

卵巣刺激における ゴナドトロピン投与量の 胚への影響と 臨床アウトカム

遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモン (FSH) 製剤

薬価基準収載

レコベル[®] 皮下注

12 μ g/36 μ g/72 μ g ペン

Rekovel[®]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

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。[電子化された添付文書(電子添文)8.2、8.3、9.1.6、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 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。]
[電子添文 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。]
[電子添文 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[電子添文 9.5 参照]
- 2.8 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。][電子添文 9.1.6、11.1.1 参照]

高用量ゴナドトロピンが与える影響

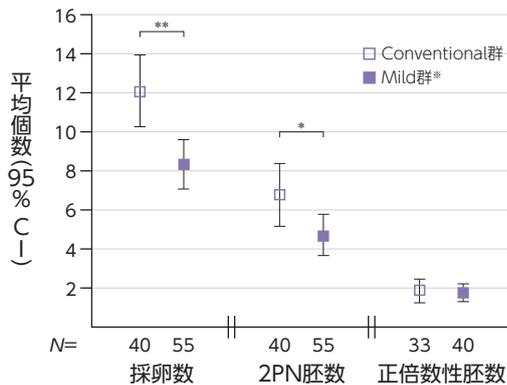
ゴナドトロピン投与量と採卵数、2PN胚数、正倍数性胚数への影響【PGT-A研究、海外データ】

GnRHアゴニストを併用したConventional群(ゴナドトロピン225IU/日)と、GnRHアンタゴニストを併用したMild群(ゴナドトロピン150IU/日)を比較した無作為化比較試験が行われました¹⁾。本検討において、Conventional群と比較してMild群では平均採卵数(±SD)が有意に少なく(Conventional群12.1±5.7個、Mild群8.3±4.7個、 $p<0.01$ 、群間差3.7[95%CI: 1.6-5.9])、平均2PN胚数(±SD)が有意に少ないことが分かりました(Conventional群6.8±5.0個、Mild群4.7±3.9個、 $p=0.03$ 、群間差2.0[95%CI: 0.2-3.9])。また、胚の平均正常形態率(±SD)はConventional群で35±29%、Mild群で51±40%でした($p=0.04$ 、群間差-17%[95%CI: -32,-1]) (いずれも名目上のP値、t検定)。

なお、患者1人あたりの正倍数性胚数の平均値について、両群に差は認められませんでした(t検定)。

1) Baart, EB. et al.: Hum Reprod. 2007;22(4):980-988.

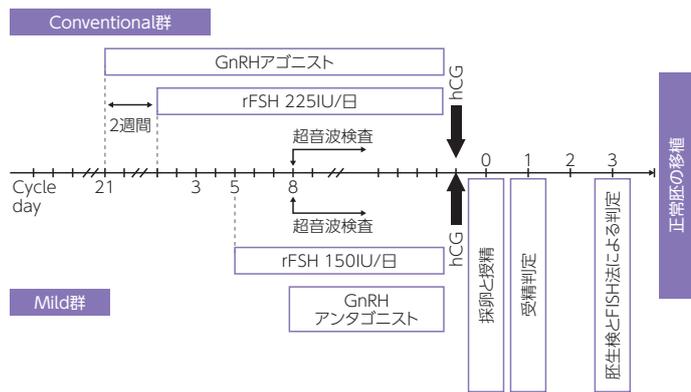
卵巣刺激法別の採卵数、2PN胚数、正倍数性胚数の比較



* $p<0.05$, ** $p<0.01$ (t検定)

※Mild群は刺激周期5日目より投与を開始した

卵巣刺激法のプロトコール



対象: 2002年12月～2005年8月にオランダのErasmus Medical CenterまたはMedical Center Rijnmond Zuidの外来で治療を受けた38歳未満の不孕症患者

方法: IVFにおいて、卵巣刺激が卵細胞の質に与える影響を検討する無作為化比較試験。GnRHアゴニストを併用するConventional群(ゴナドトロピン225IU/日)44例と、GnRHアンタゴニストを併用するMild群(ゴナドトロピン150IU/日)67例に無作為に割り付け、患者ごとの採卵数及び染色体異常胚の割合による卵巣反応を主要評価項目とした。

9対(1, 7, 13, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y)の染色体コピー数判定にはFISH法を用い、両群の治療プロトコルをブラインド化して二人のオペレーターが判定を行った。割球核のシグナルの数え方については以前の研究(Munné, S. et al.: Mol Hum Reprod. 1998;4(9):863-870.)と同様のスコアリング基準を用いた。

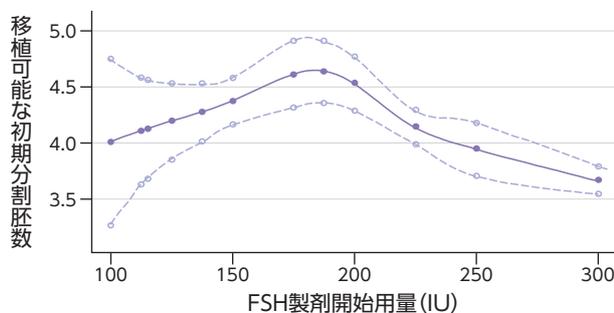
Baart, EB. et al.: Hum Reprod. 2007;22(4):980-988.

FSH製剤開始用量と移植可能な初期分割胚数の関係(n=8,772周期)【海外データ】

ゴナドトロピンの開始用量と移植可能な初期分割胚数の関係をみた報告では、両者に非線形の関係が示されました($p<0.0001$ 、一元配置分散分析又はKruskal-Wallis検定)。また、患者背景因子を補正した多変量解析において、150IU以下の周期を基軸とすると、187.5～200IUの周期では移植可能な初期分割胚数は有意に増加しましたが、それ以上の投与量では用量依存的に移植可能な初期分割胚数が減少することが示されました²⁾。

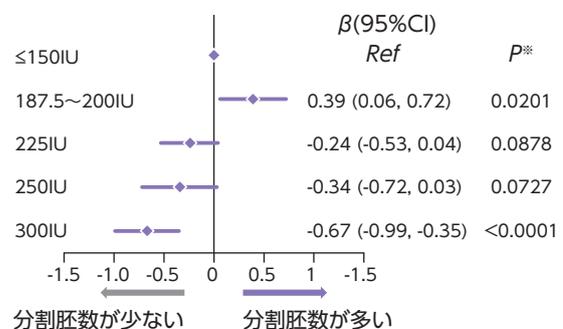
2) Luo, X. et al.: Front Endocrinol(Lausanne). 2022;13:986438.

FSH製剤開始用量と移植可能な初期分割胚数の関係
一般化加法モデル(Generalized Additive Model, GAM)



濃線は変数間の回帰曲線を、薄線は95%CIを示す。調整因子は年齢、BMI、体重、不妊原因、不妊期間、AMH、基礎FSH値、AFC、POR、PCOSの割合。両者は非線形の関係が示された($p<0.0001$ 、一元配置分散分析又はKruskal-Wallis検定)。

FSH製剤開始用量と移植可能な初期分割胚数の関係
調整因子(年齢、BMI、体重、不妊原因、不妊期間、AMH、基礎FSH値、AFC、POR、PCOS割合)



※:一元配置分散分析又はKruskal-Wallis検定

Luo, X. et al.: Front Endocrinol(Lausanne). 2022;13:986438.より作図

対象: 中国・重慶市のGenetic and Reproductive Institution of Chongqingに2016年1月～21年6月に登録された体外受精8,772周期

方法: FSH製剤開始用量と移植可能な初期分割胚数との関係を検討した。卵巣刺激にはGnRHアンタゴニストを使用し、FSH製剤は遺伝子組換えFSHと尿由来FSHを含み、LH活性は含んでいない。単変量線形回帰モデルにより、FSH製剤開始用量別(150IU以下(n=2,259)、187.5～200IU(n=450)、225IU(n=1,138)、250IU(n=456)、300IU(n=4,459))に採卵3日後に移植可能な分割胚の数との関係を評価した。

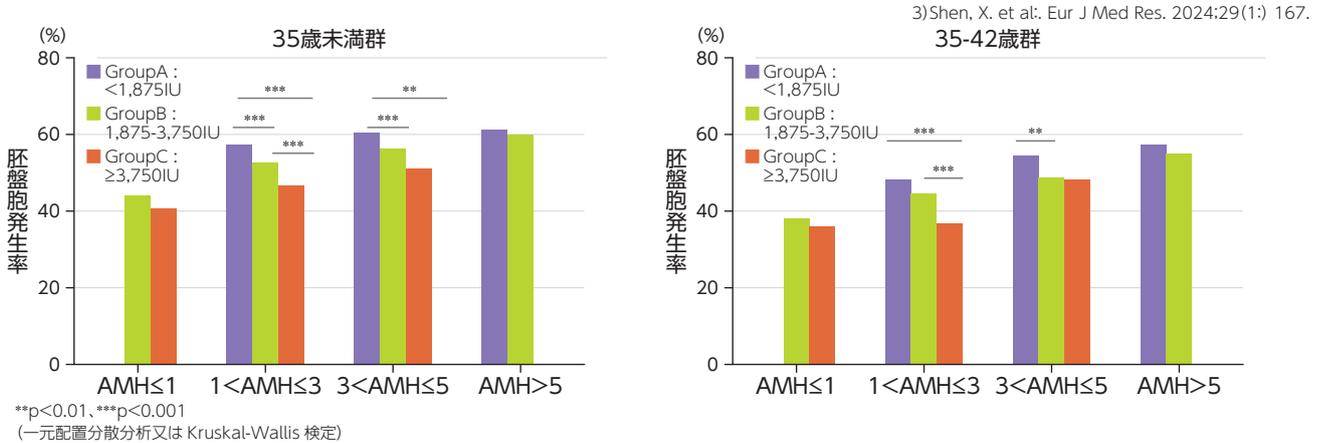
リミテーション: FSH製剤の開始用量は100～300IUであり、50.95%の患者が300IU、かつ43.63%の患者に卵巣刺激反応不良がみられたことで、結果に対するバイアスが生じた可能性がある。また、FSH製剤の開始用量のみを評価しており、その後の用量調整については検討しておらず、遺伝子組換えFSHと尿由来FSHを分けて検討していない。

Luo, X. et al.: Front Endocrinol(Lausanne). 2022;13:986438.

AMH値別のゴナドトロピン総投与量と胚盤胞発生率の関係(n=12,588周期)【海外データ】

AMH値別にゴナドトロピン総投与量と胚盤胞発生率の関係を調べた報告において、35歳未満の群では1<AMH≤3のGroupAB間、AC間、BC間で、3<AMH≤5のGroupAB間、AC間で有意差が認められました(**p<0.01、***p<0.001、一元配置分散分析又はKruskal-Wallis検定)³⁾。

また、35~42歳の群では、1<AMH≤3のGroupAC間、BC間で、3<AMH≤5のGroupAB間で有意差が認められました(**p<0.01、***p<0.001、一元配置分散分析又はKruskal-Wallis検定)³⁾。



対象：2017~2020年に中国・鄭州市のFirst Affiliated Hospital of Zhengzhou Universityの生殖医療センターで体外受精を行った不妊症患者のうち、①自己卵による初回体外受精新鮮胚移植、②卵管障害による不妊症、③卵胞期のGnRHアゴニスト治療プロトコル、④BMI25未満の4つの条件をすべて満たした12,588周期

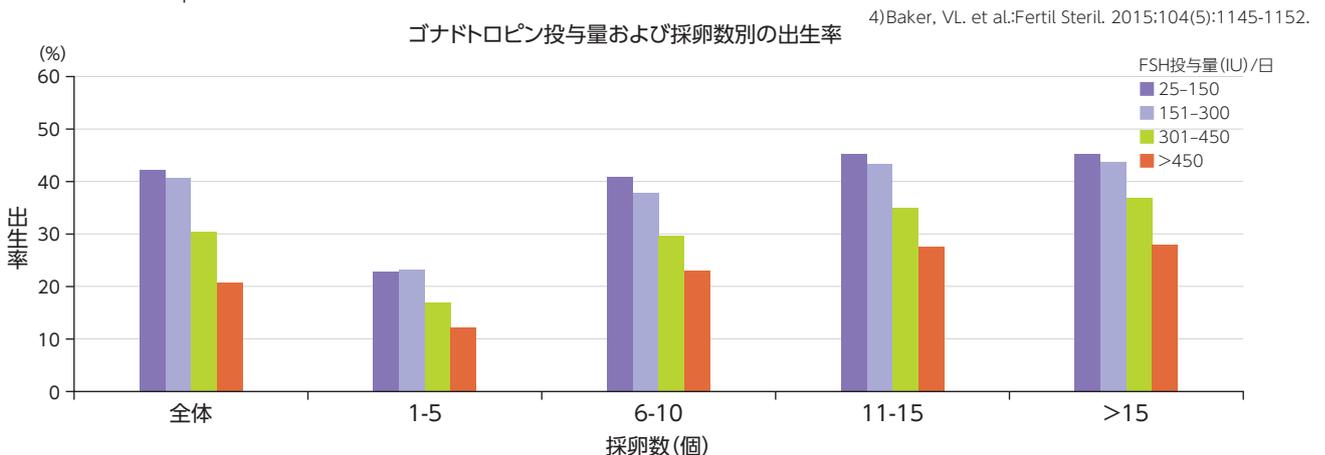
方法：血清AMH値別(AMH≤1ng/mL、1ng/mL<AMH≤3ng/mL、3ng/mL<AMH≤5ng/mL、AMH>5ng/mL)にゴナドトロピン(Gn)総投与量と胚盤胞発生率及び出生率との関係を年齢層別(35歳未満群、35~42歳群)に検討するレトロスペクティブ試験。

リミテーション：Gn総投与量にはFSH単独製剤及びHMG製剤が含まれるため、FSH単独製剤による胚質や臨床アウトカムに対する副作用については直接的なエビデンスは検討していない。また、レトロスペクティブ研究であるため、レビューバイアス及びデータの網羅性に起因する結果への影響は否定できない。さらに、精子による胚への影響を除外したものの、精子に関するデータの欠損が結果に影響を及ぼした可能性は否めない。加えて、当施設では胚移植の機会を増やすため採卵3日目を移植日に選ぶことが多く、サンプル数の少ない本研究では胚盤胞移植についての解析ができないだけでなく、胚盤胞期まですべての受精卵で培養を延長することもできず、Gn投与量による胚質への影響を検討する上でバイアスが生じる可能性がある。このほか、サブグループ解析ではGn総投与量が1,875IU未満かつAMH値1ng/mL以下のサンプルがなくバイアスが生じている可能性があること、組み入れ条件を満たしたGnRHアンタゴニスト周期が解析対象としては少なすぎることが主な限界として挙げられる。

Shen, X. et al.: Eur J Med Res. 2024;29(1):167.

ゴナドトロピン1日投与量及び採卵数と出生率の関係(n=369,501周期)【海外データ】

約370,000周期を対象に行った検討において、全年齢では採卵数にかかわらず、ゴナドトロピン1日投与量が増加するにつれて出生率が低下していました(p<0.0001、χ²検定)⁴⁾。



対象：2004~2012年にSociety for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting Systemに報告された、1個以上の自己卵子を用いた新鮮胚移植周期(n=658,519)。

方法：周期は採卵数(1~5個、6~10個、11~15個、16~20個、20~25個、25個超)、FSH投与量(1,000IU未満、1,000~2,000IU、2,001~3,000IU、3,001~4,000IU、4,001~5,000IU、5,000IU超)、年齢(35歳未満、35~39歳、40歳以上)で分類された。本試験では、ゴナドトロピン投与量と出生率との関連をレトロスペクティブに検討した。本試験のパラメータを計算するための情報は、約半数の周期(n=369,501)から入手可能であった。本解析では、卵巣刺激日数が5~19日の周期に限定された。1日のゴナドトロピン投与量は、ゴナドトロピンの総投与量を卵巣刺激の日数で割って計算した。解析は、1日投与量が25~1,200IUと算出された周期に限定された。

リミテーション：FSH製剤に上乗せされたLHサーージ製剤またはhCG製剤の投与量については、ゴナドトロピンの総投与量にFSH製剤単独及びhMG製剤の両者が含まれており確認できない。また、卵巣刺激のためのhCG製剤投与量についても不明である。加えて、今回の解析には凍結胚移植による潜在的妊娠例は含まれない。

Baker, VL. et al.: Fertil Steril. 2015;104(5):1145-1152.より作図

レコベルの海外第Ⅲ相試験 (GRAPE)^{5,6)}

試験概要

- 目的** IVF/ICSIを受ける女性を対象に調節卵巣刺激の新鮮胚移植周期の継続妊娠率についてレコベルのホリトロピン アルファ (遺伝子組換え (以下、ホリトロピン アルファ)) に対する非劣性を検証する。
- 試験デザイン** 無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、国際共同、多施設共同試験
- 対象** IVF/ICSIのために調節卵巣刺激を受ける非日本人女性1,009例
- 試験方法** 実施医療機関及び年齢 (35歳未満、35~37歳、38~40歳) を層別因子として、月経周期の2~3日目にレコベル群又はホリトロピン アルファ群のいずれかに1:1で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。血清AMH値が15pmol/L^{*1}未満の被験者はレコベルの1日用量を12μgとし、15pmol/L以上の被験者は0.19~0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通して固定し、1日最高用量は12μgとした。ホリトロピン アルファの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を450IUとした (ホリトロピン アルファ150IUは11μgに相当する^{*2})。レコベル及びホリトロピン アルファの投与期間は最長20日間とした。
- 評価項目** (1) 有効性 <主要評価項目>継続妊娠率^{*3}
<副次評価項目>ゴナドトロピンの総投与量及び刺激日数、ゴナドトロピンを用量調整した被験者の割合、卵巣反応が不良又は過剰のため周期中止した被験者の割合、臨床妊娠率^{*4}、採卵数 (分布含む) 等
<妊娠追跡調査項目>出生率、分娩4週後出生率
(2) 安全性 <副次評価項目>全卵巣過剰刺激症候群及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群^{*5}に対する予防的介入^{*6}の発現リスク推定値、有害事象の発現割合 等
- 解析計画** 有効性ならびに安全性の解析は、FAS集団およびPPS集団を対象として実施した。両群の継続妊娠率を32.2%と仮定し、FASにおいて両側95%CIの下限が非劣性マージンの-10%を上回った場合、レコベルのホリトロピン アルファに対する非劣性が検証されたと判断した。全年齢層の結果を併合するため、Mantel-Haenszel法を用いて層別因子 (年齢) により調整した。継続妊娠率は胚移植後10~11週に子宮内生存胎児が認められた被験者の割合とし、継続着床率は、移植された初期胚あたりの胚移植後10~11週に子宮内生存胎児が認められた割合とした。主要評価項目の欠測データについては、継続妊娠に関する情報のない被験者 (例：中止又は欠測データによる) は無効例とみなし、初期胚移植が行われたが継続着床に関する情報がない被験者 (生存胎児数) も無効例 (生存胎児数0) とみなした。副次有効性評価項目 (臨床妊娠率) については、mITT解析対象集団を用いて、主要評価項目と同様の解析を行った。採卵数については、血清AMH値で調整し、全被験者及び卵胞最終成熟の誘起を実施した被験者について、投与群間で比較した。また、AMH層因子別のサブグループ解析は事前に規定されていた。

*1: AMH単位換算係数: 1pmol/L=0.140ng/mL, 1ng/mL=7.143pmol/L
*2: GONAL-F, Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_en.pdf (2023年11月時点)
*3: 胚移植後10~11週に少なくとも一つの子宮内生存胎児が認められるもの

*4: 胚移植後5~6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの
*5: 早期 (誘起後9日以内) 及び晩期 (誘起後9日を超える) 発症型の卵巣過剰刺激症候群
*6: 早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を以下の通り定義した。卵巣反応過剰 (直径12mm以上の卵胞が25個以上認められた場合) による周期の中止、GnRHアゴニストによる卵胞最終成熟の誘起 (直径12mm以上の卵胞が25~35個認められた場合)、ドパミンアゴニストの投与 (直径12mm以上の卵胞が20個以上認められた場合)

患者背景

	レコベル (n=499)	ホリトロピンアルファ (n=510)
年齢(歳)	31.1±3.7	31.2±3.8
<35	394(79.0%)	396(77.6%)
35-37	85(17.0%)	86(16.9%)
38-40	20(4.0%)	28(5.5%)
体重(kg)	55.7±8.1	55.8±8.1
BMI(kg/m ²)	21.8±2.7	21.8±2.8
FSH(IU/L)	7.3(6.3-8.5)	7.3(6.2-8.3)
AMH(ng/mL)	3.28(2.25-4.61)	3.17(2.14-4.64)
AFC	14.8±6.5	14.5±6.2

平均 ± 標準偏差, 中央値(四分位範囲)、又は%

ゴナドトロピンの投与

	レコベル (n=499)	ホリトロピンアルファ (n=510)	P値
刺激期間(日)	9.2±1.9	8.7±1.6	0.001 ^a
総投与量(μg)	77.5±24.4	109.9±32.9	<0.001 ^a
投与量を調整した患者	0(0.0)	224(43.9%)	<0.001 ^b

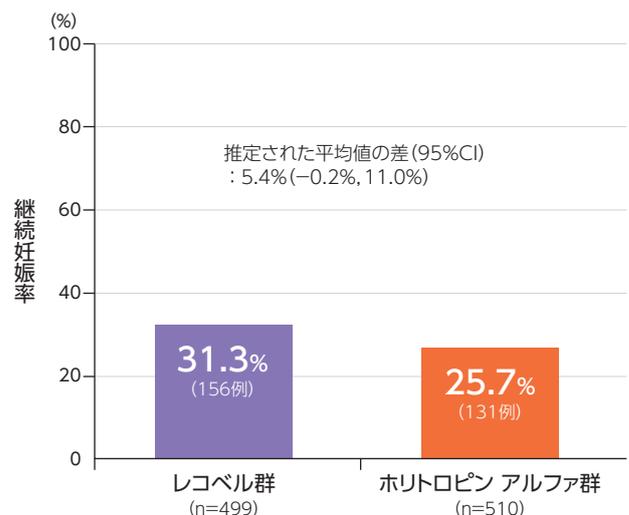
平均値±SD又はn(%)

a: 年齢で調整したVan Elteren検定(名目上のP値), b: χ^2 検定(名目上のP値)

海外第Ⅲ相試験 (GRAPE)^{5,6)}: 有効性

継続妊娠率 (FAS) 【主要評価項目】 (海外データ)

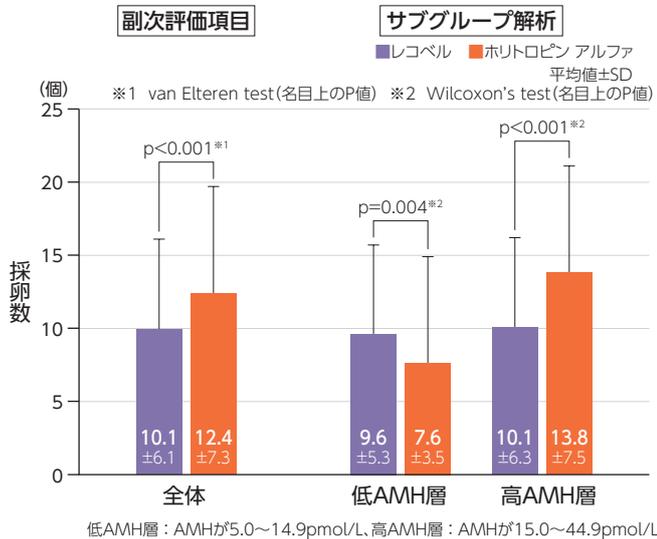
主要評価項目である継続妊娠率は、レコベル群31.3%、ホリトロピン アルファ群で25.7%で、群間差の95%CIの下限值が事前に規定した非劣性マージンの-10%を上回ったことから、ホリトロピン アルファ群に対するレコベル群の非劣性が検証されました。



海外第Ⅲ相試験 (GRAPE)^{5,6)} : 有効性

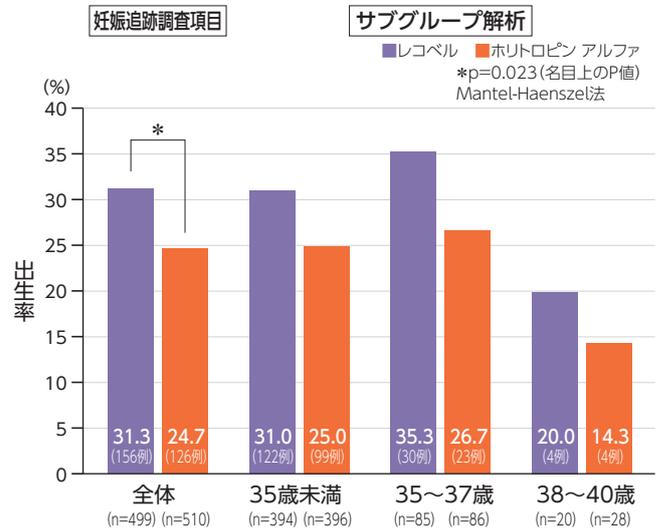
● 採卵数 (FAS) 【副次評価項目、サブグループ解析を含む】 (海外データ)

平均採卵数はレコベル群で10.1個、ホリトロピン アルファ群で12.4個でした。



● 出生率 (FAS) 【妊娠追跡調査項目、サブグループ解析を含む】 (海外データ)

出生率は、レコベル群で31.3%、ホリトロピン アルファ群で24.7%でした。



海外第Ⅲ相試験 (GRAPE)^{5,6)} : 安全性 (海外データ)

副作用はレコベル群で15.2% (76例)、ホリトロピン アルファ群で17.1% (87例) に認められました。主な副作用として、レコベル群とホリトロピン アルファ群で早期卵巣過剰刺激症候群がそれぞれ4% (20例)、6.5% (33例)、骨盤不快感がそれぞれ4.4% (22例)、5.3% (27例)、骨盤痛が両群とも1.2% (6例)、乳房腫脹がそれぞれ1.0% (5例)、0.8% (4例) に認められました。卵巣過剰反応による中止、またはGnRHアゴニストトリガーによる予防的介入は、レコベル群1.2% (6例) に、ホリトロピン アルファ群3.5% (18例) に認められました。死亡は両群で認められませんでした。

	レコベル (n=499)		ホリトロピン アルファ (n=510)	
	例数	%	例数	%
副作用発現割合 (全体)	76	15.2%	87	17.1%
主な副作用 (いずれかの群で1%以上)				
早期卵巣過剰刺激症候群*	20	4.0%	33	6.5%
中等度~重度	18	3.6%	24	4.7%
早期OHSS (全グレード) または予防的介入	25	5.0%	49	9.6%
早期OHSS (中等度~重度) または予防的介入	23	4.6%	40	7.8%
骨盤不快感	22	4.4%	27	5.3%
骨盤痛	6	1.2%	6	1.2%
乳房腫脹	5	1.0%	4	0.8%

*早期卵巣過剰刺激症候群: 卵胞成熟誘起(トリガー)後9日以内に確認された卵巣過剰刺激症候群

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、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン (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1回皮下投与し、卵胞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)										

レコベルの国内第Ⅲ相試験 (STORK)^{7,8)}

試験概要

- 目的** IVF/ICSIを受ける日本人患者を対象とする調節卵巣刺激において、採卵数に関してフォリトロピンベータ(遺伝子組換え(以下、フォリトロピンベータ))に対するレコベルの非劣性を検証する。
- 試験デザイン** 無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験
- 対象** IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例
- 試験方法** 実施医療機関及びスクリーニング時の血清AMH値(15pmol/L未満及び15pmol/L以上^{*1})を層別因子として、月経周期の2~3日目に、レコベル群又はフォリトロピンベータ群のいずれかに1:1で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。血清AMH値が15pmol/L未満の被験者はレコベルの1日用量を12μg/日とし、15pmol/L以上の被験者は0.19~0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は12μg/日、最低用量は6μg/日とした。フォリトロピンベータの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を375IUとした(フォリトロピンベータ150IUは15μgに相当する^{*2})。レコベル及びフォリトロピンベータの投与期間は最長20日間とした。
- 評価項目** (1)有効性 <主要評価項目>採卵数
<重要な副次評価項目>臨床妊娠率^{*3}
<妊娠追跡調査項目>出生率
(2)安全性 <副次評価項目>全卵巣過剰刺激症候群^{*4}及び/又は早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入^{*5}の発現割合、有害事象の発現割合等
- 解析計画** 有効性ならびに安全性の解析は、FAS集団およびPPS集団を対象として実施した。主要評価項目である採卵数は、投与群及びAMH層を固定因子とする分散分析(ANOVA)を用いて解析した。平均値の投与群間差(レコベル-フォリトロピンベータ)とその両側95%信頼区間(CI)をモデルに基づき算出し、対立仮説(H₁)に対する帰無仮説(H₀)を検定した。FASにおいて両側95%CIの下限が非劣性マージンの-3.0個を上回った場合、帰無仮説は棄却され、レコベルのフォリトロピンベータに対する非劣性が検証されたと判断した。
なお、採卵数におけるCOS周期の中止、卵巣最終成熟の誘起の未実施及び採卵手技の未実施による欠測値については、0で補完した。
重要な副次有効性評価項目及び他の副次有効性評価項目については、FAS及びPP解析対象集団を用いて、投与群間の比較を全被験者及び各AMH層で行った。特に重要な副次評価項目である臨床妊娠率については、Mantel-Haenszel法を用いて、各AMH層により調整した投与群間の差とその両側95%CIを求め推定した。なお、臨床妊娠率については、陽性と記録されていない場合、欠測値を陰性として補完した。また、AMH層因子別のサブグループ解析は事前に規定されていた。

*1: AMH単位換算係数: 1pmol/L=0.140ng/mL, 1ng/mL=7.143pmol/L
*2: PUREGON. Summary of Product Characteristics.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_en.pdf (2023年11月時点)
*3: 胚移植後5~6週に子宮内又は子宮外を問わず少なくとも一つの胎嚢が認められるもの

*4: 早期(誘起後9日以内)及び晚期(誘起後9日を超える)発症型の卵巣過剰刺激症候群
*5: 早期発症型卵巣過剰刺激症候群に対する予防的介入を以下の通り定義した。
卵巣反応過剰(直径12mm以上の卵胞が25個以上認められた場合)による周期の中止、GnRHアゴニストによる卵巣最終成熟の誘起(直径12mm以上の卵胞が25~35個認められた場合)、ドパミンアゴニストの投与(直径12mm以上の卵胞が20個以上認められた場合)

患者背景

	レコベル (n=170)	フォリトロピンベータ (n=177)
年齢(歳)	34.2±3.5	34.0±3.4
<35	51.8%	52.5%
35-37	30.0%	31.1%
38-40	18.2%	16.4%
体重(kg)	54.5±7.5	54.3±7.5
BMI(kg/m ²)	21.4±2.7	21.6±2.8
AMH(ng/mL)	2.55(1.54-3.95)	2.34(1.58-3.84)
AFC	11.5±6.9	11.4±6.9

平均 ± 標準偏差, 中央値(四分位範囲)、又は%

ゴナドトロピンの投与

	レコベル (n=170)	フォリトロピンベータ (n=177)	P値
刺激期間(日)	8.9±1.9	8.8±1.7	0.694 ^a
総投与量(μg)*	83.5±28.9	149.9±51.4	<0.001 ^a
投与量を調整した患者	0.0%	46.3%	<0.001 ^b

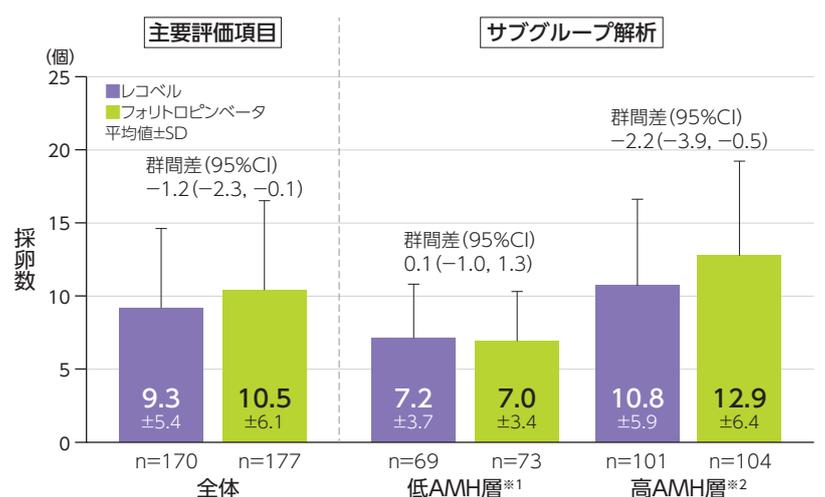
フォリトロピンベータ(質量表記): 10mcg≒100IU
a: 年齢で調整したVan Elteren検定(名目上のP値), b: χ^2 検定(名目上のP値)

国内第Ⅲ相試験 (STORK)^{7,8)}: 有効性

採卵数 (FAS) [主要評価項目、サブグループ解析を含む]

主要評価項目における平均採卵数は、レコベル群で9.3個、フォリトロピンベータ群で10.5個で、本試験の非劣性マージンの-3.0個を上回ったことで、非劣性が検証されました。
またサブグループ解析における両群間の差は、低AMH群で0.1個、高AMH群で-2.2個でした。

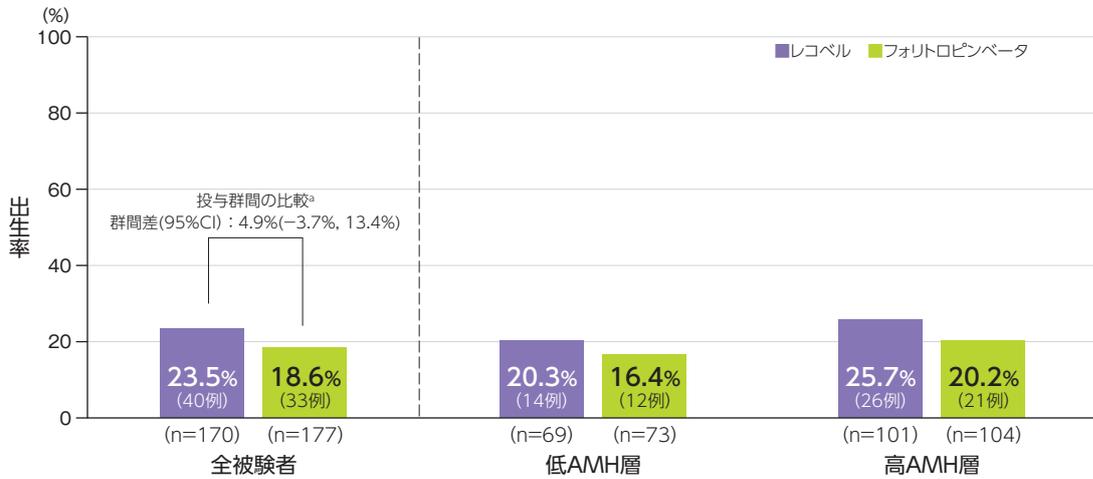
*1: AMHが5.0~14.9pmol/L
*2: AMHが15.0~44.9pmol/L
*: 投与群及びAMH層を固定効果としたANOVA



国内第Ⅲ相試験 (STORK)^{7,8)}：有効性

● 出生率 (FAS) 【妊娠追跡調査項目、サブグループ解析含む】

全被験者における出生率は、レコベル群で23.5%、フォリトロピンベータ群で18.6%でした。



a：投与群間の比較は、AMH層で調整されており、各AMH層内で得られたリスク差を関連付けるMantel-Haenszel法及び各AMH層の正規近似を用いた。

国内第Ⅲ相試験 (STORK)^{7,8)}：安全性

副作用発現率は全体でレコベル群で18.8%、フォリトロピンベータ群で25.4%でした。

2%以上の頻度で確認された主な副作用として、レコベル群では卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) が10.6%、早期OHSSが10.0%、卵巢腫大が2.9%、骨盤液貯留が2.4%、フォリトロピンベータ群ではOHSSが19.2%、早期OHSSが18.6%、卵巢腫大が2.3%に認められました。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、フォリトロピンベータ群で2例 (いずれもOHSS) に認められました。中止に至った有害事象は、レコベル群では13例 (OHSS8例、プロゲステロン増加3例、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染各1例)、フォリトロピンベータ群では18例 (OHSS14例、卵巢腫大2例、プロゲステロン増加、卵管水腫各1例) に認められました。

	レコベル (n=170)		フォリトロピンベータ (n=177)	
	例数	%	例数	%
副作用発現割合 (全体)	32	18.8%	45	25.4%
主な副作用 (2%以上)				
卵巢過剰刺激症候群	18	10.6%	34	19.2%
早期卵巢過剰刺激症候群*	17	10.0%	33	18.6%
卵巢腫大	5	2.9%	4	2.3%
骨盤液貯留	4	2.4%	3	1.7%
死亡	0	0%	0	0%
重篤な有害事象	0	0%	2	1.1%
中止に至った有害事象	13	7.6%	18	10.2%

*早期卵巢過剰刺激症候群：卵胞成熟誘起 (トリガー) 後9日以内に確認された卵巢過剰刺激症候群

レコベル®皮下注

12μg/36μg/72μgペン

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

承認番号	30300AMX00261	30300AMX00262	30300AMX00263
薬価基準収載年月	2022年4月		
販売開始年月	2021年10月		

貯法：凍結を避け2～8℃で保存
有効期間：3年

***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。[8.2.8.3.9.1.6、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 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]
 - *2.8 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。][9.1.6、11.1.1 参照]

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。*8.4 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。*8.4.1 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てい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。*8.4.2 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。*8.4.3 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。*8.4.4 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。*8.5 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。*8.6 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。

***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 乳癌悪化素因が強い患者、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。*9.1.6 本人及び家族の既往歴等のある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.、2.8.8.2.8.3.10.2.11.1.1 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胞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、吸収胎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。[2.7 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。

***10. 相互作用**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞の最終成熟に使用する薬剤 ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2.8.3.9.1.6、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により、血管透過性が亢進される。

***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%)

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、卵巣萎縮、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.、2.8.8.2.8.3.9.1.6、10.2 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 本剤の注射は、JIS T 3226-2Iに適合するA型注射針を使用すること。使用するペン型注入器付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。[20.2 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と比べわずかに高いとの報告がある。

20. 取扱い上の注意

- 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	フェリング・ファーマ株式会社 ぐすり相談室 〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号 フリーダイヤル:0120-093-168
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	
レコベル®皮下注72μgペン 1本/箱	

本DIは2023年11月改訂(第5版)の電子添文の記載に基づき作成
**2023年11月改訂 **2023年3月改訂 JP-REK-2300152

3. 組成・性状

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	
添加剤	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
	L-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注射剤)
性状	無色澄明の液
pH	6.07～7.0
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、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、2.4 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、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量と、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞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を超える場合は6μgを、12μgを超える場合は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 μg	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
		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 ～ 5.54
1日あたりの 投与量 μg	12	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
		μg/kg(体重)									

- 7.2** 超音波検査及び血清エストロゲン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 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。・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ロゲン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、多嚢嚢卵巣症候群、若年、やせ、AMH高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストロゲン高値、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日間は性交を避けるように患者に指導すること。また、卵胞の最終成熟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、長期化する可能性があることに留意すること。[1.、8.3.9.1.6、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.、8.2.9.1.6、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

●詳細は電子化された添付文書(電子添文)等をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。

**26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元(輸入)



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10番4号

(文獻請求先) ぐすり相談室
フリーダイヤル:0120-093-168