

無排卵性不妊症治療剤

生物由来製品
処方箋医薬品^(注)

HMG「TYK」75 注用
HMG「TYK」150 注用

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン注射剤

HMG「TYK」75・150 for Inj.

貯 法：なるべく冷所に保存

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

	75注用	150注用
承認番号	21300AMZ00539	21300AMZ00541
薬価収載	2012年4月	2012年4月
販売開始	1981年12月	1988年1月

【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)

- (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) 卵巣腫瘍の患者及び多嚢胞性卵巣症候群を原因としない卵巣腫大のある患者〔卵巣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。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1) 児を望まない第2度無月経患者〔妊娠する可能性がある。〕
- (2) 多嚢胞性卵巣のある患者〔卵巣過剰刺激症候群を起こしやすい。〕

【組成・性状】

販売名	HMG「TYK」75注用	HMG「TYK」150注用
成分	日局 ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	
含量 (1アンプル中)	卵巣刺激ホルモン(FSH)として75単位	卵巣刺激ホルモン(FSH)として150単位
	ヒト(閉経婦人)尿由来	
添加物 (1アンプル中)	パラオキシ安息香酸エチル 0.25mg	パラオキシ安息香酸エチル 0.5mg
	D-マンニトール 5.0mg	D-マンニトール 10mg
	リン酸水素ナトリウム水和物 0.65mg	リン酸水素ナトリウム水和物 1.3mg
	リン酸二水素ナトリウム 0.325mg	リン酸二水素ナトリウム 0.65mg
	水酸化ナトリウム 適量	水酸化ナトリウム 適量
性状	白色～淡黄かっ色の粉末で水に溶けやすい。本剤を添付溶解液1mL又は2mLに溶かすとき、速やかに溶け澄明となる。	
pH	6.5～7.0*	
浸透圧比	約1*(生理食塩液に対する比)	

添付溶解液 (日局生理食塩液)	1アンプル中 1 mL	1アンプル中 2 mL
--------------------	----------------	----------------

※本剤1アンプルに添付溶解液(日局生理食塩液)を加えて溶解した場合

【効能・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〔本剤は女性不妊症のうち視床下部一下垂体系の不全に基因するもので、無月経、希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。〕

【用法・用量】

本剤1アンプルを添付の溶解液で溶解したのち、1日FSHとして75～150単位を連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm³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日間、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・用量は非常に複雑であり、使用に際しては医師の厳密な臨床検査が必要である。特に用量については症例ごとに医師により決められなければならない。

【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) 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。〕
 - (2) 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。〕
 - (3) 子宮内膜症のある患者〔症状が増悪するおそれがある。〕
 - (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。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 患者の選択
本療法の対象は不妊症患者のうちの、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。

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。

2) 対象外患者

- ア. 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。
- イ. 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。

(2) 卵巣過剰刺激

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用いた場合又は併用した場合、卵巣腫大、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)また、患者に対しては、異常が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。

- 1) **卵巣過剰刺激症候群、多胎妊娠**を引き起こすことがあるので、その旨をあらかじめ患者に説明すること。
- 2) 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
- 3) 急激な体重増加の有無
- 4) 卵巣腫大の有無(内診、超音波検査等の実施)

(3) 多胎妊娠

本療法による卵巣過剰刺激の結果として多胎妊娠が起こることがあるので、使用に際しては、その旨をあらかじめ患者に説明すること。

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¹⁾。

- (4) **妊娠初期の不意な投与**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。
- (5) 産婦人科・内分泌専門医師の管理のもとに投与すること。

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
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)	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。(「重大な副作用」1)~4)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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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、循環血流量の改善につとめるなど適切な処置を行うこと。
- 2) 卵巣過剰刺激症候群に伴い、**血栓症、脳梗塞**を引き起こすことがある。
- 3) 卵巣過剰刺激症候群に伴い、**呼吸困難、肺水腫**を引き起こすことがある。
- 4) 卵巣過剰刺激症候群に伴い、**卵巣破裂、卵巣茎捻転**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)}	発赤、発疹、ほてり
投与部位	注射部疼痛 ^{注)}
その他	悪心、頻尿、しびれ感、頭痛、浮腫、尿量増加

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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には投与しないこと。〔妊娠中の投与は不要であり、また、妊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**：
本剤は筋肉内注射にのみ使用すること。
- (2) **調製方法**：
本剤は溶解後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) 繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。
 - 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) **アンプルカット時**：
本剤及び添付溶解液はワンポイントカットアンプルを採用しているが、アンプルのカット時には、異物混入をできるだけ避けるため、エタノール綿などで清拭した後ヤスリを用いずアンプル枝部のマークの反対方向へ折り取ること。

【臨床成績】

国内25施設で総計170例について実施された臨床試験の成績の概要は次のとおりである²⁾。

表1. 月経異常別にみた排卵成績

	排卵症例数	排卵周期数
第2度無月経	40/44(90.9%)	65/87(74.7%)
第1度無月経	62/67(92.5%)	121/157(77.1%)
無排卵周期症	43/43(100.0%)	85/88(96.6%)
希発月経・その他	16/16(100.0%)	22/25(88.0%)
合計	161/170(94.7%)	293/357(82.1%)

()内は投与症例数ならびに投与周期数に対する排卵率

表2. 月経異常別にみた妊娠成績

	妊娠症例数	妊娠周期数
第2度無月経	12/39(30.8%)	14/63(22.2%)
第1度無月経	22/61(36.1%)	23/119(19.3%)
無排卵周期症	9/43(20.9%)	9/85(10.6%)
希発月経・その他	3/14(21.4%)	3/20(15.0%)
合計	46/157(29.3%)	49/287(17.1%)

()内は男性不妊合併症例を除いた排卵成功症例数ならびに排卵成功周期数に対する妊娠率

表3. 月経異常別にみた卵巢過剰刺激症候群の発生頻度

	発症症例数	発症周期数
第2度無月経	4/44(9.1%)	6/87(6.9%)
第1度無月経	13/67(19.4%)	17/157(10.8%)
無排卵周期症	1/43(2.3%)	1/88(1.1%)
希発月経・その他	2/16(12.5%)	2/25(8.0%)
合計	20/170(11.8%)	26/357(7.3%)

()内は投与症例数ならびに投与周期数に対する卵巢過剰刺激症候群の発生率

【薬効薬理】

ヒト下垂体性腺刺激ホルモン(hMG)は卵胞刺激ホルモン(FSH)活性を有し、卵巢に作用して原始卵胞から発育卵胞を形成する。次いで黄体形成ホルモン(LH)との協力により卵胞を成熟させ、卵胞ホルモンを分泌させて排卵を誘発する(Wistarラット)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒト下垂体性腺刺激ホルモン、

Human Menopausal Gonadotrophin (JAN)

性状：白色～微黄色の粉末である。水にやや溶けやすい。

【取扱い上の注意】

安定性試験³⁾

アンプル品を用いた相対比較試験(40℃、相対湿度75%、3ヵ月)の結果、HMG「TYK」75注用及びHMG「TYK」150注用は規定条件の市場流通下において3年3ヵ月間安定であることが推測された。

【包装】

HMG「TYK」75注用：

10アンプル(溶解液1mL、10アンプル添付)

HMG「TYK」150注用：

10アンプル(溶解液2mL、10アンプル添付)

*【主要文献】

- 1) 倉智敬一他：産科と婦人科 1983；50：274
- 2) 平野陸男他：産科と婦人科 1988；55：2151
- 3) 武田テバ薬品(株)：社内資料(安定性試験)

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

** 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

** 発売元 **武田テバファーマ株式会社**
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

** 製 造 **武田テバ薬品株式会社**
* 販売元 大阪市中央区道修町四丁目1番1号