

## 1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7.1 同種同効品 .....3

### 1.7.1 同種同効品

本剤の予定する効能又は効果は、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」であり、国内既承認医薬品で本剤と同様に遺伝子組換え技術を応用して製造される遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤、精製下垂体性性腺刺激ホルモン製剤及びヒト下垂体性性腺刺激ホルモンを本剤の同種同効品として選択し、表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。なお、本剤の国内臨床試験において対照薬として使用したフォリスチム注は 2018 年 4 月 1 日より経過措置品目となり、2019 年 3 月 31 日を以って経過措置期間終了に伴い製造販売中止のため一覧表から除外した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

販売名	レコベル®皮下注 12µg ペン レコベル®皮下注 36µg ペン レコベル®皮下注 72µg ペン	ゴナールエフ®皮下注ペン 300 ゴナールエフ®皮下注ペン 450 ゴナールエフ®皮下注ペン 900	ゴナールエフ®皮下注用 75 ゴナールエフ®皮下注用 150	ゴナピュール®注用 75 ゴナピュール®注用 150
一般名	ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	精製下垂体性性腺刺激ホルモン
会社名	フェリング・ファーマ株式会社	メルクバイオフファーマ株式会社	メルクバイオフファーマ株式会社	あすか製薬株式会社
効能又は効果	生殖補助医療における調節 卵巣刺激	生殖補助医療における調節卵 巣刺激 視床下部一下垂体機能障害又 は多嚢胞性卵巣症候群に伴う 無排卵及び希発排卵における 排卵誘発 低ゴナドトロピン性男子性腺 機能低下症における精子形成 の誘導	生殖補助医療における調節卵 巣刺激 視床下部一下垂体機能障害又 は多嚢胞性卵巣症候群に伴う 無排卵及び希発排卵における 排卵誘発 低ゴナドトロピン性男子性腺 機能低下症における精子形成 の誘導	間脳性(視床下部性)無月経・下 垂体性無月経の排卵誘発(多嚢胞 性卵巣症候群の場合を含む) [本剤は女性不妊症のうち視床下 部一下垂体系の不全に起因するも ので、無月経、稀発月経、又は他 の周期不順を伴うもの、すなわち 尿中ゴナドトロピン分泌が正常 か、それより低い症例で他の内分 泌器官(副腎、甲状腺など)に異 常のないものに用いられる。]
添付文書改訂日	—	2019年4月改訂(第10版)	2019年4月改訂(第11版) (ゴナールエフ®皮下注用75) 2019年4月改訂(第12版) (ゴナールエフ®皮下注用150)	2015年1月改訂(第7版)

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

販売名	フォリルモン®P 注 75 フォリルモン®P 注 150	HMG 注射用 75IU 「フェリング」 HMG 注射用 150IU 「フェリング」	HMG 注テイゾー®75 HMG 注テイゾー®150	HMG 筋注用 75 単位 「F」 HMG 筋注用 150 単位 「F」
一般名	精製下垂体性性腺刺激ホルモ ン	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモ ン	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモ ン	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモ ン
会社名	富士製薬工業株式会社	フェリング・ファーマ株式会社	あすか製薬株式会社	富士製薬工業株式会社
効能又は効果	間脳性（視床下部性）無月 経・下垂体性無月経の排卵誘 発（多のう胞性卵巢症候群の 場合を含む。） 〔本剤は女性不妊症のうち視 床下部一下垂体系の不全に起 因するもので、無月経、稀発 月経、又は他の周期不順を伴 うもの、すなわち尿中ゴナド トロピン分泌が正常か、それ より低い症例で他の内分泌器 官（副腎、甲状腺など）に異 常のないものに用いられ る。〕	間脳性（視床下部性）無月経・下 垂体性無月経の排卵誘発	間脳性（視床下部性）無月 経、下垂体性無月経の排卵誘 発	間脳性（視床下部性）無月 経・下垂体性無月経の排卵誘 発
添付文書改訂日	2013 年 2 月改訂（第 10 版）	2020 年 2 月改訂（第 1 版）	2019 年 5 月改訂（第 11 版）	2013 年 2 月改訂（第 10 版）

最新の添付文書を参照すること

MERCK

※※2019年4月改訂(第10版)

※2019年2月改訂(第9版)

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (FSH) 製剤

日本標準商品分類番号 872413

生物由来製品※  
処方箋医薬品※

ゴナールエフ®皮下注ペン 300  
ゴナールエフ®皮下注ペン 450  
ゴナールエフ®皮下注ペン 900

Gonalef® Pen 300・450・900

貯法: 2~8℃、遮光保存

使用期限: 2年(外箱等に表示)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること※

	300国際単位	450国際単位	900国際単位
承認番号	22000AMX02408000	22000AMX02409000	22000AMX02410000
薬価収載	2010年9月	2009年3月	2009年3月
販売開始	2010年12月	2009年4月	2009年4月
国際誕生		1995年10月	
効能追加		2019年2月	
再審査		2018年3月	

【警告】

血栓塞栓症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ので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状が悪化させることがある。〕
4. エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内腺癌)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。〕
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〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者〔症状の悪化のおそれがある。〕
7. 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。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状が悪化させることがある。〕
9. 妊娠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

【組成・性状】

成分名	含量		
	300IU製剤 (0.5g中)	450IU製剤 (0.75g中)	900IU製剤 (1.5g中)
有効成分			
ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	22.23µg	33.34µg	66.69µg
精製白糖	30mg	45mg	90mg
添加物			
ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール	0.05mg	0.075mg	0.15mg
L-メチオニン	0.05mg	0.075mg	0.15mg
リン酸ナトリウム塩	0.78mg	1.17mg	2.34mg
m-クレゾール	1.50mg	2.25mg	4.5mg

成分名	含量		
	300IU製剤 (0.5g中)	450IU製剤 (0.75g中)	900IU製剤 (1.5g中)
添加物			
リン酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
識別(ラベルの色)	水色	青	赤
剤形・性状	注射液(カートリッジ非交換式ペン形医薬品注入器に上記成分を含有する薬液カートリッジがあらかじめセットされたプレフィルド製剤)本剤は無色澄明の液である。		
pH	6.7~7.3		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.70~1.05		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルバンクにウシ胎児血清を使用している。

※【効能又は効果】

生殖補助医療における調節卵巣刺激  
視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発  
低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

※【用法及び用量】

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発するためにhCG(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン)製剤を投与する。

(用法及び用量に関連する使用上の注意)

年齢、基礎FSH濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定(減量又は増量)すること。超音波検査及び血清中エストロジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始5日後から開始し、3日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は150IU以下とすること。また、超音波検査及び血清中エストロジオール濃度測定によって卵巣過剰刺激症候群の兆候がないことを確認し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、治療の中止等の適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」の項参照)。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として通常 1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤を投与し排卵を誘起する。

**(用法及び用量に関連する使用上の注意)**

卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。(臨床成績参照)

精子形成の誘導には、本剤はhCG (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。

ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

**【使用上の注意】****1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

- 1) 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。]
- 2) 子宮内腺症のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
- 3) 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ため。]
- 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) 乳癌家族歴が強い患者、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) 前立腺肥大のある患者 [前立腺肥大が増大するおそれがある。]

**※2. 重要な基本的注意****・女性に使用する場合**

- 1) 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。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。
- 2) 患者の選択  
本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。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、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。  
本剤を排卵誘発に使用する場合には、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製剤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 (希発及び頻発月経を含む) 又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。

**3) 卵巣過剰刺激**

卵胞発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある (「警告」, 「重大な副作用」の項参照)。次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。

- ① 患者の自覚症状の有無 (初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐)
- 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、血清エストラジオール値検査等)

卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に (24時間から数日以内) 進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時

期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。

**4) 血栓塞栓症**

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女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。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。

**5) 流産**

卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。

**6) 子宮外妊娠**

卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。また、体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、子宮外妊娠の可能性が高くなる。

**7) 多胎妊娠**

卵胞発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重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。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例 (3.1%)、三胎が42例 (0.1%)、四胎が3例 (0.04%) であった<sup>1)</sup>。

**8) 生殖器官の腫瘍**

卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている<sup>2),3)</sup>。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている<sup>4),5)</sup>。

**9) 先天異常**

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>6)-9)</sup>。

**・男性に使用する場合**

- 1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には次の点に注意すること。
  - (1) 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。
  - (2) CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。【禁忌】の項参照)
- 2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。
- 3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的にCTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。
- 4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

## ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）

## 1.7 同種同効品一覧表

## ・在宅自己注射

在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- 使用済みの注射針を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 使用済みの針及び本剤の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び本剤を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」及び添付の「取扱説明書」を必ず読むよう指導すること。

## 3. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

## ※4. 副作用

<視床下部～下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

効能追加時

第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満30例（9.6%）、卵巣過剰刺激症候群22例（7.0%）、下腹部痛20例（6.4%）、腹水14例（4.5%）、悪心8例（2.6%）、卵巣腫大8例（2.6%）、腹痛7例（2.2%）及び乳房不快感7例（2.2%）であった。

再審査終了時

使用成績調査では、1173例中89例に副作用が認められた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群61例（5.2%）、双胎妊娠15例（1.3%）、悪心、流産、稽留流産、自然流産、完全自然流産、パニシングツイン症候群2例（0.2%）であった。使用成績調査のうち妊娠症例を対象とした特定使用成績調査では、71例中3例に副作用が認められた。母親に認められた副作用は、自然流産2例（2.8%）、早産1例（1.4%）であった。また、児に認められた副作用は早産児、低出生体重児1例（1.4%）であった。

<低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

承認時

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法において、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡（2例2件）、脱毛症（2例2件）、精索静脈瘤（2例2件）、体重増加（2例2件）、不眠症（1例2件）、注意力障害（1例2件）であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認められた。

再審査終了時

使用成績調査では、416例中27例に副作用が認められた。主な副作用は倦怠感3例（0.7%）、味覚異常、発疹、乳房痛、女性化乳房2例（0.5%）であった。使用成績調査のうち12ヵ月以上本剤とhCG製剤併用療法を実施した症例を対象とした特定使用成績調査では、29例において副作用は認められなかった。

## ・女性における副作用

## 1) 重大な副作用

- 卵巣過剰刺激症候群（7.0%）：軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹腔腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血栓塞栓症（頻度不明<sup>※1)</sup>)
- アナフィラキシー反応（頻度不明<sup>※1)</sup>)：アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用

	1%～2%未満	頻度不明 <sup>※1)</sup>
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応（注射部位の発赤、内出血および腫脹）、浮腫
免疫系		軽度のアナフィラキシー反応、蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難（軽度の全身性アレルギー反応）
皮膚／皮膚付属器		蕁麻疹、紅斑、発疹、顔面腫脹（軽度の全身性アレルギー反応）

## ・男性における副作用

## 1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応（頻度不明<sup>※1)</sup>)：アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用（海外臨床試験の結果を含む）

海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反応が認められたとの報告がある（頻度不明<sup>※1)</sup>)。海外臨床試験において報告された副作用は以下のとおりである（安全性評価対象63例）。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位そう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
筋骨格系		鼠径部痛、筋痙攣

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

	5%以上	5%未満
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、傾眠
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫瘍
皮膚	ざ瘡、脂漏	脱毛症、発疹、多汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1) 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。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦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。動物実験(ラット)で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収回数増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験(ウサギ)で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない<sup>10)</sup>。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている<sup>11)</sup>。]

## 6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

## 7. 適用上の注意

## 1) 保存

- 本剤は2～8℃で遮光して保管すること。
- 本剤を患者に処方した後は2～8℃で遮光して保管させるか、あるいは2年間の使用期限内の3ヵ月以内であれば25℃以下で遮光して保管させることも可能である。
- 使用開始後は25℃以下で遮光して保管し、28日以内に使用すること。
- 凍結しないこと。

## 2) 投与時

- 注射針を取り付ける前に、本剤のカートリッジ先端をアルコール綿等で消毒すること。
- 投与経路：本剤は皮下注射でのみ投与すること。
- 投与部位：上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、連続して同一部位に注射しないこと。

## 3) その他

- 使用開始前に添付の「取扱説明書」を必ず患者に読ませて、使用方法について十分に理解させること。
- 本剤の注射には、JIS T 3226-2に適合するA形の注射針(医薬品・ワクチン注入用針、JMDNコード：44127010)を使用すること。使用する注射針の添付文書を読み、使用上の注意等を確認すること。
- 液の変色や濁りが見られた場合は使用しないこと。
- カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 本剤を複数の患者に使用しないこと。

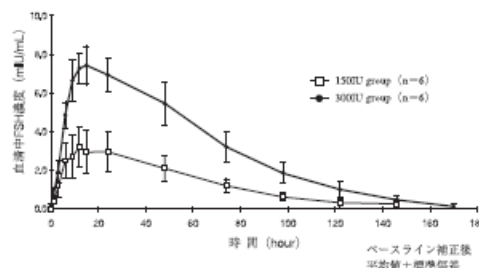
## 【薬物動態】

・女性における薬物動態<sup>12), 13)</sup>

日本人健康成人女性(内因性FSHの一時的抑制下)6例を対象に、本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
Cmax (mIU/mL)	3.3 ± 1.0	7.7 ± 0.9
Tmax (hr)	14.5 ± 4.8	12.5 ± 2.3
T <sub>1/2</sub> (hr)	28.9 ± 8.5	25.3 ± 3.4
AUC <sub>0-24</sub> (mIU·h/mL)	197.6 ± 62.7	514.9 ± 99.8
MRT (hr)	54.3 ± 10.6	52.4 ± 3.2
V <sub>d</sub> /F (L)	32.3 ± 14.2	21.6 ± 5.2

(平均値 ± 標準偏差)



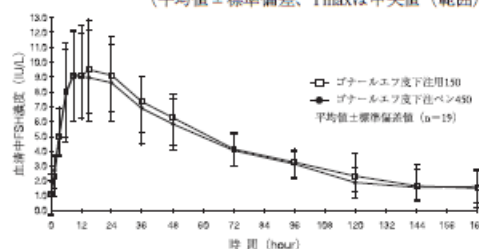
日本人健康成人女性(内因性FSHの一時的抑制下)6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。Cmaxは初回投与後では4.2 ± 0.7 mIU/mL、最終投与後では11.7 ± 1.5 mIU/mLを示した。AUC<sub>0-24</sub>から算出した蓄積率は3.3であった。

・男性における薬物動態<sup>4), 15)</sup>

日本人健康成人男性(内因性FSHの一時的抑制下)を対象に、ゴナールエフ皮下注射150およびゴナールエフ皮下注射450を、2×2クロスオーバー法を用いて皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。両製剤は生物学的に同等であった。

製剤	例数	投与量 (IU)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (mIU·h/mL)
ゴナールエフ皮下注射450	19	300	9.76 ± 3.00	15.0 (6.0-36.0)	75.4 ± 21.1	706.8 ± 215.7
ゴナールエフ皮下注射150	19	300	10.13 ± 3.07	12.0 (9.0-24.0)	79.8 ± 42.0	737.5 ± 220.6

(平均値 ± 標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))



日本人健康成人男性(内因性FSHの一時的抑制下)6例を対象に、ゴナールエフ皮下注射150を用いてr-hFSH300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9～24時間で最高濃度に達し、Cmaxは初回投与後では5.3～12.1 IU/L、最終投与後では11.0～17.8 IU/Lを示した。AUC<sub>0-24</sub>から算出した蓄積率は1.43～2.09であった。

## ※【臨床成績】

<視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

第1度無月経及び無排卵周期症患者(多嚢胞性卵巣症候群を含む)を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育(平均径11mm以上)が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例(79.1%)で排卵が認められ、22例(17.1%)に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった<sup>16)</sup>。

他の国内臨床試験では、第1度無月経及び無排卵周期症患者(多嚢胞性卵巣症候群を含む)を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育(平均径11mm以上)が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例(86.0%)、61例中58例(95.1%)、

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

5例中2例 (50.9%) に排卵が認められ、各々9例 (15.8%)、11例 (18.0%)、5例 (9.1%) に妊娠が確認された。出生児は23例であった<sup>27)</sup>。

<低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

1. 国内臨床試験 (第Ⅲ相)<sup>18)</sup>

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者 (17~46歳、中央値: 32歳) を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3~6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6~18ヵ月行った。本剤とhCGとの併用療法を受けた18例 (20~42歳、中央値: 32歳) 中16例 (88.9%) が精子濃度 $1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 以上に到達し、17例 (94.4%) において精子形成 (検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした) が認められた。

2. 海外臨床試験 (第Ⅲ相) [参考]<sup>19)~21)</sup>

海外 (欧州・豪州・米国) で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。

本剤とhCG製剤併用療法により46.2~79.3%が精子濃度 $1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 以上に到達し、69.2~89.7%において精子形成 (検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした) が認められた。

精子濃度	到達率 (患者数)		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

## 【薬効薬理】

卵巣刺激ホルモン (FSH) には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用<sup>22)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵巣成熟に関する作用<sup>23)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵巣の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)

follitropin alfa (genetical recombination)

本質: ヒト肝細胞に由来する卵巣刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基 ( $\text{C}_{203}\text{H}_{313}\text{N}_{27}\text{O}_{326}\text{S}_{26}$ ; 分子量: 22,690.76) からなる糖たん白質 (分子量: 約31,000)

性状: ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) は無色澄明の液である。

## ※【保険給付上の注意】

※本製剤は、「視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」及び「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の効能・効果に使用した場合に限り算定できるものである。

## 【包装】

ゴナールエフ皮下注ベン300: 1本/箱

ゴナールエフ皮下注ベン450: 1本/箱

ゴナールエフ皮下注ベン900: 1本/箱

## ※【主要文献】

- 1) 齊藤英和: 日本産科婦人科学会雑誌, 70, 1817 (2018)
- 2) Parazzini F, et al.: Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)

- 3) Burkman R.T., et al.: Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 4) Jensen A., et al.: Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 5) Rupinder K.R., et al.: The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 6) Hansen M., et al.: N.Engl.J.Med., 346, 725 (2002)
- 7) Bonduelle M., et al.: Hum.Reprod., 17, 671 (2002)
- 8) Peschka B., et al.: Hum.Reprod., 14, 2257 (1999)
- 9) Merlob P., et al.: Eur.J.Medical Genetics, 48: 5 (2005)
- 10) Bussi R., et al.: 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 11) 社内資料: 乳汁中への分泌 (ラット)
- 12) 社内資料: 健康成人女性における薬物動態 (単回)
- 13) 社内資料: 健康成人女性における薬物動態 (反復)
- 14) 社内資料: 生物学的同源性試験
- 15) 社内資料: 健康成人男性における薬物動態 (反復)
- 16) Taketani Y., et al.: Reproductive Medicine and Biology, 9, 99 (2010)
- 17) Taketani Y., et al.: Reproductive Medicine and Biology, 9, 91 (2010)
- 18) 岡田弘ら: ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 19) Bonloux P., et al.: Fertil.Steril., 77, 270 (2002)
- 20) Liu P.Y., et al.: Hum.Reprod., 14, 1540 (1999)
- 21) Wame D.W., et al.: Fertil.Steril., 92, 594 (2009)
- 22) Sinha Hikim A.P. and Swerdloff R.S.: Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 23) Zelinski-Wooten M.B., et al.: Hum.Reprod., 10, 1658 (1995)

## ※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。

メルクバイオファーマ株式会社 メディカル・インフォメーション

東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー

☎0120-870-088

※※製造販売元 **メルクバイオファーマ株式会社**

東京都目黒区下目黒 1丁目 8番 1号 アルコタワー

供給元 **Merck Serono S. A.** (スイス)

最新の添付文書を参照すること

MERCK

日本標準商品分類番号 872413

※※2019年4月改訂（第11版）  
※2019年2月改訂（第10版）

遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン（FSH）製剤

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>TM</sup>

**ゴナールエフ® 皮下注用75**  
Gonalef® 75

承認番号	21800AMY10002000
薬価収載	2006年4月
販売開始	2006年5月
国際誕生	1995年10月
効能追加	2019年2月
再審査	2018年3月

貯法：室温、遮光保存  
使用期限：3年：外箱等に表示

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

**【警告】**

血栓塞栓症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ので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。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。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状を悪化させることがある。〕
4. 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。〕
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〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内臓器の活動性の腫瘍がある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
7. 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。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
9. 妊娠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

**【組成・性状】**

	成分名	含量
有効成分	ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）	6 µg
添加物	精製白糖	30mg
	ポリソルベート20	0.05mg
	L-メチオニン	0.1mg
	リン酸ナトリウム塩	1.56mg
	リン酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
剤形・性状	注射液 白色の凍結乾燥した塊又は粉末	
pH	6.5~7.5	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	0.32~0.44	
添付溶液	日局注射用水 1mL	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルパンクにウシ胎児血清を使用している。

**※【効能又は効果】**

生殖補助医療における調節卵巣刺激  
視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

**※【用法及び用量】**

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵巣最終成熟を誘発するためにhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与する。

**（用法及び用量に関連する使用上の注意）**

年齢、基礎FSH濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定（減量又は増量）すること。超音波検査及び血清中エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始5日後から開始し、3日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は150IU以下とすること。また、超音波検査及び血清中エストラジオール濃度測定によって卵巣過剰刺激症候群の兆候がないことを確認し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、治療の中止等の適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

**（用法及び用量に関連する使用上の注意）**

卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。（臨床成績参照）

精子形成の誘導には、本剤はhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 1) 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。〕
- 2) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 3) 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ため。〕
- 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。〕

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

- 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 [症状が顕著するおそれがある。]
- 6) 前立腺肥大のある患者 [前立腺肥大が増大するおそれがある。]
- ※2. 重要な基本的注意
- ・女性に使用する場合
- 1) 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。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。
- 2) 患者の選択  
本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。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、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器畸形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。  
本剤を排卵誘発に使用する場合には、クロミフェン療法が奏効しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤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（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。
- 3) 卵巣過剰刺激  
卵巣発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。  
① 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨疼痛、悪心及び嘔吐）  
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、血清エストラジオール値検査等）  
卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。
- 4) 血栓塞栓症  
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女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。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。
- 5) 流産  
卵巣発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。
- 6) 子宮外妊娠  
卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。また、体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、子宮外妊娠の可能性が高くなる。
- 7) 多胎妊娠  
卵巣発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重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。
- 多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。  
日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例（3.1%）、三胎が42例（0.1%）、四胎が3例（0.04%）であった<sup>1)</sup>。
- 8) 生殖器官の腫瘍  
卵巣発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている<sup>2),3)</sup>。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている<sup>4),5)</sup>。
- 9) 先天異常  
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>6)-9)</sup>。
- ・男性に使用する場合
- 1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には次の点に注意すること。  
① 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。  
② CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。【禁忌】の項参照）
- 2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。
- 3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的CTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。
- 4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
- ・在宅自己注射  
在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 3) 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 4) 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。
3. 相互作用  
他の薬物との相互作用は報告されていない。
- ※4. 副作用  
＜視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞  
効能追加時  
第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満30例（9.6%）、卵巣過剰刺激症候群22例（7.0%）、下腹部痛20例（6.4%）、腹水14例（4.5%）、悪心8例（2.6%）、

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

卵巣腫大 8 例 (2.6%)、腹痛 7 例 (2.2%) 及び乳房不快感 7 例 (2.2%) であった。

再審査終了時

使用成績調査では、1173例中89例に副作用が認められた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群61例 (5.2%)、双胎妊娠15例 (1.3%)、悪心、流産、稽留流産、自然流産、完全自然流産、バニシングツイン症候群 2 例 (0.2%) であった。使用成績調査のうち妊娠症例を対象とした特定使用成績調査では、71例中3例に副作用が認められた。母親に認められた副作用は、自然流産 2 例 (2.8%)、早産 1 例 (1.4%) であった。また、見に認められた副作用は早産児、低出生体重児 1 例 (1.4%) であった。

<低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

承認時

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法において、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、嘔吐 (2 例 2 件)、脱毛症 (2 例 2 件)、精索静脈瘤 (2 例 2 件)、体重増加 (2 例 2 件)、不眠症 (1 例 2 件)、注意力障害 (1 例 2 件) であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各 1 件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が 1 例に 1 件認められた。

再審査終了時

使用成績調査では、416例中27例に副作用が認められた。主な副作用は倦怠感 3 例 (0.7%)、味覚異常、発疹、乳房痛、女性化乳房 2 例 (0.5%) であった。使用成績調査のうち12ヵ月以上本剤とhCG製剤併用療法を実施した症例を対象とした特定使用成績調査では、29例において副作用は認められなかった。

## ・女性における副作用

## 1) 重大な副作用

- ① 卵巣過剰刺激症候群 (7.0%)：軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹腔腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② 血栓塞栓症 (頻度不明<sup>※1)</sup>)

- ③ アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1)</sup>)：アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用

	1%～2%未満	頻度不明 <sup>※1)</sup>
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応 (注射部位の発赤、内出血および腫脹)、浮腫

	1%～2%未満	頻度不明 <sup>※1)</sup>
免疫系		軽度のアナフィラキシー反応、蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難 (軽度の全身性アレルギー反応)
皮膚/皮膚付属器		蕁麻疹、紅斑、発疹、顔面腫脹 (軽度の全身性アレルギー反応)

## ・男性における副作用

## 1) 重大な副作用

① アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1)</sup>)：アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。

## ② その他の副作用 (海外臨床試験の結果を含む)

海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反応が認められたとの報告がある (頻度不明<sup>※1)</sup>)。海外臨床試験において報告された副作用は以下のとおりである (安全性評価対象63例)。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位さそう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
筋骨格系		鼠径部痛、筋痙攣
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、煩眠
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫脹
皮膚	ざ瘡、脂漏	脱毛症、発疹、多汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1) 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。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦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。動物実験 (ラット) で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胎数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験 (ウサギ) で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、同種の動物実験で、催奇形性は認められていない<sup>⑩)</sup>。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている<sup>⑪)</sup>。]

## 6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

## ※7. 適用上の注意

1) 投与経路：本剤は皮下注射でのみ投与すること。

## 2) 調製時：

- (1) 溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。  
(2) バイアル及び添付の注射用水のバイアルは、異物混入を避けるため、使用前にエタノール綿等で清拭すること。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

- 3) 投与部位：上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短時間に繰返し同一部位に注射しないこと。

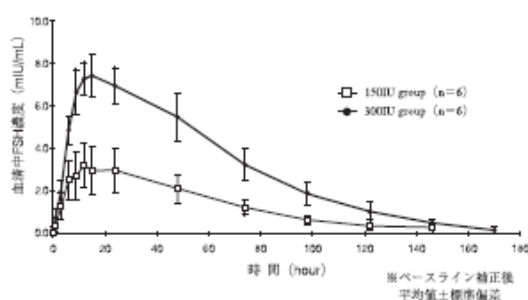
## 【薬物動態】

・女性における薬物動態<sup>12), 13)</sup>

日本人健康成人女性（内因性FSHの一時抑制下）6例に本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
Cmax (mIU/mL)	3.3±1.0	7.7±0.9
Tmax (hr)	14.5±4.8	12.5±2.3
T <sub>1/2</sub> (hr)	28.9±8.5	25.3±3.4
AUC <sub>0-∞</sub> (mIU <sup>2</sup> h/mL)	197.6±62.7	514.9±99.8
MRT (hr)	54.3±10.6	52.4±3.2
V <sub>d</sub> /F (L)	32.3±14.2	21.6±5.2

(平均値±標準偏差)



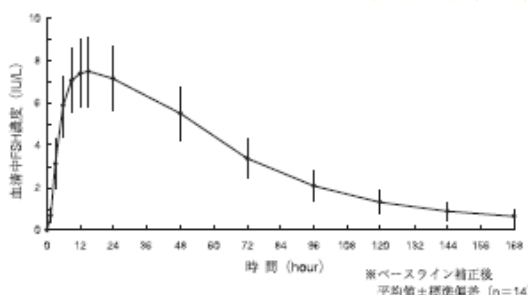
日本人健康成人女性（内因性FSHの一次的抑制下）6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。Cmaxは初回投与後では4.2±0.7mIU/mL、最終投与後では11.7±1.5mIU/mLを示した。AUC<sub>0-∞</sub>から算出した蓄積率は3.3であった。

・男性における薬物動態<sup>14), 15)</sup>

日本人健康成人男性（内因性FSHの一次的抑制下）14例を対象に、本剤300IU（150IU製剤）を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった（ベースライン補正後のFSH濃度から算出）。

Cmax (IU/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (IU·hr/L)
7.8±1.7	34.2±6.8	538±119

(平均値±標準偏差)



日本人健康成人男性（内因性FSHの一次的抑制下）6例を対象に、本剤300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9～24時間で最高濃度に達し、Cmaxは初回投与後では5.3～12.1IU/L、最終投与後では11.0～17.8IU/Lを示した。AUC<sub>0-∞</sub>から算出した蓄積率は1.43～2.09であった。

## ※【臨床成績】

## ＜視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞

第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例（79.1%）で排卵が認められ、22例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった<sup>16)</sup>。他の国内臨床試験では、第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例（86.0%）、61例中58例（95.1%）、55例中28例（50.9%）に排卵が認められ、各々9例（15.8%）、11例（18.0%）、5例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は23例であった<sup>17)</sup>。

## ＜低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導＞

1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）<sup>18)</sup>

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17～46歳、中央値：32歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3～6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6～18ヵ月行った。本剤とhCG製剤との併用療法を受けた18例（20～42歳、中央値：32歳）中16例（88.9%）が精子濃度 $1.5 \times 10^6$ /mL以上に到達し、17例（94.4%）において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

2. 海外臨床試験（第Ⅲ相）【参考】<sup>19)~21)</sup>

海外（欧州・豪州・米国）で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。本剤とhCG製剤併用療法により46.2～79.3%が精子濃度 $1.5 \times 10^6$ /mL以上に到達し、69.2～89.7%において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた。

精子濃度	到達率（患者数）		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6$ /mL	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

## 【薬効薬理】

卵胞刺激ホルモン（FSH）には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用<sup>22)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵胞成熟に関する作用<sup>23)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)

folitropin alfa (genetical recombination)

本質：ヒト肝細胞に由来する卵巣刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基(C<sub>203</sub>H<sub>3515</sub>N<sub>267</sub>O<sub>365</sub>S<sub>26</sub>；分子量：22,690.76) からなる糖たんぱく質 (分子量：約31,000)

性状：ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) は無色透明の液である。

※※製造販売元 **メルクバイオフーマ株式会社**

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

供給元 **Merck Serono S. A.** (スイス)

## ※※【保険給付上の注意】

本製剤は、「視床下部-下垂体機能障害又は多嚢卵性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」及び「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の効能・効果に使用した場合に限り算定できるものである。

## ※※【包装】

10バイアル (溶解液 日局注射用水1 mL 10バイアル添付)

## ※【主要文献】

- 1) 齊藤英和：日本産科婦人科学会雑誌, 70, 1817 (2018)
- 2) Parazzini F, et al. : Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 3) Burkman R.T., et al. : Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 5) Rupinder K.R., et al. : The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 6) Hansen M., et al. : N.Engl.J.Med., 346, 725 (2002)
- 7) Bonduelle M., et al. : Hum.Reprod., 17, 671 (2002)
- 8) Peschka B., et al. : Hum.Reprod., 14, 2257 (1999)
- 9) Merlob P, et al. : Eur.J.Medical Genetics, 48 : 5 (2005)
- 10) Bussi R., et al. : 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 11) 社内資料：乳汁中への分泌 (ラット)
- 12) 社内資料：健康成人女性における薬物動態 (単回)
- 13) 社内資料：健康成人女性における薬物動態 (反復)
- 14) 社内資料：健康成人男性における薬物動態 (単回)
- 15) 社内資料：健康成人男性における薬物動態 (反復)
- 16) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 99 (2010)
- 17) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 91 (2010)
- 18) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 19) Bouloux P, et al. : Fertil.Steril., 77, 270 (2002)
- 20) Liu P.Y., et al. : Hum.Reprod., 14, 1540 (1999)
- 21) Warne DW., et al. : Fertil.Steril., 92, 594 (2009)
- 22) Sinha Hikim A.P. and Swerdloff R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 23) Zelinski-Wooten M.B., et al. : Hum.Reprod., 10, 1658 (1995)

## ※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション

東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

☎0120-870-068

最新の添付文書を参照すること

MERCK

日本標準商品分類番号 872413

※※2019年4月改訂（第12版）

※2019年2月改訂（第11版）

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>※1</sup>

貯法：室温、遮光保存

使用期限：3年；外箱等に表示

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン（FSH）製剤

**ゴナールエフ® 皮下注用150**

**Gonalef® 150**

承認番号	21800AMY10003000
薬価収載	2006年4月
販売開始	2006年5月
国際誕生	1995年10月
※ 効能追加	2019年2月
※ 再審査	2018年3月

**【警告】**

血栓塞栓症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ので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。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。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2. FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者
3. 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者〔症状を悪化させることがある。〕
4. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内臓癌）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。〕
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〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕
6. 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内臓器の活動性の腫瘍がある患者〔症状を悪化させることがある。〕
7. 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。〕
8. 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者〔症状を悪化させることがある。〕
9. 妊娠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

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

**※【用法及び用量】**

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵巣最終成熟を誘発するためにhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与する。

**（用法及び用量に関連する使用上の注意）**

年齢、基礎FSH濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定（減量又は増量）すること。超音波検査及び血清中エストラジオール濃度の測定によって十分な卵巣の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始5日後から開始し、3日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は150IU以下とすること。また、超音波検査及び血清中エストラジオール濃度測定によって卵巣過剰刺激症候群の兆候がないことを確認し、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、治療の中止等の適切な処置を行うこと（「重要な基本的注意」の項参照）。

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵巣の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

**（用法及び用量に関連する使用上の注意）**

卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。（臨床成績参照）

精子形成の誘導には、本剤はhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。

ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- 1) 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。〕
- 2) 子宮内臓症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
- 3) 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ため。〕
- 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。〕

**【組成・性状】**

	成分名	含量
有効成分	ホリトロピン アルファ （遺伝子組換え）	12µg
添加物	精製白糖	30mg
	ポリソルベート20	0.05mg
	L-メチオニン	0.1mg
	リン酸ナトリウム塩	1.56mg
	リン酸	適量
水酸化ナトリウム	適量	
剤形・性状	注射剤 白色の凍結乾燥した塊又は粉末	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	0.32～0.44	
添付溶解液	日局注射用水 1mL	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を使用して製造している。また、セルパンクにウシ胎児血清を使用している。

**※【効能又は効果】**

生殖補助医療における調節卵巣刺激

視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

5) 乳癌家族因子が強い患者、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) 前立腺肥大のある患者〔前立腺肥大が増大するおそれがある。〕

## ※2. 重要な基本的注意

### ・女性に使用する場合

1) 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。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。

### 2) 患者の選択

本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。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、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

本剤を排卵誘発に使用する場合には、クロミフェン療法が奏効しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤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（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。

### 3) 卵巣過剰刺激

卵巣発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある（「警告」、「重大な副作用」の項参照）。次の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。

① 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）

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、血清エストラジオール値検査等）

卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合は、治療を中止し、患者を入院させて適切な処置を行うこと。

### 4) 血栓塞栓症

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女性においては、ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。従って、これらの女性でのゴナドトロピン治療の必要性については、そのリスクを考慮して決定すること。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。

### 5) 流産

卵巣発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。

### 6) 子宮外妊娠

卵管疾患の既往のある女性では、不妊治療の有無にかかわらず子宮外妊娠のリスクが高くなる。また、体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では、子宮外妊娠の可能性が高くなる。

### 7) 多胎妊娠

卵巣発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重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。

多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例（3.1%）、三胎が42例（0.1%）、四胎が3例（0.04%）であった<sup>1)</sup>。

### 8) 生殖器官の腫瘍

卵巣発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている<sup>2),3)</sup>。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている<sup>4),5)</sup>。

### 9) 先天異常

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>6)-9)</sup>。

### ・男性に使用する場合

1) 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるので、患者を選択する際には次の点に注意すること。

① 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。

② CTまたはMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。（【禁忌】の項参照）

2) 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

3) 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者に本剤を投与する場合には、定期的にCTまたはMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。

4) hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。

### ・在宅自己注射

在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

① 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

② 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

③ 全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

④ 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。

### 3. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

### ※4. 副作用

<視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>  
効能追加時

第1度無月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群患者を対象とした国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、313例中123例に副作用が認められた。主な副作用は腹部膨満30例（9.6%）、卵巣過剰刺激症候群22例（7.0%）、下腹

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

部痛20例 (6.4%)、腹水14例 (4.5%)、悪心8例 (2.6%)、卵巣腫大8例 (2.6%)、腹痛7例 (2.2%)及び乳房不快感7例 (2.2%)であった。

再審査終了時

使用成績調査では、1173例中89例に副作用が認められた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群61例 (5.2%)、双胎妊娠15例 (1.3%)、悪心、流産、稽留流産、自然流産、完全自然流産、パニングツイン症候群2例 (0.2%)であった。使用成績調査のうち妊娠症例を対象とした特定使用成績調査では、71例中3例に副作用が認められた。母親に認められた副作用は、自然流産2例 (2.8%)、早産1例 (1.4%)であった。また、児に認められた副作用は早産児、低出生体重児1例 (1.4%)であった。

<低ゴナドトロピン性男性性腺機能低下症における精子形成の誘導>

承認時

低ゴナドトロピン性男性性腺機能低下症患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤とhCG製剤併用療法において、安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘻 (2例2件)、脱毛症 (2例2件)、精索静脈瘤 (2例2件)、体重増加 (2例2件)、不眠症 (1例2件)、注意力障害 (1例2件)であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認められた。

再審査終了時

使用成績調査では、416例中27例に副作用が認められた。主な副作用は倦怠感3例 (0.7%)、味覚異常、発疹、乳房痛、女性化乳房2例 (0.5%)であった。使用成績調査のうち12ヵ月以上本剤とhCG製剤併用療法を実施した症例を対象とした特定使用成績調査では、29例において副作用は認められなかった。

## ・女性における副作用

## 1) 重大な副作用

① 卵巣過剰刺激症候群 (7.0%) : 軽度の卵巣過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巣過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② 血栓塞栓症 (頻度不明<sup>※1</sup>)

③ アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1</sup>) : アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用

	1%～2%未満	頻度不明 <sup>※1</sup>
血液	白血球数増加	
消化器	腹部不快感	
投与部位	注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応 (注射部位の発赤、内出血および腫脹)、浮腫

	1%～2%未満	頻度不明 <sup>※1</sup>
免疫系		軽度のアナフィラキシー反応、蕁麻疹
代謝	食欲不振	
精神神経系	頭痛	
生殖器	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
呼吸器		呼吸困難 (軽度の全身性アレルギー反応)
皮膚/皮膚付属器		蕁麻疹、紅斑、発疹、顔面腫脹 (軽度の全身性アレルギー反応)

## ・男性における副作用

## 1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>※1</sup>) : アナフィラキシー反応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し、適切な処置を行うこと。

## 2) その他の副作用 (海外臨床試験の結果を含む)

海外の市販後調査において軽度の全身性アレルギー反応が認められたとの報告がある (頻度不明<sup>※1</sup>)。海外臨床試験において報告された副作用は以下のとおりである (安全性評価対象63例)。

	5%以上	5%未満
血液		リンパ節症
消化器	消化不良	胃炎、悪心
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位そう痒感
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
筋骨格系		尿径部痛、筋痙攣
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、傾眠
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫脹
皮膚	ざ瘻、脂漏	脱毛症、発疹、多汗
全身状態	疲労	
その他		良性下垂体腫瘍

注1) 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。

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は妊婦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。動物実験 (ラット) で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験 (ウサギ) で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない<sup>※1</sup>。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている<sup>※1</sup>。]

## 6. 小児等への投与

小児等への投与に関する安全性は確立していない。

## ※※7. 適用上の注意

1) 投与経路 : 本剤は皮下注射でのみ投与すること。

2) 調製時 :

- (1) 溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。
- (2) バイアル及び添付の注射用水のバイアルは、異物混入を避けるため、使用前にエタノール綿等で清拭すること。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

- 3) 投与部位: 上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短期間に繰返し同一部位に注射しないこと。

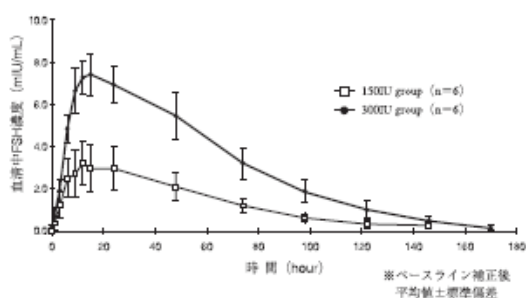
## 【薬物動態】

・女性における薬物動態<sup>12, 13)</sup>

日本人健康成人女性(内因性FSHの一時抑制下) 6例に本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
Cmax (mIU/mL)	3.3±1.0	7.7±0.9
Tmax (hr)	14.5±4.8	12.5±2.3
T <sub>1/2</sub> (hr)	28.9±8.5	25.3±3.4
AUC <sub>0-24</sub> (mIU <sup>h</sup> /mL)	197.6±62.7	514.9±99.8
MRT (hr)	54.3±10.6	52.4±3.2
V <sub>d</sub> /F(L)	32.3±14.2	21.6±5.2

(平均値±標準偏差)



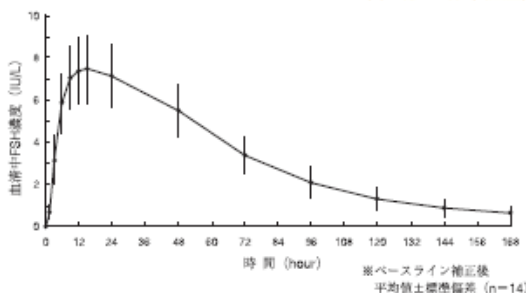
日本人健康成人女性(内因性FSHの一次的抑制下) 6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。Cmaxは初回投与後では4.2±0.7mIU/mL、最終投与後では11.7±1.5mIU/mLを示した。AUC<sub>0-24</sub>から算出した蓄積率は3.3であった。

・男性における薬物動態<sup>14, 15)</sup>

日本人健康成人男性(内因性FSHの一次的抑制下) 14例を対象に、本剤300IU(150IU製剤)を単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった(ベースライン補正後のFSH濃度から算出)。

Cmax (IU/L)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (IU <sup>h</sup> /L)
7.8±1.7	34.2±6.8	538±119

(平均値±標準偏差)



日本人健康成人男性(内因性FSHの一次的抑制下) 6例を対象に、本剤300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9~24時間で最高濃度に達し、Cmaxは初回投与後では5.3~12.1IU/L、最終投与後では11.0~17.8IU/Lを示した。AUC<sub>0-48</sub>から算出した蓄積率は1.43~2.09であった。

## ※【臨床成績】

## ＜視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発＞

第1度無月経及び無排卵周期症患者(多嚢胞性卵巣症候群を含む)を対象とした多施設、無作為化、単盲比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育(平均径11mm以上)が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例(79.1%)で排卵が認められ、22例(17.1%)に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった<sup>16)</sup>。

他の国内臨床試験では、第1度無月経及び無排卵周期症患者(多嚢胞性卵巣症候群を含む)を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育(平均径11mm以上)が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例(86.0%)、61例中58例(95.1%)、55例中28例(50.9%)に排卵が認められ、各々9例(15.8%)、11例(18.0%)、5例(9.1%)に妊娠が確認された。出生児は23例であった<sup>17)</sup>。

## ＜低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導＞

1. 国内臨床試験(第Ⅲ相)<sup>18)</sup>

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者(17~46歳、中央値:32歳)を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3~6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6~18ヵ月行った。本剤とhCG製剤との併用療法を受けた18例(20~42歳、中央値:32歳)中16例(88.9%)が精子濃度 $1.5 \times 10^6$ /mL以上に到達し、17例(94.4%)において精子形成(検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした)が認められた。

2. 海外臨床試験(第Ⅱ相)[参考]<sup>19~21)</sup>

海外(欧州・豪州・米国)で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。本剤とhCG製剤併用療法により46.2~79.3%が精子濃度 $1.5 \times 10^6$ /mL以上に到達し、69.2~89.7%において精子形成(検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした)が認められた。

精子濃度	到達率(患者数)		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6$ /mL	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

## 【薬効薬理】

卵胞刺激ホルモン(FSH)には、以下の作用が認められている。

1. 精子形成に対する作用<sup>22)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた。

2. 卵胞成熟に関する作用<sup>23)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)  
follitropin alfa (genetical recombination)

本 質：ヒト肝細胞に由来する卵巣刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基(C<sub>203</sub>H<sub>3515</sub>N<sub>267</sub>O<sub>365</sub>S<sub>26</sub>；分子量：22,690.76) からなる糖たん白質 (分子量：約31,000)

性 状：ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) は無色澄明の液である。

※※製造販売元 **メルクバイオフーマ株式会社**

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

供 給 元 **Merck Serono S. A. (スイス)**

## ※※【保険給付上の注意】

本製剤は、「産後下部下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」及び「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の効能・効果に使用した場合に限り算定できるものである。

## ※※【包 装】

10バイアル (溶解液 日局注射用水 1 mL 10バイアル添付)

## ※【主要文献】

- 1) 齊藤英和：日本産科婦人科学会雑誌, 70, 1817 (2018)
- 2) Parazzini F, et al. : Gynecol.Oncol., 68, 226 (1998)
- 3) Burkman R.T, et al. : Fertil.Steril., 79, 844 (2003)
- 4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16, 1400 (2007)
- 5) Rupinder K.R., et al. : The Medical Journal of Malaysia, 61, 132 (2006)
- 6) Hansen M., et al. : N.Engl.J.Med., 346, 725 (2002)
- 7) Bonduelle M., et al. : Hum.Reprod., 17, 671 (2002)
- 8) Peschka B., et al. : Hum.Reprod., 14, 2257 (1999)
- 9) Merlob P, et al. : Eur.J.Medical Genetics, 48 : 5 (2005)
- 10) Bussi R., et al. : 薬理と治療, 23, 1953 (1995)
- 11) 社内資料：乳汁中への分泌 (ラット)
- 12) 社内資料：健康成人女性における薬物動態 (単回)
- 13) 社内資料：健康成人女性における薬物動態 (反復)
- 14) 社内資料：健康成人男性における薬物動態 (単回)
- 15) 社内資料：健康成人男性における薬物動態 (反復)
- 16) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 99 (2010)
- 17) Taketani Y., et al. : Reproductive Medicine and Biology, 9, 91 (2010)
- 18) 岡田弘ら：ホルモンと臨床, 54, 725 (2006)
- 19) Bouloux P., et al. : Fertil.Steril., 77, 270 (2002)
- 20) Liu P.Y., et al. : Hum.Reprod., 14, 1540 (1999)
- 21) Warne DW., et al. : Fertil.Steril., 92, 594 (2009)
- 22) Sinha Hikim A.P. and Swerdloff R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 23) Zelinski-Wooten M.B., et al. : Hum.Reprod., 10, 1658 (1995)

## ※※【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション  
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー  
☎0120-870-088



2015年1月改訂 (第7版)  
\*2013年2月改訂

最新の添付文書を参照すること

生物由来製品  
処方箋医薬品®

卵巣成熟ホルモン(FSH)製剤  
**ゴナピュール® 注用75**  
**ゴナピュール® 注用150**  
GONAPURE® INJECTION  
精製下垂体性性腺刺激ホルモン

日本標準商品分類番号 872413

	75	150
承認番号	21700AMZ00580	21700AMZ00581
薬価収載	2005年7月	
販売開始	2005年10月	

貯 法: 5℃以下, 遮光保存  
使用期限: 外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**【審 告】**

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞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. 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. 卵巣腫瘍のある患者及び多嚢胞性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者  
[卵巣刺激ホルモン作用により、これらの症状が増悪することがある。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**【原則禁忌】**(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

児を望まない第2度無月経患者  
[妊娠する可能性がある。]

**【組成・性状】**

販売名	ゴナピュール注用75	ゴナピュール注用150
成 分	精製下垂体性性腺刺激ホルモン(ヒト由来)	
含 量	1管中卵巣成熟ホルモン(FSH)として75単位	1管中卵巣成熟ホルモン(FSH)として150単位
添 加 物	1管中乳糖水和物(ウシ乳由来) 10mg, pH調節剤	1管中乳糖水和物(ウシ乳由来) 20mg, pH調節剤
剤形・性状	アンプル(白色～淡黄褐色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤)	
添付溶解液	1管に対し日局生理食塩液 1mL 1管	1管に対し日局生理食塩液 2mL 1管

本品1管を添付の溶解液で溶解した場合(無色澄明)

pH	6.0～7.0
浸透圧比	0.9～1.2(生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

間脳性(視床下部性)無月経・下垂体性無月経の排卵誘発(多嚢胞性卵巣症候群の場合を含む)

[本剤は女性不妊症のうち視床下部～下垂体系の不全に起因するもので、無月経、稀発月経、又は他の周期不順を伴うもの、すなわち尿中ゴナドトロピン分泌が正常か、それより低い症例で他の内分泌器官(副腎、甲状腺など)に異常のないものに用いられる。]

**【用法・用量】**

1日卵巣成熟ホルモンとして、75～150単位を添付の日局生理食塩液で溶解して連続皮下又は連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm<sup>2</sup>以上、羊歯状形成(結晶化)が第3度の所見を呈する時期を指標として(4～20日、通常5～10日間)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - \* (1) 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ため。]
  - (2) 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。]
  - (3) 子宮内腺症のある患者  
[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  
[症状が増悪するおそれがある。]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 患者の選択  
本療法の対象は不妊症患者のうちの、間脳又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので、次の点に注意すること。
    - 1) 対象患者  
エストロゲン・プロゲステロンテストで初めて反応する第2度無月経又は抗エストロゲン療法(クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル等)が奏効しない第1度無月経の患者に投与すること。(多嚢胞性卵巣症候群の場合を含む。)なお多嚢胞性卵巣症候群の患者に本剤の投与を開始する場合には、特に2)の注意のもとに使用すること。
    - 2) 対象外患者
      - ① 患者の状態(例えば性腺刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロン分泌、頸管粘液、基礎体温、超音波所見等)を詳細に検査し、子宮性無月経の患者は本療法の対象から除外すること。
      - ② 次の患者は本療法の対象から除外すること。
        - a. 原発性卵巣機能不全による尿中性腺刺激ホルモン分泌の高い患者
        - b. 副腎及び甲状腺機能の異常による無月経患者
        - c. 頭蓋内に病変(下垂体腫瘍等)のある患者
        - d. 無排卵症以外の不妊症患者
- (2) 卵巣過剰刺激
  - 1) 本剤の投与に引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、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投与を中止すること(副作用(1)重大な副作用)の項参照。
    - ① 患者の自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)の有無
    - ② 急激な体重増加の有無
    - ③ 卵巣腫大の有無(内診、超音波検査等の実施)
  - 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ること。
    - ② 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。  
(全国36病院における本療法による多胎妊娠についての調査で双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数454例中93例(20.5%)で、そのうち、双胎59例(13.0%)、3胎20例(4.4%)、4胎8例(1.8%)、5胎5例(1.1%)、6胎1例(0.2%)であったとの報告がある。)
    - ③ 異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- (3) 妊娠初期の不注意な投与を避けるため、投与前少なくとも1カ月間は基礎体温を記録させること。
- (4) 産婦人科・内分泌専門医師の管理のもとに投与すること。

## 3. 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
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)	本剤の投与に引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、 <b>卵巣過剰刺激症候群</b> があらわれることがある。(副作用(1)「重大な副作用」の項参照)	卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲン分泌により、血管透過性が亢進される。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

## (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) **卵巣過剰刺激症候群**: 本剤の投与に引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、**卵巣腫大**、**下腹部痛**、**下腹部緊迫感**、**腹水**・**胸水**を伴う**卵巣過剰刺激症候群**があらわれることがある。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投与を中止し、循環血液量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。
- 2) **血栓症**、**脳梗塞**、**卵巣破裂**、**卵巣捻転**、**呼吸困難**、**肺水腫**: **卵巣過剰刺激症候群**に伴い、**血栓症**、**脳梗塞**、**卵巣破裂**、**卵巣捻転**、**呼吸困難**、**肺水腫**を引き起こすことがある。

## (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>1)</sup>	発赤、発疹、ほてり
投与部位 <sup>2)</sup>	注射部疼痛
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量増加

注) 発現した場合には投与を中止すること。

## 5. 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女性には投与しないこと。  
[妊娠中の投与は不要であり、また、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]

## 6. 適用上の注意

## (1) 投与経路

本剤は静脈内には投与しないこと。

## (2) 溶解時

溶解後は速やかに使用すること。

## (3) 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、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 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。

## (4) その他

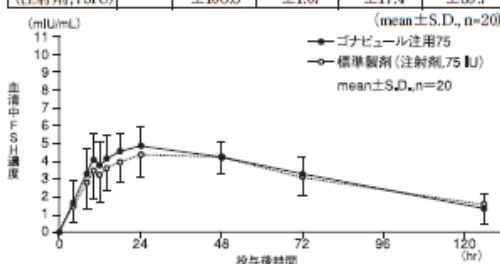
本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

## 【薬物動態】

生物学的同等性試験<sup>1)</sup>

健康成人男性にゴナビュール注用75と標準製剤それぞれ150単位(75単位2管)を皮下及び筋肉内に単回投与して血清中のFSH濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。皮下投与

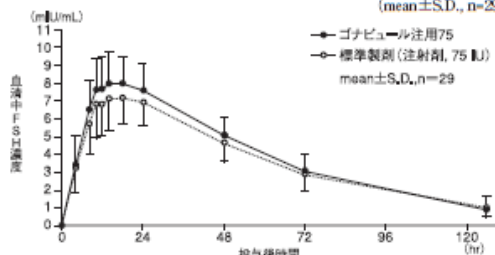
	投与量	AUC <sub>0-120</sub> (mIU·hr/mL)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ゴナビュール注用75	150IU	399.7 ±102.9	5.10 ±1.11	25.3 ±14.8	47.0 ±20.7
標準製剤(注射剤, 75IU)	150IU	383.5 ±106.6	4.71 ±1.07	28.3 ±17.4	58.1 ±39.7



## 筋肉内投与

	投与量	AUC <sub>0-120</sub> (mIU·hr/mL)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ゴナビュール注用75	150IU	495.7 ±106.1	8.39 ±1.61	15.9 ±4.5	32.5 ±15.4
標準製剤(注射剤, 75IU)	150IU	458.5 ±94.3	7.69 ±1.54	16.8 ±5.2	33.9 ±18.4

(mean ± S.D., n=29)



血清中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 【薬効薬理】

1. 下垂体摘除未成熟雌ラットの卵巣及び子宮重量を増加させ、卵胞の発育と黄体形成を促進する<sup>2)</sup>。
2. hCGとの組合せ投与により、排卵を誘発する<sup>3)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 精製下垂体性性腺刺激ホルモン

Purified Human Menopausal Gonadotrophin [JAN]

性状: 白色の粉末又は無色透明な液で、においはない。

## 【取扱い上の注意】

安定性試験<sup>4)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験(5°C, 遮光, 2年)の結果、本剤は5°C, 遮光保存において2年間安定であることが確認された。

## 【包装】

ゴナビュール注用75: 10管(日局生理食塩液1 mL 10管添付)

ゴナビュール注用150: 10管(日局生理食塩液2 mL 10管添付)

## 【主要文献】

- 1) 保田 国伸: 医学と薬学, **54**: 55, 2005
- 2) Borth, R. et al.: Experientia, **13**: 115, 1957
- 3) Rosemberg, E.: Ovulation; stimulation suppression detection. Ed. Greenblatt, R. B. et al. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Tronto, P.118, 1966
- 4) 社内資料(安定性試験)

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室

〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号

TEL 0120-848-339

FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社  
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社  
大阪府中央区道修町四丁目1番1号



最新の添付文書を参照すること

※2013年2月改訂（第10版）  
※2010年6月改訂

貯法
5℃以下、遮光保存
使用期限
外箱に表示（2年）

### 卵胞成熟ホルモン（FSH）製剤

生物由来製品・処方せん医薬品<sup>※</sup>

**フォルモン<sup>®</sup> P注75**  
**フォルモン<sup>®</sup> P注150**

FOLYRMON<sup>®</sup>-P injection

日本標準商品分類番号
872413

	75単位	150単位
承認番号	21300AMZ00445	21300AMZ00446
薬価収載	2001年9月	2003年7月
販売開始	2001年9月	2003年7月

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

#### 【警告】

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞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. 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. 卵巣腫瘍の患者及び多量の卵性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者〔性腺刺激ホルモン作用によりその症状を悪化させることがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】  
児を望まない第2度無月経患者〔排卵誘発により、妊娠する可能性がある。〕

#### 【組成・性状】

販売名	フォルモンP注75	フォルモンP注150
有効成分	精製下垂体性腺刺激ホルモン（更年期婦人の尿由来）	
含量	卵胞成熟ホルモン（FSH）として75単位	卵胞成熟ホルモン（FSH）として150単位
添加物	乳糖水和物（ウシ乳由来） リン酸二水素ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 水酸化ナトリウム（pH調整剤） 塩酸（pH調整剤）	9.5mg 0.156mg 0.072mg 適量 適量
pH	6.0～7.0 〔75単位/mL生理食塩液〕	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約1 〔75単位/mL生理食塩液〕	
色調・性状	白色～淡黄褐色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤	
剤形	注射剤（アンプル）	
添付溶液	日局生理食塩液 1mL	日局生理食塩液 2mL

#### 【効能・効果】

間断性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発（多量の卵性卵巣症候群の場合を含む）。〔本剤は女性不妊症のうち視床下部—下垂体系の不全に起因するもので、無月経、稀発月経、又は他の周期不順を伴うもの、すなわち尿中ゴナドトロピン分泌が正常か、それより低い症例で他の内分泌器官（副腎、甲状腺など）に異常のないものに用いられる。〕

#### 【用法・用量】

1日卵胞成熟ホルモンとして、75～150単位を添付の日局生理食塩液で溶解して連続皮下又は連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm以上、羊歯状形成（結晶化）が第3度の所見を呈する時期を指標として（4～20日、通常5～10日間）、ヒト絨毛性腺刺激ホルモンに切り換える。本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

#### 【使用上の注意】

※1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
※※(1) 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ため。〕

- (2) 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。〕
- (3) 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。〕

#### 2. 重要な基本的注意

##### (1) 患者の選択

本療法の対象は、不妊症患者のうち問題又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので、次の点に注意すること。

##### 1) 対象患者

エストロゲン・プロゲステロンテストで初めて反応する第2度無月経又は抗エストロゲン療法（クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル等）が奏効しない第1度無月経の患者に投与すること。（多量の卵性卵巣症候群の場合を含む。なお多量の卵性卵巣症候群の患者に本剤の投与を開始する場合には、特に2）の注意のもとに使用すること。）

##### 2) 対象外患者

- ① 本療法の対象とはならない子宮性無月経の患者を除外するために、患者の状態（例えば性腺刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロン分泌、頸管粘液、基礎体温、超音波所見等）を詳細に検査すること。
- ② 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・甲状腺機能の異常による無月経患者、頭蓋内に病変（下垂体腫瘍等）のある患者及び無排卵症以外の不妊症患者は本療法の対象から除外すること。

##### (2) 卵巣過剰刺激

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大、腹水・胸水を伴う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、直ちに投与を中止すること。また、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

- 1) 卵巣過剰刺激症候群、多胎妊娠を引き起こすことがあるので、その旨をあらかじめ患者に説明すること。
- 2) 患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）の有無
- 3) 急激な体重増加の有無
- 4) 卵巣腫大の有無（内診、超音波検査等の実施）

## (3) 多胎妊娠

本療法による卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠が起こることがあるので、使用に際しては、その旨をあらかじめ患者に説明すること。

全国36病院における本療法による多胎妊娠についての調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数454例中93例(20.5%)で、そのうち双胎59例(13.0%)、3胎20例(4.4%)、4胎8例(1.8%)、5胎5例(1.1%)、6胎1例(0.2%)であったとの報告がある。

(4) 妊娠初期の不注意な投与を避けるため、投与前少なくとも1ヵ月間は基礎体温を記録させること。

(5) 産婦人科・内分泌専門医師の管理のもとに投与すること。

## 3. 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
ヒト絨毛性腺刺激ホルモン (hCG)	本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。(「重大な副作用」の項参照)	卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲン分泌により、血管透過性が亢進される。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) 卵巣過剰刺激症候群：本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。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、直ちに投与を中止し、循環血液量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。
- 2) 血栓症・脳梗塞：卵巣過剰刺激症候群に伴い、血栓症、脳梗塞を引き起こすことがある。
- 3) 呼吸困難・肺水腫：卵巣過剰刺激症候群に伴い、呼吸困難、肺水腫を引き起こすことがある。
- 4) 卵巣破裂・卵巣捻転：卵巣過剰刺激症候群に伴い、卵巣破裂、卵巣捻転を引き起こすことがある。

## (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 <sup>※</sup>	発赤、発疹、ほてり
投与部位 <sup>※</sup>	注射部疼痛
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量の増加

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

## 5. 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女性には投与しないこと。[妊娠中の投与は不要であり、また、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]

## 6. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は皮下あるいは筋肉内注射によるみ投与すること。静脈内に注射しないこと。
- (2) 調製時：本剤は溶解後速やかに使用すること。
- (3) 投与部位：筋肉内注射により注射部位に疼痛を起こすことがある。
- (4) 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) 同一部位への反復注射は行わないこと。
  - 2) 神経走行部位を避けること。
  - 3) 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には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

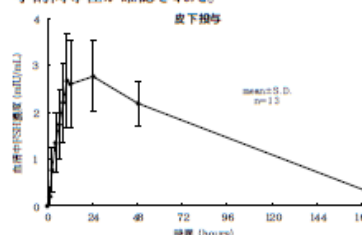
- (5) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

## 【薬物動態】

## 生物学的同等性試験

## (1) 皮下投与

フォルモンP注75と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2アンブル(FSHとして150単位)健康成人男子に皮下投与して血清中FSH濃度(純増加値)を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>11)</sup>



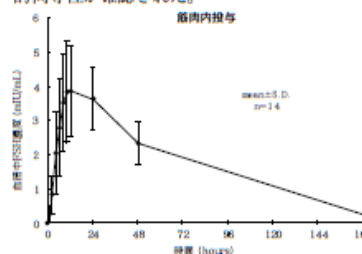
フォルモンP注75の薬物動態パラメータ (皮下投与)

判定パラメータ		参考パラメータ	
AUC <sub>0-18h</sub> (mIU·hr/mL)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
263.09±54.77	2.99±0.87	19.5±11.0	57.52±27.26
(mean±S.D., n=13)			

\* 血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## (2) 筋肉内投与

フォルモンP注75と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2アンブル(FSHとして150単位)健康成人男子に筋肉内投与して血清中FSH濃度(純増加値)を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。<sup>11)</sup>



フォルモンP注75の薬物動態パラメータ (筋肉内投与)

判定パラメータ		参考パラメータ	
AUC <sub>0-18h</sub> (mIU·hr/mL)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
303.05±73.10	4.23±1.14	15.1±6.9	37.17±13.74
(mean±S.D., n=14)			

\* 血清中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：精製下垂体性腺刺激ホルモン

Purified Human Menopausal Gonadotrophin

性状：白色の粉末又は無色澄明な液で、においはない。

**【取扱い上の注意】**

**安定性試験**

最終包装製品を用いた長期保存試験(5℃以下、なりゆき湿度、遮光、2年)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、フォルモンP注75及びフォルモンP注150は規定条件の市場流通下において2年間安定であることが確認された。<sup>21)</sup>

**【包装】**

75単位：10アンプル  
(溶解液：日局生理食塩液1mL10アンプル添付)  
150単位：10アンプル  
(溶解液：日局生理食塩液2mL10アンプル添付)

**【主要文献】**

- 1) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
(TEL) 076-478-0032  
(FAX) 076-478-0336

8DFH1302X

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

-4-

最新の添付文書を参照すること



2020年2月改訂 (第1版)

貯法: 室温保存  
有効期間: 製造後24ヵ月

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

ヒト下垂体性腺刺激ホルモン剤  
注射用ヒト下垂体性腺刺激ホルモン

**HMG注射用75IU「フェリング」**  
**HMG注射用150IU「フェリング」**

HMG for injection [FERRING]

NI-11

日本標準品分類番号
87213

75IU	150IU
承認番号 21900AMYY0015	2240DA MX00947
販売開始 2006年7月	2012年10月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞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。  
[8.1、8.2、10.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内腺癌) 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。]
- 卵巣腫瘍の患者及び多嚢胞性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者 [卵巣刺激作用によりその症状を悪化させることがある。]
- 妊娠又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、1バイアル中に下記成分を含む。別に溶解液を添付している。

1バイアル中	75IU	150IU
有効成分	日局 ヒト下垂体性腺刺激ホルモン (閉経後婦人の尿由来)	
含量	卵巣刺激ホルモン (FSH) として75単位	卵巣刺激ホルモン (FSH) として150単位
添加剤	乳糖水和物 (賦形剤) ポリソルベート2D (溶解補助剤) 水酸化ナトリウム (pH調節剤) 希塩酸 (pH調節剤)	適量 0.1mg 適量 適量
添付溶解液	日局 生理食塩液 1mL	日局 生理食塩液 2mL

3.2 製剤の性状

	75IU	150IU
性状	本剤は、白色～帯黄白色の凍結乾燥製剤である。	
溶状	添付溶解液に溶かした溶液 (75単位/mL) のpH及び浸透圧比は次のとおりである。	
	pH	6.0~8.0
	浸透圧比	1.1~1.3 (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

間脳性 (視床下部性) 無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 患者の選択

本療法の対象は不妊症患者のうちの、間脳又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので次の点に注意すること。

5.1.1 対象患者

エストロゲン・プロゲステロンテストで初めて反応する第2度無月経又は抗エストロゲン療法 (クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル等) が奏効しない第1度無月経の患者に投与すること。

5.1.2 対象外患者

(1) 本療法の対象とはならない子宮性無月経の患者を除外するために、患者の状態 (例えば性腺刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロン分泌、頸管粘液、基礎体温、超音波所見等) を詳細に検査すること。

(2) 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・甲状腺機能の異常による無月経患者、頭蓋内に病変 (下垂体腫瘍等) のある患者、及び無排卵症以外の不妊症患者は本療法の対象から除外すること。

6. 用法及び用量

1日卵巣刺激ホルモンとして75~150単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約30mm以上、羊歯状形成 (結晶化) が第3度の所見を呈する時期を指標として (4~20日間、通常5~10日間)、ヒト絨毛性腺刺激ホルモンに切り換える。  
本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。  
添付溶解液の使用に当たっては本剤75IU品は1管1mL、本剤150IU品は1管2mLに溶解して使用する。

8. 重要な基本的注意

- 本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、次の点に留意すること。[1.、10.2、11.1.1、11.1.2参照]
  - 患者の自覚症状 (下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等) の有無
  - 急激な体重増加の有無
  - 卵巣腫大の有無 (内診、超音波検査等の実施)
- 患者に対しては、あらかじめ次の点を説明すること。[1.、10.2、11.1.1、11.1.2参照]
  - 卵巣過剰刺激症候群を引き起こすことがある。
  - 異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- 本療法による卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠が起こることがあるので、使用に際しては、その旨をあらかじめ患者に説明すること。  
全国36病院における本療法による多胎妊娠についての調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数454例中93例 (20.48%) で、そのうち、双胎59例 (13.00%)、3胎20例 (4.41%)、4胎8例 (1.76%)、5胎5例 (1.10%)、6胎1例 (0.22%) であったとの報告がある。
- 産婦人科・内分秘専門医師の管理のもとに投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
  - 1児を望まない第2度無月経患者  
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。妊娠する可能性がある。
  - 2多嚢胞性卵巣のある患者  
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。卵巣過剰刺激症候群を起こしやすい。[11.1.1、11.1.2参照]
  - 3未治療の子宮内腺増殖症のある患者  
子宮内腺増殖症は細胞異型を伴う場合がある。
  - 4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。
  - 5子宮内腺症のある患者  
症状が増悪するおそれがある。
  - 6乳癌の既往歴のある患者  
乳癌が再発するおそれがある。
  - 7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。
- 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、投与前少なくとも1ヵ月間は基礎体温を記録させること。[2.3、9.5参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中の投与は不要である。[2.3, 9.4参照]

## 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。

## 10. 相互作用

## 10.2 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
ヒト絨毛性腺刺激ホルモン	本剤の投与に引き続き、卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲンにより、血管透過性が亢進される。	卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲンにより、血管透過性が亢進される。
[1.、8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]	卵巣過剰刺激候群があらわれることがある。	

## 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。

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 卵巣過剰刺激症候群 (頻度不明)

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。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、直ちに投与を中止し、循環血液量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。[1.、8.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.2参照]

## 11.1.2 血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣基捻転、呼吸困難、肺水腫 (いずれも頻度不明)

卵巣過剰刺激症候群に伴い引き起こすことがある。[1.、8.1、8.2、9.1.2、10.2、11.1.1参照]

## 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発赤、発疹、ほてり
投与部位	疼痛
その他	悪心、嘔吐、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量増加

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

本剤は溶解後速やかに使用すること。

## 14.2 薬剤投与時の注意

## 14.2.1 本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。

14.2.2 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、次の点に注意すること。

- ・繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。
- ・神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- ・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。

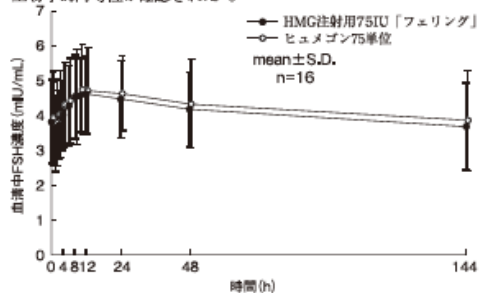
## 16. 薬物動態

## 16.1 血中濃度

## 16.1.1 生物学的同等性試験

(75IU)

HMG注射用75IU「フェリング」とヒュメゴン75単位を、クロスオーバー法によりそれぞれ75単位を健康成人男子に筋肉内投与して血清中FSH濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について統計解析を行った結果、両剤の標準製剤に対する生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。



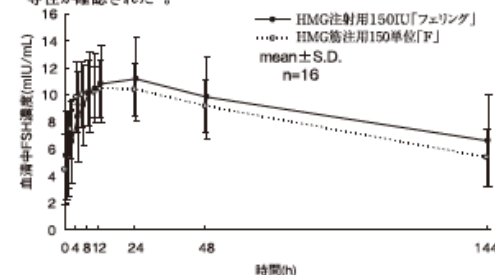
## HMG注射用75IU「フェリング」の薬物動態パラメータ (筋肉内投与)

判定パラメータ		参考パラメータ	
AUC <sub>0-144h</sub> (mIU·h/mL)	C <sub>max</sub> (mIU/mL)	MRT <sub>0-144h</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)
588.56±156.12	4.87±1.11	67.72±2.86	13.40±10.70

(mean±S.D., n=16)

(150IU)

HMG注射用150IU「フェリング」とHMG筋注用150単位「F」を、クロスオーバー法によりそれぞれ150単位を健康成人男子に筋肉内投与して血清中FSH濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>3)</sup>。



## HMG注射用150IU「フェリング」の薬物動態パラメータ (筋肉内投与)

判定パラメータ		参考パラメータ	
AUC <sub>0-144h</sub> (mIU·h/mL)	C <sub>max</sub> (mIU/mL)	MRT <sub>0-144h</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)
1277.73±441.22	11.42±3.09	61.7±4.4	19.0±6.8

(mean±S.D., n=16)

注) 血清中濃度並びにAUC、 $C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

## 18. 薬効薬理

## 18.1 作用機序

FSHは卵巣に作用して原始卵胞より发育卵胞を形成し黄体形成ホルモンの協力を得て成熟卵胞を形成し、同時にエストロゲンの分泌を促進する<sup>4)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ヒト下垂体性腺刺激ホルモン (Human Menopausal Gonadotrophin)

性状: 白色～微黄色の粉末である。

水にやや溶けやすい。

## 20. 取扱い上の注意

包装開封後も外箱に入れて保存することが望ましい。

## 22. 包装

〈HMG注射用75IU「フェリング」〉

10バイアル

(添付溶解液: 日局 生理食塩液1mL 10アンプル添付)

〈HMG注射用150IU「フェリング」〉

10バイアル

(添付溶解液: 日局 生理食塩液2mL 10アンプル添付)

## 23. 主要文献

- 1) 倉智敬一ほか. 産科と婦人科. 1983;50(2):130-137.
- 2) 社内資料: HMG注射用75IU「フェリング」の生物学的同等性試験
- 3) 社内資料: HMG注射用150IU「フェリング」の生物学的同等性試験
- 4) 高木繁夫. 産科と婦人科. 1975;42(4):114-117.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門2丁目3番17号 虎ノ門2丁目タワー  
フリーダイヤル: 0120-093-168  
FAX: 03-3596-1107

## 26. 製造販売業者等

## 26.1 製造販売元

**FERRING** フェリング・ファーマ株式会社  
PHARMACEUTICALS 東京都港区虎ノ門2丁目3番17号



\* 2019年5月 改訂(第11版)  
2015年2月 改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号 872413

生物由来製品  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

**HMG注テイゾ-75**  
**HMG注テイゾ-150**

HMG INJECTION TEIZO

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン剤

	75	150
承認番号	21200AMZ00577	21200AMZ00578
薬価収載	2001年7月	
販売開始	2001年7月	

\*貯 法：冷所保存  
使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

**【警告】**

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞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. 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. 卵巣腫瘍のある患者及び多嚢胞性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者  
[卵巣刺激ホルモン作用により、これらの症状が増悪することがある.]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照)

**【原則禁忌】** (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

1. 児を望まない第2度無月経患者  
[妊娠する可能性がある.]
2. 多嚢胞性卵巣のある患者  
[卵巣過剰刺激症候群を起こしやすい.]

**【組成・性状】**

販売名	HMG注テイゾ-75	HMG注テイゾ-150
成分	日局ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (ヒト由来)	
* 含量	1管中卵巣刺激ホルモン (FSH) として75単位	1管中卵巣刺激ホルモン (FSH) として150単位
添加物	1管中乳糖水和物(ウシ乳由来) 10mg, pH調節剤	1管中乳糖水和物(ウシ乳由来) 20mg, pH調節剤
剤形・性状	アンプル(白色の塊又は無晶形の粉末の凍結乾燥製剤)	
添付溶液	1管に対し0.9%塩化ナトリウム溶液 1 mL, 1管	1管に対し0.9%塩化ナトリウム溶液 2 mL, 1管

本品1管を添付の溶解液で溶解した場合(無色澄明)

pH	6.0~7.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

間脳性(視床下部性)無月経, 下垂体性無月経の排卵誘発

**\*【用法・用量】**

1日卵巣刺激ホルモンとして75~150単位を連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm<sup>2</sup>以上、羊歯状形成(結晶化)が第3度の所見を指標として(4日~20日間、通常5日~10日間)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

**<用法・用量に関する使用上の注意>**

本剤の用法・用量は症例、適応によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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ため.]
- (2) 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.]
- (3) 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.]

2. 重要な基本的注意

(1) 患者の選択

本療法の対象は不妊症患者のうちの、間脳又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので、次の点に注意すること。

1) 対象患者

エストロゲン・プロゲステロンテストで初めて反応する第2度無月経又は抗エストロゲン療法(クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル等)が奏効しない第1度無月経の患者に投与すること。

2) 対象外患者

- ① 患者の状態 (例えば性腺刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロン分泌、頸管粘液、基礎体温、超音波所見等) を詳細に検査し、子宮性無月経の患者は本療法の対象から除外すること。
- ② 次の患者は本療法の対象から除外すること。
  - a. 原発性卵巣機能不全による尿中性腺刺激ホルモン分泌の高い患者
  - b. 副腎及び甲状腺機能の異常による無月経患者
  - c. 頭蓋内に病変(下垂体腫瘍等)のある患者
  - d. 無排卵症以外の不妊症患者

(2) 卵巣過剰刺激

1) 本剤の投与に引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、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投与を中止すること〔副作用(1)重大な副作用〕の項参照。

- ① 患者の自覚症状 (下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)の有無
  - ② 急激な体重増加の有無
  - ③ 卵巣腫大の有無 (内診、超音波検査等の実施)
- 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ること。
  - ② 卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があらわれること。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

(全国36病院における本療法による多胎妊娠についての調査で双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数454例中93例(20.5%)で、そのうち、双胎59例(13.0%)、3胎20例(4.4%)、4胎8例(1.8%)、5胎5例(1.1%)、6胎1例(0.2%)であったとの報告がある。)

- ③ 異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- (3) 妊娠初期の不注意な投与を避けるため、投与前少なくとも1カ月間は基礎体温を記録させること。
- (4) 産婦人科・内分泌専門医師の管理のもとに投与すること。

## 3. 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
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)	本剤の投与に引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、 <b>卵巣過剰刺激症候群</b> があらわれることがある。(「副作用」(1)「重大な副作用」の項参照)	卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲン分泌により、血管透過性が亢進される。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

## (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) **卵巣過剰刺激症候群**: 本剤の投与に引き続きヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、**卵巣腫大**、**下腹部痛**、**下腹部緊迫感**、**腹水**・**胸水**を伴う**卵巣過剰刺激症候群**があらわれることがある。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投与を中止し、**循環血液量の改善**につとめるなど適切な処置を行うこと。
- 2) **血栓症**、**脳梗塞**、**卵巣破裂**、**卵巣捻転**、**呼吸困難**、**肺水腫**: 卵巣過剰刺激症候群に伴い、**血栓症**、**脳梗塞**、**卵巣破裂**、**卵巣捻転**、**呼吸困難**、**肺水腫**を引き起こすことがある。

## (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>※)</sup>	発赤、発疹、ほてり等
投与部位	疼痛 <sup>※)</sup> 、硬結
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量増加

注) 発現した場合には投与を中止すること。

## 5. 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女性には投与しないこと。

[妊娠中の投与は不要であり、また、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]

## 6. 適用上の注意

## (1) 投与経路

本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。

## (2) 溶解時

溶解後は速やかに使用すること。

## (3) 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**に注意すること。

- 同一部位への反復注射は行わないこと。
  - 神経走行部位を避けること。
  - 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。
- (4) その他  
本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

【臨床成績】<sup>1)~3)</sup>

排卵誘発率は81.6% (84/103例)、78.7% (129/164周期)であった。

## 【薬効薬理】

- 下垂体摘除未熟雌ラットの**卵巣及び子宮重量を増加させ**、**卵胞の発育と黄体形成を促進**する<sup>1)</sup>。
- hCGとの組合せ投与により、**排卵を誘発**する<sup>2)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

Human Menopausal Gonadotrophin [JAN]

性状: 白色～微黄色の粉末である。  
水にやや溶けやすい。

## \*【取扱い上の注意】

安定性試験<sup>12)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(30℃、相対湿度65%、6カ月)の結果、本剤は冷所において3年間安定であることが推測された。

## 【包装】

HMG注テイズー75 : 10管(0.9%塩化ナトリウム溶液1mL10管添付)

HMG注テイズー150 : 10管(0.9%塩化ナトリウム溶液2mL10管添付)

## 【主要文献】

- 五十嵐正雄 他: 産婦人科の世界, **32**: 1327, 1980
  - 荻野瑠美 他: 産婦人科の世界, **32**: 1131, 1980
  - 片山和明 他: 産婦人科の世界, **33**: 229, 1981
  - 泰井俊造 他: 産婦人科の世界, **33**: 1141, 1981
  - 中村正彦 他: 産婦人科の世界, **33**: 347, 1981
  - 成田 取 他: 産婦人科の世界, **33**: 489, 1981
  - 飯塚理八 他: 産婦人科の世界, **33**: 603, 1981
  - 森 宏之 他: 産婦人科の世界, **34**: 645, 1982
  - 平野睦男 他: 産婦人科の世界, **33**: 1295, 1981
  - Borth, R. et al.: Experientia, **13**: 115, 1957
  - Rosenberg, E.: Ovulation; stimulation suppression detection. Ed. Greenblatt, R. B. et al. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Tronto, P.118, 1966
- \* 12) 社内資料(安定性試験)

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
TEL 0120-848-339  
FAX 03-5484-8358

## 製造販売元

**あすか製薬株式会社**  
東京都港区芝浦二丁目5番1号

## 販売

**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

最新の添付文書を参照すること



※2013年2月改訂 (第10版)  
※2012年1月改訂

貯法
冷所保存
使用期限
外箱に表示 (3年)

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン剤

生物由来製品・処方せん医薬品<sup>※1</sup>

**HMG筋注用75単位「F」**  
**HMG筋注用150単位「F」**

注射用ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

日本標準商品分類番号
872413

	75単位	150単位
承認番号	22000AMX00344	22000AMX00169
薬価収載	2008年6月	2008年6月
販売開始	1997年4月	1996年12月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合又は併用した場合、血性症、脳梗塞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. エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内腺癌) 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. 卵巣腫瘍の患者及び多くの卵胞性卵巣症候群を原因としない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。]
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には、慎重に投与すること)】

1. 児を望まない第2度無月経患者 [妊娠する可能性がある。]
2. 多くの卵胞性卵巣のある患者 [卵巣過剰刺激症候群を起こしやすい。]

※【組成・性状】

販売名	HMG筋注用 75単位「F」	HMG筋注用 150単位「F」	
有効成分	日局 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (ヒト尿由来)		
含量	卵胞刺激ホルモン(FSH)として 75単位	卵胞刺激ホルモン(FSH)として 150単位	
添加物	乳糖水和物 (ウシ乳由来)	4.0mg	8.0mg
	塩化ナトリウム (等張化剤)	5.0mg	10.0mg
添付溶液	日局 注射用水	1 mL	2 mL
pH	5.5~6.5 〔75単位/mL注射用水〕		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 〔75単位/mL注射用水〕		
色調・性状	ほとんど白色の乾燥した塊または無晶形の粉末 (凍結乾燥製剤)		
剤形	注射剤 (アンプル)		

【効能・効果】

間脳性 (視床下部性) 無月経・下垂体性無月経の排卵誘発

【用法・用量】

1日卵胞刺激ホルモンとして75~150単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm<sup>3</sup>以上、羊歯状形成 (結晶化) が第3度の所見を呈する時期を指標として (4~20日間、通常5~10日間)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。  
添付溶解液の使用に当たっては本剤75単位品は1管1mL、150単位品は1管2mLに溶解して使用する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- ※(1) 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ため。]
- (2) 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。]
  - (3) 子宮内膜症のある患者 [症状が増悪するおそれがある。]
  - (4) 乳房の既往歴のある患者 [乳房が再発するおそれがある。]
  - (5) 乳房家系素因が強い患者、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 [症状が増悪するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 患者の選択

本療法の対象は不妊症患者のうちの、間脳又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので次の点に注意すること。

1) 対象患者

エストロゲン・プロゲステロンテストで初めて反応する第2度無月経又は抗エストロゲン療法 (クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル等) が奏効しない第1度無月経の患者に投与すること。

2) 対象外患者

- ① 本療法の対象とはならない子宮性無月経の患者を除外するために、患者の状態 (例えば性腺刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロン分泌、頸管粘液、基礎体温、超音波所見等) を詳細に検査すること。
- ② 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・甲状腺機能の異常による無月経患者、頭蓋内に病変 (下垂体腫瘍等) のある患者、及び無排卵症以外の不妊症患者は本療法の対象から除外すること。

(2) 卵巣過剰刺激

- 1) 本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、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、直ちに投与を中止すること。(「4. 副作用」(1) 重大な副作用1)の項参照)
  - ① 患者の自覚症状 (下腹部痛、下腹部紧迫感、悪心、腰痛等) の有無
  - ② 急激な体重増加の有無
  - ③ 卵巣腫大の有無 (内診、超音波検査等の実施)
- 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る。
  - ② 異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

## ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)

## 1.7 同種同効品一覧表

## (3) 多胎妊娠

本療法による卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠が起こることがあるので、使用に際しては、その旨をあらかじめ患者に説明すること。

(全国36病院における本療法による多胎妊娠についての調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数454例中93例(20.48%)で、そのうち双胎59例(13.00%)、3胎20例(4.41%)、4胎8例(1.76%)、5胎5例(1.10%)、6胎1例(0.22%)であったとの報告がある。)

(4) 妊娠初期の不注意な投与を避けるため、投与前少なくとも1ヵ月間は基礎体温を記録させること。

(5) 産婦人科・内分泌専門医師の管理のもとに投与すること。

## 3. 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
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。〔4. 副作用〕(1) 重大な副作用1)の項参照)	卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲンにより、血管透過性が亢進される。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (1) 重大な副作用 (頻度不明)

1) 卵巣過剰刺激症候群：本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。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、直ちに投与を中止し、循環血液量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。

2) 血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、呼吸困難、肺水腫：卵巣過剰刺激症候群に伴い、血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、呼吸困難、肺水腫を引き起こすことがある。

## (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>※</sup>	発赤、発疹、ほてり
投与部位	疼痛
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量増加

注) このような場合には投与を中止すること。

## 5. 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女性には投与しないこと。〔妊娠中の投与は不要であり、また、妊婦への投与に関する安全性は確立していない。〕

## 6. 適用上の注意

- 投与経路：本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
- 調製方法：本剤は溶解後速やかに使用すること。
- 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、下記の点に注意すること。
  - 同一部位への反復注射は行わないこと。
  - 神経走行部位を避けること。
  - 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、部位を変えて注射すること。

(4) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン  
(Human Menopausal Gonadotrophin)

性状：白色～微黄色の粉末である。  
水にやや溶けやすい。

## 【取扱い上の注意】

## 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（冷所、なりゆき湿度、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、HMG筋注用75単位「F」及びHMG筋注用150単位「F」は規定条件の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>1)</sup>

## ※【包装】

75単位 10アンブル  
(溶解液：日局注射用水1 mL 10アンブル添付)  
150単位 10アンブル  
(溶解液：日局注射用水2 mL 10アンブル添付)

## 【主要文献】

1) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
(TEL) 076-478-0032  
(FAX) 076-478-0336