b>視床下部－下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合</b></p> <p>卵巢の反応性が低い場合の増量について、原則として、25 国際単位の増量とすること。なお、50 国際単位を超える増量での試験は実施されておらず、増量幅に注意し慎重に投与すること（「臨床成績」の項参照）。</p> <p>本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。</p> <p>卵巢過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液等の適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。</p> <p>これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巢症候群など）を考慮して、卵巢の反応性が高く卵巢過剰刺激症候群発現の恐れがある場合には、胎盤性性腺刺激ホルモンの投与を中止すること。</p>	<p>類薬の添付文書を参考に設定した。</p>

## 1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>使用上の注意</b></p>	
<p><b>1. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤は、<u>調節卵巣刺激法並びに排卵誘発法</u>に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。</p> <p>(2) 患者の選択</p> <p>本剤の投与開始前に、患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと。検査には配偶者の受精能検査も含まれる。また、妊娠初期の患者を除外するために慎重な検査を行うこと。</p> <p><b>1) 複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合</b></p> <p>① 対象患者</p> <p>本剤を用いた複数卵胞発育のための調節卵巣刺激は、これ以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みがないと判断されるものを対象とすること。卵管性不妊症で薬物療法並びに卵管形成術で治癒不可能と思われる患者、乏精子症で他の方法で妊娠不可能と判断される場合、免疫性不妊症、原因不明不妊症等が対象となる。</p> <p>② 対象外患者</p> <p>妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。</p> <p><b>2) 視床下部－下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合</b></p> <p>① 対象患者</p> <p><u>クエン酸クロミフェン療法が奏功しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群もしくは希発月経の患者に投与すること。</u></p> <p>② 対象外患者</p> <p><u>妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。</u></p> <p><u>本剤は黄体形成ホルモンを含有しない製剤であり、黄体形成ホルモンの基礎分泌の認められない患者に対しては無効であるため、これらの患者は本治療の対象から除外すること。また、プロゲステロン投与では反応せず、エストロゲン・プロゲステロン投与により初めて消退出血の認められる第2度無月経の患者では、本剤を単独で用いた場合には低反応が予想されるため、本療法の対象から除外することを考慮すること。</u></p> <p>(3) 多胎妊娠</p> <p>性腺刺激ホルモンを用いた不妊治療では多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠は単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠中毒症等の合併症を起こしやすいこと、未熟児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること（臨床試験成績の項参照）。</p> <p>日本産科婦人科学会の調査によると、平成14年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数14,542例中、双胎が2,184例（15.0%）、三胎が222例（1.5%）、四胎が11例（0.1%）であった<sup>1)</sup>。</p> <p><u>また、全国60施設における性腺刺激ホルモン製剤を用いた排卵誘発法の調査で、<u>双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数716例中123例（17.2%）で、そのうち、双胎が102例（14.2%）、三胎が18例（2.5%）、四胎が3例（0.4%）、五胎以上が0例（0.0%）であったとの報告がある<sup>2)</sup>。</u></u></p> <p>(4) 特に体外受精・胚移植等の生殖補助医療を受ける不妊女性では卵管異常がしばしば認められ、子宮外妊娠の可能性が高くなる。超音波断層法による子宮内妊娠の初期確認が重要である。</p> <p>(5) 生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高いのでその旨を患者に十分説明すること。</p>	<p>類薬の添付文書の記載を基に設定した。</p> <p>類薬の添付文書の記載を基に設定した。</p> <p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>類薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>海外添付文書の記載を基に設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>(6) 生殖補助医療後の先天異常の発生率は、自然受孕後に比べわずかに高いとの報告がある<sup>3-5)</sup>。</p> <p>(7) 卵巣過剰刺激</p> <p>1) 本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、次の点に留意し、異常が認められた場合には直ちに本剤及び胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること（「3. 副作用 (1) 重大な副作用 1)」の項参照）。</p> <p>①患者の自覚症状の有無： 卵巣過剰刺激症候群発現初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐がある。また、卵巣過剰刺激症候群の症例において、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢を含む胃腸症状、呼吸困難及び乏尿等の症状が報告されている。</p> <p>②急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）</p> <p>③卵巣腫大の有無：内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等を行うこと。          &lt;超音波検査&gt;治療開始前及び治療中に定期的な超音波断層法による卵胞発育検査等を行うこと。卵胞数の過多又は卵巣過剰刺激は超音波検査で確認できる。          &lt;血清エストラジオール値検査&gt;エストラジオール値が急激に上昇（2倍以上の増加が2～3日間継続し、極めて高値に達する等）することがあるので注意すること。</p> <p>④臨床所見：卵巣過剰刺激症候群の患者では血液量減少、血液濃縮、電解質平衡障害、腹水、腹腔内出血、胸水、水胸症、急性肺窮迫、血栓塞栓症が発現する可能性がある。</p> <p>卵巣過剰刺激症候群は妊娠すると、より起こり易く、より重度に、より持続的になる。それゆえ、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与後少なくとも2週間は患者を観察すること。卵巣過剰刺激症候群は本剤投与中止後に発現し、急速に進行して、治療後約7～10日目にピークになることが最も多い。通常、卵巣過剰刺激症候群は月経開始とともに自然に解消する。もし胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与前に卵巣過剰刺激症候群が発生する徴候があれば、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤投与を控えること。</p> <p>本剤の投与期間中に卵巣が異常に腫大していることがわかった場合には、その治療周期での胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を控えること（&lt;用法及び用量に関連する使用上の注意&gt;の項参照）。これにより卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性が減少する。</p> <p>2) 患者に対しては、あらかじめ次の点を説明すること。</p> <p>①卵巣過剰刺激症候群を引き起こすことがあり、急速に進行して入院加療等が必要な重篤な事象になることがある。</p> <p>②急激な体重の増加又は腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐等の自覚症状が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。</p> <p>(8) 多剤療法を受けた不妊症患者で、卵巣その他生殖器官の良性並びに悪性腫瘍の発現が報告されている<sup>6,7)</sup>。不妊症患者へのゴナドトロピン投与とこれら腫瘍の発現リスクとの因果関係は証明されていない<sup>8-10)</sup>。</p> <p>(9) 個人及び家族の既往歴、重度の肥満（肥満指数<math>&gt;30\text{kg/m}^2</math>）又は血栓形成傾向等の一般的高リスクを有する女性では卵巣過剰刺激症候群が認められなくてもゴナドトロピン治療により静脈・動脈血栓塞栓症のリスクが高くなるおそれがある。これらの女性では体外受精治療による有益性と危険性を考えること。なお妊娠そのものにおいても血栓症のリスクは高くなる。</p> <p>(10) 本剤の製造工程において使用しているストレプトマイシン及びネオマイシンが微量に残存している可能性がある。これらの成分に感受性を持つ患者に対し過敏症を引き起こす可能性があるため、投与を避けること。</p>	<p>海外添付文書の記載を基に設定した。</p> <p>企業中核データシート及び海外添付文書の記載を基に設定した。</p> <p>海外添付文書の記載を基に設定した。</p> <p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>海外添付文書の記載を基に設定した。</p>

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠												
<p>2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="189 349 1059 772"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クエン酸クロミフェン</td> <td>卵胞反応が増強することがある。</td> <td>視床下部レベルで内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRH及びLH、FSHの分泌を促進する。</td> </tr> <tr> <td>ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRHアゴニスト）</td> <td>卵胞反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量する等注意すること。</td> <td>下垂体の脱感作により卵胞反応が減弱する。</td> </tr> <tr> <td>胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）</td> <td>卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「3. 副作用（1）重大な副作用1）」の項参照）。</td> <td>血管透過性が亢進される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クエン酸クロミフェン	卵胞反応が増強することがある。	視床下部レベルで内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRH及びLH、FSHの分泌を促進する。	ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRHアゴニスト）	卵胞反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量する等注意すること。	下垂体の脱感作により卵胞反応が減弱する。	胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）	卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「3. 副作用（1）重大な副作用1）」の項参照）。	血管透過性が亢進される。	<p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>類薬の使用上の注意の記載を基に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
クエン酸クロミフェン	卵胞反応が増強することがある。	視床下部レベルで内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRH及びLH、FSHの分泌を促進する。											
ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRHアゴニスト）	卵胞反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量する等注意すること。	下垂体の脱感作により卵胞反応が減弱する。											
胎盤性性腺刺激ホルモン（hCG）	卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「3. 副作用（1）重大な副作用1）」の項参照）。	血管透過性が亢進される。											
<p>3. 副作用</p> <p>複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例1,044例中79例（7.6%）に99件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群47件（4.5%）、注射部疼痛8件（0.8%）、腹部膨満7件（0.7%）、腹痛5件（0.5%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例153例中21例（13.7%）に29件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群9件（5.9%）、腹部膨満4件（2.6%）、卵巣疾患3件（2.0%）、腹水3件（2.0%）等であった。</p> <p>視床下部－下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の場合、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例624例中85例（13.6%）に108件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群32件（5.1%）、頭痛12件（1.9%）、腹痛（産婦人科系）12件（1.9%）、腹部腫脹6件（1.0%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例240例中41例（17.1%）に47件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群19件（7.9%）、不正（子宮）出血4件（1.7%）、注射部反応3件（1.3%）、腹部腫脹3件（1.3%）等であった。</p>	<p>臨床試験成績に基づき記載した。</p>												
<p>(1) 重大な副作用（外国臨床試験の結果を含む）</p> <p>1) 卵巣過剰刺激症候群（4.7%）：本剤の投与に引き続き、胎盤性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣腫大、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あらわれることがある。</p> <p>重度の卵巣過剰刺激症候群が発生した場合は本剤及び胎盤性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止し、患者を入院させて、安静にし、水分と電解質の管理を行い、必要に応じ鎮痛薬を投与する。腹腔、胸腔、心嚢への体液損失に関連した血液濃縮を引き起こすことがあるので、次の項目を毎日1回以上検査すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 水分の摂取量と排泄量</li> <li>2) 体重</li> <li>3) ヘマトクリット値</li> <li>4) 血清及び尿中電解質</li> <li>5) 尿の比重</li> <li>6) BUN とクレアチニン</li> <li>7) 総蛋白量及びアルブミン・グロブリン比</li> <li>8) 血液凝固能試験</li> <li>9) 心電図による高カリウム血症のモニタリング</li> <li>10) 腹囲</li> </ol>	<p>臨床試験成績及び企業中核データシートの記載を基に設定した。</p>												

## 1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠																											
<p>卵巣過剰刺激症候群は卵巣損傷のリスクを増大させるが、肺窮迫又は心タンポナーデ等の処置を必要としない限り、腹水、胸水及び心膜水を除去しないこと。骨盤検査は卵巣嚢胞を破裂させ、腹腔内出血に至ることがあるので、避けること。もし出血が発生し外科的処置が必要な場合は出血を管理し、可能な限り多くの卵巣組織を維持すること。排卵後に過度の卵巣腫大が認められた患者では、卵巣嚢胞破裂による腹腔内出血の危険性があるので、性交を禁止するよう指示すること。</p> <p>卵巣過剰刺激症候群の管理は、急性期、慢性期、回復期に分けられる。</p> <p>＜急性期＞血管内容積が間質腔へ流出することによって起こる血液濃縮を防ぎ、血栓塞栓障害や腎臓損傷のリスクを最小限に抑えること。血管内容積の減少を許容可能な範囲に維持した上で、電解質を正常化させること。欠損した血管内容積を完全に補正することにより、間質腔の体液貯留が許容不可能なまで増加することがある。一定量の補液、電解質、ヒト血清アルブミンの点滴及び水分の摂取量と排泄量の厳密なモニタリングにより管理すること。高カリウム血症に関するモニタリングも行うこと。</p> <p>＜慢性期＞急性期の患者を安定化させた後、カリウム、ナトリウム、水分を厳しく制限し、間質腔の過剰な体液の蓄積を抑えること。</p> <p>＜回復期＞間質腔の体液が血管内へ戻ることにより、ヘマトクリット値の低下や水分摂取に伴わない尿排泄量の増加が観察される。腎臓において間質腔の体液排泄能力が低下すると、末梢又は肺の浮腫が発生することもある。回復期では、肺の浮腫に対処するために必要であれば利尿薬を使用してもよい。</p> <p>なお、利尿薬は血管内容積の減少を促進することがあるので、回復期以外は使用を避けること。</p> <p>2) <b>血栓塞栓症</b>（頻度不明<sup>注)</sup>）：血栓塞栓症が起こることがある。</p> <p>3) <b>流産</b>（<u>0.3%</u>）、<b>子宮外妊娠</b>（<u>0.1%</u>）、<b>多胎妊娠</b>（<u>29.0%</u>）</p> <p>4) <b>アレルギー反応</b>（頻度不明<sup>注)</sup>）</p>	<p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>臨床試験成績及び企業中核データシートの記載を基に設定した。</p> <p>企業中核データシートの記載を基に設定した。</p>																											
<p><b>(2) その他の副作用（外国臨床試験の結果を含む）</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3" style="text-align: center;">副作用頻度</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">頻度不明<sup>注)</sup></th> <th style="text-align: center;">0.5～1%未満</th> <th style="text-align: center;">0.5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td style="text-align: center;">頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>女性生殖器</td> <td></td> <td style="text-align: center;">腹痛（産婦人科系）</td> <td style="text-align: center;">卵巣疾患</td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td style="text-align: center;">挫傷、発赤、腫脹、かゆみ</td> <td style="text-align: center;">注射部疼痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化管</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">下腹部痛、嘔気、腹痛</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">腹部腫脹、腹部膨満</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 自発報告又は海外において報告された頻度を算出できない副作用のため頻度不明とした。</p>		副作用頻度			頻度不明 <sup>注)</sup>	0.5～1%未満	0.5%未満	精神神経系		頭痛		女性生殖器		腹痛（産婦人科系）	卵巣疾患	投与部位	挫傷、発赤、腫脹、かゆみ	注射部疼痛		消化管			下腹部痛、嘔気、腹痛	その他			腹部腫脹、腹部膨満	<p>臨床試験成績及び企業中核データシートの記載を基に設定した。</p>
		副作用頻度																										
	頻度不明 <sup>注)</sup>	0.5～1%未満	0.5%未満																									
精神神経系		頭痛																										
女性生殖器		腹痛（産婦人科系）	卵巣疾患																									
投与部位	挫傷、発赤、腫脹、かゆみ	注射部疼痛																										
消化管			下腹部痛、嘔気、腹痛																									
その他			腹部腫脹、腹部膨満																									
<p><b>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと [妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。]。</p>	<p>薬発第 607 号（平成 9 年）別表 2 を参考に記載した。</p>																											

## 1.8 添付文書 (案)

使用上の注意 (案)	設定根拠
<p>5. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：本剤は皮下又は筋肉内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与部位：繰り返し注射する場合は同一部位を避けること。</p> <p>(3) 投与时：注射部位の疼痛及び漏出を予防するため、ゆっくり投与すること。</p> <p>(4) 使用時：バイアル開封後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。</p> <p>(5) 筋肉内注射時：</p> <p>筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。</p> <p>1) 神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。</p> <p>2) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き部位をかえて注射すること。</p>	企業中核データシート及び類薬の使用上の注意の記載を基に設定した。

### [使用上の注意及びその設定根拠における引用文献]

- 1) 久保春海, 日本産科婦人科学会雑誌 **57**, 118 (2005)
- 2) 水口弘司ほか：日本産科婦人科学会雑誌 **47**, 1298-1302 (1995)
- 3) Hansen, M. et al.: N. Engl. J. Med. **346**, 725 (2002)
- 4) Bonduelle, M. et al.: Hum. Reprod. **17**, 671 (2002)
- 5) Peschka, B. et al.: Hum. Reprod. **14**, 2257 (1999)
- 6) Parazzini, F. et al.: Gynecol. Oncol. **68**, 226 (1998)
- 7) Burkman, R.T. et al.: Fertil. Steril. **79**, 844 (2003)
- 8) Kashyap, S. et al.: Obstet. Gynecol. **103**, 785 (2004)
- 9) Brinton, L.A. et al.: Obstet. Gynecol. **103**, 1194 (2004)
- 10) Brinton, L.A. et al.: Hum. Reprod. **19**, 2005 (2004)