

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン剤  
 注射用ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン  
**HMG 注射用 75IU「フェリング」**  
**HMG 注射用 150IU「フェリング」**  
 HMG for injection [FERRING]

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	75IU	1 バイアル中 日局 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（閉経後婦人の尿由来）を卵胞刺激ホルモン（FSH）として 75 単位		
	150IU	1 バイアル中 日局 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（閉経後婦人の尿由来）を卵胞刺激ホルモン（FSH）として 150 単位		
一般名	和名：ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（JAN） 洋名：Human Menopausal Gonadotrophin（JAN）			
製造販売承認年月日		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
薬価基準収載・販売開始年月日	75IU	2007年3月14日	2008年7月4日	2008年7月28日
	150IU	2012年8月8日	2012年12月14日	2012年10月1日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：フェリング・ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル：0120-093-168 FAX：03-3596-1107 受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://find.ferring.co.jp/">https://find.ferring.co.jp/</a>			

本 IF は 2022 年 8 月改訂（第 2 版、効能変更）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

<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

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

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2
6. RMP の概要.....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>
1. 販売名.....	3
2. 一般名.....	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>
1. 物理化学的性質.....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 剤形.....	6
2. 製剤の組成.....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7
4. 力価.....	7
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
9. 溶出性.....	8
10. 容器・包装.....	8
11. 別途提供される資材類.....	9
12. その他.....	9

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	11
3. 用法及び用量 .....	12
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>19</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	19
2. 薬理作用 .....	19
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>21</b>
1. 血中濃度の推移 .....	21
2. 薬物速度論的パラメータ .....	23
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	24
4. 吸収 .....	24
5. 分布 .....	24
6. 代謝 .....	24
7. 排泄 .....	25
8. トランスポーターに関する情報 .....	25
9. 透析等による除去率 .....	25
10. 特定の背景を有する患者 .....	25
11. その他 .....	25
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 警告内容とその理由 .....	26
2. 禁忌内容とその理由 .....	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	27
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	29
7. 相互作用 .....	30
8. 副作用 .....	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	32
10. 過量投与 .....	32
11. 適用上の注意 .....	32
12. その他の注意 .....	33

<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>34</b>
1. 薬理試験 .....	34
2. 毒性試験 .....	34
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>36</b>
1. 規制区分 .....	36
2. 有効期間 .....	36
3. 包装状態での貯法 .....	36
4. 取扱い上の注意 .....	36
5. 患者向け資材 .....	36
6. 同一成分・同効薬 .....	36
7. 国際誕生年月日 .....	36
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 .....	37
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 .....	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	37
11. 再審査期間 .....	37
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	37
13. 各種コード .....	37
14. 保険給付上の注意 .....	37
<b>X I. 文献</b> .....	<b>38</b>
1. 引用文献 .....	38
2. その他の参考文献 .....	38
<b>X II. 参考資料</b> .....	<b>39</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	39
2. 海外における臨床支援情報 .....	43
<b>X III. 備考</b> .....	<b>44</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	44
2. その他の関連資料 .....	44

## 略語表

略語	英語での説明又は定義	日本語での説明又は定義
ART	Assisted Reproductive Technology	生殖補助医療
AUC	Area under the curve	血中濃度時間曲線下面積
CC	Clomifene Citrate	クロミフェンクエン酸塩
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血中濃度
COS	Controlled Ovarian Stimulation	調節卵巣刺激
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	欧州生殖医学会
FSH	Follicle-Stimulating Hormone	卵巣刺激ホルモン
GIFT	Gamete Intrafallopian Transfer	配偶子卵管内移植
GnRH	Gonadotrophin-Releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
hCG	Human Chorionic Gonadotrophin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
hFSH	Human Follicle-Stimulating Hormone	ヒト卵巣刺激ホルモン
hMG	Human Menopausal Gonadotrophin	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
HP-hMG	Highly Purified Human Menopausal Gonadotrophin	高純度ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
ICSI	Intracytoplasmic Sperm Injection	卵細胞質内精子注入法
IUI	Intrauterine Insemination	子宮内腔精子注入
IVF	<i>in vitro</i> Fertilization	体外受精
IVF-ET	<i>in vitro</i> Fertilization - Embryo Transfer	体外受精-胚移植
LH	Luteinising Hormone	黄体形成ホルモン
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome	卵巣過剰刺激症候群
rFSH	Recombinant Follicle-Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン
r-hFSH $\alpha$	—	ホリトロピンアルファ (遺伝子組換え)
r-hFSH $\beta$	—	フォリトロピンベータ (遺伝子組換え)
T <sub>max</sub>	Time of maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
uFSH	urinary Follicle-Stimulating Hormone	尿由来卵巣刺激ホルモン

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（Human Menopausal Gonadotrophin ; hMG）製剤は、卵胞刺激ホルモン（FSH）と黄体形成ホルモン（LH）を含む生物由来製品である（FSHとLHの生物活性比が約1：1<sup>1)</sup>）。その薬理作用は、FSHが卵巣において原始卵胞の発育を促進し、LHの協力を得て成熟卵胞を形成するものである。

〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

海外では、1950年頃からhMG製剤が使用されており、1960年代にLunenfeldらにより初めて臨床試験結果が報告されて以来、国内でも排卵誘発薬として無月経の女性を対象として使用されてきた。

本剤は、健康な閉経後の婦人（アルゼンチン）の尿からウイルスを除去又は不活化する工程を経て得た性腺刺激ホルモンを乾燥したもので、2000年に英国で承認されて以降、Menopur<sup>®</sup>等として90以上の国と地域で承認販売されている。本邦では75IUが2007年3月に、150IUが2012年8月に、「間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発」を効能又は効果として承認された。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

本剤は、欧米等6ヵ国<sup>※</sup>で生殖補助医療（ART）における調節卵巣刺激（COS）に係る効能・効果で承認されており、欧州生殖医学会（ESHRE）及び英国国立医療技術評価機構（NICE）等の診療ガイドライン<sup>2,3)</sup>並びに海外の成書<sup>4)</sup>において、ARTにおけるCOSに用いる薬剤の一つとして位置付けられている。また、海外臨床試験におけるhMG投与時の採卵数及び妊娠率は、本邦でARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認されているr-hFSH $\alpha$ に劣らないことが示されている<sup>5,6)</sup>。国内臨床試験においても、本剤は本邦でARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認を有していたr-hFSH $\beta$ と同程度の有効性を有することが確認され<sup>7)</sup>、公表文献及び国内の成書<sup>8,9)</sup>では、本剤が本邦の医療現場においてARTにおけるCOSに広く使用されている実態が確認されている。さらに、本邦の医療現場の実態を踏まえて作成された国内の診療ガイドラインにおいて、本剤はARTにおけるCOSに用いるゴナドトロピンの一つとして記載されている<sup>10)</sup>。このような国内外でのエビデンス及び使用状況を踏まえ、一般社団法人日本生殖医学会より本剤について医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書が提出された<sup>11)</sup>。その後、2022年1月に本剤の公知申請の該当性が確認されたことから、2022年2月の公知申請により「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果が追加承認された。

※ 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州



## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経患者における遺伝子組換え FSH（rFSH）に対する排卵誘発効果の非劣性が示された。（p. 13 参照）
- (2) 公知申請により「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果の追加承認を取得した。（p. 1、2 参照）
- (3) FSH と LH の生物活性比<sup>\*</sup>が約 1 : 1 である（LH 活性は hCG の作用に由来するものである）。（p. 19 参照）
- (4) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。重大な副作用として、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。（p. 31 参照）

※日本薬局方「ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン」に基づく。

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 世界 90 以上の国と地域で承認販売されている hMG 製剤である（2022 年 6 月現在）。（p. 1、39 参照）
- (2) ウイルス除去工程を含む、複数の工程により精製された純度の高い製剤である。（p. 7、44 参照）

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 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料	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

〈公知申請〉

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書<sup>11)</sup>が厚生労働省に提出され、2022 年 8 月に「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に対する適応が承認された。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件  
該当しない
- (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

HMG 注射用 75IU 「フェリング」

HMG 注射用 150IU 「フェリング」

#### (2) 洋名

HMG injection 75IU [FERRING]

HMG injection 150IU [FERRING]

#### (3) 名称の由来

有効成分に係る一般名略号\*+剤形+含量+会社名に基づく。

※有効成分「Human Menopausal Gonadotrophin」の頭文字

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Human Menopausal Gonadotrophin（JAN）

#### (3) ステム

該当資料なし

### 3. 構造式又は示性式

該当資料なし

### 4. 分子式及び分子量

FSH、LH とともに、糖タンパク質で二量体のタンパク質サブユニット（ $\alpha$ -サブユニット、 $\beta$ -サブユニット）で構成されている。 $\alpha$ -サブユニットは FSH、LH とともに同構造で 92 個のアミノ酸から成る。 $\beta$ -サブユニットは FSH が 111 個、LH が 121 個（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン[hCG]は 145 個）のアミノ酸から成る<sup>12)</sup>。

### 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

CAS 登録番号 : 9002-68-0

その他の名称 : HMG、hMG

## 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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けやすい。

(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

確認試験法：液体クロマトグラフィー

定量法：卵巣質量法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤は、注射剤（凍結乾燥製剤）であり、添付の溶解液で用時溶解して使用する。

#### (2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色～帯黄白色の凍結乾燥製剤である。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

添付溶解液に溶かした溶液（75 単位/mL）の pH 及び浸透圧比は下記のとおりである。

pH：6.0～8.0

浸透圧比：1.1～1.3（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

容器中の特殊な気体の有無：無

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、1 バイアル中に下記成分を含む。別に溶解液を添付している。

1 バイアル中	HMG 注射用 75IU 「フェリング」	HMG 注射用 150IU 「フェリング」
有効成分	日局 ヒト下垂体性腺刺激ホルモン（閉経後婦人の尿由来）	
含量	卵胞刺激ホルモン（FSH）として 75 単位	卵胞刺激ホルモン（FSH）として 150 単位
添加剤	乳糖水和物（賦形剤） ポリソルベート 20（溶解補助剤） 水酸化ナトリウム（pH 調節剤） 希塩酸（pH 調節剤）	適量 0.1mg 適量 適量

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

	HMG 注射用 75IU 「フェリング」	HMG 注射用 150IU 「フェリング」
添付溶解液	日局 生理食塩液 1mL	日局 生理食塩液 2mL

### 4. 力価

HMG 注射用 75IU 「フェリング」

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（卵胞刺激ホルモンとして）75 単位を含有する。

HMG 注射用 150IU 「フェリング」

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（卵胞刺激ホルモンとして）150 単位を含有する。

生物学的測定法による卵胞刺激ホルモンの国際単位で表示。

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は高純度 hMG (HP-hMG) と呼ばれ、他の hMG と比べ少ないながらも FSH や LH (hCG) 以外の非活性成分（トランスフェリン等）を 5%未満含有している<sup>12)</sup>。

本剤の精製方法については「VIII. 備考」(p. 44) を参照する。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存 試験	25±2℃、 60±5%RH	バイアル	3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月	変化なし
	75IU : 30±2℃、 75±5%RH		12、24、36 ヶ月	24 ヶ月まで変化なし。 36 ヶ月時点にて一部規格 を逸脱した（性状、類縁 物質、定量等）。
	150IU : 30±2℃、 65±5%RH		3、6、9、12、18、 24、36 ヶ月	
加速試験	40±2℃、 75±5%RH		1、3、6 ヶ月	75IU : 変化なし 150IU : 3 ヶ月まで変化な し。6 ヶ月にて定量が規 格値を下回った。

試験項目：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性微粒子、  
無菌試験、定量

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：本剤 75IU 品は 1 管 1mL、本剤 150IU 品は 1 管 2mL に溶解して使用する

### HMG注射用「フェリング」バイアル調整方法

医療従事者の皆様へ

薬剤の準備	注射器の準備			薬剤の準備	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・アルコール綿</li> <li>・注射器</li> <li>・調整用針</li> <li>・注射用針</li> <li>・安ぷる</li> <li>・バイアル</li> </ul>	<p>注射器と調整用針を袋から取り出し、キャップを付けたまま、ねじりながら装着します。</p>	<p>装着したら、内筒を押し上げ、空気を抜きます。</p>	<p>針キャップ先端と注射筒を持ちながら、<b>軽くねじるように</b>キャップを外します。</p>	<p>手洗い後、安ぷる上部を指先で軽く弾いて、液を下ろします。</p>	<p>アルコール綿で包み、<b>丸印を親指で抑えたまま、弧を描くように、外側に</b>カケします。</p>
<b>薬剤の調整</b>					
<p>バイアルの蓋を外します。</p>		<p>安ぷるを斜めにし、針穴を下に向け、溶解液を注射器に吸いとります。</p>		<p>溶解液を吸い取った注射器に、溶解液と同量程度の空気を注入します。</p>	
<p>バイアルの<b>ゴム中央</b>に針を刺して、溶解液と空気を注入し、薬剤を溶かします。（全て溶けているか確認）</p>		<p>バイアルを傾け、内筒を押し下したまま<b>針先を底に、針穴を側面に</b>付けて、手を離し、薬液を吸引します。</p>			
<b>針の交換</b>		<b>注射器内の空気の抜き方</b>		<b>注射の準備</b>	
<p>ねじりながら、<b>調整用針</b>を外します。</p>		<p><b>注射用針</b>を袋から取り出し、ねじりながら装着します。</p>		<p>注射器を縦に持ち、軽く指先で弾いて気泡を注射器の上まで移動させ、内筒を引いて空気を集めます。</p>	
		<p>針先に液が1～2滴出るまで内筒を押し上げ、空気が抜けたことを確認します。</p>		<p>針キャップ先端と注射筒を持ちながら<b>軽くねじるように</b>キャップを外します。</p>	

参考資料：Expert Nurse Vol.18 No.13 November 2002  
福原看護技術ファイル

- ・ 溶解後の安定性：該当資料なし
- ・ 本剤は溶解後速やかに使用すること（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

## 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

添付溶解液はワンポイントカット安ぷるであるが、安ぷるカット時には異物混入を避けるため、カット部分をエタノール綿等で清拭してから、安ぷる枝部のマークの反対方向へ折ること。その際、カット部分で手指を傷つけないよう十分に注意すること。

(2) 包装

〈HMG 注射用 75IU 「フェリング」〉

10 バイアル (添付溶解液：日局 生理食塩液 1mL 10 アンプル添付)

〈HMG 注射用 150IU 「フェリング」〉

10 バイアル (添付溶解液：日局 生理食塩液 2mL 10 アンプル添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス、アルミニウム、ブチルゴム

生理食塩液のアンフル：無色透明のガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

#### 4. 効能又は効果

- 間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激

（解説）

#### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

本剤は欧米等6カ国<sup>※</sup>でARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認され、ESHRE及びNICE等の海外診療ガイドラインにおいてもARTにおけるCOSに使用する薬剤の一つとして位置づけられている<sup>2,3)</sup>。さらに国内外臨床試験、国内での使用実態、国内診療ガイドラインの記載等<sup>5-10)</sup>を踏まえると、本剤の「生殖補助医療における調節卵巣刺激」に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断された。

※ 米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州

## 2. 効能又は効果に関連する注意

### 5. 効能又は効果に関する注意

#### 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

##### 5.1 患者の選択

本剤を用いた一般不妊治療の対象は、不妊症患者のうちの、間脳又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので次の点に注意すること。

##### 5.1.1 対象患者

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

##### 5.1.2 対象外患者

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

#### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

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

(解説)

#### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

5.2 不妊の主な理由として、排卵障害、卵管疾患、男性因子、子宮内膜症及び原因不明の不妊が挙げられ、また、原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫等の患者に対して本剤を投与することは適切ではないことから、本剤の投与前に患者やそのパートナーの検査を行い本剤の投与の適否を判断する必要があることから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

###### 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

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

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

###### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵胞刺激ホルモンとして 150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

海外において、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト投与開始約 2 週間後若しくは月経周期 2 又は 3 日目から本剤 150～225 単位/日を皮下又は筋肉内投与する用法・用量が承認されている。また、用量調節は投与開始 5 日後以降に可能とされ、1 回の調節で 150 単位を超えない範囲で増減、1 日投与量は 450 単位を超えないことと設定されている。さらに、本邦における本剤臨床使用実態に関する文献報告では 75～450 単位/日の範囲で使用が確認され、大部分が 150～300 単位/日の範囲内であったことから、上記の用法及び用量を設定した<sup>11)</sup>。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

7.1 本剤の投与開始時期は、組み合わせて使用する薬剤に応じて適切に判断すること。

7.2 患者により卵巣の反応性は異なるので、本剤の開始用量は患者特性を考慮して決定（減量又は増量）すること。本剤の用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこと。用量調節は投与開始 5 日後から可能であり、増量幅は 150 単位以下とすること。

7.3 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定により十分な卵胞の発育が確認されるまで本剤の投与を継続すること。本剤の最終投与後、最終的な卵胞成熟を誘起したうえで、採卵すること。

(解説)

7.1 海外で承認されている用法・用量及び国内外の公表文献では、本剤の開始時期は本剤と組み合わせて使用する薬剤によって異なっており、併用する薬剤に応じて本薬の開始時期を適切に判断するよう注意喚起することが必要であることから設定した。

7.2、7.3 本剤を安全かつ有効に使用するためには、患者の異なる卵巣反応性を考慮し、適切な開始用量を設定することが必要である。また、超音波検査又は超音波検査と血清エストロジオール濃度測定との組合せによる定期的な卵巣反応のモニタリングを行い、用量調整を行いながら十分な卵胞発育まで投与することが必要であることから設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

該当資料なし

本剤は後発医薬品として承認されたため、国内において臨床試験は実施されていない。このため、海外において実施された臨床試験を参考データとして紹介する。

#### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

該当資料なし

本剤は公知申請により承認されたため、国内において臨床試験は実施されていない。

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

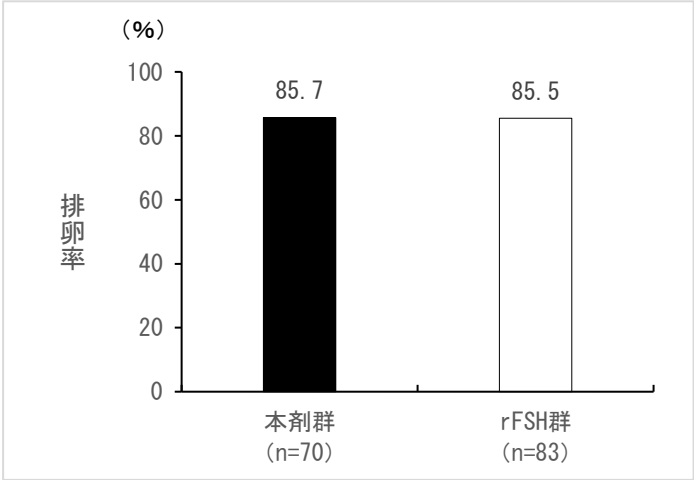
#### 1) 有効性検証試験

#### 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

##### ①海外無作為化非盲検並行群間比較試験<sup>13)</sup>

目的	本剤によるゴナドトロピン療法1周期終了後の排卵率の遺伝子組換えFSH (rFSH) 製剤に対する非劣性を証明する。
試験デザイン	無作為化、非盲検（評価者盲検）、並行群間、多施設共同、非劣性試験
対象	クロミフェンクエン酸塩 (CC) で無排卵であった外国人女性 184 例

<p>選択基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・身体的、精神的に健康な 18～39 歳の女性で、CC 100mg/日以上を少なくとも 5 日間投与又は CC による排卵誘発法を 3 周期行っても排卵が認められなかった女性</li> <li>・慢性排卵障害を有する女性（世界保健機関[WHO]排卵障害分類 Group2)</li> <li>・無作為化前に 1 年以上不妊歴のある女性</li> <li>・無作為化時の体格指数（BMI）が 19～35kg/m<sup>2</sup> の女性</li> <li>・スクリーニング前 3 年以内に少なくとも 1 回の卵管開通を目的としたカテーテル治療を行っている女性</li> <li>・スクリーニング前 3 ヶ月以内に子宮、卵管、卵巣の経膈超音波検査で骨盤に異常がないことが確認されている女性</li> <li>・卵胞期初期の血清 FSH 濃度が 1～12IU/L、かつプロラクチン及び総テストステロン濃度から高プロラクチン血症及びアンドロゲン産生腫瘍でないことが確認された女性</li> <li>・男性パートナーの精液検査の値が子宮内人工授精の許容範囲である又は精子提供を受ける場合</li> <li>・スクリーニング前に同意書に署名している女性</li> </ul>
<p>除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・排卵誘発法に 12 周期以上失敗している女性</li> <li>・月経周期 1 周期超持続する卵巣嚢胞（15mm 以上）がある又は超音波検査で卵巣子宮内膜症性嚢胞が認められた女性</li> <li>・重大な全身性疾患、内分泌又は代謝異常（下垂体、甲状腺、副腎、膵臓、肝臓又は腎臓）がある女性</li> <li>・スクリーニング前 3 ヶ月以内に未承認の試験薬の投与を受けたあるいは臨床試験に参加したことがある女性</li> <li>・試験薬の評価の妨げとなる可能性のある併用薬（甲状腺ホルモンを除くホルモン療法、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬、鎮静薬）を服用しているか、プロスタグランジン阻害薬の継続投与を要する女性</li> <li>・無作為化前 1 ヶ月以内に CC、メトホルミン、ゴナドトロピン又は GnRH アナログ製剤による治療を行った女性</li> <li>・妊娠中、授乳中又は妊娠禁忌の女性</li> <li>・過去 12 ヶ月以内にアルコール又は薬物乱用の既往がある、又はそれらを現在有する女性</li> <li>・化学療法（妊娠性絨毛性疾患を除く）又は放射線療法の既往歴がある女性</li> <li>・原因不明の膣出血がある女性</li> <li>・卵巣、乳房、副腎、下垂体あるいは視床下部に腫瘍がある又は妊娠不能な性器奇形を有する女性</li> <li>・試験薬に対して過敏症がある女性</li> </ul>

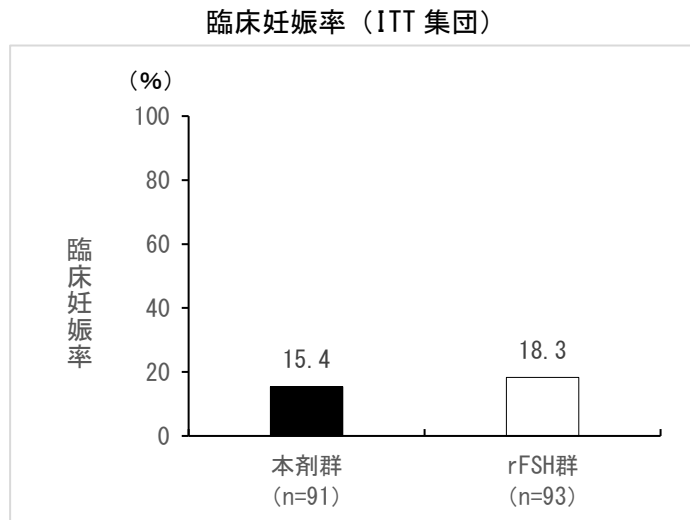
試験方法	対象を本剤群と rFSH 群に 1:1 の比率で無作為割付し、月経 2～5 日後に卵胞刺激を開始した。試験薬は低用量漸増法（本剤又は rFSH 75IU/日を 7 日間投与後、10mm 以上の卵胞がなければ 7 日ごとに 37.5IU 増量）で最長 6 週間投与した。						
主要評価項目	ゴナドトロピン療法 1 周期後の排卵率						
副次評価項目	1) 有効性：臨床妊娠率、継続妊娠率、単胎生産率等 2) 安全性：卵巣過剰刺激症候群（OHSS）発現率等						
解析計画	排卵率は、PP 集団（治験実施計画書に適合した対象集団）を主な解析対象集団として解析し、ITT 集団（無作為化された全ての対象集団）については補助的に解析した。群間差とその両側 95%信頼区間（CI）は二項分布に基づいて推定し、両側 95%CI の下限が非劣性限界値の-20.0%を上回った場合、本剤の rFSH 製剤に対する非劣性が検証されたと判断した。欠損値は無排卵で補完した。副次評価項目は、ITT 集団を解析対象集団とし、カテゴリー変数は排卵率と同一、連続変数は 2 標本 t 検定又は Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。						
結果	<p>1) 主要評価項目</p> <p>①排卵率（PP 集団、ITT 集団）</p> <p>PP 集団における排卵率は、本剤群で 85.7%（60/70 例）、rFSH 群で 85.5%（71/83 例）、群間差（95%CI）は 0.2（-11.0～11.3）と、排卵率の群間差の 95%CI の下限値が事前に規定した非劣性限界値-20.0%を上回ったことから、本剤の rFSH に対する非劣性が認められた。また、ITT 集団における排卵率は本剤群で 83.5%（76/91 例）、rFSH 群で 84.9%（79/93 例）で、群間差（95%CI）は-1.4（-12.0～9.1）であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>排卵率（PP 集団）</b></p>  <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>排卵率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群 (n=70)</td> <td>85.7</td> </tr> <tr> <td>rFSH群 (n=83)</td> <td>85.5</td> </tr> </tbody> </table>	群	排卵率 (%)	本剤群 (n=70)	85.7	rFSH群 (n=83)	85.5
群	排卵率 (%)						
本剤群 (n=70)	85.7						
rFSH群 (n=83)	85.5						

## 2) 副次評価項目

### 有効性：

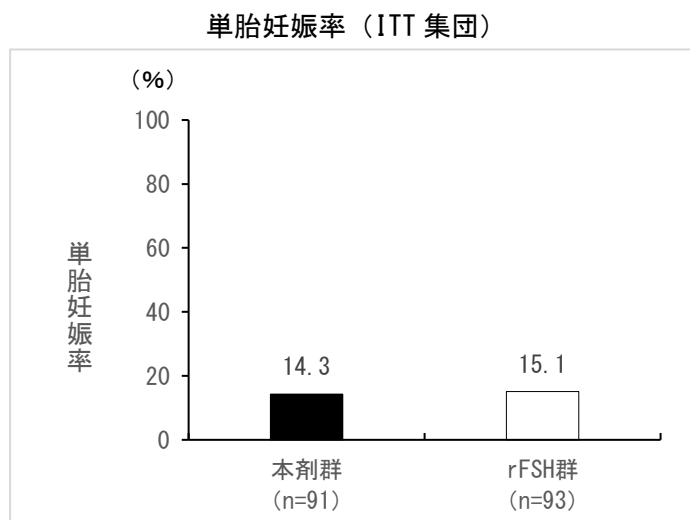
#### ①臨床妊娠率 (ITT 集団)

臨床妊娠率は本剤群で 15.4% (14/91 例)、rFSH 群で 18.3% (17/93 例) であった。



#### ②単胎生産率 (ITT 集団)

単胎生産率は、本剤群で 14.3% (13/91 例)、rFSH 群で 15.1% (14/93 例) であった。



### 安全性：

#### OHSS 発現率 (安全性解析対象集団)

OHSS 発現率は、本剤群で 1.1% (1/92 例)、rFSH 群で 3.2% (3/92 例) であった。OHSS 又は過剰反応による周期キャンセルの発現率は本剤群で 2.2% (2/92 例)、rFSH 群で 9.8% (9/92 例) であった。

### 3) 安全性（安全性解析対象集団）

#### 有害事象発現率

有害事象発現率は、本剤群で41.3% (38/92例)、rFSH群で40.2% (37/92例)であった。主な有害事象は、本剤群で膣出血8.7% (8例)、骨盤痛7.6% (7例)、頭痛5.4% (5例)等、rFSH群では悪心9.8% (9例)、骨盤痛8.7% (8例)、頭痛6.5% (6例)等が認められた。重篤な有害事象発現率、投与中止例、死亡例については文献中に記載がなかった。

#### 有害事象発現率（安全性解析対象集団）

	本剤群 (n=92)	rFSH群 (n=92)
全有害事象	38 (41.3%)	37 (40.2%)
膣出血	8 (8.7%)	3 (3.3%)
骨盤痛	7 (7.6%)	8 (8.7%)
頭痛	5 (5.4%)	6 (6.5%)
悪心	4 (4.3%)	9 (9.8%)

n (%)

#### 注) 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発に対する用法及び用量〉

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

### 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

該当しない

#### 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

該当しない



(7) その他

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の効能又は効果について、海外における本剤の臨床試験の詳細は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ヒト下垂体性腺刺激ホルモン 生殖補助医療における調節卵巣刺激」<sup>11)</sup>を参照すること。

## 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

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG)

ヒト卵胞刺激ホルモン (hFSH)

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (rFSH)

黄体形成ホルモン (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

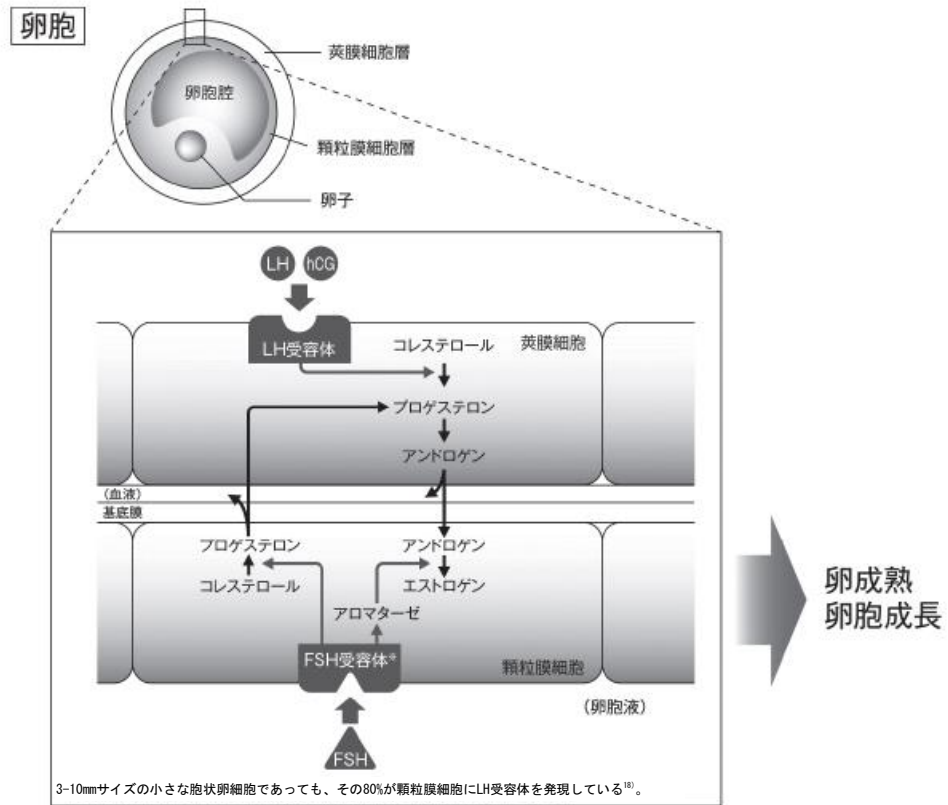
#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：卵巣

作用機序：本剤は FSH と LH の生物活性比が約 1 : 1 である (LH 活性は hCG の作用に由来するものである)<sup>1)</sup>。

FSH は卵巣に作用して原始卵胞より発育卵胞を形成し、LH の協力を得て成熟卵胞を形成し、同時にエストロゲンの分泌を促進する<sup>14)</sup>。LH は、莖膜細胞に発現する LH 受容体に結合し、コレステロールからのアンドロゲン産生を促進する。産生されたアンドロゲンは基底膜を通過して顆粒膜細胞へ移行し、FSH によって誘導されたアロマターゼによってエストロゲンに変換される<sup>15)</sup> (two-cell、two-gonadotrophin 理論<sup>16)</sup>)。また過排卵誘発によるプロゲステロンの早期上昇は、子宮内膜の早期脱落膜化を引き起こし妊娠率を低下させる<sup>17)</sup>。以上のことから、本剤は FSH および LH によりプロゲステロン代謝が促進されるためプロゲステロンの早期上昇は起こりにくいと考えられる。

LH と FSH の作用（イメージ図）<sup>8)</sup>



(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

##### 1) 生物学的同等性試験

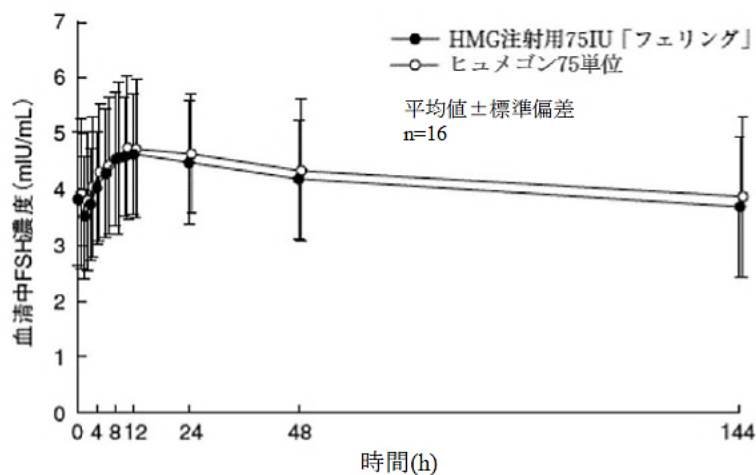
##### 【標準製剤との比較】

本剤および標準製剤を単回投与後の血清中薬物濃度より薬物動態パラメータを算出し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日 医薬審第487号）に従い、健康成人男性を対象に両製剤の生物学的同等性試験を実施した。

〈75IU〉

HMG注射用75IU「フェリング」とヒュメゴン75単位を、クロスオーバー法によりそれぞれ75単位を健康成人男子（n=16）に筋肉内投与して血清中FSH濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>19)</sup>。

HMG注射用75IU「フェリング」及びヒュメゴン75単位単回投与後の  
平均血清中FSH濃度推移



HMG注射用75IU「フェリング」の薬物動態パラメータ（筋肉内投与）

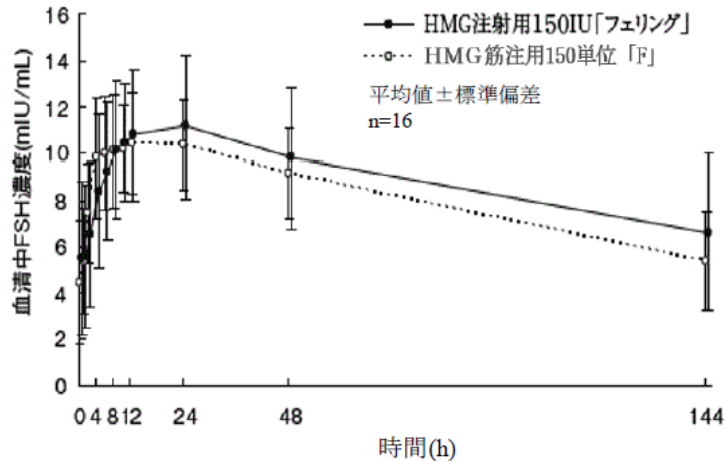
判定パラメータ		参考パラメータ	
AUC <sub>0-144hr</sub> (mIU・hr/mL)	$C_{max}$ (mIU/mL)	MRT <sub>0-144hr</sub> (hr)	$T_{max}$ (hr)
588.56 ± 156.12	4.87 ± 1.11	67.72 ± 2.86	13.40 ± 10.70

(平均値 ± 標準偏差、n=16)

〈150IU〉

HMG 注射用 150IU「フェリング」と HMG 筋注用 150 単位「F」を、クロスオーバー法によりそれぞれ 150 単位を健康成人男子 (n=16) に筋肉内投与して血清中 FSH 濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 $C_{max}$ ) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>20)</sup>。

HMG 注射用 150IU「フェリング」及び HMG 筋注用 150 単位「F」単回投与後の  
平均血清中 FSH 濃度推移



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

判定パラメータ		参考パラメータ	
AUC <sub>0-144hr</sub> (mIU・hr/mL)	$C_{max}$ (mIU/mL)	MRT <sub>0-144hr</sub> (hr)	$T_{max}$ (hr)
1277.73 ± 441.22	11.42 ± 3.09	61.7 ± 4.4	19.0 ± 6.8

(平均値 ± 標準偏差、n=16)

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

2) 皮下注及び筋注での薬物動態パラメータ (外国人データ)<sup>21)</sup>

本剤 225IU を、クロスオーバー法により閉経前の健康成人外国人女性 (n=33) にそれぞれ単回皮下及び筋肉内投与した。その後、本剤 150IU を 6 日間反復投与して血中 FSH 濃度を測定したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

		$C_{max}$ (mIU/mL)	$T_{max}$ (hr)	AUC (mIU・hr/mL)
単回投与	皮下注	8.5 ± 2.5	17.9 ± 5.8	726.2 ± 243.0
	筋注	7.8 ± 2.4	27.5 ± 25.4	656.1 ± 233.7
反復投与	皮下注	15.0 ± 3.6	8.0 ± 3.0	622.7 ± 153.0
	筋注	12.5 ± 2.3	9.0 ± 7.0	546.2 ± 91.2

(平均値 ± 標準偏差、n=33)

注) 本剤の承認されている用法及び用量

**〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉**

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

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

**〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉**

通常、卵胞刺激ホルモンとして150又は225単位を1日1回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて1日450単位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。

**(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

該当資料なし

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

**本剤を用いた不妊治療により、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。[8.2、8.3、9.1.2、9.1.8、10.2、11.1.1 参照]**

(解説)

OHSS は、多発性卵巣嚢腫による卵巣腫大を特徴とし、さらに重要な点として毛細血管透過性亢進により、血管内腔からサードスペースへの急激な体液移動をもたらす。その結果、血液量減少、血液濃縮、腹水並びに胸水の貯留をもたらし、腹部膨満、悪心又は嘔吐、下痢、並びに呼吸ひっ迫などの症状を呈する。重症の場合、急性腎不全や血栓症といった重篤な合併症をもたらすリスクを伴う。さらに卵巣腫大により卵巣茎捻転が生じる可能性もある。上記に示すように、OHSS は本剤投与後に最も注意を要する副作用であることから設定した。

### 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 エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者  
[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。]
- 2.2 卵巣腫瘍の患者及び多嚢胞性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者 [卵巣刺激作用によりその症状を悪化させることがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]
- 2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [9.1.8、11.1.1 参照]
- 2.5 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 エストロゲン分泌促進作用を有する薬剤については、女性ホルモン依存性の悪性疾患及び良性疾患を有する患者において、以下の理由から注意喚起を行うことが適切と判断されることから設定した（平成 22 年 6 月 1 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）。

- ・理論上女性ホルモンによって病態に影響を及ぼす可能性があること。
- ・既に当該記載がある製剤も見受けられるが、その製剤と比較して、本剤でリスクが低いことを示す情報がないこと。

2.2、2.4 卵巣刺激により症状が悪化する可能性があることから設定した。

2.3 妊娠中の投与は不要であり、妊婦への投与に関する安全性情報は確立していないため設定した。

2.5 過去に過敏症の既往がある場合、より重篤な過敏症反応が発現する可能性があることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### 〈効能共通〉

**8.1** 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。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。

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

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

なお、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子として、多嚢胞性卵巣症候群、若年、やせ、血清抗ミュラー管ホルモン高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等が知られているので、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子を有する患者への対応は慎重に行うこと。

卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本剤の投与中断などを行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように患者に指導すること。また、卵胞の最終成熟又は排卵誘発の延期や中止等の要否を含め実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断すること。卵巣過剰刺激症候群は、本剤投与中だけではなく、本剤投与後に発現し、軽症又は中等症であっても急速に進行して重症化することがあるため、本剤の最終投与後も少なくとも2週間の経過観察を行い、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。なお、卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって重症化し、長期化することがあることにも留意すること。[1、8.3、9.1.2、9.1.8、10.2、11.1.1 参照]

**8.3** 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[1.、8.2、9.1.2、9.1.8、10.2、11.1.1 参照]

- ・ 卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・ 一般不妊治療においては、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。全国 36 病院における本療法による多胎妊娠についての調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数 454 例中 93 例（20.48%）で、そのうち、双胎 59 例（13.00%）、3 胎 20 例（4.41%）、4 胎 8 例（1.76%）、5 胎 5 例（1.10%）、6 胎 1 例（0.22%）であったとの報告がある<sup>22)</sup>。

#### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

**8.4** 在宅自己注射（皮下注射）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。

**8.4.1** 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投与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。

**8.4.2** 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。

**8.4.3** 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。

**8.4.4** 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。

#### （解説）

8.1、8.2 一般不妊治療における排卵誘発及び ART における COS を目的に本剤を投与した結果、主な重篤な副作用として OHSS が発現するおそれがあることから設定した。

また、不妊治療の十分な知識及び経験のある医師の管理下における患者への適切な指導、超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定による定期的な卵巣反応のモニタリング、本剤の用量調整、OHSS 関連症状の早期検知、OHSS の徴候が認められた場合の適切な処置の提供による重症化の回避、重症化リスクの高い患者の特定及びリスク因子を有する患者にへの対応について、国内副作用報告における OHSS 発現状況や最新の国内診療ガイドラインの記載等に基づき、OHSS の発現及び重症化リスク最小化の観点から現行の記載を改めた。

8.3 卵巣発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。多胎妊娠は単胎妊娠に比し、流産又は早産が多いこと、妊娠合併症が起りやすいことから設定した<sup>23)</sup>。

8.4 本剤は在宅自己注射により使用することができる。自己投与の適用前に適切な指導を行うことにより、患者が自己注射の危険性と対処方法を理解し、確実な投与手技を行えるようにするため設定した。

## 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 児を望まない第2度無月経患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。妊娠する可能性がある。

###### 9.1.2 多嚢胞性卵巣のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。卵巣過剰刺激症候群を起こしやすい。[1.、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]

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

本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[1.、2.4、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 本剤の投与により妊娠する可能性があることから設定した。

9.1.2 本剤の作用により OHSS を起こす可能性があることから設定した。

9.1.3～9.1.7 本剤の作用によりエストロゲンの分泌が促進され、これらの疾患の発現や症状の増悪が認められるおそれがあることから、エストロゲン・テストステロン分泌作用を有する製品共通の注意事項として設定した（平成22年6月1日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）。

9.1.8 本剤投与により血栓塞栓症の発現リスクが増加することから設定した。

### (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

**9.4 生殖能を有する者**

**〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉**

妊娠初期の投与を避けるため、投与前少なくとも1ヵ月間は基礎体温を記録させること。

[2.3、9.5 参照]

(解説)

本剤の妊婦への投与は禁忌であり（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」参照）、妊娠初期の投与を避ける目的で設定した。

(5) 妊婦

**9.5 妊婦**

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

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由 2.3」を参照すること。

(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。

(解説)

乳汁への移行に関する非臨床試験等のデータがなく、授乳婦への投与に関する安全性情報は確立していないため設定した。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊排卵誘発及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2、8.3、9.1.2、9.1.8、11.1.1 参照]	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 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

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

重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、2.4、8.2、8.3、9.1.2、9.1.8、10.2 参照]

(解説)

本剤 75IU 品の販売開始（2008 年 7 月）以降 2022 年 4 月 30 日までに収集した 75IU 品及び 150IU 品の国内副作用報告（重症例）において OHSS 関連事象は 117 例 137 件発生したが、死亡又は後遺症の報告はなかった。このうち、ART における COS の目的での使用と特定されたのは 46 例 55 件で、内訳は OHSS 46 件、深部静脈血栓症、脳梗塞、嚥下障害、咀嚼障害、言語障害、腎前性腎不全、血圧低下、尿量減少及び卵巣破裂各 1 件であった。これら OHSS 関連事象は卵胞の最終成熟に hCG を用いた報告の他、GnRH アゴニストを用いた報告もあったことから、本剤投与時は引き続き投与する薬剤に関係なく OHSS 発現に注意が必要である<sup>12)</sup>。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説明を行い、OHSS 関連事象の早期発見、適切な対応により重症化を回避することを目的として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	発赤、発疹、ほてり
投与部位	疼痛
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量増加

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

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤調製時の注意**

14.1.1 添付溶解液の使用に当たっては本剤 75IU 品は 1 管 1mL、本剤 150IU 品は 1 管 2mL に溶解して使用する。

14.1.2 本剤は溶解後速やかに使用すること。

**14.2 薬剤投与時の注意**

14.2.1 本剤は静脈内には投与しないこと。

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。
- ・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。

(解説)

14.1.1 調製には必ず添付の溶解液を使用し、75IU 品は 1 管 1mL、150IU 品は 1 管 2mL に溶解して使用する。

14.1.2 溶解時の汚染等も考えられるため、溶解後はできるだけ速やかに使用することが望ましいことから設定した。

14.2.1 誤用を避けるために設定した。

14.2.2 本剤注射時の局所に対する安全性を考慮し設定した。

## 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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験<sup>24)</sup>

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (IU/kg)	無毒性量 (IU/kg)	主な所見
ラット	4週間	皮下	6、20、 60	60	死亡例なし ≥ 6 IU/kg 雌雄：リンパ球数減少、乳腺分泌活性亢進、乳腺腺房拡張 ≥ 6 IU/kg 雌：白血球数減少 ≥ 20 IU/kg 雄：体重増加抑制、白血球数減少、精嚢膨張、前立腺上皮過形成、胸腺萎縮 ≥ 20 IU/kg 雌：赤血球パラメータ減少、下垂体及び肝臓の重量増加、卵巣濾胞性嚢胞、膈上皮粘液化、乳腺腺房上皮過形成、脾髄外造血増加 60 IU/kg 雄：唾液腺重量増加 60 IU/kg 雌：卵巣重量増加、子宮上皮肥大、胸腺萎縮、下垂体前葉びまん性過形成

- (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  
該当資料なし
- (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：生物由来製品、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来成分

### 2. 有効期間

有効期間：製造後 24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

包装開封後も外箱に入れて保存することが望ましい。

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：在宅自己注射説明書「HMG 注射用「フェリング」を使用される方へ」

### 6. 同一成分・同効薬

〈同一成分薬〉

HMG 注用 75 単位/150 単位「あすか」(あすか製薬＝武田)

uFSH 注用 75 単位/150 単位「あすか」(あすか製薬＝武田) [精製下垂体性性腺刺激ホルモン]

HMG 注射用 75 単位/150 単位「F」(富士製薬)

フォリルモン P 注 75/フォリルモン P 注 150 (富士製薬) [精製下垂体性性腺刺激ホルモン]

〈同効薬〉

hCG、CC、シクロフェニル、r-hFSH $\alpha$

### 7. 国際誕生年月日

1995 年 1 月 3 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
HMG 注射用 75IU 「フェリング」	2007年3月14日	21900AMY00015000	2008年7月4日	2008年7月28日
HMG 注射用 150IU 「フェリング」	2012年8月8日	22400AMX00947000	2012年12月14日	2012年10月1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

追加年月日：2022年8月

効能又は効果：生殖補助医療における調節卵巣刺激

用法及び用量：通常、卵巣刺激ホルモンとして150又は225単位を1日1回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて1日450単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）において、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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番号	レセプト電算処理 システム用コード
HMG 注射用 75IU 「フェリング」	2413400D1086	2413400D1086	118314601	620008172
HMG 注射用 150IU 「フェリング」	2413400D2082	2413400D2082	121846601	622184601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Wolfenson C, et al. : Reprod Biomed Online 10(4) : 442, 2005 [FP00347]
- 2) Ovarian Stimulation TEGGO, et al. : Hum Reprod Open 2020(2) : hoaa009, 2020
- 3) NICE Clinical guideline : Fertility problems: assessment and treatment clinical guideline  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cgl56/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549> 2022/07/22 参照
- 4) Berek JS. : Berek & Novak' s Gynecology, 16th Edition Wolters Kluwer : 968, 994, 2020
- 5) Andersen AN, et al. : Hum Reprod 21(12) : 3217, 2006
- 6) European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone : Fertil Steril 78(3) : 520, 2002
- 7) Nakagawa K, et al. : Reprod Med Biol 6(1) : 27, 2007
- 8) 一般社団法人日本生殖医学会監修 : 生殖医療の必修知識 2020 杏林舎 : 320, 2020
- 9) 柴原浩章ほか編著 : 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版 : 中外医学社 : 78, 135, 2018
- 10) 一般社団法人日本生殖医学会監修 : 生殖医療ガイドライン 杏林舎 : 34, 2021
- 11) 医薬品医療機器総合機構 : 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 : ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン 生殖補助医療における調節卵巣刺激  
<https://www.pmda.go.jp/files/000246223.pdf> 2022/07/11 参照
- 12) Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine : Fertil Steril 90(5 Suppl) : S13, 2008 [FP00984]
- 13) Platteau P, et al. : Hum Reprod 21(7) : 1798, 2006 [FP00148]
- 14) 高木 繁夫 : 産科と婦人科 42(4) : 498, 1975 [FP01653]
- 15) Fleming R, et al. : Reprod Biomed Online 21 : 446, 2010 [FP02102]
- 16) Armstrong DT, et al. : Adv Sex Horm Res 3 : 217, 1977
- 17) Labarta E, et al. : Hum Reprod 26(7) : 1813, 2011
- 18) Jeppesen JV, et al. : J Clin Endocrinol Metab 97(8) : E1524, 2012 [FP03068]
- 19) 社内資料 : 生物学的同等性試験に関する資料 (HMG 注射用 75IU 「フェリング」)
- 20) 社内資料 : 生物学的同等性に試験に関する資料 (HMG 注射用 150IU 「フェリング」)
- 21) Ferring Pharmaceuticals Inc. MENOPUR<sup>®</sup>添付文書 (2018年5月改訂)  
<https://d2hu1op93domjx.cloudfront.net/wp-content/uploads/sites/12/2021/06/24085313/Menopur-PI-Rev.-05.2018-20Mar2019.pdf> 2022/07/11 参照
- 22) 倉智 敬一ほか : 産科と婦人科 50(2) : 130, 1983 [FP01973]
- 23) Reddy UM. et al. : Obstet Gynecol 109(4) : 967-977, 2007 [FP09858]
- 24) 社内資料 : 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
- 25) 社内資料 : 外国における使用状況等に関する説明資料
- 26) Reichl H, et al. : Hum Reprod 17(10) : 2501, 2002 [FP07606]

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2000年に英国で承認されて以降、Menopur<sup>®</sup>等として90以上の国と地域で承認販売されている（2022年6月現在）。

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

#### 効能又は効果

間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発  
生殖補助医療における調節卵巣刺激

#### 用法及び用量

##### 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

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

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

##### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

通常、卵巣刺激ホルモンとして150又は225単位を1日1回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて1日450単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵巣が十分に発育するまで継続する。

#### 海外での承認状況<sup>25)</sup>（2022年2月時点）

米国：Menopur <sup>®</sup> (menotropins for injection) for subcutaneous use (FERRING PHARMACEUTICALS INC.)	
効能又は効果	ART周期における複数卵巣の発育と妊娠
用法及び用量	月経周期2日目又は3日目から開始用量225単位を1日1回皮下投与する。投与開始5日後から、超音波による卵巣の発育状況と血清エストラジオール濃度により卵巣反応を判断し、投与量を調節する。用量調節は2日以上の間隔をあけ、1回の調節で150単位を超えないようにし、1日の投与量は450単位を超えてはならない。20日間を超える投与を行わない。 十分な卵巣発育が確認されるまで投与を継続し、その後hCGを投与する。
承認年月	2004年10月

<p>英国：① MENOPUR 75IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Limited)</p> <p>② Meriofert PFS 75IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)</p>	
<p>効能又は効果</p>	<p>① COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例：体外受精－胚移植 [IVF-ET]、配偶子卵管内移植[GIFT]、及び卵細胞質内精子注入法[ICSI]）</p> <p>② ART における COS：IVF 等の ART を受ける女性における複数の卵胞発育の誘導</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>① GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、Menopur 150～225 単位を投与し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施や血清エストラジオール濃度の測定）に基づいて、患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p>適切な数及び大きさの卵胞が得られたら、5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p> <p>② 一般的に使用されるプロトコールでは、Meriofert PFS の投与は、GnRH アゴニスト投与開始から約 2 週間後に開始され、卵胞が十分に発育するまで投与を継続する。例えば、GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は、GnRH アゴニストの投与を 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は Meriofert PFS を 150～225 単位を投与する。その後、患者の卵巣反応に応じて用量を調節する。</p> <p>別法として、月経周期の 2 又は 3 日目から Meriofert PFS を 150～225 単位を投与する。患者の反応に応じて用量を調節して（通常は 450 単位/日を超えない）、卵胞が十分に発育するまで（血清エストロゲン濃度や超音波検査所見によって評価）継続する。十分な卵胞の発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の Meriofert PFS 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回注射して、最終的な卵胞成熟を誘導し、34～35 時間後に採卵する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p>
<p>承認年月</p>	<p>① 1999 年 4 月</p> <p>② 2015 年 1 月</p>

独国：MENOGON HP 75 IU Powder and solvent for solution for injection (FERRING GmbH)	
効能又は効果	COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育 (例：IVF-ET、GIFT 及び ICSI)
用法及び用量	GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、150～225 単位/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調整 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 最適な反応が得られたら、5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与
承認年月	2000 年 12 月

仏国：① MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (FERRING S. A. S.) ② FERTISTARTKIT (Laboratoires GENEVRIER)	
効能又は効果	① COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例：IVF-ET、GIFT 及び ICSI） ② ART における COS：IVF 等の ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導
用法及び用量	① GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、Menopur 150～225 単位を投与し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調整は 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 適切な数及び大きさの卵胞が得られたら、250µg の遺伝子組換え hCG 又は 5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与



	<p>② 一般的に使用されるプロトコールでは、FERTISTARTKIT の投与は、アゴニスト投与開始から約 2 週間後に開始され、適切な卵胞の発育が達成されるまで継続される。例えば、GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合には、GnRH アゴニストの投与を 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は 150～225 単位の FERTISTARTKIT を投与する。次に、患者の卵巣反応に応じて用量を調節する。</p> <p>COS の代替法には、月経周期 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の FERTISTARTKIT を投与し、患者の反応に応じて用量を調節して（通常は 450 単位/日を超えない）、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度や超音波検査所見によって評価）継続する。十分な卵胞の発達は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の FERTISTARTKIT 注射の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回注射して、最終的な卵胞成熟を誘導し、34～35 時間後に採卵する。</p> <p>投与経路：皮下又は筋肉内投与</p>
承認年月	<p>① 1999 年 6 月</p> <p>② 2015 年 7 月</p>

加国：MENOPUR Menotropins for Injection (Ferring Inc.)	
効能又は効果	ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠
用法及び用量	<p>GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を受けた患者又は GnRH アンタゴニストを投与された患者は、225 単位/日で投与開始し、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施や血清エストラジオール濃度の測定）に基づいて、個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 2 日以上の間隔をあけ、1 回の調節で 150 単位を超えないよう増減する。ただし、1 日 450 単位を超えない範囲とする。20 日間を超える投与は推奨されない。</p> <p>卵胞の発育が確認されたらすぐに hCG（5000～10000 単位）を投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。</p> <p>投与経路：皮下投与</p>
承認年月	2006 年 7 月

豪州：MENOPUR (human menopausal gonadotrophin) powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd)	
効能又は効果	COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育 (例：IVF-ET、GIFT 及び ICSI)
用法及び用量	GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、150～225 単位/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超える調節は行わないこと。また、1 日あたり 450 単位を超えないこと。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 最適な数及び大きさの卵胞が得られたら、5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下投与
承認年月	2011 年 9 月

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報<sup>21)</sup>

FDA 分類：Pregnancy Category：X（2018 年 5 月現在）

分類の概要：MENOPUR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations(8.1)]. MENOPUR is contraindicated in women who are pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the woman becomes pregnant while taking this drug, the woman should be apprised of the potential hazard to a fetus.

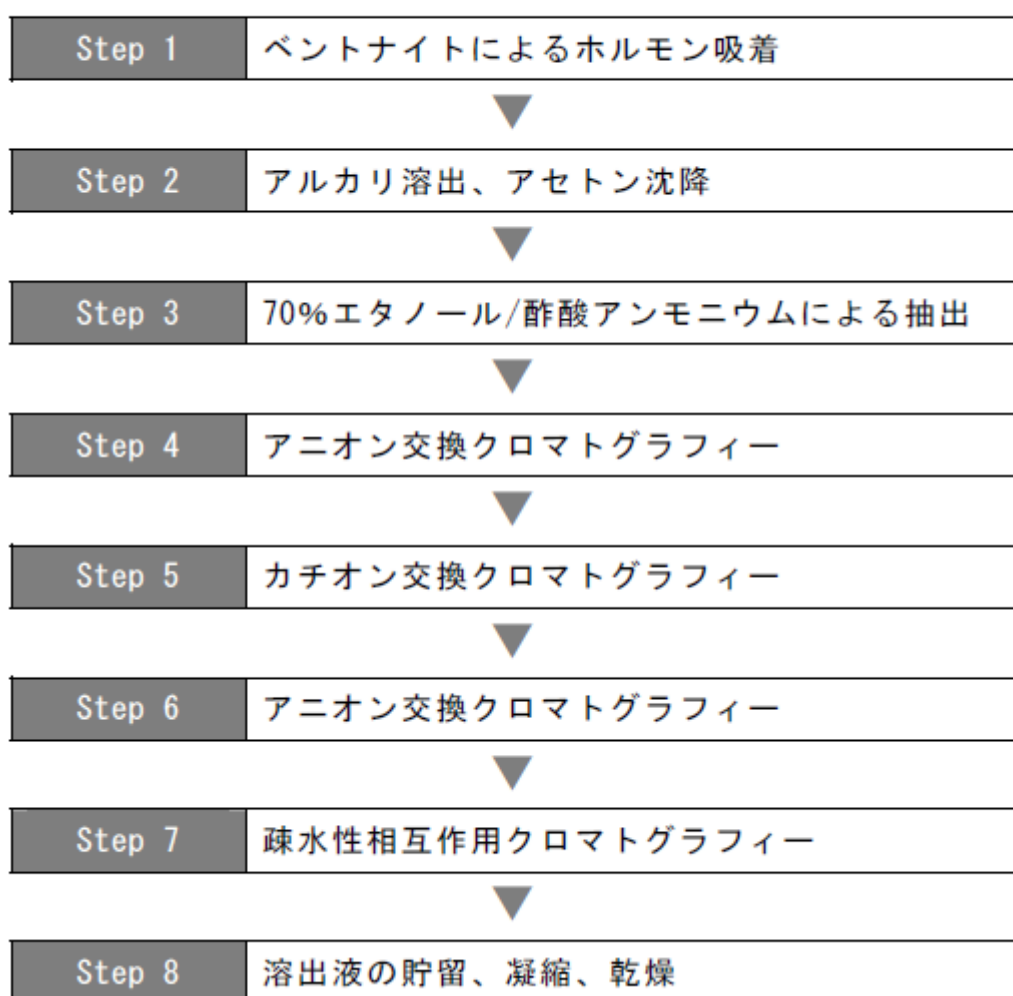
## XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報  
該当資料なし

2. その他の関連資料<sup>26)</sup>

### <参考>本剤の精製方法

ステップ2、4はウイルス不活性化に寄与する工程



Reichl H, et al. : Hum Reprod 17(10) : 2501, 2002

