

** 2023年12月改訂 (第6版)
* 2023年10月改訂 (第5版)

日本標準商品分類番号
872413

貯 法：2～8℃で保存
有効期間：2年

ゴナールエフ皮下注ペン				
	150国際単位	300国際単位	450国際単位	900国際単位
** 承認番号	30500AMX00169000	22000AMX02408000	22000AMX02409000	22000AMX02410000
** 販売開始	2023年12月	2010年12月	2009年4月	2009年4月

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (FSH) 製剤

ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)
生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 150
ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 300
ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 450
ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 900

Gonalef[®] Pen150・300・450・900 for S.C. Injection

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

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。[8.3、8.4、9.1.3、10.2、11.1.2、11.1.3参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤又は性腺刺激ホルモン製剤及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 FSH濃度が高く、原発性性腺機能不全が示唆される患者 [本剤の効果が期待できないおそれがある。][5.3.1参照]
- 2.3 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者 [症状を悪化させることがある。][5.1参照]
- 2.4 エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、乳癌、子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- 2.5 アンドロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば、前立腺癌) 及びその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
- 2.6 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者 [症状の悪化のおそれがある。][5.1、5.3.2、9.1.9参照]
- 2.7 診断の確定していない不正出血のある患者 [悪性腫瘍の疑いがある。]
- 2.8 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者 [症状を悪化させることがある。]
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6参照]
- 2.10 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。][9.1.3、11.1.2、11.1.3参照]

3. 組成・性状

** 3.1 組成

成分名		1筒中の分量			
		ゴナールエフ皮下注ペン150	ゴナールエフ皮下注ペン300	ゴナールエフ皮下注ペン450	ゴナールエフ皮下注ペン900
有効成分	ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え)	11.115µg	22.23µg	33.34µg	66.69µg
添加剤	精製白糖	15mg	30mg	45mg	90mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシシプロピレン(30)グリコール	0.025mg	0.05mg	0.075mg	0.15mg
	L-メチオニン	0.025mg	0.05mg	0.075mg	0.15mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.2775mg	0.555mg	0.8325mg	1.665mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.1125mg	0.225mg	0.3375mg	0.675mg
	m-クレゾール	0.75mg	1.5mg	2.25mg	4.5mg
	リン酸水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量

* 本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。また、セルバンクにトリプシン (ブタ睪臓由来)、ウシ胎児血清を用いている。

** 3.2 製剤の性状

販売名	ゴナールエフ皮下注ペン150	ゴナールエフ皮下注ペン300	ゴナールエフ皮下注ペン450	ゴナールエフ皮下注ペン900
剤形	注射剤 (カートリッジ非交換式ペン形医薬品注入器に上記成分を含有する薬液カートリッジがあらかじめセットされたプレフィルド製剤)			
性状	無色澄明の液			
pH	6.7～7.3			
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.70～1.05			
識別 (ラベルの色)	緑	水色	青	赤

4. 効能又は効果

- 生殖補助医療における調節卵巣刺激
- 視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発
- 低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

5.1 本剤の投与の適否は、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当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。[2.3、2.6参照]

〈視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

5.2 本剤を排卵誘発に使用する場合には、クロミフェン療法が奏功しない、自発月経を有するか又はプロゲステロン製剤投与により消退出血の認められる第1度無月経、無排卵周期症（希発及び頻発月経を含む）又は多嚢胞性卵巣症候群の患者が対象になる。

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

5.3 本剤は、視床下部又は下垂体前葉の機能及び器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者に対して、精子形成を誘導するものであるため、患者を選択する際には以下の点に注意すること。

5.3.1 本剤の投与開始前に、ゴナドトロピン、テストステロン、プロラクチン等の内分泌学的検査を十分に行うこと。また、血中ゴナドトロピンが高値を呈する原発性精巣不全患者は除外すること。[2.2参照]

5.3.2 CT又はMRI検査を行い、頭蓋内器質的障害の有無を確認すること。新たな所見を認めたときは、本剤の投与開始前に十分な評価を行うこと。[2.6参照]

6. 用法及び用量

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

調節卵巣刺激には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常150又は225IUを月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450IUを超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

〈視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

排卵誘発には、ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として通常1回75IUを連日皮下投与する。卵胞の発育の程度を観察しながら適宜用量を調節し、主席卵胞の十分な発育が確認された後、hCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤を投与し排卵を誘起する。

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

精子形成の誘導には、本剤はhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン）製剤と併用投与する。ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）として1回150IUを1週3回皮下投与する。精子形成の誘導が認められない場合には、本剤の用量を1回に最大300IU、1週3回を限度として適宜増量する。

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 患者特性により卵巣の反応性は異なるので、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。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150IU以下とすること。

7.2 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで本剤の投与を継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘起した後、採卵する。

〈視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

7.3 卵巣過剰刺激を防止するため、投与量の増量は慎重に行うこと。視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵の患者を対象とした国内臨床試験では、主席卵胞の十分な発育が見られない場合には、7日間おきに37.5IUずつ増量した。[17.1.1、17.1.2参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.1.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.1.2 使用済みの注射針を再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.1.3 使用済みの針及び本剤の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び本剤を廃棄する容器を提供することが望ましい。

****8.1.4** 在宅自己注射を行う前に、添付の「取扱説明書（在宅自己注射説明書）」を必ず読むよう指導すること。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

8.2 本剤は不妊治療に十分な知識と経験のある医師が使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。

8.3 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、8.4、9.1.3、10.2、11.1.2参照]

8.4 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。
[1、8.3、9.1.3、10.2、11.1.2参照]

- ・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。

8.5 卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。

8.6 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。

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

8.7 本剤とhCG製剤の併用投与によって精巣が発達した際に精索静脈瘤があらわれることがあるので、注意深く観察すること。

8.8 hCG製剤との併用については、hCG製剤の添付文書に記載されている禁忌、特定の背景を有する患者に関する注意、重要な基本的注意等を必ず確認すること。

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
〈効能共通〉

9.1.1 乳癌の既往歴のある患者
乳癌が再発するおそれがある。

9.1.2 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

症状が増悪するおそれがある。

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

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

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、2.10、8.3、8.4、10.2、11.1.2、11.1.3参照]

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 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。

9.1.7 卵管疾患の既往のある女性

不妊治療の有無にかかわらず異所性妊娠のリスクが高くなる。

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

9.1.8 前立腺肥大のある患者

前立腺肥大が増大するおそれがある。

9.1.9 下垂体又は視床下部に腫瘍のある患者

定期的CT又はMRI検査を実施し、症状の悪化が認められた場合にはゴナドトロピン製剤による治療を中止すること。[2.6参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験（ラット）で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験（ウサギ）で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない¹⁾。[2.9参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている²⁾。[2.9参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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、8.3、8.4、9.1.3、11.1.2参照]	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分泌により、血管透過性が亢進される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

〈効能共通〉

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

11.1.2 卵巣過剰刺激症候群（7.0%）

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、2.10、8.3、8.4、9.1.3、10.2、11.1.3参照]

11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明）

[1、2.10、9.1.3、11.1.2参照]

11.2 その他の副作用

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

	2%以上	1%～2%未満	頻度不明
血液		白血球数増加	
消化器	腹部膨満、下腹部痛、腹水、悪心、腹痛	腹部不快感	
投与部位		注射部位疼痛	軽度から重度の注射部位反応（注射部位の発赤、内出血、腫脹）、浮腫
免疫系			軽度のアナフィラキシー
代謝		食欲不振	
精神神経系		頭痛	
生殖器	卵巣腫大	不正子宮出血、性器出血	卵巣嚢胞
乳房	乳房不快感		
呼吸器			呼吸困難（軽度の全身性アレルギー反応）
皮膚／皮膚付属器			蕁麻疹、紅斑、発疹、顔面腫脹（軽度の全身性アレルギー反応）
その他			低出生体重児、双胎妊娠、流産、パニンググツイン症候群、早産

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

	5%以上 ^{注)}	5%未満 ^{注)}	頻度不明
血液		リンパ節症	
消化器	消化不良	胃炎、悪心	下痢、腹痛、味覚異常
投与部位	注射部位疼痛	注射部位挫傷、注射部位紅斑、注射部位そう痒感	
肝臓		血中ビリルビン増加、肝機能検査異常	血中アルカリホスファターゼ増加
泌尿器			尿中蛋白陽性、尿潜血陽性
筋骨格系		肩関節痛、筋痙攣	
精神神経系	リビドー減退	不眠症、攻撃性、浮動性めまい、傾眠	注意力障害
生殖器		精巣痛、精索静脈瘤、停留精巣	前立腺特異性抗原増加
乳房	女性化乳房、乳房圧痛	乳房腫瘍	乳房痛
皮膚	ざ瘡(33.3%)、脂漏	脱毛症、発疹、多汗	蕁麻疹、色素沈着障害
全身状態	疲労		軽度の全身性アレルギー反応、倦怠感
その他		良性下垂体腫瘍	体重増加、毛質異常、血中尿酸増加

注) 発現頻度は、海外臨床試験に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤の注射には、JIS T 3226-2に適合するA形の注射針（医薬品・ワクチン注入用針、JMDNコード：44127010）を使用すること。使用する注射針の添付文書を読み、適用上の注意等を確認すること。

14.1.2 投与経路

本剤は皮下注射でのみ投与すること。

14.1.3 投与部位

上腕、大腿、腹部、臀部等に順序良く移動し、連続して同一部位に注射しないこと。

14.1.4 本剤を複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{3), 4)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{5), 6)}。

15.1.2 生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある⁷⁾⁻¹⁰⁾。

16. 薬物動態

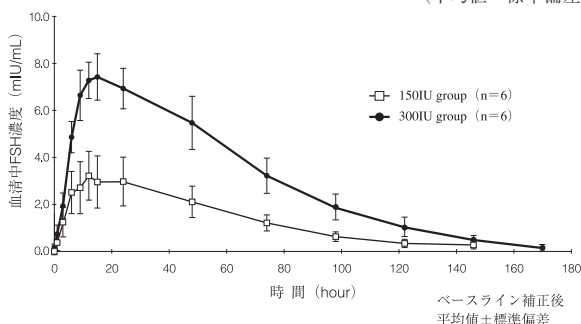
16.1 血中濃度

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

日本人健康成人女性（内因性FSHの一時抑制下）6例に本剤150IU及び300IUを単回皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった¹¹⁾。

投与量	150IU	300IU
例数	6	6
C _{max} (mIU/mL)	3.3±1.0	7.7±0.9
T _{max} (hr)	14.5±4.8	12.5±2.3
t _{1/2} (hr)	28.9±8.5	25.3±3.4
AUC ₀₋₂₄ (mIU ^h /mL)	197.6±62.7	514.9±99.8
MRT (hr)	54.3±10.6	52.4±3.2
V _{ss} /F (L)	32.3±14.2	21.6±5.2

(平均値±標準偏差)



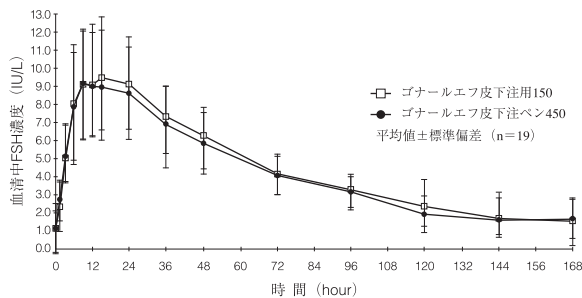
日本人健康成人女性（内因性FSHの一時的抑制下）6例を対象に、本剤150IUを1日1回7日間反復皮下投与した。C_{max}は初回投与後では4.2±0.7mIU/mL、最終投与後では11.7±1.5mIU/mLを示した。AUC₀₋₂₄から算出した蓄積率は3.3であった¹²⁾。

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

日本人健康成人男性（内因性FSHの一時的抑制下）を対象に、ゴナールエフ皮下注用150およびゴナールエフ皮下注ペン450を、2×2クロスオーバー法を用いて皮下投与した時の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。両製剤は生物学的に同等であった¹³⁾。

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

(平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(範囲))



日本人健康成人男性（内因性FSHの一時的抑制下）6例を対象に、ゴナールエフ皮下注150を用いてr-hFSH 300IUを週3回2週間反復皮下投与した。ベースライン補正後の血清中FSH濃度は投与後9～24時間で最高濃度に達し、C_{max}は初回投与後では5.3～12.1IU/L、最終投与後では11.0～17.8IU/Lを示した。AUC₀₋₄₈から算出した蓄積率は1.43～2.09であった¹⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉

17.1.1 国内臨床試験（第Ⅲ相試験）

第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象とした多施設、無作為化、単盲検比較試験を国内で実施した。本剤75IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。129例中102例（79.1%）で排卵が認められ、22例（17.1%）に妊娠が確認された。妊娠の転帰が調査できた18例において出生児は17例であった¹⁵⁾。[7.3参照]

17.1.2 国内臨床試験（第Ⅱ相試験）

第1度無月経及び無排卵周期症患者（多嚢胞性卵巣症候群を含む）を対象として本剤の至適開始用量が検討された。本剤37.5IU、75IU又は150IUより開始し、十分な卵胞の発育（平均径11mm以上）が認められない場合には7日ごとに37.5IUずつ増量した。主席卵胞径が18mmに到達した後、hCG製剤を投与して排卵を誘起した。37.5IU開始群、75IU開始群、150IU開始群で各々57例中49例（86.0%）、61例中58例（95.1%）、55例中28例（50.9%）に排卵が認められ、各々9例（15.8%）、11例（18.0%）、5例（9.1%）に妊娠が確認された。出生児は23例であった¹⁶⁾。[7.3参照]

〈低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導〉

17.1.3 国内臨床試験（第Ⅲ相試験）

国内で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症の患者（17～46歳、中央値：32歳）を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験では、3～6ヵ月間hCG製剤を投与し、血清中テストステロン濃度を正常化させ、かつ無精子であることを確認した後、本剤とhCG製剤との併用療法による治療を6～18ヵ月行った。本剤とhCG製剤との併用療法を受けた18例（20～42歳、中央値：32歳）中16例（88.9%）が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、17例（94.4%）において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた¹⁷⁾。

安全性評価対象例18例中14例に28件の副作用が認められた。主な副作用は、ざ瘡（2例2件）、脱毛症（2例2件）、精索静脈瘤（2例2件）、体重増加（2例2件）、不眠症（1例2件）、注意力障害（1例2件）であった。下痢、腹痛、悪心、疲労、倦怠感、女性化乳房、乳房痛、面皰、毛

質異常、色素沈着障害、蕁麻疹、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿酸増加、前立腺特異性抗原増加、尿中蛋白陽性および尿潜血陽性が各1件認められた。重篤な副作用として精索静脈瘤が1例に1件認められた。

17.1.4 海外臨床試験（第Ⅲ相試験）

海外（欧州・豪州・米国）で実施した低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症を対象とし、精子形成誘導を目的とした臨床試験の結果は以下のとおりである。本剤とhCG製剤併用療法により46.2～79.3%が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、69.2～89.7%において精子形成（検査した精液中に精子が1つ以上確認された場合に精子形成ありとした）が認められた¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

精子濃度	到達率（患者数）		
	欧州	豪州	米国
$\geq 1.5 \times 10^6$ /mL	46.2% (12/26例)	62.5% (5/8例)	79.3% (23/29例)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 卵胞刺激ホルモン（FSH）に認められる作用

(1) 卵胞成熟に関する作用

低ゴナドトロピン症モデル雌性アカゲザルに本剤30IUを1日2回筋肉内投与した結果、卵胞の発育、卵胞数の増加及び卵母細胞の成熟が認められた²¹⁾。

(2) 精子形成に対する作用

低ゴナドトロピン症モデル雄性ラットに本剤10IUを1日1回皮下投与した結果、精巣重量の増加及び精子形成の維持・回復が認められた²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
follitropin alfa (genetical recombination)

分子式：C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃（αサブユニット）

C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃（βサブユニット）

分子量：約31,000

性状：ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）は無色澄明の液である。

本質：ヒト肝細胞に由来する卵胞刺激ホルモンゲノムDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される203個のアミノ酸残基（C₉₇₅H₁₅₁₅N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：22,690.76）からなる糖たん白質

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤を患者に処方した後は2～8℃で遮光して保管するか、あるいは2年間の使用期限の内3ヵ月以内であれば25℃以下で遮光して保管することも可能である。

20.2 使用開始後は25℃以下で遮光して保管し、28日以内に使用すること。

20.3 凍結しないこと。

20.4 液の変色や濁りが見られた場合は使用しないこと。

20.5 カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

**22. 包装

〈ゴナールエフ皮下注ペン150〉

ペン型注入器 1本/箱

〈ゴナールエフ皮下注ペン300〉

ペン型注入器 1本/箱

〈ゴナールエフ皮下注ペン450〉

ペン型注入器 1本/箱

〈ゴナールエフ皮下注ペン900〉

ペン型注入器 1本/箱

23. 主要文献

- 1) Bussi R, et al. : 薬理と治療. 1995 ; 23(8), 1953-1977
- 2) 社内資料 : 乳汁中への分泌 (ラット) (2009年7月7日承認、CTD2.6.4.5)
- 3) Parazzini F, et al. : Gynecol Oncol. 1998 Mar ; 68(3) : 226-8
- 4) Burkman R.T, et al. : Fertil Steril. 2003 Apr ; 79(4) : 844-51.
- 5) Jensen A, et al. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jul ; 16(7) : 1400-7.
- 6) Rupinder K.R, et al. : Med J Malaysia. 2006 Mar ; 61(1) : 132-7.
- 7) Hansen M, et al. : N Engl J Med. 2002 Mar 7 ; 346(10) : 725-30.
- 8) Bonduelle M, et al. : Hum Reprod. 2002 Mar ; 17(3) : 671-94.
- 9) Peschka B, et al. : Hum Reprod. 1999 Sep ; 14(9) : 2257-63.
- 10) Merlob P, et al. : Eur J Med Genet. 2005 Jan-Mar ; 48(1) : 5-11.
- 11) 社内資料 : 健康成人女性における薬物動態 (単回) (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) 社内資料 : 健康成人女性における薬物動態 (反復) (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.3)
- 13) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (2008年10月22日承認、CTD2.7.1.2)
- 14) 社内資料 : 健康成人男性における薬物動態 (反復) (2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 15) Taketani Y, et al. : Reprod Med Biol. 2010 Feb 23 ; 9(2) : 99-106.
- 16) Taketani Y, et al. : Reprod Med Biol. 2009 Dec 23 ; 9(2) : 91-7.
- 17) 岡田弘ほか : ホルモンと臨床. 2006 ; 54(8), 725-732
- 18) Bouloux P, et al. : Fertil Steril. 2002 Feb ; 77(2) : 270-3.
- 19) Liu P. Y, et al. : Hum Reprod. 1999 Jun ; 14(6) : 1540-5.
- 20) Warne DW, et al. : Fertil Steril. 2009 Aug ; 92(2) : 594-604.
- 21) Zelinski-Wooten M.B, et al. : Hum Reprod. 1995 Jul ; 10(7) : 1658-66.
- 22) Hikim AP, et al. : Endocrinology. 1995 Jan ; 136(1) : 253-61.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオフーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー
フリーダイヤル 0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK **メルクバイオフーマ株式会社**
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー