

※2015年8月改訂(第8版)
 ※2013年2月改訂

日本標準商品分類番号
872413

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン製剤

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

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 ※※

	300単位品	600単位品	900単位品
承認番号	21900.AMX01772000	21900.AMX01773000	22300.AMX00588000
薬価収載	2008年6月 (健保等一部限定適用)	2008年6月 (健保等一部限定適用)	2011年9月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2008年10月	2008年10月	2011年10月
国際誕生	1996年5月		
再審査結果	2014年12月		

貯法：遮光、2～8℃で保存
 使用期間：3年
 使用期限：包装に表示の使用期限内
 に使用すること。

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



【警告】

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。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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。]
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)
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。]
4. 本剤の成分に対し過敏症のある患者
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。]

【組成・性状】

※※ 1. 組成

本剤は遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(フォリトロピンベータ(遺伝子組換え))の注射液剤であり、適用に際して専用のペン型注入器を用いるカートリッジ製剤である。カートリッジ製剤には、300国際単位、600国際単位並びに900国際単位の3種類があり、これらは同一濃度(833IU/mL)で容れ目違い製品である。各カートリッジ中にそれぞれ下記の成分・分量を含有する。

販売名	成分名	含量及び分量 (1カートリッジ中)	添加物 (1mL中)
フォリスチム®注 300IUカートリッジ	フォリトロピン ベータ (遺伝子組換え)	300IU 及び 0.36mL	L-メチオニン 0.5mg ポリソルベート20 0.2mg
フォリスチム®注 600IUカートリッジ		600IU 及び 0.72mL	ベンジルアルコール 10mg クエン酸ナトリウム 水和物 14.7mg 等張化剤 pH調整剤
フォリスチム®注 900IUカートリッジ		900IU 及び 1.08mL	

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. 性状

無色澄明の注射液、pH：6.5～8.0、浸透圧比：1.4～1.7(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- ・複数卵胞発育のための調節卵巣刺激
- ・視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発

【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。
- ・視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合
 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。

〈用法・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等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。
- ・視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発に使用する場合
 卵巣の反応性が低い場合の増量について、原則として、25国際単位を増量とすること。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。卵巢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、多嚢胞性卵巢症候群等)を考慮して、卵巢の反応性が高く卵巢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。

【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)

- (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[症状が増悪するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、調節卵巢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。

(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巢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巢刺激は、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療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、原発性卵巢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、多嚢胞性卵巢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、原発性卵巢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。

※※(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しやすいくこと、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ため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¹⁾。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²⁾。

※※(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、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。

- (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。
- (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³⁻⁵⁾。

(7) 卵巢過剰刺激

- 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、卵巢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(「4. 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：卵巢過剰刺激症候群発現初期の警告的な徴候として、重度の骨痛、悪心及び嘔吐がある。また、卵巢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 卵巢腫大の有無：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等を行うこと。卵胞数の過多又は卵巢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：卵巢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。

卵巢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週間患者を観察すること。卵巢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、卵巢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巢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巢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・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。これにより卵巢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。

- (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^{6,7)}。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^{8~10)}。

※※(9)個人及び家族の既往歴、重度の肥満(肥満指数>30kg/m²)又は血栓形成傾向等の一般的に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。

- (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ため、投与を避けること。

- (11)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。

- 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。

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
クロミフェンクエン酸塩	卵巣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)	卵巣反応を減弱することがある。十分観察し本剤を増量する等注意すること。	下垂体の脱感作により卵巣反応が減弱する。
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(「4. 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。

4. 副作用

※※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

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]

- (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。

- 2) 血栓塞栓症(頻度不明^{注)}): 血栓塞栓症が起こることがある。
- 3) 流産(0.3%)、子宮外妊娠(0.1%)、多胎妊娠(29.0%)
- 4) アレルギー反応(頻度不明^{注)})
- (2) 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 ^{注)}	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、膣出血	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

注) 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のため頻度不明とした。

5. 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。]

6. 適用上の注意

- (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) 投与时: 注射部位の疼痛及び漏出を予防するため、ゆっくり投与すること。
- 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マイクロファイナ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、他の卵巣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。

7. 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。

【薬物動態】

血中濃度推移

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に本剤300国際単位を単回筋肉内投与した後の、日本人女性における血清中FSH値推移を下図に、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表に示した。また、日本人女性(体重40.7±10.6kg)に75、150及び225国際単位を1週間ごと反復漸増投与した場合、最低血清中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。

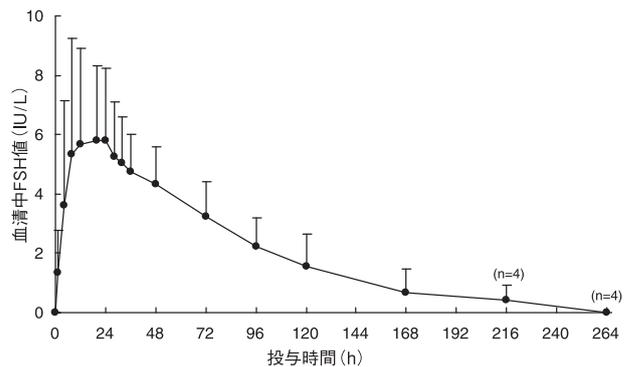
外国人データでは高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な女性に本剤75、150及び225国際単位を7日間反復皮下投与あるいは150国際単位を7日間反復筋肉内投与した場合、投与5日目より定常状態に達し、この時の最低血清中FSH値はそれぞれ3.34±0.37IU/L(体重65.9±4.2kg)、6.57±0.71IU/L(体重64.2±4.7kg)、10.50±1.68IU/L(体重61.4±7.3kg)、6.09±0.84IU/L(体重64.8±7.1kg)であった¹¹⁾。また外国人データでは高用量経口避妊薬投与によるゴナドトロピン抑制下の健康な女性に本剤300国際単位を皮下あるいは筋肉内投与した場合、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は約77%であった¹²⁾。

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。

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-∞} (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)



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

【臨床成績】

複数卵胞発育のための調節卵巣刺激の場合

本剤の国内臨床試験は、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例を対象として、本剤の投与を1日150又は225国際単位として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、平均径17mm以上の卵胞が3個以上確認された場合にヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤を投与する非盲検非対照試験で実施された。その結果、平均径17mm以上の卵胞が3個以上確認され採卵が実施された149例における採卵数は12.7±9.6個(平均値±標準偏差)であり、胚移植実施12~18週

間後における妊娠継続率は本剤投与例の22.9% (35/153例)であり、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。このうち、出産及び出生児の観察同意が得られた被験者は29例(単胎妊娠21例、双胎妊娠8例)で、出生児は男児15例、女児22例であった。

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、採卵実施例112例における採卵数は11.7±6.7個(平均値±標準偏差)であり、胚移植実施12~18週間後における妊娠継続率は本剤投与例の26.3% (31/118例)であり、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。このうち、出産時のデータが得られた被験者は29例(単胎妊娠20例、双胎妊娠9例)で、出生児は男児20例、女児18例であった。

また、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモン製剤との比較試験の結果、本剤群は有意に総投与量が少なく、投与期間が短かった¹³⁾。

視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発の場合

本剤の国内臨床試験は、第1度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群等の不妊女性53例を対象として、本剤の投与を1日50国際単位として7日間投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7日ごとに50国際単位を増量し、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を投与する非盲検対照試験で実施された。その結果、本剤群の排卵率は83.0% (44/53例)、妊娠継続率は9.4% (5/53例)であった。また、本剤群の副作用発現率は17.0% (9/53例)であった。

他の国内臨床試験では、第1度無月経、無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群などの不妊女性57例を対象として、本剤を1日50国際単位として7日間投与し、その後は卵巣の反応性が不十分な場合、7日ごとに50国際単位を増量する方法を25国際単位を増量する方法と比較する非盲検対照試験で実施された。その結果、排卵率は前者で75.9% (22/29例)、後者で85.7% (24/28例)、妊娠継続率は前者で10.3% (3/29例)、後者で7.1% (2/28例)であった。また、副作用発現率は前者で20.7% (6/29例)、後者で10.7% (3/28例)であった。

【薬効薬理】

FSH受容体結合能及びアロマトラーゼ活性化作用^{14,15)}

仔ウシ精巣膜のFSH受容体標本への下垂体由来ヒトFSH (¹²⁵I-hFSH)結合を濃度依存的に阻害し、FSH受容体に対する結合親和性を示した。幼若ラットのセルトリ細胞及び顆粒膜細胞のアロマトラーゼを濃度依存的に活性化し、性ステロイド代謝を亢進させた。なお、これらのFSH受容体結合能及びアロマトラーゼ活性化作用は、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモンと同等であった。

卵胞発育促進及び卵巣重量増加作用

下垂体切除幼若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など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¹⁶⁾。また、卵巣重量の増加作用は、ヒト尿由来卵胞刺激ホルモンと同等であった¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フォリトロピンベータ(遺伝子組換え)

Follitropin beta (genetical recombination)

本質：ヒト胎盤に由来するヒト絨毛性性腺刺激ホルモン α -サブユニットゲノムDNA及びヒト下垂体卵胞刺激ホルモン β -サブユニットゲノムDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される、92個のアミノ酸残基(C₄₃₇H₆₈₂N₁₂₂O₁₃₄S₁₃;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(C₅₃₈H₈₃₃N₁₄₅O₁₇₁S₁₃;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35~45 kD;二本鎖型)

性状：白色の粉末、又は塊である。

【保険適用上の注意】

本製剤は、「視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」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。

【包装】

フォリスチム[®]注300IU カートリッジ 1本

フォリスチム[®]注600IU カートリッジ 1本

フォリスチム[®]注900IU カートリッジ 1本

【主要文献】

- ※※1) 齊藤英和ほか:日本産科婦人科学会雑誌 66, 2445 (2014)
- 2) 水口弘司ほか:日本産科婦人科学会雑誌 47, 1298 (1995)
- 3) Hansen, M. et al.: N. Engl. J. Med. 346, 725 (2002)
- 4) Bonduelle, M. et al.: Hum. Reprod. 17, 671 (2002)
- 5) Peschka, B. et al.: Hum. Reprod. 14, 2257 (1999)
- 6) Parazzini, F. et al.: Gynecol. Oncol. 68, 226 (1998)
- 7) Burkman, R. T. et al.: Fertil. Steril. 79, 844 (2003)
- 8) Kashyap, S. et al.: Obstet. Gynecol. 103, 785 (2004)
- 9) Brinton, L. A. et al.: Obstet. Gynecol. 103, 1194 (2004)
- 10) Brinton, L. A. et al.: Hum. Reprod. 19, 2005 (2004)
- 11) Voortman, G. et al.: Fertil. Steril. 73, 1187 (2000)
- 12) Mannaerts, B. et al.: Hum. Reprod. Update 2, 153 (1996)
- 13) Out, H. J. et al.: Hum. Reprod. 10, 2534 (1995)
- 14) de Leeuw, R. et al.: Mol. Hum. Reprod. 2, 361 (1996)
- 15) Mannaerts, B. et al.: Endocrinology 129, 2623 (1991)
- 16) Mannaerts, B. et al.: Biol. Reprod. 51, 72 (1994)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方:フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12