

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 に準拠して作成

日本薬局方 注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

ゴナトロピン[®]筋注用1000単位

ゴナトロピン[®]筋注用3000単位

GONATROPIN[®] FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

ゴナトロピン[®]注用5000単位

GONATROPIN[®] FOR INJECTION

剤形	注射剤（凍結乾燥製剤）			
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	筋注用 1000 単位：1 管中 日局ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来）1000 単位 筋注用 3000 単位：1 管中 日局ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来）3000 単位 注用 5000 単位：1 管中 日局ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来）5000 単位			
一般名	和名：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（JAN） 洋名：Human Chorionic Gonadotrophin（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	筋注用 1000 単位	2009年5月8日 ^{注)}	1960年4月22日	1960年11月1日
	筋注用 3000 単位	2009年5月13日 ^{注)}	2009年9月25日 ^{注)}	1973年7月20日
	注用 5000 単位	2009年1月20日 ^{注)}	2009年9月25日 ^{注)}	1973年7月20日
	注) 販売名変更による			
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html			

本IFは2022年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

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

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目.....	1	VI. 薬効薬理に関する項目.....	13
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	13
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	13
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目.....	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	16
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	16
II. 名称に関する項目.....	3	4. 吸収.....	16
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	16
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	17
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	17
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	17
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	9. 透析等による除去率.....	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	18
III. 有効成分に関する項目.....	5	11. その他.....	18
1. 物理化学的性質.....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性....	5	1. 警告内容とその理由.....	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	19
IV. 製剤に関する項目.....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	19
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	19
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	20
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..	21
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	22
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	22
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）....	8	11. 適用上の注意.....	29
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	29
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目.....	30
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	30
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	30
V. 治療に関する項目.....	9	X. 管理的事項に関する項目.....	32
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	32
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	32
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	32
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	32
5. 臨床成績.....	10	5. 患者向け資材.....	32

6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	33
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	33
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	33
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34
X I . 文献	35
1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35
X II . 参考資料	36
1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36
X III . 備考	37
その他の関連資料	37

略語表

略語	略語の内容
FSH	卵胞刺激ホルモン
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	ヒト閉経後ゴナドトロピン
ICSH	間質細胞刺激ホルモン
LH	黄体化ホルモン
PMS	血清性性腺刺激ホルモン
r-hFSH	遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Zondek ら (1927) は、妊婦尿中に多量に性腺刺激ホルモンの存在することを認めた。その後の研究から、この物質 (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン: hCG) は胎盤の脈絡膜から産生され、脳下垂体前葉の黄体形成ホルモン (LH) と同じような生理作用を有するが、物理化学的定数は異なることがわかっている¹⁾。

あすか製薬 (旧: 帝国臓器製薬) は、hCG を 1 管中に 1000 単位含む「ゴナトロピン®1000」を 1960 年に、さらに「ゴナトロピン®3000」、「ゴナトロピン®5000」(1 管中に hCG をそれぞれ 3000、5000 単位含む) を 1973 年に発売した。

国内の hCG 製剤の中で唯一「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の効能・効果を有する「プロファシー®注 5000 (メルクセローノ)」が販売を中止することになったことから、厚生労働省の要請を受け、ゴナトロピン®5000 で効能追加申請を行い、2008 年 9 月に承認されるに至った。

その後、医療事故防止対策の一環とした販売名変更により、2009 年 5 月に「ゴナトロピン®筋注用 1000 単位」、「ゴナトロピン®筋注用 3000 単位」及び 2009 年 1 月に「ゴナトロピン®注用 5000 単位」として承認を取得した。

また、承認時に指定された再審査 (2009 年 9 月から 7 年間) を実施し、再審査申請を行った結果、2017 年 12 月薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。承認された効能・効果及び用法・用量に変更はなかった (ゴナトロピン注用 5000 単位のみ)。

さらに、生殖補助医療における黄体補充の効能又は効果について 2022 年 3 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- ①LH に似た性質を有し FSH 作用はほとんど持たないため、LH の代用として利用されている。
- ②ゴナトロピン®注用 5000 単位は、効能として「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」を有する国内唯一の hCG 製剤である。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- ③重大な副作用として、ショック、卵巣過剰刺激症候群、血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、呼吸困難、肺水腫が報告されている。(頻度不明) (「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

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

2008年9月製造販売承認一部変更承認取得時、以下の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により有効性解析対象症例 98 例及び安全性評価対象例 294 例のデータを集積したことから、2017年12月承認条件が解除となった。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導については、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。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゴナトロピン®筋注用 1000 単位

ゴナトロピン®筋注用 3000 単位

ゴナトロピン®注用 5000 単位

(2) 洋名

GONATROPIN® FOR INTRAMUSCULAR INJECTION

GONATROPIN® FOR INJECTION

(3) 名称の由来

成分の絨毛性性腺刺激ホルモン（Chorionic Gonadotrophin）より命名。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Human Chorionic Gonadotrophin（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）は α 、 β の二つのサブユニット（hCG- α 、hCG- β ）からなり、hCG- α のアミノ酸配列はLH- α のそれとほぼ同じと考えられている。hCG- β のアミノ酸配列は、LH- β のそれと2/3が同一である。両サブユニットの再結合実験から、 β -サブユニットが生物活性発現に必要であるといわれている¹⁾。

4. 分子式及び分子量

分子式：該当資料なし

分子量：約 40000

5. 化学名（命名法）又は本質

該当資料なし

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：hCG

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄褐色の粉末で、水に溶けやすい。

(2) 溶解性

一般に有機溶媒には溶けにくく、ジエチルエーテルにはほとんど溶けない。含水エタノール、含水アセトンに対しては、エタノール、アセトンの濃度が上昇するにつれて溶けにくくなり、50%程度までは溶けるが、75～80%以上になると溶けない¹⁾。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

①確認試験法

日本薬局方「ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン」の確認試験による。

②定量法

日本薬局方「ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン」の定量法による。

試験動物に規定濃度の試料溶液を皮下注射し、卵巣質量を量り標準品との比較を行う。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解注射剤（凍結乾燥製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゴナトロピン 筋注用 1000 単位	ゴナトロピン 筋注用 3000 単位	ゴナトロピン 注用 5000 単位
剤形・性状	アンプル（白色～淡黄褐色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤）		
添付溶解液	1 管に対し 0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL 1 管		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

本品 1 管を添付の溶解液で溶解した場合（無色澄明）

pH	5.3～7.3
浸透圧比	約 0.7（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゴナトロピン 筋注用 1000 単位	ゴナトロピン 筋注用 3000 単位	ゴナトロピン 注用 5000 単位
有効成分	1 管中 日局ヒト絨毛性性腺刺激 ホルモン（ヒト尿由来） 1000 単位	1 管中 日局ヒト絨毛性性腺刺激 ホルモン（ヒト尿由来） 3000 単位	1 管中 日局ヒト絨毛性性腺刺激 ホルモン（ヒト尿由来） 5000 単位
添加剤	1 管中 乳糖水和物 3mg、pH 調節剤		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

1 管に対し 0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位・3000 単位、注用 5000 単位>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30°C、65%RH、遮光	6 ヶ月	アンプル	変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、乾燥減量、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量（各 3 ロット）

7. 調製法及び溶解後の安定性

①調製法

1 管に添付溶解液 1 管（0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL）を加えて溶解する。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

②溶解後の安定性

1 管を添付溶解液*および日局生理食塩液**で溶解後、室温で 24 時間保存したとき、性状、pH に変化を認めなかった。

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位>

溶解液	項目	溶解直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
添付溶解液	性状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.11	6.16	6.18	6.23	6.30
日局生理食塩液	性状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.78	5.84	6.09	5.98	6.15

<ゴナトロピン筋注用 3000 単位>

溶解液	項目	溶解直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
添付溶解液	性状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.01	6.05	6.10	6.15	6.22
日局生理食塩液	性状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.89	6.02	6.12	6.12	6.06

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

溶解液	項目	溶解直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
添付溶解液	性状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	6.01	6.04	6.16	6.08	6.12
日局生理食塩液	性状	無色澄明な液	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	pH	5.98	5.99	6.03	6.04	6.11

*添付溶解液（0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL）にて溶解

**日局生理食塩液（2mL）にて溶解

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ゴナトロピン筋注用 1000 単位：10 アンプル(0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL 10 アンプル添付)

ゴナトロピン筋注用 3000 単位：10 アンプル(0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL 10 アンプル添付)

ゴナトロピン注用 5000 単位：10 アンプル(0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL 10 アンプル添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：無色ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<ゴナトロピン注用 1000 単位、3000 単位>

- 無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症又は生殖補助医療における黄体補充、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・卵巢の機能検査
- 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

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、機能性子宮出血、黄体機能不全症又は生殖補助医療における黄体補充、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・卵巢の機能検査、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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）>

ヒト絨毛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、黄体機能不全症又は生殖補助医療における黄体補充>

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、機能性子宮出血及び黄体機能不全症又は生殖補助医療における黄体補充には、通常、1日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。

<停留睾丸>

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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>

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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>

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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>

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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〉

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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。

〈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〉

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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。

〈ゴナトロピン注用 5000 単位のみ〉

〈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〉

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験²⁾

〈ゴナトロピン注用 5000 単位〉

健康成人男性 24 例にゴナトロピン注用 5000 単位または標準製剤（プロファシー注 5000）を各々 1 管（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 5,000 単位）、単回皮下投与した。

安全性については、ゴナトロピン注用 5000 単位または標準製剤を単回皮下投与した 24 例に有害事象は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当資料なし

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

[参考] 同一成分の他社製剤（プロファシー注 5000）による成績

① 国内臨床試験（第Ⅲ相）³⁾

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 カ月間単独投与し、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、遺伝子組換え FSH 製剤との併用療法による治療を 6～18 カ月行った。

遺伝子組換え FSH 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。

② 海外臨床試験（第Ⅲ相）^{4) ~6)}

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。

遺伝子組換え FSH 製剤との併用療法により 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 ³⁾	豪州 ⁴⁾	米国 ⁵⁾
$\geq 1.5 \times 10^6 / \text{mL}$	46.2% (12 / 26 例)	62.5% (5 / 8 例)	79.3% (23 / 29 例)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当資料なし

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

使用成績調査

再審査指定を受けて、使用成績調査により低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者における有効性と安全性の確認を行った。

精子形成の誘導率について、有効性解析対象症例 98 例における有効率（精子形成「有」の症例率）は 64.29%（63/98 例）であった。

$$\text{有効率} = \frac{\text{精子形成「有」症例数}}{\text{有効性解析対象症例数}} \times 100 = \frac{63 \text{ 例}}{98 \text{ 例}} \times 100 = 64.29 (\%)$$

副作用は、294 例中 8 例（2.72%）に 11 件認められた。副作用は、ざ瘡 3 件（1.02%）、頭痛、悪心、乳房腫大、乳房硬結、乳房痛、女性化乳房、精巣痛、体重増加各 1 件（0.34%）であった。重篤な副作用は報告されなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当しない

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

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、承認条件に基づいて使用成績調査を実施した（「V. 5. (6) 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照）。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

LH

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

胎盤を構成する絨毛細胞から分泌される糖たん白質で、特に妊娠初期の妊婦の尿から得られる。女性に対しては黄体形成作用（LH 作用）と弱い卵胞刺激作用（FSH 作用）を示し、男性に対しては間質細胞刺激作用（ICSH 作用）を示す¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- ① LH（あるいは ICSH）作用と FSH 作用を併有する。（ラット⁷⁾）
- ② Leydig 細胞の発育を促進し、男性ホルモンの合成と分泌並びに精子形成能を高める。
（ウサギ・ブタ・ヒト *in vitro*⁸⁾、ラット⁹⁾、¹⁰⁾、ヒト¹¹⁾）
- ③ 排卵を誘発し、黄体を形成させる。また、黄体ホルモンの産生を促進する。（ヒト *in vitro*¹²⁾ウサギ¹³⁾）
- ④ 母体の免疫能、特に細胞性免疫能を低下させる。（ヒト *in vitro*¹⁴⁾、¹⁵⁾）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

健康成人男性 24 例にゴナトロピン注用 5000 単位または標準製剤（プロファシー注 5000）を各々1管（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 5,000 単位）、単回皮下投与して、薬物動態として血清中 hCG 濃度を、薬力学的指標として血清中テストステロン濃度を測定した（自己都合により中止となった、標準製剤の 1 例は薬物動態、薬力学的検討から除外した）。

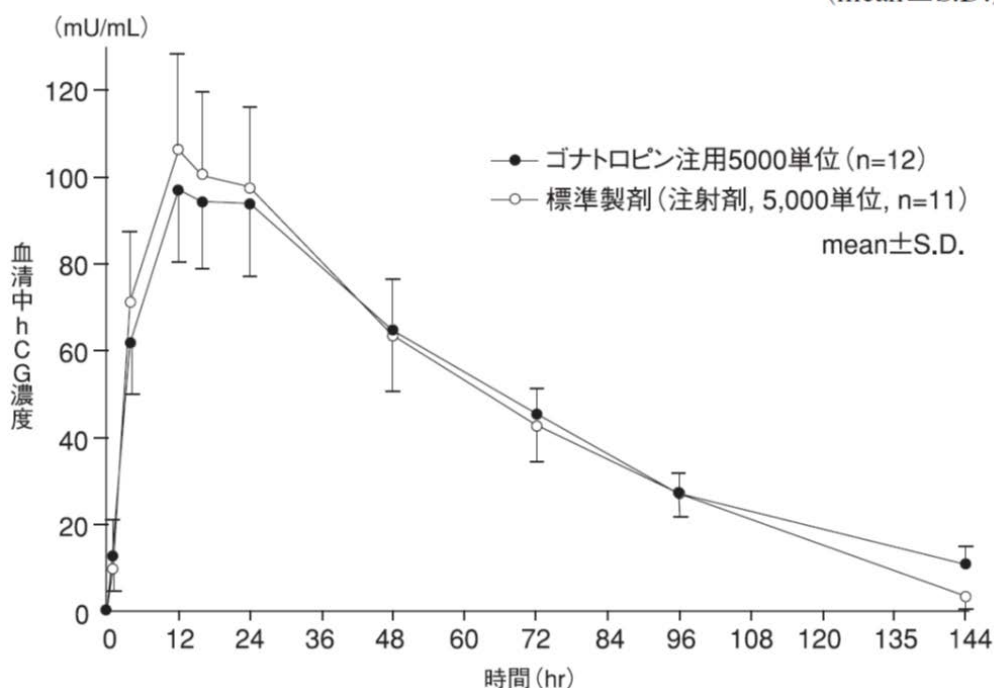
① 血清中 hCG 濃度

ゴナトロピン注用 5000 単位投与群、標準製剤投与群の薬物動態パラメータ (AUC₀₋₁₄₄、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}) に有意差は認められなかった (t 検定)。

血清中 hCG 濃度パラメータ

	投与量	例数	AUC ₀₋₁₄₄ (mU・hr/mL)	C _{max} (mU/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ゴナトロピン注用 5000単位	5,000 単位	12例	6833.73 ±1333.33	102.68 ±15.77	17.3 ±6.0	37.39 ±4.65
標準製剤 (注射剤, 5,000単位)	5,000 単位	11例	6372.81 ±1222.96	110.89 ±20.03	16.4 ±6.1	40.29 ±4.88

(mean ± S.D.)



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

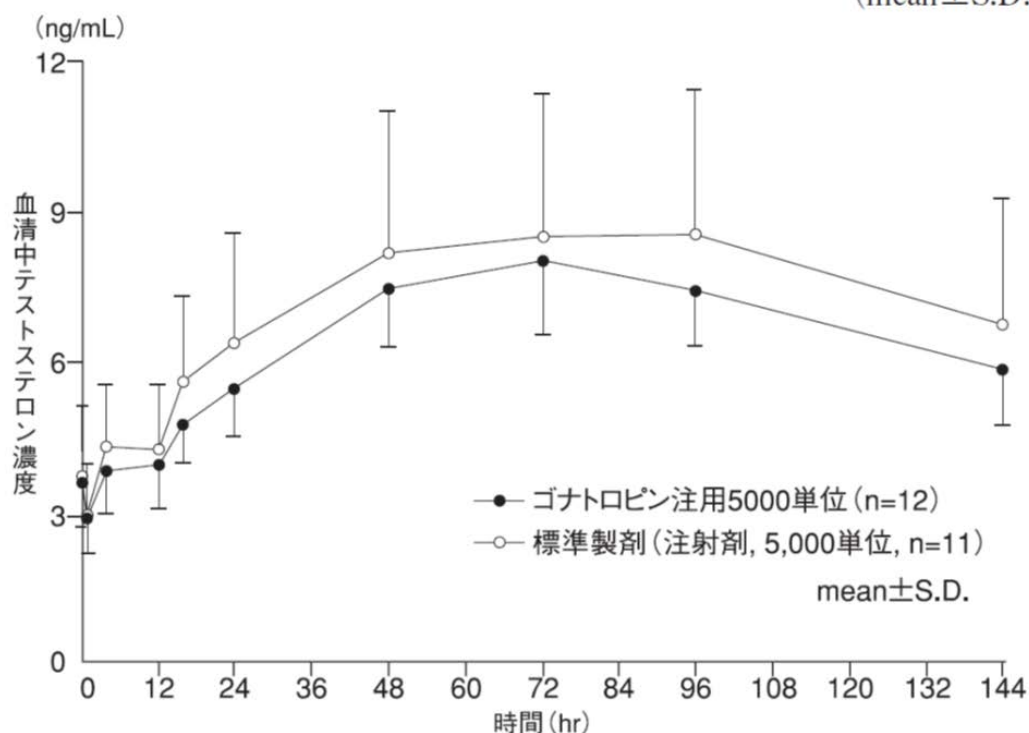
② 血清中テストステロン濃度

ゴナトロピン注用 5000 単位投与群、標準製剤投与群の薬力学的パラメータ (AUC₀₋₁₄₄、C_{max}、T_{max}) に有意差は認められなかった (t 検定)。

血清中テストステロン濃度パラメータ

	投与量	例数	AUC ₀₋₁₄₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
ゴナトロピン注用 5000単位	5,000 単位	12例	945.973 ±146.579	8.092 ±1.459	70.0 ±12.4
標準製剤 (注射剤, 5,000単位)	5,000 単位	11例	1062.741 ±348.986	8.919 ±3.123	72.0 ±18.6

(mean±S.D.)



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

24 時間以内に投与量の約 10～12%が尿中排泄され、3～4 日間は排泄され続ける。(AHFS-DI 2001)

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

ヒト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。[8. 1、10. 2、11. 1. 2、11. 1. 3 参照]

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 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 [アンドロゲン産生を促進するため、腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- 2. 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
- 2. 3 性早熟症の患者 [アンドロゲン産生を促進するため、性的早熟を早め、骨端の早期閉鎖を来すことがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈無排卵症（無月経、無排卵周期症、不妊症）、生殖補助医療における黄体補充〉

8.1 女子不妊症の治療に際し、ヒト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、以下の点に注意すること。[1.、10.2、11.1.2、11.1.3 参照]

8.1.1 卵巢過剰刺激症候群があらわれることがあるので、以下の点に留意すること。

- ・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）の有無
- ・急激な体重増加の有無
- ・卵巢腫大の有無（内診、超音波検査等の実施）

8.1.2 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。

- ・卵巢過剰刺激症候群を引き起こすことがあること。
- ・卵巢過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。
- ・異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

〈ゴナトロピン注用 5000 単位〉

〈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〉

8.2 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。

8.2.1 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。

- ・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。

8.2.2 遺伝子組換え FSH 製剤の添付文書に記載されている禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意等の使用上の注意を必ず確認すること。

8.2.3 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。

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

9.1.1 前立腺肥大のある患者

アンドロゲン産生を促進するため、前立腺肥大が増悪するおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 未治療の子宮内膜増殖症のある患者

子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。

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。

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。

9.1.6 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

9.1.7 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。

9.1.8 てんかん、片頭痛、喘息又は心疾患のある患者

アンドロゲン産生を促進するため、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。

9.1.9 骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者

アンドロゲン産生を促進するため、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) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

[9.1.9、11.2 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

男性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があり、また一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒト下垂体性腺刺激ホルモン製剤 [1、8.1、11.1.2、11.1.3 参照]	ヒト下垂体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。	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。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

顔面潮紅、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。

11.1.2 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

ヒト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、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。これに伴い、血液濃縮、血液凝固能の亢進、呼吸困難等を併発することがあるので直ちに投与を中止し、循環血液量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。[1.、8.1、10.2、11.1.3 参照]

11.1.3 血栓症、脳梗塞、卵巣破裂、卵巣茎捻転、呼吸困難、肺水腫（いずれも頻度不明）

卵巣過剰刺激症候群に伴い引き起こすことがある。[1.、8.1、10.2、11.1.2 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症	発疹等
精神神経系	めまい、頭痛、興奮、不眠、抑うつ、疲労感等
内分泌	性早熟症 ^{注1)}
女性 ^{注2)}	嘔声、多毛、陰核肥大、ざ瘡等の男性化症状
男性 ^{注2)}	性欲亢進、陰茎持続勃起、ざ瘡、女性化乳房
投 与 部 位	疼痛、硬結

注1) [9.1.9、9.7 参照]

注2) 長期連続投与により発現することがある。

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

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

- 1) **国内の臨床試験⁸⁾** [参考] 同一成分の他社製剤 (プロファシー注 5000 による成績)
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、遺伝子組換え FSH 製剤との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) 等であった。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。(効能追加時)
- 2) **海外の臨床試験(第Ⅲ相)^{9)~11)}** [参考] 同一成分の他社製剤 (プロファシー注 5000 による成績)
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、遺伝子組換え FSH 製剤との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、リビドー減退 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。
- 3) **使用成績調査**
安全性評価対象例 294 例中 8 例 (2.72%) に 11 件の副作用が認められた。副作用は、ざ瘡 3 件 (1.02%)、頭痛、悪心、乳房腫大、乳房硬結、乳房痛、女性化乳房、精巣痛、体重増加各 1 件 (0.34%) であった (再審査終了時)。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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(ゴナドトロピン注用 5000 単位のみ)

<承認時>

1) 国内第Ⅲ相臨床試験 [参考] 同一成分の他社製剤 (プロファシー注 5000) による成績

hCG 単独投与 (前処置期間)

解析対象症例	22例
副作用発現例数	14例
副作用発現症例率	63.6%
副作用発現件数	31件

hCG+r-hFSH 併用投与 (治療期間)

解析対象症例	18例
副作用発現例数	14例
副作用発現症例率	77.8%
副作用発現件数	28件

	副作用	
	例数 (発現率%)	件数
精神障害	1 (4.5)	1
リビドー亢進	1 (4.5)	1
胃腸障害	1 (4.5)	1
顎下腺腫大	1 (4.5)	1
皮膚および皮下組織障害	3 (13.6)	4
発疹	1 (4.5)	1
痒痒症	1 (4.5)	1
ざ瘡	1 (4.5)	1
皮膚落屑	1 (4.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	1
関節痛	1 (4.5)	1
生殖系および乳房障害	5 (22.7)	6
乳房痛	3 (13.6)	3
女性化乳房	1 (4.5)	1
精巣痛	1 (4.5)	1
精索静脈瘤	1 (4.5)	1
全身障害および投与局所様態	2 (9.1)	2
注入部位紅斑	1 (4.5)	1
浮腫	1 (4.5)	1
臨床検査	9 (40.9)	16
血中アルカリホスファターゼ ^① 上昇	7 (31.8)	7
体重増加	4 (18.2)	4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ ^② 増加	1 (4.5)	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ ^③ 増加	1 (4.5)	1
脂質増加	1 (4.5)	1
尿中蛋白陽性	1 (4.5)	1
尿潜血陽性	1 (4.5)	1

	副作用	
	例数 (発現率%)	件数
精神障害	1 (5.6)	2
不眠症	1 (5.6)	2
神経系障害	1 (5.6)	2
注意力障害	1 (5.6)	2
胃腸障害	1 (5.6)	3
下痢	1 (5.6)	1
腹痛	1 (5.6)	1
悪心	1 (5.6)	1
皮膚および皮下組織障害	6 (33.3)	8
蕁麻疹	1 (5.6)	1
ざ瘡	2 (11.1)	2
脱毛症	2 (11.1)	2
面皰	1 (5.6)	1
毛質異常	1 (5.6)	1
色素沈着障害	1 (5.6)	1
生殖系および乳房障害	4 (22.2)	4
精索静脈瘤	2 (11.1)	2
乳房痛	1 (5.6)	1
女性化乳房	1 (5.6)	1
全身障害および投与局所様態	1 (5.6)	2
倦怠感	1 (5.6)	1
疲労	1 (5.6)	1
臨床検査	5 (27.8)	7
体重増加	2 (11.1)	2
血中アルカリホスファターゼ ^① 上昇	1 (5.6)	1
血中尿酸増加	1 (5.6)	1
前立腺特異性抗原増加	1 (5.6)	1
尿中蛋白陽性	1 (5.6)	1
尿潜血陽性	1 (5.6)	1

2) 海外第Ⅲ相臨床試験 [参考] 同一成分の他社製剤 (プロファシー注 5000) による成績

hCG 単独投与 (前処置期間)

	米国 n=36		豪州 n=10		欧州 n=32	
	例数 (発現率%)	件数	例数	件数	例数 (発現率%)	件数
	11 (30.6)	11	-	-	2 (6.3)	4
胃腸障害	1 (2.8)	1	-	-	-	-
腹痛	1 (2.8)	1	-	-	-	-
全身障害および投与局所様態	3 (8.3)	4	-	-	1 (3.1)	1
疲労	1 (2.8)	1	-	-	-	-
冷感	-	-	-	-	1 (3.1)	1
注射部位硬結	1 (2.8)	1	-	-	-	-
注射部位痒痒感	1 (2.8)	1	-	-	-	-
注射部位腫脹	1 (2.8)	1	-	-	-	-
感染症および寄生虫症	1 (2.8)	1	-	-	-	-
毛包炎	1 (2.8)	1	-	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	1 (3.1)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	1 (3.1)	1
神経系障害	-	-	-	-	1 (3.1)	1
頭痛	-	-	-	-	1 (3.1)	1
精神障害	2 (5.6)	5	-	-	-	-
激越	1 (2.8)	1	-	-	-	-
うつ病	1 (2.8)	1	-	-	-	-
不眠症	1 (2.8)	1	-	-	-	-
易刺激性	1 (2.8)	1	-	-	-	-
気分動揺	1 (2.8)	1	-	-	-	-
生殖系および乳房障害	8 (22.2)	9	-	-	1 (3.1)	1
乳房圧痛	1 (2.8)	1	-	-	-	-
女性化乳房	3 (8.3)	4	-	-	1 (3.1)	1
精巣不快感	4 (11.1)	4	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	5 (13.9)	5	-	-	-	-
ざ瘡	4 (11.1)	4	-	-	-	-
脂漏	1 (2.8)	1	-	-	-	-

hCG+r-hFSH 併用投与 (治療期間)

	米国 n=29		豪州 n=8		欧州 n=26	
	例数 (発現率%)	件数	例数	件数	例数 (発現率%)	件数
	19 (65.5)	74	-	-	7 (26.9)	11
血液およびリンパ系障害	1 (3.4)	1	-	-	-	-
リンパ節症	1 (3.4)	1	-	-	-	-
先天性, 家族性および遺伝障害	-	-	-	-	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
注射部位痒痒感	-	-	-	-	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	-	-	-	-
単徑部痛	1 (3.4)	1	-	-	-	-
筋痙攣	1 (3.4)	2	-	-	-	-
良性, 悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞および卵巣腫瘍を含む)	1 (3.4)	1	-	-	-	-
良性下垂体性腫瘍	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	-	-	-	-

<製造販売後調査>

使用成績調査 294 例の副作用発現状況は下記のとおりである。

副作用発現状況一覧

解析対象症例	294 例
副作用発現例数	8 例
副作用発現症例率	2.72%
副作用発現件数	11 件

副作用	件数 (発現率%)
神経系障害	1 (0.34)
頭痛	1 (0.34)
胃腸障害	1 (0.34)
*悪心	1 (0.34)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.02)
ざ瘡	3 (1.02)
生殖系および乳房障害	4 (1.36)
乳房腫大	1 (0.34)
乳房硬結	1 (0.34)
乳房痛	1 (0.34)
女性化乳房	1 (0.34)
*精巣痛	1 (0.34)
臨床検査	1 (0.34)
体重増加	1 (0.34)

*「使用上の注意」等から予測できない副作用 MedDR/J version (18.1)
ゴシックは副作用発現症例数を示す。

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当資料なし

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

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

患者背景別の副作用発現状況（ゴナトロピン注用 5000 単位の使用成績調査）

「単独療法→FSH 製剤併用療法」群が他群に比較して高い副作用発現率を示した。FSH 製剤併用療法への移行後に発現した副作用は、全て既知の副作用であり、FSH 製剤併用療法実施時に特異的に発現する副作用はなく、特定の傾向はなかった。

要因		対象 例数	発現 例数	発現率 (%)	検定
全症例		294	8	2.72	
年齢	15歳未満	12	0	0.00	p=0.615 N.S.
	15歳以上～20歳未満	53	1	1.89	
	20歳以上～30歳未満	71	3	4.23	
	30歳以上～40歳未満	122	2	1.64	
	40歳以上～50歳未満	30	2	6.67	
	50歳以上～60歳未満	6	0	0.00	
身長 (投与開始時)	150cm未満	5	0	0.00	p=0.868 N.S.
	150cm以上～160cm未満	26	1	3.85	
	160cm以上～170cm未満	67	3	4.48	
	170cm以上～180cm未満	89	3	3.37	
	180cm以上	23	0	0.00	
	不明	84	1	1.19	
体重 (投与開始時)	50kg未満	26	1	3.85	p=0.852 N.S.
	50kg以上～60kg未満	31	1	3.23	
	60kg以上～70kg未満	73	4	5.48	
	70kg以上～80kg未満	37	1	2.70	
	80kg以上～90kg未満	22	0	0.00	
	90kg以上～100kg未満	13	0	0.00	
	100kg以上	9	0	0.00	
	不明	83	1	1.20	
既往歴の有無	無	236	5	2.12	p=0.195 N.S.
	有	58	3	5.17	
合併症の有無	無	238	5	2.10	p=0.174 N.S.
	有	55	3	5.45	
	不明	1	0	0.00	
ゴナトロピン初回投与量	15 IU/kg未満	17	1	5.88	p=0.601 N.S.
	15 IU/kg以上～45 IU/kg未満	63	1	1.59	
	45 IU/kg以上～75 IU/kg未満	88	2	2.27	
	75 IU/kg以上～105 IU/kg未満	51	3	5.88	
	105 IU/kg以上	9	0	0.00	
	不明	66	1	1.52	
本剤投与期間	6ヶ月未満	31	2	6.45	p=0.429 N.S.
	6ヶ月以上～12ヶ月未満	26	2	7.69	
	12ヶ月以上～18ヶ月未満	38	1	2.63	
	18ヶ月以上～24ヶ月未満	73	0	0.00	
	24ヶ月以上～30ヶ月未満	96	3	3.13	
	30ヶ月以上～36ヶ月未満	8	0	0.00	
	36ヶ月以上	21	0	0.00	
	不明	1	0	0.00	
単独療法／FSH製剤併用療法 (投与開始時)	単独療法	123	6	4.88	p=0.072 N.S.
	FSH製剤併用療法	171	2	1.17	
	不明	0	0	-	
FSH製剤併用療法への移行状況	単独療法	83	2	2.41	p=0.008 **
	FSH製剤併用療法	171	2	1.17	
	単独療法→FSH製剤併用療法	40	4	10.00	

** : p<0.01 N.S.: 有意差なし

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

溶解後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は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。ただし、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。

14.2.2 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。

- ・同一部位への反復注射は行わないこと。特に乳児、幼児、小児には注意すること。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

dd系雌雄マウスに2,500,000IU/kgを静脈内又は皮下に投与した場合72時間迄はいずれも死亡例はみられなかったが、7日目迄に雄の静脈内投与で1/6例、雌の皮下投与で2/6例が死亡した。(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前投与試験

① PMS-hCG妊娠前投与¹⁶⁾

雌マウスに PMS 5IU を腹腔内投与し、48 時間後に hCG 5IU を同様に腹腔内投与し、排卵を誘発させ、同種雄と交配させた。その結果の妊娠において、1.8%に前脚の第 5 指の形成不全を認めた。

② hMG-hCG妊娠前投与¹⁷⁾

SD 系雌ラットに交配前 14 日間、hMG 3IU/kg を皮下投与し、15 日目から 8 日間を限度とし交尾が確認される日まで hCG 60IU/kg を投与した。その結果、交尾の有無にかかわらず、偽妊娠様連続間期が高率にみられたが、偽妊娠の回復後発情期の出現とともに交尾し、妊娠した。妊娠経過及び胎児の生存率、成長は正常で、生存胎児の外表や骨格系の形態異常はみられず、性比の変動もなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゴナトロピン筋注用 1000 単位・3000 単位、ゴナトロピン注用 5000 単位
生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 該当しない

2. 有効期間

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

冷所保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド：なし

(2) くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：HCG モチダ筋注用（3 千・5 千・1 万）単位、注射用 HCG（3,000・5,000・
10,000）単位「F」

同 効 薬：該当なし

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゴナトロピン 1000 (旧販売名)	1984年7月12日	15900AMZ00492000	1960年4月22日 (統一名収載品のため変更なし)	1960年11月1日
ゴナトロピン筋注用 1000単位	2009年5月8日	22100AMX00747000		
ゴナトロピン 3000 (旧販売名)	1984年7月12日	15900AMZ00493000	1974年3月1日	1973年7月20日
ゴナトロピン筋注用 3000単位	2009年5月13日	22100AMX00788000	2009年9月25日	
ゴナトロピン 5000 (旧販売名)	1984年7月12日	15900AMZ00494000	1974年3月1日	1973年7月20日
ゴナトロピン注用 5000単位	2009年1月20日	22100AMX00386000	2009年9月25日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当しない

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

効能・効果追加

2008年9月1日

「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」追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当しない

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

再審査

- ・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

通知年月日：2017年12月21日

再審査結果：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。(承認事項等変更なし)

11. 再審査期間

<ゴナトロピン筋注用 1000 単位、3000 単位>

該当しない

<ゴナトロピン注用 5000 単位>

- ・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
2008年9月1日～2016年1月22日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゴナトロピン筋注用 1000 単位	2413402X2010 (統一名収載品のため)	2413402X2053	105141403	620514100
ゴナトロピン 1000 (旧販売名)	変更なし)	—	—	—
ゴナトロピン筋注用 3000 単位	2413402X3017	2413402X3084	105142103	620514201
ゴナトロピン 3000 (旧販売名)	2413402X3041	—	—	—
ゴナトロピン注用 5000 単位	2413402X4013	2413402X4137	105143804	620514304
ゴナトロピン 5000 (旧販売名)	2413402X4056	—	—	—

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, C-2539 (廣川書店, 2016)
- 2) 社内資料 : 薬物動態試験
- 3) 社内資料 : 国内臨床試験
- 4) Bouloux, P., et al. : *Fertil. Steril.*2002 ; 77(2) : 270-273 (PMID:11821082)
- 5) Liu, P. Y., et al. : *Hum. Reprod.*1999 ; 14(6) : 1540-1545 (PMID:10357972)
- 6) 社内資料 : 海外臨床試験
- 7) Albert, A. : *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1969 ; 29(11) : 1504-1509 (PMID:5349726)
- 8) Brady, R. O., et al. : *J. Biol. Chem.*1951 ; 193(1) : 145-148 (PMID:14907699)
- 9) Simpson, M, E., et al. : *Endocrinol.*1944 ; 35 : 96
- 10) Schoen, E. J., et al. : *Acta Endocrinol.*1965 ; 50(3) : 365-378 (PMID:4284993)
- 11) Frick, J., et al. : *Steroids.*1969 ; 13(4) : 495-505 (PMID:5769577)
- 12) 北島 武志 : 第20回日産婦学会宿題報告 (特に絨毛性ゴナドトロピンの臨床内分泌学的意義に関する研究) .1968 : 250
- 13) Spies, H. G., et al. : *Endocrinol.*1966 ; 78(1) : 67-74 (PMID:5906865)
- 14) Adcock III, E. W., et al. : *Science.*1973 ; 181(4102) : 845-847 (PMID:4724072)
- 15) 高木 繁夫 他 : 第4回日本免疫学会総会記録. 1974 : 147
- 16) Elbling, L. : *Nature.*1973 ; 246(5427) : 37-39 (PMID:4585845)
- 17) 社内資料 : 性腺刺激ホルモン、HMGとPMSのラット交配前雌投与および妊娠初期投与の影響

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし