

## 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 2013 に準拠して作成 [一部 2018 (2019 年更新版) に準拠]

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)

**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 75**  
**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 150**  
Gonalef<sup>®</sup> 75 for S.C. injection  
Gonalef<sup>®</sup> 150 for S.C. injection

**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 300**  
**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 450**  
**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 900**  
Gonalef<sup>®</sup> Pen300・450・900 for S.C. Injection

剤形	凍結乾燥注射剤 (ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注用 75/150) 注射用液剤 (ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注ペン 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 <sup>®</sup> 皮下注用 75 : 1バイアル中 6 $\mu$ g ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注用 150 : 1バイアル中 12 $\mu$ g ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注ペン 300 : 1筒中 22.23 $\mu$ g ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注ペン 450 : 1筒中 33.34 $\mu$ g ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注ペン 900 : 1筒中 66.69 $\mu$ 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・ 発売年月日		ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注用 75/150	ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注ペン 300	ゴナールエフ <sup>®</sup> 皮下注ペン 450/900
	製造販売承認 年月日	2006年1月23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	2010年9月24日	2009年3月23日
	発売年月日	2006年5月11日	2010年12月21日	2009年4月8日
開発・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 供給元 Merck Serono S. A. (スイス)			
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 <a href="https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html">https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html</a>			

® : 登録商標

本 IF は 2020 年 10 月改訂のゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 75、ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 150 及びゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 300/450/900 の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

<b>I : 概要に関する項目</b> .....	1	2. 製剤の組成	6
1. 開発の経緯	1	(1) 有効成分（活性成分）の含量	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	(2) 添加物	7
<b>II : 名称に関する項目</b> .....	3	(3) 電解質の濃度	7
1. 販売名	3	(4) 添付溶解液の組成及び容量	7
(1) 和名	3	(5) その他	7
(2) 洋名	3	3. 注射剤の調製法	7
(3) 名称の由来	3	4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
2. 一般名	3	5. 製剤の各種条件下における安定性	8
(1) 和名（命名法）	3	6. 溶解後の安定性	8
(2) 洋名（命名法）	3	7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
(3) ステム	3	8. 生物学的試験法	9
3. 構造式又は示性式	3	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
4. 分子式及び分子量	4	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
5. 化学名（命名法）	4	11. 力価	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
7. CAS登録番号	4	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
<b>III : 有効成分に関する項目</b> .....	5	14. その他	9
1. 物理化学的性質	5	<b>V : 治療に関する項目</b> .....	10
(1) 外観・性状	5	1. 効能又は効果	10
(2) 溶解性	5	2. 用法及び用量	12
(3) 吸湿性	5	3. 臨床成績	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(1) 臨床データパッケージ	14
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 臨床効果	16
(6) 分配係数	5	(3) 臨床薬理試験	18
(7) その他の主な示性値	5	(4) 探索的試験	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 検証的試験	21
3. 有効成分の確認試験法	5	(6) 治療的使用	23
4. 有効成分の定量法	5	<b>VI : 薬効薬理に関する項目</b> .....	26
<b>IV : 製剤に関する項目</b> .....	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
1. 剤形	6	2. 薬理作用	26
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(1) 作用部位・作用機序	26
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	26
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	6	(3) 作用発現時間・持続時間	31

<b>VII：薬物動態に関する項目</b> .....	<b>32</b>	<b>VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .	<b>37</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	32	1. 警告内容とその理由 .....	37
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	32	2. 禁忌内容とその理由 .....	38
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	32	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	40
(3) 臨床試験で確認された血中濃度.....	32	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
(4) 中毒域 .....	32	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	41
(5) 食事・併用薬の影響 .....	32	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .	46
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により 判明した薬物体内動態変動要因.....	32	(1) 合併症・既往歴等のある患者 .....	46
2. 薬物速度論的パラメータ .....	32	(2) 腎機能障害患者 .....	48
(1) 解析方法 .....	32	(3) 肝機能障害患者 .....	48
(2) 吸収速度定数 .....	32	(4) 生殖能を有する者 .....	48
(3) バイオアベイラビリティ .....	32	(5) 妊婦 .....	49
(4) 消失速度定数 .....	32	(6) 授乳婦 .....	49
(5) クリアランス .....	32	(7) 小児等 .....	49
(6) 分布容積 .....	32	(8) 高齢者 .....	49
(7) 血漿蛋白結合率 .....	32	7. 相互作用 .....	49
3. 吸収 .....	33	(1) 併用禁忌とその理由 .....	49
4. 分布 .....	33	(2) 併用注意とその理由 .....	49
(1) 血液－脳関門通過性 .....	33	8. 副作用 .....	50
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	33	(1) 重大な副作用と初期症状 .....	50
(3) 乳汁への移行性 .....	33	(2) その他の副作用 .....	52
(4) 髄液への移行性 .....	33	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	59
(5) その他の組織への移行性 .....	33	10. 過量投与 .....	59
5. 代謝 .....	35	11. 適用上の注意 .....	59
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	35	12. その他の注意 .....	60
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の 分子種 .....	35	(1) 臨床使用に基づく情報 .....	60
(3) 初回通過効果の有無及びその割合....	35	(2) 非臨床試験に基づく情報 .....	60
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	35		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ....	35		
6. 排泄 .....	36		
(1) 排泄部位及び経路 .....	36		
(2) 排泄率 .....	36		
(3) 排泄速度 .....	36		
7. トランスポーターに関する情報.....	36		
8. 透析等による除去率 .....	36		

<b>IX : 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>61</b>	<b>XI : 文 献</b> .....	<b>70</b>
1. 薬理試験 .....	61	1. 引用文献 .....	70
(1) 薬効薬理試験 (「VI : 薬効薬理に関する項目」参照) .....	61	2. その他の参考文献 .....	71
(2) 副次的薬理試験 .....	61	<b>XII : 参考資料</b> .....	<b>72</b>
(3) 安全性薬理試験 .....	61	1. 主な外国での発売状況 .....	72
(4) その他の薬理試験 .....	61	2. 海外における臨床支援情報 .....	75
2. 毒性試験 .....	62	<b>XIII : 備 考</b> .....	<b>78</b>
(1) 単回投与毒性試験 .....	62	その他の関連資料 .....	78
(2) 反復投与毒性試験 .....	62		
(3) 生殖発生毒性試験 .....	63		
(4) その他の特殊毒性 .....	64		
<b>X : 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>66</b>		
1. 規制区分 .....	66		
2. 有効期間又は使用期限 .....	66		
3. 貯法・保存条件 .....	66		
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	66		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について..	66		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) ..	66		
(3) 調剤時の留意点について .....	66		
5. 承認条件等 .....	66		
6. 包装 .....	67		
7. 容器の材質 .....	67		
8. 同一成分・同効薬 .....	67		
9. 国際誕生年月日 .....	67		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	67		
11. 薬価基準収載年月日 .....	67		
12. 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.....	68		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	69		
14. 再審査期間 .....	69		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	69		
16. 各種コード .....	69		
17. 保険給付上の注意 .....	69		

## 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巢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生物活性と蛋白質量の間には明確な相関を確認したことから、質量による充てん方式（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てんされた液剤、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巢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巢刺激」の効能又は効果が追加された。

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巢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号イからハのいずれにも該当しないと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号イからハのいずれにも該当しないと再審査結果が通知された。

## I : 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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。
- (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。
- (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。
- (5) Filled-by-Mass (質量充てん法) により製剤化されているため、Filled-by-IU (生物活性充てん法) 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。
- (6) 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。
- (7) ゴナールエフ<sup>®</sup>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、より細い注射針を使用することができ、注入量も少なくする事ができる。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。
- (8) 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。



## 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 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 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	不明																																																																																																														
3. 構造式又は示性式	アミノ酸 92 個の $\alpha$ サブユニットとアミノ酸 111 個の $\beta$ 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 <table border="0" style="margin-left: 40px;"> <tbody> <tr><td>Ala</td><td>Pro</td><td>Asp</td><td>Val</td><td>Gln</td><td>Asp</td><td>Cys</td><td>Pro</td><td>Glu</td><td>Cys</td><td>10</td></tr> <tr><td>Thr</td><td>Leu</td><td>Gln</td><td>Glu</td><td>Asn</td><td>Pro</td><td>Phe</td><td>Phe</td><td>Ser</td><td>Gln</td><td>20</td></tr> <tr><td>Pro</td><td>Gly</td><td>Ala</td><td>Pro</td><td>Ile</td><td>Leu</td><td>Gln</td><td>Cys</td><td>Met</td><td>Gly</td><td>30</td></tr> <tr><td>Cys</td><td>Cys</td><td>Phe</td><td>Ser</td><td>Arg</td><td>Ala</td><td>Tyr</td><td>Pro</td><td>Thr</td><td>Pro</td><td>40</td></tr> <tr><td>Leu</td><td>Arg</td><td>Ser</td><td>Lys</td><td>Lys</td><td>Thr</td><td>Met</td><td>Leu</td><td>Val</td><td>Gln</td><td>50</td></tr> <tr><td>Lys</td><td>Asn*</td><td>Val</td><td>Thr</td><td>Ser</td><td>Glu</td><td>Ser</td><td>Thr</td><td>Cys</td><td>Cys</td><td>60</td></tr> <tr><td>Val</td><td>Ala</td><td>Lys</td><td>Ser</td><td>Tyr</td><td>Asn</td><td>Arg</td><td>Val</td><td>Thr</td><td>Val</td><td>70</td></tr> <tr><td>Met</td><td>Gly</td><td>Gly</td><td>Phe</td><td>Lys</td><td>Val</td><td>Glu</td><td>Asn*</td><td>His</td><td>Thr</td><td>80</td></tr> <tr><td>Ala</td><td>Cys</td><td>His</td><td>Cys</td><td>Ser</td><td>Thr</td><td>Cys</td><td>Tyr</td><td>Tyr</td><td>His</td><td>90</td></tr> <tr><td>Lys</td><td>Ser</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>92</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">*: N-結合型糖鎖結合部位</p> <p style="text-align: center; margin-right: 100px;"><math>\alpha</math> サブユニット</p>	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
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																																																																																																					

## II : 名称に関する項目

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 14000、βサブユニット : 約 17000)

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  
(分子量 : 約 31,000)

### 5. 化学名 (命名法)

該当しない

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

治験薬番号 : SJ-0021

略号 : r-hFSH

### 7. CAS 登録番号

146479-72-3

### 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年間安定である。				
	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ヵ月	ポリカーボネート 製ボトル	24ヵ月まで安定で あると判断した。	
3. 有効成分の確認試験法	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、糖鎖マップ法による				
4. 有効成分の定量法	バイオアッセイ法、液体クロマトグラフィーによる				

## IV：製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、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 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有する薬液カートリッジがあらかじめセットされたプレフィルド製剤）		
規格	75IU 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		水色	青	赤

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

	ゴナールエフ®皮下注用 75/150	ゴナールエフ®皮下注ペン 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)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ゴナールエフ®皮下注用 75：  
1バイアル中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）6 $\mu$ gを含有  
ゴナールエフ®皮下注用 150：  
1バイアル中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）12 $\mu$ gを含有  
ゴナールエフ®皮下注ペン 300：  
1筒中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）22.23 $\mu$ gを含有  
ゴナールエフ®皮下注ペン 450：  
1筒中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）33.34 $\mu$ gを含有  
ゴナールエフ®皮下注ペン 900：  
1筒中にホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）66.69 $\mu$ gを含有

（注）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、セルバンクにウシ胎児血清を用いている。

#### IV：製剤に関する項目

##### (2) 添加物

ゴナールエフ®皮下注用 75/150

(1 バイアル中の分量)

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

ゴナールエフ®皮下注ペン 300/450/900

成分名	1 筒中の分量		
	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
精製白糖	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	0.05mg	0.075mg	0.15mg
L-メチオニン	0.05mg	0.075mg	0.15mg
リン酸水素二ナトリウム 二水和物	0.555mg	0.8325mg	1.665mg
リン酸二水素ナトリウム 一水和物	0.225mg	0.3375mg	0.675mg
m-クレゾール	1.5mg	2.25mg	4.5mg
リン酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量

##### (3) 電解質の濃度

該当資料なし

##### (4) 添付溶解液の組成 及び容量

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 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

##### (5) その他

なし

##### 3. 注射剤の調製法

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 300/450/900 は該当しない

#### IV：製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性  
に対する注意

該当しない

5. 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 および 150)	25±2℃、 遮光	36 ヶ月	バイアル	測定値は規格の範囲内であり、安定であった。
加速試験 (ゴナールエフ®皮下注用 75 および 150)	40±2℃、 遮光	6 ヶ月	バイアル	測定値は規格の範囲内であり、安定であった。
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 <sup>2</sup> 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 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り、安定であった。
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り、安定であった。
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 <sup>2</sup> 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り、安定であった。

6. 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 300/450/900 は該当しない

#### IV : 製剤に関する項目

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
8. 生物学的試験法	バイオアッセイ法による
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	液体クロマトグラフィーによる
10. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィーによる
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性の ある夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	該当しない
14. その他	なし

## 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

#### 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 本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適当な場合には使用しないこと。甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

〈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効しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。

（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対象外となる。



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 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。[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、テストステロンがさら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を有している」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を有する、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 または 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。

## V : 治療に関する項目

### 2. 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。

#### 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 年齢、基礎 FSH 濃度等の患者特性により反応性は異なるので、本剤の初期投与量はこれらの因子を考慮して決定（減量又は増量）すること。超音波検査及び血清中エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続する。用量調節を行う場合は、患者の反応に応じて投与開始 5 日後から開始し、3 日間以上の間隔をあけて行い、増量幅は 150IU 以下とすること。

（解説）

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 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、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。

## V : 治療に関する項目

〈視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巢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。

### 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巢症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

7.2 卵巢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巢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巢の反応に応じて 7 日ごとに 37.5IU/日ずつ増量した被験者での卵巢過剰刺激症候群の発現率は 6.3%（12/191 例）であった。

卵巢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。

〈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。

## V : 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

<「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（2009年7月）>

分類	対象	試験数	内容
第 I 相及び臨床薬理	日本人女性	2	健康成人対象 (単回投与、反復投与)
	日本人男性	1	生物学的同等性
有効性・安全性	日本人	1	第 II 相試験 (至適開始用量・用法)
		1	第 III 相試験 (実薬対照比較試験)
	外国人	3	第 III 相試験 (実薬対照比較試験)

<「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、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 150 又は 225IU/日（10 又は 15 $\mu$ g/日） <sup>a)</sup> 皮下投与 Gonalef FbIU 150 又は 225IU/日 皮下投与 u-hFSH 150 又は 225IU/日 皮下投与

## V : 治療に関する項目

試験番号 フェーズ	主要目的	治験薬、用量、投与経路
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 開始用量：150IU/日 皮下投与 Gonalef FbIU 開始用量：150IU/日 皮下投与
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： 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 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胞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)

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。

<「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。(治療的使用 [V-3 (6)] 参照)

## V : 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

#### <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>

##### 1. 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た。本剤 75IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11mm 以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IU ずつ増量した。主席卵胞径が18mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。129 例中 102 例（79.1%）で排卵が認められ、22 例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた 18 例において出生児は 17 例であった<sup>1)</sup>。

##### 2. 国内臨床試験（第Ⅱ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）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤 37.5IU、75IU 又は 150IU より開始し、十分な卵胞の発育（平均径 11mm 以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IU ずつ増量した。主席卵胞径が18mm に到達した後、hCG 製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU 開始群、75IU 開始群、150IU 開始群で各々 57 例中 49 例（86.0%）、61 例中 58 例（95.1%）、55 例中 28 例（50.9%）に排卵が認められ、各々 9 例（15.8%）、11 例（18.0%）、5 例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は 23 例であった<sup>2)</sup>。

#### <低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導>

##### 1. 国内臨床試験（第Ⅲ相）<sup>3)</sup>

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17～46 歳、中央値：32 歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3～6 ヶ月間 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 ヶ月行った。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。

## V : 治療に関する項目

### 2. 海外臨床試験（第Ⅲ相） [参考] <sup>4)</sup> -<sup>6)</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 <sup>4)</sup>	豪州 <sup>5)</sup>	米国 <sup>6)</sup>
$\geq 1.5 \times 10^6/\text{mL}$	46.2% (12/26 例)	62.5% (5/8 例)	79.3% (23/29 例)

## V : 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

<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>

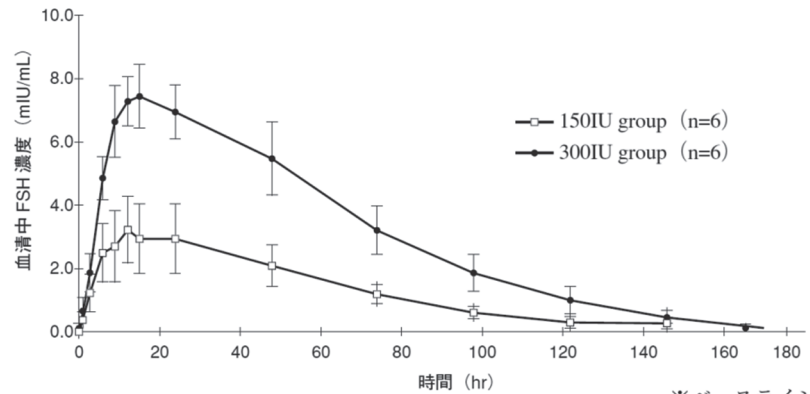
#### 1. 薬物動態試験－単回投与試験

ゴナールエフ皮下注用 75/150 : <sup>7)</sup>

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

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

(平均値 ± 標準偏差)



※ベースライン補正後  
平均値 ± 標準偏差



## V : 治療に関する項目

### 2. 薬物動態試験－反復投与試験

ゴナールエフ皮下注用 75/150 : <sup>8)</sup>

日本人健康成人女性(内因性 FSH の一時的抑制下) 6 例を対象に、本剤 150IU 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  $4.2 \pm 0.7$  mIU/mL、最終投与後では  $11.7 \pm 1.5$  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>

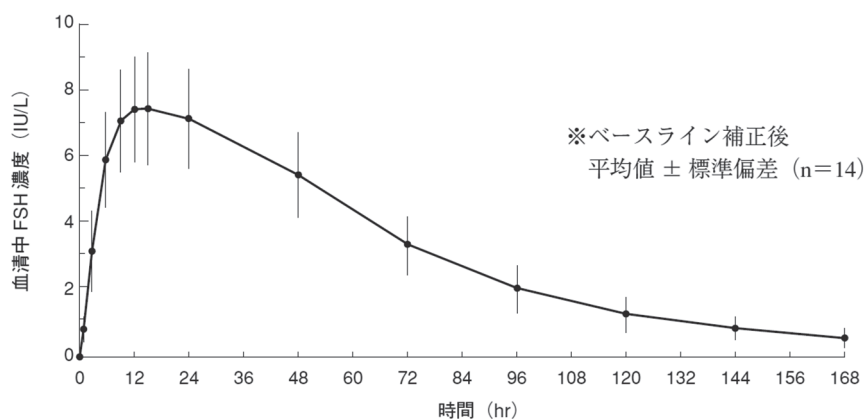
#### 1. 薬物動態試験－単回投与試験

ゴナールエフ皮下注用 75/150 : <sup>9)</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 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)
$7.8 \pm 1.7$	$34.2 \pm 6.8$	$538 \pm 119$

(平均値±標準偏差)



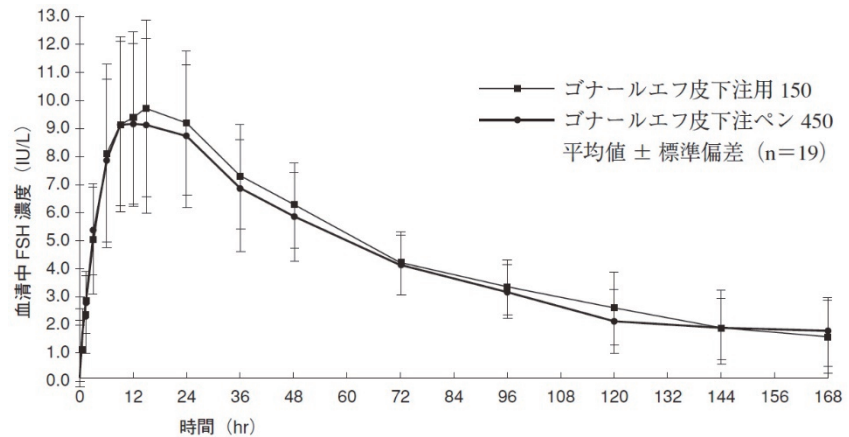
ゴナールエフ皮下注ペン 300/450/900 : <sup>10)</sup>

日本人健康成人男性 (内因性 FSH の一時的抑制下) を対象に、ゴナールエフ皮下注用 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。

## V : 治療に関する項目

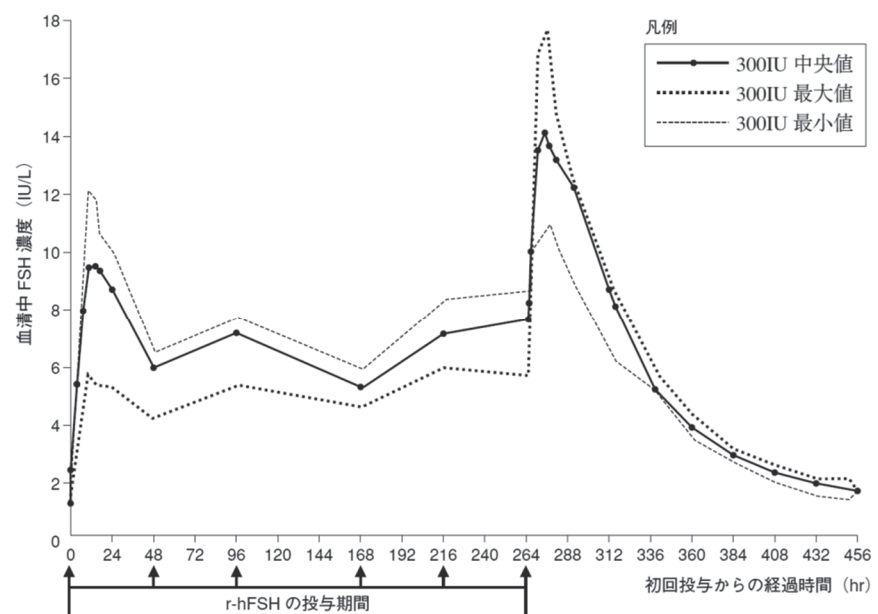
製剤	例数	投与量 (IU)	$C_{max}$ (mIU/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{last}$ (mIU·hr/mL)
ゴナールエフ皮下注ペン 450	19	300	9.76 ± 3.00	15.0 (6.0-36.0)	75.4 ± 21.1	706.8 ± 215.7
ゴナールエフ皮下注用 150	19	300	10.13 ± 3.07	12.0 (9.0-24.0)	79.8 ± 42.0	737.5 ± 220.6

(平均値±標準偏差、 $T_{max}$ は中央値(範囲))



### 2. 薬物動態試験—反復投与試験<sup>11)</sup>

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-hFSH300IU を週 3 回 2 週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中 FSH 濃度は投与後 9~24 時間で最高濃度に達し、 $C_{max}$  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。 $AUC_{0-48}$  から算出した蓄積率は 1.43~2.09 であった。



## V : 治療に関する項目

### (4) 探索的試験

＜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＞

国内第Ⅱ相試験（二重盲検、多施設）において第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、本剤の開始用量を37.5IU、75IU又は150IUとして至適開始用量の検討をおこなった。臨床成績〔V-3（2）〕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。

### (5) 検証的試験

＜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＞

国内第Ⅲ相試験（単盲検、多施設）において第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、本剤の排卵誘発における有効性及び安全性を検討した。臨床成績〔V-3（2）〕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＞

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。臨床成績〔V-3（2）〕参照

#### 1) 無作為化並行 用量反応試験

該当資料なし

## V : 治療に関する項目

### 2) 比較試験

＜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＞

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、体外受精一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（ $\mu\text{g}$ ）を基に薬液が充填されたゴナールエフ質量充填製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]<sup>12) -14)</sup>

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 <sup>12)</sup> (米、アルゼンチン)		20557 試験/第Ⅲ相 <sup>13)</sup> (英、仏、米)	28613 試験/第Ⅳ相 <sup>14)</sup> (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＞

該当資料なし

### 3) 安全性試験

該当資料なし

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V : 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・ 特定使用成績調査 (特別調査)・製造 販売後臨床試験(市 販後臨床試験)

<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、「生殖系および乳房障害」5.3% (62/1173 例、卵巣過剰刺激症候群 61 件等) 及び「妊娠、産褥および周産期の状態」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。

## V : 治療に関する項目

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 製剤投与後若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

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、承認条件に基づき、観察期間を 1 年間とし、全例調査として実施した。

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・全身障害および投与部位の状態」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「生殖系および乳房障害」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。

#### 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。

## V : 治療に関する項目

### 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

#### 【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。

#### 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、全例調査を実施した。

## VI：薬効薬理に関する項目

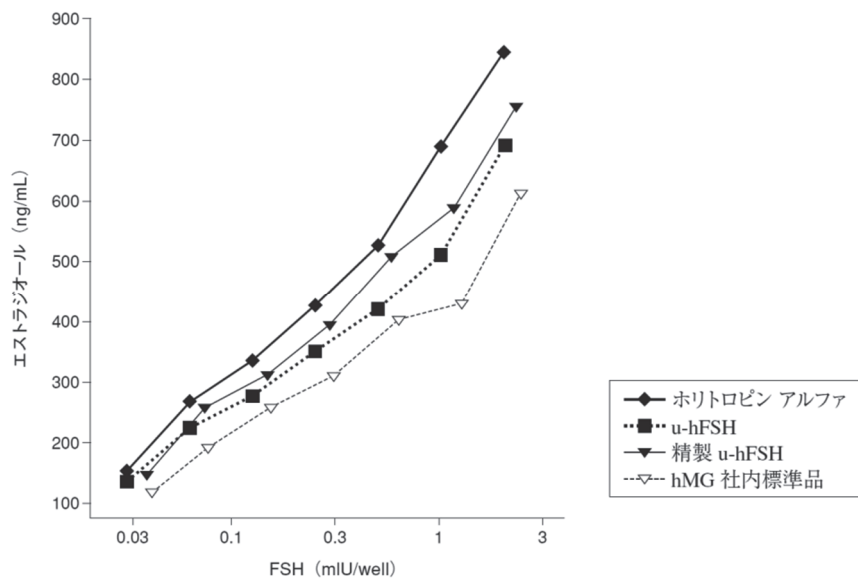
1. 薬理的に関連ある 化合物又は化合物群	下垂体性性腺刺激ホルモン、精製下垂体性性腺刺激ホルモン
2. 薬理作用 (1) 作用部位・ 作用機序	<p>1) 作用部位 排卵誘発：卵巣 精子形成：精巣</p> <p>2) 作用機序 (排卵誘発) r-hFSH は卵巣の顆粒膜細胞に存在する特異的膜貫通型受容体と結合し、受容体関連アデニル酸シクラーゼ系を活性化しサイクリック AMP (cAMP) を産生する。受容体の活性化により顆粒膜細胞の有糸分裂、エストラジオール (E2) 合成酵素の誘導及び顆粒膜細胞における LH 受容体の発現が誘導される。これに付随して、LH 活性によりグラーフ卵胞の成熟及び卵子の成熟及び放出が生じる。</p> <p>(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。</p>
(2) 薬効を裏付ける 試験成績	<p>(排卵誘発)</p> <p>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リン産生に対する作用<sup>15)</sup> 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) 及びインヒビリンを測定した。 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、インヒビリ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。</p>



## VI：薬効薬理に関する項目

### 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巢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 時間後に卵巢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、卵巢を初回投与後 24、48、72 及び 96 時間に摘出し、卵巢重量を測定し、時間的推移を検討した。

卵巢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、卵巢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。

## VI : 薬効薬理に関する項目

### 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。

更に、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<sup>16)</sup>

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。更に、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。

## VI : 薬効薬理に関する項目

(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  $^{125}\text{I}$  標識 r-hFSH 又は  $^{125}\text{I}$  標識米国 NIH 下垂体性ヒト FSH 標準品 ( $^{125}\text{I}$  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 ( $K_a$ ) の比較

Ka ( $\times 10^9$ )		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
$^{125}\text{I}$ 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
$^{125}\text{I}$ 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

#### ① GnRH 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<sup>17)</sup>

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。更に 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。

## VI : 薬効薬理に関する項目

### ②GnRH 免疫ラットにおける精子形成の回復に対する作用<sup>18)</sup>

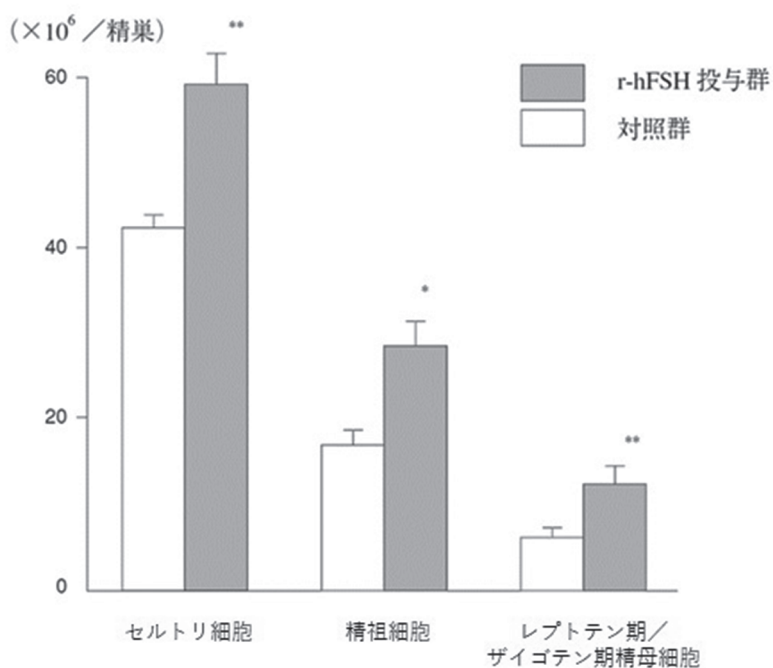
成熟 SD 系ラットに GnRH 免疫原を 4 週毎 12 週間反復投与して免疫した結果、12 週間後には精子形成の重度の退行が認められた。このラットに r-hFSH を 10 又は 50IU/kg/日を 7、14 又は 21 日間皮下投与した際の精子形成に対する作用について、立体解剖学的な手技により検討した。r-hFSH を投与したところ、血清インヒビリンが投与前値まで回復したが、血清及び精巣アンドロゲン値に影響は認められなかった。精子形成は r-hFSH の 7 日間投与により明らかに回復し、精祖細胞が増加した。これは、円形精子細胞までの精子成熟の増加を伴っていたが、伸長した精子細胞は回復しなかった。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、テストステロンなど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<sup>19)</sup>

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。

VI : 薬効薬理に関する項目



平均 ± 標準誤差 \*p<0.01, \*\*p<0.001 ; n=7-8/ 群

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 <sup>3</sup> )		
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 <sup>3</sup> )	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・測定法	
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	臨床薬理試験〔V-3 (3)〕参照
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	臨床薬理試験〔V-3 (3)〕参照
(4) 中毒域	該当資料なし
(5) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	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) バイオアベイラビリティ	<p>&lt;参考&gt;動物データ（サル）</p> <p>r-hFSH 10IU/kg をサルに皮下又は静脈内投与した後の <math>AUC_{0-\infty}</math> 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。</p>
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

## VII：薬物動態に関する項目

3. 吸収	該当資料なし																													
4. 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	<p>&lt;参考&gt;動物データ（ラット）</p> <p>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。</p>																													
(3) 乳汁への移行性	<p>&lt;参考&gt;動物データ（ラット）</p> <p>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。</p> <table border="1" data-bbox="510 1019 1420 1276"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">濃度 (mIU/mL)</th> </tr> <tr> <th>30min</th> <th>3hr</th> <th>6hr</th> <th>12hr</th> <th>24hr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳汁</td> <td>n. d.</td> <td>0.29± 0.06</td> <td>0.57± 0.21</td> <td>0.84± 0.73</td> <td>0.45± 0.14</td> </tr> <tr> <td>血漿</td> <td>0.27± 0.06</td> <td>1.85± 0.17</td> <td>2.33± 0.21</td> <td>1.40± 0.52</td> <td>0.42± 0.36</td> </tr> <tr> <td>乳汁/血漿</td> <td>NA</td> <td>0.16</td> <td>0.24</td> <td>0.60</td> <td>1.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>NA=該当せず n. d. =検出されず 平均±標準偏差、n=3</p>		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
	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																									
(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	<p>&lt;参考&gt;動物データ（ラット）</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>																													

## Ⅶ：薬物動態に関する項目

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。



## VII：薬物動態に関する項目

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。

### 5. 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 (CYP450 等)  
の分子種

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  
無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度  
論的パラメータ

該当資料なし

## VII：薬物動態に関する項目

6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	主に尿中
(2) 排泄率	<参考>動物データ（ラット） 雌雄ラットに $^{125}\text{I}$ 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。
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

## VII：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

血栓塞栓症を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。 [8.3、9.1.3、11.1.2、11.1.3 参照]

（解説）

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

ゴナドトロピン療法による排卵誘発において、最も留意すべき有害事象は卵巣過剰刺激症候群である。重症な卵巣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、慎重な観察のもとに用量調節を行うこと、卵巣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巣症候群の患者、及び卵巣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、卵巣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

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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 (2) 添加物」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恐れがある。] [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。]

（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日付け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。

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

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化を促すことがある。]

（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日付け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化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。] [5.3.2、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。

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>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]</p> <p>（解説）</p> <p>類薬の記載を基に設定した。</p> <p>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。</p>
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照。
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	<p>〈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〉</p> <p>「V. 治療に関する項目」を参照。</p> <p>〈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〉</p> <p>設定されていない</p>

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 5. 重要な基本的注意と その理由

〈効能共通〉

#### 〈ゴナールエフ皮下注用 75/150〉

- 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 300/450/900〉

- 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、本剤の「在宅自己注射説明書」及び添付の「取扱説明書」を必ず読むよう指導すること。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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 300/450/900 については、製剤本体に「取扱説明書」が添付されているので参照すること。

〈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。



## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8.3 卵胞発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある。

以下の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG 製剤の投与を控えるとともに、少なくとも 4 日間は性交を控え、避妊するように指導すること。

- ・患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐）
- ・急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）
- ・卵巣腫大の有無（内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等）

卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24 時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも 2 週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後 7 日から 10 日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。[1.、11. 1. 2 参照]

#### （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。

軽度の卵巣過剰刺激症候群では、一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等で、卵巣過剰刺激症候群の進行によってこれらの症状の持続や悪化が認められる。

重度の卵巣過剰刺激症候群では下記の症状が見られる。

消化管症状：腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢

臨床的評価：血液量減少症、血液濃縮、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症

また重度の卵巣過剰刺激症候群では、卵巣捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。

重度の卵巣過剰刺激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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8.4 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。

### 8.5 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。

### 8.6 卵胞発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいので、その旨をあらかじめ患者に説明すること。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例(3.1%)、三胎が42例(0.1%)、四胎が3例(0.004%)であった<sup>20)</sup>。

（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。

国内第Ⅱ相試験で出産の転帰が得られた症例において、多胎児を出産した症例は37.5IU投与群1/7例、75IU投与群1/9例及び150IU投与群1/4例(いずれも双胎)あった。国内第Ⅲ相試験において、臨床的妊娠率(超音波検査で複数の胎児心音が認められた症例割合)は、13.0%(3/23例)で、多胎妊娠率は本薬群13.6%(3/22例)であった。

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 〈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・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、慎重投与、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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

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日付け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日付け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女性

ゴナドトロピン治療の必要性については、血栓塞栓症の発現のリスクを考慮して決定すること。ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。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.、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女性患者では、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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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日付け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日付け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日付け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。

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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日付け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 下垂体または視床下部に腫瘍のある患者

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。[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または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

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦	<p><b>9.5 妊婦</b></p> <p>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。</p> <p>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>21)</sup>。 [2.9 参照]</p>
	<p>(解説)</p> <p>妊婦への投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>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<sup>21)</sup>。</p>
(6) 授乳婦	<p><b>9.6 授乳婦</b></p> <p>投与しないこと。</p> <p>動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている<sup>22)</sup>。 [2.9 参照]</p>
	<p>(解説)</p> <p>授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。</p> <p>ラットの動物実験で乳汁中への移行が認められている<sup>22)</sup>。</p>
(7) 小児等	<p><b>9.7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
	<p>(解説)</p> <p>小児等へ本剤を投与した経験はない。</p> <p>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。</p>
(8) 高齢者	<p>設定されていない</p>
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	<p>設定されていない</p>
(2) 併用注意とその理由	<p>設定されていない</p>

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 重大な副作用と 初期症状

#### 11. 副作用

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

#### 11.1 重大な副作用

##### 〈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。



## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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〉

### 11.1.2 卵巣過剰刺激症候群（7.0%）

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

[1.、8.3、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.、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。

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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、内出血および腫脹）、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

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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 <sup>注)</sup>	5%未満 <sup>注)</sup>	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。

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ◆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（％）
感染症および寄生虫症	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)
子宮平滑筋腫	1 (0.3)
代謝および栄養障害	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)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)
皮下出血	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
頻尿	1 (0.3)
尿閉	1 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	3 (1.0)
流産	1 (0.3)
異所性妊娠	2 (0.6)
生殖系および乳房障害	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)
外陰膇そう痒症	1 (0.3)
性器分泌物	1 (0.3)
性器出血	6 (1.9)

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例（件数）率（％）
一般・全身障害および投与部位の状態	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)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)
発疹	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	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)
生殖系および乳房障害	62 (5.3)
卵巣過剰刺激症候群	61 (5.2)
* 卵巣出血	1 (0.1)
子宮付属器捻転	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	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、産褥および周産期の状態	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。

## VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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
皮膚および皮下組織障害	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
生殖系および乳房障害	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
全身障害および投与局所様態	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。

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈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	件数	例数	件数	例数	件数
	19 (65.5%)	74			7 (26.9%)	11
血液およびリンパ系障害						
リンパ節症	1 ( 3.4%)	1				
先天性、家族性 および遺伝障害					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				
全身障害および 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				
筋骨格系および 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、悪性および詳細不明 の新生物（嚢胞および 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				
生殖系および乳房障害	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
皮膚および皮下組織障害	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				

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

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（%）
感染症および寄生虫症	1 (0.2)
* 精巣炎	1 (0.2)
代謝および栄養障害	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、胸郭および縦隔障害	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)
皮膚および皮下組織障害	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)
筋骨格系および結合組織障害	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、産褥および周産期の状態	1 (0.2)
* 早産	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	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・全身障害および投与部位の状態	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。



## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	<p data-bbox="510 459 933 488">&lt;ゴナールエフ皮下注用 75/150&gt;</p> <div data-bbox="510 492 1428 922" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p data-bbox="518 504 734 533">14. 適用上の注意</p><p data-bbox="518 548 821 577">14.1 薬剤調製時の注意</p><p data-bbox="550 593 1252 622">溶解後は直ちに投与し、溶解後に長時間放置しないこと。</p><p data-bbox="518 638 821 667">14.2 薬剤投与時の注意</p><p data-bbox="518 683 734 712">14.2.1 投与経路</p><p data-bbox="550 728 1005 757">本剤は皮下注射でのみ投与すること。</p><p data-bbox="518 772 734 801">14.2.2 投与部位</p><p data-bbox="550 817 1420 913">上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、短期間に繰返し同一部位に注射しないこと。</p></div> <p data-bbox="518 929 606 958">(解説)</p> <p data-bbox="510 974 1348 1003">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。</p> <p data-bbox="510 1075 1029 1104">&lt;ゴナールエフ皮下注ペン 300/450/900&gt;</p> <div data-bbox="510 1108 1428 1639" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p data-bbox="518 1120 734 1149">14. 適用上の注意</p><p data-bbox="518 1164 821 1193">14.1 薬剤投与時の注意</p><p data-bbox="518 1209 1420 1350">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、使用上の注意等を確認すること。</p><p data-bbox="518 1366 734 1395">14.1.2 投与経路</p><p data-bbox="550 1411 1005 1440">本剤は皮下注射でのみ投与すること。</p><p data-bbox="518 1456 734 1485">14.1.3 投与部位</p><p data-bbox="550 1500 1420 1585">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。</p><p data-bbox="518 1601 1077 1630">14.1.4 本剤を複数の患者に使用しないこと。</p></div> <p data-bbox="518 1646 606 1675">(解説)</p> <p data-bbox="510 1691 1428 1776">14.1.1 本剤の海外の添付文書等の使用上の注意及び類薬の使用上の注意の記載を基に設定した。</p> <p data-bbox="510 1792 1428 1921">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。</p>

## Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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<sup>23), 24)</sup>。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている<sup>25), 26)</sup>。

(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<sup>23), 24)</sup>。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<sup>25), 26)</sup>。

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<sup>27) -30)</sup>。

(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<sup>27) -30)</sup>。

#### (2) 非臨床試験に基づく 情報

設定されていない

## Ⅸ：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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

### 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 <sup>31)</sup>	イヌ	サル <sup>32)</sup>
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 <sup>33)</sup>	皮下	10、30、100	100 (雌雄)
	4週間 <sup>33)</sup>	皮下	300、1,000	1,000 (雌雄)
	13週間 <sup>34)</sup>	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 <sup>35)</sup>	筋肉内	10、30、100	100 (雌雄)
	4週間 <sup>35)</sup>	筋肉内	300、1,000	1,000 (雌雄)
	13週間 <sup>36)</sup>	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週間および13週間皮下投与試験の1,000IU/kg/日投与群において、黄体およ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および1,000IU/kg/日投与群では、精巣の小型化およ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、インヒビン産生増加も起因する可能性が考えられた。

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

### 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。精巣および卵巣における他の顕著な所見としては、精巣重量の増加および卵巣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、これに伴い卵巣嚢胞数の増加および黄体萎縮が認められた。更に、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、精巣の大型化およ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) 生殖発生毒性試験

### 1) ラットの妊娠前および妊娠初期投与試験

40 および 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。更に、黄体数、着床前死亡率、早期胚吸収および着床後死亡率の増加、並びに生存胎児数およ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。

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

### 2) ラットおよ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 および 320IU/kg/日投与の帝王切開群において、黄体数およ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およ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 および 320IU/kg/日投与の自然分娩群では、着床後死亡率の増加、難産および死産が認められ、死産児数およ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、行動機能検査およ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 および 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) ラットの周産期および授乳期投与試験

320IU/kg/日投与群では、妊娠期間の延長および難産が認められた。また、この群では着床後死亡率およ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、行動機能検査および生殖能力試験では異常は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性試験<sup>37)</sup>

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誘発 (ASA) 反応およ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) およ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 および 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 および 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 および hMG よりも明らかに弱かった。

### 2) 変異原性試験<sup>38)</sup>

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およ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。

## Ⅸ：非臨床試験に関する項目

---

3) がん原性試験

該当資料なし

4) 局所刺激性試験

生物活性充てん製剤を用いて 600IU/mL の投与液をウサギに単回皮下および筋肉内投与し、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。

質量充てん製剤を用いて 450IU/mL の投与液をウサギに単回皮下および筋肉内投与し、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。

## X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分	<p>製剤：ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 75/150、ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 300/450/900</p> <p>生物由来製品</p> <p>処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）</p> <p>有効成分：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）</p> <p>記載なし</p>
2. 有効期間又は使用期限	<p>有効期間</p> <p>ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 75/150 : 3年</p> <p>ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 300/450/900 : 2年</p>
3. 貯法・保存条件	<p>ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注用 75/150 : 室温</p> <p>ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 300/450/900 : 2～8℃</p>
<p>4. 薬剤取扱い上の注意点</p> <p>(1) 薬局での取扱い上の留意点について</p>	<p>&lt;ゴナールエフ皮下注ペン 300/450/900&gt;</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>20. 取扱い上の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>20.3 凍結しないこと。</p> <p>20.4 液の変色や濁りが見られた場合は使用しないこと。</p> <p>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。</p> </div>
<p>(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）</p>	<p>適用上の注意〔VIII-11〕参照</p> <p>くすりのしおり：あり</p> <p>患者向け医薬品ガイド：あり</p> <p>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 300/450/900）〔XⅢ.備考 その他の関連資料〕参照</p>
<p>(3) 調剤時の留意点について</p>	<p>注射剤の調製法〔IV-3〕参照</p>
5. 承認条件等	<p>該当しない</p> <p>「V-3 (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</p>



**X : 管理的事項に関する項目**

6. 包装  
 ゴナールエフ®皮下注用 75/150 :  
 3mL : 1 バイアル (ガラスバイアル、溶解液として日局注射用水 1mL 添付)
- ゴナールエフ®皮下注ペン 300/450/900 :  
 ペン型注入器 1 本/箱
7. 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  
 \*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
- ゴナールエフ®皮下注ペン 300/450/900  
 注入器 : ABS、PET、ガラス、金属、ゴム
8. 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
9. 国際誕生年月日  
 1995年10月20日
10. 製造販売承認年月日  
 及び承認番号
- |               |                           |                            |                              |                              |                              |
|---------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|               | ゴナール<br>エフ®<br>皮下注用<br>75 | ゴナール<br>エフ®<br>皮下注用<br>150 | ゴナール<br>エフ®<br>皮下注<br>ペン 300 | ゴナール<br>エフ®<br>皮下注<br>ペン 450 | ゴナール<br>エフ®<br>皮下注<br>ペン 900 |
| 製造販売承認<br>年月日 | 2006年1月23日                |                            | 2008年10月22日                  |                              |                              |
| 承認番号          | 21800AMY<br>10002000      | 21800AMY<br>10003000       | 22000AMX<br>02408000         | 22000AMX<br>02409000         | 22000AMX<br>02410000         |
11. 薬価基準収載年月日  
 ゴナールエフ®皮下注用 75/150 : 2006年4月28日  
 ゴナールエフ®皮下注ペン 450/900 : 2009年3月23日  
 ゴナールエフ®皮下注ペン 300 : 2010年9月24日

## X : 管理的事項に関する項目

12. 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	<p>ゴナールエフ®皮下注用 75、ゴナールエフ®皮下注ペン 300/450/900 : 2009年 7月 7日</p> <p>ゴナールエフ®皮下注用 150 : 2011年 5月 20日</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>ゴナールエフ®皮下注用 75/150、ゴナールエフ®皮下注ペン 300/450/900 : 2019年 2月 21日</p> <p>効能又は効果 生殖補助医療における調節卵巣刺激</p> <p>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。</p> <p>用法及び用量 変更後</p> <p>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。</p> <p>変更前</p> <p>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。<u>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、</u>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）</p>
--	--

## X：管理的事項に関する項目

13. 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。
- 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。
14. 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）（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）
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
- 本剤は、投薬期間制限医薬品には該当しない。
16. 各種コード
- | 販売名                  | HOT 番号<br>(13桁) | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算<br>コード |
|----------------------|-----------------|-----------------------|---------------|
| ゴナールエフ®<br>皮下注用 75   | 1171945010101   | 2413404D1025          | 620003472     |
| ゴナールエフ®<br>皮下注用 150  | 1171952010101   | 2413404D2021          | 620003473     |
| ゴナールエフ®<br>皮下注ペン 300 | 1201727010101   | 2413404G3024          | 622017201     |
| ゴナールエフ®<br>皮下注ペン 450 | 1189841010101   | 2413404G1021          | 620009107     |
| ゴナールエフ®<br>皮下注ペン 900 | 1189858010101   | 2413404G2028          | 620009108     |
17. 保険給付上の注意
- 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉
- 本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

## XI : 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Taketani Y, et al. : *Reprod Med Biol.* 2010 Feb 23 ; 9 (2) : 99-106.
- 2) Taketani Y, et al. : *Reprod Med Biol.* 2009 Dec 23 ; 9 (2) : 91-7.
- 3) 岡田弘ほか : *ホルモンと臨床.* 2006 ; 54 (8) , 725-732.
- 4) Bouloux P, et al. : *Fertil Steril.* 2002 Feb ; 77 (2) : 270-3.
- 5) Liu P.Y, et al. : *Hum Reprod.* 1999 Jun ; 14 (6) : 1540-5.
- 6) Warne D.W, et al. : *Fertil Steril.* 2009 Aug ; 92 (2) : 594-604.
- 7) 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)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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 (2006年1月23日承認、CTD2.7.1.2)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) Bergh C, et al. : *Eur J Endocrinol.* 1997 Jun ; 136 (6) : 617-23.
- 16) Zelinski-Wooten M.B, et al. : *Hum Reprod.* 1995 Jul ; 10 (7) : 1658-66.
- 17) Hikim A.P, et al. : *Endocrinology.* 1995 Jan ; 136 (1) : 253-61.
- 18) McLachlan R. I, et al. : *Endocrinology.* 1995 Sep ; 136 (9) : 4035-43.
- 19) Meachem S. J, et al. : *Biology of Reproduction.* 1996 Jan ; 54 (1) : 36-44.
- 20) 齊藤英和 : *日本産科婦人科学会雑誌,* 2018 ; 70 : 1817-76.
- 21) Bussi R, et al. : *薬理と治療.* 1995 ; 23 (8) : 1953-1977.
- 22) 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)
- 23) Parazzini F, et al. : *Gynecol Oncol.* 1998 Mar ; 68 (3) : 226-8.
- 24) Burkman R.T, et al. : *Fertil Steril.* 2003 Apr ; 79 (4) : 844-51.
- 25) Jensen A, et al. : *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul ; 16 (7) : 1400-7.
- 26) Rupinder K.R, et al. : *Med J Malaysia.* 2006 Mar ; 61 (1) : 132-7.
- 27) Hansen M, et al. : *N Engl J Med.* 2002 Mar 7 ; 346 (10) : 725-30.
- 28) Bonduelle M, et al. : *Hum Reprod.* 2002 Mar ; 17 (3) : 671-94.
- 29) Peschka B, et al. : *Hum Reprod.* 1999 Sep ; 14 (9) : 2257-63.

## XI : 文 献

---

- 30) Merlob P, et al. : Eur J Med Genet. 2005 Jan-Mar ; 48 (1) : 5-11.
- 31) Renoldi A, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1853-60.
- 32) Biffoni M, et al. : Arzneimitelforschung. 1994 Sep ; 44 (9) : 1096-102.
- 33) Oberto G, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1861-87.
- 34) Oberto G, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1913-29.
- 35) Renoldi A, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1889-1911.
- 36) Orlando L, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1931-51.
- 37) 鈴木正敏ら : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1987-93.
- 38) Fassio F, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23 (8) : 1979-86.

### 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（2020 年 10 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"> <li>・無排卵女性における排卵誘発</li> <li>・生殖補助医療における調節卵巣刺激</li> <li>・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（男性）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・希発排卵女性における排卵誘発</li> <li>・生殖補助医療における調節卵巣刺激</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・希発排卵女性における排卵誘発</li> <li>・生殖補助医療における調節卵巣刺激</li> </ul>
用法及び 用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	

XII : 参考資料

	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。	
--	---	--

国名	英国	
会社名	Merck Serono	
販売名	Gonal-f	Gonal-f pen
剤形 含量	75 IU/vial	300 IU
	450 IU/vial	450 IU
	1050 IU/vial	900 IU
承認年	1995 年	1995 年
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無排卵女性における排卵誘発</li> <li>・生殖補助医療における調節卵巣刺激</li> <li>・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（女性）</li> <li>・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（男性）</li> </ul>	
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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 ヶ月間皮下投与する。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 ヶ月間投与する場合がある。</li> </ul>	

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。

**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。

**〈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。



## XII : 参考資料

### 2. 海外における臨床支援 情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

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<sup>21)</sup>。 [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<sup>22)</sup>。 [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 : 2018 年 5 月改訂)

**Pregnancy:** See **CONTRAINDICATIONS**.

**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, 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 : 2018 年 5 月改訂)

**Pregnancy:** See **CONTRAINDICATIONS**.

**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®, 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.

英国の SPC (Gonal-f : 2019 年 12 月改訂、Gonal-f pen : 2019 年 12 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.

XII : 参考資料

オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2020年9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 : 2018年5月 Gonal-f RFF : 2018年5月 Gonal-f RFF Redi-ject : 2020年2月)	<b>Pediatric Use</b> Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (Gonal-f : 2019年12月、 Gonal-f pen:2019年12月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of GONAL-f in the paediatric population.

## XIII：備考

その他の関連資料

### 取扱説明書

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 300**

**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 450**

**ゴナールエフ<sup>®</sup>皮下注ペン 900**

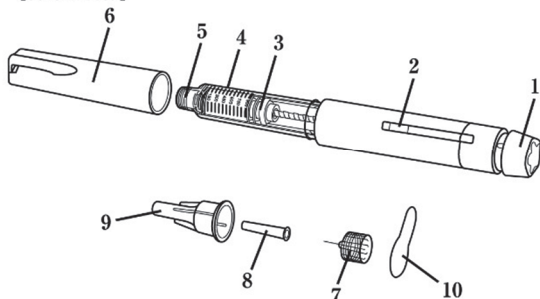
Gonalef<sup>®</sup> Pen 300・450・900

本剤をご使用前に必ずこの取扱説明書を最後までよくお読みになり、その指示に従ってください。また、本書はいつでもご覧いただけるよう、大切に保管して下さい。この薬はあなた個人用に処方されたものです。絶対に他の人に渡したり他の人と共用しないでください。

プレフィルドペンのラベルの色は規格によって違います。

	ラベルの色	単位設定
ゴナールエフ皮下注ペン300	水色	300単位まで 12.5単位刻み
ゴナールエフ皮下注ペン450	青	450単位まで 12.5単位刻み
ゴナールエフ皮下注ペン900	赤	450単位まで 12.5単位刻み

#### 【各部の名称】



- |              |            |
|--------------|------------|
| 1. 注入ボタン     | 6. キャップ    |
| 2. 投与量表示窓    | 7. 注射針*    |
| 3. プランジャ     | 8. 針キャップ*  |
| 4. カートリッジホルダ | 9. 針ケース*   |
| 5. コネクタ      | 10. 保護シール* |

\*これらはゴナールエフ皮下注ペンに付属していません。

#### 【使用上の注意】

- ・落としたりして衝撃を与えないでください。
- ・カートリッジ内に血液が混入した場合や濁りが見られる場合は、使用せずに新しいものに交換してください。
- ・分解・改造しないで下さい。分解すると使用できなくなります。
- ・本剤の破損または異常にお気づきの時は、ただちに使用を中止してください。

#### 【注射の手順】

##### 1. ゴナールエフ皮下注ペンの準備

- ① 注射の準備を行う前に必ず手を洗ってください。手やご使用になる器具をできるだけ清潔にしておくことが重要です。
- ② 清潔な場所に器具をあらかじめ並べておきます。（アルコール綿、ゴナールエフ皮下注ペン、注射針が必要です。）
- ③ ゴナールエフ皮下注ペンのキャップを引っ張ってはずします。
- ④ 本剤に異常がないか確認してください。
- ⑤ ラベルが主治医から指示された種類と同一であることを

を確認してください。

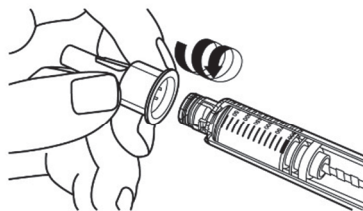
- ⑥ カートリッジの先端のゴム栓をアルコール綿でいいねいに拭いてください。

#### 注意：

外箱、ラベルに記載された使用期限を過ぎたものは使用しないでください。薬液に濁りや着色がある場合は使用しないでください。使用できないゴナールエフ皮下注ペンは、主治医の指示に従って廃棄してください。

#### 2. 注射針の取り付け

- ① 未使用の注射針を取り付けます。針ケースが破損していた場合や保護シールが破れていた場合は使用できません。新しいものに取り替えてください。
- ② 保護シールを剥がしてください。
- ③ 針ケースをしっかりと持ち、ゴナールエフ皮下注ペン先端のコネクタを針ケースの中にあてはめ、奥まで押し込んでください。注射針を時計回りに止まるまで回して、注射針を取り付けます。
- ④ 針ケースをしっかりと引っ張り、はずしてください。針キャップははずさないでください。



#### 注意：

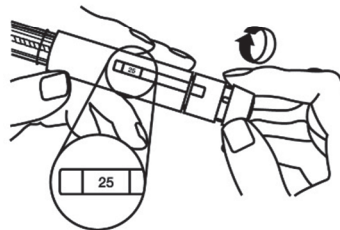
必ず主治医から処方された使い捨て注射針をお使いください。注射のたびに新しい注射針をご使用ください。注射針の再使用はできません。

針ケースは、注射後、注射針を取りはずす際に使用しますので、廃棄しないでください。

#### 3. 空気抜き

新しいゴナールエフ皮下注ペンをご使用になる場合には、注射針を上に向けて本剤を持ち、カートリッジホルダ内をご確認ください。上部に大きな気泡がある場合には、以下の手順に従って空気抜きを行ってください。カートリッジ内に見られる小さな気泡については、異常ではありませんので空気抜きは不要です。大きな気泡がない場合には、次の「4. 投与量の設定」に進んでください。

- ① 注入ボタンをゆっくり時計回りに回して、投与量表示窓の25の表示に設定します。もし投与量を多く設定してしまった場合には、注入ボタンを反対に回して、正しい投与量が設定されるまで戻してください。



- ② 針キャップをしっかりと引っ張りはずしてください。針キャップはそのまま廃棄してください。
- ③ 注射針を上に向けて本剤を持ち、カートリッジホルダ

## XIII：備考

- を軽く指ではじくことで気泡を上部に集めます。
- ④ 注射針を上に向けたまま注入ボタンをゆっくりと最後まで完全に押し込みます。この時、針先に薬液が出てきます。針先から薬液が出てきたら空気抜きが完了したことを示します。
  - ⑤ これで単位の設定の準備が整いました。次の「4. 投与量の設定」に進んでください。

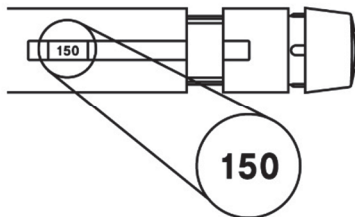


### 注意：

空気抜きを行う前に注射針が正しく取り付けられていることを確認してください。

### 4. 投与量の設定

- ① 主治医から指示された投与量が投与量表示窓に表示されるまで、注入ボタンをゆっくり時計回りに回して、投与量を設定してください。もし投与量を多く設定してしまった場合には、注入ボタンを反対に回して、正しい単位が表示されるまで戻してください。
- ② 投与量表示窓に表示している数字が、主治医から処方された投与量となっていることを確認してください。（図では、150単位が設定されたことを示しています。）



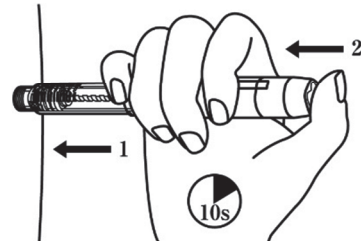
### 注意：

1. 注射をした際には、注射した量を記録してください。ゴナールエフ皮下注ペンの内容量から、注射した量を差し引いて、残量を計算することができます。ゴナールエフ皮下注ペンの残量が投与量に満たない場合には、主治医の指示に従って、次のどちらかの方法で正しい量を注射してください。
  - ・残量が投与量に満たないゴナールエフ皮下注ペンを使用せずに廃棄します。新しいゴナールエフ皮下注ペンで、指示された量を注射します。
  - ・ゴナールエフ皮下注ペンの残量を注射します。すぐに、新しいゴナールエフ皮下注ペンを使って、「1. ゴナールエフ皮下注ペンの準備」から「3. 空気抜き」を行った後、不足量を注射します。
2. カートリッジホルダの目盛りは、カートリッジ内の薬液の残りを示しますが、投与量をはかる目的では使用しないでください。必ず投与量表示窓に表示される数字で、投与量を確認してください。

### 5. 注射の仕方

- ① 主治医から指示された注射部位をアルコール綿で消毒します。
- ② 「3. 空気抜き」で空気抜きをしていない場合、針キャップを取りはずします。針キャップは、そのまま廃棄してください。
- ③ 主治医に指示された方法で注射針を皮膚にさし、注入ボタンを最後まで完全に押し込みます。
- ④ 完全に薬液を注入するため注入ボタンをしっかりとした状態で、10秒間以上針を刺したままにしてください。

- ⑤ 投与量表示窓に表示される数字が0になります。これで設定した投与量が正しく注射できたことが確認できます。
- ⑥ 注入ボタンを押したまま注射針を皮膚から抜いてください。注入ボタンを押している親指の力をゆるめると、カートリッジ内に血液が混入することがあります。カートリッジ内に血液が混入した場合は、新しいものに交換してください。

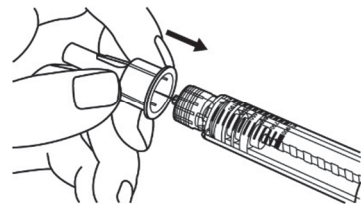


### 注意：

注射した後に投与量表示窓に表示される数字が0より大きい場合には、残量が不足しており、設定した投与量の全量が注射できなかったことを示しています。投与量表示窓に表示される数字が不足量です。新しいゴナールエフ皮下注ペンを使って、不足量を注射してください。

### 6. 注射が終わったら

- ① カートリッジホルダをしっかりと持ち、注射針で指を刺さないよう注意して針ケースをまっすぐに取り付けます。
- ② 針ケースを反時計回りに回して、注射針を取りはずします。



- ③ 使用済みの注射針は主治医の指示に従って安全な容器に入れて廃棄してください。
- ④ ゴナールエフ皮下注ペンにキャップをしてください。

### 7. ゴナールエフ皮下注ペンの保管

- ① 使用前のゴナールエフ皮下注ペンは、2～8℃（冷蔵庫の中）で光が当たらないようにして保管してください。なお、使用期限内であれば3ヵ月間は25℃以下で保管することもできます。
- ② ゴナールエフ皮下注ペン内の薬液を凍結させてはいけません。
- ③ 使用開始後は25℃以下で光が当たらないようにして保管し、28日以内にご使用ください。
- ④ 保管するときは必ず注射針をはずしてください。注射針をはずさずに保管すると、温度変化等により針先から薬液が漏れたり、カートリッジ内に気泡ができることがあります。針詰まりや感染の原因となるおそれもあります。

### 注意：

本剤はお子さんの手が届かないところに保管して下さい。

### 【その他の注意事項】

使用済みのゴナールエフ皮下注ペンは、注射針を取りはずし、主治医の指示に従って廃棄してください。

### 【お問い合わせ先】

メルクバイオファーマ株式会社   メディカル・インフォメーション  
東京都目黒区下目黒 1-8-1   アルコタワー  
0120-870-088

The Merck logo is displayed in a bold, black, sans-serif font. The letters are thick and closely spaced, with a distinctive design where the 'M' and 'E' have a slightly irregular, blocky appearance.

## 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 TEL0120-870-088 (フリーダイヤル)

2020年10月改訂  
IF-GON-202010