

貯法：5℃以下

有効期間：2年

卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤

精製下垂体性性腺刺激ホルモン

# フォルモン®P注75 フォルモン®P注150

FOLYRMON®-P injections

生物由来製品・処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

	75単位	150単位
承認番号	21300AMZ00445	21300AMZ00446
販売開始	2001年9月	2003年7月

## \* 1. 警告

本剤を用いた不妊治療により、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症等を伴う重篤な卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。[8.2、8.3、9.1.7、10.2、11.1.1 参照]

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。〕

2.2 卵巣腫瘍の患者及び多のう胞性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者〔性腺刺激ホルモン作用によりその症状を悪化させることがある。〕

2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.4、9.5 参照]

\* 2.4 活動性の血栓塞栓性疾患の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 [9.1.7、11.1.1 参照]

\* 2.5 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	フォルモン P注75	フォルモン P注150
有効成分	精製下垂体性性腺刺激ホルモン（更年期婦人の尿由来）	
含量	1アンプル中卵胞刺激ホルモン（FSH）として75単位	1アンプル中卵胞刺激ホルモン（FSH）として150単位
添加剤	乳糖水和物（ウシ乳由来） リン酸二水素ナトリウム水和物 リン酸水素ナトリウム水和物 水酸化ナトリウム（pH調整剤） 塩酸（pH調整剤）	9.5mg 0.156mg 0.072mg 適量 適量
	19mg 0.312mg 0.144mg 適量 適量	

### 3.2 製剤の性状

販売名	フォルモンP注75	フォルモンP注150
pH	6.0～7.0 [75単位/mL生理食塩液]	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約1 [75単位/mL生理食塩液]	
色調・性状	白色～淡黄褐色の粉末又は塊の凍結乾燥製剤	
剤形	注射剤（アンプル）	
添付溶解液	日局生理食塩液1mL	日局生理食塩液2mL

## \* 4. 効能又は効果

- 間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発（多のう胞性卵巣症候群の場合を含む。）〔本剤は女性不妊症のうち視床下部—下垂体系の不全に起因するもので、無月経、稀発月経、又は他の周期不順を伴うもの、すなわち尿中ゴナドトロピン分泌が正常か、それより低い症例で他の内分泌器官（副腎、甲状腺など）に異常のないものに用いられる。〕
- 生殖補助医療における調節卵巣刺激

## 5. 効能又は効果に関連する注意

（間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発）

### \* 5.1 患者の選択

本剤を用いた一般不妊治療の対象は、不妊症患者のうち間脳又は下垂体前葉の機能・器質的障害に由来する性腺刺激ホルモン低分泌無月経患者であるので次の点に注意すること。

#### 5.1.1 対象患者

エストロゲン・プロゲステロンテストで初めて反応する第2度無月経又は抗エストロゲン療法（クロミフェンクエン酸塩、シクロフェニル等）が奏効しない第1度無月経の患者に投与すること。（多のう胞性卵巣症候群の場合を含む。なお多のう胞性卵巣症候群の患者に本剤の投与を開始する場合には、特に5.1.2の注意のもとに使用すること。） [5.1.2 参照]

#### 5.1.2 対象外患者

- 本療法の対象とはならない子宮性無月経の患者を除外するために、患者の状態（例えば性腺刺激ホルモン・エストロゲン・プロゲステロン分泌、頸管粘液、基礎体温、超音波所見等）を詳細に検査すること。 [5.1.1 参照]
- 原発性卵巣不全による尿中性腺刺激ホルモン分泌の高い患者、副腎・甲状腺機能の異常による無月経患者、頭蓋内に病変（下垂体腫瘍等）のある患者及び無排卵症以外の不妊症患者は本療法の対象から除外すること。 [5.1.1 参照]

### （生殖補助医療における調節卵巣刺激）

\* 5.2 本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適切な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

## \* 6. 用法及び用量

（間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発）

1日卵胞刺激ホルモンとして、75～150単位を添付の日局生理食塩液で溶解して連続皮下又は連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm<sup>3</sup>以上、羊歯状形成（結晶化）が第3度の所見を呈する時期を指標として（4～20日、通常5～10日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。

本剤の用法・用量は症例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。

### （生殖補助医療における調節卵巣刺激）

通常、卵胞刺激ホルモンとして150又は225単位を1日1回皮下投与する。患者の反応に応じて1日450単位を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。

## \*7. 用法及び用量に関連する注意

### 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激〉

- 7.1 本剤の投与開始時期は、組み合わせて使用する薬剤に応じて適切に判断すること。
- 7.2 患者により卵巣の反応性は異なるので、本剤の開始用量は患者特性を考慮して決定（減量又は増量）すること。本剤の用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこと。用量調節は投与開始5日後から可能であり、増量幅は150単位以下とすること。
- 7.3 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定により十分な卵胞の発育が確認されるまで本剤の投与を継続すること。本剤の最終投与後、最終的な卵胞成熟を誘起したうえで、採卵すること。

## \*8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本剤投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- 8.2 本剤を用いた不妊治療により、卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、以下のモニタリングを実施すること。
  - ・一般不妊治療においては、本剤投与中及び排卵誘発に使用する薬剤（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）等）投与前の超音波検査による卵巣反応
  - ・生殖補助医療においては、本剤投与中及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤（hCG等）投与前の超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定による卵巣反応
  - ・患者の自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）
  - ・急激な体重増加
  - ・超音波検査等による卵巣腫大

なお、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子として、多くの卵性卵巣症候群、若年、やせ、血清抗ミュラー管ホルモン高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等が知られているので、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子を有する患者への対応は慎重に行うこと。

卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与中断などを行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように患者に指導すること。また、卵胞の最終成熟又は排卵誘発の延期や中止等の要否を含め実施中の不妊治療の継続の可否を慎重に判断すること。卵巣過剰刺激症候群は、本剤投与中だけではなく、本剤投与後に発現し、軽症又は中等症であっても急速に進行して重症化することがあるため、本剤の最終投与後も少なくとも2週間の経過観察を行い、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。なお、卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって重症化し、長期化することがあることにも留意すること。[1.、8.3、9.1.7、10.2、11.1.1 参照]

- 8.3 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。[1.、8.2、9.1.7、10.2、11.1.1 参照]
  - ・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）や急激な体重増加が認められた場合には直ちに医師等に相談すること。
  - ・一般不妊治療においては、卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠の可能性があること。  
全国36病院における本療法による多胎妊娠についての調査で双胎以上の多胎妊娠は、妊娠総数454例中93例（20.5%）で、そのうち双胎59例（13.0%）、3胎20例（4.4%）、4胎8例（1.8%）、5胎5例（1.1%）、6胎1例（0.2%）であったとの報告がある<sup>1)</sup>。
- 8.4 在宅自己注射（皮下注射）を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
  - 8.4.1 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、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。
  - 8.4.2 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。

- 8.4.3 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。
- 8.4.4 在宅自己注射を行う前に、本剤の取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 児を望まない第2度無月経患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。排卵誘発により、妊娠する可能性がある。

#### 9.1.2 未治療の子宮内膜増殖症のある患者

子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。

#### 9.1.3 子宮筋腫のある患者

子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。

#### 9.1.4 子宮内膜症のある患者

症状が増悪するおそれがある。

#### 9.1.5 乳癌の既往歴のある患者

乳癌が再発するおそれがある。

#### 9.1.6 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。

### \*9.1.7 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者

本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。なお、妊娠自体によっても血栓塞栓症のリスクは高くなることに留意すること。[1.、2.4、8.2、8.3、10.2、11.1.1 参照]

### \*9.4 生殖能を有する者

#### 〈間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発〉

妊娠初期の投与を避けるため、投与前少なくとも1ヵ月間は基礎体温を記録させること。[2.3、9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中の投与は不要である。[2.3、9.4 参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 排卵誘発及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2、8.3、9.1.7、11.1.1 参照]	卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。	卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲン分泌により、血管透過性が亢進される。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### \* 11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（頻度不明）

本剤を用いた不妊治療により、卵巣腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巣破裂、卵巣捻転、脳梗塞、肺塞栓を含む血栓塞栓症、肺水腫、腎不全等が認められることもある。本剤投与後に卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、重症度に応じて、本剤の投与中止、卵胞の最終成熟又は排卵誘発の延期や中止等の要否を含め、実施中の不妊治療の継続の可否を判断すること。また、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、2.4、8.2、8.3、9.1.7、10.2 参照]

## 11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発赤、発疹、ほてり
投与部位	注射部疼痛
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量の増加

## 14. 適用上の注意

### \* 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 添付溶解液の使用にあたっては本剤75単位品は1管1mL、本剤150単位品は1管2mLに溶解して使用すること。

14.1.2 本剤は溶解後速やかに使用すること。

### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内には投与しないこと。

14.2.2 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、以下の点に注意すること。

- ・同一部位への反復注射は行わないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・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には、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

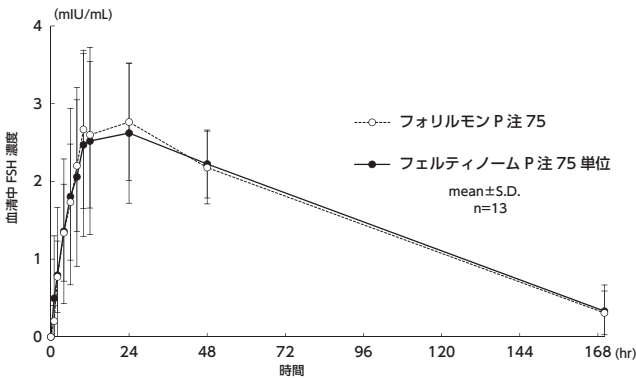
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 生物学的同等性試験

##### (1) 皮下投与

フォルリモンP注75とフェルティノームP注75単位を、クロスオーバー法によりそれぞれ2アンプル（FSHとして150単位）健康成人男子に皮下投与して血清中FSH濃度（純増加値）を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。



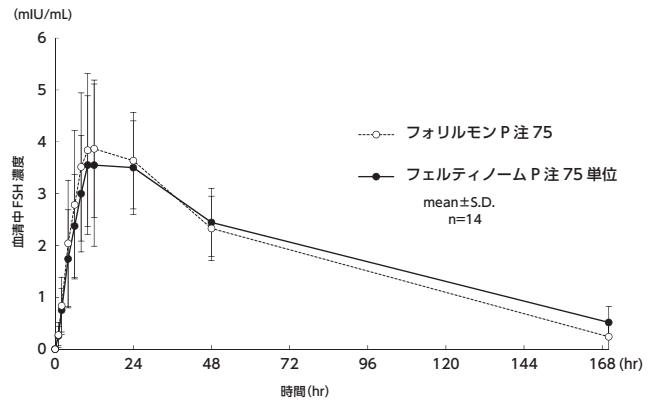
	AUC <sub>0-∞</sub> (mIU·hr/mL)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
フォルリモンP注75	263.09±54.77	2.99±0.87	19.50±11.0	57.52±27.26
フェルティノームP注75単位	264.42±56.33	2.87±0.91	28.30±17.0	53.71±35.80

(means±S.D., n=13)

※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。

##### (2) 筋肉内投与

フォルリモンP注75とフェルティノームP注75単位を、クロスオーバー法によりそれぞれ2アンプル（FSHとして150単位）健康成人男子に筋肉内投与して血清中FSH濃度（純増加値）を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>2)</sup>。



薬物動態パラメータ (筋肉内投与)

	AUC <sub>0-∞</sub> (mIU·hr/mL)	Cmax (mIU/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
フォルリモンP注75	303.05±73.10	4.23±1.14	15.1±6.9	37.17±13.74
フェルティノームP注75単位	320.56±75.65	3.94±1.27	16.6±6.7	54.15±21.86

(means±S.D., n=14)

※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。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 有効性及び安全性に関する試験 (間脳性(視床下部性)無月経・下垂体性無月経の排卵誘発(多くのう胞性卵巣症候群の場合を含む。))

#### 17.1.1 国内臨床試験

各種排卵障害患者に対する臨床成績において、各種排卵障害を有する不妊女性に精製下垂体性性腺刺激ホルモン製剤とhCGとの組み合わせ投与を行った試験の結果は以下のとおりである。

・筋肉内注射 (8施設、99例、181周期)<sup>3)</sup>

	症例別	周期別
排卵率	85.9% (85例/99例)	84.0% (152例/181例)
妊娠率	18.2% (18例/99例)	11.6% (19例/181例)
流産率	16.7% (3例/18例)	15.8% (3例/19例)

・皮下注射 (2施設、66例、69周期)<sup>4),5)</sup>

	症例別	周期別
排卵率	98% (65例/66例)	99% (68例/69例)

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

卵巣に作用して卵胞発育を促進する。

少量のLHとの協力作用によりエストロゲン分泌を作用する。

大量のLHとの協力作用により成熟卵胞を刺激して排卵を起こす<sup>6),7)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：精製下垂体性性腺刺激ホルモン

(Purified Human Menopausal Gonadotrophin)

性状：白色の粉末又は無色澄明な液で、においはない。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

〈フォルリモンP注75〉

10アンプル

(溶解液：日局生理食塩液1mL 10アンプル添付)

〈フォルリモンP注150〉

10アンプル

(溶解液：日局生理食塩液2mL 10アンプル添付)

### 23. 主要文献

- 1) 倉智敬一ほか：産科と婦人科. 1983；50：274-281
- 2) 社内資料：(生物学的同等性試験)
- 3) 五十嵐正雄ほか：産科と婦人科. 1989；56：501-508
- 4) 田辺清男ほか：薬理と治療. 1991；19：4659-4665
- 5) 竹田省ほか：産科と婦人科. 1992；59：637-639
- 6) 日本比較内分泌学会編「ホルモンハンドブック」. 1988；117-120
- 7) 五十嵐正雄：内分泌婦人科学. 1978；8-10

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
(TEL) 0120-956-792  
(FAX) 076-478-0336

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

 **富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地