

遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤

コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）

生物由来製品、処方箋医薬品^{注1}

オビドレル[®] 皮下注シリンジ 250 μ g

Ovidrel[®] Syringe for subcutaneous injection 250 μ g

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。[8.2、8.3、9.1.1、10.2、11.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の有効成分及び添加物に対する過敏症の既往歴のある患者
2.2 視床下部、下垂体に腫瘍のある患者〔症状の悪化のおそれがある。〕[5.1参照]
2.3 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。〕
2.4 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。〕
2.5 卵巣癌、子宮癌、乳癌及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕在化を促すことがある。〕
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
**** 2.7 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。〕[9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]**

3. 組成・性状

3.1 組成

	成分	1シリンジ中の分量
有効成分	コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）	250 μ g
添加剤	ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール	0.05mg
	D-マンニトール	27.3mg
	L-メチオニン	0.1mg
	リン酸	0.49mg
	水酸化ナトリウム	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、セルバンク構築時及び細胞培養工程でウシ胎仔血清及びトリプシン（ブタ膵臓由来）を用いている。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤 (針付きシリンジに上記成分を含有する薬液を充填したプレフィルド製剤)
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液
pH	6.7～7.3
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1

4. 効能又は効果

- 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化
- 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

5. 効能又は効果に関連する注意 (効能共通)

5.1 本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、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。[2.2参照]

(視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化)

5.2 本剤の投与対象は、WHOグループ I 又は II（多嚢胞性卵巣症候群を含む）に相当する排卵障害である。

6. 用法及び用量

コリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）として250 μ gを単回皮下投与する。

** 7. 用法及び用量に関連する注意

超音波検査や必要に応じた血清エストラジオール濃度の測定により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。

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、排卵誘発に使用する薬剤投与中及び本剤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、調節卵巣刺激に使用する薬剤投与中及び本剤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、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、本剤の投与又は追加投与の延期や中止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、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、本剤投与後は少なくとも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、9.1.1、10.2、11.1.1参照]

****8.3** 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。

[1、8.2、8.4、9.1.1、10.2、11.1.1参照]

- ・ 卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- ・ 一般不妊治療においては、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。

****8.4** 排卵誘発を受けた患者では、自然妊娠と比較して多胎妊娠・出産（大部分は双生児）の頻度が高くなる¹⁾ことから、本剤投与前に、超音波検査の結果から多胎妊娠が予想される場合には、治療の中止を考慮すること。[8.3参照]

8.5 不妊治療を受けている患者では、一般女性と比較して流産率が高い。

8.6 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。

8.6.1 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。

8.6.2 適用後、本剤による副作用が疑われる場合には速やかに医療機関へ連絡するよう指導すること。

8.6.3 使用済みの針付きシリンジを再使用しないように患者に注意を促すこと。

8.6.4 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、使用済みの針付きシリンジを廃棄する容器を提供することが望ましい。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

****9.1.1 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**

本剤を用いた不妊治療を女性に行う場合、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、2.7、8.2、8.3、10.2、11.1.1、11.1.2参照]

9.1.2 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

9.1.3 乳癌家族要因が強い患者、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

症状が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。

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。本剤の妊娠中の投与に関する臨床データはない。[2.6参照]

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。母乳中への移行に関するデータはない。

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
排卵誘発及び調節卵巣刺激に使用する薬剤 ヒト下垂体性腺刺激ホルモン (hMG) 製剤、ヒト卵巣刺激ホルモン (hFSH) 製剤、遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン製剤等 [1、8.2、8.3、9.1.1、11.1.1参照]	卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。	卵巣への過剰刺激に伴う過剰な血管作動性物質の分泌により、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

****11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（14.8%）**

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、重症度に応じて実施中の不妊治療の継続の可否を判断するとともに、本剤の追加投与はしないこと。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、入院させて適切な処置を行うこと。[1、2.7、8.2、8.3、9.1.1、10.2、11.1.2参照]

11.1.2 血栓塞栓症（頻度不明）

血栓塞栓症（血栓性静脈炎、心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症及び腎血栓症）が発現することがあるため、早期症状に注意すること。[1、2.7、9.1.1、11.1.1参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、血管浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
全身症状			疲労
免疫系			アレルギー反応
精神神経系			頭痛、うつ病、易刺激性、落ち着きのなさ
消化器		便秘、腹水	下痢、悪心／嘔吐、腹痛
皮膚及び皮下組織		薬疹	発疹
生殖系及び乳房	卵巣嚢胞	卵巣腫大	乳房痛
投与部位	注射部位紅斑	注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位腫脹	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後、最長10日間は血清中／尿中ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) の測定において妊娠検査結果が偽陽性となる可能性があるため注意すること。また、甲状腺刺激により甲状腺ホルモンの検査に影響する可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤の投与は皮下注射のみとすること。

14.1.2 下腹部に注射すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

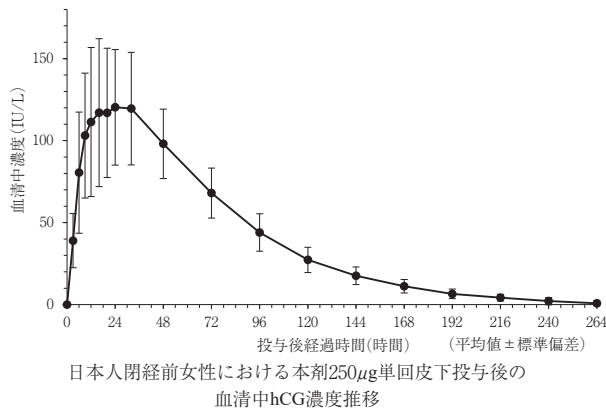
15.1.1 卵胞発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている^{2),3)}。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている^{4),5)}。

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。臨床試験及び市販後データからは、ゴナドトロピン製剤の投与を受けた患者の出生児の先天異常のリスクが増加することを示す根拠はない。なお、海外では市販後に鎖肛、無脳症、先天異常、先天性腎障害、細胞遺伝学的異常、胎児奇形、先天性心臓疾患、片側肥大、21トリソミー、22トリソミー、心室中隔欠損症等が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

下垂体ダウンレギュレーション下にある日本人閉経前女性12例に本剤250 μ gを単回皮下投与した際、 C_{max} は132.2 \pm 44.8IU/L、 $AUC_{0-\infty}$ は10498 \pm 2335IUh/L、半減期は35.6 \pm 5.4時間であった(平均値 \pm 標準偏差)⁶⁾。



16.5 排泄

ヒトに静脈投与をした際には投与量の9.0~12.1%が尿中に排泄され、投与量による差は見られなかった⁷⁾。

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に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化〉

17.1.1 国内臨床試験 (第Ⅲ相試験)

第1度無月経、希発月経、無排卵周期症及び多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵又は希発排卵の日本人女性患者を対象として、本剤250 μ g単回皮下投与と尿由来hCG製剤5000IU単回筋肉内投与の有効性を比較した。遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (r-hFSH) による卵巣刺激によって卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18mm以上、かつ平均径16mm以上の卵胞が3個以下であることが超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が卵胞数からみて許容範囲内(許容上限値2000pg/mL)であることが治験責任医師によって判断された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に本剤又は尿由来hCG製剤を投与した。排卵率は本剤100% (54/54例)、尿由来hCG製剤100% (27/27例)であり、排卵率の群間差の両側95%信頼区間は[-7.8, 12.8]で、両側95%信頼区間の下限値は非劣性限界値である-20%を上回り、本剤の尿由来hCG製剤に対する非劣性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の16例 (29.6%)、尿由来hCG製剤群の9例 (33.3%)に認められた⁸⁾。

本試験において、54例中21例 (38.9%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が発現した。主な副作用は、卵巣過剰刺激症候群が8例 (14.8%)、注射部位紅斑が5例 (9.3%)、卵巣嚢胞が3例 (5.6%)であった。

17.1.2 海外臨床試験 (第Ⅲ相試験)

WHOグループⅡの不妊症女性を対象として、r-hFSHによる卵胞刺激に続いて本剤250 μ gを単回皮下投与、又は尿由来hCG製剤5000IUを単回皮下投与した。r-hFSHによる卵巣刺激によって卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18mm以上、かつ平均径16mm以上の卵胞が3個以下で、平均径11~14mmの卵胞が4個以下であることが超音波検査で確認され、血清エストラジオール値が卵胞数からみて許容範囲内(許容上限値1500pg/mL)であると治験責任医師によって判断された後、r-hFSH最終投与後32時間以内に本剤又は尿由来hCG製剤を投与した。治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PP集団)における排卵率は本剤95.3% (81/85例)、尿由来hCG製剤88.0% (81/92例)であり、排卵率の群間差の片側95%信頼区間の下限値は-1.9%で、非劣性限界値である-20%を上回り、本剤の尿由来hCG製剤に対する非劣性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の19例 (22.4%)、尿由来hCG製剤群の28例 (30.4%)に認められた⁹⁾。

〈生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化〉

17.1.3 海外臨床試験 (第Ⅲ相試験)

生殖補助医療を受ける女性に、r-hFSHとゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニストによる調節卵巣刺激に続いて本剤250 μ gを単回皮下投与、又は尿由来hCG製剤5000IUを単回皮下投与し、採卵後に新鮮胚を用いた体外受精-胚移植 (IVF-ET) を実施した。調節卵巣刺激によって複数卵胞の発育を促し、主席卵胞の平均径が18mm以上、かつ主席卵胞以外に平均径が16mm以上の卵胞が2個以上であることが超音波検査で確認され、血清中エストラジオール値が卵胞1個あたり約150pg/mLであることを確認した後、r-hFSH最終投与後24時間以内に本剤又は尿由来hCG製剤を投与した。評価可能集団における採卵数(平均値 \pm 標準偏差)は本剤群で11.6 \pm 6.5、尿由来hCG製剤群で10.6 \pm 5.9であり、採卵数の群間差の両側90%信頼区間は[-0.841, 1.515]で、同等性の基準値(\pm 3個)の範囲内であり、本剤と尿由来hCG製剤の同等性が示された。臨床的妊娠は、本剤群の31例 (35.2%)、尿由来hCG製剤群の22例 (26.2%)に認められた¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 受容体結合親和性

MA-10ライディッチ腫瘍細胞において、本剤は尿由来hCG製剤と同程度のLH/hCG受容体への結合親和性を示した¹¹⁾。

18.1.2 卵成熟及び黄体機能に関する作用

卵胞刺激ホルモンで刺激した成熟雌アカゲザルにおいて、本剤は尿由来hCG製剤と同程度に受精可能な成熟卵形成を促し、黄体のプロゲステロン産生を誘発した¹²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般名: コリオゴナドトロピン アルファ (遺伝子組換え)

Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination)

分子式: $C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$ (タンパク質部分、2量体)

α サブユニット $C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$

β サブユニット $C_{668}H_{1078}N_{196}O_{203}S_{13}$

分子量: 約70,000

本質: コリオゴナドトロピン アルファは、遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。コリオゴナドトロピン アルファは、92個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び145個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

有効期間内であれば25 $^{\circ}$ C以下で、再冷蔵せずに30日間保存可能であるが、この期間 (30日間) 内に使用しなかった場合は廃棄すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

250 μ g : 1シリンジ (ガラスシリンジ/ステンレス注射針)

23. 主要文献

- 1) A Umranikar., et al. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Oct;170(2):299-304.
- 2) Parazzini F., et al. : Gynecol Oncol. 1998 Mar;68(3):226-8.
- 3) Burkman R.T., et al. : Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):844-51.
- 4) Jensen A., et al. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jul;16(7):1400-7.
- 5) Rupinder K.R., et al. : Med J Malaysia. 2006 Mar;61(1):132-7.
- 6) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.5)
- 7) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.3、2.7.2.2.1)
- 8) 社内資料 : 国内第 III 相試験 (2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.6、2.7.3.2.1)
- 9) The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group : Fertil Steril. 2001 Jun;75(6):1111-8.
- 10) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group : 2000 Jul;15(7):1446-51.
- 11) 社内資料 : R-hCG-hCG Receptor Binding Affinity. (2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 12) 社内資料 : R-hCG as an Ovulatory Stimulus : Dose Ranging Studies in Animals. (2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1)

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

 **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

26.2 供給元

Merck Serono S.A. (スイス)