

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

電子添文改訂のお知らせ

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）製剤
ホリトロピン アルファ（遺伝子組換え）
生物由来製品、処方箋医薬品^注

ゴナールエフ[®] 皮下注用 75
ゴナールエフ[®] 皮下注用 150

Gonalef[®] 75 for S.C. injection
Gonalef[®] 150 for S.C. injection

ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 300
ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 450
ゴナールエフ[®] 皮下注 ペン 900

Gonalef[®] Pen300・450・900 for S.C. Injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2023 年 3 月

製造販売元

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都目黒区下目黒 1 丁目 8 番 1 号 アルコタワー

謹啓

平素は弊社製品につきましては格別のご愛顧を賜り、厚くお礼申し上げます。
さて、この度標記製品の電子添文の記載内容を改訂しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
1. 警告 <u>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。</u> [8.3、8.4、9.1.3、10.2、11.1.2、11.1.3 参照]	1. 警告 <u>血栓塞栓症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ので、用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。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。</u> [8.3、9.1.3、11.1.2、11.1.3 参照]
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.2（略） 2.3 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者 [症状を悪化させることがある。] [5.1 参照] 2.4～2.5（略） 2.6 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者 [症状の悪化のおそれがある。] [5.1、5.3.2、9.1.9 参照] 2.7～2.9（略） 2.10 <u>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。]</u> [9.1.3、11.1.2、11.1.3 参照]	2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.2（略） 2.3 十分にコントロールされていない甲状腺又は副腎機能不全の患者 [症状を悪化させることがある。] 2.4～2.5（略） 2.6 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官の活動性の腫瘍がある患者 [症状の悪化のおそれがある。] [5.3.2、9.1.9 参照] 2.7～2.9（略） ←追記

（_____：下線部改訂箇所）

改 訂 後	改 訂 前
5. 効能又は効果に関連する注意 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 5.1 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。[2.3、2.6 参照] 5.2～5.3 (略)	5. 効能又は効果に関連する注意 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 5.1 本剤の投与にあたっては、患者及び配偶者の検査を十分行い、妊娠に不適切な場合には使用しないこと。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、及びこれらに対する治療を受けている場合は対象から除外すること。また、妊娠不能な性器奇形、妊娠に不適切な子宮筋腫、又は原発性卵巣不全が認められる場合は本治療の対象から除外すること。 5.2～5.3 (略)
8. 重要な基本的注意 8.1～8.2 (略) 8.3 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、多嚢胞性卵巣症候群、若年、やせ、血清抗ミュラー管ホルモン高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等が知られているので、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子を有する患者への対応は慎重に行うこと。 卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には、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、8.4、9.1.3、10.2、11.1.2 参照]	8. 重要な基本的注意 8.1～8.2 (略) 8.3 卵胞発育を刺激する際に卵巣への刺激が過剰になることがある。 以下の点に留意し、卵巣過剰刺激症候群の発現が予想された場合は、本剤の投与を中断し、hCG 製剤の投与を控えるとともに、少なくとも4日間は性交を控え、避妊するように指導すること。 ・ 患者の自覚症状の有無（初期の警告的な徴候として、重度の骨盤痛、悪心及び嘔吐） ・ 急激な体重増加の有無（初期の警告的な徴候） ・ 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） 卵巣過剰刺激症候群は本剤投与終了後に発現し、急速に（24時間から数日以内）進行して重篤化することがあるため、投与後少なくとも2週間の経過観察が必要である。多くの場合、投与後7日から10日経過した時期に最も症状が重くなる。通常、月経開始とともに自然に解消するが、妊娠した場合には長期化し、より重度になる。[1、11.1.2 参照]

(_____ : 下線部改訂箇所)

改訂後	改訂前
8.4 患者に対しては、あらかじめ以下の点を説明すること。 <u>[1、8.3、9.1.3、10.2、11.1.2 参照]</u> ・<u>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。</u> ・<u>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。</u> 8.5～8.6（略） 削除→	←追記 8.4～8.5（略） 8.6 卵巣発育刺激を受けた女性では、自然妊娠に比べて多胎妊娠の頻度が高くなる。<u>多胎妊娠では単胎妊娠に比し、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、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。多胎妊娠のリスクを最小にするために、超音波検査及び血清中エストラジオール測定などによる卵巣反応の注意深いモニタリングを行うこと。多胎妊娠が予想される場合には、治療の中断を考慮すること。</u> <u>日本産科婦人科学会の調査によると、平成28年の新鮮胚又は凍結胚を用いた体外受精・胚移植の治療成績では、妊娠数75,953例中、双胎が2,373例（3.1%）、三胎が42例（0.1%）、四胎が3例（0.004%）であった¹⁾。</u> 8.7～8.8（略）
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 9.1.1～9.1.2（略） 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 9.1.3 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 <u>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、2.10、8.3、8.4、10.2、11.1.2、11.1.3 参照]</u> 9.1.4～9.1.9（略）	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 9.1.1～9.1.2（略） 〈生殖補助医療における調節卵巣刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 9.1.3 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女性 <u>ゴナドトロピン治療の必要性については、血栓塞栓症の発現のリスクを考慮して決定すること。ゴナドトロピンによる治療は発現リスクを増加させる。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、11.1.3 参照]</u> 9.1.4～9.1.9（略）

（_____：下線部改訂箇所）

改訂後	改訂前						
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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.、8.3、8.4、9.1.3、11.1.2 参照]</td><td>卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。</td><td>卵巢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。</td></tr></table>	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.、8.3、8.4、9.1.3、11.1.2 参照]	卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。	卵巢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。	←新設
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.、8.3、8.4、9.1.3、11.1.2 参照]	卵巢過剰刺激症候群があらわれることがある。	卵巢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 11.1 重大な副作用 11.1.1（略） 〈生殖補助医療における調節卵巢刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巢症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 11.1.2 卵巢過剰刺激症候群（7.0%） <u>本剤を用いた不妊治療により、卵巢腫大、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水、胸水、呼吸困難を伴う卵巢過剰刺激症候群があらわれることがあり、卵巢破裂、卵巢捻転、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。本剤投与後に卵巢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、卵巢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。重度の卵巢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.、2.10、8.3、8.4、9.1.3、10.2、11.1.3 参照]</u> 11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明） [1.、2.10、9.1.3、11.1.2 参照] 11.2（略）	11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1（略） 〈生殖補助医療における調節卵巢刺激、視床下部一下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巢症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発〉 11.1.2 卵巢過剰刺激症候群（7.0%） <u>軽度の卵巢過剰刺激症候群では一過性下腹部不快感、軽度悪心、嘔吐、下痢及び腹部膨満等がみられ、卵巢過剰刺激症候群の進行によって症状の持続や悪化が認められる。重度の卵巢過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巢腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、及び持続する悪心・嘔吐・下痢などの消化管症状等の症状がみられ、臨床的評価では血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心嚢液貯留、血栓塞栓症が認められる場合がある。重度の卵巢過剰刺激症候群では、卵巢捻転、卵巢破裂による卵巢出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞、成人呼吸窮迫症候群等の合併症により重篤化することがある。重度の卵巢過剰刺激症候群が認められた場合には直ちに投与を中止し、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、8.3、11.1.3 参照]</u> 11.1.3 血栓塞栓症（頻度不明） [1.、9.1.3、11.1.2 参照] 11.2（略）						

（_____：下線部改訂箇所）

改訂理由

自主改訂

- ・卵巢過剰刺激症候群については、電子添文に記載し注意喚起を行ってまいりました。この度、不妊治療において排卵誘発や調節卵巢刺激に用いられる医薬品による卵巢過剰刺激症候群の副作用報告や救済請求事例の増加傾向を踏まえ、2022 年 4 月及び 10 月に医薬品適正使用のお願いが発出されたことを受け、本剤における記載を見直し、上記のとおり改訂致しました。
- その他、「22. 包装」（ゴナールエフ®皮下注用）及び「23. 主要文献」の項の記載整備を行いました。

適正使用のお願い

- 本剤のご使用にあたりましては、卵巢過剰刺激症候群の早期発見、適切な処置ができるよう以下の点に注意をお願い致します。
- ・患者様への卵巢過剰刺激症候群についてのご説明をお願い致します。
 - ・改訂後の電子添文に基づき必要なモニタリングを実施し、卵巢過剰刺激症候群が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

「添文ナビ」による最新の電子添文の閲覧方法について

最新の電子添文をご覧いただく際は、製品包装上のGS1 バーコード※1 をスマートフォンやタブレットのアプリ「添文ナビ※2」を使って読み取り、その情報をもとに独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページより最新の電子添文をご確認ください。

GS1 バーコード (商品識別コード)※1


(01)14987496300018

ゴナールエフ皮下注用


(01)14987496300117

ゴナールエフ皮下注ペン



添文ナビ

ダウンロードはこちらから



※1 GS1 バーコード：電子添文に紐づけられた情報です。なお、包装箱には商品識別コードに加えて、ロット番号や有効期限などの属性情報を含むGS1バーコードが記載されています。

※2 添文ナビ：電子添文閲覧アプリです。上記のダウンロードサイトからアプリをダウンロードしてお使いください。

また、電子添文(注意事項等情報)の改訂内容は、医薬品安全対策情報(DSU)に掲載されます。DSUは、PMDAのインターネット情報提供ページ(<https://www.pmda.go.jp/>)に掲載されますので、併せてご利用ください。

お問合せ先

メルクバイオフーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
〒153-8926 東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー
☎ 0120-870-088

2023年3月
GF-2301-01