2015年8月改訂（改訂第9版）

日本標準商品分類番号
872413

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2013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

フォリスチム®注50
フォリスチム®注75
フォリスチム®注150

FOLLISTIM® Injection 50, 75, 150

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

フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）注射液

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 50：1バイアル中 50国際単位（0.5mL） フォリスチム®注 75：1バイアル中 75国際単位（0.5mL） フォリスチム®注150：1バイアル中150国際単位（0.5mL） 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・発売年月日	フォリスチム注50	フォリスチム注75	フォリスチム注150	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	2007年1月26日	2005年4月11日	2005年4月11日	2007年11月1日	2007年11月1日	2011年6月28日
薬価基準収載年月日	2007年3月16日	2007年3月16日（健保等一部限定適用）	未収載	2008年6月20日（健保等一部限定適用）	2008年6月20日（健保等一部限定適用）	2011年9月22日（健保等一部限定適用）
発売年月日	2007年4月11日	2008年8月11日	2005年8月11日	2008年10月10日	2008年10月10日	2011年10月5日

開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：**MSD株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSD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 0120-024-961 ＜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　http://www.msdconnect.jp/

本IFは2015年8月改訂のフォリスチム®注バイアル添付文書及び2015年8月改訂のフォリスチム®注カートリッジ添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改定があった場合に、改定の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（http://www.pmda.go.jp）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、ＩＦ記載要領の一部改定を行いＩＦ記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。
　ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、
　2 頁にまとめる。

［IF の作成］
①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］
①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。
電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2013 年 4 月改定)

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ. 名称に関する項目 …… 3
1. 販売名 …… 3
2. 一般名 …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法） …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4
7. CAS登録番号 …… 4

Ⅲ. 有効成分に関する項目 …… 5
1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法 …… 5
4. 有効成分の定量法 …… 6

Ⅳ. 製剤に関する項目 …… 7
1. 剤形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 7
3. 注射剤の調製法 …… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
6. 溶解後の安定性 …… 9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 9
8. 生物学的試験法 …… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 9
11. 力価 …… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 10
14. その他 …… 10

Ⅴ. 治療に関する項目 …… 11
1. 効能又は効果 …… 11
2. 用法及び用量 …… 11
3. 臨床成績 …… 12

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 …… 27
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 27

2. 薬理作用 …… 27

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 …… 31
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 31
2. 薬物速度論的パラメータ …… 34
3. 吸収 …… 34
4. 分布 …… 34
5. 代謝 …… 35
6. 排泄 …… 35
7. トランスポーターに関する情報 …… 36
8. 透析等による除去率 …… 36

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 37
1. 警告内容とその理由 …… 37
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …… 37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 39
5. 慎重投与内容とその理由 …… 41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 41
7. 相互作用 …… 51
8. 副作用 …… 52
9. 高齢者への投与 …… 60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 60
11. 小児等への投与 …… 60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 60
13. 過量投与 …… 60
14. 適用上の注意 …… 61
15. その他の注意 …… 61
16. その他 …… 62

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 …… 63
1. 薬理試験 …… 63
2. 毒性試験 …… 63

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 …… 65
1. 規制区分 …… 65
2. 有効期間又は使用期限 …… 65
3. 貯法・保存条件 …… 65
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 65
5. 承認条件等 …… 65
6. 包装 …… 65
7. 容器の材質 …… 65
8. 同一成分・同効薬 …… 66
9. 国際誕生年月日 …… 66
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 66

11. 薬価基準収載年月日 ····· 66
12. 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 ····· 66
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 67
14. 再審査期間 ····· 67
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ····· 67
16. 各種コード ····· 67
17. 保険給付上の注意 ····· 67

XI. 文　献 ····· 68
1. 引用文献 ····· 68
2. その他の参考文献 ····· 69

XII. 参考資料 ····· 70
1. 主な外国での発売状況 ····· 70
2. 海外における臨床支援情報 ····· 73

XIII. 備　考 ····· 75
その他の関連資料 ····· 75

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（follicle stimulating hormone、以下FSHと略す）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・精製された閉経期尿性ゴナドトロピン（human menopausal gonadotropin、以下hMGと略す）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., Whitehouse Station, 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（EMEA）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、2010年5月現在76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※1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※2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。

※1：フォリスチム®注50は該当しない。
※2：フォリスチム®注150は該当しない。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

フォリスチム注は、

(1)リコンビナント技術で製造されたヒトFSH製剤である。
（「Ⅰ.概要に関する項目」の「1.開発の経緯」を参照）
・純度は99%以上で、ヒト尿由来のたん白質等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く、製剤の安定供給が可能である。

(2)FSH作用を特異的に示す。
（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の「2.薬理作用」を参照）

(3)用時溶解の手間がかからない溶液製剤で、皮下投与も可能である。
（「Ⅴ.治療に関する項目」の「2. 用法・用量」を参照）

＜用法及び用量＞

●複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

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）、平均径16～20㎜の卵胞3個以上を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。

●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に使用する場合

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）、平均径18㎜以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。

●フォリスチム®注75・150・300IU・600IU・900IUカートリッジによる複数卵胞発育のための調節卵巣刺激

(1)日本で唯一、生殖補助医療を目的とした「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」の適応をもつゴナドトロピン製剤である。

(2)高い効果（排卵数、良好胚数、妊娠継続率*）が、少ない総投与量と投与日数で得られる。

＊凍結胚移植を含む

(3)外国臨床試験を含めた副作用発現率は7.6%（79例/1,044例）であった。

（承認時）

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験において、1,044例中79例（7.6%）に99件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群47件(4.5%)、注射部疼痛8件(0.8%)、腹部膨満7件(0.7%)、腹痛5件（0.5%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例153例中21例（13.7%）に29件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群9件（5.9%）、腹部膨満4件（2.6%）、卵巣疾患3件（2.0%）、腹水3件（2.0%）等であった。

●フォリスチム®注50・75・300IU・600IU・900IUカートリッジによる視床下部－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

(1)少ない用量（総投与量、初期投与量、増量幅）で、良好な効果（排卵率、単一卵胞周期率）が得られる。

(2)「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」を適応症として、保険適用が認められた。

(3)外国臨床試験を含めた副作用発現率は13.6%（85例/624例）であった。

（承認時）

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験において、624例中85例（13.6%）に108件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群32件（5.1%）、頭痛12件（1.9%）、腹痛（産婦人科系）12件（1.9%）、腹部腫脹6件（1.0%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例240例中41例(17.1%）に47件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群19件（7.9%）、不正（子宮）出血4件（1.7%）、注射部反応3件（1.3%）、腹部腫脹3件（1.3%）等であった。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名：フォリスチム®注 50、フォリスチム®注 75、フォリスチム®注 150
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 50、Follistim® Injection 75、Follistim® Injection 150
Follistim® Injection 300IU Cartridge、Follistim® Injection 600IU Cartridge
Follistim® Injection 900IU Cartridge

(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：不明

3. 構造式又は示性式

フォリスチムは、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（分子量：約 35～45kD；二本鎖型）である。
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

Ala-Pro-Asp-Val-Gln-Asp-Cys-Pro-Glu-Cys-Thr-Leu-Gln-Glu-Asn-Pro-Phe-Phe-Ser-Gln-Pro-
Gly-Ala-Pro-Ile-Leu-Gln-Cys-Met-Gly-Cys-Cys-Phe-Ser-Arg-Ala-Tyr-Pro-Thr-Pro-Leu-Arg-Ser-
Lys-Lys-Thr-Met-Leu-Val-Gln-Lys-◆Asn-Val-Thr-Ser-Glu-Ser-Thr-Cys-Cys-Val-Ala-Lys-Ser-Tyr-
Asn-Arg-Val-Thr-Val-Met-Gly-Gly-Phe-Lys-Val-Glu-◆Asn-His-Thr-Ala-Cys-His-Cys-Ser-Thr-Cys-
Tyr-Tyr-His-Lys-Ser （C 末端）

β-サブユニット

Asn-Ser-Cys-Glu-Leu-Thr-◆Asn-Ile-Thr-Ile-Ala-Ile-Glu-Lys-Glu-Glu-Cys-Arg-Phe-Cys-Ile-Ser-Ile-
◆Asn-Thr-Thr-Trp-Cys-Ala-Gly-Tyr-Cys-Tyr-Thr-Arg-Asp-Leu-Val-Tyr-Lys-Asp-Pro-Ala-Arg-Pro-
Lys-Ile-Gln-Lys-Thr-Cys-Thr-Phe-Lys-Glu-Leu-Val-Tyr-Glu-Thr-Val-Arg-Val-Pro-Gly-Cys-Ala-His
His-Ala-Asp-Ser-Leu-Tyr-Thr-Tyr-Pro-Val-Ala-Thr-Gln-Cys-His-Cys-Gly-Lys-Cys-Asp-Ser-Asp-
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。

4. 分子式及び分子量

糖鎖を除くたん白質部分（完全長）についてのみ示した。

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）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：Org32489

7. CAS登録番号

150490-84-9

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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果*
長期保存試験	－20℃、暗所	48 カ月	ガラスバイアル	変化なし
苛酷試験	5℃、暗所	6 カ月	ガラスバイアル	変化なし
	25℃、60%RH、暗所	6 カ月	ガラスバイアル	水分が規格値を超え不安定

*試験項目：性状（色）、ゲル等電点電気泳動パターン、水分、純度試験、含量

3. 有効成分の確認試験法

(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。

4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

製　剤	フォリスチム注 50	フォリスチム注 75	フォリスチム注 150	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
区　別	溶液					
規　格	1バイアル 0.5mL 中 50 国際単位	1バイアル 0.5mL 中 75 国際単位	1バイアル 0.5mL 中 150 国際単位	1カートリッジ (0.36mL) 中 300IU	1カートリッジ (0.72mL) 中 600IU	1カートリッジ (1.08mL) 中 900IU
性　状	無色澄明の液である					

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

製　剤	フォリスチム注 50	フォリスチム注 75	フォリスチム注 150	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	1.0～1.2 (生理食塩液に対する比)			1.4～1.7 (生理食塩液に対する比)		

(3) 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

フォリスチム®注 50：
1バイアル 0.5mL 中、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）50 国際単位を含有

フォリスチム®注 75：
1バイアル 0.5mL 中、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）75 国際単位を含有

フォリスチム®注 150：
1バイアル 0.5mL 中、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）150 国際単位を含有

フォリスチム®注 300IU カートリッジ：
1カートリッジ（0.36mL）中、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）300IU を含有

フォリスチム®注 600IU カートリッジ：
1カートリッジ（0.72mL）中、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）600IU を含有

フォリスチム®注 900IU カートリッジ：
1カートリッジ（1.08mL）中、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）900IU を含有

（注）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。

(2) 添加物

フォリスチム®注 50、75、150：

1 バイアル 0.5mL 中、L－メチオニン 0.25mg、ポリソルベート 20 0.1mg、クエン酸ナトリウム水和物、等張化剤及び、pH 調整剤を含有する。

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：

1mL 中、L－メチオニン 0.5mg、ポリソルベート 20 0.2mg、ベンジルアルコール 10mg、クエン酸ナトリウム水和物、等張化剤及び、pH 調整剤を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件：ブラケッティング法を適用し、50IU、150IU 及び 250IU のバイアル製剤を用いて実施した。

試験区分		保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験		5℃、暗所	無色ガラスバイアル（密封） 通常位置及び倒立	36 カ月
加速試験		25℃、60%RH、暗所	無色ガラスバイアル（密封） 通常位置及び倒立	12 カ月
苛酷試験	温度・湿度	30℃、60%RH、暗所	無色ガラスバイアル（密封）倒立	6 カ月
		40℃、75%RH、暗所	無色ガラスバイアル（密封）倒立	6 カ月
	光	25℃、近紫外線蛍光灯	無色ガラスバイアル（密封）倒立	200W･hr/m^2
		25℃、白色蛍光灯	無色ガラスバイアル（密封）倒立	60 万 lux・hr 120 万 lux・hr
参考試験		25℃、60%RH＋5℃ 5℃＋25℃、60%RH 5℃＋25℃、60%RH	無色ガラスバイアル（密封）倒立	3＋33 カ月 21＋3 カ月 33＋3 カ月

試験項目：性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験、含量、L-メチオニン、浸透圧比、無菌試験、エンドトキシン、ゲル等電点電気泳動パターン

フォリスチム®注の試験結果

長期保存試験で暗所に5℃で保存した場合は、3年間変化を認めず、安定であった。
加速試験で暗所に25℃、60%RHで保存した場合、6カ月目では安定であったが、9カ月目以降変化を認め不安定であった。
苛酷試験で暗所に30℃、60%RHで保存した場合、3カ月目では安定であったが、6カ月目では変化を認めた。40℃、75%RHで保存した場合、3カ月以降変化を認め不安定であった。
また、光に対しては、近紫外線蛍光灯（200W･hr/m^2）で不溶性異物、サブユニットの増加が認められ、白色蛍光灯照射（60、120万lux･hr）で規格範囲内であるがサブユニットの増加が認められた。光（特に紫外線）に対しては不安定であった。
参考試験では変化を認めず安定であった。

フォリスチム®注カートリッジの試験結果

長期保存試験で、5℃で保存した場合は、3年まで安定であった。
加速試験で、25℃、60%RHで保存した場合は、6カ月まで安定であった。
室温保存を含む長期保存試験で、合計36カ月間の保存期間中に室温（25℃／60%RH）保存期間3カ月間もしくは6カ月間を含む条件で実施したところ、いずれの条件でも安定であった。
光安定性試験で、無包装状態及びブリスター包装状態でフォリトロピンベータの分解が認められたが、ブリスター包装品を箱詰めすることで、十分な遮光効果が得られた。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

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

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)定量法に従い生物学的試験を行うとき、試験動物の卵巣質量の増加活性を認める。
(2)分子量（液体クロマトグラフ法によるピークの保持時間）。

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

11. 力価

該当しない

12. 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

[使用上の注意]

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る。これらの成分に感受性を持つ患者に対し過敏症を引き起こす可能性があるので、投与を避けること。

オリゴマー、サブユニット

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激（フォリスチム®注 75、同注 150、同注 300IU カートリッジ、同注 600IU カートリッジ、同注 900IU カートリッジ）
・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（フォリスチム®注 50、同注 75、同注 300IU カートリッジ、同注 600IU カートリッジ、同注 900IU カートリッジ）

2. 用法及び用量

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激※1に使用する場合

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）、平均径 16～20㎜の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンにより排卵を誘起する。

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※2に使用する場合

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）、平均径 18㎜以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液などの適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。

これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群等）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群の発現が懸念される場合の初期投与量は低用量とし、卵巣過剰刺激症候群発現のおそれがある場合には、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること。

・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に使用する場合

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（「臨床成績」の項参照）。

本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液などの適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。

これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群等）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群発現のおそれがある場合には、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること。

※1：フォリスチム®注 50 は該当しない。
※2：フォリスチム®注 150 は該当しない。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合（フォリスチム®注 75、注 150、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

1)国内第Ⅲ相臨床試験 [1)]

体外受精・胚移植（卵細胞質内精子注入法を含む）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、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 17㎜以上の卵胞が 3 個以上確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した。
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。

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±標準偏差）	12.7±9.6
総投与量（IU）*	1,781±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

＜参考＞

2)海外臨床試験

①筋肉内投与と皮下投与の比較試験（無作為化非盲検試験）[2)]

体外受精・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 17㎜以上の卵胞が 3 個以上確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した。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。

	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

②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）[3)]

体外受精・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 17㎜以上の卵胞が 3 個以上確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した。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、採卵数及び良好胚数はフォリスチム注群で uFSF 群よりも有意に多かった。妊娠継続率（胚移植 12～18 週後）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

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場合

（フォリスチム®注 50、注 75、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

1)国内第Ⅲ相臨床試験

①精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH-HP）との比較試験（無作為化非盲検試験）[4)]

第 1 度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群、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 18㎜ 以上の卵胞が確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）を投与した。

成績の概要は以下のとおりで、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。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 16㎜ 以上の卵胞が正確に 1 個あり、その他に平均径 12㎜ 以上の卵胞がない症例

a)：Cochran-Mantel-Haenszel 法

②25IU 増量法と 50IU 増量法の比較試験（無作為化非盲検試験）[5)]

第 1 度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群、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 以上の卵胞が確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）を投与した。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。

	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

a)：Fisher の直接確率法

＜参考＞

2)海外臨床試験

①精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH-HP）との比較試験（無作為化評価者盲検試験）[6)]

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 18㎜ 以上に達するか、又は卵胞径 15㎜ 以上の卵胞が 2～3 個確認された場合にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）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。(本剤の承認されている用法・用量は、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に使用する場合、「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)、平均径 18㎜ 以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。」である。)

	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

②25IU 増量法と 50IU 増量法の比較試験（無作為化非盲検試験）[7)]

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 12㎜ 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 18㎜ 以上の卵胞が 1 個確認された時点でヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）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 12㎜ 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 16㎜ 以上の卵胞が正確に 1 個あり、その他に平均径 12㎜ 以上の卵胞がない症例

a)：Cochran-Mantel-Haenszel 法

b)：Cochran 法

(3)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。

(本剤の承認されている用法・用量は、複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合、「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)、平均径 16～20㎜の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。」、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に使用する場合、「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)、平均径 18㎜以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。」である。)

(4)探索的試験

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合（フォリスチム®注 75、注 150、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

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胞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。

ART における FSH の初期投与には、通常は単一の卵胞発育を果たすべき生体機能に対して複数の卵胞発育を促すために、通常の周期でみられる 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。その後は経腟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、卵胞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/日投与群では卵胞発育はみられず、150 あるいは 225IU/日の投与群で良好な卵胞発育が認められた。

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場合

（フォリスチム®注 50、注 75、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

①国内第Ⅱ相臨床試験（無作為化非盲検試験）[8)]

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）及び多嚢胞性卵巣症候群の不妊女性 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ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）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、卵巣過剰刺激症候群が 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）及び多嚢胞性卵巣症候群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）[9)]

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 又は精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH-HP）の 1 日 75IU を 14 日間皮下投与し、その後投与 15～28 目日は、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ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）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

WHO グループⅡの不妊患者に対する成績

	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の不妊患者に対する成績

	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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合（フォリスチム®注 75、注 150、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

該当資料なし

「(4) 探索的試験」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の場合

（フォリスチム®注 50、注 75、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

該当資料なし

「(4) 探索的試験」参照

2)比較試験

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合(フォリスチム®注 75、注 150、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ)

①筋肉内投与と皮下投与の比較試験(無作為化非盲検試験)

「(2) 臨床効果　2) 海外臨床試験」参照

②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)

「(2) 臨床効果　2) 海外臨床試験」参照

③<参考>海外臨床試験

ヒト閉経期尿性ゴナドトロピン製剤(hMG 製剤)との比較試験
(評価者盲検試験) [10)]

体外受精-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ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した。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

④＜参考＞海外臨床試験

GnRHa（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)]

体外受精・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ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した。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

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場合
（フォリスチム®注 50、注 75、注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）
①精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH-HP）との比較試験（無作為化非盲検試験）
「(2) 臨床効果　1) 国内第Ⅲ相臨床試験」参照

②25IU 増量法と 50IU 増量法の比較試験（無作為化非盲検試験）
「(2) 臨床効果　1) 国内第Ⅲ相臨床試験」参照

③＜参考＞海外臨床試験
精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH-HP）との比較試験（無作為化評価者盲検試験）
「(2) 臨床効果　2) 海外臨床試験」参照

④＜参考＞海外臨床試験
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）[12)]

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、その後経腟超音波断層検査で直径 12㎜ 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、経腟超音波断層検査で直径 18㎜ 以上の卵胞が 1 個以上認められた時点でヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）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 18㎜ 以上の卵胞が正確に 1 個あり、その他に平均径 12㎜ 以上の卵胞がない症例

3)安全性試験
該当資料なし

4)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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

下垂体性性腺刺激ホルモン

注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

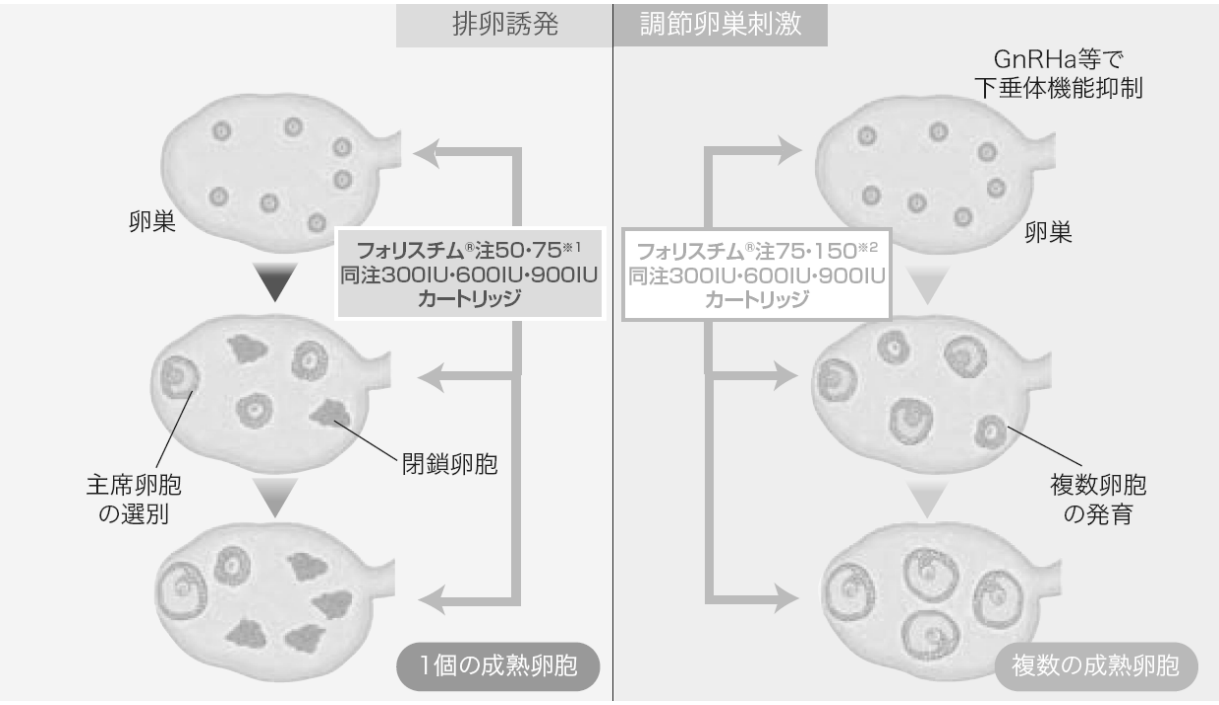
FSH は下垂体前葉の性腺刺激細胞（gonadotroph）から分泌され、卵胞の顆粒膜細胞に作用して卵胞の発育を促進する糖たん白ホルモンである。FSH は卵胞の顆粒膜細胞に存在する受容体との結合を介して卵胞発育の初期から胞状卵胞を経て排卵前卵胞に至るまでの成熟過程に関与する。

自然排卵周期における卵胞発育には、黄体期後期にエストラジオール、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ゴナドトロピン放出ホルモン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、ゴナドトロピン放出ホルモンを分泌させ、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ると考えられている。

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

①FSH 受容体への結合能[13), 14)]

本剤は、仔ウシ精巣膜 FSH 受容体と下垂体由来ヒト FSH（^{125}I-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。

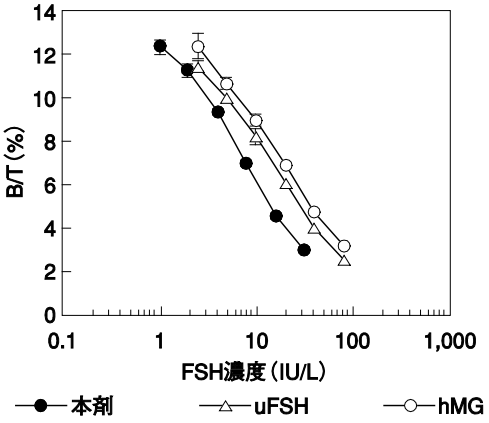


図 1 仔ウシ精巣膜標本における FSH 受容体への 125I-hFSH 結合に対する阻害作用

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[13), 14)]

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。

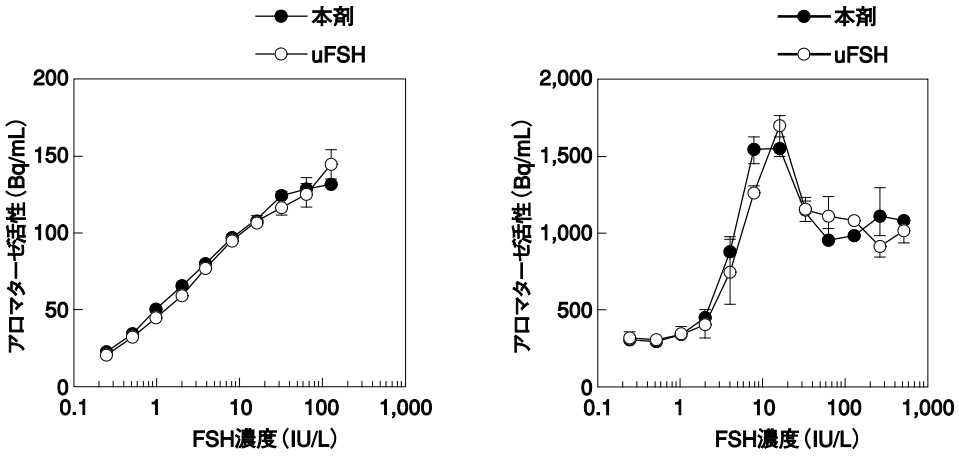


図 2 幼若ラットのセルトリ細胞（左）及び顆粒膜細胞（右）のアロマターゼ活性に対する亢進作用

各シンボルは平均値±標準偏差を表す（n=3）。

uFSH：Metrodin

③卵胞発育促進作用及び卵巣重量増加作用 [13), 15)]

下垂体切除幼若雌ラットで卵巣内エストラジオール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。

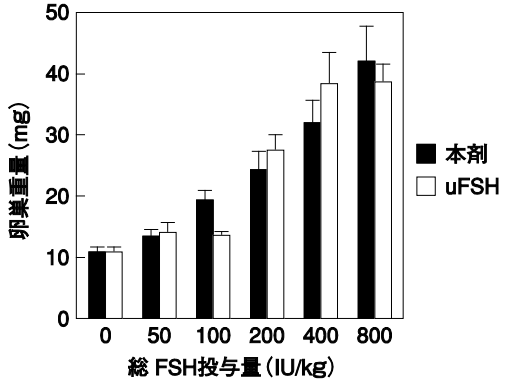


図 3 下垂体切除幼若ラットの卵巣重量に対する作用

各カラムは平均値±標準偏差を表す（n=5,6）。

uFSH：Metrodin

④LH 作用 [13)]

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ターゼ活性亢進作用）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。

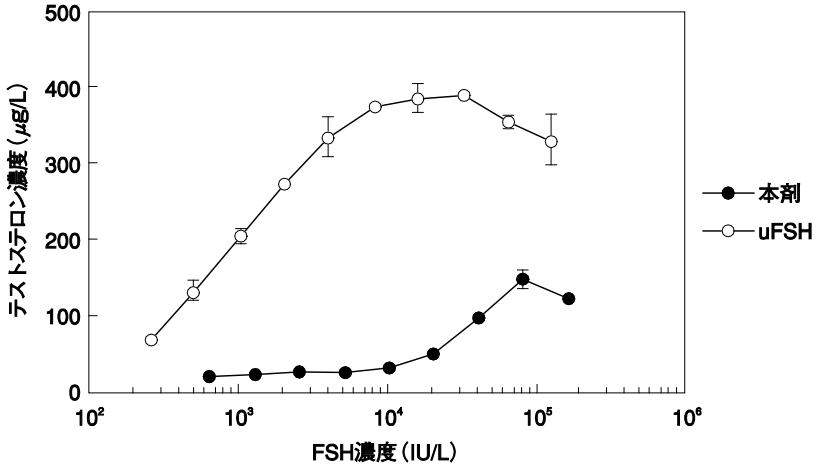


図 4 マウスライディッヒ細胞のテストステロン産生に対する作用

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. 血中濃度の推移・測定法（3）臨床試験で確認された血中濃度」を参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3) 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[16] 及び外国人女性での単回筋肉内投与[17]

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。

日本人女性及び外国人女性における単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

	日本人 (n=5)	外国人 (n=8)
C_{max} (IU/L)	6.8 ± 3.3	4.3±1.7
t_{max} (h)	23.2±16.0	26.9±5.4
$AUC_{0-\infty}$ (IU・h/L)	544±201	339±105
$t_{1/2}$ (h)	38.4±18.3	43.9±14.3
CL (L/h/kg)	0.013±0.002	0.014±0.002
体重 (kg)	47.0±11.5	67.4±13.5

値は平均値±標準偏差

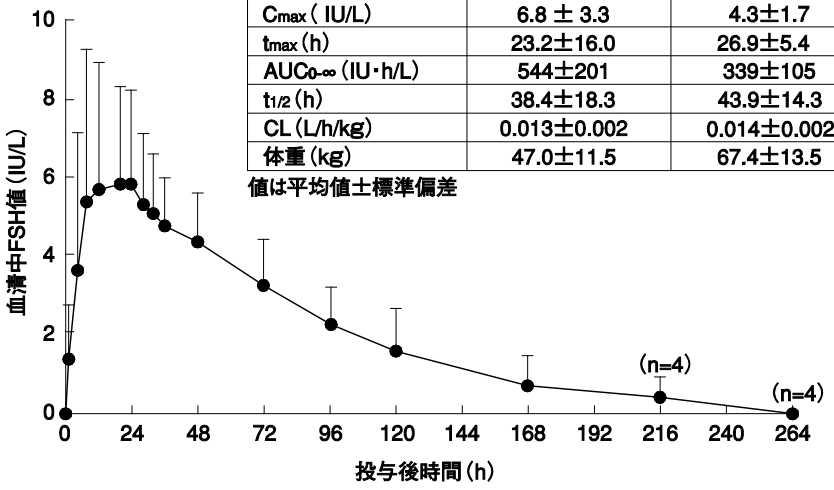


図 1 日本人女性における単回筋肉内投与後の血清中 FSH 値推移

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[18)]

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。

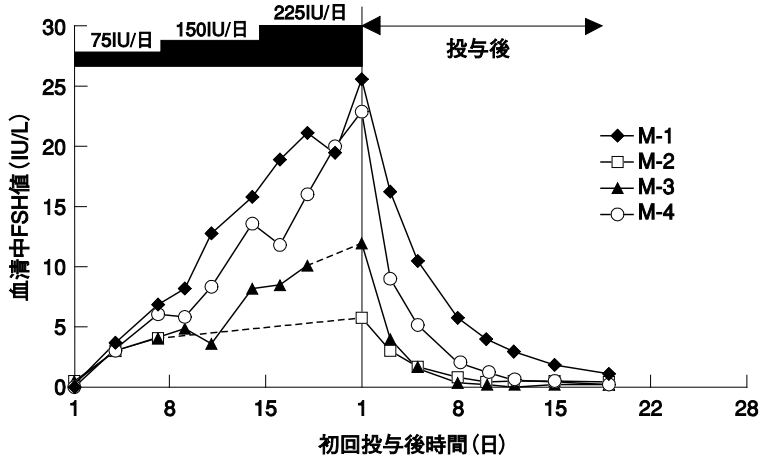


図2 内因性ゴナドトロピン欠乏の日本人女性に反復漸増筋肉内投与後の血清中FSH値推移

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[19)]

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±0.37IU/L(体重65.9±4.2kg)、6.57±0.71IU/L(体重64.2±4.7kg)、10.50±1.68IU/L(体重61.4±7.3kg)、6.09±0.84IU/L(体重64.8±7.1kg)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。

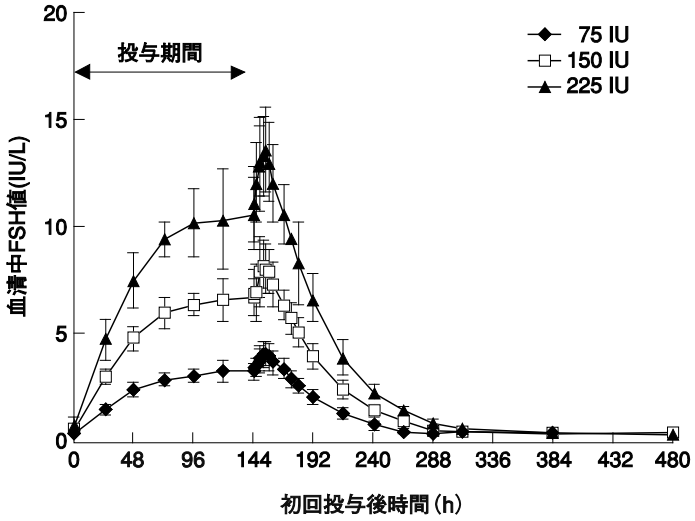


図 3 内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した健康な外国人女性に本剤を 75、150 及び 225IU の用量で 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与した後の血清中 FSH 値推移

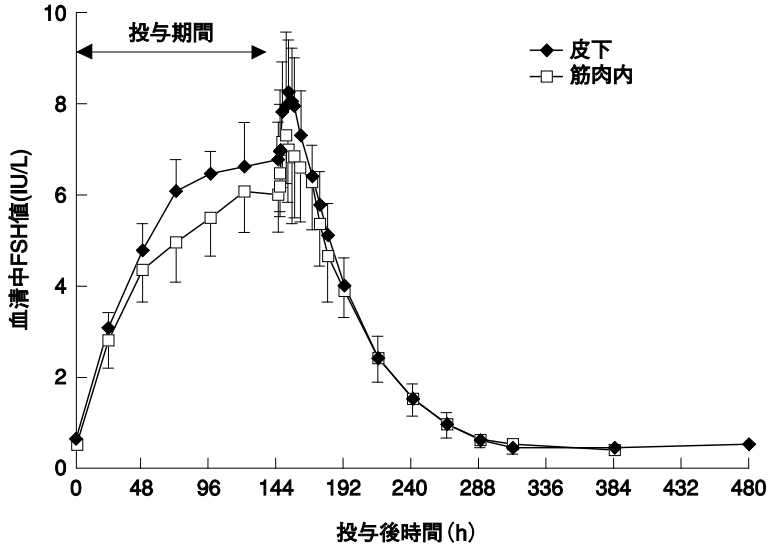


図 4 内因性ゴナドトロピン分泌を抑制した健康な外国人女性に 150IU の本剤を 1 日 1 回 7 日間皮下あるいは筋肉内に反復投与した後の血清中 FSH 値推移

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) 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[20), 21)]

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

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

0.013±0.002L/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)

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

5.代謝
(1)代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種
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比率
該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6.排泄
(1)排泄部位及び経路
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。

(2)排泄率
該当資料なし

(3)排泄速度
該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、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。

（解説）

本警告は、類薬（ヒュメゴン及びフェルティノームＰ注*）の警告の記載「本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合又は併用した場合、血栓症、脳梗塞等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。」を基に設定した。

hMG-hCG 療法において、卵巣過剰刺激症候群が発現することがあり、さらに血液濃縮、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。
なお、本剤とヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を同時に併用する場合はほとんどないと考えられるため「併用した場合」は記載していない。
また、承認までの国内・海外の臨床試験及び外国の市販後報告において、本剤の副作用として「血栓塞栓症」に関連する有害事象は報告されているが、「脳梗塞」は報告されていないことから、「血栓症、脳梗塞等を伴う」ではなく、「血栓塞栓症等を伴う」とした。

本剤の使用にあたっては、使用上の注意の「1. 重要な基本的注意（7）卵巣過剰刺激」を参照し、十分に注意すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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。］

（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。

悪性腫瘍発症リスクについては使用上の注意の「1. 重要な基本的注意（8）」を参照。

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（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。

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。

使用上の注意の「4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照。

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。］

（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。

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。

4．本剤の成分に対し過敏症のある患者

（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、一般的な使用上の注意の記載に準じて設定した。

なお、本剤の製造工程中の培地中には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。製造工程において培地由来の抗生物質はほぼ完全に除去されているが、これらの成分が微量に残存している可能性は理論的には完全に否定できないので、これらの成分に感受性を有する患者に対して過敏症を引き起こす可能性があるため、投与は避けること。

ストレプトマイシン、フラジオマイシンに感受性を有する患者に対する投与に関しては、使用上の注意の「1. 重要な基本的注意（10）」を参照。

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［卵胞刺激作用によりその症状を悪化させることがある。］

（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。

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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液などの適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。

これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群等）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群の発現が懸念される場合の初期投与量は低用量とし、卵巣過剰刺激症候群発現のおそれがある場合には、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること。

（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。

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卵巣過剰刺激症候群（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。

本剤の臨床試験[22)]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、血清エストラジオール検査等）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、多嚢胞性卵巣症候群等）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 に関しては、使用上の注意の「1. 重要な基本的注意（7）卵巣過剰刺激」、及び「3. 副作用（1）重大な副作用　1）卵巣過剰刺激症候群」を参照。

・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に使用する場合

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（「臨床成績」の項参照）。

本剤の使用に際しては十分な経過観察（超音波断層法による卵胞計測、血清エストラジオール検査等）が必要である。卵巣過剰刺激症候群を防止するため上記経過観察に加えて自覚症状や臨床所見についても観察を十分に行い、腹痛、呼吸困難、乏尿などの自覚症状並びにヘマトクリット値上昇、大量腹水、胸水貯留などの臨床所見を認める場合は、速やかに安静及び補液などの適切な処置を行い、必要により入院管理を行うこと。

これまでの治療経験及び患者特性（年齢、多嚢胞性卵巣症候群等）を考慮して、卵巣の反応性が高く卵巣過剰刺激症候群発現のおそれがある場合には、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること。

（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。

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、多嚢胞性卵巣症候群（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 12㎜ 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 18㎜ 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 15㎜ 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 12㎜ 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）

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、OHSS2 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. 慎重投与内容とその理由

(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。］
(2) 子宮内膜症のある患者［症状が増悪するおそれがある。］
(3) 未治療の子宮内膜増殖症のある患者[子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合があるため。］
(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。］
(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。］

(解説)

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およ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，進行また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，エストロゲンまたはテストステロンを含有する製剤，エストロゲンおよ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，禁忌および慎重投与の項の記載状況を見直すこととなった。

(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［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およ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た。その結果、本剤の慎重投与の項に「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ため。]」を追記することとなった。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は、調節卵巣刺激法及び排卵誘発法に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。

(解説)

本剤の効能・効果は、「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激並びに視床下部－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」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。

(2) 患者の選択

本剤の投与開始前に、患者の婦人科的及び内分泌学的検査を十分に行うこと。検査には配偶者の受精能検査も含まれる。また、妊娠初期の患者を除外するために慎重な検査を行うこと。

1)複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

①対象患者

本剤を用いた複数卵胞発育のための調節卵巣刺激は、これ以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みがないと判断されるものを対象とすること。卵管性不妊症で薬物療法及び卵管形成術で治癒不可能と思われる患者、乏精子症で他の方法では妊娠不可能と判断される場合、免疫性不妊症、原因不明不妊症などが対象となる。

②対象外患者

妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

2)**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に使用する場合**

①対象患者

クロミフェンクエン酸塩療法が奏功しない､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、多嚢胞性卵巣症候群若しくは希発月経の患者に投与すること。

②対象外患者

妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、原発性卵巣不全又は非性腺内分泌障害（甲状腺、副腎又は下垂体疾患等）が認められる場合は本治療の対象から除外すること。

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）

1)について

類薬（ヒュメゴン及びフェルティノームＰ注*）の使用上の注意の記載を基に設定した。

個々の患者に応じた婦人科的及び内分泌学的検査、さらに配偶者の受精能検査が本剤投与前に必要である。投与前検査で本剤の投与対象患者であること、対象外患者ではないこと、妊娠していないことを慎重に確認すること。

本剤の投与が対象となる患者

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激以外の医療行為によっては妊娠成立の見込みがないと判断される患者が対象となる。

・卵管性不妊症で薬物療法並びに卵管形成術で治癒不可能と思われる患者
・乏精子症で他の方法で妊娠不可能と判断される場合
・免疫性不妊症
・原因不明不妊症等

本剤の投与が対象外の患者

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）

2)の①について

類薬（ヒュメゴン及びフェルティノームＰ注*）の使用上の注意の記載を基に設定した。

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功しない場合、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＞[23), 24)]

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、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、多嚢胞性卵巣症候群がこれに属する。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。

クロミフェン無効症例[25)]

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。

2)の②について

本剤の投与が対象外の患者

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）

黄体形成ホルモンの基礎分泌の認められない患者及び対象外患者では、本剤が LH を含有しないため、FSH、LH 及び E_2 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障害の患者では、本剤単独では効果が認められない可能性があるため対象外患者として記載した。

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障害以外の第 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。

WHO グループⅠ（視床下部－下垂体機能不全）[23), 24)]

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かもしくは測定不能で、かつ視床下部－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) **多胎妊娠**

性腺刺激ホルモン製剤を用いた不妊治療では多胎妊娠の頻度が高くなる。

多胎妊娠は単胎妊娠に比し、流・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群*などの合併症を起こしやすいこと、低出生体重児出生や奇形等のために周産期死亡率が高いことなどの異常が発生しやすいのでその旨をあらかじめ患者に説明すること（「臨床成績」の項参照）。

日本産科婦人科学会の調査によると、平成 24 年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、

妊娠数 14,650 例中、多胎妊娠総数は 543 例で、そのうち双胎が 538 例及び三胎が 5 例であり、四胎以上はなかった。
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。

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。

＊ 平成 23 年 1 月 11 日付　薬食安発 0111 第 1 号の指示により、『妊娠中毒症』から『妊娠高血圧症候群』に記載を整備しました。

性腺刺激ホルモン製剤を用いた不妊治療における多胎妊娠の頻度は、体外受精・胚移植を行った場合でも行わない場合でも高くなる。[26)]

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と同時に、移植する胚は原則として単一とし、35 歳以上の女性、または 2 回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2 胚移植を許容すること等の予防策が必要である。

体外受精・胚移植（卵細胞質内精子注入法を含む）により妊娠の可能性のある不妊女性 153 例を対象とした本剤の国内臨床試験において、妊娠継続 35 例のうち、単胎妊娠は 24 例（68.6%）、双胎妊娠は 11 例（31.4%）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（本剤投与例 118 例）では、妊娠継続 31 例のうち、単胎妊娠は 21 例（67.7%）、双胎妊娠は 10 例（32.3%）であった。[27)]

日本産科婦人科学会の調査によると、平成 24 年度の新鮮胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数 14,650 例中、多胎妊娠総数は 543 例で、そのうち双胎が 538 例及び三胎が 5 例であり、四胎以上はなかった 1)。[28)]（下表参照）

体外受精・胚移植及び卵細胞質内精子注入法における多胎妊娠

	国内臨床試験	外国臨床試験	日本産科婦人科学会調査（2012 年）[28)]
妊娠数	35 例	31 例	14,650 例
単胎妊娠	24 例（68.6%）	21 例（67.7%）	13,499 例（92.1%）
双胎妊娠	11 例（31.4%）	10 例（32.3%）	538 例（0.036%）
三胎妊娠	0 例（　0%）	0 例（　0%）	5 例（0.0003%）
四胎妊娠	0 例（　0%）	0 例（　0%）	0 例（ 0%）

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。[29)]
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。[30)]（下表参照）

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	全国 60 施設における 排卵誘発法の調査[30)]
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%）

（4）特に体外受精・胚移植などの生殖補助医療を受ける不妊女性では卵管異常がしばしば認められ、子宮外妊娠の可能性が高くなる。超音波断層法による子宮内妊娠の初期確認が重要である。

（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。

体外受精による妊娠のうち、子宮外妊娠は約 4%で、この様な症例の大半は卵管障害のある女性に発生している。[31)]
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。

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合
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－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使用する場合
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。

使用上の注意の「3. 副作用（1）重大な副作用　3）流産、子宮外妊娠、多胎妊娠」を参照。

(5) 生殖補助医療を受ける女性の流産率は一般女性より高いのでその旨を患者に十分説明すること。

(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。

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%[32] 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。

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

本剤の国内臨床試験 1) 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 [1]		外国臨床試験		日本産科婦人科学会調査（2012 年）[28]
	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	26.1

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に使用する場合

本剤の国内臨床試験における胎児障害（流産）の発現例数は 2 例であった。

なお、副作用としての流産に関しては、使用上の注意の「3. 副作用（1）重大な副作用　3）流産、子宮外妊娠、多胎妊娠」を参照。

(6) 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。

(解説)

本剤の海外添付文書の記載を基に設定した。

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。[33)～35)]

国内臨床試験 [1]、外国臨床試験（オープン試験 [2] 及び第Ⅲ相試験 [3), 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[1]		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[2] 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[3] 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（全て体外受精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。

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）

(7) **卵巣過剰刺激**

1)本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、次の点に留意し、異常が認められた場合には直ちに本剤及びヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止すること（「3. 副作用（1）重大な副作用　1)」の項参照）。

①患者の自覚症状の有無：卵巣過剰刺激症候群発現初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐がある。また、卵巣過剰刺激症候群の症例において、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、下痢を含む胃腸症状、呼吸困難及び乏尿などの症状が報告されている。

②急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候）

③卵巣腫大の有無：内診の他、超音波検査、血清エストラジオール値検査等を行うこと。

＜超音波検査＞治療開始前及び治療中に定期的な超音波断層法による卵胞発育検査などを行うこと。卵胞数の過多又は卵巣過剰刺激は超音波検査で確認できる。

＜血清エストラジオール値検査＞エストラジオール値が急激に上昇（2 倍以上の増加が 2～3 日間継続し、極めて高値に達する等）することがあるので注意すること。

④臨床所見：卵巣過剰刺激症候群の患者では血液量減少、血液濃縮、電解質平衡障害、腹水、腹腔

内出血、胸水、水胸症、急性肺窮迫、血栓塞栓症が発現する可能性がある。

卵巣過剰刺激症候群は妊娠すると、より起こりやすく、より重度に、より持続的になる。それゆえ、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤投与後少なくとも 2 週間は患者を観察すること。卵巣過剰刺激症候群は本剤投与中止後に発現し、急速に進行して、治療後約 7～10 日目にピークになることが最も多い。通常、卵巣過剰刺激症候群は月経開始とともに自然に解消する。もしヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤投与前に卵巣過剰刺激症候群が発生する徴候があれば、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤投与を控えること。

本剤の投与期間中に卵巣が異常に腫大していることがわかった場合には、その治療周期でのヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を控えること（「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照）。これにより卵巣過剰刺激症候群が発現する可能性が減少する。

2)患者に対しては、あらかじめ次の点を説明すること。

①**卵巣過剰刺激症候群**を引き起こすことがあり、急速に進行して入院加療などが必要な重篤な事象になることがある。

②急激な体重の増加又は腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐などの自覚症状が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。

（解説）

1)について

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。

卵巣過剰刺激症候群（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ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤（hCG）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・血清エストラジオール値検査等による卵巣腫大の有無

④臨床所見

2)について

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。

使用上の注意の「3. 副作用（1）重大な副作用　1）卵巣過剰刺激症候群」を参照。

(8) 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。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。

(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。

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)~45)]

[参考]

卵巣癌のリスクに関して、Potashnik[37)]ら、Modan[38)]ら、及び Venn[39)]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、Kashyap[40)]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。Briton[41)]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Briton[42)]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、Parazzini[43)]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。Shushan[44)]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、Burkman[45)]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。

(9) 個人及び家族の既往歴、重度の肥満（肥満指数＞30kg/m^2）又は血栓形成傾向などの一般的高リスクを有する女性では卵巣過剰刺激症候群が認められなくてもゴナドトロピン治療により静脈・動脈血栓塞栓症のリスクが高くなるおそれがある。これらの女性では体外受精治療による有益性と危険性を考えること。なお妊娠そのものにおいても血栓症のリスクは高くなる。

(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。

ゴ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、ゴ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/m^2）
・血栓形成傾向がある

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。

使用上の注意の「3. 副作用 (1) 重大な副作用　2) 血栓塞栓症」を参照。

(10) 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る。これらの成分に感受性を持つ患者に対し過敏症を引き起こす可能性があるので、投与を避けること。

(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。

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。

フォリスチム注 50、注 75、注 150

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

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。

2)使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。

3)全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

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

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

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。

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。

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。

(解説)

類薬の添付文書等の使用上の注意の記載を基に設定した。

患者向医薬品ガイドも参照すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
クロミフェンクエン酸塩	卵胞反応が増強することがある。	視床下部レベルで内因性エストロゲンと競合的に受容体と結合し、GnRH 及び LH、FSH の分泌を促進する。
ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRH アゴニスト）	卵胞反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量するなど注意すること。	下垂体の脱感作により卵胞反応が減弱する。
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）	卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある（「3. 副作用（1）重大な副作用 1）」の項参照）。	血管透過性が亢進される。

（解説）

クロミフェンクエン酸塩について

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。

本剤とクロミフェンクエン酸塩との併用で、卵胞反応が増強することがある。

ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRH アゴニスト）について

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。

ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRH アゴニスト）による下垂体の脱感作後は、卵胞反応を減弱することがある。十分な卵胞反応を得るために、十分観察し、本剤を増量するなどの対応をすること。

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）について

本剤とヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）との相互作用は報告されていないが、類薬（ヒュメゴン及びフェルティノームＰ注*）の使用上の注意の記載を基に設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例1,044例中79例（7.6%）に99件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群47例（4.5%）、注射部疼痛8例（0.8%）、腹部膨満7例（0.7%）、腹痛5例（0.5%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例153例中21例（13.7%）に29件の副作用がみられた。主な副作用は**卵巣過剰刺激症候群**9例（5.9%）、腹部膨満4例（2.6%）、卵巣疾患3例（2.0%）、腹水3例（2.0%）等であった。

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場合、外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験で調査症例624例中85例（13.6%）に108件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群32例（5.1%）、頭痛12例（1.9%）、腹痛（産婦人科系）12例（1.9%）、腹部腫脹6例（1.0%）等であった。また、国内臨床試験において、調査症例240例中41例（17.1%）に47件の副作用がみられた。主な副作用は**卵巣過剰刺激症候群**19例（7.9%）、不正（子宮）出血4例（1.7%）、注射部反応3例（1.3%）、腹部腫脹3例（1.3%）等であった。〔承認時〕

製造販売後調査

国内製造販売後調査（複数卵胞発育のための調節卵巣刺激並びに視床下部−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合計）で、本剤が投与された日本人1,993例中232例（11.6%）に252件の副作用がみられた。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群178例（8.9%）及び流産32例（1.6%）等であった。〔再審査終了時〕

（解説）

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験の成績に基づき記載した。

本剤が投与された安全性評価対象症例1,044例中、副作用は79例（7.6%）に99件発現した。
副作用の種類別発現率では、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）47例（4.5%）が最も高く、次に注射部疼痛8例（0.8%）、腹部膨満7例（0.7%）、腹痛5例（0.5%）であり、以下流産4例（0.4%）、卵巣疾患4例（0.4%）、腹水3例（0.3%）、下腹部痛3例（0.3%）であった。

投与経路別では、副作用発現に著明な違いはみられなかった。
また、器官別大分類による集計では、全副作用発現件数99件中、OHSSや卵巣疾患等を含む女性生殖（器）障害が58件と最も多く、次に腹痛や下腹部痛等の消化器障害が15件、腹部膨満や腹水の一般的全身障害が9件、胎児障害が4件観察された。
背景因子別、副作用の種類別発現頻度では、OHSSは年齢が低くなり体重やBMIが小さくなると発現率が増加する傾向がみられたが、その他の副作用の発現率においては特定の傾向はみられなかった。

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場合

外国臨床試験を含めた承認時までの臨床試験の成績に基づき記載した。

本剤が投与された安全性評価対象症例624例中、副作用は85例（13.6%）に108件発現した。
副作用の種類別発現率では、卵巣過剰刺激症候群32例（5.1%）が最も高く、次に頭痛12例（1.9%）、腹痛（産婦人科系）12例（1.9%）、腹部腫脹6例（1.0%）等であった。
また、国内臨床試験において、評価対象症例240例中41例（17.1%）に47例の副作用がみられた。副作用

の種類別発現率では、卵巣過剰刺激症候群 19 例（7.9%）、不正（子宮）出血 4 例（1.7%）、注射部反応 3 例（1.3%）、腹部腫脹 3 例（1.3%）等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用（外国臨床試験の結果を含む）

1) **卵巣過剰刺激症候群**（4.7%）：本剤の投与に引き続き、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤を投与した場合、卵巣腫大、卵巣捻転、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水の貯留を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。

重度の卵巣過剰刺激症候群が発生した場合は本剤及びヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤の投与を中止し、患者を入院させて、安静にし、水分と電解質の管理を行い、必要に応じ鎮痛薬を投与する。腹腔、胸腔、心嚢への体液損失に関連した血液濃縮を引き起こすことがあるので、次の項目を毎日１回以上検査すること。

①水分の摂取量と排泄量
②体重
③ヘマトクリット値
④血清及び尿中電解質
⑤尿の比重
⑥BUN とクレアチニン
⑦総蛋白量及びアルブミン・グロブリン比
⑧血液凝固能試験
⑨心電図による高カリウム血症のモニタリング
⑩腹囲

卵巣過剰刺激症候群は卵巣損傷のリスクを増大させるが、肺窮迫又は心タンポナーデなどの処置を必要としない限り、腹水、胸水及び心膜水を除去しないこと。骨盤検査は卵巣嚢胞を破裂させ、腹腔内出血に至ることがあるので、避けること。もし出血が発生し外科的処置が必要な場合は出血を管理し、可能な限り多くの卵巣組織を維持すること。排卵後に過度の卵巣腫大が認められた患者では、卵巣嚢胞破裂による腹腔内出血の危険性があるので、性交を禁止するよう指示すること。

卵巣過剰刺激症候群の管理は、急性期、慢性期、回復期に分けられる。

＜急性期＞血管内容積が間質腔へ流出することによって起こる血液濃縮を防ぎ、血栓塞栓障害や腎臓損傷のリスクを最小限に抑えること。血管内容積の減少を許容可能な範囲に維持した上で、電解質を正常化させること。欠損した血管内容積を完全に補正することにより、間質腔の体液貯留が許容不可能なまで増加することがある。一定量の補液、電解質、ヒト血清アルブミンの点滴及び水分の摂取量と排泄量の厳密なモニタリングにより管理すること。高カリウム血症に関するモニタリングも行うこと。

＜慢性期＞急性期の患者を安定化させた後、カリウム、ナトリウム、水分を厳しく制限し、間質腔の過剰な体液の蓄積を抑えること。

＜回復期＞間質腔の体液が血管内へ戻ることにより、ヘマトクリット値の低下や水分摂取に伴わない尿排泄量の増加が観察される。腎臓において間質腔の体液排泄能力が低下すると、末梢又は肺の浮腫が発生することもある。

回復期では、肺の浮腫に対処するために必要であれば利尿薬を使用してもよい。

なお、利尿薬は血管内容積の減少を促進することがあるので、回復期以外は使用を避けること。

（解説）

1） **卵巣過剰刺激症候群**

海外の副作用報告に基づき、卵巣過剰刺激症候群の一事象として『卵巣捻転』を新たに記載した。

海外で実施された臨床試験において 3,535 例中『卵巣捻転』が 4 例認められており、そのうち『卵巣過剰刺激症候群』を伴う『卵巣捻転』は 2 例報告されている。

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合

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、卵巣過剰刺激症候群（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）[46] によると、体外受精における GnRHahMG/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。

体外受精・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[47]は 11.5%程度、Mathur[48] 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
・血清中エストラジオール値
・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－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使用する場合

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、卵巣過剰刺激症候群（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[49]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 Gynecology[50] 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。

2）**血栓塞栓症**（頻度不明）：血栓塞栓症が起こることがある。

（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。

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。

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

（解説）

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激並びに視床下部－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。

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激並びに視床下部－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で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。

使用上の注意の「1. 重要な基本的注意（3）～（5）」を参照。

4）**アレルギー反応**（頻度不明）

（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。

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。

(3) その他の副作用

その他の副作用（外国臨床試験の結果を含む）

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.5～1%未満	0.5%未満
精神神経系		頭痛	
消　化　管	腹部不快感、便秘、下痢		下腹部痛、嘔気、腹痛
女性生殖器	卵巣嚢胞、骨盤痛、乳房圧痛、乳房痛、子宮肥大、不正子宮出血、腟出血	腹痛（産婦人科系）	卵巣捻転、卵巣腫大
投与部位	挫傷、発赤、腫脹、かゆみ	注射部疼痛	
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。

海外の副作用報告に基づき、『腹部不快感』、『便秘』、『下痢』、『卵巣嚢胞』、『骨盤痛』、『乳房圧痛』、『乳房痛』、『子宮肥大』、『不正子宮出血』、『腟出血』、を「頻度不明」として新たに記載した。

また、従来、『卵巣疾患』として記載していた事象を『卵巣捻転』、『卵巣腫大』として記載を整備した。

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激並びに視床下部－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。

同じく複数卵胞発育のための調節卵巣刺激並びに視床下部－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。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①複数卵胞発育のための調節卵巣刺激

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	0.1
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
腟出血			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

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	－

②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

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	624
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

（次項へ続く）

（前項の続き）

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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（10)」参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと［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］。

（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、また妊婦及び授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意（フォリスチム®注 50、注 75、注 150）

(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。

(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。

(3) **投与時**：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。

(4) **使用時**：バイアル開封後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

(5) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

2)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。

適用上の注意（フォリスチム®注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ）

(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、下記の点に配慮すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

2)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。

(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。

(3) **投与時**：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。

1)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 BD マイクロファインプラスを使用すること。

2)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。

3)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。

4)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。

5)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。

6)1 本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

7)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、あるいはバイアル製剤と組み合わせるなどして、極力、カートリッジに残液が生じないようにすること。

(4) **保存時**：凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。但し、有効期限内に 3 ヵ月は遮光で室温（25℃以下）保存可能である。

(5) **使用開始後の使用期限**：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。

15. その他の注意

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。

（解説）
企業中核データシート（CCDS）に『卵巣捻転』のリスクに関する注意が追記されたため、その他の注意として新たに記載した。

16. その他

該当資料なし

*ヒュメゴン及びフェルティノームP注は2008年3月に経過措置が終了し、現在は市販されていない。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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（心血行動態、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）。

(4) 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。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

(1) 遺伝毒性

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。

(2) 局所刺激性

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。

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 50・75・150　生物由来製品、処方箋医薬品[注)]

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. 有効期間又は使用期限

包装に表示の使用期限内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

しゃ光、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

患者向け医薬品ガイド：有り、 くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

フォリスチム®注バイアル：

50IU（青色のバイアル栓）、75IU（ピンク色のバイアル栓）、150IU（緑色のバイアル栓）

フォリスチム®注カートリッジ：

300IU（銀色の金属リムキャップ）、600IU（金色の金属リムキャップ）、900IU（青色の金属リムキャップ）

5. 承認条件等

なし

6. 包装

フォリスチム®注 50、注 75、注 150：10 バイアル

フォリスチム®注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ、注 900IU カートリッジ：1 本

7. 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

8. 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用ペン（メルクセローノ株式会社）

同種同効品：下垂体性性腺刺激ホルモン

9. 国際誕生年月日

1996 年 5 月 3 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

フォリスチム®注 50：承認年月：2007 年 1 月 26 日
承認番号：21900AMX00047000

フォリスチム®注 75：承認年月：2005 年 4 月 11 日
承認番号：21700AMY00168000

フォリスチム®注 150：承認年月：2005 年 4 月 11 日
承認番号：21700AMY00169000

フォリスチム®注 300IU カートリッジ：承認年月：2007 年 11 月 1 日
承認番号：21900AMX01772000

フォリスチム®注 600IU カートリッジ：承認年月：2007 年 11 月 1 日
承認番号：21900AMX01773000

フォリスチム®注 900IU カートリッジ：承認年月：2011 年 6 月 28 日
承認番号：22300AMX00588000

11. 薬価基準収載年月日

フォリスチム®注 50：2007 年 3 月 16 日

フォリスチム®注 75：2007 年 3 月 16 日

フォリスチム®注 150：未収載

フォリスチム®注 300IU カートリッジ：2008 年 6 月 20 日

フォリスチム®注 600IU カートリッジ：2008 年 6 月 20 日

フォリスチム®注 900IU カートリッジ：2011 年 9 月 22 日

12. 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

効能・効果追加、用法・用量追加

フォリスチム®注 50、注 75：2007 年 1 月 26 日

効能又は効果

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に使用する場合

用法及び用量

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に使用する場合

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）、平均径 18mm 以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

14. 再審査期間

8年（2005年4月11日～2013年4月10日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
フォリスチム®注50	117757203	2413405A1023	620004863
フォリスチム®注75	187053403	2413405A2020	620004864
フォリスチム®注150	187054103	―	―
フォリスチム®注300IUカートリッジ	118416702	2413405G1026	620007469
フォリスチム®注600IUカートリッジ	118417402	2413405G2022	620007470
フォリスチム®注900IUカートリッジ	120856601	2413405G3029	622085601

17. 保険給付上の注意

フォリスチム®注50及び同注75

フォリスチム®注300IU、同注600及び同注900IUカートリッジ

本製剤は、「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・効果に使用した場合に限り算定できるものである。

保医発第0620002号（平成20年6月20日）「使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正について」、保医発第0620003号（平成20年6月20日）「フォリトロピンベータ製剤（遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤）の保険適応上の取扱いについて」厚生労働省保険局医療課長通知により、本製剤は「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」の治療のために投与した場合は、在宅自己注射指導管理料を算定できることとする。（厚生労働省保険局医療課長通知より）

XI. 文　献

1. 引用文献

1）久保春海ほか：日本不妊学会雑誌, 48, 49 (2003)

2）Out, HJ. et al.：Fertility and Sterility, 67, 278 (1997)

3）Out, HJ. et al.：Human Reproduction, 10, 2534 (1995)

4）社内資料（国内第Ⅲ相）

5）社内資料（国内第Ⅲ相）

6）Coelingh Bennink, HJ. et al.：Fertility and Sterility, 69, 19 (1998)

7）Leader, A. et al.：Fertility and Sterility, 85, 1766 (2006)

8）社内資料（国内第Ⅱ相）

9）社内資料（国内第Ⅱ相）

10）Jansen, CAM. et al.：Human Reproduction, 13, 2995 (1998)

11）Hedon, B. et al.：Human Reproduction, 10, 3102 (1995)

12）社内資料（海外臨床試験）

13）Mannaerts, B. et al.：Endocrinology, 129, 2623 (1991)

14）de Leeuw, R. et al.：Human Reproduction, 2, 361 (1996)

15）Mannaerts, B. et al.：Biology of Reproduction, 51, 72 (1994)

16）社内資料（単回投与 PK 試験）

17）Mannaerts, B. et al.：Fertility and Sterility, 59, 108 (1993)

18）社内資料（反復投与試験）

19）Voortman, G. et al.：Fertility and Sterility, 73, 1187 (2000)

20）Mannaerts, B. et al.：Human Reproduction Update, 2, 153 (1996)

21）社内資料（バイオアベイラビリティ）

22）社内資料（安全性試験）

23）安藤一道：産婦人科治療, 87, 50 (2003)

24）Lunenfeld, B. et al.：Regulation of Human fertility. WHO symposium 1976 Nov 16-19, ed by Diczfalusy, E.. USSR, p135-154 (1997)

25）吉田壮一ほか：武谷雄二編, 新女性医学体系 13 排卵障害. 東京, 中山書店,p198-209 (2000)

26）Fauser, BVJM. et al.：Lancet 365, 1807 (2005)

27）社内資料（出生児のフォローアップ）

28）斎藤英和ほか：日本産科婦人科学会雑誌, 66, 2445 (2014)

29）社内資料（臨床的安全性）

30）水口弘司ほか：日本産科婦人科学会雑誌, 47, 1298 (1995)

31）Lancaster, PAL.： Human Reproduction, 11 (Suppl.4) , 89 (1996)

32）山本樹生：日本産科婦人科学会雑誌, 54, N1 (2002)

33）Hansen, M. et al.：The New England Journal of Medicine, 346, 725 (2002)

34）Bonduelle, M. et al.：Human Reproduction, 17, 671 (2002)

35）Peschka, B. et al.：Human Reproduction, 14, 2257 (1999)

36）社内資料（臨床的安全性）

37）Potashnik, G. et al.：Fertility and Sterility, 71, 853 (1999)

38）Modan, B. et al.：American Journal of Epidemiology, 147, 1038 (1998)

39) Venn, A. et al. : Lancet 346, 995 (1995)
40) Kashyap, S. et al. : Obstetrics and Gynecology, 103, 785 (2004)
41) Briton, LA. et al. : Obstetrics and Gynecology, 103, 1194 (2004)
42) Briton, LA. et al. : Human Reproduction, 19, 2005 (2004)
43) Parazzini, F. et al. : Gynecologic Oncology, 68, 226 (1998)
44) Shushan, A. et al. : Fertility and Sterility, 65, 13 (1996)
45) Burkman, RT. et al. : Fertility and Sterility, 79, 844 (2003)
46) 広井正彦：日本産科婦人科学会雑誌, 48, 857 (1996)
47) Enskog, A. et al. : Fertility and Sterility, 71, 808 (1999)
48) Mathur, RS. et al. : Fertility and Sterility, 73, 901 (2000)
49) Schenker, JG. et al. : Fertility and Sterility, 30, 255 (1978)
50) Hornstein, MD. et al. : Novak's Gynecology. 12th., ed by Berek, JS.. USA, Williams & Wilkins, p915-962 (1996)

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、「無排卵女性における排卵誘発」や「生殖補助医療における調節卵巣刺激」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、2010 年 5 月現在 76 カ国で販売されている。

国　　名	日本
販 売 名	フォリスチム注
会 社 名	シェリング・プラウ株式会社（現　MSD 株式会社）
販 売 年	2005 年 8 月：フォリスチム注 75、注 150 2007 年 4 月：フォリスチム注 50 2008 年 9 月：フォリスチム注 300IU カートリッジ、注 600IU カートリッジ 2011 年 10 月：フォリスチム注 900IU カートリッジ
剤形・含量	注射液剤（バイアル製剤）：50、75、150IU 注射液剤（カートリッジ製剤）：300、600IU、900IU
効能・効果	複数卵胞発育のための調節卵巣刺激 （フォリスチム注 75、同注 150、同注 300IU カートリッジ、同注 600IU カートリッジ、同注 900IU カートリッジ） 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 （フォリスチム注 50、同注 75、同注 300IU カートリッジ、同注 600IU カートリッジ、同注 900IU カートリッジ）
用法・用量	複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に使用する場合 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）、平均径 16～20mm の卵胞 3 個以上を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。 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に使用する場合 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）、平均径 18mm 以上の卵胞を超音波断層法により確認した後、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤により排卵を誘起する。

国　　名	アメリカ
販 売 名	Follistim AQ
販 売 年	2004 年
剤形・含量	注射液剤（バイアル製剤）：75、150IU 注射液剤（カートリッジ製剤）：150 ,300、600、900IU
効能・効果	Follistim AQ は、生殖補助医療（ART）プログラムに参加する排卵可能な患者における複数卵胞発育に適応される。 Follistim AQ は機能性の無排卵性不妊患者における排卵及び妊娠の誘発（原発性卵巣機能

	不全は除く）にも適応される。 患者の選択 Follistim AQの投与を開始する前に： 1. 徹底した患者の婦人科的及び内分泌学的検査を行う。検査には、子宮卵管造影（子宮と卵管の病因を除外するため）、患者の病歴の確認による無排卵の調査、身体検査、血清ホルモンレベル及び子宮内膜生検が含まれる。卵管に病因がある患者はART治療でのみFollistim AQを投与されること。 2. 血中のゴナドトロピンレベルを測定することにより原発性の卵巣不全患者を除外すること。 3. 妊娠初期の患者を除外するために慎重な検査が行われること。 4. 配偶者の受精能も検査手順に含まれること。
用法・用量	生殖補助医療（ART） 最初の4日間、初期用量として150～225IU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。反応が認められる患者での臨床試験では、維持用量は1日75～300IU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。反応が低い患者では、個々の反応に従い375～600IUの維持用量が投与された。後者のカテゴリーは臨床試験で評価された婦人の約10%であった。臨床試験で使用された個人の最高1日用量は600IUであった。十分な大きさの卵胞が十分な数になった時、5000～10000IUのhCG製剤投与により、最終的な卵胞成熟を誘発する。採卵は34～36時間後に実施する。Follistim AQ投与の最終日に卵巣が異常に肥大している場合は、hCG製剤の投与を控えなければならない。これによりOHSS発現の可能性が減少する。 排卵誘発 Follistim AQの臨床試験では、段階的漸増投与法が用いられた。 初期用量は75IUで14日まで継続した。その後用量は、1週間毎に37.5IUずつ増量し、卵胞発育及び/又は血清エストラジオール値が適切な反応を示すまで継続された。臨床試験で排卵誘発の患者に安全に使用された個別の最高1日用量は300IUであった。投与は超音波断層検査及び/又は血清エストラジオール測定結果が正常な人の排卵前状態と同等か又はそれ以上になるまで継続され、その後hCG製剤の5000～10000IUを投与する。Follistim AQ投与の最終日に卵巣が異常に肥大している場合は、この治療周期のhCG製剤の投与を控えなければならない。これによりOHSS発現の可能性が減少する。 Follistim AQの投与期間中及び投与後2週間まで、少なくとも1日おきに患者は過剰な卵巣刺激の徴候について検査を受けるべきである。もし卵巣が異常に肥大したり、腹痛が起こった場合は、Follistim AQの投与を中止することを勧める。ほとんどのOHSSは投与中止後に発現し、排卵の約7～10日後にピークになる。 排卵の誘発では、hCG製剤の投与前日から、プロゲステロン活性測定（使用上の注意－臨床検査を参照）で用いられる指標によって排卵が明らかになるまで、夫婦に毎日性交を持つよう促すこと。 確実に受精するように注意を払うこと。これまで述べた指標やパラメータを考慮すると、医師が治療を受ける患者に時間を十分に割けなかったり、必要な臨床検査を熟知して実施しない場合、Follistim AQを使用すべきではないことは明らかである。

国　　名	EU
販 売 名	Puregon
販 売 年	1996 年
剤形・含量	凍結乾燥製剤：50、75、100、150IU 注射液剤（バイアル製剤）：50、75、100、150、200、225、250IU 注射液剤（カートリッジ製剤）：150、300、600、900IU
効能・効果	女性において Puregon は以下の女性の不妊の治療に適用される。 ● クロミフェンクエン酸塩治療で奏効しない無排卵症（多嚢胞性卵巣症候群を含む） ● 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）、卵細胞質内精子注入法（ICSI）） 男性において ● 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・用量	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。 用量 女性における用量 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エストラジオール値のモニタリングが必要とされる。 Puregon と尿由来 FSH 製剤の比較臨床試験において、Puregon の方が排卵前状態に至るまでの総投与量が少なく、また、投与期間が短かったことにより、尿由来 FSH 製剤より有効であることが示された。それゆえ、Puregon の用量は、卵胞発育を最も効果的にするばかりでなく不要な卵巣の過剰刺激に対する危惧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用量より低い用量を与えることが適切であると考えられた。 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が示されている。 ● <u>無排卵症</u> 1 日 50IU 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/又は血漿エストラジオール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%の血漿エストラジオール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。超音波で主席卵胞径 18mm 以上及び／又は血漿エストラジオール値が 300～900pg/mL（1000～3000pmol/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、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（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エストラジオール値の急激な上昇（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。 14mm 以上の卵胞は妊娠に結びつく可能性があるので、14mm 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。

	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。 ● 生殖補助医療における調節卵巣刺激 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 75～375IU 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。 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。 卵巣反応は超音波断層検査及び血漿エストラジオール値で観察する。超音波断層検査で 3 個以上の 16～20mm の卵胞を確認し、十分なエストラジオール反応（18mm 以上の卵胞 1 個あたり血漿中濃度が約 300～400pg/mL（1000～1300pmol/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。 男性における用量 hCG 製剤と併用し、1 週間あたり 450IU、好ましくは 150IU ずつ 3 回に分けて投与する。治療は 3～4 カ月間以上継続するが、この間には精子形成の改善は期待できない。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 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと〔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。〕。

	分類
FDA：Pregnancy Category	X（2013 年 12 月）
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2（2013 年 7 月）

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

X：Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities or there is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience, or both, and the risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit.

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.

(2)小児等に関する記載

本邦における使用上の注意に「小児等への投与」の項の記載はない。

米国の添付文書（2013 年 12 月）には、小児等への投与に関し以下の記載がある。

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XIII. 備　考

その他の関連資料

該当資料なし