

|   |           |   |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名     | ゴナールエフ皮下注用 75、同 150   |
| 2 | 一 般 名     | ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)  |
| 3 | 申 請 者 名   | セローノ・ジャパン株式会社   |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 1バイアル中、ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) を 6 µg 又は 12 µg 含有する凍結乾燥注射用製剤   |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | 本剤は hCG (胎盤性性腺刺激ホルモン) 製剤と併用投与する。<br>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 150 IU 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 300 IU、1週3回を限度として適宜増量する。 |
| 6 | 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   |
| 7 | 備 考       | 輸入先国名：スイス<br>製造業者名：Laboratories Serono S.A. (セローノ・ラボラトリーズ社)<br>本剤は、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤である。   |

**別紙**  
**添付文書（案）**

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

生物由来製品  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>注</sup>**ゴナールエフ<sup>TM</sup>皮下注用 75**  
**ゴナールエフ<sup>TM</sup>皮下注用 150****GONALEF<sup>®</sup> 75**  
**GONALEF<sup>®</sup> 150**

貯 法：室温、遮光保存

使用期限：3年（外箱等に表示）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

|      | 75 国際単位  | 150 国際単位 |
|------|----------|----------|
| 承認番号 |          |          |
| 薬価収載 | 200X年 X月 |          |
| 販売開始 | 200X年 X月 |          |

**【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
4. 生殖管及び付属器の性ホルモン依存性腫瘍がある患者 [症状を悪化させることがある。]
5. 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。]

**【組成・性状】**

| 有効成分                 | 成分名                   | 含 量      |           |
|----------------------|-----------------------|----------|-----------|
|                      |                       | 75 IU 製剤 | 150 IU 製剤 |
|                      | ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）   | 6 µg     | 12 µg     |
| 添 加 物                | 精製白糖                  | 30 mg    |           |
|                      | ポリソルベート 20            | 0.05 mg  |           |
|                      | L-メチオニン               | 0.1 mg   |           |
|                      | リン酸ナトリウム塩             | 1.56 mg  |           |
|                      | リン酸                   | 適量       |           |
|                      | 水酸化ナトリウム              | 適量       |           |
| 剤型・性状                | 注射剤<br>白色の凍結乾燥した塊又は粉末 |          |           |
| pH                   | 6.5～7.5               |          |           |
| 浸透圧比<br>（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 1 mL           |          |           |

本剤は製造工程中でチャイニーズハムスター卵巣細胞、トリプシン（ブタ膵臓由来）、ウシ胎児血清、変性コラーゲン（ブタ由来）、マウスモノクローナル抗体を使用している。

## 【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

## 【用法及び用量】

本剤は hCG（胎盤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 150 IU 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 300 IU、1 週 3 回を限度として適宜増量する。

（用法・用量に関する使用上の注意）

低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者を対象に精子形成誘導を目的とした国内臨床試験では、3～6 ヶ月間 hCG 製剤を皮下投与し、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 製剤との皮下投与による併用治療を 6～18 ヶ月行った。（臨床成績参照）

## 【使用上の注意】

### 1. 重要な基本的注意

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) 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なうこと。

- (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) 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。

4) 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。

5) 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。

6) 本剤はワーキングセルバンク構築時にカナダ産ウシ胎児血清を使用している。当該ウシ胎児血清は、カナダでの最初の狂牛病の発生が確認される以前に製造されたものであり、屠殺前後で家畜検疫され、カナダ政府の食肉検査法で認められた方法で処理されたウシの胎児に由来することがカナダ農務省によって確認されている。本剤の投与により伝染性海綿状脳症 (TSE) がヒトに伝播したとの報告はない。よって、本剤による TSE 伝播リスクは極めて低いと考えられるが、理論的リスクは完全には否定できないことから、その旨の患者への説明を考慮すること。

## 2. 相互作用

他の薬物との相互作用は報告されていない。

## 3. 副作用

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。

(承認時)

### 1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応 (頻度不明<sup>注 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 (0.01%未満<sup>注 2)</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）。

| 器官分類             | 5%以上        | 5%未満                   |
|------------------|-------------|------------------------|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物 |             | 良性下垂体腫瘍                |
| 血液およびリンパ系障害      |             | リンパ節症                  |
| 精神障害             | リビドー減退      | 不眠症、攻撃性                |
| 神経系障害            |             | 浮動性めまい、傾眠              |
| 胃腸障害             | 消化不良        | 胃炎、悪心                  |
| 筋骨格系および結合組織障害    |             | 腓脛部痛、筋痙縮               |
| 皮膚および皮下組織障害      | ざ瘡、脂漏       | 脱毛症、発疹、多汗              |
| 生殖系および乳房障害       | 女性化乳房、乳房圧痛、 | 乳房腫瘍、精巣痛、精索静脈瘤         |
| 先天性、家族性および遺伝性障害  |             | 停留精巣                   |
| 全身障害および投与局所様態    | 疲労、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 |
| 臨床検査             |             | 血中ビリルビン増加、肝機能検査異常      |

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。

注 2) 企業中核安全性情報（CSI）において、頻度<1/10000 との記載がある。

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、慎重に投与すること。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、男性患者を対象とするため、妊婦、授乳婦に対する投与は想定されていないが、妊婦、授乳婦への投与の安全性については次の知見がある。

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>2)</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アンプルは、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。

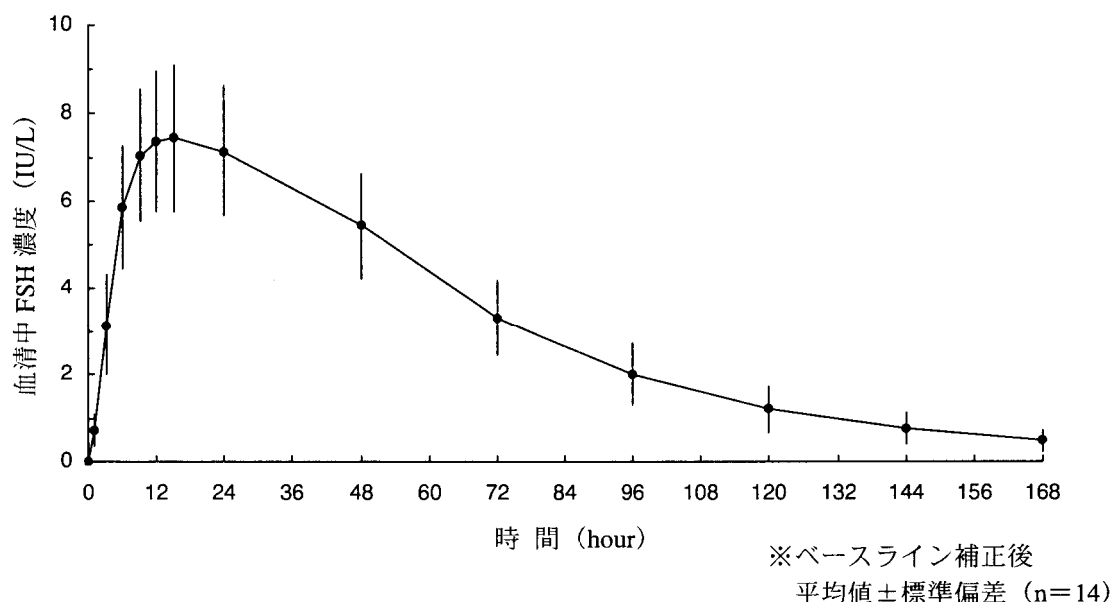
3) 投与部位：上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短期間に繰り返し同一部位に注射しないこと。

### 【薬物動態】<sup>3)~4)</sup>

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 300 IU（150 IU 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) |
|-------------------|----------------|---------------|
| $7.8 \pm 1.7$     | $34.2 \pm 6.8$ | $538 \pm 119$ |

(平均値±標準偏差)



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、本剤 300 IU 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 5.3~12.1 IU/L、最終投与後では 11.0~17.8 IU/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】

#### 1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）<sup>5)</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 カ月間 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 カ月行った。本剤と hCG 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。

## 2. 海外臨床試験 (第Ⅲ相) [参考] <sup>6) ~8)</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%<br>(12/26 例) | 62.5%<br>(5/8 例) | 79.3%<br>(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>9)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤 10 IU 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>10)</sup>

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤 30 IU 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。

### 【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 ( $\text{C}_{975}\text{H}_{1515}\text{N}_{267}\text{O}_{305}\text{S}_{26}$ ; 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。

### 【承認条件】

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。



## 【包装】

### 75 IU 用製剤

10 瓶（溶解液 日局注射用水 1 mL×10 管添付）

### 150 IU 用製剤

10 瓶（溶解液 日局注射用水 1 mL×10 管添付）

## 【主要文献】

- 1) Bussi, R., et al : 薬理と治療, 23, 115 (1995)
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) Bouloux, P., et. al.: Fertil Steril, 77, 270 (2002)
- 7) Liu, P. Y., et. al.: Hum Reprod., 14, 1540 (1999)
- 8) 社内資料
- 9) Sinha Hikim, A.P. and Swerdloff, R.S : Endocrinology, 136, 253 (1995)
- 10) Zelinsli-Wooten, M.B., et al.: Hum Reprod., 10, 1658 (1995)

## 【文献請求先】

セローノ・ジャパン株式会社

〒141-0021 東京都品川区上大崎 2 丁目 13 番 17 号

## 【製造販売業者】

 **serono**

セローノ・ジャパン株式会社

〒286-0225 千葉県富里市美沢 13 番地 5

供給元：セローノ・ラボラトリーズ社（スイス）

|   |           |   |
|---|-----------|---|
| 1 | 販 売 名     | プロファシー注 5000  |
| 2 | 一 般 名     | 日局胎盤性性腺刺激ホルモン   |
| 3 | 申 請 者 名   | セローノ・ジャパン株式会社   |
| 4 | 成 分 ・ 分 量 | 日局胎盤性性腺刺激ホルモン<br>1バイアル中、日局胎盤性性腺刺激ホルモンを 5,000 単位含有する凍結乾燥注射剤  |
| 5 | 用 法 ・ 用 量 | <p>胎盤性性腺刺激ホルモンとして、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無排卵症には、通常 1 日 3,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</li> <li>・ 機能性子宮出血及び黄体機能不全症には、通常 1 日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。</li> <li>・ 妊娠初期の切迫流産及び妊娠初期に繰り返される習慣性流産には、通常 1 日 1,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</li> <li>・ 停留睾丸には、通常 1 回 300～1,000 単位、1 週 1～3 回を 4～10 週まで、又は 1 回 3,000～5,000 単位を 3 日間連続筋肉内注射する。</li> <li>・ 造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症には、通常 1 日 500～5,000 単位を週 2～3 回筋肉内注射する。</li> <li>・ 睾丸機能検査には、10,000 単位 1 回又は 3,000～5,000 単位を 3～5 日間筋肉内注射し、1～2 時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。</li> <li>・ 卵巣機能検査には、1,000～5,000 単位を単独又は FSH 製剤と併用投与して卵巣の反応性をみる。</li> <li>・ 黄体機能検査には、3,000～5,000 単位を高温期に 3～5 回、隔日に投与し、尿中ステロイド排泄量の変化をみる。</li> <li>・ <u>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は、1) 二次性徴の発現及び血中テストステロン値を正常範囲内にするため、1,000 単位を 1 週 3 回皮下注射し、血中テストステロン値が正常範囲内に達しない又は正常範囲上限を超えた場合には、1,000～5,000 単位を 1 週 2～3 回の範囲内で調整する、2) 更に、精子形成の誘導のため、本剤 1,000～5,000 単位を 1 週 2～3 回皮下注射すると共に、遺伝子組換え FSH 製剤を併用投与する。</u></li> </ul> <p>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。<br/>(下線部を追加)</p> |
| 6 | 効 能 ・ 効 果 | <p>無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症、睾丸・卵巣の機能検査、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、<u>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</u><br/>(下線部を追加)</p>  |
| 7 | 備 考       | <p>輸入先国名：スイス<br/> 製造業者名：Laboratories Serono S.A. (セローノ・ラボラトリーズ社)<br/> 本剤は、ヒト尿より抽出・精製した胎盤性性腺刺激ホルモン製剤であり、今回、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関する効能追加、及び本効能において新投与経路として皮下投与を追加申請したものである。</p>  |

**別紙**  
**添付文書（案）**

※※200X年X月改訂（第X版）

日本標準商品分類番号

872413

※2005年9月改訂（第2版、薬事法改正に伴う改訂）

2004年9月作成（第1版）

日本薬局方 注射用胎盤性性腺刺激ホルモン  
生物由来製品  
※処方せん医薬品<sup>注</sup>  
**プロファシー<sup>®</sup>注 5000**  
**Profasi<sup>®</sup> 5000**

貯法：5℃以下、遮光保存

使用期限：2年：外箱等に表示

※注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

|        |                  |
|--------|------------------|
| 承認番号   | 21600AMY00057000 |
| 薬価収載   | 2004年4月          |
| 販売開始   | 2004年9月          |
| ※※効能追加 | 200X年X月          |

**【警 告】**

下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本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. 前立腺癌又は他のアンドロゲン依存性腫瘍及びその疑いのある患者 [アンドロゲン産生を促進するので、症状の増悪あるいは顕性を促すことがある。]
2. 性腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 性早熟症の患者 [性早熟を促すことがある。また、骨端の早期閉鎖をきたすことがある。]

**【組成・性状】**

|                         | 成分名                        | 含 量          | 備 考 |
|-------------------------|----------------------------|--------------|-----|
| 有 効 成 分                 | 日局胎盤性性腺刺激ホルモン              | 5000 単位      | 人尿  |
| 添 加 物                   | D-マンニトール                   | 適量           |     |
|                         | リン酸ナトリウム塩                  | 0.07～0.09 mg |     |
|                         | 水酸化ナトリウム                   | 適量           |     |
| 剤 形・性 状                 | 注射剤<br>白色～淡黄褐色粉末又は塊の凍結乾燥製剤 |              |     |
| pH                      | 5.5～6.5                    |              |     |
| 浸 透 圧 比<br>(生理食塩液に対する比) | 1.2～1.4                    |              |     |
| 添 付 溶 解 液               | 日局生理食塩液 1 mL               |              |     |

**※※【効能又は効果】**

無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症、睾丸・卵巣の機能検査、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、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

## ※※【用法及び用量】

胎盤性性腺刺激ホルモンとして、

- ・ 無排卵症には、通常 1 日 3,000～5,000 単位を筋肉内注射する。
- ・ 機能性子宮出血及び黄体機能不全症には、通常 1 日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。
- ・ 妊娠初期の切迫流産及び妊娠初期に繰り返される習慣性流産には、通常 1 日 1,000～5,000 単位を筋肉内注射する。
- ・ 停留睾丸には、通常 1 回 300～1,000 単位、1 週 1～3 回を 4～10 週まで、又は 1 回 3,000～5,000 単位を 3 日間連続筋肉内注射する。
- ・ 造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症（類宦官症）、思春期遅発症には、通常 1 日 500～5,000 単位を週 2～3 回筋肉内注射する。
- ・ 睾丸機能検査には、10,000 単位 1 回又は 3,000～5,000 単位を 3～5 日間筋肉内注射し、1～2 時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。
- ・ 卵巢機能検査には、1,000～5,000 単位を単独又は FSH 製剤と併用投与して卵巢の反応性をみる。
- ・ 黄体機能検査には、3,000～5,000 単位を高温期に 3～5 回、隔日に投与し、尿中ステロイド排泄量の変化をみる。
- ・ 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には、1) 二次性徴の発現及び血中テストステロン値を正常範囲内にするため、1,000 単位を 1 週 3 回皮下注射し、血中テストステロン値が正常範囲内に達しない又は正常範囲上限を超えた場合には、1,000～5,000 単位を 1 週 2～3 回の範囲内で調整する、2) 更に、精子形成の誘導のため、本剤 1,000～5,000 単位を 1 週 2～3 回皮下注射すると共に、遺伝子組換え FSH 製剤を併用投与する。

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) 前立腺肥大のある患者 [アンドロゲン産生を促進するので、症状が増悪するおそれがある。]
- 2) てんかん、片頭痛、喘息、心疾患又は腎疾患のある患者 [アンドロゲン産生を促進するので、体液貯留、浮腫等があらわれ、これらの症状が増悪するおそれがある。]
- 3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 4) 思春期前の患者 [「小児等への投与」の項参照]

### 2. 重要な基本的注意

※※1) 女子不妊症の治療に際し、下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き本剤を用いた場合又は併用した場合、卵巢腫大、腹水・胸水を伴う**卵巢過剰刺激症候群**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) 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) 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。

※※3) 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際しては、次の点に留意すること。

- (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なうこと。
  - ・ 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。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。
  - ・ 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。
  - ・ 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。
  - ・ 本剤の在宅自己注射を行う前に、別途配布する「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。
- (2) 遺伝子組換え FSH 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。
- (3) 本剤の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. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名                | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子                                |
|--------------------|---|--|
| 下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG) | 下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本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

#### 1) 重大な副作用（頻度不明）

- (1) ショック：ショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、顔面紅潮、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 卵巣過剰刺激症候群：下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本剤を用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大・腫大卵巣の破裂、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹

水・胸水を伴う卵巢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。

- (3) **血栓症・脳梗塞**：卵巢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。
- (4) **呼吸困難・肺水腫**：卵巢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。
- (5) **卵巢破裂・卵巢茎捻転**：卵巢過剰刺激症候群に伴い、卵巢破裂、卵巢茎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>注1)</sup> | 発疹等   |
| 精神神経系              | めまい、頭痛、興奮、不眠、抑うつ、疲労感  |
| 内分泌                | 性早熟症 <sup>注2)</sup><br>長期連続投与により <sup>注3)</sup><br>女性：嗄声、多毛、陰核肥大、ざ瘡等の男性化症状<br>男性：性欲亢進、陰茎持続勃起、ざ瘡、女性型乳房 |

注1) 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。

注2) 思春期前の患者への投与中に徴候があらわれた場合には、投与を中止すること（「小児等への投与」の項参照）。

注3) 観察を十分に行い、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### ※※3) 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者における副作用

国内の臨床試験<sup>1)</sup>では、本剤単独投与において、副作用評価対象例 22 例中 14 例に 31 件の副作用が認められた。主な副作用は、血中アルカリホスファターゼ増加 7 件、体重増加 4 件、乳房痛 3 件等であった。また、本剤と遺伝子組換え FSH 製剤併用療法においては、副作用評価対象例 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。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。 (承認時)

海外の臨床試験 (第 III 相、参考<sup>2) ~4)</sup>では、本剤単独投与において、副作用評価対象例 78 例中 13 例に 29 件の副作用が認められた。主な副作用は女性化乳房 5 件、ざ瘡 4 件、睾丸不快感 4 件等であった。また、本剤と遺伝子組換え FSH 製剤併用療法においては、副作用評価対象例 63 例中 26 例に 85 件の副作用が認められた。主な副作用はざ瘡 36 件、精索静脈瘤 4 件、乳房圧痛 4 件、疲労 4 件、女性化乳房 3 件、脂漏 3 件、注射部位疼痛 3 件、精巣痛 2 件、リビド一減退 2 件、注射部位挫傷 2 件、筋痙縮 2 件、消化不良 2 件等であった。

## 5. 高齢者への投与

慎重に投与すること。[高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍が潜在している可能性のあること、及び一般に生理機能が低下している。]

## 6. 小児等への投与

思春期前の患者に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。[骨端の早期閉鎖、性的早熟をきたすことがある。]

## 7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により、免疫学的妊娠反応が陽性を示すことがある。

## ※※8. 適用上の注意

- 1) 投与経路：本剤は低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対して、遺伝子組換え FSH 製剤との併用を前提として使用する場合を除き、筋肉内注射にのみ使用すること。皮下及び静脈内に注射しないこと。但し、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対して、精子形成を目的に遺伝子組換え FSH 製剤との併用を前提として本剤を使用する場合には皮下注射にのみ使用すること。
- 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) 投与时：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) 神経走行部位を避けること。  
注射針を刺入した時、神経にあたったと思われるような激痛を訴えた場合には直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
  - (2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位をかえること。  
なお、乳・幼・小児には特に注意し、連用しないことが望ましい。
  - (3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
- 5) アンプルカット時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、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。

## ※※【薬効薬理】

胎盤性性腺刺激ホルモン (hCG) は、次に示すような特性を有する。

1. ウサギなどの雌で黄体ホルモンの産生を促進し、また排卵を誘発し、黄体形成を促進させる。<sup>5)</sup>
2. 下垂体摘除動物 (ラット) においては、卵巢の正常化を認め、FSH と協力して卵胞の成熟および重量増加と卵胞ホルモンの分泌を来し、排卵を誘発する。なお、黄体を形成するが、黄体ホルモンの分泌亢進は認められない。<sup>6)</sup>
3. 雄性動物 (ラット) の精巢間質細胞に作用して、性腺の発育を促進し、男性ホルモンの合成、分泌を亢進する。さらに、精子形成能を亢進する。<sup>7)</sup>



4. 下垂体摘除雄性動物（ラット）に対し、FSH を併用すると付属性腺重量増加が著明に認められる。<sup>8)</sup>

### ※※【臨床成績】

#### 1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）<sup>1)</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ヵ月間本剤を投与し、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、本剤と遺伝子組換えFSH製剤との併用療法による治療を6～18ヵ月行った。本剤と遺伝子組換えFSH製剤との療法を受けた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。

#### 2. 海外臨床試験（第Ⅲ相）[参考]<sup>2)～4)</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成績は以下のとおりである。

本剤と遺伝子組換えFSH製剤との併用療法により46.2～75.9%が精子濃度 $1.5 \times 10^6/\text{mL}$ 以上に到達し、69.2～89.7%において精子形成の誘導（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%<br>(12/26例) | 62.5%<br>(5/8例) | 75.9%<br>(22/29例) |

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： 胎盤性性腺刺激ホルモン

Chorionic Gonadotrophin

性状： 胎盤性性腺刺激ホルモンは、白色～淡黄褐色の粉末で、においはない。

水に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

### ※※【承認条件】

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、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、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。

**【包装】**

10 管（溶解液：日局生理食塩液 1 mL 10 管添付）

**※※【主要文献】**

- 1) 社内資料
- 2) Bouloux, P., et. al.: Fertil Steril. 77: 270, 2002
- 3) Liu, P. Y., et. al.: Hum Reprod. 14: 1540, 1999
- 4) 社内資料
- 5) Spies H. G. et al.: Endocrinol. 78: 67, 1966
- 6) Frick J. et al.: Steroids 18: 495, 1969
- 7) Schoen E. J. et al.: Acta Endocrinol. 50: 365, 1965
- 8) Simpson M. E. et al.: Endocrinol. 35: 96, 1944

**【文献請求先】**

セローノ・ジャパン株式会社  
〒141-0021 東京都品川区上大崎 2 丁目 13 番 17 号



- ※ 製造販売元 セローノ・ジャパン株式会社  
〒286-0225 千葉県富里市美沢 13 番地 5
- ※ 供給元 セローノ・ラボラトリーズ社（スイス）