

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ゴナールエフ[®]皮下注用75 **ゴナールエフ[®]皮下注ペン150**
ゴナールエフ[®]皮下注用150 **ゴナールエフ[®]皮下注ペン300**
 Gonalef[®] 75 for S.C. injection **ゴナールエフ[®]皮下注ペン450**
 Gonalef[®] 150 for S.C. injection **ゴナールエフ[®]皮下注ペン900**
 Gonalef[®] Pen150・300・450・900 for S.C. Injection

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

剤形	凍結乾燥注射剤（ゴナールエフ [®] 皮下注用75/150） 注射用液剤（ゴナールエフ [®] 皮下注ペン150/300/450/900）				
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）				
規格・含量	ゴナールエフ [®] 皮下注用75 : 1バイアル中 6 μ g ゴナールエフ [®] 皮下注用150 : 1バイアル中 12 μ g ゴナールエフ [®] 皮下注ペン150 : 1筒中 11.115 μ g ゴナールエフ [®] 皮下注ペン300 : 1筒中 22.23 μ g ゴナールエフ [®] 皮下注ペン450 : 1筒中 33.34 μ g ゴナールエフ [®] 皮下注ペン900 : 1筒中 66.69 μ g				
一般名	和名：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：follitropin alfa (genetical recombination) (JAN)				
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日		ゴナールエフ [®] 皮下注用75/150	ゴナールエフ [®] 皮下注ペン150	ゴナールエフ [®] 皮下注ペン300	ゴナールエフ [®] 皮下注ペン450/900
	製造販売承認年月日	2006年1月23日	2023年7月28日	2008年10月22日	2008年10月22日
	薬価基準収載年月日	2006年4月28日	2023年12月8日	2010年9月24日	2009年3月23日
	販売開始年月日	2006年5月11日	2023年12月15日	2010年12月21日	2009年4月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	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 Tel 0120-870-088 受付時間 9:00~17:30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html				

本IFは2023年12月改訂のゴナールエフ[®]皮下注用75/150及びゴナールエフ[®]皮下注ペン150/300/450/900の電子添文の記載に基づき改訂した。

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

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

当社の医療用医薬品に関する、Q&A及び、添付文書・インタビューフォームは、各社の情報を横断的に検索できる、企業横断ホームページ検索プラットフォーム「PhindMI」にて検索ができます。

<https://www.phindmi.com/FAQ/>

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I : 概要に関する項目 1	(3) 識別コード..... 7
1. 開発の経緯..... 1	(4) 製剤の物性..... 7
2. 製品の治療学的特性..... 2	(5) その他..... 7
3. 製品の製剤学的特性..... 2	2. 製剤の組成..... 8
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 3	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤..... 8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3	(2) 電解質等の濃度..... 8
(1) 承認条件..... 3	(3) 熱量..... 8
(2) 流通・使用上の制限事項..... 3	3. 添付溶解液の組成及び容量..... 9
6. RMP の概要..... 3	4. 力価..... 9
II : 名称に関する項目 4	5. 混入する可能性のある夾雑物..... 9
1. 販売名..... 4	6. 製剤の各種条件下における安定性..... 9
(1) 和名..... 4	7. 調製法及び溶解後の安定性..... 10
(2) 洋名..... 4	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）... 10
(3) 名称の由来..... 4	9. 溶出性..... 10
2. 一般名..... 4	10. 容器・包装..... 10
(1) 和名（命名法）..... 4	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報..... 10
(2) 洋名（命名法）..... 4	(2) 包装..... 10
(3) ステム（stem）..... 4	(3) 予備容量..... 10
3. 構造式又は示性式..... 5	(4) 容器の材質..... 11
4. 分子式及び分子量..... 5	11. 別途提供される資材類..... 11
5. 化学名（命名法）又は本質..... 5	12. その他..... 11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 5	
III : 有効成分に関する項目 6	V : 治療に関する項目 12
1. 物理化学的性質..... 6	1. 効能又は効果..... 12
(1) 外観・性状..... 6	2. 効能又は効果に関連する注意..... 12
(2) 溶解性..... 6	3. 用法及び用量..... 13
(3) 吸湿性..... 6	(1) 用法及び用量の解説..... 13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 6	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠..... 13
(5) 酸塩基解離定数..... 6	4. 用法及び用量に関連する注意..... 14
(6) 分配係数..... 6	5. 臨床成績..... 15
(7) その他の主な示性値..... 6	(1) 臨床データパッケージ..... 15
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 6	(2) 臨床薬理試験..... 16
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 6	(3) 用量反応探索試験..... 16
	(4) 検証的試験..... 17
IV : 製剤に関する項目 7	(5) 患者・病態別試験..... 18
1. 剤形..... 7	(6) 治療的使用..... 19
(1) 剤形の区別..... 7	(7) その他..... 20
(2) 製剤の外観及び性状..... 7	

VI：薬効薬理に関する項目 21

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 21
2. 薬理作用 21
 - (1) 作用部位・作用機序 21
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 21
 - (3) 作用発現時間・持続時間 25

VII：薬物動態に関する項目 26

1. 血中濃度の推移 26
 - (1) 治療上有効な血中濃度 26
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 26
 - (3) 中毒域 28
 - (4) 食事・併用薬の影響 28
2. 薬物速度論的パラメータ 28
 - (1) 解析方法 28
 - (2) 吸収速度定数 29
 - (3) 消失速度定数 29
 - (4) クリアランス 29
 - (5) 分布容積 29
 - (6) その他 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析 29
 - (1) 解析方法 29
 - (2) パラメータ変動要因 29
4. 吸収 29
5. 分布 29
 - (1) 血液－脳関門通過性 29
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 29
 - (3) 乳汁への移行性 30
 - (4) 髄液への移行性 30
 - (5) その他の組織への移行性 30
 - (6) 血漿蛋白結合率 31
6. 代謝 31
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 31
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 31
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 31
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 31
7. 排泄 32
8. トランスポーターに関する情報 32
9. 透析等による除去率 32
10. 特定の背景を有する患者 32
11. その他 32

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目 33

1. 警告内容とその理由 33
2. 禁忌内容とその理由 33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 35
5. 重要な基本的注意とその理由 35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 39
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者 39
 - (2) 腎機能障害患者 41
 - (3) 肝機能障害患者 41
 - (4) 生殖能を有する者 41
 - (5) 妊婦 41
 - (6) 授乳婦 41
 - (7) 小児等 42
 - (8) 高齢者 42
7. 相互作用 42
 - (1) 併用禁忌とその理由 42
 - (2) 併用注意とその理由 42
8. 副作用 42
 - (1) 重大な副作用と初期症状 43
 - (2) その他の副作用 44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 50
10. 過量投与 50
11. 適用上の注意 50
12. その他の注意 51
 - (1) 臨床使用に基づく情報 51
 - (2) 非臨床試験に基づく情報 51

IX：非臨床試験に関する項目 52

1. 薬理試験 52
 - (1) 薬効薬理試験 52
 - (2) 安全性薬理試験 52
 - (3) その他の薬理試験 52
2. 毒性試験 52
 - (1) 単回投与毒性試験 52
 - (2) 反復投与毒性試験 53
 - (3) 遺伝毒性試験 54
 - (4) がん原性試験 54
 - (5) 生殖発生毒性試験 54
 - (6) 局所刺激性試験 54
 - (7) その他の特殊毒性 55

X : 管理的事項に関する項目	56	XII : 参考資料	62
1. 規制区分	56	1. 主な外国での発売状況.....	62
2. 有効期間	56	2. 海外における臨床支援情報.....	64
3. 包装状態での貯法	56		
4. 取扱い上の注意	56	XIII : 備考	69
5. 患者向け資材	56	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	69
6. 同一成分・同効薬	56	(1) 粉碎.....	69
7. 国際誕生年月日	57	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 透過性.....	69
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日...	57	2. その他の関連資料.....	69
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	57		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	58		
11. 再審査期間	58		
12. 投薬期間制限に関する情報	58		
13. 各種コード	59		
14. 保険給付上の注意	59		
XI : 文献	60		
1. 引用文献	60		
2. その他の参考文献	61		

略語表

略語/用語	英語	日本語
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
ASA	active systemic anaphylaxis	全身性アナフィラキシーショック
ART	assisted reproductive technology	生殖補助医療
$AUC_{0-\infty}$	area under the blood concentration time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the blood concentration time curve from time zero to time t	0 時間から t 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the blood concentration time curve from time zero to the last quantifiable concentration	最終測定可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積
cAMP	cyclic adenosine 3',5'-monophosphate	サイクリック AMP
CCSI	company core safety information	企業中核安全性情報
C_{max}	maximum concentration	最高血中濃度
CONSORT	consistency in recombinant follicle stimulating hormone starting doses for individualized treatment	個別化治療のための遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン開始用量の一貫性
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
E2	estradiol	エストラジオール
ET	embryo transfer	胚移植
FbIU	filled-by-bioactivity formulation	生物活性充填
FbM	filled-by-mass	質量による充填方式
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	human chorionic gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hMG	human menopausal gonadotrophin	ヒト閉経期尿ゴナドトロピン
IU	international unit	国際単位
IVF	in vitro fertilization	体外受精
JIS	japanese industrial standards	日本産業規格
JMDN	japanese medical device nomenclature	日本医療機器名称
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NA	not assessment / not applicable	該当せず

略語/用語	英語	日本語
n. d.	not detected	検出されず
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
r-hFSH	recombinant-human follicle stimulating hormone	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン
r-hLH	recombinant-human luteinizing hormone	遺伝子組換えヒト黄体形成ホルモン
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	elimination Half-Life	消失半減期
T_{max}	time to peak concentration	最高血中濃度到達時間
u-hFSH-HP	urinary human follicle stimulating hormone, highly purified	高純度尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
u-hFSH	urinary human follicle stimulating hormone	尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン
V_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady-state	定常状態における見かけの分布容積
WHO	world health organization	世界保健機関

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゴナールエフ®はメルクセローノ社（現メルクバイオファーマ株式会社）において開発された遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（r-hFSH）製剤である。

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子組換え技術によりヒト FSH 製剤の安定供給が可能となった。

海外では欧州で 1995 年に承認されて以降、欧州、米国など 118 カ国で承認されている。（2017 年 10 月時点）

ゴナールエフ®は高純度であり、ヒト生体成分由来の夾雑蛋白及びポリペプチドを含まないことにより、未知の感染因子から回避できることが期待されている。

黄体化ホルモン（Luteinizing Hormone : LH）も全く含まない。

また、FSH 生物活性と蛋白質質量の間に明確な相関を確認したことから、質量による充填方式（Filled-by-Mass : FbM）を確立した。

本邦においては、2006 年 1 月に「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」の効能又は効果でゴナールエフ®皮下注用が承認され、2008 年 10 月にはペン形注入器にあらかじめ充填された液剤、ゴナールエフ®皮下注ペンが同効能で承認された。

また、2009 年 7 月にはゴナールエフ®皮下注ペン 300、450 及び 900、ゴナールエフ®皮下注用 75 に、2011 年 5 月にはゴナールエフ®皮下注用 150 に「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」の効能又は効果が追加された。

その後、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」を適用する公知申請^{注)}により承認事項一部変更承認申請を行い、2019 年 2 月に既承認の「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」における用法及び用量を変更するとともに、新たに「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果が追加された。

注) 公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

なお、効能又は効果「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」については、効能又は効果追加承認後、製造販売後調査を実施した。その結果、2017 年 3 月 30 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

また、効能又は効果「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」については、承認後、承認条件に基づき、製造販売後調査を実施した。その結果、2018 年 3 月 29 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

2022 年 3 月に既承認の「生殖補助医療における調節卵巣刺激」における用法及び用量を変更した。

2023年7月に既承認製剤のゴナールエフ®皮下注ペン 300、450 及び 900 と同一の薬液で充填量の異なるゴナールエフ®皮下注ペン 150 製剤を剤形追加に係る医薬品として、製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 国内の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臨床試験で本剤と hCG 製剤との併用療法を受けた 18 例中 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。

(「V-5- (4) -1) 有効性検証試験」の項参照)

2. 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) を対象とした国内臨床試験で、本剤を 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 ずつ増量した被験者において、191 例中 158 例 (82.7%) で排卵が認められた。

3. 生殖補助医療を受ける不妊女性を対象に複数卵胞発育効果を検討した海外臨床試験で、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションした後、本剤 150 又は 225IU/日を 5 日間投与し、以後 450IU/日を限度として用量調節を可能とした場合、採卵数は平均 10.5~12.5 個、臨床的妊娠率は 30.3~35.5%であった。

(「V-5- (4) -1) 有効性検証試験」の項参照)

4. 本邦で初めて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に対する効能又は効果が承認された遺伝子組換え FSH 製剤である。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

5. 重大な副作用として、アナフィラキシー、卵巣過剰刺激症候群、血栓塞栓症が報告されている。

(「VIII-8- (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

1. Filled-by-Mass (質量充填法) により製剤化されているため、Filled-by-IU (生物活性充填法) と比較してロット間のバラツキが小さく、高い容量の均一性を保持している。

(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

2. 医師の指導下で在宅での皮下注射による自己注射が可能である。

(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

3. ゴナールエフ®皮下注ペンは、r-hFSH をいつでも使用可能な薬液として提供可能であり、より細かい注射針を使用することができ、注入量も少なくすることができる。また、必要に応じて細かく用量の調整が可能な製剤である。

(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

本剤は「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症」^{注)}を予定効能・効果として2000年9月20日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：(12薬)第142号）を受けている。

注) 承認された効能・効果：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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

2006年1月「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、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）を実施した結果、2018年3月に承認条件が解除となった。（「V-5-（6）-2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照）

【承認条件】（解除済み）

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

国内での治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゴナールエフ®皮下注用 75
ゴナールエフ®皮下注用 150
ゴナールエフ®皮下注ペン 150
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

(2) 洋名

Gonalef® 75 for S.C. injection
Gonalef® 150 for S.C. injection
Gonalef® Pen 150 for S.C. Injection
Gonalef® Pen 300 for S.C. Injection
Gonalef® Pen 450 for S.C. Injection
Gonalef® Pen 900 for S.C. Injection

(3) 名称の由来

GON = “Gonadotrophin”
AL = “Alfa”
EF = “Follitropin” の F を EF と記載

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

follitropin alfa (genetical recombination) (JAN)
follitropin alfa (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 92 個の α サブユニットとアミノ酸 111 個の β サブユニットからなる糖たん白質で、アミノ酸配列は以下のとおり

Ala	Pro	Asp	Val	Gln	Asp	Cys	Pro	Glu	Cys	10
Thr	Leu	Gln	Glu	Asn	Pro	Phe	Phe	Ser	Gln	20
Pro	Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Gln	Cys	Met	Gly	30
Cys	Cys	Phe	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	Thr	Pro	40
Leu	Arg	Ser	Lys	Lys	Thr	Met	Leu	Val	Gln	50
Lys	Asn*	Val	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Cys	Cys	60
Val	Ala	Lys	Ser	Tyr	Asn	Arg	Val	Thr	Val	70
Met	Gly	Gly	Phe	Lys	Val	Glu	Asn*	His	Thr	80
Ala	Cys	His	Cys	Ser	Thr	Cys	Tyr	Tyr	His	90
Lys	Ser									92

* : N- 結合型糖鎖結合部位

α サブユニット

Asn	Ser	Cys	Glu	Leu	Thr	Asn*	Ile	Thr	Ile	10
Ala	Ile	Glu	Lys	Glu	Glu	Cys	Arg	Phe	Cys	20
Ile	Ser	Ile	Asn*	Thr	Thr	Trp	Cys	Ala	Gly	30
Tyr	Cys	Tyr	Thr	Arg	Asp	Leu	Val	Tyr	Lys	40
Asp	Pro	Ala	Arg	Pro	Lys	Ile	Gln	Lys	Thr	50
Cys	Thr	Phe	Lys	Glu	Leu	Val	Tyr	Glu	Thr	60
Val	Arg	Val	Pro	Gly	Cys	Ala	His	His	Ala	70
Asp	Ser	Leu	Tyr	Thr	Tyr	Pro	Val	Ala	Thr	80
Gln	Cys	His	Cys	Gly	Lys	Cys	Asp	Ser	Asp	90
Ser	Thr	Asp	Cys	Thr	Val	Arg	Gly	Leu	Gly	100
Pro	Ser	Tyr	Cys	Ser	Phe	Gly	Glu	Met	Lys	110
Glu										111

* : N- 結合型糖鎖結合部位

β サブユニット

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ (α サブユニット)

$C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$ (β サブユニット)

分子量 : 約 31,000

(α サブユニット : 約 14,000、 β サブユニット : 約 17,000)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本 質 : ヒト肝細胞に由来する卵胞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 ($C_{975}H_{1515}N_{267}O_{305}S_{26}$; 分子量 : 22,690.76) からなる糖たん白質

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬番号 : SJ-0021

略 号 : r-hFSH

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

−20±5℃、暗所で2年間規格内である。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	−20±5℃ 暗所	24 ヶ月	ポリカーボネート製ボトル	24 ヶ月まで規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー、等電点電気泳動法、ペプチドマップ法、糖鎖マップ法

定量法

バイオアッセイ法、液体クロマトグラフィー

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ゴナールエフ®皮下注用 75/150 : 注射剤（凍結乾燥製剤）

ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900 : 注射剤（カートリッジ非交換式ペン形医薬品注入器に有効成分等を含む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）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゴナールエフ® 皮下注用 75	ゴナールエフ® 皮下注用 150	ゴナールエフ® 皮下注ペン 150	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
剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）		注射剤 （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む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）			
規格	75IU 製剤	150IU 製剤	150IU 製剤	300IU 製剤	450IU 製剤	900IU 製剤
性状	白色の塊又は粉末		無色澄明の液			
識別（ラベルの色）	該当しない		緑	水色	青	赤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

	ゴナールエフ®皮下注用 75/150	ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900
pH	6.5～7.5 (1 バイアルを添付溶解液に溶解)	6.7～7.3
浸透圧比	0.32～0.44 (生理食塩液に対する比)	0.70～1.05 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

ゴナールエフ®皮下注用 75/150

成分名		1 バイアル中の分量	
		皮下注用 75	皮下注用 150
有効成分	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	6 μ g	12 μ g
添加剤	精製白糖	30mg	
	ポリソルベート 20	0.05mg	
	L-メチオニン	0.1mg	
	リン酸水素二ナトリウム 二水和物	1.11mg	
	リン酸二水素ナトリウム 一水和物	0.45mg	
	リン酸	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	

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。また、セルバンクにトリプシン（ブタ膵臓由来）、ウシ胎児血清を用いている。

ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900

成分名		1 筒中の分量			
		ゴナールエフ® 皮下注ペン 150	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
有効成分	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	11.115 μ g	22.23 μ g	33.34 μ g	66.69 μ g
添加剤	精製白糖	15mg	30mg	45mg	90mg
	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	0.025mg	0.05mg	0.075mg	0.15mg
	L-メチオニン	0.025mg	0.05mg	0.075mg	0.15mg
	リン酸水素二ナトリウム 二水和物	0.2775mg	0.555mg	0.8325mg	1.665mg
	リン酸二水素ナトリウム 一水和物	0.1125mg	0.225mg	0.3375mg	0.675mg
	m-クレゾール	0.75mg	1.5mg	2.25mg	4.5mg
	リン酸	適量	適量	適量	適量
	水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量

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。また、セルバンクにトリプシン（ブタ膵臓由来）、ウシ胎児血清を用いている。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液は、1 バイアル*中 日局注射用水 1mL を含有
 ※ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900 は該当しない
 *2019年4月改訂添付文書よりアンプルからバイアルに変更

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ゴナールエフ®皮下注用 75/150

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 (ゴナールエフ® 皮下注用 75/150)	25±2℃、 遮光	36 ヶ月	バイアル	測定値は規格の範囲内であった。
加速試験 (ゴナールエフ® 皮下注用 75/150)	40±2℃、 遮光	6 ヶ月	バイアル	測定値は規格の範囲内であった。
光安定性試験 (ゴナールエフ® 皮下注用 150)	25±2℃、総照度：120 万 lux・hr 以上、総近紫外放 射エネルギー：200W・h/m ² 以上	28 日間	バイアル	不純物が増加したが、規 格の範囲内であり、紙箱 で包装することで不純 物の増加を防ぐことが できた。

ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃±3℃、 遮光	24 ヶ月	カートリッジ 300/450/900	測定値は規格の範囲内 であった。
加速試験	25℃±2℃、 60%RH、遮光	6 ヶ月	カートリッジ 300/450/900	測定値は規格の範囲内 であった。
光安定性試験	25±2℃、総照度：120 万 lux・hr 以上、総近紫外放 射エネルギー：200W・h/m ² 以上	28 日間	カートリッジ 450 ・ ペン形注入器 450 ・ 紙箱包装 450	不純物が増加した。ペン 形注入器、紙箱で包装 することで不純物の増加 を防ぐことができた。
5℃で21 ヶ月保存し た後、25℃で3 ヶ 月保存した安定性 試験	5℃ 25℃、60%RH	5℃で 21 ヶ月 保存した後、 25℃で 3 ヶ月 保存	カートリッジ 300/450/900	測定値は規格の範囲内 であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。

※ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900 は該当しない

(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

溶解後の安定性

溶解後、室温、遮光保存で 24 時間、品質に変化は認められなかった。

※ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900 は該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ゴナールエフ®皮下注用 75〉

10 バイアル（溶解液 日局注射用水 1mL 10 バイアル添付）

〈ゴナールエフ®皮下注用 150〉

10 バイアル（溶解液 日局注射用水 1mL 10 バイアル添付）

〈ゴナールエフ®皮下注ペン 150〉

ペン型注入器 1 本／箱

〈ゴナールエフ®皮下注ペン 300〉

ペン型注入器 1 本／箱

〈ゴナールエフ®皮下注ペン 450〉

ペン型注入器 1 本／箱

〈ゴナールエフ®皮下注ペン 900〉

ペン型注入器 1 本／箱

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈ゴナールエフ®皮下注用 75/150〉

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン、金属

添付溶解液 バイアル*：ガラス

*2019年4月改訂添付文書より添付溶解液の容器をアンプルからバイアルに変更

8.1.3 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。

〈ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900〉

注入器：ABS、PET、ガラス、金属、ゴム

8.1.3 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。

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

生物学的試験法

バイオアッセイ法による

V : 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

- 5.1 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適切な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。[2.3、2.6 参照]

〈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〉

- 5.2 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。

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意及び類薬の記載を基に設定した。

本剤投与開始前に、必要に応じて夫婦の不妊を診断するとともに、想定される妊娠へのリスクを確認すること。特に、甲状腺機能低下症、副腎皮質不全、高プロラクチン血症、下垂体腫瘍、視床下部腫瘍について、これらの治療を受けている場合は、当該疾患の治療を優先すること。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

- 5.3 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以下の点に注意すること。
- 5.3.1 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。[2.2 参照]
- 5.3.2 CT 又は MRI 検査を行い、頭蓋内器官の器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めるときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。[2.6 参照]

<解説>

本剤の適応となるゴナドトロピンの分泌不全から、テストステロン欠乏を呈する患者を適切に選択するために設定した。

本剤は FSH の補充療法として用いられるため、ゴナドトロピンが高値を示す原発性精巣機能不全症の患者には有効性が期待できない。また、プロラクチンが高値であることが原因で続発性性腺機能障害症となっている患者に対して、FSH の補充療法の有効性は期待できない。加えてテストステロンが高値

を示す患者は、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症ではなく、本剤と hCG 製剤との併用療法の対象とは考えられない。テストステロンが高値を示す患者に、hCG 製剤あるいは本剤と hCG 製剤を投与した場合、テストステロンが更に高値になる可能性があるとともに、テストステロンに起因する副作用の発現が懸念される。なお、本剤と hCG 製剤の併用療法を開始した以降も、適宜検査を行い、血清テストステロン値が正常範囲にあることを確認すること。また、海外の添付文書においても同様の基本的注意が記載されている。

禁忌の項に記載したように、「下垂体腫瘍等の頭蓋内器官に活動性の腫瘍がある」場合は、本剤投与により症状が悪化する可能性があるため、本剤投与は禁忌としている。

このため、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官に腫瘍がある、もしくは既往のある患者に対して、本剤の投与開始前に CT 又は MRI 検査を実施により、腫瘍が活動性でないことを確認し患者の安全性を確保する必要性があることにより設定した。

また、投与開始後もこれら検査や問診等を適宜実施し、再燃・再発等を確認すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

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。

〈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〉

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。

〈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〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

本剤の調節卵巣刺激における用法及び用量の検討に際しては、海外臨床試験及び本剤を生殖補助医療（assisted reproductive technology : ART）に使用した国内外公表文献に加えて、日本国内で他の hFSH 製剤を ART に使用した際の成績を報告した公表文献を利用した。本剤の標準的な開始用量として 150 又は 225IU を規定した。

〈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〉

本剤の至適開始用量を検討するために、1 日 37.5IU、75IU 及び 150IU を開始用量として用量探索試験を実施した。本試験では、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。主席卵胞平均径が 18mm に到達した後、本剤の投与を終了し、排卵を誘起するために hCG 製剤を投与した。

排卵率、生化学的妊娠率及び出生率は 37.5IU 群と 75IU 群で同程度であったが、150IU 群では低下した。この結果から、開始用量 150IU は卵巣に対する刺激が過剰であることが示され、卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠のリスクを高めることとなると考えられた。

また、本試験における主要評価項目である主席卵胞平均径が 18mm に達するまでの期間については、37.5IU 群と 75IU 群でそれぞれ 13.6±6.1 日及び 11.2±4.7 日であり 37.5IU 群では 75IU 群に比べて長期間を要した。患者の負担を考慮すると、治療期間は可能な限り短い方が望ましいと考えられることから、1 日 75IU を開始用量とすることが最適であると判断した。(「V-5- (3) 用量反応探索試験」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〉

本剤の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に対する用量反応性の検討は実施していないが、米国での用法及び用量を参考に、hCG 製剤と併用投与し、1 回 150IU を 1 週 3 回、精子濃度の程度により 1 回 225IU 又は 300IU を 1 週 3 回に増量することを可能とした国内第Ⅲ相試験を実施し、用いられた用法及び用量 (150IU~225IU を週 3 回皮下投与) における有効性及び安全性が確認された。本試験では 1 回 300IU まで増量した症例はみられなかったが、海外臨床試験成績では 1 回 300IU まで増量した症例で有効例が認められている。低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における重症度の程度は、個々の症例により異なるため、米国での用法及び用量に準じ、本邦でも本剤の 1 回最大用量 300IU と設定することは妥当であると考えられた。なお、日本人健康成人男性において本剤 300IU を単回投与した成績では安全性に問題は認められていない。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

- 7.1 患者特性により卵巣の反応性は異なるので、開始用量は患者特性を考慮して決定 (減量又は増量) すること。用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこと。用量調節は投与開始 5 日後から可能であり、増量幅は 150IU 以下とすること。
- 7.2 超音波検査及び血清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本剤の投与を継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘起した後、採卵する。

〈解説〉

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) するよう注意喚起することが適当であると考えられることから設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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〉

- 7.3 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。[17.1.1、17.1.2 参照]

〈解説〉

国内試験において 75IU/日で投与を開始し卵巣の反応に応じて 7 日ごとに 37.5IU/日ずつ増量した被験者での卵巣過剰刺激症候群の発現率は 6.3% (12/191 例) であった。

卵巣過剰刺激に関しては、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項を参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<「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」
 効能又は効果追加承認時（2009年7月）>

分類	対象	試験数	内容	評価資料/ 参考資料
第Ⅰ相及び 臨床薬理	日本人女性（単回投与 12例、反復投与6例）	2	健康成人対象 （単回投与、反復投与）	◎
	日本人男性（14例）	1	生物学的同等性	
有効性・安全性	日本人（195例）	1	第Ⅱ相試験 （至適開始用量・用法）	◎
	日本人（240例）	1	第Ⅲ相試験 （実薬対照比較試験）	◎
	外国人（240例、220例、 200例）	3	第Ⅲ相試験 （実薬対照比較試験）	○

◎：評価資料、○：参考資料

<「生殖補助医療における調節卵巣刺激」効能又は効果追加承認時（2019年2月）>

該当しない（公知申請に基づき効能又は効果の追加が承認された。）

当社が実施した海外臨床試験の成績と、本剤を対照薬とした生殖補助医療（assisted reproductive technology：ART）での海外臨床試験に関する公表文献、さらに、ARTでの本剤の投与を述べた国内公表文献及び類薬に関する国内公表文献を医学的、薬学的に公知であることのエビデンスとして引用した。

当社が実施したARTでの海外臨床試験の概要

試験番号 フェーズ	主要目的	治験薬（例数）、用量、投与経路
u-hFSH との比較試験		
21884 試験 第Ⅲ相	ARTでのGonalef FbMの有効性がu-hFSHより優れていることを示すこと。	被験者の年齢に応じた開始用量 （35歳未満及び35歳以上）： Gonalef FbM（237例） 150又は225IU/日（10又は15μg/日） ^{a)} 皮下投与 Gonalef FbIU（237例） 150又は225IU/日 皮下投与 u-hFSH（237例） 150又は225IU/日 皮下投与
Gonalef 製剤の比較		
20557 試験 第Ⅲ相	IVF-ETを行う女性患者を対象に （1）Gonalef FbM及びGonalef FbIUの複数卵胞発育刺激での有効性に関する同等性を確認すること。 （2）Gonalef FbMとGonalef FbIUより得られる臨床反応を比較検討すること。 （3）OHSS及び有害事象の発現率及び重症度を観察することによってGonalefの安全性を評価すること。	Gonalef FbM（83例） 開始用量：150IU/日 皮下投与 Gonalef FbIU（83例） 開始用量：150IU/日 皮下投与

試験番号 フェーズ	主要目的	治験薬（例数）、用量、投与経路
非対照試験		
28613 試験 第IV相	CONSORT 計算法に従って本剤を投与したART 被験者と 150IU/日の標準用量で Gonalef を投与した ART 被験者の卵巣反応を比較すること。	Gonalef FbM プレフィルドペン（96 例） CONSORT 計算法に従って決定された用量 皮下投与 Gonalef FbM プレフィルドペン（104 例） 開始用量：150IU/日 皮下投与

a) 本報告書で報告する用量は、75IU に相当する $5.46 \mu\text{g}$ の小数点以下を四捨五入し $5 \mu\text{g}$ とした。

このため、150 及び 225IU に相当するのは各々 10 及び $15 \mu\text{g}$ となる。

CONSORT：Consistency in recombinant follicle stimulating hormone Starting doses for individualized treatment（個別化治療のための遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン開始用量の一貫性）

ET：embryo transfer（胚移植）

FSH：follicle stimulating hormone（卵巣刺激ホルモン）

u-hFSH：urinary human follicle stimulating hormone（尿由来ヒト卵巣刺激ホルモン）

Gonalef FbIU：Gonalef filled-by-bioactivity formulation（ゴナールエフ生物活性充填製剤）

Gonalef FbM：Gonalef filled-by-mass formulation（ゴナールエフ質量充填製剤）

IVF：in vitro fertilization（体外受精）

（注）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。

<「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」初回承認時（2006 年 1 月）>

該当しない

<「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」用法及び用量変更承認時（2019 年 2 月）>

該当しない（公知申請に基づき用法及び用量の変更が承認された。）

国内外のガイドライン、成書、臨床論文及び国内で実施された本剤の使用成績調査成績を本剤の有効性及び安全性の評価と使用実態を医学的、薬学的に公知であることのエビデンスとして引用した。

（「V-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<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>

国内臨床試験（第II相試験）（二重盲検、多施設）

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^注、75IU 又は 150IU より開始し、十分な卵巣の発育（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。主席卵巣径が 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¹⁾。

注）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、主席卵巣の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

<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>

本剤の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に対する用量反応性の検討は実施していない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<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>

国内臨床試験（第Ⅲ相試験）

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、本剤の排卵誘発における有効性及び安全性を検討した。

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²⁾。

・比較試験

生殖補助医療での本剤の有効性を尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン製剤を対照として優越性試験を実施した。また、体外受精-胚移植実施予定患者を対象に旧製剤である生物活性(IU)を基に薬液を充填したゴナールエフ生物活性充填剤と現在市販されている有効成分の質量(μg)を基に薬液が充填されたゴナールエフ質量充填剤とのゴナールエフ製剤間での臨床反応を検討する比較試験を実施した。

海外臨床試験（第Ⅲ・Ⅳ相）[参考]³⁾⁻⁵⁾

海外（米国・欧州・アルゼンチン・チリ）で実施した、生殖補助医療を受ける不妊女性を対象に複数卵胞発育効果を検討した臨床試験の結果は、以下のとおりである。これらの試験では、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストにより下垂体をダウンレギュレーションした後、本剤150又は225IU/日を5日間投与し、以後450IU/日を限度として用量調節を可能とした。

採卵数は平均10.5～12.5個、臨床的妊娠率は30.3～35.5%であった。

試験/ステージ (実施国)	21884 試験/第Ⅲ相 ³⁾ (米、アルゼンチン)		20557 試験/第Ⅲ相 ⁴⁾ (英、仏、米)	28613 試験/第Ⅳ相 ⁵⁾ (欧州、チリ) (非対照試験)
開始投与量	18-34 歳： 150IU/日	35-39 歳： 225IU/日	150IU/日	150IU/日
投与例数	152	78	83	104
採卵数 平均値(標準偏差)	12.5 (6.3)	10.5 (6.3)	10.8 (4.7)	11.8 (5.3)
臨床的妊娠率(%) (n/N)	32.2 (49/152)	30.8 (24/78)	30.3 (20/66)	35.5 (33/93)

<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>

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、本剤の長期投与による精子形成の誘導を目的とした安全性及び有効性を評価するために、欧州、豪州、米国及び国内での4つの第Ⅲ相臨床試験（非盲検、多施設共同）を実施した。

1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）⁶⁾

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 $1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 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。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、尿中蛋白陽性及び尿潜血陽性が各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。

2. 海外臨床試験（第Ⅲ相）[参考]⁷⁾⁻⁹⁾

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 ⁷⁾	豪州 ⁸⁾	米国 ⁹⁾
$\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

<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>

①使用成績調査

ゴナールエフ®皮下注用 75 及び同 150、ゴナールエフ®皮下注ペン 300、同 450 及び同 900（以下、「本剤」）が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のために使用された場合の安全性及び有効性を把握することを目的として、標準的な観察期間を本剤最終投与日の 1 ヶ月後まで（最長観察期間を 1 年間）とし、中央登録方式にて実施された。安全性解析対象 1173 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 7.6%（89/1173 例）であった。主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用）は、「生殖系及び乳房障害」5.3%（62/1173 例、卵巣過剰刺激症候群 61 件等）及び「妊娠、産褥及び周産期の状態」2.2%（26/1173 例、双胎妊娠 15 件等）、「胃腸障害」0.3%（4/1173 例）であった。

本調査では、卵巣過剰刺激症候群及びアナフィラキシー反応が注目すべき副作用として検討された。卵巣過剰刺激症候群の副作用発現率は 5.2%（61/1173 例）であった。また、アナフィラキシー反応の発現は認められなかった。

有効性の主要項目は排卵、副次的項目は妊娠、臨床的妊娠、多胎妊娠とした。治療効果として排卵「有」と評価された症例、及び、治療効果として排卵は「無」又は「不明」と評価されたが、排卵日以降、hCG 製剤投与後もしくは該当サイクルの本剤投与後の血清中プロゲステロン値が 5ng/mL 以上であった症例、又は該当サイクルで妊娠「有」の症例が排卵症例と定義され、有効例とされた。有効性解析対象 762 例における有効例の割合（以下、排卵率）は 86.0%（655/762 例）であり、妊娠、臨床的妊娠及び多胎妊娠が認められた症例の割合（以下、それぞれ「妊娠率」、「臨床的妊娠率」及び「多胎妊娠率」）はそれぞれ 24.0%（183/762 例）、23.1%（176/762 例）及び 2.0%（15/762 例）であった。

②特定使用成績調査

本剤の使用成績調査で妊娠に至った妊娠症例が対象とされ、妊娠症例の妊娠・出産及び出生児に関する情報を収集した。

収集された 71 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 71 例において、副作用は 3 例 5 件（自然流産が 2 件、早産児、早産及び低出生体重児が各 1 件）認められ、副作用発現率は 4.2%（3/71 例）であった。

出生児については収集された 43 例が安全性解析対象とされ、いずれも副作用は認められなかった。

<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>

①使用成績調査

「V-5-（6）-2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

②特定使用成績調査

使用成績調査において本剤投与 12 ヶ月後に継続投与されていた症例を対象とし、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を把握することを目的として、観察期間を本剤投与開始から最長 4 年間とし、全例調査として実施した。

安全性解析対象 29 例において、副作用は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

【承認条件】(解除済み) (「I-5- (1) 承認条件」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

国内での治験症例が極めて限られていることから、市販後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

承認条件として実施した試験の概要

使用成績調査

本剤の「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」承認時の上記承認条件に基づき、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者に対して、本剤と hCG 製剤を用いた併用療法が実施された際の安全性及び有効性を把握することを目的として、観察期間を 1 年間とし、全例調査を実施した。

安全性解析対象 416 例における副作用発現率は 6.5% (27/416 例) であった。主な器官別大分類別の副作用発現率(副作用発現症例数、主な副作用)は、「一般・全身障害及び投与部位の状態」1.7% (7/416 例、倦怠感 3 件等)、「神経系障害」1.2% (5/416 例、味覚異常 2 件等)、「皮膚及び皮下組織障害」1.2% (5/416 例、発疹 2 件等) 及び「生殖系及び乳房障害」1.2% (5/416 例、乳房痛及び女性化乳房各 2 件等) であった。

有効性は、本剤投与開始前に無精子であることが確認できた症例のうち、観察期間中に 1 度でも精子形成の観察結果として精子が認められた症例の割合を精子形成率として評価した。有効性解析対象 90 例において、精子形成率は 60.0% (54/90 例) であった。

(7) その他

該当資料なし

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

下垂体性性腺刺激ホルモン、精製下垂体性性腺刺激ホルモン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

排卵誘発：卵巣

精子形成：精巣

2) 作用機序

(排卵誘発)

r-hFSH は卵巣の顆粒膜細胞に存在する特異的膜貫通型受容体と結合し、受容体関連アデニル酸シクラーゼ系を活性化しサイクリック AMP (cAMP) を産生する。受容体の活性化により顆粒膜細胞の有糸分裂、エストラジオール(E2)合成酵素の誘導及び顆粒膜細胞における LH 受容体の発現が誘導される。これに付随して、LH 活性によりグラーフ卵胞の成熟及び卵子の成熟及び放出が生じる。

(精子形成)

r-hFSH は、精巣のセルトリ細胞の卵巣刺激ホルモン (FSH) 受容体に結合することにより、精子形成を開始及び維持する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(排卵誘発)

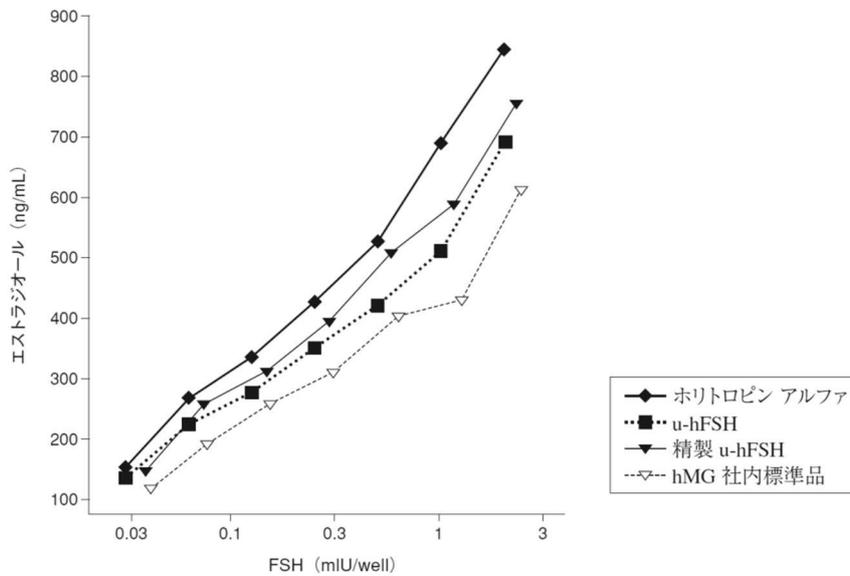
1) ヒト顆粒細胞におけるホリトロピン アルファのステロイド及びインヒビン産生に対する作用¹⁰⁾

婦人科において開腹術を受けた患者 7 例の自然周期の卵胞、並びに婦人から採卵された卵胞刺激期の卵胞から、ヒト顆粒膜細胞を得た。顆粒膜細胞は 1% ウシ胎児血清を添加し、ホリトロピン アルファ (0.1~100ng/mL)、r-hLH (0.01~100ng/mL) 又は精製 u-hFSH (1~100ng/mL) の添加又は無添加で 4~8 日間培養し、ステロイド (エストラジオール及びプロゲステロン) 及びインヒビンを測定した。自然周期の卵胞から得た顆粒膜細胞はホリトロピン アルファに対する反応性が高く、培地中のエストラジオール及びプロゲステロンの蓄積がホリトロピン アルファの濃度に比例して増大した。卵胞刺激期の卵胞から得た顆粒膜細胞はプロゲステロンの蓄積に関して r-hLH に強く反応した。精製 u-hFSH とホリトロピン アルファのエストラジオール産生に対する作用はほぼ同様であり、プロゲステロン産生作用は精製 u-hFSH と比較してホリトロピン アルファがわずかに上回っていた。また、インヒビン産生はホリトロピン アルファ及び r-hLH により促進された。

2) 顆粒膜細胞アロマターゼバイオアッセイ法によるホリトロピン アルファの生物活性(ラット、*in vitro*)

性成熟前ラットの卵巣由来の顆粒膜細胞における FSH によるエストラジオール産生の用量-反応関係を用いた顆粒膜細胞アロマターゼバイオアッセイ法にて、u-hFSH 製剤、精製 u-hFSH、hMG 社内標準品並びにホリトロピン アルファ (r-hFSH) の生物活性を比較した。

ホリトロピン アルファは用量に比例したエストラジオール産生刺激を示し、その反応は u-hFSH 製剤、精製 u-hFSH、hMG 社内標準品と同様であった。



ホリトロピン アルファ及び u-hFSH 製剤の顆粒膜細胞のエストラジオール産生に対する作用

3) ホリトロピン アルファの *in vivo* 活性の u-hFSH との比較試験

hMG 社内標準品に対するホリトロピン アルファ及び u-hFSH 製剤の生物学的力価を比較した。性成熟前ラットに 0.75~12IU (1日2回3日間投与の合計) を皮下投与し、初回投与72時間後に卵巣を摘出して重量を測定した。また、別の雌ラットに3IUを1日2回皮下投与し、卵巣を初回投与後24、48、72及び96時間に摘出し、卵巣重量を測定し、時間的推移を検討した。

卵巣重量の用量反応性に、ホリトロピン アルファ及び u-hFSH 製剤で差は認められなかった。また、卵巣重量の時間的推移を比較したところ、ホリトロピン アルファ及び u-hFSH 製剤間で差は認められなかった。

4) ホリトロピン アルファの排卵に対する作用の u-hFSH との比較

1群4匹の性成熟前ラットに0.5~8.0IUの3種のhFSH(ホリトロピン アルファ及び2種のu-hFSH製剤)をhCG(2.5IU)と共に1日2回3日間皮下投与し、投与3~5日目の所定の時間に卵管中の卵母細胞数を数えた。

性成熟前ラットにおいて、ホリトロピン アルファ及び u-hFSH 製剤によって排卵された卵母細胞数に関する用量反応性は同様であり、作用のピークは1.0IU投与群にみられ、それ以上の高用量(2.0、4.0及び8.0IU投与群)では、排卵される卵母細胞数は減少した。u-hFSH 製剤では排卵された卵母細胞数に関する作用のピークが、ホリトロピン アルファと比較してやや早くみられたが(投与4日目午前)、排卵数に関してはホリトロピン アルファと u-hFSH 製剤は類似した作用を示した。

さらに、高用量のFSH投与時にみられた排卵数の抑制について検討するために、u-hFSHの0.5~8.0IUを1日2回3日間投与し、3日目の2回目投与時にhCG(2.5IU)を単回投与した試験では、排卵数のピークが4.0IU投与群で認められ、8.0IU投与群ではそれ以上の増加は認められなかった。排卵数の抑制はFSHの投与によりLH/hCG受容体が誘導され、卵胞の早期黄体化を促進したことにより、排卵される卵母細胞数が少なくなった可能性が考えられた。

5) LH欠乏サルにおけるホリトロピン アルファの作用¹¹⁾

ホリトロピン アルファ単独及びホリトロピン アルファ+r-hLH併用投与時の有効性を評価するため、成熟雌アカゲザルにGnRH拮抗薬(下垂体切除動物のレベルまでLH値を低下させる)を約90日間皮下投与後、GnRH拮抗薬と共に30IUのホリトロピン アルファを単独あるいは30IUのr-hLHと併用で1日2回筋肉内投与し、卵胞が発育(少なくとも6個の卵胞の直径が4mm以上)した翌日にhCGを投与

して、採取した卵母細胞から核の成熟度を検討した後、体外受精により受精率を検討した。ホリトロピン アルファ単独群及びホリトロピン アルファ+r-hLH 併用群の両投与方法ともに LH 欠乏サルにおいて卵胞発育を促進させた。血清中エストラジオール濃度はホリトロピン アルファ+r-hLH 併用群で卵胞刺激の最終 3 日間で高値を示し、卵胞発育に必要なゴナドトロピン投与期間は短かった。しかし、黄体期の血清中プロゲステロン濃度、動物 1 匹あたりの卵胞総数、卵胞径の分布に群間で有意差は認められなかった。さらに、動物 1 匹あたりの平均卵母細胞数に群間で有意差は認められなかったが、ホリトロピン アルファ単独群の卵母細胞は、ホリトロピン アルファ+r-hLH 併用群の卵母細胞と比較してより多くが分裂中期 II 型（受精能力あり）であった。また、分裂中期 II 型で受精した卵母細胞の平均受精率は、ホリトロピン アルファ単独群（89±5%）がホリトロピン アルファ+r-hLH 併用群（52±11%）を上回った。

（精子形成）

1) FSH 受容体結合作用 (*in vitro*)

r-hFSH の FSH 受容体への結合性を検討するために、ウシ精巣より精製した FSH 受容体に対する結合能を ¹²⁵I 標識 r-hFSH 又は ¹²⁵I 標識米国 NIH 下垂体性ヒト FSH 標準品 (¹²⁵I 標識 I-3) の共存下で競合結合試験を実施し、下垂体性 FSH 標準品 (I-3 及び WHO 国際標準品 83/575) 及び尿由来 FSH 製剤 (hMG 及び u-hFSH-HP) の結合定数を比較した。その結果 r-hFSH の FSH 受容体への親和性は、下垂体性 FSH 標準品及び尿由来 FSH 製剤と差がなかった。

r-hFSH、下垂体性 FSH 標準品及び尿由来 FSH 製剤の結合定数 (Ka) の比較

Ka (×10 ⁹)		r-hFSH	下垂体性 FSH 標準品		尿由来 FSH 製剤	
			I-3	WHO 83/575	hMG	u-hFSH-HP
¹²⁵ I 標識 r-hFSH	1 回目	5.30±0.29	5.52±0.62	6.69±1.80	4.14±0.37	4.28±0.43
	2 回目	6.05±0.87	4.77±0.37	4.64±0.46	6.34±1.11	4.54±0.38
¹²⁵ I 標識 I-3	1 回目	11.1±2.42	16.9±3.79	13.7±3.37	11.6±0.94	14.2±3.30
	2 回目	17.1±2.65	8.90±2.48	20.0±7.89	14.5±0.41	14.9±3.25

平均±標準誤差

2) 精子形成に対する作用

①GnRH 拮抗剤投与ラットにおける精子形成の維持に対する作用¹²⁾

GnRH 拮抗剤の投与により他のゴナドトロピン（特に内因性 LH 及び FSH）を枯渇させた SD 系ラットの精子形成の維持に対する r-hFSH の関与を検討した。GnRH 拮抗剤の投与 1 週間後に、精巣重量の減少及び特にステージ VII の精母細胞及び精子細胞数の有意な減少が認められた。r-hFSH 10IU を GnRH 拮抗剤と共に 1~4 週間皮下投与することにより、GnRH 拮抗剤投与による初期（1 週目）に生じる分化の進んだ精子細胞数の減少及びステージ VII の生殖細胞数の減少が完全に抑えられた。GnRH 拮抗剤によるパキテン期精母細胞及びステップ 7 精子細胞の減少も r-hFSH により阻止された。さらに r-hFSH は減数分裂の可能な B 型精祖細胞数を増加させ、投与期間を通じてプレレプトテン期精母細胞数を維持することができた。r-hFSH を GnRH 拮抗剤に添加した場合にも拮抗剤単独と比較して精巣内又は血漿中テストステロン濃度、付属器重量及び総ライディッヒ細胞容積に何ら変化が認められないことから、この作用はライディッヒ細胞機能の刺激を介した作用ではないことが示唆された。

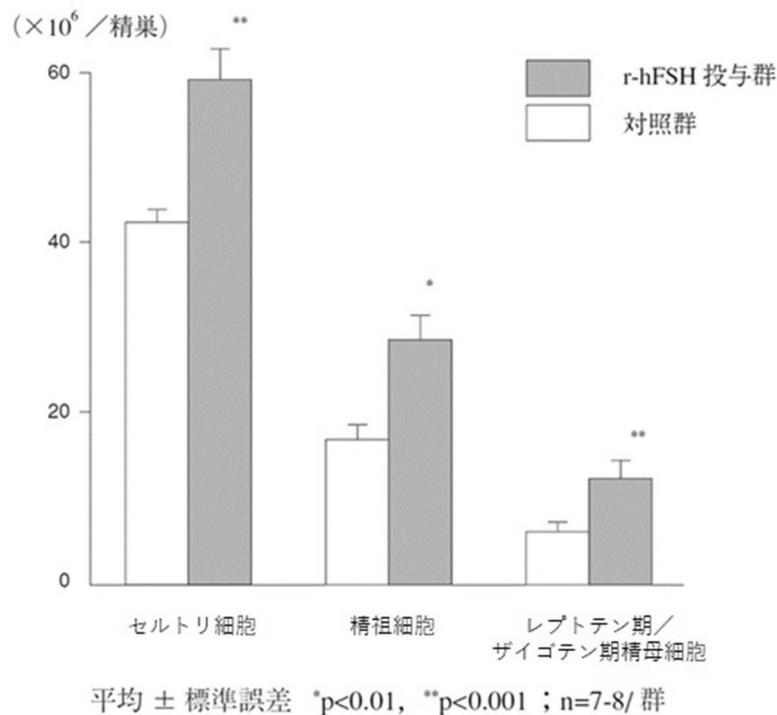
②GnRH 免疫ラットにおける精子形成の回復に対する作用¹³⁾

成熟 SD 系ラットに GnRH 免疫原を 4 週ごと 12 週間反復投与して免疫した結果、12 週間後には精子形成の重度の退行が認められた。このラットに r-hFSH を 10 又は 50IU/kg/日を 7、14 又は 21 日間皮下投与した際の精子形成に対する作用について、立体解剖学的手法により検討した。r-hFSH を投与したところ、血清インヒビンが投与前値まで回復したが、血清及び精巣アンドロゲン値に影響は認められなかった。精子形成は r-hFSH の 7 日間投与により明らかに回復し、精祖細胞が増加した。これは、円形精子細胞までの精子成熟の増加を伴っていたが、伸長した精子細胞は回復しなかった。本試験は精子の発達及び成熟における r-hFSH の重要性を明らかにしているが、伸長した精子細胞が回復しなかったことから、テストステロン等の他のホルモンが必要であることが示唆された。

③新生児ラットにおけるセルトリ細胞及び精子形成に対する作用¹⁴⁾

新生児期の SD 系ラットに r-hFSH 200IU/kg を生後 1 日目～5、10、15 又は 20 日目まで皮下投与したところ、生後 10～20 日目の精巣重量が有意に増加した。精細管上皮及び間質の絶対容積は、管の直径及び長さの増大に伴い有意に増加した。r-hFSH を投与した動物では、セルトリ細胞数、精祖細胞数、精母細胞数が増加した。

また、新生児ラットに r-hFSH を生後 10 又は 15 日間投与したところ、成熟期（生後 90 日目）に精巣肥大が認められた。これには精細管の容積及び長さの増大、並びにセルトリ細胞数及び生殖細胞数の増加が関与していた。新生児への r-hFSH 投与の影響は成熟期まで持続し、ラットの精子形成能を増大させた。



ラットに r-hFSH を生後 15 日間投与した際のセルトリ細胞、精祖細胞及びレプトテン期/ザイゴテン期精母細胞数

ラットに r-hFSH を 15 日間投与した際の精巣構成要素の対照群との比較

	対照群	r-hFSH 投与群
体積分率 (%)		
精細管上皮	0.665 ± 0.031	0.730 ± 0.008
精細管内腔	0.031 ± 0.014	0.007 ± 0.003
精巣間質	0.248 ± 0.02	0.243 ± 0.01
絶対容積 (mm ³)		
精細管上皮	41.4 ± 2.7	79.8 ± 6.4**
精細管内腔	2.23 ± 0.9	0.95 ± 0.4
精巣間質	15.2 ± 1.1	26.6 ± 2.3***
平均セルトリ細胞核容積 (μm ³)	202 ± 6.5	206 ± 6.0
精細管の直径 (μm)	93.8 ± 1.2	103.8 ± 3.6*
精細管の長さ (m)	6.28 ± 0.39	9.43 ± 0.28***

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

＜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＞

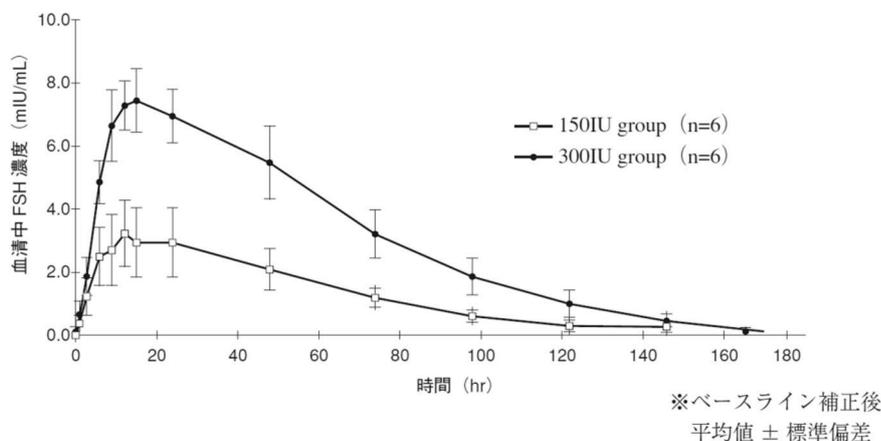
1) 単回投与試験

ゴナールエフ®皮下注用：¹⁵⁾

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
C_{max} (mIU/mL)	3.3 ± 1.0	7.7 ± 0.9
T_{max} (hr)	14.5 ± 4.8	12.5 ± 2.3
$t_{1/2}$ (hr)	28.9 ± 8.5	25.3 ± 3.4
AUC_{0-t} (mIU · h/mL)	197.6 ± 62.7	514.9 ± 99.8
MRT (hr)	54.3 ± 10.6	52.4 ± 3.2
V_{ss}/F (L)	32.3 ± 14.2	21.6 ± 5.2

(平均値±標準偏差)



2) 反復投与試験

ゴナールエフ®皮下注用：¹⁶⁾

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。 C_{max} 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_{0-24} から算出した蓄積率は 3.3 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>

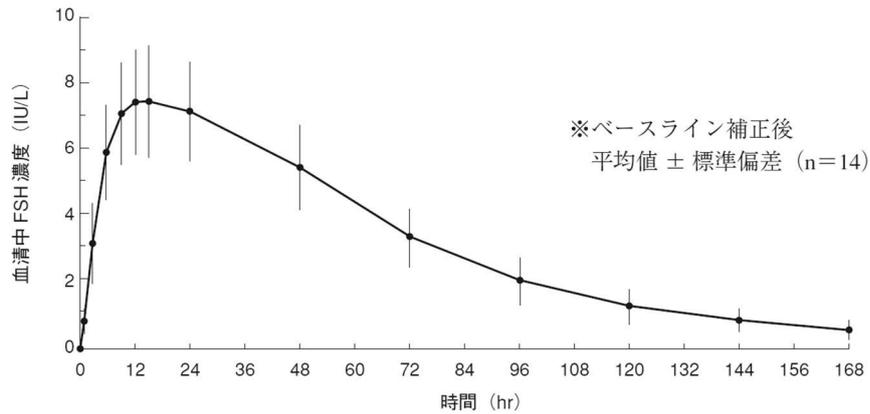
1) 単回投与試験

ゴナールエフ®皮下注用：¹⁷⁾

日本人健康成人男性（内因性 FSH の一時的抑制下）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）。

C_{max} (IU/L)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (IU·hr/L)
7.8 ± 1.7	34.2 ± 6.8	538 ± 119

(平均値±標準偏差)



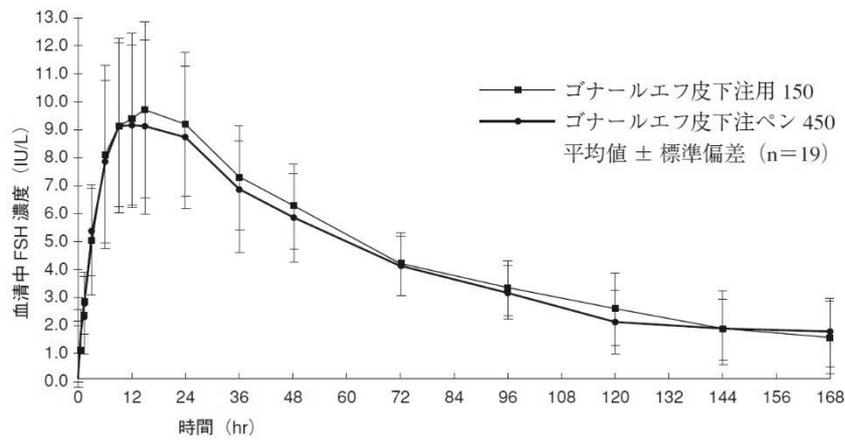
2) 生物学的同等性試験

ゴナールエフ®皮下注ペン：¹⁸⁾

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®皮下注用 150 及びゴナールエフ®皮下注ペン 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。

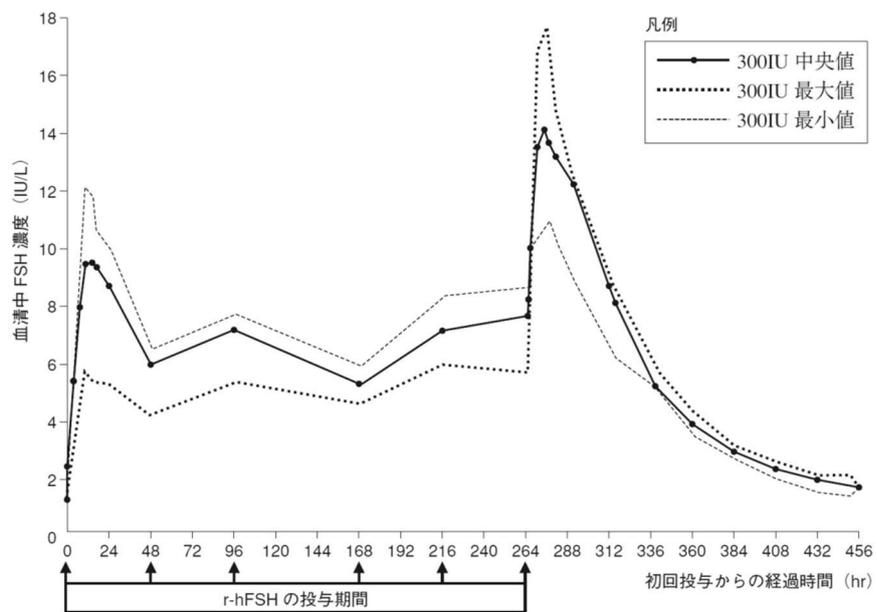
製剤	例数	投与量 (IU)	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{last} (mIU·hr/mL)
ゴナールエフ®皮下注ペン 450	19	300	9.76 ± 3.00	15.0 (6.0–36.0)	75.4 ± 21.1	706.8 ± 215.7
ゴナールエフ®皮下注用 150	19	300	10.13 ± 3.07	12.0 (9.0–24.0)	79.8 ± 42.0	737.5 ± 220.6

(平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値 (範囲))



3) 反復投与試験¹⁹⁾

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[®]皮下注用 150 を用いて r-hFSH 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、 C_{max} 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。AUC₀₋₄₈ から算出した蓄積率は 1.43～2.09 であった。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

<参考>動物データ（サル）

r-hFSH 10IU/kg をサルに皮下又は静脈内投与した後の $AUC_{0-\infty}$ より算出した皮下投与時のバイオアベイラビリティは71%であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>動物データ（ラット）

妊娠12日目及び18日目のラットに r-hFSH 5IU/kg を単回皮下投与し、各臓器・組織及び胎児中のFSH濃度を測定した結果、胎盤への移行はわずかであり、胎児への移行性は確認できなかった。

(3) 乳汁への移行性

<参考>動物データ (ラット)

授乳ラットに r-hFSH 5IU/kg を単回皮下投与した時の乳汁中 FSH 濃度は、投与 12 時間後に最高値に達したのち減少し、投与 24 時間後には最高値の 54%であった。乳汁中濃度の血漿中濃度に対する比は経時的に上昇し、投与 24 時間後には血漿中濃度とほぼ同程度を示した。

	濃度 (mIU/mL)				
	30min	3hr	6hr	12hr	24hr
乳汁	n. d.	0.29±0.06	0.57±0.21	0.84±0.73	0.45±0.14
血漿	0.27±0.06	1.85±0.17	2.33±0.21	1.40±0.52	0.42±0.36
乳汁/血漿	NA	0.16	0.24	0.60	1.07

NA=該当せず n. d. =検出されず 平均±標準偏差、n=3

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>動物データ (ラット)

雌雄ラットに r-hFSH 5IU/kg を単回皮下投与し、各組織中の FSH 濃度を測定した。

投与 3 時間後に腎臓において最も高い濃度を示し血漿中濃度の約 5 倍に達した。肺、心臓、肝臓及び精巣の濃度は平均血漿中濃度の 15~45%であり、脳では検出限界以下であった。卵巣では血漿中濃度と同程度であった。

投与 72 時間後では、すべての組織で検出限界以下であった。

性別	濃度 (mIU/g or mL) *							
	雄				雌			
組織/ 器官	3hr	12hr	24hr	72hr	3hr	12hr	24hr	72hr
血漿	2.56± 0.23	1.85± 0.06	0.62± 0.06	n. d.	2.28± 0.80	1.55± 0.08	0.32± 0.28	n. d.
脳	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
肝臓	0.43± 0.38	n. d.	n. d.	n. d.	0.53± 0.48	n. d.	n. d.	n. d.
腎臓	12.80± 1.46	9.96± 2.11	2.51± 0.55	n. d.	12.18± 3.92	9.76± 0.82	2.47± 0.10	n. d.
肺	1.15± 0.26	0.92± 0.06	n. d.	n. d.	0.60± 0.08	0.79± 0.12	n. d.	n. d.
心臓	0.83± 0.17	0.75± 0.12	n. d.	n. d.	0.46± 0.41	0.55± 0.02	n. d.	n. d.
卵巣	NA	NA	NA	NA	1.87± 0.74	2.24± 0.97	n. d.	n. d.
精巣	0.38± 0.34	1.09± 0.19	n. d.	n. d.	NA	NA	NA	NA
子宮	NA	NA	NA	NA	0.55± 0.53	1.23± 0.54	n. d.	n. d.

NA=該当せず n. d. =検出されず * : 平均±SD、n=3

雄性ラットに r-hFSH 5IU/kg/日を 14 日間皮下投与し、各組織中の FSH 濃度を測定した。7 回及び 14 回投与 24 時間後の脳、肝臓、肺、心臓及び精巣の r-hFSH 濃度は検出限界以下であった。7 回投与後の血漿及び腎臓中の濃度は上記試験の単回投与 24 時間後と同程度であり、腎臓では血漿中濃度の約 6 倍を示した。しかし、14 回投与後ではすべての組織で検出限界以下であった。

投与回数	濃度 (mIU/g or mL) *					
	1**	7	14			
時間 (hr)	24	24	3	12	24	72
血漿	0.62±0.06 (1.00)	0.44±0.22 (1.00)	1.76±1.52 (1.00)	1.55±1.34 (1.00)	n. d.	n. d.
脳	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
肝臓	n. d.	n. d.	0.60±0.10 (0.34)	0.82±0.72 (0.53)	n. d.	n. d.
腎臓	2.51±0.55 (4.05)	2.63±0.74 (5.98)	6.33±8.95 (3.60)	5.58±7.88 (3.60)	n. d.	n. d.
肺	n. d.	n. d.	0.73±0.64 (0.41)	0.72±0.66 (0.46)	n. d.	n. d.
心臓	n. d.	n. d.	0.57±0.50 (0.32)	0.55±0.48 (0.35)	n. d.	n. d.
精巣	n. d.	n. d.	0.68±0.60 (0.39)	0.73±0.77 (0.47)	n. d.	n. d.

n. d. = 検出されず

* : 平均±SD (n=3) 括弧内には血漿中濃度に対する組織内濃度の比率を示した。

** : 2045-2 試験の単回投与後 24 時間のデータ。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路：主に尿中

排泄率

<参考>動物データ（ラット）

雌雄ラットに ^{125}I 標識 r-hFSH 10IU/kg を単回皮下投与したところ、投与 96 時間後までに尿中に約 81%、糞中に約 3% の放射能が排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

該当なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤を用いた不妊治療により、脳梗塞、肺塞栓を含む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。[8.3、8.4、9.1.3、10.2、11.1.2、11.1.3 参照]

<解説>

本警告は、企業中核安全性情報^{注)}の使用上の注意及び類薬の記載を基に設定した。

本剤を用いた不妊治療において、最も留意すべき有害事象は卵巢過剰刺激症候群である。

重症な卵巢過剰刺激症候群においては生命をも脅かす可能性があることから、慎重な観察の下に用量調節を行うこと、卵巢過剰刺激症候群発現のリスクが高いといわれる多嚢胞性卵巢症候群の患者、及び卵巢過剰刺激症候群発症例で妊娠が認められた場合には特に慎重な観察及び管理を行う必要があること、卵巢過剰刺激症候群発現時には hCG 製剤の投与中止を考慮すること等の対応が重要であることから、警告に設定した。

本剤使用にあたっては、添付文書の「8. 重要な基本的注意」を参照し、十分注意すること。また治療に際し、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すること。

注) 企業中核安全性情報 (CCSI: Company Core Safety information) : 薬剤の承認を世界で初めて取得した企業が作成する各国の添付文書の基準となる製品情報文書に記載されている安全性情報

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意の記載を基に設定した。

本剤の投与前に、十分な問診を行い、過去に本剤の成分を含む製剤及び添加物における過敏症の既往歴がないかを確認すること。

「IV-2- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照。

2.2 FSH 濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者 [本剤の効果が期待できないおそれがある。] [5.3.1 参照]

<解説>

FSH の濃度が高い患者では精巣機能不全症が示唆され、本剤の効果が期待できないため、これらの患者には投与しないこと。

2.3 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。] [5.1 参照]

<解説>

甲状腺又は副腎機能不全症が十分にコントロールされていない患者では、フィードバック機構により、本剤を投与した際の効果及び安全性への影響が考えられるため、これらの患者には投与しないこと。

2.4 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を促すことがある。]

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。（平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）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では、腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがあるので、これらの患者には投与しないこと。

2.5 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を促すことがある。]

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。（平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）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では、腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがあるので、これらの患者には投与しないこと。

2.6 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。]
[5.1、5.3.2、9.1.9 参照]

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意の記載を基に設定した。
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では、症状の悪化のおそれがあるので、これらの患者には投与しないこと。非活動性の腫瘍を有する患者、もしくは、非活動性の腫瘍を有する疑いのある患者に対しては、本剤使用にあたり、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意 5.3.2」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.9」を参照し、十分注意すること。

2.7 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。]

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意の記載を基に設定した。
原因不明の女性器出血のある患者には、悪性腫瘍でないことを確認すること。

2.8 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。]

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意及び類薬の記載を基に設定した。
原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者では、症状を悪化させることがあるので、これらの患者には投与しないこと。

2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]

<解説>

類薬の記載を基に設定した。
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。

2.10 活動性の血栓塞栓性疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.3、11.1.2、11.1.3 参照]

<解説>

活動性の血栓塞栓性疾患の患者では、本剤の投与により 卵巣過剰刺激症候群を発現した場合に、状態が悪化するリスクが考えられるため、これらの患者には投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

<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>

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

<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>

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

<ゴナールエフ®皮下注用 75/150>

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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。

8.1.1 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。

8.1.2 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。

8.1.3 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。

8.1.4 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。

<ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900>

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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。

8.1.1 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。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。

8.1.2 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。

- 8.1.3 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。
- 8.1.4 在宅自己注射を行う前に、添付の「取扱説明書（在宅自己注射説明書）」を必ず読むよう指導すること。

<解説>

本剤による治療を開始してから、医師により、自己投与の適用の妥当性が判断された患者について、患者の希望により自己投与が可能になる。

・自己投与の適用前

患者が自己投与での治療を希望する場合には、自己投与のトレーニングを十分行い、患者が自己投与の危険性と対処法を十分理解していること、投与手技が確実であることを確認すること。

また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状況となった場合の連絡方法などを説明すること。

・自己投与の適用後

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状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。

副作用については、添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」及び「11. 副作用」を参照すること。

・注射針や注射器の取扱い

使用済みの注射針あるいは注射筒を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

ゴナールエフ[®]皮下注ペン 150/300/450/900 については、製剤本体に「取扱説明書（在宅自己注射説明書）」が添付されているので参照すること。（「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照）

〈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〉

- 8.2 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。

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意及び類薬の記載を基に設定した。

本剤は軽度から重度の有害事象を誘発する可能性のある性腺刺激製剤であるため、不妊疾患治療に十分な経験のある医師の管理下で使用すること。治療に際し、患者に副作用発現の可能性も含め、注意すべき症状についてもあらかじめ十分に説明すること。

8.3 本剤を用いた不妊治療により、卵巢過剰刺激症候群があらわれることがあるので、以下のモニタリングを実施すること。

- ・一般不妊治療においては、本剤投与中及び排卵誘発に使用する薬剤（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）等）投与前の超音波検査による卵巢反応
- ・生殖補助医療においては、本剤投与中及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤（hCG等）投与前の超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定による卵巢反応
- ・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）
- ・急激な体重増加
- ・超音波検査等による卵巢腫大

なお、卵巢過剰刺激症候群のリスク因子として、多嚢胞性卵巢症候群、若年、やせ、血清抗ミュラー管ホルモン高値、卵巢過剰刺激症候群の既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等が知られているので、卵巢過剰刺激症候群のリスク因子を有する患者への対応は慎重に行うこと。卵巢過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与中断などを行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように患者に指導すること。また、卵胞の最終成熟又は排卵誘発の延期や中止等の要否を含め実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断すること。卵巢過剰刺激症候群は、本剤投与中だけではなく、本剤投与後に発現し、軽症又は中等症であっても急速に進行して重症化することがあるため、本剤の最終投与後も少なくとも2週間の経過観察を行い、卵巢過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。なお、卵巢過剰刺激症候群は、妊娠によって重症化し、長期化することがあることにも留意すること。[1.、8.4、9.1.3、10.2、11.1.2参照]

<解説>

本邦ガイドライン上の記載及び企業中核安全性情報の使用上の注意及び類薬の記載を基に設定した。卵巢過剰刺激症候群の管理の観点から、本剤等による排卵誘発又は調節卵巢刺激中及びそれに引き続く最終的な卵胞成熟に用いる薬剤（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン等）の投与前の超音波検査及び血清中エストラジオール測定により卵巢反応をモニタリングすること。

卵巢過剰刺激症候群の発症又は重症化のリスクを最小化するためには、上述のリスク因子の有無を確認し、これらのリスク因子を有する患者への不妊治療は慎重に行うこと。

卵巢過剰刺激症候群の兆候が認められた場合は、卵胞の最終成熟又は排卵を控えることの要否も含めて実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断する。また、卵巢過剰刺激症候群の重症度に応じて必要となる対応は異なるため、卵巢過剰刺激症候群が認められた場合には、以下の重症度に応じて適切な処置を行うこと。

- ・軽症：腹部膨満感、小骨盤腔内の腹水、卵巢腫大* $\geq 6\text{cm}$ 、血算・生化学検査がすべて正常
- ・中等症：嘔気・嘔吐、上腹部に及ぶ腹水、卵巢腫大 $\geq 8\text{cm}$ 、血算・生化学検査が増悪傾向
- ・重症：腹痛、呼吸困難、腹部緊満を伴う腹部全体の腹水、あるいは胸水、卵巢腫大 $\geq 12\text{cm}$ 、 $\text{Ht} \geq 45\%$ 、 $\text{WBC} \geq 15,000/\text{mm}^3$ 、 $\text{TP} < 6.0\text{g/dL}$ または $\text{Alb} < 3.5\text{g/dL}$

*左右いずれかの卵巢の最大径

1つでも該当する所見があれば、より重症なほうに分類する。

また注意すべき卵巢過剰刺激症候群の合併症として、卵巢捻転、卵巢出血、血栓塞栓症、呼吸不全、心不全などがある。

重度の卵巢過剰刺激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。

添付文書の「1. 警告」及び「11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.2」を参照。

8.4 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[1.、8.3、9.1.3、10.2、11.1.2 参照]

- ・ 卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・ 一般不妊治療においては、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

<解説>

本剤を用いた不妊治療による卵巣過剰刺激症候群の発現又は重症化のリスクを最小化するために、自覚症状や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談することをあらかじめ説明することが重要である。

また、多胎妊娠に関する注意は、一般不妊治療において本剤を使用する場合に患者に説明すべきである。

8.5 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。

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意の記載を基に設定した。

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と報告されている。

8.6 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、異所性妊娠の可能性が高くなる。

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意の記載を基に設定した。

子宮外妊娠のリスクは、子宮外妊娠歴、感染又は手術による卵管損傷（これ自身が不妊症の原因となり、体外受精（IVF）の主な適応症である）、高齢、喫煙などの因子により上昇すると考えられている。骨盤内炎症性疾患歴は特に重要であり、子宮外妊娠発生率の上昇に関与するとの報告がある。ART 後の子宮外妊娠発現率は 4%であり、一般的集団での発現率の 2~3 倍であるが、ART 処置群における主な子宮外妊娠の危険因子は卵管性不妊であり、IVF 手技自体ではないとの報告がある。

<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>

8.7 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。

<解説>

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精索静脈瘤の発症機序は、胎児期や新生児期の内分泌障害に起因すると考えられている。精索静脈瘤の発症と hCG 製剤及び本剤の使用との関連性については、現時点では十分に解明されていない。

国内第Ⅲ相臨床試験において、併用療法により精巣の発達が認められ、潜在していた精索静脈瘤が顕在化し、外科的治療を要したことが報告された。

このことから、併用療法により精巣が発達し、潜在化していた精索静脈瘤が顕在化する可能性を注意喚起するために設定した。併用療法開始以降に限らず、hCG 製剤投与開始以降は、精巣容量の測定を行うとともに、精索静脈瘤の有無に関して確認すること。

8.8 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、特定の背景を有する患者に関する注意、重要な基本的注意等を必ず確認すること。

<解説>

本剤の用法及び用量に記載しているように、本剤は hCG 製剤と併用投与することとなっていることから、本剤との併用投与を開始する際の注意を喚起する目的で本項目を設定した。

本剤と hCG 製剤の併用療法を開始する際に、hCG 製剤の添付文書に記載してある警告、禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、重要な基本的注意等の使用上の注意を再度確認すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

<効能共通>

9.1.1 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。

(平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

本剤の作用により、乳癌が再発するおそれがある。

9.1.2 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。

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。

(平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)

本剤の作用により、症状が増悪するおそれがある。

<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>

9.1.3 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者

本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[1、2.10、8.3、8.4、10.2、11.1.2、11.1.3 参照]

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意の記載を基に設定した。

血栓塞栓症の危険因子として患者自身の病歴、家族歴などを有する患者では、ゴナドトロピン療法によりリスクを増加させるおそれがある。また、妊娠そのものによっても血栓塞栓症のリスクが上昇することにも注意すること。

9.1.4 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。

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。
(平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)
本剤の作用により、子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。

9.1.5 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。
(平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)
本剤の作用により、症状が増悪するおそれがある。

9.1.6 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。

<解説>

本剤と同じエストロゲンを分泌促進する製剤共通の注意事項として設定した。(平成 25 年 2 月 19 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)
本剤の作用により、症状が増悪するおそれがある。

9.1.7 卵管疾患の既往のある女性

不妊治療の有無にかかわらず異所性妊娠のリスクが高くなる。

<解説>

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項を参照。

<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>

9.1.8 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。

<解説>

本剤と同じエストロゲン・テストステロン分泌促進作用を有する製剤共通の注意事項として設定した。
(平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡)
本剤の作用により、前立腺肥大が増大するおそれがある。

9.1.9 下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者

定期的に CT 又は 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。[2.6 参照]

<解説>

『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』を禁忌としている。腫瘍は存在するものの症状が安定している患者に対して、本剤を投与することに関する安全性の問題はないものと考え、脳器質病変により低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を生じたが器質病変自体が完治している場合は、本剤の併用療法の禁忌としていない。

しかしながら、このような安定した腫瘍に対する通常の診療において行われる定期的な検査は必要であると考えられる。このため、本剤の投与開始以降は CT 又は MRI 検査を行い、定期的に頭蓋内器官の器質的障害の状態を確認することとした。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

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²⁰⁾。[2.9 参照]

<解説>

妊婦への投与に関する安全性は確立していない。

動物実験において分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下、また流産、着床後死亡率の増加が認められているが、催奇形性は認められていない²⁰⁾。（「IX-2- (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

投与しないこと。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている²¹⁾。[2.9 参照]

<解説>

授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。

ラットの動物実験で乳汁中への移行が認められている²¹⁾。（「VII-5-(3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等へ本剤を投与した経験はない。

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の男子患児に対する治療開始時期は、個々の患児の状況に応じ医師の判断で開始すること。なお、国内で実施した臨床試験では10代後半の患者が1例登録され、hCG製剤の投与が行われたが、本剤との併用療法期に移行する基準を満たせず中止となった。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
排卵誘発及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.3、8.4、9.1.3、11.1.2 参照]	卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。	卵巢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。

<解説>

本剤と他の薬剤との相互作用に関する試験は実施していない。

本剤の一般不妊治療及び生殖補助医療への適応においては、通常、本剤投与後にhCG製剤等が投与される。FSH製剤単独投与で卵巢過剰刺激症候群が現れる可能性は低いとされているが、ゴナドトロピン療法に対する過剰反応のためにhCG製剤投与が中止された後にも、自然排卵及び受胎が報告されている点に留意する必要がある。卵巢過剰刺激症候群は、ゴナドトロピン製剤とhCG製剤の併用で現れることが多いことから、両薬剤の作用により、合併症として発現が予測される。このため、ゴナドトロピン製剤とhCG製剤の併用については、国内外添付文書において専門医により注意深く行う必要がある旨の注意喚起がなされている。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

〈解説〉

企業中核安全性情報の記載を基に設定した。

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は頻度不明とした。

国内臨床試験においてアレルギー反応など関連すると考えられる有害事象は認められなかった。海外の市販後調査（2005年8月1日～2009年3月31日）では、「Anaphylactic Reactions／アナフィラキシー反応」として報告されたのは30件であり、うち12例が重篤例であった。

〈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〉

11.1.2 卵巣過剰刺激症候群（7.0%）

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣茎捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて、本剤の投与中止、卵胞の最終成熟又は排卵誘発の延期や中止等の要否を含め、実施中の不妊治療の継続の可否を判断すること。また、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、2.10、8.3、8.4、9.1.3、10.2、11.1.3 参照]

〈解説〉

企業中核安全性情報及び国内で実施された臨床試験の副作用の発現率に基づき設定した。

本剤の国内試験における卵巣過剰刺激症候群及び卵巣障害の発現は22件（7.0%）であった。開始用量別に検討した場合、卵巣過剰刺激症候群の発現率に用量反応関係が認められ、開始用量37.5IU、75IU及び150IUのそれぞれで1.6%、6.3%及び15.0%であった。重度の卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者は2例（0.6%）のみであり、このうち1例は75IUで投与を開始した被験者、もう1例は150IUで投与を開始した被験者であった。

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

[1.、2.10、9.1.3、11.1.2 参照]

〈解説〉

企業中核安全性情報の記載を基に設定した。

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は頻度不明とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
〈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〉			
	2%以上	1%～2%未満	頻度不明
血液		白血球数増加	
消化器	腹部膨満、下腹部痛、腹水、悪心、腹痛	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、腫脹）、浮腫
免疫系			軽度のアナフィラキシー
代謝		食欲不振	
精神神経系		頭痛	
生殖器	卵巣腫大	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
乳房	乳房不快感		
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）
その他			低出生体重児、双胎妊娠、流産、バニシングツイン症候群、早産

〈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〉			
	5%以上 ^{注)}	5%未満 ^{注)}	頻度不明
血液		リンパ節症	
消化器	消化不良	胃炎、悪心	下痢、腹痛、味覚異常
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	血中アルカリホスファターゼ増加
泌尿器			尿中蛋白陽性、尿潜血陽性
筋骨格系		単径部痛、筋痙縮	
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	注意力障害
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣	前立腺特異性抗原増加
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫瘍	乳房痛
皮膚	ざ瘡（33.3%）、脂漏	脱毛症、発疹、多汗	蕁麻疹、色素沈着障害
全身状態	疲労		軽度の全身性アレルギー反応、倦怠感
その他		良性下垂体腫瘍	体重増加、毛質異常、血中尿酸増加

注) 発現頻度は、海外臨床試験に基づき算出した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈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〉

効能又は効果追加承認時：国内臨床試験

調査症例数	313
副作用等の発現症例数	123
副作用等の発現件数	197
副作用等の発現症例率 (%)	39.3

副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 (%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)
代謝及び栄養障害	3 (1.0)
食欲減退	4 (1.3)
精神障害	1 (0.3)
パニック障害	1 (0.3)
神経系障害	7 (2.2)
頭痛	6 (1.9)
感覚鈍麻	1 (0.3)
傾眠	2 (0.6)
胃腸障害	64 (20.5)
腹部不快感	3 (1.0)
腹部膨満	30 (9.6)
腹痛	7 (2.2)
下腹部痛	20 (6.4)
上腹部痛	1 (0.3)
腹水	14 (4.5)
便秘	2 (0.6)
下痢	3 (1.0)
口内乾燥	1 (0.3)
悪心	10 (3.2)
口内炎	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)
軟便	2 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.3)
皮下出血	1 (0.3)
腎及び尿路障害	2 (0.6)
頻尿	1 (0.3)
尿閉	1 (0.3)
妊娠、産褥及び周産期の状態	3 (1.0)
流産	1 (0.3)
異所性妊娠	2 (0.6)
生殖系及び乳房障害	61 (19.5)
乳房痛	1 (0.3)
月経過多	1 (0.3)
月経障害	1 (0.3)
不正子宮出血	3 (1.0)
乳頭痛	1 (0.3)
卵巣嚢胞	1 (0.3)
卵巣障害	14 (4.5)
卵巣腫大	8 (2.6)
卵巣過剰刺激症候群	22 (7.0)
子宮出血	1 (0.3)
乳房不快感	7 (2.2)
外陰膻そう痒症	1 (0.3)
性器分泌物	1 (0.3)
性器出血	6 (1.9)

副作用等の種類	発現症例（件数）率（％）
一般・全身障害及び投与部位の状態	3 (1.0)
注射部位紅斑	1 (0.3)
注射部位疼痛	3 (1.0)
臨床検査	8 (2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
白血球数増加	4 (1.3)
血小板数増加	1 (0.3)
尿量減少	1 (0.3)

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver. 10.1」に基づき分類した。

再審査終了時：使用成績調査

調査症例数	1173
副作用等の発現症例数	89
副作用等の発現件数	96
副作用等の発現症例率（％）	7.6

副作用等の種類	発現症例（件数）率（％）
胃腸障害	4 (0.3)
下腹部痛	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)
悪心	2 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
妊娠、産褥及び周産期の状態	26 (2.2)
流産	2 (0.2)
稽留流産	2 (0.2)
自然流産	2 (0.2)
多胎妊娠	1 (0.1)
双胎妊娠	15 (1.3)
完全流産	1 (0.1)
完全自然流産	2 (0.2)
バニシングツイン症候群	2 (0.2)
生殖系及び乳房障害	62 (5.3)
卵巢過剰刺激症候群	61 (5.2)
* 卵巢出血	1 (0.1)
子宮付属器捻転	1 (0.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (0.1)
注射部位疼痛	1 (0.1)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver. 18.0」に基づき分類した。

再審査終了時：特定使用成績調査

調査症例数	71
副作用等の発現症例数	3
副作用等の発現件数	5
副作用等の発現症例率（％）	4.2

副作用等の種類	発現症例（件数）率（％）
妊娠、産褥及び周産期の状態	3 (4.2)
自然流産	2 (2.8)
早産児	1 (1.4)
早産	1 (1.4)
低出生体重児	1 (1.4)

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver. 18.0」に基づき分類した。

〈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：国内臨床試験

安全性解析対象集団 (n=18)				
器官分類 事象名	発現例数		発現件数	
	n	%	n	%
副作用発現例数及び件数	14	77.8	28	26.4
精神障害	1	5.6	2	1.9
不眠症	1	5.6	2	1.9
神経系障害	1	5.6	2	1.9
注意力障害	1	5.6	2	1.9
胃腸障害	1	5.6	3	2.8
下痢	1	5.6	1	0.9
腹痛	1	5.6	1	0.9
悪心	1	5.6	1	0.9
皮膚及び皮下組織障害	6	33.3	8	7.5
蕁麻疹	1	5.6	1	0.9
ざ瘡	2	11.1	2	1.9
脱毛症	2	11.1	2	1.9
面皰	1	5.6	1	0.9
毛質異常	1	5.6	1	0.9
色素沈着障害	1	5.6	1	0.9
生殖系及び乳房障害	4	22.2	4	3.8
精索静脈瘤	2	11.1	2	1.9
乳房痛	1	5.6	1	0.9
女性化乳房	1	5.6	1	0.9
全身障害及び投与局所様態	1	5.6	2	1.9
倦怠感	1	5.6	1	0.9
疲労	1	5.6	1	0.9
臨床検査	5	27.8	7	6.6
体重増加	2	11.1	2	1.9
血中アルカリホスファターゼ上昇	1	5.6	1	0.9
血中尿酸増加	1	5.6	1	0.9
前立腺特異性抗原増加	1	5.6	1	0.9
尿中蛋白陽性	1	5.6	1	0.9
尿潜血陽性	1	5.6	1	0.9

副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 6.0」に基づき分類した。

〈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：海外臨床試験

器官分類 事象名	試験実施国					
	米国 (n=29)		オーストラリア (n=8)		欧州 (n=26)	
副作用発現件数及び例数	例数 19 (65.5%)	件数 74	例数	件数	例数 7 (26.9%)	件数 11
血液及びリンパ系障害	1 (3.4%)	1				
リンパ節症	1 (3.4%)	1				
先天性、家族性及び遺伝障害					1 (3.8%)	1
停留精巣					1 (3.8%)	1
胃腸障害	3 (10.3%)	4				
消化不良	2 (6.9%)	2				
胃炎	1 (3.4%)	1				
悪心	1 (3.4%)	1				
全身障害及び投与局所様態	6 (20.7%)	7			2 (7.7%)	4
疲労	4 (13.8%)	4				
注射部位挫傷	1 (3.4%)	1			1 (3.8%)	1
注射部位紅斑					1 (3.8%)	1
注射部位疼痛	2 (6.9%)	2			1 (3.8%)	1
注射部位そう痒感					1 (3.8%)	1
臨床検査	2 (6.9%)	2				
血中ビリルビン増加	1 (3.4%)	1				
肝機能検査異常	1 (3.4%)	1				
筋骨格系及び結合組織障害	2 (6.9%)	3				
鼠径部痛	1 (3.4%)	1				
筋痙縮	1 (3.4%)	2				
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (3.4%)	1				
良性下垂体腫瘍	1 (3.4%)	1				
神経系障害	2 (6.9%)	2				
浮動性めまい	1 (3.4%)	1				
傾眠	1 (3.4%)	1				
精神障害	4 (13.8%)	4				
攻撃性	1 (3.4%)	1				
不眠症	1 (3.4%)	1				
リビドー減退	2 (6.9%)	2				
生殖系及び乳房障害	7 (24.1%)	10			3 (11.5%)	4
乳房腫瘍	1 (3.4%)	1				
乳房圧痛	3 (10.3%)	4				
女性化乳房	3 (10.3%)	3				
精巣痛	1 (3.4%)	2				
精索静脈瘤					3 (11.5%)	4
皮膚及び皮下組織障害	18 (62.1%)	40			2 (7.7%)	2
ざ瘡	15 (51.7%)	34			2 (7.7%)	2
脱毛症	1 (3.4%)	1				
発疹	1 (3.4%)	1				
脂漏	3 (10.3%)	3				
多汗	1 (3.4%)	1				

再審査終了時：使用成績調査

調査症例数	416
副作用等の発現症例数	27
副作用等の発現件数	36
副作用等の発現症例率 (%)	6.5

副作用等の種類	発現症例 (件数) 率 (%)
感染症及び寄生虫症	1 (0.2)
* 精巣炎	1 (0.2)
代謝及び栄養障害	1 (0.2)
* 高カロチン血症	1 (0.2)
神経系障害	5 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.2)
* 味覚異常	2 (0.5)
* 頭痛	1 (0.2)
* 感覚鈍麻	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (0.5)
* 喘息	1 (0.2)
* 呼吸困難	1 (0.2)
* 口腔咽頭不快感	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害	5 (1.2)
ざ瘡	1 (0.2)
貨幣状湿疹	1 (0.2)
発疹	2 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (0.7)
* 関節滲出液	1 (0.2)
筋痙縮	1 (0.2)
* 横紋筋融解症	1 (0.2)
妊娠、産褥及び周産期の状態	1 (0.2)
* 早産	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害	5 (1.2)
乳房痛	2 (0.5)
女性化乳房	2 (0.5)
* 生殖器痛	1 (0.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	7 (1.7)
* 胸部不快感	1 (0.2)
注射部位紅斑	1 (0.2)
注射部位そう痒感	1 (0.2)
倦怠感	3 (0.7)
* 限局性浮腫	1 (0.2)
臨床検査	3 (0.7)
* 血中コレステロール増加	1 (0.2)
* 血中テストステロン増加	1 (0.2)
* 血中トリグリセリド増加	1 (0.2)
体重増加	1 (0.2)

* 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
副作用は「ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 18.1」に基づき分類した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<ゴナールエフ®皮下注用 75/150>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与経路

本剤は皮下注射でのみ投与すること。

14.2.2 投与部位

上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短期間に繰り返して同一部位に注射しないこと。

<解説>

企業中核安全性情報の適用上の注意及び類薬の記載を基に設定した。

<ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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、適用上の注意等を確認すること。

14.1.2 投与経路

本剤は皮下注射でのみ投与すること。

14.1.3 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。

14.1.4 本剤を複数の患者に使用しないこと。

<解説>

14.1.1 本剤の海外の添付文書等の適用上の注意及び類薬の適用上の注意の記載を基に設定した。

14.1.4 本剤は、複数回投与が可能な製剤であることから、使用時に血流がカートリッジ内に逆流した場合、感染症の原因となる可能性があるため、複数の患者に使用しないよう注意喚起を行った。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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^{22),23)}。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^{24),25)}。

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意記載を基に設定した。

卵胞発育刺激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^{22),23)}。しかし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^{24),25)}。

15.1.2 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²⁶⁾⁻²⁹⁾。

<解説>

企業中核安全性情報の使用上の注意記載を基に設定した。

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て、わずかに高いとの報告がある²⁶⁾⁻²⁹⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	使用動物	投与経路	投与量 (IU/kg)	試験結果
一般症状及び行動 (Irwin 法)	雄性マウス：10	単回皮下	5、50、500	影響なし
体温	雄性ラット：8	単回皮下	5、50、500	影響なし
自発運動量	雄性マウス：20	単回皮下	5、50、500	影響なし
ペントバルビタール誘発 睡眠時間	雄性マウス：10	単回皮下	5、50、500	影響なし
抗痙攣作用 (ペンテトラゾール又は 最大電撃痙攣)	雄性マウス：10	単回皮下	5、50、500	影響なし
鎮痛作用 (Hot plate 法又は酢酸 writhing 法)	雄性マウス：10	単回皮下	5、50、500	影響なし
モルモット摘出回腸 (アセチルコリン、5-HT 及び ニコチン)	モルモット (5 標本)	<i>in vitro</i>	0.01、0.05、0.5 (IU/mL)	影響なし
胃腸管内輸送能 (炭末輸送)	雄性マウス：10	単回皮下	5、50、500	影響なし
生体位子宮運動	雌性ラット：5	単回 静脈内	5、50、500	影響なし
血圧、心拍数、心電図及び呼吸	雌雄ラット：4	単回 静脈内	60、120、240r-hFSH 又は u-hFSH	影響なし
呼吸、血圧、心拍数、 大腿動脈血流量及び心電図	雄性イヌ：3	単回 静脈内	5、50、500	影響なし
水及び電解質代謝	雄性ラット：6	単回皮下	5、50、500	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量 (IU/kg)

投与経路	ラット ³⁰⁾	イヌ	サル ³¹⁾
静脈内	>4,000	>2,000	>4,000
皮下	>4,000	—	>4,000
筋肉内	>4,000	—	>4,000
経口	>10,000	—	—

いずれの動物種においても死亡は認められなかった。ラット及びイヌでは投与に関連した明らかな所見はみられなかった。雌性サルにおいて静脈内投与時に卵巣の出血性卵胞を伴う大型化及び子宮内膜

の肥大がみられた。

筋肉内及び皮下投与した雌性サルでは、子宮内腔出血がみられた。すべての雌性サルで卵胞嚢胞及び黄体萎縮が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

動物	投与期間	投与経路	投与量 (IU/kg/日)	無毒性量 (IU/kg/日)
ラット	4週間 ³²⁾	皮下	10、30、100	100 (雌雄)
	4週間 ³²⁾	皮下	300、1,000	1,000 (雌雄)
	13週間 ³³⁾	皮下	10、100、1,000	1,000 (雌雄)
	52週間	皮下	10、100、1,000	1,000 (雄のみ)
イヌ	4週間	静脈内	20、100	20 (雌)、100 (雄)
サル	4週間 ³⁴⁾	筋肉内	10、30、100	100 (雌雄)
	4週間 ³⁴⁾	筋肉内	300、1,000	1,000 (雌雄)
	13週間 ³⁵⁾	筋肉内	10、100、1,000	1,000 (雌雄)
	52週間	筋肉内	10、100、1,000	1,000 (雄のみ)

1) ラット

主に認められた所見はFSHの薬理作用に起因したものであり、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

4週間及び13週間皮下投与試験の1,000IU/kg/日投与群において、黄体及び子宮の萎縮がみられた。雄性ラットを用いた52週間皮下投与試験の100及び1,000IU/kg/日投与群では、精巣の小型化及び絶対重量の減少が認められた。

ラットでは高頻度で抗FSH抗体が検出されたことから、これらの所見は抗FSH抗体によるFSHの除去が関与していると考えられた。また、高用量のFSH投与によるFSH受容体の脱感作、インヒビリン産生増加も起因する可能性が考えられた。

2) イヌ

臨床徴候、体重、心電図などの臨床検査に関連した変化は認められなかった。

雌で濾胞状卵巣嚢胞の発生に関連すると考えられる投与量に応じた卵巣及び子宮重量の増加が認められた。精巣には影響は認められなかった。100IU/kg/日投与群の雌1匹で肝臓に軽度の急性小葉中心性炎症が認められた。抗FSH抗体は認められなかった。

3) サル

主に認められた所見はFSHの薬理作用に起因したものであり、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

4週間筋肉内投与試験の結果、雌のみに可逆性の下垂体前葉の肥大が認められた。精巣及び卵巣における他の顕著な所見としては、精巣重量の増加及び卵胞嚢胞の増加に関連した卵巣重量の増加、並びに子宮重量の増加も認められた。子宮では子宮筋層の肥大が散見され、投与群の雌の乳腺には腺房増生が認められた。軽度の免疫反応を示唆する投与部位の血管周囲への単球の集簇が認められた。各投与群の大部分の動物で抗体が検出されたが、FSHはすべての動物で検出され、用量相関性の傾向を示した。したがって、サルでは抗体は産生されるものの、循環中のFSHは完全に除去されないと考えられた。

13週間筋肉内投与試験においても、精巣の大型化、精巣重量の増加が認められた。雌では、卵巣重量が増加し、これに伴い卵胞嚢胞数の増加及び黄体萎縮が認められた。さらに、投与群の雌では子宮重量が対照群を上回り、また、乳腺腺房増生の発現頻度が対照群に比べ高かった。

52 週間筋肉内投与試験においても、精巣の大型化及び精巣重量の増加が認められ、これらの変化に伴い精細管拡張が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験³⁶⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び雌雄マウスを用いた小核試験を実施したが、変異原性は検出できなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験

40 及び 320IU/kg/日投与群の雌において不規則性周期発生率の増加が認められ、受胎率は低下が認められた。さらに、黄体数、着床前死亡率、早期胚吸収及び着床後死亡率の増加、並びに生存胎児数及び胎児平均体重の減少が認められた。320IU/kg/日投与群の雄では精巣重量の低値がみられたが、精巣に病理組織学的な変化は認められなかった。胎児に投与に関連した奇形は認められなかった。

2) ラット及びウサギの胎児器官形成期投与試験

ラットの試験では、40 及び 320IU/kg/日投与の帝王切開群において、黄体数及び着床前死亡率の増加が認められ、320IU/kg/日投与群では早期胚吸収及び着床後死亡率の増加、胎児平均体重の低値が認められた。40 及び 320IU/kg/日投与の自然分娩群では、着床後死亡率の増加、難産及び死産が認められ、死産児数及び着床後死亡率の増加が認められた。320IU/kg/日投与群では出生後生存率も低かった。出生児の発育・分化、行動機能検査及び生殖能力試験では異常は認められなかった。

ウサギの試験では、40 及び 320IU/kg/日投与群において、出血性卵胞の発生率の増加がみられ、全例で 100%早期胚吸収が認められた。5IU/kg/日投与群においても、100%早期胚吸収が 16 匹中 14 匹でみられた。残りの 2 匹に生存胎児が認められ、生存胎児に異常は認められなかった。

いずれの動物種においても催奇形性は認められなかった。

3) ラットの周産期及び授乳期投与試験

320IU/kg/日投与群では、妊娠期間の延長及び難産が認められた。また、この群では着床後死亡率及び死産児数が高値を示し、出生率は低値を示した。出生児の発育・分化、行動機能検査及び生殖能力試験では異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

生物活性充填剤を用いて 600IU/mL の投与液をウサギに単回皮下及び筋肉内投与し、局所刺激性を検討した結果、筋肉内投与 24 時間後にのみ一過性で中等度の所見がみられたことを除き、局所刺激作用は認められなかった。

質量充填剤を用いて 450IU/mL の投与液をウサギに単回皮下及び筋肉内投与し、局所刺激性を検討したが、局所刺激作用は検出できなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験³⁷⁾

r-hFSH の抗原性について、能動感作モルモットにおける全身性アナフィラキシーショック (ASA) 誘発反応及びマウス血清を用いたラット受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 誘発反応を実施し、尿由来ヒト FSH (u-hFSH) 及びヒト閉経期尿ゴナドトロピン (hMG) と比較検討した。

その結果、モルモット ASA 試験では r-hFSH によるアナフィラキシー症状は u-hFSH 及び hMG よりも軽度であり、ラット PCA 試験では r-hFSH 感作群は陰性であったが、u-hFSH 及び hMG は陽性を示した。以上のように、r-hFSH は動物に対して抗原性を有するものの、その程度は u-hFSH 及び hMG よりも明らかに弱かった。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゴナールエフ®皮下注用 75/150、ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え） 該当しない

2. 有効期間

有効期間

ゴナールエフ®皮下注用 75/150 : 3 年

ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900 : 2 年

3. 包装状態での貯法

貯法

ゴナールエフ®皮下注用 75/150 : 室温

ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900 : 2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

<ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900>

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤を患者に処方した後は2～8℃で遮光して保管するか、あるいは2年間の使用期限の内3ヵ月以内であれば25℃以下で遮光して保管することも可能である。

20.2 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。

20.3 凍結しないこと。

20.4 液の変色や濁りが見られた場合は使用しないこと。

20.5 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。

「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：取扱説明書（ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900）

（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：下垂体性性腺刺激ホルモン、フォリトロピン ベータ

7. 国際誕生年月日

1995年10月20日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゴナールエフ® 皮下注用 75	2006年1月23日	21800AMY10002000	2006年4月28日	2006年5月11日
ゴナールエフ® 皮下注用 150		21800AMY10003000		
ゴナールエフ® 皮下注ペン 150	2023年7月28日	30500AMX00169000	2023年12月8日	2023年12月15日
ゴナールエフ® 皮下注ペン 300	2008年10月22日	22000AMX02408000	2010年9月24日	2010年12月21日
ゴナールエフ® 皮下注ペン 450		22000AMX02409000	2009年3月23日	2009年4月8日
ゴナールエフ® 皮下注ペン 900		22000AMX02410000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ゴナールエフ®皮下注用 75、ゴナールエフ®皮下注ペン：2009年7月7日

ゴナールエフ®皮下注用 150：2011年5月20日

効能又は効果 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

用法及び用量 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整し、主席卵胞の十分な発育が確定された後、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。

ゴナールエフ®皮下注用、ゴナールエフ®皮下注ペン：2019年2月21日

効能又は効果 生殖補助医療における調節卵巣刺激

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 変更後

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。

変更前

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。hCG 製剤の投与により、血中テストステロン値が正常範囲内にあること及び無精子であることを確認した後に、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。（下線部削除）

ゴナールエフ[®]皮下注用、ゴナールエフ[®]皮下注ペン：2022 年 3 月 18 日

用法及び用量 変更後

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。

変更前

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。（下線部削除）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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
2017 年 3 月 30 日：

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

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

2018 年 3 月 29 日：

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハマでのいずれにも該当しないとの再審査結果が通知された。

11. 再審査期間

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：

10 年（2006 年 1 月 23 日～2016 年 1 月 22 日）（希少疾病用医薬品）（終了）

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：

5 年 10 月（2009 年 7 月 7 日～2015 年 5 月 6 日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゴナールエフ® 皮下注用 75	2413404D1025	2413404D1025	1171945010101	620003472
ゴナールエフ® 皮下注用 150	2413404D2021	2413404D2021	1171952010101	620003473
ゴナールエフ® 皮下注ペン 150	2413404G4020	2413404G4020	1992670010101	629926701
ゴナールエフ® 皮下注ペン 300	2413404G3024	2413404G3024	1201727010101	622017201
ゴナールエフ® 皮下注ペン 450	2413404G1021	2413404G1021	1189841010101	620009107
ゴナールエフ® 皮下注ペン 900	2413404G2028	2413404G2028	1189858010101	620009108

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) Taketani Y, et al. : *Reprod Med Biol*. 2009 Dec 23 ; 9 (2) : 91-7. (PMID: 29662426)
- 2) Taketani Y, et al. : *Reprod Med Biol*. 2010 Feb 23 ; 9 (2) : 99-106. (PMID: 29699333)
- 3) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 : 海外第Ⅲ相臨床試験 (21884試験)
- 4) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 : 海外第Ⅲ相臨床試験 (20557試験)
- 5) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 : 海外第Ⅳ相臨床試験 (28613試験)
- 6) 岡田弘ほか : *ホルモンと臨床*. 2006 ; 54 (8) : 725-732.
- 7) Bouloux P, et al. : *Fertil Steril*. 2002 Feb ; 77 (2) : 270-3. (PMID: 11821082)
- 8) Liu P.Y, et al. : *Hum Reprod*. 1999 Jun ; 14 (6) : 1540-5. (PMID: 10357972)
- 9) Warne D.W, et al. : *Fertil Steril*. 2009 Aug ; 92 (2) : 594-604. (PMID: 18930225)
- 10) Bergh C, et al. : *Eur J Endocrinol*. 1997 Jun ; 136 (6) : 617-23. (PMID: 9225725)
- 11) Zelinski-Wooten M.B, et al. : *Hum Reprod*. 1995 Jul ; 10 (7) : 1658-66. (PMID: 8582957)
- 12) Hikim A.P, et al. : *Endocrinology*. 1995 Jan ; 136 (1) : 253-61. (PMID: 7828538)
- 13) McLachlan R.I, et al. : *Endocrinology*. 1995 Sep ; 136 (9) : 4035-43. (PMID: 7649112)
- 14) Meachem S.J, et al. : *Biol Reprod*. 1996 Jan ; 54 (1) : 36-44. (PMID: 8837998)
- 15) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 :
健康成人女性における薬物動態 (単回) (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 :
健康成人女性における薬物動態 (反復) (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.3)
- 17) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 :
健康成人男性における薬物動態 (単回) (2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 18) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 :
生物学的同等性試験 (2008年10月22日承認、CTD2.7.1.2)
- 19) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 :
健康成人男性における薬物動態 (反復) (2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) Bussi R, et al. : *薬理と治療*. 1995 ; 23 (8) : 1953-1977.
- 21) メルクバイオフーマ株式会社 社内資料 :
乳汁中への分泌 (ラット) (2009年7月7日承認、CTD2.6.4.5)
- 22) Parazzini F, et al. : *Gynecol Oncol*. 1998 Mar ; 68 (3) : 226-8. (PMID: 9570970)
- 23) Burkman R.T, et al. : *Fertil Steril*. 2003 Apr ; 79 (4) : 844-51. (PMID: 12749419)
- 24) Jensen A, et al. : *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Jul ; 16 (7) : 1400-7. (PMID: 17585058)
- 25) Rupinder K.R, et al. : *Med J Malaysia*. 2006 Mar ; 61 (1) : 132-7. (PMID: 16708754)
- 26) Hansen M, et al. : *N Engl J Med*. 2002 Mar 7 ; 346 (10) : 725-30. (PMID: 11882727)
- 27) Bonduelle M, et al. : *Hum Reprod*. 2002 Mar ; 17 (3) : 671-94. (PMID: 11870121)
- 28) Peschka B, et al. : *Hum Reprod*. 1999 Sep ; 14 (9) : 2257-63. (PMID: 10469691)
- 29) Merlob P, et al. : *Eur J Med Genet*. 2005 Jan-Mar ; 48 (1) : 5-11. (PMID: 15953400)
- 30) Renoldi A, et al. : *薬理と治療*. 1995 ; 23 (8) : 1853-60.
- 31) Biffoni M, et al. : *Arzneimittelforschung*. 1994 Sep ; 44 (9) : 1096-102. (PMID: 7986251)
- 32) Oberto G, et al. : *薬理と治療*. 1995 ; 23 (8) : 1861-87.
- 33) Oberto G, et al. : *薬理と治療*. 1995 ; 23 (8) : 1913-29.
- 34) Renoldi A, et al. : *薬理と治療*. 1995 ; 23 (8) : 1889-1911.

- 35) Orlando L, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1931-51.
- 36) Fassio F, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1979-86.
- 37) 鈴木正敏ら : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1987-93.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、まず 1995 年に EU 諸国で最初に承認され、2017 年時点で、世界 118 カ国で承認されており、男性不妊症は 80 カ国以上で、女性不妊症は 100 カ国以上で承認されている。

海外における承認状況（2022 年 4 月現在）

国名	米国		
会社名	EMD Serono		
販売名	Gonal-f	Gonal-f RFF	Gonal-f RFF Redi-ject
剤形 含量	450 IU/vial 1050 IU/vial	75 IU/vial	300 IU 450 IU 900 IU
承認年	1997 年	2004 年	2004 年
効能又は 効果	<ul style="list-style-type: none"> 希発排卵女性における排卵誘発 生殖補助医療における調節卵巣刺激 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（男性） 	<ul style="list-style-type: none"> 希発排卵女性における排卵誘発 生殖補助医療における調節卵巣刺激 	<ul style="list-style-type: none"> 希発排卵女性における排卵誘発 生殖補助医療における調節卵巣刺激
用法及び 用量	<ul style="list-style-type: none"> 希発排卵の不妊患者 治療期間中の本剤投与量は各患者の反応に応じて 1 日あたり 300IU までとする。十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。第 1 サイクルの初回投与量は 1 日あたり本剤 75IU を皮下投与する。14 日後には 37.5IU の増量を考慮してもよい。第 2 サイクル以降の初回量は前サイクルでの反応に基づいて患者ごとに調整する。本剤最終投与の翌日に、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。 生殖補助医療 月経周期 2 日目又は 3 日目に 1 日あたり 150IU から 1 日 1 回皮下投与する。内因性ゴナドトロピン濃度が低下している患者では、本剤を 1 日あたり 225IU で開始する。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。十分な卵胞の発育が明らかになったら、hCG 製剤を投与する。 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症 hCG 製剤と併用投与する。本剤の推奨投与量は、1 回 150IU を 1 週 3 回皮下投与である。無精子症が持続する場合、本剤の用量を 1 回に最大 300IU、1 週 3 回を限度として増量してもよい。十分な精子形成を得るために、本剤を 18 ヶ月間投与する場合がある。 	<ul style="list-style-type: none"> 希発排卵の不妊患者 治療期間中の本剤投与量は各患者の反応に応じて 1 日あたり 300IU までとする。十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。第 1 サイクルの初回投与量は 1 日あたり本剤 75IU を皮下投与する。14 日後には 37.5IU の増量を考慮してもよい。第 2 サイクル以降の初回量は前サイクルでの反応に基づいて患者ごとに調整する。本剤最終投与後に、hCG 製剤を投与し排卵を誘起する。 生殖補助医療 月経周期 2 日目又は 3 日目に 1 日あたり 150IU から 1 日 1 回皮下投与する。内因性ゴナドトロピン濃度が低下している患者では、本剤を 1 日あたり 225IU で開始する。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。十分な卵胞の発育が明らかになったら、hCG 製剤を投与する。 	

国名	英国	
会社名	Merck Serono	
販売名	Gonal-f	Gonal-f pen
剤形 含量	75 IU/vial 450 IU/vial 1050 IU/vial	300 IU 450 IU 900 IU
承認年	1995年	1995年
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・無排卵女性における排卵誘発 ・生殖補助医療における調節卵巣刺激 ・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（女性） ・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（男性） 	
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・無排卵症（PCODを含む）の女性 通常 75～150IU/日から開始し、必要に応じて7日、望ましくは14日の間隔で、37.5又は75IUずつ増量する。本剤の最大1日投与量は225IUを超えない。4週間投与しても反応が不十分な場合、同月経周期の治療は中止し、より高い初回量で治療を再開する。 良好な反応が得られた場合、本剤の最終投与24～48時間後にhCGを1回投与する。 ・体外受精などの生殖補助医療の前に複数卵胞発育のための卵巣刺激を受けている女性 月経周期の2日目又は3日目に1日1回150～225IU投与から開始し、卵胞が十分発育するまで継続する。用量は患者の反応に応じて調節し、通常450IU/日以下とする。本剤の最終注入後24～48時間にhCGを1回投与する。 ・重度のLH欠乏及びFSH欠乏による無排卵症の女性 本剤は1日1回ルトロピンアルファと同時に注入する。推奨投与方法ではルトロピンアルファ75IU/日と本剤75～150IU/日で開始する。本剤の用量の増量が必要な場合は、7日～14日間隔で37.5～75IUずつ増量する。良好な反応が得られた場合、本剤とルトロピンアルファの最終注入後24～48時間にhCGを1回投与すること。 ・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（男性） hCG製剤と併用投与する。1回150IUを週3回、少なくとも4ヵ月間皮下投与する。効果が得られない場合、併用療法を継続する。現在までの臨床経験によると、精子形成を得るために、本剤を18ヵ月間投与する場合がある。 	

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 用法及び用量

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

調節卵巣刺激には、ホルトリロピン 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。

〈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〉

排卵誘発には、ホルトリロピン 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。

〈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〉

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国のSPC及びオーストラリアの分類とは異なる。

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。

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²⁰⁾。[2.9 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている²¹⁾。[2.9 参照]

米国の添付文書（Gonal-f RFF Redi-ject：2020年2月改訂）

8.1 Pregnancy

Teratogenic effects

[see Contraindications (4)].

Animal Data

Embryofetal development studies with recombinant human FSH in rats, where dosing occurred during organogenesis, showed a dose dependent increase in difficult and prolonged parturition in dams, and dose dependent increases in resorptions, pre- and post-implantation losses, and stillborn pups at doses representing 5 and 41 times the lowest clinical dose of 75 IU based on body surface area. Pre-/post-natal development studies with recombinant human FSH in rats, where dosing occurred from mid-gestation through lactation, showed difficult and prolonged parturition in all dams dosed at 41 times the lowest clinical dose of 75 IU based on body surface area, along with maternal death and stillborn pups associated with the difficult and prolonged parturition. This toxicity was not observed in dams and offspring dosed at a level 5 times the lowest clinical dose of 75 IU based on body surface area.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in the nursing infant from Gonal-f® RFF Redi-ject®, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

米国の添付文書 (Gonal-f RFF : 2020 年 12 月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

GONAL-F RFF is not indicated in pregnant women.

The incidence of congenital malformations after some Assisted Reproductive Technology [(ART), specifically in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI)], may be slightly higher than that after spontaneous conception. This slightly higher incidence is thought to be related to differences in parental characteristics (e.g., maternal age, maternal and paternal genetic background, sperm characteristics) and to a higher incidence of multi-fetal gestations after IVF or ICSI. There is no human data that the use of gonadotropins (including GONAL-F RFF), alone or as part of IVF or ICSI cycles, increases the risk of congenital malformations.

The risk of spontaneous abortion (miscarriage) is increased in women who have used gonadotropins products (including GONAL-F RFF) to achieve pregnancy.

In animal studies, the continuous administration of recombinant human FSH during pregnancy resulted in a decrease in the number of viable fetuses and difficult and prolonged delivery. No teratogenic effect has been observed.

In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

Data on a limited number of GONAL-F RFF- or GONAL-F-exposed pregnancies indicate no adverse reactions of gonadotropins on pregnancy, embryonal or fetal development, parturition or postnatal development following controlled ovarian stimulation.

Animal Data

Embryofetal development studies with recombinant human FSH in rats, where dosing occurred during organogenesis, showed a dose dependent increase in difficult and prolonged parturition in dams, and dose dependent increases in resorptions, pre- and post-implantation losses, and stillborn pups at doses representing 5 and 41 times the lowest clinical dose of 75 International Units based on body surface area. Pre-/post-natal development studies with recombinant human FSH in rats, where dosing occurred from mid-gestation through lactation, showed difficult and prolonged parturition in all dams dosed at 41 times the lowest clinical dose of 75 International Units based on body surface area, along with maternal death and stillborn pups associated with the difficult and prolonged parturition. This toxicity was

not observed in dams and offspring dosed at a level 5 times the lowest clinical dose of 75 International Units based on body surface area.

8.2 Lactation

There are no data on the presence of GONAL-F RFF in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because the secretion of prolactin during lactation can result in inadequate response to ovarian stimulation, advise women not to breast feed during treatment with GONAL F RFF.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Because GONAL-F RFF is not indicated in pregnant women, verify a negative pregnancy test before administering GONAL-F RFF to a woman [*see Dosage and Administration (2.3, 2.4)*].

米国の添付文書 (Gonal-f : 2020 年 12 月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

GONAL-F is not indicated in pregnant women

The incidence of congenital malformations after some Assisted Reproductive Technology, specifically in vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI)], may be slightly higher than that after spontaneous conception. This slightly higher incidence is thought to be related to differences in parental characteristics (e.g., maternal age, maternal and paternal genetic background, sperm characteristics) and to a higher incidence of multi-fetal gestations after IVF or ICSI. There is no human data that the use of gonadotropins (including GONAL-F alone or as part of IVF or ICSI cycles, increases the risk of congenital malformations.

The risk of spontaneous abortion (miscarriage) is increased in women who have used gonadotropins products (including GONAL-F) to achieve pregnancy.

In animal studies, the continuous administration of recombinant human FSH during pregnancy resulted in a decrease in the number of viable fetuses and difficult and prolonged delivery. No teratogenic effect has been observed.

In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

Data on a limited number of exposed pregnancies indicate no adverse reactions of gonadotropins on pregnancy, embryonal or fetal development, parturition or postnatal development following controlled ovarian stimulation.

Animal Data

Embryofetal development studies with recombinant human FSH in rats, where dosing occurred during organogenesis, showed a dose dependent increase in difficult and prolonged parturition in dams, and dose dependent increases in resorptions, pre- and post-implantation losses,

and stillborn pups at doses representing 5 and 41 times the lowest clinical dose of 75 International Units based on body surface area. Pre-/post-natal development studies with recombinant human FSH in rats, where dosing occurred from mid-gestation through lactation, showed difficult and prolonged parturition in all dams dosed at 41 times the lowest clinical dose of 75 International Units based on body surface area, along with maternal death and stillborn pups associated with the difficult and prolonged parturition. This toxicity was not observed in dams and offspring dosed at a level 5 times the lowest clinical dose of 75 International Units based on body surface area.

8.2 Lactation

There are no data on the presence of GONAL-F in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because the secretion of prolactin during lactation can result in inadequate response to ovarian stimulation, advise women not to breast feed during treatment with GONAL F.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Because GONAL-F is not indicated in pregnant women, verify a negative pregnancy test before administering GONAL-F to a woman [*see Dosage and Administration (2.3, 2.4)*].

英国のSPC (Gonal-f : 2020年2月改訂、Gonal-f pen : 2020年2月改訂)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is no indication for use of GONAL-f during pregnancy. Data on a limited number of exposed pregnancies (less than 300 pregnancy outcomes) indicate no malformative or fetoneonatal toxicity of follitropin alfa. No teratogenic effect has been observed in animal studies. In case of exposure during pregnancy, clinical data are not sufficient to exclude a teratogenic effect of GONAL-f.

Breast-feeding

GONAL-f is not indicated during breast-feeding.

Fertility

GONAL-f is indicated for use in infertility.

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2021年4月)
---	----------------

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (Gonal-f : 2020 年 12 月 Gonal-f RFF : 2020 年 12 月 Gonal-f RFF Redi-ject : 2020 年 2 月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (Gonal-f : 2020 年 2 月、 Gonal-f pen : 2020 年 2 月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of GONAL-f in the paediatric population.

XIII：備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・患者向け資材

<ゴナールエフ®皮下注 75/150>

ゴナールエフ®皮下注 75/150 を使用されている方へ

<ゴナールエフ®皮下注ペン 150/300/450/900>

取扱説明書（在宅自己注射説明書）

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症（MHH）ブックレット

ゴナールエフ®皮下注用/皮下注ペンを使用されている方へ

[<https://hcp.merckgroup.com/jp-ja/fertility/resources.html>] 参照

医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）
<https://www.phindmi.com/FAQ/>



医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー
メディカル・インフォメーション TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）

2023年12月改訂
IF-GON-202312