

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤
フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）注射液

フォリスチム®注 300IU

カートリッジ

フォリスチム®注 600IU

カートリッジ

フォリスチム®注 900IU

カートリッジ

FOLLISTIM® Injection

300IU, 600IU, 900IU Cartridges

| 剤形 | 注射剤 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------|---------|---------|---------|-------------|--|--|--|
| 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 | フォリスチム®注 300IU カートリッジ：1カートリッジ中 300IU（0.36mL） フォリスチム®注 600IU カートリッジ：1カートリッジ中 600IU（0.72mL） フォリスチム®注 900IU カートリッジ：1カートリッジ中 900IU（1.08mL） | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 一般名 | 和名：フォリトロピンベータ（遺伝子組換え） 洋名：Follitropin beta（genetical recombination） | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | <table><thead><tr><th></th><th>フォリスチム®注 300IU カートリッジ</th><th>フォリスチム®注 600IU カートリッジ</th><th>フォリスチム®注 900IU カートリッジ</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認 年月日</td><td>2024年1月5日</td><td>2024年1月5日</td><td>2024年1月5日</td></tr><tr><td>薬価基準収載 年月日</td><td>薬価基準未収載</td><td>薬価基準未収載</td><td>薬価基準未収載</td></tr><tr><td>販売開始 年月日</td><td></td><td></td><td></td></tr></tbody></table> | | フォリスチム®注 300IU カートリッジ | フォリスチム®注 600IU カートリッジ | フォリスチム®注 900IU カートリッジ | 製造販売承認 年月日 | 2024年1月5日 | 2024年1月5日 | 2024年1月5日 | 薬価基準収載 年月日 | 薬価基準未収載 | 薬価基準未収載 | 薬価基準未収載 | 販売開始 年月日 | | | |
| | フォリスチム®注 300IU カートリッジ | フォリスチム®注 600IU カートリッジ | フォリスチム®注 900IU カートリッジ | | | | | | | | | | | | | | |
| 製造販売承認 年月日 | 2024年1月5日 | 2024年1月5日 | 2024年1月5日 | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬価基準収載 年月日 | 薬価基準未収載 | 薬価基準未収載 | 薬価基準未収載 | | | | | | | | | | | | | | |
| 販売開始 年月日 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：オルガノン株式会社 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | TEL. : FAX. : | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 問い合わせ窓口 | オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/jp-jp/ | | | | | | | | | | | | | | | | |

本IFは2024年1月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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。

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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

| | | | |
|------------------------------|----------|------------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 | V. 治療に関する項目 | 9 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 9 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 2 | 3. 用法及び用量 | 10 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 11 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... | 2 | 5. 臨床成績 | 12 |
| 6. RMP の概要..... | 2 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 26 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.. | 26 |
| 1. 販売名 | 3 | 2. 薬理作用 | 26 |
| 2. 一般名 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 29 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | 1. 血中濃度の推移 | 29 |
| 4. 分子式及び分子量..... | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 31 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 4 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析..... | 32 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 | 4. 吸収 | 32 |
| III. 有効成分に関する項目 | 5 | 5. 分布 | 32 |
| 1. 物理化学的性質..... | 5 | 6. 代謝..... | 32 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | 7. 排泄 | 33 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | 8. トランスポーターに関する情報..... | 33 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 9. 透析等による除去率 | 33 |
| 1. 剤形..... | 6 | 10. 特定の背景を有する患者 | 33 |
| 2. 製剤の組成..... | 6 | 11. その他 | 33 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 .. | 34 |
| 4. 力価..... | 7 | 1. 警告内容とその理由 | 34 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 2. 禁忌内容とその理由 | 34 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.. | 34 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.. | 34 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 35 |
| 9. 溶出性..... | 7 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... | 38 |
| 10. 容器・包装..... | 7 | 7. 相互作用 | 40 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 8 | 8. 副作用 | 40 |
| 12. その他..... | 8 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 46 |
| | | 10. 過量投与 | 46 |

| | | | |
|---|-----------|--|-----------|
| 11. 適用上の注意..... | 46 | XI. 文献..... | 53 |
| 12. その他の注意..... | 46 | 1. 引用文献..... | 53 |
| IX. 非臨床試験に関する項目..... | 49 | 2. その他の参考文献..... | 54 |
| 1. 薬理試験..... | 49 | XII. 参考資料..... | 55 |
| 2. 毒性試験..... | 49 | 1. 主な外国での発売状況..... | 55 |
| X. 管理的事項に関する項目..... | 51 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 59 |
| 1. 規制区分..... | 51 | XIII. 備考..... | 61 |
| 2. 有効期間..... | 51 | 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..... | 61 |
| 3. 包装状態での貯法..... | 51 | 2. その他の関連資料..... | 61 |
| 4. 取扱い上の注意..... | 51 | | |
| 5. 患者向け資材..... | 51 | | |
| 6. 同一成分・同効薬..... | 51 | | |
| 7. 国際誕生年月日..... | 51 | | |
| 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..... | 52 | | |
| 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..... | 52 | | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容..... | 52 | | |
| 11. 再審査期間..... | 52 | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 52 | | |
| 13. 各種コード..... | 52 | | |
| 14. 保険給付上の注意..... | 52 | | |

略語表

| 略語 | 日本語 | 英語 |
|----------------|----------------|--|
| E ₂ | エストラジオール | Estradiol |
| FSH | 卵胞刺激ホルモン | Follicle Stimulating Hormone |
| GnRH | ゴナドトロピン放出ホルモン | Gonadotropin Releasing Hormone |
| hCG | ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン | Human Chorionic Gonadotropin |
| hMG | 下垂体性性腺刺激ホルモン | Human Menopausal Gonadotropin |
| ICSI | 卵細胞質内精子注入法 | Intracytoplasmic Sperm Injection |
| IU | 国際単位 | International Unit |
| LH | 黄体形成ホルモン | Luteinizing Hormone |
| IVF | 体外受精 | <i>In vitro</i> fertilization |
| OHSS | 卵巣過剰刺激症候群 | Ovarian Hyperstimulation Syndrome |
| PCOS | 多嚢胞性卵巣症候群 | Polycystic Ovary Syndrome |
| recFSH | 遺伝子組換え FSH | Recombinant Follicle Stimulating Hormone |
| uFSH-HP | 精製下垂体性性腺刺激ホルモン | — |
| WHO | 世界保健機関 | World Health Organization |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フォリスチム®注は、遺伝子組換え技術の応用により製造される卵胞刺激ホルモン（FSH）である。FSHを含む性腺刺激ホルモンは、脳下垂体から産生・分泌されるホルモンである。閉経後女性の尿から分離・精製された下垂体性腺刺激ホルモン（hMG）が臨床応用され、排卵誘発を適応として広く使用されている。このhMG製剤の主な問題点は、収集した尿から製造することに関連し、尿の品質が一定しないこと及びたん白質など尿由来の夾雑物を含有することである。1985年よりオランダ・オルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.）により遺伝子組換え技術の応用により製造されるFSHの基礎研究が開始された。ヒトFSHをコードする遺伝子をチャイニーズハムスター卵巣細胞株に形質導入することによりFSHが産生され、培養液中から分離・精製することで遺伝子組換えヒトFSHが製造される。

開発は欧米で先行し、1995年に最初の承認を得て以来、1996年に欧州医薬品庁（EMA）より、1997年に米国食品医薬品庁（FDA）より認可され、世界90カ国以上で承認され、2022年11月現在41カ国で販売されている。

本邦では1992年に第I相試験を開始し、国内で第III相試験を実施するとともに、外国臨床試験成績を参考として輸入承認申請を行い、複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の効能で2005年4月に製造販売承認を得た。さらに、視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の効能が2007年1月に追加承認された。

その後バイアル製剤に加えてカートリッジ製剤の製造販売承認を2007年11月に得、2008年6月に薬価基準に収載された。これに合わせ、フォリスチム®注を視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の適応に在宅自己注射指導管理料の算定が認められた。2014年に再審査終了後、2019年に承認整理が行われた。2021年6月にMSD株式会社よりオルガノン株式会社が分社化された際、本剤に関する権利がMSDから移管された。そこでオルガノン株式会社が再申請し、承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 日本初の、生殖補助医療及び排卵誘発において承認を得たリコンビナント（遺伝子組換え）ヒトFSH製剤である。

（「I. 1. 開発の経緯」の項参照）

(2) 「生殖補助医療における調節卵巣刺激」の適応症を取得している。

体外受精（IVF）・胚移植（卵細胞質内精子注入法（ICSI）を含む）により妊娠の可能性のある不妊女性153例を対象とした国内第III相試験では、平均径17mm以上の卵胞が3個以上確認され採卵が実施された149例における採卵数は 12.7 ± 9.6 個（平均値±標準偏差）であった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

(3) 「視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」の適応症を取得している。

第1度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）等の不妊女性53例を対象とした国内第III相試験では、フォリスチム群の排卵率は83.0%（44/53例）、妊娠継続率は9.4%（5/53例）であった。

（「V. 5. 臨床成績」の項参照）

I. 概要に関する項目

(4) 安全性

重大な副作用として、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）（4.7%）、血栓塞栓症（頻度不明）、流産（0.3%）、子宮外妊娠（0.1%）、多胎妊娠（29.0%）、アレルギー反応（頻度不明）があらわれることがある。

主な副作用は、頭痛、腹痛（産婦人科系）、注射部疼痛（いずれも発現率は0.5%以上1%未満）であった。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 本剤はリコンビナント（遺伝子組換え）ヒトFSH製剤である。

- ・純度は99%以上で、ヒト尿由来の不純物を含まない
- ・ロット間のバラつきが少ない
- ・原材料調達の制限がない

(2) 卵胞の発育状況に応じて、フレキシブルな用量調整が可能である。

- ・50IUから450IUまで、25IUごとの用量調整が可能

注) 専用のペン型注入器（フォリスチムペン®使用時）

（「IV. 1. 剤形」の項参照）

(3) ペン型注入器による自己注射が可能である。

本剤は小型のカートリッジ製剤であり、保管にスペースを取らず、医療廃棄物を軽減できる。

（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| | | |
|--------------------------|--------|-----------|
| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等 | 有 無 | タイトル、参照先等 |
| 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 | |

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

フォリスチム®注 300IU カートリッジ、フォリスチム®注 600IU カートリッジ
フォリスチム®注 900IU カートリッジ

(2) 洋名

Follistim® Injection 300IU Cartridges、Follistim® Injection 600IU Cartridges
Follistim® Injection 900IU Cartridges

(3) 名称の由来

Follicle Stimulating Hormone (FSH) に由来

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フォリトロピンベータ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Follitropin beta (genetical recombination) (JAN)
follitropin beta (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

フォリスチムの全アミノ酸配列を下図に示した。

α-サブユニット

1 Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-Pro-Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-
25 30 35 40
Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-
45 50 55 60 65
Lys-Lys-Thr-Met-Leu-Val-Gln-Lys-Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-
70 75 80 85
Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-Phe-Lys-Val-Glu-Asn-His-Thr-Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-
90 92
Tyr-Tyr-His-Lys-Ser (C末端)

β-サブユニット

1 Asn-Ser-Cys-Glu-Leu-Thr-Asn-Ile-Thr-Ile-Ala-Ile-Glu-Lys-Glu-Glu-Cys-Arg-Phe-Cys-Ile-Ser-Ile-
25 30 35 40 45
Asn-Thr-Thr-Trp-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu-Val-Tyr-Lys-Asp-Pro-Ala-Arg-Pro-
50 55 60 65
Lys-Ile-Gln-Lys-Thr-Cys-Thr-Phe-Lys-Glu-Leu-Val-Tyr-Glu-Thr-Val-Arg-Val-Pro-Gly-Cys-Ala-His-
70 75 80 85 90
His-Ala-Asp-Ser-Leu-Tyr-Thr-Pro-Val-Ala-Thr-Gln-Cys-His-Cys-Gly-Lys-Cys-Asp-Ser-Asp-
95 100 105 110 111
Ser-Thr-Asp-Cys-Thr-Val-Arg-Gly-Leu-Gly-Pro-Ser-Tyr-Cys-Ser-Phe-Gly-Glu-Met-Lys-Glu (C末端)

◆ : N結合型糖鎖結合部位

β-サブユニットのN末端には不均一性が認められ、111個のアミノ酸残基からなる完全長のものと最初の2個のアミノ酸が欠如したものの存在比は約1:1である。

II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子量：約 35～45kD；二本鎖型

糖鎖を除くたん白質部分（完全長）

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

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

分子量： α -サブユニット 10,206

β -サブユニット 12,485

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ヒト胎盤に由来するヒト絨毛性性腺刺激ホルモン α -サブユニットゲノム DNA 及びヒト下垂体
卵胞刺激ホルモン β -サブユニットゲノム DNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生
産される、92 個のアミノ酸残基（ $C_{437}H_{682}N_{122}O_{134}S_{13}$ ；分子量：10,206）をもつ α -サブユニット及び
111 個のアミノ酸残基（ $C_{538}H_{833}N_{145}O_{171}S_{13}$ ；分子量：12,485）をもつ β -サブユニットからなる糖たん
白質

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Org32489

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～微黄白色の粉末、又は塊である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(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

pH：6.5～7.5（2%溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験区分 | 保存条件 | 試験結果 |
|--------|-----------------|-------|
| 長期保存試験 | -20±5℃、遮光、36 箇月 | 規格に適合 |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 生物学的試験を用い、試験動物の卵巣質量の増加活性による（Steelman-Pohley 試験）。
- (2) 分子量を用い、クロマトグラフ法でフォリトロピンベータのピークの保持時間が、標準物質と同等であることによる。
- (3) ペプチドマッピングを用い、クロマトグラフ法で α -サブユニット及び β -サブユニットの各ピークの保持時間及びピーク強度が、標準物質と同等であることによる。
- (4) ゲル等電点電気泳動分布パターンが、標準物質と同等であることによる。

定量法

日局「ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン」の定量法と同様に、生物学的試験を用い、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）処理した雌シロネズミの卵巣質量増加作用による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（専用のペン型注入器を用いるカートリッジ製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

| | | | |
|-----|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 販売名 | フォリスチム®注 300IU カートリッジ | フォリスチム®注 600IU カートリッジ | フォリスチム®注 900IU カートリッジ |
| 剤形 | 注射剤（専用のペン型注入器を用いるカートリッジ製剤） | | |
| 性状 | 無色澄明の液 | | |

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

| | | | |
|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 販売名 | フォリスチム®注 300IU カートリッジ | フォリスチム®注 600IU カートリッジ | フォリスチム®注 900IU カートリッジ |
| pH | 6.5～8.0 | | |
| 浸透圧比 | 約 1.5 | | |

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：該当資料なし

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 | フォリスチム®注 300IU カートリッジ | フォリスチム®注 600IU カートリッジ | フォリスチム®注 900IU カートリッジ |
| 有効成分 | フォロトロピンベータ（遺伝子組換え） | | |
| 分量 （1カートリッジ中） | 300IU 及び 0.36 mL | 600IU 及び 0.72 mL | 900IU 及び 1.08 mL |
| 添加剤（1 mL 中） | 精製白糖 50.0 mg L-メチオニン 0.5 mg ポリソルベート 20 0.2 mg ベンジルアルコール 10 mg クエン酸ナトリウム水和物 14.7 mg pH調整剤 | | |

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。セルバンク作製時において、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清）、ブタトリプシン、また製造工程において、ウシの血清由来成分（ウシ胎児血清、ウシトランスフェリン）、ブタの膵臓由来成分（ブタインスリン）を培地成分として使用している。

IV. 製剤に関する項目

(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

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ストレプトマイシン及びフラジオマイシン（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.6の項参照）

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験区分 | 保存条件 | 試験結果 |
|--------|------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 5±3℃、成り行き湿度、36箇月 | 規格に適合 |
| 加速試験 | 25±2℃、60±5%RH、6箇月 | 規格に適合 |
| | 5±3℃、成り行き湿度、33箇月+25±2℃、60±5%RH、3箇月 | 規格に適合 |

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<フォリスチム[®]注 300IU カートリッジ>

1本 (0.36 mL)

<フォリスチム[®]注 600IU カートリッジ>

1本 (0.72 mL)

<フォリスチム[®]注 900IU カートリッジ>

1本 (1.08 mL)

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

| 容器の種類 | 容器の材質 |
|-------------|--------|
| バイアル、カートリッジ | ガラス |
| バイアル栓 | ゴム |
| インレイ | ゴム |
| ピストン | ゴム |
| シールキャップ | アルミニウム |
| 箱 | 紙 |

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

- 生殖補助医療における調節卵巣刺激
- 視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

5.1 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適切な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。[2.1、2.7参照]

<視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

5.2 患者の選択

5.2.1 対象患者

本剤を用いた一般不妊治療の対象は、クロミフェンクエン酸塩療法が奏効しない、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、多嚢胞性卵巣症候群若しくは希発月経の患者である。

5.2.2 対象外患者

本剤は黄体形成ホルモンを含有しない製剤であり、黄体形成ホルモンの基礎分泌の認められない患者に対しては無効であるため、これらの患者は本治療の対象から除外すること。また、プロゲステロン製剤投与では反応せず、エストロゲン・プロゲステロン製剤投与により初めて消退出血の認められる第2度無月経の患者では、本剤を単独で用いた場合には低反応が予想されるため、本療法の対象から除外することを考慮すること。

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

<効能共通>

5.1 類薬の使用上の注意の記載を基に設定した。

妊娠不能あるいは妊娠の維持不能と判断される下記のような症状の認められる患者は対象外になる。

- ・妊娠不能な性器奇形：子宮奇形など
- ・妊娠に不適切な粘膜下筋腫など
- ・原発性卵巣不全
- ・非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）

<視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

5.2.1

本剤の投与が対象となる患者

WHO グループⅡの不妊症で排卵誘発を行う場合、第一選択薬はクロミフェンクエン酸塩で、クロミフェン療法で奏効しない場合、FSHを含有するゴナドトロピン製剤が使用される。

<排卵障害のWHO分類>^{1)・2)}

WHO グループⅡ：視床下部-下垂体機能障害に該当しエストロゲンの産生が認められ、プロラクチン値が正常で、FSH値が正常又は低値、黄体形成ホルモン（LH）値が正常ないし高値である種々の月経障害患者を指す。具体的には第1度無月経、無排卵周期症、黄体機能不全、希発月経、PCOSがこれに属する。このグループの患者は不規則な自発月経を有するか又はゲスターゲンテストで消退出血が認められる。

V. 治療に関する項目

クロミフェン無効症例³⁾

クロミフェンクエン酸塩を投与しても排卵が誘発されない場合あるいは妊娠が成立しない場合をクロミフェン無効症例と判断する。

5.2.2

本剤の投与が対象外の患者

LHの基礎分泌の認められない患者

本剤はLHを含有しない製剤であり、LHの基礎分泌の認められない患者に対しては無効である。また、FSH、LH及びエストラジオール（E₂）の基礎分泌が認められない低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の患者においても、本剤単独では効果が認められない可能性がある。

第2度無月経の患者

第2度無月経はWHOグループIに分類される例を含み、LHの基礎分泌の認められない患者の排卵誘発にはFSHとLHを含むゴナドトロピン製剤が必要である。

また、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症以外の第2度無月経では、本剤の至適用量の検討が終了していないので、本剤では反応性が低いことが考えられることから対象外患者とすることを考慮し記載した。

<排卵障害のWHO分類>^{1), 2)}

WHOグループI（視床下部一下垂体機能不全）：エストロゲンの産生がほとんどもしくは全くないため、ゲスターゲンテストで消退出血が認められず、プロラクチン値が正常で、ゴナドトロピン値が低いもしくは測定不能で、かつ視床下部一下垂体領域に病変がない無月経患者である。エストロゲン-ゲスターゲンテストで消退出血が認められる。第2度無月経、下垂体性無月経がこれに属する。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<生殖補助医療における調節卵巣刺激>

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常1日150又は225国際単位を4日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常75～375国際単位を6～12日間）、卵胞が十分に発育するまで継続する。

<視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発>

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常1日50国際単位を7日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7日間ごとに25国際単位を増量）、卵胞の十分な発育が確認された後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等により排卵を誘起する。

V. 治療に関する項目

(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〉

開発当時に、実地医療の場で尿由来ゴナドトロピン製剤で行われていたのと同様の投与方法として選択し、臨床試験を実施した。

〈視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

国内第Ⅱ相試験の RM-9361 試験で、本剤 3 投与群（初期投与量：50, 100 又は 150IU/日）と精製下垂体性腺刺激ホルモン（uFSH-HP）群（初期投与量：75IU/日）の比較を行った。4 群間で有効性、効率性及び安全性に大きな差が認められなかったことから、最低用量の 50IU/日が初期投与量として好ましいことが示唆された。

国内第Ⅱ相試験 9602 試験では、初期投与量 25IU/日と 50IU/日との比較が行われた。有効性の評価結果から、初期投与量 50IU/日の方が好ましいと考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

| |
|---|
| <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉</p> <p>7.1 患者特性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。</p> <p>〈視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉</p> <p>7.2 卵巣の反応性が低い場合の増量について、原則として、25 国際単位の増量とすること。なお、50 国際単位を超える増量での試験は実施されておらず、増量幅に注意し慎重に投与すること。 [17.1.3、17.1.4 参照]</p> |
|---|

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 特に安全性の観点から、投与にあたって考慮すべき点を記載した。

7.2 本剤の異なる増量幅における有効性及び安全性の検討を目的として、国内第Ⅲ相無作為化群間比較試験が国内 7 施設で行われた。本試験では本剤の初期投与量を 50IU/日として、増量幅が 25IU/日群と 50IU/日群の両群間で比較された。⁴⁾

WHO グループⅡの不妊患者（第 1 度無月経、無排卵周期症、PCOS など）57 名を対象とし、初期投与量 50IU/日を 7 日間皮下投与し、平均径 12mm 以上の卵胞が 1 個も認められない場合は 2 週目より 1 週間間隔で 25IU（25IU 増量群）又は 50IU（50IU 増量群）ずつ増量された。平均径 18mm 以上の卵胞が 1 個以上確認されるまで本剤の投与を継続し、最高用量は 25IU 増量群で 125IU、50IU 増量群で 150IU とし、排卵は hCG 製剤 5,000IU 又は 10,000IU にて誘発された。ただし、平均径 15mm 以上の卵胞が 4 個以上確認された場合は本剤の投与を中止し、hCG 投与をキャンセルした。

| | 25IU 増量群 (n=28) | 50IU 増量群 (n=29) |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| 総投与量 (IU) | 879.5 ± 581.0 | 932.8 ± 563.4 |
| 投与日数 (日) | 13.7 ± 6.32 | 13.5 ± 5.44 |
| 排卵率 (%) | 85.7 | 75.9 |
| 単一卵胞周期率 (%) | 39.3 | 24.1 |
| hCG 製剤投与日における 12mm 以上の卵胞数 | 2.4 ± 3.3 | 3.1 ± 2.1 |
| 妊娠継続率 (%) | 7.1 | 10.3 |
| OHSS の発現例数 | 1 | 2 |

(平均値 ± 標準偏差)

V. 治療に関する項目

また有害事象のうち本剤の副作用とされたものは、25IU 増量群：3 例/28 例（10.7%）、50IU 増量群：6 例/29 例（20.7%）であった。副作用の内訳は 25IU 増量群では、OHSS、卵巣疾患、注射部反応及び注射部疼痛が各 1 件、50IU 増量群では、OHSS 2 件、腹部腫脹 2 件、注射部反応 1 件及び肝機能異常 1 件であった。

以上のことから、本剤の初期量（50IU/日）投与後、卵巣の反応性が低い場合は、原則として 7 日間ごとに 25IU/日の増量を考慮し、慎重に投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

内因性ゴナドトロピン欠乏の女性被験者を対象として、本剤 300IU を筋肉内投与する単回投与試験、及び、75IU を 1 日 1 回 7 日間投与し引き続き 150 及び 225IU を 1 日 1 回 7 日間投与する反復投与試験を行った。自覚症状として、単回投与で 5 例中 3 例に倦怠感、下痢、咽頭痛、発熱がみられ、反復投与では 4 例中 3 例に食思不振、倦怠感、悪心、下腹部痛、緊満感、不正出血がみられたが、いずれも臨床上特に問題となるものではなかった。本剤に対する抗体産生は認められず、良好な忍容性が確認された。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである。

（生殖補助医療における調節卵巣刺激）フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 150 又は 225 国際単位を 4 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵巣の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常 75～375 国際単位を 6～12 日間）、卵巣が十分に発育するまで継続する。

（視床下部－下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発）フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 50 国際単位を 7 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵巣の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7 日間ごとに 25 国際単位を増量）、卵巣の十分な発育が確認された後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等により排卵を誘起する。

(3) 用量反応探索試験

生殖補助医療における調節卵巣刺激

該当資料なし

本剤の臨床試験では用量設定のための試験は実施されていない。

外国においては、開発当時（1990 年代初期）の生殖補助医療において卵巣刺激を目的に使われる薬剤は、尿由来の menotropin 製剤（hMG 製剤、FSH 及び LH を含有する）及び urofollitropin 製剤（uFSH 製剤、精製によりほとんど LH を含まない）があったが、初期投与量としていずれも FSH 活性で 150 あるいは 225IU が使われていた。本剤は尿由来の uFSH 製剤と本質的に同じ薬理作用を有しているため、uFSH 製剤と同様のプロトコールで本剤の臨床試験が行なわれた。

生殖補助医療における FSH の初期投与には、通常は単一の卵巣発育を果たすべき生体機能に対して複数の卵巣発育を促すために、通常周期でみられる FSH 値（閾値）を超えるような投与量が必要であると考えられている。その後は経膈超音波断層検査や血清中 E₂ 値をモニターすることにより、卵巣発育の状況に応じて投与量を患者ごとに調整する方法が採用されている。

海外で実施された第 I 相試験で、経口避妊薬により下垂体機能が抑制された健康な女性に本剤を 1 日 1 回 75、150 又は 225IU を 7 日間皮下投与したところ、75IU/日投与群では卵巣発育はみられず、150 あるいは 225IU/日の投与群で良好な卵巣発育が認められた。

V. 治療に関する項目

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

①国内第Ⅱ相臨床試験（無作為化非盲検試験）⁵⁾

第1度無月経、続発性無排卵周期症（頻発及び希発月経を含む）及びPCOSの不妊女性38例を対象として、フォリスチム注の1日25IU又は50IUを14日間筋肉内投与し、その後投与15日目に卵胞の発育（主席卵胞長径12mmを目安）に応じて25IU群は1日50IU、50IU群は1日100IUに増量し、主席卵胞の最大径が18mm以上となった時点、又は長径15mm以上の卵胞が2～3個以上認められた時点でhCG製剤を投与した。成績の概要は以下のとおりである。

有効性について、自然排卵を含めた排卵率は、25IU群で41.2%、50IU群で57.1%であった。安全性については、OHSSが50IU群で1例（4.8%）に発現した。25IU群では低用量に起因すると推察される不正出血が3例（17.6%）に認められた。以上の結果から、本剤は1日50IUが第1度無月経、続発性無排卵周期症（頻発及び希発月経を含む）及びPCOSの不妊患者への初期投与量として容認できる最低用量であると考えられた。

| | 25IU | 50IU | p値 |
|----------------------------|--|-------------------------------|----------------------|
| フォリスチム注投与症例 (%) | 17 (100) ^{a) b)} | 21 (100) ^{b)} | — |
| hCG投与症例 (%) * | 4 (23.5) | 9 (42.9) | — |
| 排卵率 (%) (95%信頼区間) * | 41.2 (7/17) ^{c)} (0.184～0.671) | 57.1 (12/21) (0.340～0.782) | — |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準誤差) ** | 431.3±128.04 | 616.7±108.01 | p=N.S. ^{d)} |
| 投与期間 (日) (平均値±標準誤差) ** | 14.3±3.35 | 11.3±1.55 | p=N.S. ^{d)} |

* : フォリスチム注投与症例あたり

** : hCG投与症例あたり

a) : 25IU群に割り付けられた症例のうち2例に、治験責任医師によって意図的に50IUが投与された

b) : 25IU群に割り付けられた症例のうち2例に50IUが、また50IU群に割り付けられた症例のうち2例に25IUが投与された

c) : 7例中3例は自然排卵

d) : Wilcoxonの順位和検定

②国内第Ⅱ相臨床試験（無作為化非盲検試験）⁶⁾

WHOグループⅡ及びⅠの不妊女性（間脳性（視床下部性）無月経、下垂体性無月経）72例を対象として、消退出血あるいは無排卵性月経のものは月経の5～6日より、フォリスチム注の1日50IU、100IU、150IU又はuFSH-HPの1日75IUを14日間皮下投与し、その後投与15～28日目は、投与15日目及び22日目の主席卵胞長径が12mm未満の場合、フォリスチム注は50IU、uFSH-HPは75IU増量し、18mm以上の主席卵胞が確認された場合にhCG製剤を投与した。成績の概要は以下のとおりである。

WHOグループⅡの不妊患者（第1度無月経及び無排卵周期症）では、本剤の排卵率はいずれの用量群もuFSH-HP群と同等以上の結果が得られたことから、本剤はWHOグループⅡの不妊患者において、初期投与量1日50IU以上で有用な薬剤であることが示唆された。

WHOグループⅠの不妊患者（第2度無月経）では、本剤の排卵率、総投与量及び投与期間は、WHOグループⅡの不妊患者に対する成績と異なり、本剤に対する反応性が異なると考えられた。

| | 50IU | 100IU | 150IU | uFSH-HP | p値 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|
| FSH投与症例 (%) | 18 (100) | 20 (100) | 18 (100) | 16 (100) | — |
| hCG投与症例 (%) * | 11 (61.1) | 12 (60.0) | 12 (66.7) | 12 (75.0) | — |

* : FSH投与症例あたり

V. 治療に関する項目

WHO グループⅡの不孕患者に対する成績

| | 50IU | 100IU | 150IU | uFSH-HP | p 値 |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|
| FSH 投与症例 (%) | 10 (100) | 9 (100) | 7 (100) | 9 (100) | — |
| hCG 投与症例 (%) * | 8 (80.0) | 6 (66.7) | 6 (85.7) | 5 (55.6) | — |
| 排卵率 (%) *** | 80.0 (8/10) | 77.8 (7/9) | 100 (7/7) | 77.8 (7/9) | 3 群 : p=N.S. ^{a)} 4 群 : p=N.S. ^{a)} |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準誤差) *** | 1,437.5 ±271.03 | 1,616.7 ±469.16 | 1,150.0 ±228.04 | 1,245.0 ±502.33 | 3 群 : p=N.S. ^{b)} 4 群 : p=N.S. ^{b)} |
| 投与期間 (日) (平均値±標準誤差) ***,**** | 20.9±2.60 | 16.3±3.72 | 9.2±1.35 | 14.4±3.41 | 3 群 : p<0.05 ^{b)} 4 群 : p=N.S. ^{b)} |

* : FSH 投与症例あたり

** : 排卵の有無が不明な症例 (4 症例) は、排卵なしとして集計

*** : hCG 投与症例あたり

**** : hCG 投与日までの期間

a) : χ^2 検定

b) : Kruskal-Wallis 検定

WHO グループⅠの不孕患者に対する成績

| | 50IU | 100IU | 150IU | uFSH-HP | p 値 |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|
| FSH 投与症例 (%) | 8 (100) | 11 (100) | 11 (100) | 7 (100) | — |
| hCG 投与症例 (%) * | 3 (37.5) | 6 (54.5) | 6 (54.5) | 7 (100) | — |
| 排卵率 (%) *** | 25.0 (2/8) | 45.5 (5/11) | 63.6 (7/11) | 100 (7/7) | 3 群 : p=N.S. ^{a)} 4 群 : p<0.05 ^{a)} |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準誤差) *** | 1,866.7 ±245.52 | 1,800.0 ±502.49 | 2,483.3 ±283.04 | 2,175.0 ±255.13 | 3 群 : p=N.S. ^{b)} 4 群 : p=N.S. ^{b)} |
| 投与期間 (日) (平均値±標準誤差) *** | 25.7±1.20 | 16.5±3.73 | 17.2±1.35 | 22.6±1.39 | 3 群 : p=N.S. ^{b)} 4 群 : p=N.S. ^{b)} |

* : FSH 投与症例あたり

** : 排卵の有無が不明な症例 (13 症例) は、排卵なしとして集計

*** : hCG 投与症例あたり

a) : χ^2 検定

b) : Kruskal-Wallis 検定

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

生殖補助医療における調節卵巣刺激

①国内第Ⅲ相臨床試験⁷⁾

IVF・胚移植（ICSIを含む）により妊娠の可能性のある不妊女性 153 例を対象とした非盲検非対照試験において、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト（ブセレリン）で下垂体機能を抑制した後、フォリスチム注の 1 日 150 又は 225IU を 4 日間皮下投与し、その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し、径 17mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に hCG 製剤を投与した。

採卵が実施され、最大で 3 個の胚が移植された。成績の概要は以下のとおりであった。

有効性の主要評価項目とした採卵数は、 12.7 ± 9.6 （平均値 \pm 9.6）個であった。

| | |
|--------------------------|-----------------|
| フォリスチム注投与症例（%） | 153（100） |
| 採卵実施症例（%） | 149（97.4） |
| 胚移植実施症例（%） | 134（87.6） |
| 採卵数（個）*（平均値 \pm 標準偏差） | 12.7 ± 9.6 |
| 総投与量（IU）* | $1,781 \pm 562$ |
| 投与期間（日）* | 8.4 ± 1.6 |
| フォリスチム注投与例あたりの妊娠継続率（%）** | 22.9（35/153 例） |
| 胚移植例あたりの妊娠継続率（%）** | 26.1（35/134 例） |
| 妊娠継続例あたりの単胎妊娠率（%） | 68.6（24/35 例） |
| 妊娠継続例あたりの双胎妊娠率（%） | 31.4（11/35 例） |

*：採卵実施症例あたり

**：胚移植実施 12～18 週間後

副作用発現割合は 13.7%（21/153 例）であり、主な副作用は OHSS 9 例（5.9%）、腹部膨満 4 例（2.6%）、腹水 3 例（1.3%）であった。

②筋肉内投与と皮下投与の比較試験（無作為化非盲検試験）（海外第Ⅲ相臨床試験）⁸⁾

IVF・胚移植により妊娠の可能性のある不妊女性を対象として、GnRH アゴニスト（ブセレリン）で下垂体機能を抑制した後、フォリスチム注の 1 日 150 又は 225IU を 4 日間筋肉内又は皮下投与し、その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し、径 17mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に hCG 製剤を投与した。採卵が実施され、最大で 3 個の胚が移植された。成績の概要は以下のとおりで、筋肉内投与及び皮下投与群間でほぼ同様の結果が得られた。

V. 治療に関する項目

| | 筋肉内投与 | 皮下投与 |
|--------------------------------|----------------|-----------------|
| 無作為化症例 | 86 | 132 |
| ブセレリン投与症例 | 82 | 123 |
| フォリスチム注投与症例 (%) | 77 (100) | 118 (100) |
| 採卵実施症例 (%) | 74 (96.1) | 112 (94.9) |
| 胚移植実施症例 (%) | 69 (89.6) | 106 (89.8) |
| 採卵数 (個) * (平均値±標準偏差) | 10.7±6.8 | 11.7±6.7 |
| 採卵数 (個) * (平均値) ** | 9.8 | 10.4 |
| 総投与量 (アンプル数) * (平均値) ** | 29.8 | 28.2 |
| 投与期間 (日) * (平均値) ** | 9.9 | 9.7 |
| フォリスチム注投与例あたりの妊娠継続率 (%) *** | 27.3 (21/77 例) | 26.3 (31/118 例) |
| フォリスチム注投与例あたりの妊娠継続率 (%) **,*** | 27.1 | 26.1 |
| 胚移植例あたりの妊娠継続率 (%) *** | 30.4 (21/69 例) | 29.2 (31/106 例) |
| 胚移植例あたりの妊娠継続率 (%) **,*** | 30.1 | 29.3 |

* : 採卵実施症例あたり

** : 施設で調整

*** : 胚移植実施 12~18 週間後

本剤皮下投与群の副作用発現割合は 4.2% (5/118 例) であり、副作用はすべて OHSS であった。本剤筋肉内投与群の副作用発現割合は 2.6% (2/77 例) であり、副作用はすべて OHSS であった⁹⁾。

③ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤 (uFSH) との比較試験 (評価者盲検試験)⁹⁾

IVF・胚移植により妊娠の可能性のある不妊女性を対象として、GnRH アゴニスト (ブセレリン) で下垂体機能を抑制した後、フォリスチム注又は uFSH の 1 日 150 又は 225IU を 4 日間筋肉内投与し、その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し、径 17mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に hCG 製剤を投与した。採卵が実施され、最大で 3 個の胚が移植された。有効性の主要評価項目は、採卵数及び妊娠継続率 (胚移植 12~18 週間後) とした。成績の概要は以下のとおりで、採卵数及び良好胚数はフォリスチム注群で uFSH 群よりも有意に多かった。妊娠継続率はいずれもフォリスチム注群で uFSH 群より高かったが統計的に有意ではなかった。フォリスチム注群は uFSH 群に比べ、FSH の総投与量が少なく、投与期間が短かった。

| | フォリスチム注 | uFSH | 差の 95%信頼区間 |
|-----------------------------|------------|------------|-------------------------|
| 無作為化症例 | 615 | 412 | |
| ブセレリン投与症例 | 602 | 405 | |
| FSH 投与症例 (%) | 585 (100) | 396 (100) | — |
| 採卵実施症例 (%) | 546 (93.3) | 361 (91.2) | — |
| 胚移植実施症例 (%) | 500 (85.5) | 329 (83.1) | — |
| 採卵数 (個) * (平均値) ** | 10.84 | 8.95 | 1.2~2.6 (p<0.0001) |
| 総投与量 (アンプル数) * (平均値) ** | 28.5 | 31.8 | -4.5~-2.1 (p<0.0001) |
| 投与期間 (日) * (平均値) ** | 10.7 | 11.3 | -0.9~-0.3 (p<0.0001) |
| FSH 投与例あたりの妊娠継続率 (%) **,*** | 22.17 | 18.22 | -1.1~9.0 (N.S.) |
| 胚移植例あたりの妊娠継続率 (%) **,*** | 25.97 | 22.02 | -1.9~9.8 (N.S.) |

* : FSH 投与症例あたり

** : 施設で調整

*** : 胚移植実施 12~18 週間後

V. 治療に関する項目

<参考>海外臨床試験

④hMG 製剤との比較試験（評価者盲検試験）¹⁰⁾

IVF・胚移植実施予定の外国人の不妊女性を対象に、下垂体機能の抑制を行わず、フォリスチム注あるいはhMG製剤を筋肉内投与した。投与量は、4日目までは1日150又は225IUで、その後は卵巣の反応に応じて個別に投与量及び期間を調整した。径15mm以上の卵胞が2個以上確認された場合にhCG製剤を投与した。採卵が実施され、最大で3個の胚が移植された。成績の概要は以下のとおりである。

有効性に関しては、平均採卵数はフォリスチム群でhMG群よりも多かったが統計的に有意な差ではなかった。投与症例あたり及び胚移植例あたりの妊娠継続率（胚移植12～18週後）はいずれもフォリスチム群でhMG群より高かったが統計的に有意ではなかった。

| | フォリスチム注 | hMG | 差の95%信頼区間 |
|-------------------|-----------|-----------|-------------------|
| FSH/hMG 投与症例 (%) | 54 (100) | 35 (100) | — |
| 採卵実施症例 (%) | 48 (88.9) | 32 (91.4) | — |
| 胚移植実施症例 (%) | 39 (72.2) | 27 (77.1) | — |
| 採卵数 (個) * | 11.2 | 8.3 | -1.1~6.8 (N.S.) |
| 総投与量・バイアル又はアンプル数* | 18.8 | 18.2 | -0.7~1.9 (N.S.) |
| 投与期間 (日) * | 6.2 | 6.0 | -0.2~0.6 (N.S.) |
| 妊娠継続率 (%) ** | 22.2 | 17.1 | -12.1~22.2 (N.S.) |
| 胚移植例あたりの妊娠継続率 (%) | 30.8 | 22.2 | -13.4~30.5 (N.S.) |

*：採卵実施症例あたり

**：FSH 投与症例あたり

⑤GnRHa (triptorelin、本邦未承認) 併用下でのuFSH 製剤との比較試験（評価者盲検試験）¹¹⁾

IVF・胚移植により妊娠の可能性のある不妊女性を対象として、GnRHアゴニスト (triptorelin、本邦未承認) で下垂体機能を抑制した後、フォリスチム注又はuFSHの1日150又は225IUを4日間筋肉内投与し、その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し、径17mm以上の卵胞が3個以上確認された場合にhCG製剤を投与した。採卵が実施され、最大で3個の胚が移植された。成績の概要は以下のとおりである。

採卵数はフォリスチム注群でuFSH群よりも多かったが統計的に有意な差はなかった。投与症例あたり及び胚移植例あたりの妊娠継続率（少なくとも胚移植12週後）はいずれもフォリスチム群でuFSH群より高かったが統計的に有意な差ではなかった。

| | フォリスチム注 | uFSH | 差の95%信頼区間 |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| FSH/hMG 投与症例 (%) | 57 (100) | 33 (100) | — |
| 採卵実施症例 (%) | 55 (96.5) | 31 (93.9) | — |
| 胚移植実施症例 (%) | 49 (86.0) | 31 (93.9) | — |
| 採卵数 (個) * | 9.7 | 8.9 | -1.7~3.2 (N.S.) |
| 総投与量・バイアル又はアンプル数 (IU) * | 30.2 (2,265IU) | 29.5 (2,213IU) | -3.2~4.4 (N.S.) |
| 投与期間 (日) * | 10.2 | 10.3 | -0.8~0.7 (N.S.) |
| 妊娠継続率 (%) ** | 30.2 | 17.4 | -6.4~31.9 |
| 胚移植例あたりの妊娠継続率 (%) | 34.0 | 18.8 | -5.5~35.9 |

*：採卵実施症例あたり

**：FSH 投与症例あたり

V. 治療に関する項目

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

①国内第Ⅲ相臨床試験

uFSH-HP との比較試験（無作為化非盲検試験）¹²⁾

第1度無月経、無排卵周期症、PCOS、希発月経などの不妊女性 108 例を対象として、自発月経又は黄体ホルモン投与による消退出血発来後 3 日以内に、フォリスチム注の 1 日 50IU 又は uFSH-HP の 1 日 75IU を 7 日間皮下投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7 日ごとにフォリスチム注は 50IU ずつ最大 1 日 150IU まで、uFSH-HP は 75IU ずつ最大 1 日 150IU まで増量し、平均径 18mm 以上の卵巣が確認された場合に hCG 製剤を投与した。

成績の概要は以下のとおりで、有効性の主要評価項目とした排卵率は両群間で統計的に有意な差は認められなかった。単一卵胞周期率、投与期間、妊娠継続率についても両群間に統計的に有意な差は認められなかったが、総投与量はフォリスチム注群が uFSH-HP 群よりも低値であり、統計的に有意な差が認められた。

| | フォリスチム注 | uFSH-HP | 差の 95%信頼区間 (p 値 ^{a)}) |
|---------------------------|--------------|----------------|------------------------------------|
| FSH 投与症例 (%) | 53 (100) | 55 (100) | — |
| hCG 投与症例 (%) * | 43 (81.1) | 47 (85.5) | — |
| 排卵率 (%) * | 83.0 (44/53) | 87.3 (48/55) | -17.7~9.2 (p=N.S.) |
| 単一卵胞周期率 (%) ** | 28.3 (15/53) | 27.3 (15/55) | -15.9~17.9 (p=N.S.) |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準偏差) * | 751.9±351.37 | 1,104.5±648.15 | -552.625~-152.692 (p<0.001) |
| 投与期間 (日) (平均値±標準偏差) * | 11.3±3.30 | 11.4±4.34 | -1.589~1.358 (p=N.S.) |
| 妊娠継続率 (%) ** | 9.4 (5/53) | 12.7 (7/55) | -15.1~8.5 (p=N.S.) |
| 排卵確認例あたりの 妊娠継続率 (%) | 11.4 (5/44) | 14.6 (7/48) | — |

* : FSH 投与症例あたり

** : 平均径 16mm 以上の卵巣が正確に 1 個あり、その他に平均径 12mm 以上の卵巣がない症例

*** : hCG 製剤投与 (又は hCG 製剤を投与しなかった場合は本剤もしくは対照薬最終投与) 10~12 週後

a) : Cochran-Mantel-Haenszel 法

本剤群の副作用発現割合は 17.0% (9/53 例) であり、主な副作用は OHSS 4 例 (7.5%) であった。また、対照群の副作用発現割合は 18.2% (10/55 例) であり、主な副作用は OHSS、頭痛、卵巣疾患の各 2 例 (3.6%) であった。

②国内第Ⅲ相臨床試験

25IU 増量法と 50IU 増量法の比較試験（無作為化非盲検試験）⁴⁾

第1度無月経、無排卵周期症、PCOS、希発月経などの不妊女性 57 例を対象として、自発月経又は黄体ホルモン投与による消退出血発来後 3 日以内に、フォリスチム注の 1 日 50IU を 7 日間皮下投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7 日ごとに 25IU ずつ最大 1 日 125IU まで又は 50IU ずつ最大 1 日 150IU まで増量し、平均径 18mm 以上の卵巣が確認された場合に hCG 製剤を投与した。有効性の主要評価項目は排卵率とした。成績の概要は以下のとおりで、単一卵胞周期率は 25IU 増量群の方が 50IU 増量群よりも高い結果が得られたが、その他の項目は両群で類似した結果が得られた。

V. 治療に関する項目

| | 25IU 増量 | 50IU 増量 | p 値 ^{a)} |
|---------------------------|--------------|--------------|-------------------|
| フォリスチム注投与症例 (%) | 28 (100) | 29 (100) | — |
| hCG 投与症例 (%) * | 24 (85.7) | 21 (72.4) | — |
| 排卵率 (%) * | 85.7 (24/28) | 75.9 (22/29) | p=N.S. |
| 単一卵胞周期率 (%) ** | 39.3 (11/28) | 24.1 (7/29) | — |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準偏差) * | 879.5±580.95 | 932.8±563.36 | — |
| 投与期間 (日) (平均値±標準偏差) * | 13.7±6.32 | 13.5±5.44 | — |
| 妊娠継続率 (%) ** | 7.1 (2/28) | 10.3 (3/29) | — |
| 排卵確認例あたりの妊娠継続率 (%) | 8.3 (2/24) | 13.6 (3/22) | — |

*：フォリスチム注投与症例あたり

**：平均径 16mm 以上の卵胞が正確に 1 個あり、その他に平均径 12mm 以上の卵胞がない症例

***：hCG 製剤投与（又は hCG 製剤を投与しなかった場合は本剤最終投与）10～12 週後

a)：Fisher の直接確率法

本剤 50IU 増量群で副作用発現割合は 20.7% (6/29 例) であり、主な副作用は OHSS、腹部腫脹の各 2 例 (6.9%) であった。また、本剤 25IU 増量群の副作用発現割合は 10.7% (3/28 例) であり、副作用は OHSS、卵巣疾患、注射部疼痛及び注射部反応の各 1 例 (3.6%) であった。

<参考> 海外臨床試験

③uFSH-HP との比較試験（無作為化評価者盲検試験）¹³⁾

クロミフェンクエン酸塩無効の無排卵（無月経、月経周期が 35 日以上又は月経周期 35 日未満で無排卵）の不妊女性 172 例を対象として、自発月経又は黄体ホルモン投与による消退出血発来後 5 日以内に、フォリスチム注又は uFSH-HP の 1 日 75IU を 14 日間筋肉内投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7 日ごとに 37.5IU ずつ最大 1 日 225IU まで増量し、卵胞径 18mm 以上に達するか、又は卵胞径 15mm 以上の卵胞が 2～3 個確認された場合に hCG 製剤を投与した。成績の概要（第 1 周期のみの結果）は以下のとおりで、排卵率は両群間で統計的に有意な差は認められなかったが、総投与量及び投与期間はフォリスチム注群が uFSH-HP 群に比べて統計的に有意に少なかった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は次の通りである。

（視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発）フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常 1 日 50 国際単位を 7 日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7 日間ごとに 25 国際単位を増量）、卵胞の十分な発育が確認された後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等により排卵を誘起する。

V. 治療に関する項目

| | フォリスチム注 | uFSH-HP | 差の95%信頼区間 (p値) |
|---------------------------|----------------|------------------|--|
| FSH投与症例 (%) | 105 (100) | 67 (100) | — |
| hCG投与症例 (%) * | 88 (83.8) | 52 (77.6) | — |
| 排卵率 (%) * | 72.4 (76/105) | 62.7 (42/67) | -0.047~0.241 (p=N.S. ^{a)}) |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準偏差) * | 1,047.3±770.41 | 1,746.3±1,440.22 | -1,032.622~-365.344 (p=0.0001 ^{b)}) |
| 投与期間 (日) (平均値±標準偏差) * | 12.6±6.83 | 18.1±10.16 | -8.057~-2.944 (p=0.0001 ^{b)}) |
| 妊娠率 (%) * | | | |
| 単胎妊娠 | 13.3 (14/105) | 9.0 (6/67) | -0.051~0.138 (p=N.S. ^{a)}) |
| 多胎妊娠 | 1.0 (1/105) | 1.5 (1/67) | -0.040~0.029 (p=N.S. ^{a)}) ** |

* : FSH投与症例あたり

** : 多胎妊娠「あり」、「なし」で算出

a) : Cochran-Mantel-Haenszel法

b) : Cochran法

④25IU増量法と50IU増量法の比較試験(無作為化非盲検試験)¹⁴⁾

無排卵不妊女性158例を対象として、フォリスチム注の1日50IUを7日間皮下投与し、その後超音波診断で12mm以上の卵胞が確認されない場合は、7日ごとに25IU又は50IU増量し、径18mm以上の卵胞が1個確認された時点でhCG製剤を投与した。成績の概要は以下のとおりである。排卵率は25IU増量群が50IU増量群よりも統計的に有意に高かった。単一卵胞周期率は25IU増量群が有意に高かった。総投与量は25IU増量群で有意に少なかったが、投与期間は両群で類似していた。以上の結果から、本剤は無排卵不妊患者において、初期投与量1日50IUを7日間、径12mm以上の卵胞が認められない場合には7日ごとに25IU増量法が、50IU増量法と同様に有効であることが示された。

| | 25IU増量 | 50IU増量 | 差の95%信頼区間 (p値) |
|---------------------------|--------------|--------------|---|
| フォリスチム注投与症例 (%) | 80 (100) | 78 (100) | — |
| hCG投与症例 (%) * | 69 (86.3) | 57 (73.1) | — |
| 排卵率 (%) * | 81.3 (65/80) | 60.3 (47/78) | 4.6~32.7 (p<0.01 ^{a)}) |
| 単一卵胞周期率 (%) **, ** | 41.3 (33/80) | 21.8 (17/78) | 4.7~34.0 (p<0.01 ^{a)}) |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準偏差) * | 886.6±491.3 | 984.3±572.4 | -287.2~-34.3 (p<0.05 ^{b)}) |
| 投与期間 (日) (平均値±標準偏差) * | 14.0±5.4 | 13.4±4.9 | -1.6~1.0 (p=N.S. ^{b)}) |
| 妊娠継続率*** | 20.0 (16/80) | 12.8 (10/78) | -5.8~17.9 (p=N.S. ^{a)}) |

* : フォリスチム注投与症例あたり

** : 平均径16mm以上の卵胞が正確に1個あり、その他に平均径12mm以上の卵胞がない症例

*** : hCG製剤投与(又はhCG製剤を投与しなかった場合は本剤最終投与)10~12週後

a) : Cochran-Mantel-Haenszel法

b) : Cochran法

V. 治療に関する項目

⑤急速増量法と遅速増量法の比較試験（無作為化非盲検試験）¹⁵⁾

無排卵不妊女性 121 例を対象として、フォリスチム注の 1 日 50IU を急速増量群は 5 日間、遅速増量群は 14 日間皮下投与し、その後経腔超音波断層検査で直径 12mm 以上の卵胞が認められない場合は、急速増量群は 5 日ごと、遅速増量群は 7 日ごとに 50IU 増量し、経腔超音波断層検査で直径 18mm 以上の卵胞が 1 個以上認められた時点で hCG 製剤を投与した。成績の概要は以下のとおりである。

排卵率は急速増量群 58%、遅速増量群 61% とほぼ同じであった。単一卵胞周期率、総投与量も両群で類似していたが、投与期間は急速増量群に比べて遅速増量群で長く、差が認められた。以上の結果から、本剤は無排卵不妊患者において、初期投与量 1 日 50IU での有効性が示唆された。

| | 急速増量法 | 遅速増量法 | 差の 95% 信頼区間 |
|------------------------|------------|------------|----------------|
| フォリスチム注投与症例 (%) | 62 (100) | 59 (100) | — |
| hCG 投与症例 (%) * | 48 (77) | 45 (76) | — |
| 排卵率 (%) * | 58 (36/62) | 61 (36/59) | -21~14 |
| 単一卵胞周期率 (%) **,* | 21 (13/62) | 22 (13/59) | -15~14 |
| 総投与量 (IU) (平均値±標準誤差) * | 1,230±786 | 1,210±613 | -222~81 |
| 投与期間 (日) (平均値±標準誤差) * | 13.5±4.45 | 18.1±6.43 | -6.4~-3.9 |
| 妊娠継続率 (%) * | 8 (5/62) | 15 (9/59) | -19~4 |
| 排卵確認例あたりの妊娠継続率 (%) | 14 (5/36) | 25 (9/36) | — |

*：フォリスチム注投与症例あたり

**：平均径 18mm 以上の卵胞が正確に 1 個あり、その他に平均径 12mm 以上の卵胞がない症例

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

フォリスチム注 300IU カートリッジ、同 600IU カートリッジ、同 900IU カートリッジ、（以下、「本剤」という。）の製造販売後調査として、以下の 5 調査が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

a) 使用成績調査（視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に関する調査）

| | |
|--------|--|
| 試験の目的 | 本剤の使用実態下での副作用の発生状況、安全性、有効性と、それらに影響を及ぼすと考えられる要因について検討する |
| 調査方式 | 中央登録方式 |
| 症例数 | 361 例（予定症例数：300 例） |
| 調査期間等 | 調査期間：平成 19 年 5 月～平成 24 年 3 月 |
| 主な評価項目 | 安全性（副作用の発現状況）、有効性 |
| 主な試験結果 | <p>安全性 副作用の発現状況 収集された 361 例から、登録違反 12 例を除外した 349 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 4.3%（15/349 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験、国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験、海外第Ⅳ相試験等、計 8 試験）における副作用発現率 13.6%（85/624 例）と比較して高くなかった。発現した主な器官別大分類の副作用とその発現率は、生殖系及び乳房障害 3.2%（11/349 例、内訳：OHSS 11 件）、妊娠、産褥及び周産期の状態 1.2%（4/349 例、内訳：多胎妊娠 4 件、流産 1 件）、神経系障害 0.3%（1/349 例、内訳：感覚鈍麻 1 件）であり、承認時までの臨床試験と比べ副作用の発現傾向に大きな違いは認められなかった。なお、安全性集計除外症例中の 1 例に重篤な副作用（多胎妊娠）が発現した。</p> <p>有効性 安全性集計対象症例 349 例のうち適応外使用症例 94 例、有効性集計不能症例 2 例を除いた 253 例が有効性集計対象症例とされた。なお、適応外使用の内訳は、高プロラクチン血症 20 件、卵巣機能不全 16 件、IVF13 件、排卵障害 11 件、黄体機能不全 9 件、排卵遅延及び不妊症各 6 件、男性不妊症 5 件、卵胞成熟遅延 4 件、子宮内膜症及び卵管閉塞各 2 件、甲状腺機能低下症、子宮筋腫、子宮障害、子宮発育不全、出血性卵巣嚢胞、性交障害、早発閉経、脳腫瘍手術、無月経、卵管障害、卵巣機能低下症及び未記載各 1 件であった。有効性集計対象症例 253 例における平均の排卵率、単一卵胞周期率、妊娠継続率及び多胎妊娠率は、それぞれ、78.3%（198/253 例）、27.3%（69/253 例）、10.7%（27/253 例）及び 12.9%（4/31 例）であった。 承認時の国内臨床試験においては、本剤の初回投与量「50IU/日」における排卵率は 57.1～85.7%、単一卵胞周期は 24.1～39.3%、妊娠継続率は 7.1～10.3%、多胎妊娠率は 0～20.0%であり、本調査結果との間に大きな差異はなかった。</p> |

V. 治療に関する項目

b) 特定使用成績調査（視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に関する調査の妊娠確認後の追跡調査）

| | |
|--------|--|
| 試験の目的 | 使用成績調査において妊娠に至った症例及び出生児を対象に、妊娠・出産に関する情報及び出生児の健康・発育状況に関する情報を収集する |
| 症例数 | 妊娠例 12 例、出生児 2 例（予定症例数：妊娠例 20 例、出生児 15 例） |
| 調査期間等 | 調査期間：平成 19 年 5 月～平成 24 年 3 月 |
| 主な評価項目 | 妊娠・出産に関する情報、出生児の健康・発育状況に関する情報 |
| 主な試験結果 | 使用成績調査における子宮内妊娠（妊娠継続症例）27 例のうち、同意を取得し調査を完了した症例は「妊娠・分娩に関する調査」が 9 例、「出生児に関する調査」が 1 例であった。 母体 9 例は全例生産（単胎）であり、副作用の発現はなかった。分娩後出生児 9 例の性別、体重（2500g 以下、2500g 超過）、生後 5 分後のアプガースコア（7 点未満、7 点以上）、体重、身長、頭位、生後 1 分後のアプガースコア、生後 5 分後のアプガースコア（平均値±標準偏差）について検討したところ問題点は認められなかった。1 年間の観察期間後調査票を回収できた出生児 1 例に特に問題は認められなかった。 |

c) 特定使用成績調査（複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に関する調査）

| | |
|--------|---|
| 試験の目的 | 本剤の使用実態下での副作用の発生状況、安全性、有効性と、それらに影響を及ぼすと考えられる要因と用法・用量との関連性について検討する |
| 調査方式 | 中央登録方式 |
| 症例数 | 1603 例（予定症例数：1300 例） |
| 調査期間等 | 観察期間：本剤の投与開始から妊娠の確認までの約 2 ヶ月 調査期間：平成 17 年 10 月～平成 24 年 3 月 |
| 主な評価項目 | 安全性（副作用の発生状況）、有効性 |
| 主な試験結果 | <u>安全性</u> 副作用の発現状況 登録違反 76 例、過去に本剤投与経験のある症例 9 例を除外した 1518 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現率は 14.0%（213/1518 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相臨床試験、海外第Ⅲ相臨床試験等、計 5 試験）における副作用発現率 7.6%（79/1044 例）と比較して高かった。 <u>有効性</u> 安全性集計対象症例 1518 例のうち適応外使用症例 6 例を除いた 1512 例が有効性集計対象症例とされた。 有効性集計対象症例 1512 例のうち、卵の最終的な成熟を誘起させるための薬剤（hCG、GnRH アゴニスト、hCG+GnRH アゴニスト、その他）が投与された症例は 1443 例、採卵実施症例は 1403 例、胚移植実施症例は 1234 例、臨床妊娠（胎嚢が確認された症例）は 354 例、子宮内妊娠（妊娠継続症例）は 279 例であった。また、採卵数は 8.9±7.4 個（平均値±標準偏差）、妊娠継続率は 18.5%であった。 |

V. 治療に関する項目

d) 特定使用成績調査（複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に関する調査の妊娠確認後の追跡調査）

| | |
|--------|---|
| 試験の目的 | 上記 c) 特定使用成績調査（複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に関する調査）において妊娠に至った症例及び出生児を対象に、妊娠・出産に関する情報及び出生児の健康・発育状況に関する情報を収集する |
| 症例数 | 妊娠例 144 例、出生児 103 例（予定症例数：妊娠例 200 例、出生児 100 例） |
| 調査期間等 | 標準観察期間： 母親は妊娠確認から出産まで 出生児は出生時及び出生から生後約 1 年までの母子健康手帳により情報が得られる期間 調査期間：平成 17 年 10 月～平成 24 年 3 月 |
| 主な評価項目 | 妊娠・出産に関する情報、出生児の健康・発育状況に関する情報 |
| 主な試験結果 | <p><u>安全性</u> 調査開始時に同意を得られなかった母体 3 例及び出生児 1 例を除外した 141 例及び 102 例が安全性集計対象症例とされた。</p> <p>発現した副作用とその発現件数は母体 11 例 17 件、出生児 7 例 11 件であった。母胎に発現した器官別大分類別の副作用は、妊娠、産褥及び周産期の状態 9 件、臨床検査 3 件、腎及び尿路障害 2 件、血液及びリンパ系障害並びに呼吸器、胸郭及び縦隔障害、生殖系及び乳房障害各 1 件であり、2 件以上発現した副作用はなく、転帰は自然流産の 1 件が未回復、妊娠糖尿病の 1 件が不明を除き回復又は軽快であった。</p> <p>出生児に発現した器官別大分類別の副作用とその発現件数は、先天性、家族性及び遺伝障害 4 件（内訳：無脳症及び 22 トリソミー各 2 件）、妊娠、産褥及び周産期の状態 2 件（内訳：早産児 2 件）、代謝及び栄養障害 2 件（内訳：体重増加不良及び新生児糖尿病各 1 件）、神経系障害 1 件（内訳：軽度精神遅滞）、感染症及び寄生虫症 1 件（内訳：新生児敗血症 1 件）であった。</p> <p><u>妊娠・出産に関する情報</u> 平均在胎週数は国内臨床試験と比較し 3～5 週少なかった。</p> <p><u>出生児の健康・発育状況に関する情報</u> 出生後のフォローアップとして、出生児 114 例の、生後 1 ヶ月から 1 歳健康診査における体重及び身長を、平成 22 年乳幼児身体発育調査報告書（平成 23 年 10 月厚生労働省雇用均等・児童家庭局報告）に記載の乳幼児体重発育パーセントイル曲線及び乳幼児身長発育パーセントイル曲線内にプロットし検討を行った。1 例において、1 ヶ月の体重がパーセントイル曲線内から大きく外れ、低値であった。</p> <p>身体発育状況については、1 例において 9 ヶ月で体重増加不良が認められ、本剤との因果関係ありと判断された。</p> <p>精神運動の発達状況については、1 例において、9 ヶ月で軽度精神遅滞が認められ、本剤との因果関係ありと判断された。</p> <p>また、1 例において 12 ヶ月検診で発達遅延が観察され、染色体検査の結果、染色体異常が認められたが本剤との因果関係なしと判断された。</p> |

V. 治療に関する項目

e) 特定使用成績調査（在宅自己注射に関する調査）

| | |
|--------|--|
| 試験の目的 | 本剤を新規に在宅自己注射において使用する患者を対象に、在宅自己注射において本剤が適正に使用されるかに関する情報を収集する |
| 調査方式 | 中央登録方式 |
| 症例数 | 132例（予定症例数：100例） |
| 調査期間等 | 調査期間：平成21年7月～平成24年3月 |
| 主な評価項目 | 安全性（副作用の発現状況）、有効性 |
| 主な試験結果 | <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用の発現状況 <p>収集された132例から登録違反6例を除外した126例が安全性集計対象症例とされ、副作用発現率は3.2%（4/126例）であった。発現した副作用は、OHSS3件、不正子宮出血1件であり、承認時までの臨床試験と比べ副作用の発現傾向に違いは認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 在宅自己注射の適正使用 <p>調査票未記載のため不明の1例を除き、125例で指示どおり適正に自己注射が可能であった。</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発有効性集計対象症例49例における平均の排卵率、単一卵胞周期率、妊娠継続率、多胎妊娠率は、それぞれ、79.6%（39/49例）、12.2%（6/49例）、44.9%（22/49例）、0%（0/7例）であった。 複数卵胞発育のための調節卵巣刺激 <p>有効性集計対象症例67例における排卵数は、7.9 ± 4.9個（平均値±標準偏差）、継続妊娠率は17.7%であった。</p> |

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

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

精製下垂体性性腺刺激ホルモン

下垂体性性腺刺激ホルモン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

FSHは下垂体前葉の性腺刺激細胞（gonadotroph）から分泌され、卵胞の顆粒膜細胞に作用して卵胞の発育を促進する糖たん白ホルモンである。FSHは卵胞の顆粒膜細胞に存在する受容体との結合を介して卵胞発育の初期から胞状卵胞を経て排卵前卵胞に至るまでの成熟過程に関与する。

自然排卵周期における卵胞発育には、黄体期後期にE₂、プロゲステロン、インヒビンが低下し、黄体期から卵胞期への移行期にGnRHの律動的分泌が亢進し、FSH分泌が増加することが関与するとされている。

第1度無月経や多嚢胞性卵巣などの無排卵や希発排卵で、不妊治療のため排卵を誘発する場合、第一選択となるのはクロミフェンクエン酸塩である。クロミフェンクエン酸塩は視床下部の受容体に内因性エストロゲンと競合的に結合し、GnRHを分泌させ、下垂体からのFSHとLHの分泌を刺激し排卵を誘発する。クロミフェンクエン酸塩で排卵しない、あるいは排卵するが妊娠が得られないなど抵抗性を示す場合、性腺刺激ホルモンの適用対象となるが、性腺刺激ホルモンに含まれるFSHが直接卵胞に作用して排卵を誘発する。

各性周期の初期における卵胞の発育は、血清FSH濃度が一定の閾値を超えた場合にのみ生じ、排卵される卵胞数はFSHが閾値を超えたレベルでの時間の長さによって決定されと考えられている。生殖補助医療における調節卵巣刺激において、FSH製剤を用いることで、生理的な卵巣-視床下部-下垂体のフィードバック機構による単一卵胞発育を乗り越え、複数の卵胞を同時に発育させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① FSH 受容体への結合能^{16)・17)}

本剤は、仔ウシ精巣膜 FSH 受容体と下垂体由来ヒト FSH (¹²⁵I-hFSH) との結合を *in vitro* で濃度依存的に阻害した。濃度反応曲線は uFSH 及び hMG と平行で、本剤、uFSH、hMG の濃度を生物活性単位で示した場合、本剤は uFSH 及び hMG より若干強力な置換作用を示した (図 1) が、免疫反応性単位で示した場合は uFSH とほぼ同等であった。

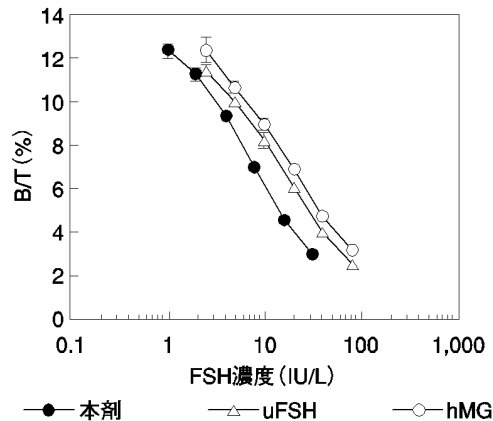


図 1 仔ウシ精巣膜標本における FSH 受容体への ¹²⁵I-hFSH 結合に対する阻害作用

各 FSH の濃度は生物活性単位で示す。

B/T : 添加した ¹²⁵I-hFSH のカウント数に対する特異的結合のカウント数の比を百分率で示す。

uFSH : Metrodin, hMG : Humegon, 各シンボルは平均値±標準偏差を表す (n=3)。

② アロマターゼ活性化作用^{16)・17)}

本剤は幼若ラットのセルトリ細胞及び顆粒膜細胞のアロマターゼ活性を *in vitro* でいずれも濃度依存的に亢進させ、その濃度反応曲線及び効力は uFSH とほぼ同一であった。本剤及び uFSH の濃度は免疫反応性で示した。

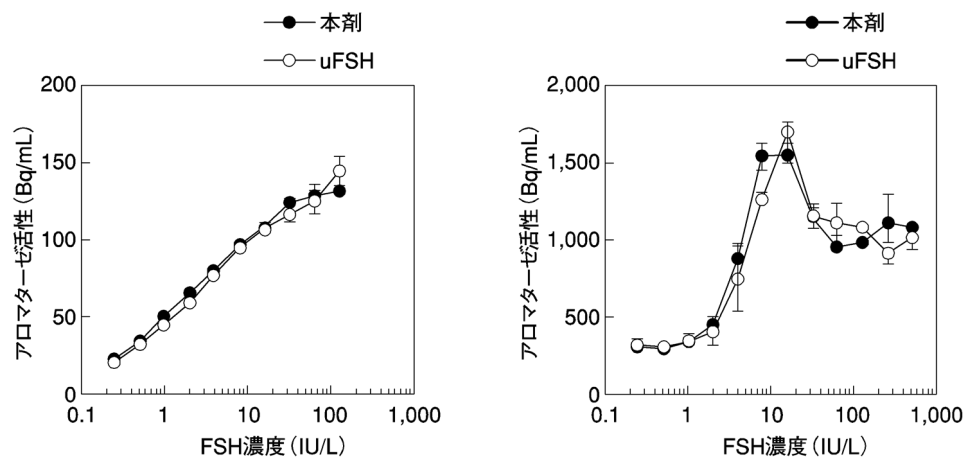


図 2 幼若ラットのセルトリ細胞 (左) 及び顆粒膜細胞 (右) のアロマターゼ活性に対する亢進作用

各シンボルは平均値±標準偏差を表す (n=3)。

uFSH : Metrodin

VI. 薬効薬理に関する項目

③卵胞発育促進作用及び卵巣重量増加作用^{16), 18)}

下垂体切除幼若雌ラットで卵巣内 E₂ 含量の増加を伴う卵胞径の増大や卵胞数の増加等の卵胞発育促進作用とともに、卵巣重量の用量依存的な増加作用が認められた。卵巣重量増加作用は uFSH と同等であった。

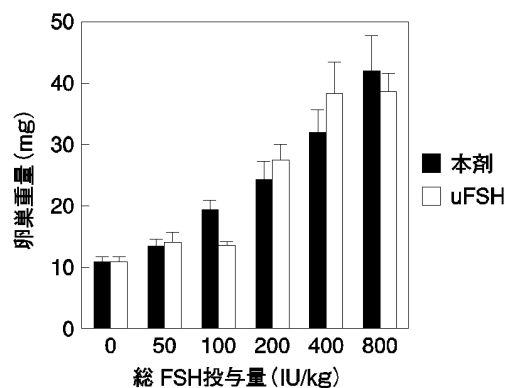


図3 下垂体切除幼若ラットの卵巣重量に対する作用

各カラムは平均値±標準偏差を表す (n=5,6)。

uFSH : Metrodin

④LH 作用¹⁶⁾

マウスのライディッヒ細胞に本剤又は uFSH を加え、テストステロン産生亢進を指標として *in vivo* で LH 活性を評価した。本剤の LH 活性は *in vitro* での FSH 活性濃度 (0.2~200IU/L、セルトリ細胞アロマトラーゼ活性亢進作用) の 100~1,000 倍高濃度でわずかにみられ、本剤が実質的に LH 活性を有さないことが示唆された。

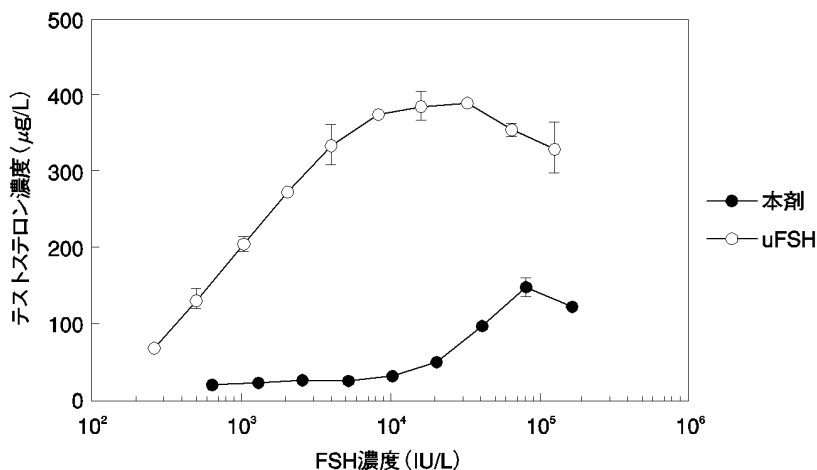


図4 マウスライディッヒ細胞のテストステロン産生に対する作用

各シンボルは平均値±標準偏差を表す (n=4)。

uFSH : Metrodin

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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

内因性ゴナドトロピン欠乏の健康な日本人女性及び外国人女性、及び高用量経口避妊薬によるゴナドトロピン抑制下の健康な外国人女性に本剤を投与し、血清中 FSH 値は、外国人女性と比較し日本人女性で高値を示す傾向が認められ、体重の差に起因するものと考えられた。

①内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性¹⁹⁾ 及び外国人女性での単回筋肉内投与²⁰⁾

内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性 5 名及び外国人女性 8 名に本剤 300IU を単回筋肉内投与後の、日本人女性における血清中 FSH 値推移を図 1 に、日本人女性及び外国人女性における薬物動態パラメータを下表に示した。

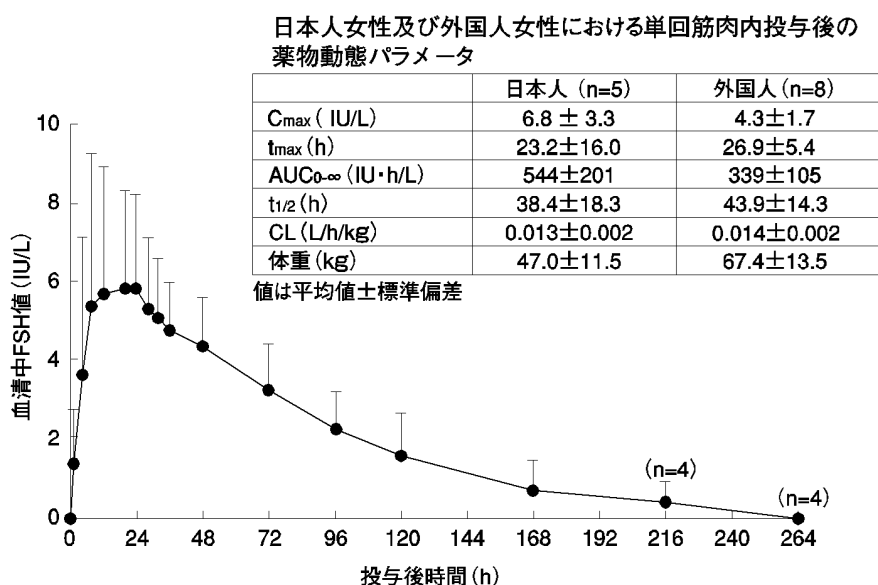


図 1 日本人女性における単回筋肉内投与後の血清中 FSH 値推移

②内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性での 1 週間ごと反復漸増投与²¹⁾

日本人女性 (体重 40.7 ± 10.6kg) に本剤の 75、150 及び 225IU を 1 週間ごと反復漸増筋肉内投与後の、血清中 FSH 値推移を図 2 に示した。最低血清中 FSH 値 (各投与期の投与量増量直前あるいは最終投与 1 日後の血清中 FSH 値) はそれぞれ 6.2 ± 1.4、13.1 ± 5.2、20.3 ± 7.2IU/L であり、投与量に比例して増加した。

VII. 薬物動態に関する項目

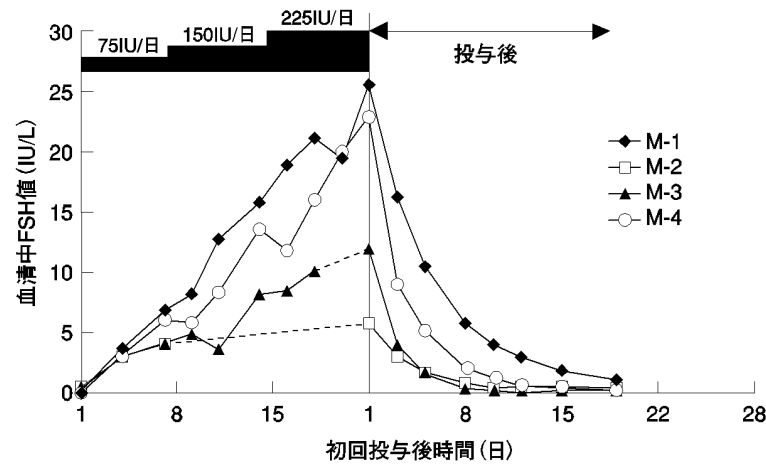


図2 内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性に反復漸増筋肉内投与後の血清中 FSH 値推移

Subject M-2 : 75IU を 7 回投与後中止。 Subject M-3 : 225IU を 4 回投与後中止。

Subject M-1, M-4 : 75IU を 7 回、150IU を 7 回、225IU を 7 回投与。

平均値±SD ; n=4

③<参考>高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の外国人女性での7日間反復投与²²⁾ 高用量経口避妊薬投与 (3 週投与後、本剤の投与を開始。本剤使用中を含めさらに 3 週継続。) によるゴナドトロピン抑制下の健康な外国人女性に本剤 75、150 及び 225IU を 7 日間反復皮下投与あるいは 150IU を 7 日間反復筋肉内投与した。

血清中 FSH 値を 6 回投与までは次回投与直前に、最終 (7 回) 投与後は頻回測定した。

投与 5 日目より定常状態に達し、この時の最低血清中 FSH 値はそれぞれ 3.34 ± 0.37 IU/L (体重 65.9 ± 4.2 kg)、 6.57 ± 0.71 IU/L (体重 64.2 ± 4.7 kg)、 10.50 ± 1.68 IU/L (体重 61.4 ± 7.3 kg)、 6.09 ± 0.84 IU/L (体重 64.8 ± 7.1 kg) であった。75、150 及び 225IU の皮下投与後の血清中 FSH 値推移を図 3 に、150IU を皮下あるいは筋肉内投与後の血清中 FSH 値推移を図 4 に示した。

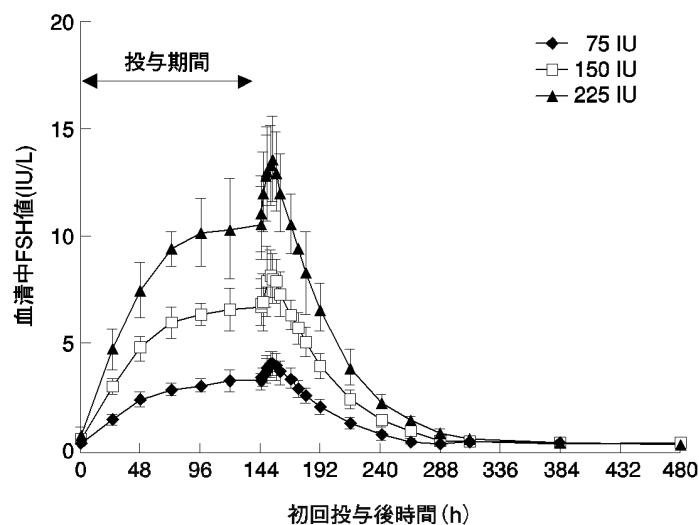


図3 内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した健康な外国人女性に本剤を 75、150 及び 225IU の用量で 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した後の血清中 FSH 値推移

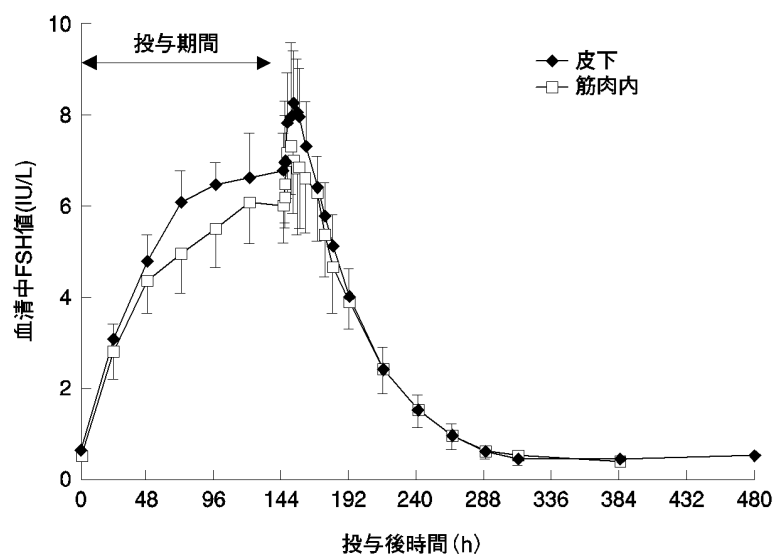


図 4 内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した健康な外国人女性に 150IU の本剤を 1 日 1 回 7 日間皮下あるいは筋肉内に反復投与した後の血清中 FSH 値推移

(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

Non-compartment model

(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

$0.013 \pm 0.002 \text{ L/h/kg}$

(内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性に単回筋肉内投与時)

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

<参考>ゴナドトロピン抑制下の外国人女性における静脈内、皮下及び筋肉内投与²³⁾、²⁴⁾

高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な外国人女性に本剤 300IU を静脈内、皮下あるいは筋肉内に単回投与した。PK パラメータは下表のとおりで、皮下及び筋肉内の両投与経路で薬物動態はほぼ同様であり、バイオアベイラビリティ（F）は約 77%であった。

外国人女性に本剤を単回、静脈内、皮下あるいは筋肉内投与したときの PK パラメータ

| 投与経路 | n | C _{max} (IU/L) | t _{max} (h) | AUC _{0-312h} (IU·h/L) | F (%) |
|------|----|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|----------|
| 静脈内 | 13 | 42.99±3.89 | — | 587.8±202.7 | — |
| 皮下 | 13 | 5.41±0.72 | 17.38±7.68 | 455.6±141.4 | 77.8 |
| 筋肉内 | 13 | 6.86±2.90 | 18.15±10.15 | 445.7±135.7 | 76.4 |

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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考>

腎切除ラットに本剤を静脈内投与した後のクリアランスは無処置群の約 1/3 であったことから、腎臓は本剤の消失に重要な役割を果たすと考えられた。

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. 6、10. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]

(解説)

本剤を用いた不妊治療では、OHSS が発現することがある。さらに性腺刺激ホルモン製剤を用いた場合に、血液濃縮、血液凝固能の亢進による血栓症等の重篤な副作用が認められたことから、警告欄を設けた。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.2、8.3、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」9.1.6、「VIII. 7. 相互作用」10.2、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」11.1.1、11.1.2 の項参照。

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 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、卵巣、下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すおそれがある。] [5.1 参照]

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.3 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。]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.5 多嚢胞性卵巣症候群に起因しない卵巣嚢胞又は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。]

2.6 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。] [9.1.6、11.1.1、11.1.2 参照]

2.7 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者 [症状を悪化させることがある。] [5.1 参照]

(解説)

2.1 悪性腫瘍発症リスクについては「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」15.1.1 の項参照。

2.2 妊娠中の本剤の投与は不要であり、また妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。「VIII. 6. (5) 妊婦」及び「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照。

2.3 不正出血をきたす疾患は多岐にわたるが、その中には悪性腫瘍も含まれる。不正出血のある場合には、悪性腫瘍ではないことを確認すること。

2.4 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。

2.5 本剤は卵巣の直接刺激により卵胞の成熟を促すため、卵巣嚢胞又は卵巣の腫大のある患者においてはその症状が悪化する可能性がある。

2.6 活動性の血栓塞栓症を有する患者では、OHSS を発症した場合に、状態が悪化するリスクがあることから設定した。

2.7 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がある患者では、FSH 製剤の投与により、その症状が悪化する可能性があるため設定した。

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

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徴候が認められた場合には、本剤の投与中断などを行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように患者に指導すること。また、卵胞の最終成熟又は排卵誘発の延期や中止等の要否を含め実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断すること。卵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、9.1.6、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。

- ・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。〔1、8.2、9.1.6、10.2、11.1.1 参照〕

8.4 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。

8.5 卵巣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。

8.6 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。

8.6.1 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、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。

8.6.2 使用済みの注射針あるいはカートリッジを再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.6.3 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、使用済みの針及びカートリッジを廃棄する容器を提供することが望ましい。

8.6.4 在宅自己注射を行う前に、本剤専用のペン型注入器の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 本剤の効能又は効果は、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」並びに「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」で、調節卵巣刺激並びに排卵誘発に関する知識及び経験を有する医師が使用することが望ましい。

8.2 調節卵巣刺激において、FSH製剤の使用に関連する副作用で最も重要なものはOHSSである。

卵巣の反応性は患者個々で異なり、「用法及び用量」に記載の初期投与量（1日150又は225IU）以下であってもOHSSを発症する患者があらわれる可能性がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の臨床試験²⁵⁾において、本剤の初期投与量と OHSS 発現には相関性がないことが示された。したがって、OHSS を防止するために、以下のような対応策をとる必要がある。

- ①十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清 E₂ 検査等）を行う。
- ②臨床所見（ヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留など）や自覚症状（腹痛、呼吸困難、乏尿など）にも注意を払う。
- ③これまでの治療経験及び患者特性（年齢、PCOS 等）から、卵巣の反応性が高いか又は OHSS のリスクが高いと考えられる患者には、低用量を初期投与量として用いることを考慮する。
- ④OHSS の発症が懸念され、患者の安全性確保に問題があると考えられる場合には hCG 投与を中止することを考慮する。

OHSS は、排卵誘発や生殖補助医療を目的として卵巣刺激を行う際に発生する医原性疾患で、以下の 3 大症状を呈する症候群である。

- ①卵巣腫大
- ②腹水あるいは胸水の貯留
- ③血液濃縮及び循環血液量減少

体重増加、食欲不振、血清電解質異常、乏尿などの症状も伴う。

重症例では、肝障害、血液凝固能亢進、血栓症、腎不全、呼吸不全などを合併して、神経障害の後遺症を残したり、多臓器不全により死に至ることもある。

本剤の投与中は次の点に留意し、異常が認められた場合にはその治療周期での hCG 製剤の投与を控える等の処置で対応すること。

- ①自覚症状
- ②体重増加
- ③内診・超音波検査・血清 E₂ 値検査等による卵巣腫大の有無
- ④臨床所見

8.3 OHSS は、発生して重篤な場合入院加療などが必要になることがあるので、自覚症状の異常がみられた場合は直ちに医師等に相談するよう、十分に患者に説明すること。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」11.1.1 の項参照。

多胎妊娠は単胎妊娠に比べると、次のようなリスクを増大させるので、患者に十分説明すること。

- ・流産、早産
- ・妊娠中毒症等の合併症
- ・低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率・罹患率が高い

多胎分娩とその合併症を避けるため、超音波による慎重なモニタリングを行うこと。

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発により妊娠の可能性のある不妊女性を対象とした本剤の国内臨床試験において、妊娠継続 10 例のうち、単胎妊娠は 9 例（90.0%）、双胎妊娠は 1 例（10.0%）であった。同様の試験デザインで実施された外国臨床試験では、妊娠継続 55 例のうち、単胎妊娠は 48 例（87.3%）、双胎妊娠は 5 例（9.1%）、三胎妊娠 2 例（3.7%）であった。²⁶⁾

また、全国 60 施設における性腺刺激ホルモン製剤を用いた排卵誘発法の調査で、双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数 716 例中 123 例（17.2%）で、そのうち、双胎が 102 例（14.2%）、三胎が 18 例（2.5%）、及び四胎が 3 例（0.4%）であり、五胎以上はなかったとの報告がある。²⁷⁾（下表参照）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

排卵誘発法における多胎妊娠

| | 国内臨床試験 | 外国臨床試験 ²⁶⁾ | 全国 60 施設における 排卵誘発法の調査 ²⁷⁾ |
|------|-------------|-----------------------|---|
| 妊娠数 | 10 例 | 55 例 | 716 例 |
| 単胎妊娠 | 9 例 (90.0%) | 48 例 (87.3%) | 593 例 (82.8%) |
| 双胎妊娠 | 1 例 (10.0%) | 5 例 (9.1%) | 102 例 (14.2%) |
| 三胎妊娠 | 0 例 (0%) | 2 例 (3.7%) | 18 例 (2.5%) |
| 四胎妊娠 | 0 例 (0%) | 0 例 (0%) | 3 例 (0.4%) |

8.4 IVF による妊娠のうち、子宮外妊娠は約 4%で、このような症例の大半は卵管障害のある女性に発生している。²⁸⁾

超音波断層法により子宮内妊娠であることを必ず確認すること。

生殖補助医療における調節卵巣刺激

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で本剤が投与された安全性評価対象症例 1,044 例中、有害事象として子宮外妊娠は 15 例 (1.44%) に発現した。

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で本剤が投与された安全性評価対象症例 624 例中、有害事象として子宮外妊娠は 2 例 (0.3%) に発現した。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」11.1.3 の項参照。

8.5 報告されている日本での自然流産の頻度は全妊娠の 8~15%²⁹⁾ だが、生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高くなるので、患者に十分な説明を行うこと。

生殖補助医療における調節卵巣刺激

本剤の国内臨床試験⁷⁾ における胎児障害（流産や子宮内死亡）の発現例数は、7 例（臨床妊娠あたり 16.7%）であった。

流産率

| 流産率 | 国内臨床試験 ⁷⁾ | | 外国臨床試験 | |
|---------|----------------------|------|--------|------|
| | 例数/全例数 | % | 例数/全例数 | % |
| 臨床妊娠あたり | 7/42 | 16.7 | 4/35 | 11.4 |

8.6 患者向医薬品ガイドも参照すること。

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

- | |
|--|
| <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 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。</p> <p>9.1.2 子宮内膜症のある患者 症状が増悪するおそれがある。</p> <p>9.1.3 未治療の子宮内膜増殖症のある患者 子宮内膜増殖細胞異型を伴う場合がある。</p> <p>9.1.4 乳癌の既往歴のある患者 乳癌が再発するおそれがある。</p> <p>9.1.5 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。</p> <p>9.1.6 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.、2.6、8.2、8.3、10.2、11.1.1、11.1.2 参照]</p> <p>9.1.7 ストレプトマイシンやフラジオマイシンに感受性を持つ患者 本剤の投与を避けること。本剤の製造工程において使用しているストレプトマイシン及びフラジオマイシンが微量に残存している可能性があり、過敏症を引き起こす可能性がある。</p> |
|--|

(解説)

* (解説) の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1-9.1.5 当該記載は 2010 年 6 月に厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡(平成 22 年 6 月 1 日 発出)による改訂。

エストロゲン、テストステロン作用を有する薬剤あるいはエストロゲン及びテストステロンの分泌を促進する薬理作用を有する薬剤においては、理論上、性ホルモンによって悪化、進行又は再発する病態に影響を及ぼす可能性が否定できないと考えられる。このことから、エストロゲン又はテストステロンを含有する製剤、エストロゲン及びテストステロンの分泌促進作用を有する製剤について、性ホルモンによる病態の悪化が懸念される患者層に対する注意喚起の表現の統一が行われることとなり、禁忌及び慎重投与の項の記載状況を見直すこととなった。

9.1.3 の記載は、平成 25 年 2 月 19 日付 薬食安通知に基づく改訂。

平成 23 年 10 月、ル・エストロジェル®0.06% (一般名: エストラジオール) [製造販売元: 株式会社 資生堂、販売元: バイエル薬品株式会社 (現販売元: 富士製薬工業株式会社)] の用法・用量の一部変更が承認され、「禁忌」の項に「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。]」が追加された。これに伴い、エストロゲン含有製剤及びエストロゲン分泌を刺激する製剤についても同様の注意喚起を図る必要性が規制当局において検討され記載した。

9.1.6 ギナドトロピン療法において、刺激を受けた卵巣は過剰のエストロゲンを分泌し、毛細血管の透過性亢進を起こすため、血液の濃縮、減少が起こり、血栓塞栓症が起こりやすくなる。

そのため、以下のような血栓塞栓症の危険因子をもつ患者には、ギナドトロピン療法はハイリスクであることを十分説明し、治療の有益性と危険性を十分考慮すること。

- ・患者及び家族に血栓塞栓症の既往歴がある
- ・重度の肥満 (肥満指数 > 30kg/m²)
- ・血栓形成傾向がある

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

また、妊娠することによって、静脈うっ滞、血液凝固能の亢進、妊娠悪阻による脱水等により、血栓塞栓症のリスクは高くなるので、血栓塞栓症リスクのある患者には妊娠による血栓塞栓症リスクについても十分考慮し、説明すること。

「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」2.6、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.2、8.3、「Ⅷ. 7. 相互作用」10.2、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」11.1.1、11.1.2の項参照。

9.1.7 本剤の製造工程中の培地中に硫酸ストレプトマイシン及びフラジオマイシンを使用しているが、各製造工程において培地由来の抗生物質を除去しており、その除去効率はきわめて大きく、ほぼ完全に除去されていると考えられる。培地中に微量に残存している可能性は理論的には完全には否定できないが、医薬品中に含まれる可能性はほぼ無視できるレベルである。

一方、ストレプトマイシン及びフラジオマイシンとの因果関係は明らかではないが、外国での市販後安全性情報に副作用として、紅斑及び発疹を含むアレルギー反応が数件報告されている。

これらのことから、残存抗生物質に関する情報は医療従事者に提供する必要があると考え、記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。他の遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン製剤において、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。 [2.2 参照]

（解説）

厚生省薬務局長通知薬発第 607 号（平成 9 年）別表 2「妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法」の記載を基に設定した。

妊娠中の本剤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。

他の遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモンにおいて動物実験が報告されている。³⁰⁾

(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。ヒト卵巣刺激ホルモン（FSH）は乳汁中に移行することから、本剤も乳汁中に移行する可能性がある。

（解説）

厚生省薬務局長通知薬発第 607 号（平成 9 年）別表 2「妊婦、産婦、授乳婦への投与に関する表現方法」の記載を基に設定した。

他の遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン製剤のラットの動物実験で乳汁中への移行が認められている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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、9.1.6、11.1.1 参照] | 卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。 | 卵巢への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲン分泌により、血管透過性が亢進される。 |

（解説）

類薬の記載に基づき設定した。

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 卵巢過剰刺激症候群（4.7%）

本剤を用いた不妊治療により、卵巢腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巢過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巢破裂、卵巢茎捻転、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。本剤投与後に卵巢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、卵巢過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。重度の卵巢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.、2.6、8.2、8.3、9.1.6、10.2、11.1.2 参照]

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

[1.、2.6、9.1.6、11.1.1 参照]

11.1.3 流産（0.3%）、子宮外妊娠（0.1%）、多胎妊娠（29.0%）

11.1.4 アナフィラキシー、アレルギー反応（いずれも頻度不明）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

生殖補助医療における調節卵巣刺激

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験の成績及び本剤の海外の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定した。

本剤が投与された安全性評価対象症例 1,044 例中、OHSS は 47 件（4.5%）に発現した。

国内臨床試験で、重篤な有害事象として報告され入院した OHSS が発現した症例は 4 例（2.6%）であった。

日本産科婦人科学会のデータ（1996 年）³¹⁾によると、IVF における GnRH アゴニスト hMG/FSH プロトコールにおいて、全 5,365 周期のうち、OHSS 発現のために入院を要した患者は 347 周期（6.5%）であった。

IVF・胚移植を目的とした調節卵巣刺激における OHSS の発現率については、Enskog ら³²⁾は 11.5% 程度、Mathur³³⁾は 3.3%とそれぞれ報告していることから、本剤による OHSS の発現率（4.5%）は FSH 製剤で通常みられる範囲内のものと考えられる。

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験の結果により、OHSS の発現と以下の要因とに有意な相関は認められなかった。

- ・ 特定の年齢層あるいは体重の範囲
- ・ 血清中 E₂ 値
- ・ 初期投与量（国内臨床試験の OHSS 発症例 9 例中 6 例（67%）が初期投与量 150IU であった。）

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験の成績及び本剤の海外の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定した。

本剤が投与された安全性評価対象症例 624 例中、OHSS は 32 件（5.1%）に発現した。

排卵誘発における OHSS の発現率については、Shenker ら³⁴⁾は軽度なもので 8.4~23%、中等度で 0.005~7%、高度で 0.008~10%程度、Novak's Gynecology³⁵⁾によると、軽度なもので 8.4~23%、中等度で 6~7%、そして高度で 0.8~2%とそれぞれ報告していることから、本剤による OHSS の発現率（4.7%）は FSH 製剤で通常みられる範囲内のものと考えられる。

11.1.2 国内での臨床試験では、血栓塞栓症に類する有害事象は報告されていない。

海外の市販後報告（1996 年 5 月~2004 年 5 月）³⁶⁾では、肺塞栓症 1 件、潜在性血栓性静脈炎 2 件、大静脈血栓性静脈炎 1 件、血栓性骨盤静脈炎 1 件（大静脈血栓性静脈炎と同一症例）が報告されている。

海外の市販後報告からの症例

| 副作用名 | 重篤度 | 患者年齢 | 1 日投与量 | 処置 | 転帰 |
|-----------------------|-----|------|--------|--------|----|
| 肺塞栓症 | 入院 | 24 歳 | 200IU | ヘパリン投与 | 回復 |
| 潜在性血栓性静脈炎 | 入院 | 29 歳 | 不明 | ヘパリン投与 | 回復 |
| 潜在性血栓性静脈炎 | 入院 | 32 歳 | 150IU | 不明 | 不明 |
| 大静脈血栓性静脈炎 血栓性骨盤静脈炎 | 入院 | 29 歳 | 50IU | ヘパリン投与 | 回復 |

血栓塞栓症はまれな副作用であるが、発現した場合、重症になる可能性があるので十分注意すること。

11.1.3 「生殖補助医療における調節卵巣刺激」並びに「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」を目的とした外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験の成績

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

及び本剤の海外の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定した。本剤が投与された安全性評価対象症例 1,668 例中、流産は 5 件（0.3%）、子宮外妊娠は 2 件（0.1%）に発現した。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」8.3-8.5 の項参照。

11.1.4 海外の市販後報告（1996 年 5 月～2004 年 5 月）³⁶⁾ では、皮膚症状としてそう痒（症）、発疹、紅斑性発疹、蕁麻疹、一般的全身障害としてアレルギー反応が報告されている。

これらの報告は、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であるため「頻度不明」とした。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|-----------|------------|-----------------------------------|
| | 0.5～1%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
| 精神神経系 | 頭痛 | | |
| 消化管 | | 下腹部痛、嘔気、腹痛 | 腹部不快感、便秘、下痢 |
| 女性生殖器 | 腹痛（産婦人科系） | 卵巣捻転、卵巣腫大 | 卵巣嚢胞、骨盤痛、乳房圧痛、乳房痛、子宮肥大、不正子宮出血、膣出血 |
| 投与部位 | 注射部疼痛 | | 挫傷、発赤、腫脹、かゆみ |
| その他 | | 腹部腫脹、腹部膨満 | |

（解説）

外国臨床試験を含めた臨床試験及び自発報告における副作用発現状況に準じて記載した。

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」並びに「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」を目的とした国内の臨床試験で副作用として報告された中枢・末梢神経系障害として、頭痛 13 件が、消化管障害として、下腹部痛 7 件、嘔気 6 件、腹痛 5 件が、一般的全身障害として、腹部腫脹 6 件、腹部膨満 6 件があったが、すべて軽度の副作用であった。

女性生殖器障害として、腹痛（産婦人科系）12 件、卵巣疾患 6 件があったが、すべて軽度の卵巣腫大であった。

投与部位における副作用として、国内外臨床試験では注射部疼痛 10 件、かゆみ 1 件が報告された。

挫傷、発赤、腫脹の項については、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験では副作用報告はないが、海外の市販後報告において報告された副作用であるため、記載した。

これらの報告は、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であるため「頻度不明」とした。

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

①生殖補助医療における調節卵巣刺激

副作用発現頻度（2005年4月承認時のデータ）

| | 国内第Ⅲ相試験 | 国内・外国第Ⅲ相試験合計 |
|------------|----------|--------------|
| 安全性評価対象例数 | 153 | 1,044 |
| 副作用発現例数（%） | 21（13.7） | 79（7.6） |
| 副作用発現件数 | 29 | 99 |

| 副作用の種類 | 発現件数 | 発現率（%） | 発現件数 | 発現率（%） |
|-------------------|------|--------|------|--------|
| 中枢・末梢神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 1 | 0.7 | 1 | 0.1 |
| 視覚障害 | | | | |
| 眼痛 | 1 | 0.7 | 1 | 0 |
| 消化管障害 | | | | |
| 腹部不快感 | | | 1 | 0.1 |
| 腹痛 | 2 | 1.3 | 5 | 0.5 |
| 下腹部痛 | 2 | 1.3 | 3 | 0.3 |
| 便秘 | 1 | 0.7 | 1 | 0.1 |
| 腹部膨満 | | | 1 | 0.1 |
| 嘔気 | | | 2 | 0.2 |
| 唾液腺痛 | 1 | 0.7 | 1 | 0.1 |
| 歯牙障害 | | | 1 | 0.1 |
| 血小板・出血凝血障害 | | | | |
| 凝固障害 | | | 1 | 0.1 |
| 泌尿器系障害 | | | | |
| 排尿困難 | | | 1 | 0.1 |
| 顔面浮腫 | | | 1 | 0.1 |
| 女性生殖（器）障害 | | | | |
| 女性乳房痛 | 1 | 0.7 | 1 | 0.1 |
| 月経中間期出血 | 1 | 0.7 | 1 | 0.1 |
| 不正出血 | | | 1 | 0.1 |
| 卵巣疾患 | 3 | 2.0 | 4 | 0.4 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 9 | 5.9 | 47 | 4.5 |
| 子宮外妊娠 | | | 2 | 0.2 |
| 膣出血 | | | 2 | 0.2 |
| 胎児障害 | | | | |
| 流産 | | | 4 | 0.4 |
| 一般的全身障害 | | | | |
| 腹部腫脹 | 4 | 2.6 | 6 | 0.6 |
| 腹水 | 3 | 2.0 | 3 | 0.3 |
| 適用部位障害 | | | | |
| 注射部疼痛 | | | 8 | 0.8 |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

臨床検査値異常変動（2005年4月承認時のデータ）

| | | |
|-----------|---------|--------------|
| | 国内第Ⅲ相試験 | 国内・外国第Ⅲ相試験合計 |
| 安全性評価対象例数 | 153 | 1,044 |

| 臨床検査値異常の種類 | 異常件数／ 前後実施例数 | 発現率（%） | 異常件数／ 前後実施例数 | 発現率（%） |
|----------------|-----------------|--------|-----------------|--------|
| 血液生化学検査 | | | | |
| ナトリウム | 0/153 | — | 1/970 | 0.1 |
| カリウム | 0/153 | — | 11/953 | 1.2 |
| クロライド | 0/153 | — | 0/787 | — |
| 無機リン | 6/153 | 3.9 | 52/945 | 5.5 |
| カルシウム | 0/153 | — | 2/966 | 0.2 |
| グルコース | 0/153 | — | 37/918 | 4.0 |
| クレアチニン | 0/153 | — | 0/964 | — |
| ALP | 0/153 | — | 1/770 | 0.1 |
| ALT（GPT） | 0/153 | — | 3/941 | 0.3 |
| AST（GOT） | 0/153 | — | 1/950 | 0.1 |
| LDH | 0/153 | — | 1/901 | 0.1 |
| 総ビリルビン | 0/153 | — | 1/947 | 0.1 |
| 総たん白 | 0/153 | — | 2/943 | 0.2 |
| アルブミン | 0/153 | — | 6/918 | 0.7 |
| 血液学検査 | | | | |
| ヘモグロビン | 2/153 | 1.3 | 5/944 | 0.5 |
| ヘマトクリット値 | 2/153 | 1.3 | 18/933 | 1.9 |
| 赤血球数 | 0/153 | — | 0/939 | — |
| 白血球数 | 0/153 | — | 5/942 | 0.5 |
| 好中球 | 1/153 | 0.7 | 20/871 | 2.3 |
| リンパ球 | 5/153 | 3.3 | 37/906 | 4.1 |
| 好酸球 | 1/153 | 0.7 | 9/885 | 1.0 |
| 好塩基球 | 0/153 | — | 1/855 | 0.1 |
| 単球 | 0/153 | — | 6/899 | 0.7 |
| 血小板数 | 0/153 | — | 0/890 | — |
| 尿検査 | | | | |
| pH | 0/153 | — | 0/710 | — |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

②視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

副作用発現頻度（2007年1月承認時のデータ）

| | 国内臨床試験 | | 国内・外国臨床試験 合計 |
|------------|-----------|----------|-----------------|
| | 安全性評価対象例数 | 110 | 130 |
| 投与経路 | 皮下 | 筋肉 | 皮下・筋肉 |
| 副作用発現例数（%） | 18（16.4） | 23（17.7） | 85（13.6） |
| 副作用発現件数 | 21 | 26 | 108 |

| 副作用の種類 | 発現件数 | 発現率 （%） | 発現件数 | 発現率 （%） | 発現件数 | 発現率 （%） |
|-------------------|------|------------|------|------------|------|------------|
| 適用部位障害 | | | | | | |
| 注射部疼痛 | 1 | 0.9 | 1 | 0.8 | 2 | 0.3 |
| 注射部反応 | 3 | 2.7 | — | — | 4 | 0.6 |
| 一般全身障害 | | | | | | |
| 腹部腫脹 | 2 | 1.8 | 1 | 0.8 | 6 | 1.0 |
| 腹水 | — | — | — | — | 1 | 0.2 |
| 背（部）痛 | — | — | — | — | — | — |
| 疲労 | — | — | — | — | 1 | 0.2 |
| 中枢・末梢神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 1 | 0.9 | 1 | 0.8 | 12 | 1.9 |
| 胎児障害 | | | | | | |
| 流産 | — | — | — | — | 1 | 0.2 |
| 消化管障害 | | | | | | |
| 腹部不快感 | — | — | — | — | 2 | 0.3 |
| 下腹部痛 | 1 | 0.9 | 1 | 0.8 | 4 | 0.6 |
| 便秘 | 1 | 0.9 | — | — | 1 | 0.2 |
| 嘔気 | — | — | 1 | 0.8 | 4 | 0.6 |
| 肝臓・胆管系障害 | | | | | | |
| 肝機能異常 | 1 | 0.9 | — | — | 1 | 0.2 |
| 血清 GOT 上昇 | — | — | 1 | 0.8 | 1 | 0.2 |
| 血清 GPT 上昇 | — | — | 1 | 0.8 | 1 | 0.2 |
| 新生物（腫瘍） | | | | | | |
| 卵巣嚢胞 | — | — | — | — | 4 | 0.6 |
| 精神障害 | | | | | | |
| 刺激性 | — | — | — | — | 2 | 0.3 |
| 睡眠障害 | — | — | — | — | 1 | 0.2 |
| 女性生殖（器）障害 | | | | | | |
| 腹部不快感（産婦人科系） | — | — | — | — | 1 | 0.2 |
| 腹痛（産婦人科系） | — | — | 2 | 1.5 | 12 | 1.9 |
| 不規則出血 | — | — | — | — | 2 | 0.3 |
| 女性乳房痛 | — | — | — | — | 2 | 0.3 |
| 腹部疝痛（産婦人科系） | — | — | — | — | 1 | 0.2 |
| 不正（子宮）出血 | — | — | 4 | 3.1 | 4 | 0.6 |
| 卵巣疾患 | 2 | 1.8 | — | — | 2 | 0.3 |
| 卵巣過剰刺激症候群 | 7 | 6.4 | 12 | 9.2 | 32 | 5.1 |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | | | | | | |
| かゆみ | 1 | 0.9 | — | — | 1 | 0.2 |
| 発疹 | 1 | 0.9 | — | — | 2 | 0.3 |
| 白血球・網内系障害 | | | | | | |
| 白血球減少（症） | — | — | 1 | 0.8 | 1 | 0.2 |

—：該当なし

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 投与経路

本剤は皮下又は筋肉内注射にのみ使用すること。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、以下の点に配慮すること。

- ・神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。
- ・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。

14.1.2 投与部位

繰り返し注射する場合は同一部位を避けること。

14.1.3 投与时

注射部位の疼痛及び漏出を予防するため、ゆっくり投与すること。

- ・本剤は専用のペン型注入器を用いて使用すること。また、使い捨て注射針は必ず JIS T 3226-2 が規定する A 型専用注射針を使用すること。
- ・本剤の使用に際しては、必ず専用のペン型注入器の取扱説明書を読むこと。
- ・本剤のカートリッジにフォリスチム注射液を補充したり、他の卵胞刺激ホルモン注射剤と混合しないこと。
- ・1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。
- ・本剤の使用にあたっては、カートリッジを適切に選択するなどして、極力、カートリッジに残液が生じないようにすること。

14.2 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。ただし、有効期間内に 3 ヶ月は遮光で室温（25℃以下）保存可能であること。
- ・使用開始後 28 日間を超えたものは使用しないこと。

（解説）

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。

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 本剤による治療後、及び他のゴナドトロピン製剤投与後に卵巣捻転が発現したとの報告がある。卵巣過剰刺激症候群、卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣、妊娠、過去の腹部手術、また、卵巣捻転や卵巣嚢胞、多嚢胞性卵巣の既往は、卵巣捻転のリスクを高くする可能性がある。

15.1.2 多剤療法を受けた不妊症患者で、卵巣その他生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{37)、38)}。不妊症患者へのゴナドトロピン投与とこれら腫瘍の発現リスクとの因果関係は証明されていない³⁹⁻⁴¹⁾。

15.1.3 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⁴²⁻⁴⁴⁾。

（解説）

本剤の海外の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 15.1.1 卵巣捻転は、OHSS に併発する、又は別の事象として発症する可能性があり記載した。
 15.1.2 現在までのところ、不妊治療のため排卵誘発剤を使用した女性において、卵巣及び他の生殖器官で、良性あるいは悪性の腫瘍が増加するか否かについては、統一した見解が得られていない。^{37) ~41), 45) ~48)}

【参考】

卵巣癌のリスクに関して、Potashnik⁴⁵⁾ ら、Modan⁴⁶⁾ ら、及び Venn⁴⁷⁾ らは、排卵誘発剤を使用していない不妊女性と比較して、排卵誘発剤を使用した不妊女性でのリスクの上昇は認められないと報告している。また、Kashyap³⁹⁾ らのコホート研究では、排卵誘発剤使用経験のある症例は、使用経験のない症例に比し卵巣癌のリスクが低い傾向にあったことが報告されている。Brinton⁴⁰⁾ らは後ろ向きコホート研究において、クロミフェン、ゴナドトロピンのいずれの排卵誘発剤においても卵巣癌との間に高い相関はなかったとしている。さらに Brinton⁴¹⁾ らは乳癌の発生リスクについて、後ろ向きコホート研究において、ゴナドトロピン製剤投与による乳癌のリスクは全体としては認められないと述べている。

一方、Parazzini³⁷⁾ らによる報告では、排卵誘発剤の使用により、卵巣癌のリスクが上昇したと報告されている。Shushan⁴⁸⁾ らもまた、排卵誘発剤を使用した不妊女性、特に、hMG を使用した不妊女性で卵巣癌のリスクの上昇がみられたと報告している。また、Burkman³⁸⁾ らはゴナドトロピン療法により乳癌の発生リスクが高くなると報告している。

- 15.1.3 生殖補助医療後の出生児の先天性奇形発生率は、自然受胎による出生児よりわずかに高いと報告されている。^{42) ~44)}

国内臨床試験⁷⁾、外国臨床試験（オープン試験⁸⁾ 及び第Ⅲ相試験^{9)・10)・11)} のフォローアップにおける先天異常発生状況を下表に示した。

国内臨床試験では 35 例中 4 例（11.4%）の先天異常が観察され、外国臨床試験での先天異常の発生頻度は、0~8.3%で、また、特定の奇形に集中する傾向はみられなかった。

先天異常発生状況

| | | 投与経路 | 胎児 | 被験者総数 | 先天異常児数 /被験者数 | 合計 (先天異常児数 /被験者数) |
|----------------------|----------------------------------|------|----|-------|-----------------|-------------------------|
| 国内臨床試験 ⁷⁾ | | 皮下 | 単胎 | 24 | 1/1 | 4/3 (11.4% / 8.6%) |
| | | | 多胎 | 11 | 3/2 | |
| 外国臨床試験 | オープン試験 ⁸⁾ No.37613 | 皮下 | 単胎 | 21 | 2/2 | 2/2 (6.5% / 6.5%) |
| | | | 多胎 | 10 | 0/0 | |
| | | 筋肉内 | 単胎 | 13 | 0/0 | 0/0 (0% / 0%) |
| | | | 多胎 | 8 | 0/0 | |
| | 第Ⅲ相試験 ⁹⁾ No.37608 | 筋肉内 | 単胎 | 150 | 10/10 | 14/13 (6.8% / 6.3%) |
| | | | 多胎 | 57 | 4/3 | |
| | 第Ⅲ相試験 ¹⁰⁾ No.37604 | 筋肉内 | 単胎 | 7 | 0/0 | 1/1 (8.3% / 8.3%) |
| | | | 多胎 | 5 | 1/1 | |
| | 第Ⅲ相試験 ¹¹⁾ No.37611 | 筋肉内 | 単胎 | 12 | 0/0 | 1/1 (5.9% / 5.9%) |
| | | | 多胎 | 5 | 1/1 | |

1996年5月から2004年5月までの海外の市販後調査で報告された奇形に関する副作用とその件数を次表に示した。なお、安全性定期報告では、外国において、本剤が全て排卵誘発の目的で使用されたとして、これまでに421万周期（全てIVFの目的での使用に換算すると189万周期）に使用されたと推定されている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外の市販後報告（1996年5月～2004年5月）における先天異常報告³⁶⁾

| 副作用名 | 件数（重篤な件数） |
|--------|-----------|
| 染色体異常 | 1（1） |
| 虹彩欠損 | 1（1） |
| 性染色体異常 | 1（1） |
| 二分脊椎 | 1（1） |

(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

本剤の安全性薬理を検討した結果、一般症状及び行動（中枢神経系）、呼吸器系、循環器系（心行動態、自律神経系反応）並びに腎機能に対して、特記すべき影響を及ぼさなかった。

① 一般症状及び行動（中枢神経系）に対する作用

5～500IU/kg（筋肉内投与）では著明な一般症状の変化あるいは異常な行動は認められなかった（ラット）。

② 呼吸器系に対する作用

25～50IU/kg（筋肉内投与）では呼吸数に著名な変化は認められなかった（イヌ）。

③ 循環器系に対する作用

250IU/kg（静脈内投与）では、心収縮性の指標である左心室収縮速度に軽度亢進がみられたが、血圧、心拍数、心拍出量、血流量、心電図に対しても影響は認められなかった（麻酔イヌ）。

④ 循環器系及び自律神経系に対する作用

250IU/kg（筋肉内投与）では血圧及び心拍数に明らかな影響は認められず、アセチルコリンによる血圧低下、ノルアドレナリンによる血圧上昇、イソプレナリンによる血圧低下と心拍数上昇に対し影響は認められなかった（ウサギ）。

⑤ 腎機能に対する作用

5～50IU/kg（筋肉内投与）では、尿量、尿タンパク量、尿比重、尿 pH に対して著明な変化は認められなかった（ラット）。

(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

| 動物種 | 性別 | 投与経路 | 致死量 (IU/kg) |
|-----|----|------|-------------|
| ラット | ♂ | 静脈内 | >2,500 |
| | ♀ | 静脈内 | >2,500 |

(2) 反復投与毒性試験

ラット（5～50IU/kg/日、筋肉内）（低容量試験）及びラット（50～500IU/kg/日、筋肉内）（高用量試験）2週間反復投与試験を行った。薬理作用に起因する変化は認められたが、無毒性量は500IU/kg/日と判断された。なお、最終投与4日後に血清から抗 recFSH 抗体が検出され、フォリトロピンベータ濃度の低下が観察されたことから、より長期の反復投与試験では中和反応による毒性所見の修飾が起こるものと推定された。

イヌ（25～50IU/kg/日、筋肉内）13週間反復投与試験を行った。薬理作用に起因する変化が認められたが、無毒性量は50IU/kg/日と判断された。

区. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験

ネズミチフス菌、大腸菌を使用し遺伝子突然変異誘発性を検討した結果、遺伝子突然変異の誘発性は認められなかった。

染色体異常試験

ヒト末梢血リンパ球を用いて染色体構造異常誘発性を検討した結果、染色体構造異常の誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ラット（50IU/kg、筋肉内）及び（250IU/kg、静脈内）単回投与し、組織傷害性は認められなかった。

(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：フォリスチム®注 300IU・600IU・900IU カートリッジ 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：フォリトロピンベータ（遺伝子組換え） 生物由来成分

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存、遮光

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。ただし、有効期間内に3ヵ月は遮光で室温（25℃以下）保存可能であること。

20.2 使用開始後28日間を超えたものは使用しないこと。

20.3 本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。

20.4 本剤の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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・専用のペン型注入器の取扱説明書
- ・自己注射ガイド

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ゴナールエフ皮下注用・ゴナールエフ皮下注ペン（メルクバイオファーマ株式会社）、レコベル皮下注ペン（フェリング・ファーマ株式会社）

同種同効品：下垂体性性腺刺激ホルモン

7. 国際誕生年月日

1996年5月3日

X. 管理的事項に関する項目

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 |
|--------------------------------------|-----------|------------------|-----------|---------|
| フォリスチム [®] 注 300IUカートリッジ | 2024年1月5日 | 30600AMX00003000 | 薬価基準未収載 | |
| フォリスチム [®] 注 600IUカートリッジ | 2024年1月5日 | 30600AMX00001000 | 薬価基準未収載 | |
| フォリスチム [®] 注 900IUカートリッジ | 2024年1月5日 | 30600AMX00002000 | 薬価基準未収載 | |

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

カテゴリー1（薬事法第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。）と判断された。

11. 再審査期間

8年（2005年4月11日～2013年4月10日）

12. 投薬期間制限に関する情報

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 (9桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| フォリスチム [®] 注 300IUカートリッジ | | 24134A6A1021 | | |
| フォリスチム [®] 注 600IUカートリッジ | | 24134A6A2028 | | |
| フォリスチム [®] 注 900IUカートリッジ | | 24134A6A3024 | | |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 安藤一道. 産婦人科治療. 2003; 87: 50-54.
- 2) Lunenfeld B, et al. Regulation of Human fertility. WHO symposium 1976 Nov 16-19, ed by Diczfalusy E. USSR, 1997; p135-154.
- 3) 吉田壯一 他. 新女性医学体系 13 排卵障害. 武谷雄二 編. 東京, 中山書店, 2000; p198-209.
- 4) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (0003試験) (2024年1月5日承認)
- 5) 社内資料 : 国内第Ⅱ相試験
- 6) 社内資料 : 国内第Ⅱ相試験 (RM-9361試験) (2024年1月5日承認)
- 7) 久保春海 他. 日本不妊学会雑誌. 2003; 48: 49.
- 8) Out HJ, et al. Fertility and Sterility. 1997; 67: 278-283. (PMID : 9022603)
- 9) Out HJ, et al. Human Reproduction. 1995; 10: 2534-2540. (PMID : 8567765)
- 10) Jansen CAM, et al. Human Reproduction. 1998; 13: 2995-2999. (PMID : 9853844)
- 11) Hedon B, et al. Human Reproduction. 1995; 10: 3102-3106. (PMID : 8822422)
- 12) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (0004試験) (2024年1月5日承認)
- 13) Coelingh Bennink HJ, et al. Fertility and Sterility. 1998; 69: 19-25. (PMID : 9457926)
- 14) Leader A, et al. Fertility and Sterility. 2006; 85: 1766-1773. (PMID : 16759926)
- 15) 社内資料 (海外臨床試験)
- 16) Mannaerts B, et al. Endocrinology. 1991; 129: 2623-2630. (PMID : 1935792)
- 17) de Leeuw R, et al. Molecular Human Reproduction. 1996; 2: 361-369. (PMID : 9238704)
- 18) Mannaerts B, et al. Biology of Reproduction. 1994; 51: 72-81. (PMID : 7918877)
- 19) 社内資料 (単回投与PK試験)
- 20) Mannaerts B, et al. Fertility and Sterility. 1993; 59: 108-114. (PMID : 8419196)
- 21) 社内資料 (反復投与試験)
- 22) Voortman G, et al. Fertility and Sterility. 2000; 73: 1187-1193. (PMID : 10856481)
- 23) Mannaerts B, et al. Human Reproduction Update. 1996; 2: 153-161. (PMID : 9079410)
- 24) 社内資料 (バイオアベイラビリティ)
- 25) 社内資料 (安全性試験)
- 26) 社内資料 (臨床的安全性)
- 27) 水口弘司 他. 日本産科婦人科学会雑誌. 1995; 47: 1298-1302.
- 28) Lancaster PAL. Human Reproduction. 1996; 11(Suppl 4): 89-104. (PMID : 9147113)
- 29) 山本樹生. 日本産科婦人科学会雑誌. 2002; 54: N3-N9.
- 30) Bussi R, et al. 薬理と治療. 1995; 23(8): 1953-1977.
- 31) 広井正彦 他. 日本産科婦人科学会雑誌. 1996; 48: 857-861.
- 32) Enskog A, et al. Fertility and Sterility. 1999; 71: 808-814. (PMID : 10231037)
- 33) Mathur RS, et al. Fertility and Sterility. 2000; 73: 901-907. (PMID : 10785214)
- 34) Schenker JG, et al. Fertility and Sterility. 1978; 30: 255-268. (PMID : 361440)
- 35) Hornstein MD, et al. Novak's Gynecology. 12th. ed by Berek JS. USA, Williams & Wilkins, 1996; p915-962.
- 36) 社内資料 (臨床的安全性)
- 37) Parazzini F, et al. Gynecologic Oncology. 1998; 68: 226-228. (PMID : 9570970)
- 38) Burkman RT, et al. Fertility and Sterility. 2003; 79: 844-851. (PMID : 12749419)
- 39) Kashyap S, et al. Obstetrics and Gynecology. 2004; 103: 785-794. (PMID : 15051576)
- 40) Brinton LA, et al. Obstetrics and Gynecology. 2004; 103: 1194-1203. (PMID : 15172852)
- 41) Brinton LA, et al. Human Reproduction. 2004; 19: 2005-2013. (PMID : 15217997)
- 42) Hansen M, et al. The New England Journal of Medicine. 2002; 346: 725-730. (PMID : 11882727)

X I . 文献

- 43) Bonduelle M, et al. Human Reproduction. 2002; 17: 671-694. (PMID : 11870121)
- 44) Peschka B, et al. Human Reproduction. 1999; 14: 2257-2263. (PMID : 10469691)
- 45) Potashnik G, et al. Fertility and Sterility. 1999; 71: 853-859. (PMID : 10231045)
- 46) Modan B, et al. American Journal of Epidemiology. 1998; 147: 1038-1042. (PMID : 9620047)
- 47) Venn A, et al. Lancet. 1995; 346: 995-1000. (PMID : 7475593)
- 48) Shushan A, et al. Fertility and Sterility. 1996; 65: 13-18. (PMID : 8557128)

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

本剤は外国で、「生殖補助医療における調節卵巣刺激」、「視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」及び「低ゴナドトロピン性性腺機能低下症による精子形成不全」を適応として、凍結乾燥製剤と注射液剤（バイアル製剤及びカートリッジ製剤）の3剤型が市販されている。凍結乾燥製剤が1995年にニュージーランドで承認されたのを初めとして、1996年にはEU諸国で、1997年には米国で承認され、世界90カ国以上で承認され、2022年11月現在41カ国で販売されている。

| | |
|--------|---|
| 国名 | 日本（2024年1月時点） |
| 販売名 | フォリスチム注300IUカートリッジ、600IUカートリッジ、900IUカートリッジ |
| 会社名 | オルガノン株式会社 |
| 販売年 | |
| 剤形・含量 | 注射液剤（カートリッジ製剤）：300IU、600IU、900IU |
| 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-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発 |
| 用法及び用量 | <p>〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常1日150又は225国際単位を4日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（通常75～375国際単位を6～12日間）、卵胞が十分に発育するまで継続する。</p> <p>〈視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）として通常1日50国際単位を7日間皮下又は筋肉内投与する。その後は卵胞の発育程度を観察しながら用量を調整し（卵巣の反応性が低い場合は、原則として、7日間ごとに25国際単位を増量）、卵胞の十分な発育が確認された後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）製剤等により排卵を誘起する。</p> |

国内電子添文 2024年1月版より引用

| | |
|--------|---|
| 国名 | 米国（2023年11月時点） |
| 販売名 | Follistim AQ |
| 販売年 | 2004年 |
| 剤形・含量 | 注射液剤（カートリッジ製剤）：300、600、900 IU |
| 効能又は効果 | <p>フォリスチム AQ カートリッジの適応症は次の通り。</p> <p>女性の場合</p> <p>1. 不妊の原因が機能性であり、原発性卵巣不全によらない無排卵性不妊女性における排卵及び妊娠の誘発 フォリスチム AQ カートリッジによる治療開始前に、以下の事項を確認すること。 - 女性は徹底した婦人科的及び内分泌学的検査を行うこと。 - 原発性卵巣不全を除外すること。 - 妊娠の可能性を除外すること。 - 卵管開存を確認すること。 - 男性パートナーの生殖能力も評価すること。</p> <p>2. IVF 又は ICSI サイクルの一部として調節卵巣刺激を行っている正常な排卵のある女性における妊娠 フォリスチム AQ カートリッジによる治療開始前に、以下の事項を確認すること。 - 女性は徹底した婦人科的及び内分泌学的検査を行い、不妊の原因を診断すること。 - 妊娠の可能性を除外すること。 - 男性パートナーの生殖能力も評価すること。</p> |

| | <p>男性の場合</p> <p>3. 不妊の原因が原発性精巣機能障害によらない原発性及び続発性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（HH）の男性における精子形成の誘導</p> <p>フォリスチム AQ カートリッジによる治療開始前に、以下の事項を確認すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 男性は徹底した医学的及び内分泌学的検査を行うこと。 - 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症であることを確認し、原発性精巣機能障害を除外すること。 - 血清テストステロン値は hCG 治療で正常化すること。 - 女性パートナーの生殖能力も評価すること。 | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|-------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <p>用法及び 用量</p> | <p>1. 投与に関する一般的な情報</p> <ul style="list-style-type: none"> - 可能な限り、投与前に液中に塊や薄片や変色がないか目視で確認すること。液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色している場合は使用しないこと。 - フォリスチム AQ カートリッジに他の医薬品を混入しないこと。 - フォリスチム AQ カートリッジは、従来の注射器と比較して、平均して 18% 多い量のフォリトロピンベータを投与できる。フォリスチム AQ カートリッジを投与する場合、低い開始用量及び低い用量調節を考慮する必要がある。以下、投与量換算表にまとめた。 <p style="text-align: center;">表 1. フォリスチム AQ カートリッジをフォリスチムペンで皮下投与する場合の投与量換算表*</p> <table border="1" data-bbox="400 992 1410 1227"> <thead> <tr> <th>アンプル又はバイアルによる凍結乾燥 recFSH の投与、通常のシリンジを使用した投与</th> <th>フォリスチム AQ カートリッジのフォリスチムペンでの投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75 IU</td> <td>50 IU</td> </tr> <tr> <td>150 IU</td> <td>125 IU</td> </tr> <tr> <td>225 IU</td> <td>175 IU</td> </tr> <tr> <td>300 IU</td> <td>250 IU</td> </tr> <tr> <td>375 IU</td> <td>300 IU</td> </tr> <tr> <td>450 IU</td> <td>375 IU</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 各数値は、25 IU 単位で四捨五入した 18% の差を示す。</p> <p>2. 排卵誘発中の無排卵の女性</p> <ul style="list-style-type: none"> - フォリスチム AQ カートリッジ 1 日 50 IU を開始用量とし、少なくとも最初の 7 日間は皮下投与する。卵胞発育及び/又は血清 E₂ 値が十分な反応を示すまで、1 週間間隔で 25 又は 50 IU ずつ増量する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 好ましい排卵前状態になると、hCG 5,000～10,000 IU で卵胞の最終成熟が達成される。 ・ 女性とパートナーは、hCG 投与前日から排卵が明らかになるまで毎日性交を行うべきである。 <p>3. IVF 又は ICSI 周期の一部として調節卵巣刺激を受けた正常排卵女性</p> <ul style="list-style-type: none"> - フォリスチム AQ カートリッジの開始用量 200 IU（実際のカートリッジ投与量）を、少なくとも投与開始 7 日間は皮下投与する。その後は、卵胞発育及び E₂ 値の超音波検査によって決定される卵巣反応に基づいて、投与量を調節することができる。高反応者は、個々の反応に応じて投与 6 日目以降から減量を検討することができる。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 卵胞の最終成熟は、hCG 5,000～10,000 IU の量で誘発される。 ・ 34～36 時間後に卵子の採取を行う。 | アンプル又はバイアルによる凍結乾燥 recFSH の投与、通常のシリンジを使用した投与 | フォリスチム AQ カートリッジのフォリスチムペンでの投与 | 75 IU | 50 IU | 150 IU | 125 IU | 225 IU | 175 IU | 300 IU | 250 IU | 375 IU | 300 IU | 450 IU | 375 IU |
| アンプル又はバイアルによる凍結乾燥 recFSH の投与、通常のシリンジを使用した投与 | フォリスチム AQ カートリッジのフォリスチムペンでの投与 | | | | | | | | | | | | | | |
| 75 IU | 50 IU | | | | | | | | | | | | | | |
| 150 IU | 125 IU | | | | | | | | | | | | | | |
| 225 IU | 175 IU | | | | | | | | | | | | | | |
| 300 IU | 250 IU | | | | | | | | | | | | | | |
| 375 IU | 300 IU | | | | | | | | | | | | | | |
| 450 IU | 375 IU | | | | | | | | | | | | | | |

X II. 参考資料

| | |
|--|---|
| | <p>4. 男性の精子形成誘導</p> <ul style="list-style-type: none"> - hCG 単独 (1,500 IU 週 2 回) による前治療が必要である。8 週間の hCG 治療後も血清テストステロン値が正常化していない場合は、3,000 IU 週 2 回へ増量してもよい。 - 血清テストステロン値が正常化した後、テストステロン濃度を正常化するために用いたのと同じ前治療 hCG 用量のまま、フォリスチム AQ カートリッジを 1 週間あたり 450 IU (225 IU 週 2 回投与、又は 150 IU 週 3 回投与) で皮下投与する。 |
|--|---|

米国添付文書 2023 年 3 月版より引用

| | |
|--------|---|
| 国名 | EU (2023 年 11 月時点) |
| 販売名 | Puregon |
| 販売年 | 1996 年 |
| 剤形・含量 | 注射液剤 (カートリッジ製剤) : 150、300、600、900 IU |
| 効能又は効果 | <p>成人女性において</p> <p>Puregon は以下の女性の不妊の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クロミフェン酸塩治療で奏効しない無排卵症 (PCOS を含む) ・生殖補助医療における複数卵胞発育のための調節卵巣刺激 (例: 体外受精・胚移植 (IVF-ET)、配偶子卵管内移植 (GIFT)、ICSI) <p>成人男性において</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低ゴナドトロピン性性腺機能低下症による精子形成不全 |
| 用法及び用量 | <p>Puregon の投与は不妊治療において経験を積んだ医師の管理のもとに行なわれること。Puregon の初回の注射は、医師の直接監督の下で行うこと。</p> <p>用量</p> <p>女性における用量</p> <p>外因性のゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個体間、個体内の大きな変動がある。この変動は均一な用量の設定を不可能にする。それゆえ、用量は卵巣の反応によって個々に調整されるべきである。それには超音波断層検査や E₂ 値のモニタリングが必要とされる。</p> <p>ペン型注射器を使用する場合、ペンは設定用量を正確に投与する精密機器であることを理解する必要がある。従来の注射器と比較して、ペンで投与される FSH の量は平均 18%多い。このことは、治療サイクルにおいてペン型注射器と従来の注射器を切り替える際に重要である。特に、注射器からペン型注射器への切替え時には、投与量が過剰にならないよう、調節が必要となる。</p> <p>Puregon と尿由来 FSH 製剤の比較臨床試験に基づき、卵胞発育を最も効果的にするばかりでなく不要な卵巣過剰刺激のリスクを最小限に抑えるためにも、尿由来 FSH 製剤で一般に使われているよりも短い治療期間でより低い総用量の Puregon を投与することが適切であると考えられた。</p> <p>Puregon の臨床経験は、両適応症において 3 周期まで行なわれている。全般的な IVF の経験では、一般的に治療の成功率は 4 回目までは安定しているがそれ以降は徐々に落ちてくること示されている。</p> <p><u>無排卵症</u></p> <p>1 日 50 IU の初期投与量を用いた連続投与が推奨される。初期投与量は少なくとも 7 日間維持する。卵巣に反応がみられない場合は、卵胞発育及び/又は血漿 E₂ 値に適切な反応がみられるまで徐々に増量する。1 日あたり 40~100%の血漿 E₂ 値上昇が理想とされる。その後、排卵前状態になるまで投与量を維持する。超音波で主卵胞径 18 mm 以上及び/又は血漿 E₂ 値が 300~900 pg/mL (1000~3000 pmol/L) が確認されたら排卵前状態に至る。通常 7~14 日間でこの状態に至る。Puregon の投与を中止し、hCG 製剤投与により排卵を誘起させる。反応卵胞数の過多又は E₂ 値の急激な上昇 (倍増が 2~3 日間継続) が認められる場合は 1 日投与量を減量する。</p> |

X II. 参考資料

| | |
|--|---|
| | <p>14 mm 以上の卵胞は妊娠に結びつく可能性があるため、14 mm 以上の排卵前卵胞が多数ある場合は多胎妊娠のリスクがある。</p> <p>その場合は多胎妊娠を予防するため hCG 製剤の投与を差し控え妊娠を避けること。</p> <p><u>生殖補助医療における調節卵巣刺激</u></p> <p>多様な卵巣刺激法が用いられる。最初の 4 日間、初期用量として 100～225IU が推奨される。その後、用量は卵巣の反応に基づいて患者毎に調整してよい。臨床試験では、維持用量は 1 日 75～375 IU で 6～12 日間の投与で十分であったが、より長期の投与が必要な場合もある。</p> <p>Puregon は単独又は早発排卵の予防目的に GnRH アゴニスト又はアンタゴニストとの併用が可能である。GnRH アゴニストを用いる場合は、適切な卵胞の反応を得る為の Puregon の総投与量が増加するかもしれない。</p> <p>卵巣反応は超音波断層検査及び血漿 E₂ 値で観察する。超音波断層検査で 3 個以上の 16～20 mm の卵胞を確認し、十分な E₂ 反応（18 mm 以上の卵胞 1 個あたり血漿中濃度が約 300～400 pg/mL（1000～1300 pmol/L））が認められる場合、hCG 製剤投与により卵胞の最終成熟期を誘起する。34～35 時間後に採卵を実施する。</p> <p><u>男性における用量</u></p> <p>hCG 製剤と併用し、1 週間あたり 450 IU、好ましくは 150 IU ずつ 3 回に分けて投与する。精子形成の改善が期待できるまで、Puregon 及び hCG による治療を少なくとも 3～4 カ月間継続する必要がある。反応を評価するために、治療開始後 4～6 ヶ月後に精液分析を行うことが推奨される。この期間を過ぎて患者に反応が認められない場合、併用療法を続けてもよい。最近の臨床経験から、精子形成が得られるまでには最長 18 カ月あるいはそれ以上の期間が必要かもしれないことが示されている。</p> |
|--|---|

欧州添付文書 2023 年 3 月版より引用

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

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。他の遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン製剤において、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。 [2.2 参照]

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。ヒト卵巣刺激ホルモン（FSH）は乳汁中に移行することから、本剤も乳汁中に移行する可能性がある。

| 出典 | 記載内容 |
|---------------------|---|
| 米国添付文書 (2023年3月) | <p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Follistim AQ Cartridge is contraindicated for use in pregnant women and offers no benefit during pregnancy.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> It is not known whether this drug is excreted in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Follistim AQ Cartridge and any potential adverse effects on the breastfed child from Follistim AQ Cartridge or from the underlying maternal condition.</p> |

| | 分類 |
|---|--------------|
| オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B2 (2021年1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)

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文には小児等に関する記載はない。米国の添付文書及び EU の添付文書には以下の記載がある。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|---|
| 米国添付文書 (2023年3月) | 8.4 Pediatric Use Follistim AQ Cartridge is not indicated for use in pediatric patients. Clinical studies have not been conducted in the pediatric population. |
| EU 添付文書 (2023年3月) | 4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Puregon in the paediatric population for the approved indication. |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資材：

- ・専用のペン型注入器の取扱説明書
- ・自己注射ガイド

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2024年1月作成