

日本薬局方
注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

日本標準商品分類番号 872413

生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

ゴナトロピン[®] 注用5000単位

承認番号	22100AMX00386
薬価収載	2009年9月
販売開始	1973年7月
*再審査結果	2017年12月
再評価結果	1978年3月
効能追加	2008年9月

GONATROPIN[®] FOR INJECTION

貯 法：遮光，冷所保存
使用期限：外箱等に表示

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【警 告】

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き、本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。

【禁 忌】 (次の患者には投与しないこと)

- 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
[アンドロゲン産生を促進するため、腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- 性腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 性早熟症の患者
[アンドロゲン産生を促進するため、性的早熟を早め、骨端の早期閉鎖を来すことがある.]

【組成・性状】

販 売 名	ゴナトロピン注用5000単位
成 分	日局ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(ヒト尿由来)
含 量	1管中5000単位
添 加 物	1管中乳糖水和物(ウシ乳由来) 3mg, pH調節剤
剤形・性状	アンプル(白色～淡黄褐色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤)
添付溶解液	1管に対し0.6%塩化ナトリウム溶液 2mL 1管

本品1管を添付の溶解液で溶解した場合(無色澄明)

pH	5.3～7.3
浸透圧比	約0.7(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

無排卵症(無月経, 無排卵周期症, 不妊症), 機能性子宮出血, 黄体機能不全症, 停留睾丸, 造精機能不全による男子不妊症, 下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症), 思春期遅発症, 睾丸・卵巣の機能検査, 妊娠初期の切迫流産, 妊娠初期に繰り返される習慣性流産, 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

【用法・用量】

無排卵症(無月経, 無排卵周期症, 不妊症)

通常, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして1日3,000～5,000単位を筋肉内注射する。

機能性子宮出血及び黄体機能不全症

通常, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして1日1,000～3,000単位を筋肉内注射する。

停留睾丸

通常, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして1回300～1,000単位, 1週1～3回を4～10週まで, 又は1回3,000～5,000単位を3日間連続筋肉内注射する。

造精機能不全による男子不妊症, 下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症), 思春期遅発症

通常, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして1日500～5,000単位を週2～3回筋肉内注射する。

睾丸機能検査

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして10,000単位1回又は3,000～5,000単位を3～5日間筋肉内注射し, 1～2時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。

卵巣機能検査

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして1,000～5,000単位を単独又はFSH製剤と併用投与して卵巣の反応性をみる。

黄体機能検査

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして3,000～5,000単位を高温度に3～5回, 隔日に投与し, 尿中ステロイド排泄量の変化をみる。妊娠初期の切迫流産及び妊娠初期に繰り返される習慣性流産通常, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして1日1,000～5,000単位を筋肉内注射する。

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

ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして, 1) 二次性徴の発現及び血中テストステロン値を正常範囲内にするため, 1,000単位を1週3回皮下注射し, 血中テストステロン値が正常範囲内に達しない又は正常範囲上限を超えた場合には, 1,000～5,000単位を1週2～3回の範囲内で調整する, 2) 更に, 精子形成の誘導のため, 本剤1,000～5,000単位を1週2～3回皮下注射すると共に, 遺伝子組換えFSH製剤を併用投与する。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 前立腺肥大のある患者
[アンドロゲン産生を促進するため, 前立腺肥大が増悪するおそれがある.]
- エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば, 乳癌, 子宮内膜癌)及びその疑いのある患者
[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある.]
- 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.]
- 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.]
- 子宮内膜症のある患者
[症状が増悪するおそれがある.]
- 乳癌の既往歴のある患者
[乳癌が再発するおそれがある.]
- 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.]
- てんかん, 片頭痛, 喘息, 心疾患又は腎疾患のある患者
[アンドロゲン産生を促進するため, 体液貯留, 浮腫等があらわれ, これらの症状が増悪するおそれがある.]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 骨成長が終了していない可能性がある患者, 思春期前の患者(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 女子不妊症の治療に際し, ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き本剤を用いた場合又は併用した場合, 以下の点に注意すること。
 - 卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので, 次の点に留意し, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)。
 - 患者の自覚症状(下腹部痛, 下腹部緊迫感, 悪心, 腰痛等)の有無
 - 急激な体重増加の有無
 - 卵巣腫大の有無(内診, 超音波検査等の実施)
- 患者に対しては, あらかじめ次の点を説明すること。
 - 卵巣過剰刺激症候群を引き起こすことがあること。
 - 卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があらわれること。

- ③ 異常が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
- (2) 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に際しては、次の点に留意すること。
- 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。
 - ・自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の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。
 - ・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。
 - ・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。
 - ・本剤の在宅自己注射を行う前に、別途配布する「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。
 - 2) 遺伝子組換えFSH製剤の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重要な基本的注意等の【使用上の注意】を必ず確認すること。
 - 3) 本剤の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。

3. 相互作用

【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
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き本剤を用いた場合又は併用した場合、 卵巣過剰刺激症候群 があらわれることがある。(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)	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。

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明)：ショック症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、顔面潮紅、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **卵巣過剰刺激症候群**(頻度不明)：ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤の投与に引き続き本剤を用いた場合又は併用した場合、**卵巣腫大**、**下腹部痛**、**下腹部緊迫感**、**腹水・胸水**を伴う**卵巣過剰刺激症候群**があらわれることがある。これに伴い、**血液濃縮**、**血液凝固能の亢進**、**呼吸困難**等を併発することがあるので直ちに投与を中止し、**循環血液量の改善**につとめるなど適切な処置を行うこと。
- 3) **血栓症**、**脳梗塞**、**卵巣破裂**、**卵巣茎捻転**、**呼吸困難**、**肺水腫**(頻度不明)：卵巣過剰刺激症候群に伴い、**血栓症**、**脳梗塞**、**卵巣破裂**、**卵巣茎捻転**、**呼吸困難**、**肺水腫**を引き起こすことがある。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹等
精神神経系	めまい、頭痛、興奮、不眠、抑うつ、疲労感等
内分泌	性早熟症 ^{注2)}
女性 ^{注3)}	嗔声、多毛、陰核肥大、ざ瘡等の男性化症状
男性 ^{注3)}	性欲亢進、陰茎持続勃起、ざ瘡、女性型乳房
投与部位	疼痛、硬結

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

注2) 思春期前の患者への投与中に、徴候があらわれた場合には投与を中止すること(「小児等への投与」の項参照)。

注3) 長期連続投与により発現することがあるので、観察を十分に行い、発現した場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

* (3) 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

1) 国内の臨床試験¹⁾ [参考]

単独投与において、副作用評価対象例22例中14例に31件の副作用が認められた。主な副作用は、血中アルカリホスファターゼ増加7件、体重増加4件、乳房痛3件等であった。また、遺伝子組換えFSH製剤との併用療法においては、副作用評価対象例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)等であった。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。(効能追加時)

2) 海外の臨床試験(第Ⅲ相)²⁻⁴⁾ [参考*]

単独投与において、副作用評価対象例78例中13例に29件の副作用が認められた。主な副作用は女性化乳房5件、ざ瘡4件、睾丸不快感4件等であった。また、遺伝子組換えFSH製剤との併用療法においては、副作用評価対象例63例中26例に85件の副作用が認められた。主な副作用はざ瘡36件、精索静脈瘤4件、乳房圧痛4件、疲労4件、女性化乳房3件、脂漏3件、注射部位疼痛3件、精巣痛2件、リビドー減退2件、注射部位挫傷2件、筋痙縮2件、消化不良2件等であった。

※他社製剤による成績

*3) 使用成績調査

安全性評価対象例294例中8例(2.72%)に11件の副作用が認められた。副作用は、ざ瘡3件(1.02%)、頭痛、悪心、乳房腫大、乳房硬結、乳房痛、女性化乳房、精巣痛、体重増加各1件(0.34%)であった。(再審査終了時)

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。

[男性高齢者ではアンドロゲン依存性腫瘍が潜在している可能性があり、また一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6. 小児等への投与

骨成長が終了していない可能性がある患者、思春期前の患者には観察を十分に行い慎重に投与すること。

[骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すことがある。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与により、免疫学的妊娠反応が陽性を示すことがある。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対して、遺伝子組換えFSH製剤との併用を前提として使用する場合を除き、筋肉内注射にのみ使用すること。皮下及び静脈内に注射しないこと。ただし、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症に対して、精子形成を目的に遺伝子組換えFSH製剤との併用を前提として本剤を使用する場合には皮下注射にのみ使用すること。

(2) 溶解時

溶解後は速やかに使用すること。

(3) 筋肉内注射時

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、下記の点に注意すること。

- 1) 同一部位への反復注射は行わないこと。特に乳児、幼児、小児には注意すること。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 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。

(4) その他

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

【薬物動態】⁵⁾

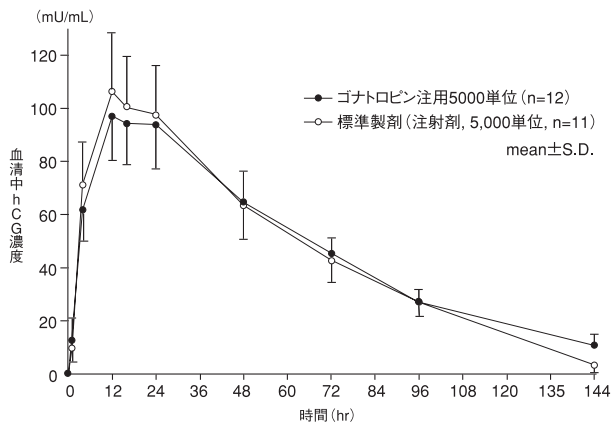
健康成人男性を対象とした皮下投与臨床薬理試験

健康成人男性にゴナドトロピン注用5000単位と標準製剤をヒト絨毛性腺刺激ホルモン(hCG)としてそれぞれ5,000単位単回皮下投与した結果、血清中hCG濃度及び血清中テストステロン濃度、並びに薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血清中hCG濃度

	投与量	例数	AUC ₀₋₁₄₄ (mU・hr/mL)	Cmax (mU/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ゴナドトロピン注用 5000単位	5,000 単位	12例	6833.73 ±1333.33	102.68 ±15.77	17.3 ±6.0	37.39 ±4.65
標準製剤 (注射剤, 5,000単位)	5,000 単位	11例	6372.81 ±1222.96	110.89 ±20.03	16.4 ±6.1	40.29 ±4.88

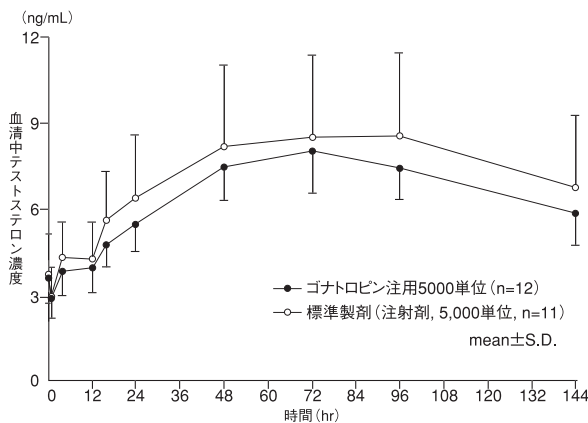
(mean±S.D.)



血清中テストステロン濃度

	投与量	例数	AUC ₀₋₁₄₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
ゴナドトロピン注用 5000単位	5,000 単位	12例	945.973 ±146.579	8.092 ±1.459	70.0 ±12.4
標準製剤 (注射剤, 5,000単位)	5,000 単位	11例	1062.741 ±348.986	8.919 ±3.123	72.0 ±18.6

(mean±S.D.)



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

【臨床成績】

1. 国内臨床試験(第Ⅲ相) [参考※]¹⁾

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カ月間単独投与し、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、遺伝子組換えFSH製剤との併用療法による治療を6~18カ月行った。遺伝子組換えFSH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。

※他社製剤による成績

2. 海外臨床試験(第Ⅲ相) [参考※]^{2~4)}

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成績は以下のとおりである。遺伝子組換えFSH製剤との併用療法により46.2~79.3%が精子濃度 1.5×10^6 /mL以上に到達し、69.2~89.7%において精子形成の誘導(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。

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)

※他社製剤による成績

【薬効薬理】

- LH(あるいはICSH)作用とFSH作用を併有する。
(ラット⁶⁾)
- Leydig細胞の発育を促進し、男性ホルモンの合成と分泌並びに精子形成能を高める。
(ウサギ・ブタ・ヒト*in vitro*⁷⁾, ラット^{8,9)}, ヒト¹⁰⁾)
- 排卵を誘発し、黄体を形成させる。また、黄体ホルモンの産生を促進する。
(ヒト*in vitro*¹¹⁾, ウサギ¹²⁾)
- 母体の免疫能、特に細胞性免疫能を低下させる。
(ヒト*in vitro*^{13,14)})

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ヒト絨毛性腺刺激ホルモン

Human Chorionic Gonadotrophin [JAN]

性状: 白色~淡黄褐色の粉末で、水に溶けやすい。

【包装】

ゴナドトロピン注用5000単位: 10管(0.6%塩化ナトリウム溶液2mL, 10管添付)

【主要文献】

- 社内資料(国内臨床試験)
- Bouloux, P. et al.: *Fertil. Steril.*, **77**: 270, 2002
- Liu, P. Y. et al.: *Hum. Reprod.*, **14**: 1540, 1999
- 社内資料(海外臨床試験)
- 社内資料(薬物動態試験)
- Albert, A.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **29**: 1504, 1969
- Brady, R. O. et al.: *J. Biol. Chem.*, **193**: 145, 1951
- Simpson, M. E. et al.: *Endocrinol.*, **35**: 96, 1944
- Schoen, E. J. et al.: *Acta Endocrinol.*, **50**: 365, 1965
- Frick, J. et al.: *Steroids*, **13**: 495, 1969
- 北島武志: 特に絨毛性ゴナドトロピンの臨床内分泌学的意義に関する研究(第20回日産婦学会宿題報告), 250, 1968
- Spies, H. G. et al.: *Endocrinol.*, **78**: 67, 1966
- Adcock III, E. W. et al.: *Science*, **181**: 845, 1973
- 高木繁夫他: 第4回日本免疫学会総会記録, 147, 1974

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町四丁目1番1号