

レコベル[®]皮下注 12 μ gペン、36 μ gペン、72 μ gペン における副作用 「**卵巣過剰刺激症候群**」の 管理について

<効能又は効果>生殖補助医療における調節卵巣刺激

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(rFSH)である本剤の投与により、他の卵巣刺激ホルモン(FSH)製剤と同様に、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)を認めた症例が報告されています。

OHSSは重篤な場合は血栓塞栓症等の合併症により生命を脅かす状態に陥る可能性もあることから、予防及び重篤化の回避が最重要です。

本剤の使用に際しては、OHSSのリスク最小化のため、添付文書及び本資料を熟読の上、適正使用をお願いします。

OHSSのリスク最小化のために、以下の対応をお願いします。

<本剤投与開始前の注意事項>

- 本剤は患者の血清AMH値及び体重に基づき投与量の算出を行う薬剤であるため、患者ごとに投与量が異なります。本剤の投与開始前に血清AMH値及び体重を測定いただき、添付文書の用法及び用量の記載に従い投与量を計算の上、在宅自己注射を行う患者に対しては適切な投与量を指示してください。用法及び用量を超える量を投与した際には、臨床試験よりもOHSSの発現割合や重症度が高まるおそれがあるため、用法及び用量の遵守をお願いします。
- OHSSのリスク及び注意すべき症状について患者自身が理解し、初期症状を認めた際には、速やかに医療従事者へ連絡をいただくことが重要です。予測されるリスク及び注意すべき症状について患者への事前の説明を十分に行っていただき、OHSSの早期発見及び早期処置ができるようご対応をお願いします。患者への説明においては、患者向け資材「レコベル[®]皮下注ペンをご使用いただく方へ」をご活用ください。

<本剤投与開始後の注意事項>

- 多数の卵胞発育や血中エストラジオール値の急激な上昇など、OHSSの発現の徴候と考えられる所見が認められた場合には、本剤の投与中止をご検討ください。
- OHSSの初期症状（重度の骨盤痛、悪心、嘔吐、急激な体重増加及び卵巣腫大等）に注意いただき、発現が認められた場合には早期の処置をお願いします。
- 重度のOHSS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ってください。

OHSSの発現状況

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験【STORK試験：検証的試験】及び海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1試験：検証的試験】において、以下に示すGolan分類¹⁾を用いてOHSSの評価を実施しました。各試験の本剤投与群において、STORK試験では11.2%、ESTHER-1試験では3.5%のOHSSが有害事象として認められ、重症度別の発現状況は次頁の表1及び表2に示すとおりでした。STORK試験では、本剤投与群において重度のOHSSは認められませんでした。

Golan分類

軽度OHSS	
グレード1	腹部膨満及び腹部不快感。
グレード2	グレード1の症状に加え、悪心、嘔吐又は下痢を伴う。卵巣が5～12cmに腫大。
中等度OHSS	
グレード3	軽度OHSSの症状に加え、超音波検査で腹水を認める。
重度OHSS	
グレード4	中等度OHSSの症状に加え、腹水又は胸水症の臨床所見を認める、又は呼吸困難を伴う。
グレード5	上記の全てに加え、血液量の変化、血液濃縮による血液粘度増加、血液凝固の異常、腎灌流及び腎機能の低下。

表1：国内第Ⅲ相試験【STORK試験：検証的試験】におけるOHSSの発現状況(安全性解析対象集団)²⁾

	レコベル (N=170)		フォリトロピンベータ (N=177)	
	n	%	n	%
卵巣過剰刺激症候群				
全グレード	19	11.2%	35	19.8%
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード1	1	0.6%	3	1.7%
グレード2	6	3.5%	7	4.0%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード3	12	7.1%	22	12.4%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード4	0	0%	3	1.7%

表2：海外第Ⅲ相試験【ESTHER-1試験：検証的試験】におけるOHSSの発現状況(安全性解析対象集団)³⁾

	レコベル (N=665)		ホリトロピン アルファ (N=661)	
	n	%	n	%
卵巣過剰刺激症候群				
全グレード	23	3.5%	32	4.8%
軽度卵巣過剰刺激症候群				
グレード1	3	0.5%	7	1.1%
グレード2	6	0.9%	6	0.9%
中等度卵巣過剰刺激症候群				
グレード3	7	1.1%	12	1.8%
重度卵巣過剰刺激症候群				
グレード4	4	0.6%	1	0.2%
グレード5	3	0.5%	6	0.9%

ESTHER-1試験では、グレード4に「卵巣過剰刺激症候群による穿孔」、グレード5に「卵巣過剰刺激症候群による入院」を追加し集計した。

参考資料

- 1)Golan A. et al.: Obstet Gynecol Surv. 1989; 44(6); 430-440.
- 2)社内資料：国内第Ⅲ相試験(STORK試験、CTD2.7.6.7) [承認時評価資料]
- 3)Andersen AN. et al.: Fertil Steril. 2017; 107(2); 387-396.

レコベル®皮下注 12μg/36μg/72μgペン

Rekovelle® ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) 生物由来製品・処方箋医薬品^注
 (注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準品分類番号	872413		
	レコベル皮下注12μgペン	レコベル皮下注36μgペン	レコベル皮下注72μgペン
承認番号	30300AMX00261	30300AMX00262	30300AMX00263
薬価基準収載年月	薬価基準未収載		
販売開始年月	—		

貯法：凍結を避け2～8℃で保存
有効期間：3年

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。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。**8.3.2** 使用済みの注射針を再使用しないように患者に注意を促すこと。**8.3.3** 使用済みの針及び本剤の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び本剤を廃棄する容器を提供することが望ましい。**8.3.4** 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」及び添付の「取扱説明書」を必ず読むよう指導すること。**8.4** 卵巣発育刺激を受けている女性では一般女性よりも流産率が高い。**8.5** 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、異所性妊娠の可能性が高くなる。**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。多胎妊娠では単胎妊娠に比し、流産・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ので、その旨をあらかじめ患者に説明すること。日本産科婦人科学会の調査によると、平成29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79,137例中、双胎が2,434例(3.1%)、三胎が48例(0.1%)、四胎が0例(0%)であった。

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 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。**9.1.2 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。
9.1.3 子宮内膜症のある患者 症状が増悪するおそれがある。**9.1.4 乳癌の既往歴のある患者** 乳癌が再発するおそれがある。**9.1.5 乳癌家族歴が強い患者**・**乳房結節のある患者**・**乳腺症のある患者**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。**9.1.6 本人及び家族の既往歴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**・**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。**[1.参照]**
9.1.7 卵管疾患の既往歴のある患者 不妊治療の有無にかかわらず異所性妊娠のリスクが高くなる。**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。他の遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン製剤において、動物実験(ラット)で、分娩障害、妊娠期間の延長、吸収胚数の増加及び出生率の低下が認められている。また、動物実験(ウサギ)で、流産、着床後死亡率の増加が認められている。しかし、両種の動物実験で、催奇形性は認められていない。**[2.2.参照]**
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。FSHは乳汁中に移行することから、本剤も乳汁中に移行する可能性がある。

11. 副作用
 下記のような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中止等の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(10.6%)
 軽度又は中等度の卵巣過剰刺激症候群(10.6%)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、卵巣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。重度の卵巣過剰刺激症候群では、腹痛、腹部膨満、重度の卵巣腫大、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、胸水貯留、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。重度の卵巣過剰刺激症候群(0%)では、卵巣萎縮、卵巣破裂による卵巣出血、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。重度の卵巣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.、8.2.参照]**
11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
精神障害			気分動揺
神経系障害		頭痛、傾眠	浮動性めまい
胃腸障害		下痢、便秘	悪心、嘔吐、腹部不快感
生殖系及び乳房障害	卵巣腫大、骨盤液貯留	骨盤痛	子宮付属器痛、骨盤不快感、腔出血、乳房痛、乳房圧痛
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与時の注意
14.1.1 注射針を取り付ける前に、本剤のペン先端をアルコール綿等で消毒すること。
14.1.2 本剤は皮下注射にのみ使用すること。また、注射部位は腹部の皮下とし、連続して同一部位に注射しないこと。
14.1.3 本剤の注射には、JIS T 3226-2に適合するA型注射器を使用すること。使用するペン型注入器付き注射針の取扱説明書及び使用する注射針の添付文書を読み、使用上の注意等を確認すること。
14.1.4 1本のペン型注入器を複数の患者に使用しないこと。
14.2 薬剤交付時の注意
 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
 ・凍結を避け2～8℃で保管すること。ただし、使用開始後は室温(30℃以下)で保管し、使用開始後28日を超えたものは使用しないこと。**[2.20.参照]**
 ・保管時はキャップを付けること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 卵巣発育刺激のための多剤療法を受けた患者で卵巣又は他の生殖器官の良性及び悪性腫瘍の発現が報告されている。しかしながら近年の疫学的調査では、ゴナドトロピンによる治療と腫瘍の発生の因果関係はないことが報告されている。
15.1.2 生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受孕後に比べわずかに高いとの報告がある。

20. 取扱上の注意
20.1 ペン型注入器の破損又は異常が認められる場合は使用しないこと。
20.2 凍結を避け2～8℃で保管すること。ただし、使用開始後は室温(30℃以下)で保管し、使用開始後28日を超えたものは使用しないこと。**[14.2.参照]**

21. 承認条件
 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装
 (レコベル®皮下注12μgペン) 1本/箱
 (レコベル®皮下注36μgペン) 1本/箱
 (レコベル®皮下注72μgペン) 1本/箱

24. 文献請求先及び問い合わせ先
 フェリング・ファーマ株式会社 <すり相談室>
 〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号 虎ノ門2丁目タワー
 フリーダイヤル:0120-093-168 FAX:03-3596-1107

25. 保険給付上の注意
 本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

1. 警告
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。[8.2.、9.1.6.、11.1.1.参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 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。]
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。][5.参照]
2.4 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。][5.参照]
2.5 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。]
2.6 原因が特定されない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者[卵巣刺激作用によりその症状を悪化させることがある。]
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5.参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

シリンジ中	レコベル皮下注 12μgペン (0.36mL中)	レコベル皮下注 36μgペン (1.08mL中)	レコベル皮下注 72μgペン (2.16mL中)
ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え)	12μg	36μg	72μg
フェノール	1.8mg	5.4mg	10.8mg
ポリソルベート20	0.0018mg	0.0054mg	0.0108mg
ヒメチオニン	0.36mg	1.1mg	2.2mg
硫酸ナトリウム水和物	11.4mg	34.3mg	68.6mg
リン酸水素ナトリウム水和物	0.10mg	0.31mg	0.62mg
リン酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
注射用水	適量	適量	適量

本剤はヒト胚性網膜芽細胞を使用して製造している。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤(上記成分をシリンジに充てんしたペン型注入器付き注射剤)
性状	無色澄明の液
pH	6.0～7.0
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	0.9～1.2

4. 効能又は効果
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
 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当な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、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.、2.4.参照]**

6. 用法及び用量

通常、ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え)として、投与前の血清抗ミューラー管ホルモン(AMH)値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日目皮下投与し、卵巣が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6μgを下回る場合は6μgを、12μgを上回る場合は12μgを、1日あたりの投与量とする。

血清AMH値 (pmol/L)	<15	15 ～ 16	17	18	19 ～ 20	21 ～ 22	23 ～ 24	25 ～ 27	28 ～ 32	33 ～ 39	≥40
1日あたりの 投与量	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	μg	μg/kg(体重)									

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 血清AMH値のng/mLからpmol/Lへの換算式は以下のとおりである。
 ng/mL×7.14=pmol/L
 (参考:血清AMH値(ng/mL)に基づく1日あたりの投与量)

血清AMH値 (ng/mL)	2.03 ～	2.04 ～ 2.31	2.32 ～ 2.45	2.46 ～ 2.59	2.60 ～ 2.87	2.88 ～ 3.15	3.16 ～ 3.43	3.44 ～ 3.85	3.86 ～ 4.55	4.56 ～ 5.53	5.54 ～
1日あたりの 投与量	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
	μg	μg/kg(体重)									

7.2 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって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。本剤の最終投与後、卵胞成熟を誘起した後、採卵する。
7.3 本剤投与時に卵巣反応が不良又は過剰(卵巣過剰刺激症候群又は卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合を含む)が認められた患者における調節卵巣刺激には、他剤の使用を考慮すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は、不妊治療に十分な知識及び経験のある医師が使用すること。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** 調節卵巣刺激を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、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、妊娠した場合は、より重篤になる。**[1.、11.1.1.参照]**
8.3 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。**8.3.1** 自己投与の適用については、

●詳細は添付文書等をご参照ください。また、添付文書の改訂に十分ご留意ください。

26.1 製造販売元(輸入)
FERRING
 PHARMACEUTICALS
フェリング・ファーマ株式会社
 〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号
 (文献請求先) <すり相談室>
 フリーダイヤル:0120-093-168 FAX:03-3596-1107

レコベル®、Rekovelle®はフェリング・ファーマB.V.の登録商標です
 ©2021 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

本DIIは2021年3月作成の添付文書の記載に基づき作成