

# 遺伝子組換え型FSH製剤の 薬物動態と質量表記 ( $\mu\text{g}$ ) について

## 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巢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巢腫大又は卵巢嚢胞のある患者[卵胞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]

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(FSH)製剤

薬価基準収載

**レコベル<sup>®</sup>** 皮下注  
12 $\mu\text{g}$ /36 $\mu\text{g}$ /72 $\mu\text{g}$ ペン

Rekove<sup>®</sup> ホリトロピン デルタ  
(遺伝子組換え)

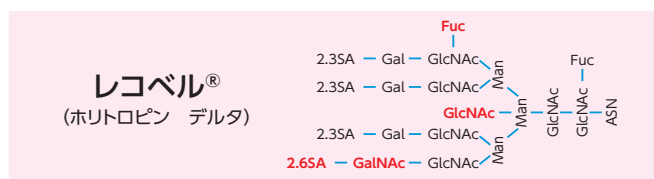
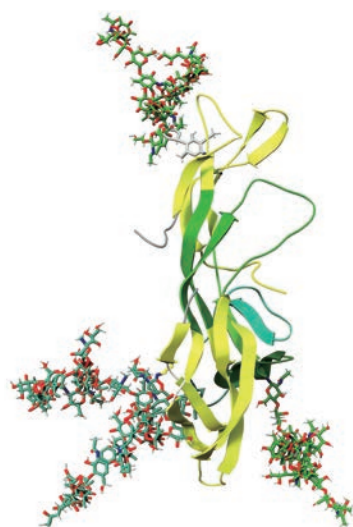
生物由来製品・処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注)注意-医師等の処方箋により使用すること

# レコベル®は世界初のヒト細胞株(ヒト胚性網膜芽細胞)由来

1) Koechling W. et al.: Endocr Connect. 2017;6(5):297-305. 【利益相反】本研究はフェリング・ファーマ株式会社の支援により行われた。  
 2) Bousfield GR. and Harvey DJ.: Endocrinology. 2019;160(6):1515-1535.  
 3) Olsson H. et al.: J Clin Pharmacol. 2014;54(11):1299-1307. 【利益相反】著者のうち3名はフェリング・ファーマ株式会社の社員である。  
 4) 社内資料: 海外第I相試験 (CS02試験, CTD2.7.6.4)  
 5) Arce JC. et al.: Reprod Biomed Online. 2020;41(4):616-622. 【利益相反】本研究はフェリング・ファーマ株式会社の支援により行われた。

## 遺伝子組換えFSH製剤の糖鎖構造<sup>1,2)</sup>

- レコベル(ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え))は、ホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)同様に蛋白質とN-結合型の糖鎖構造を持ちます。
- ヒト由来細胞株(ヒト胚性網膜芽細胞)で製造されたレコベルは、 $\alpha 2.3$ シアル酸のみでなくN-アセチルガラクトサミン(GalNAc)、及び $\alpha 2.6$ シアル酸を有する糖鎖構造を持ちます。
- レコベルはヒトFSHに類似した糖鎖構造を持ちます。



図：FSH糖タンパク質の糖鎖構造の一例

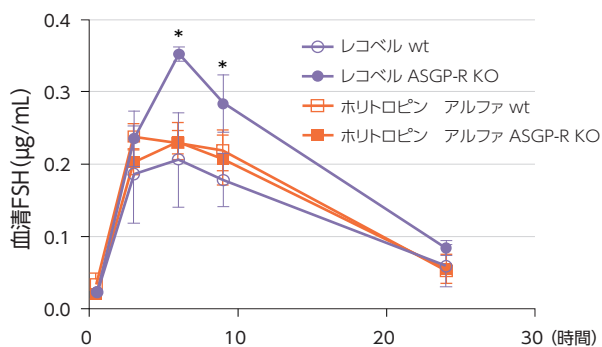
SA-シアル酸 GlcNAc-N-アセチルグルコサミン  
 GalNAc-N-アセチルガラクトサミン  
 Fuc-フコース, Man-マンノース(糖)  
 ASN-アスパラギン酸(中性極性側鎖アミノ酸)

## シアル酸結合様式の違いと肝臓取り込みの関係(マウス)<sup>1,2)</sup>

- ASGP-Rノックアウトマウスにおいて、レコベル群は、ホリトロピン アルファ群に比べてクリアランスが減少し、AUCは40%増加しました。このことから、マウスにおいてレコベルが持つ $\alpha 2.6$ 結合シアル酸により、肝臓のASGP-Rへの取り込みが促進されると考えられました。

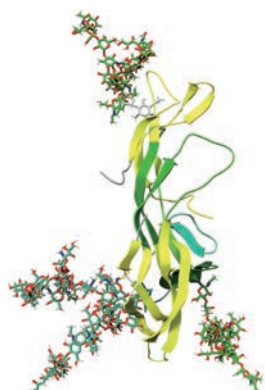
ASGP-R：アシアロ糖タンパク質受容体-循環血流中にて糖鎖末端のシアル酸が外れてガラクトースがむき出しの形状となった糖タンパク質を肝臓へ取り込む受容体

試験方法：レコベル及びホリトロピン アルファ6 $\mu$ g/mLを、ASGP-Rノックアウト(KO)マウス又は野生型(wt)C57Bl/6Jマウスへ0.5mL皮下注射し、投与後0.5、3、6、9、24時間のFSH濃度を測定した。

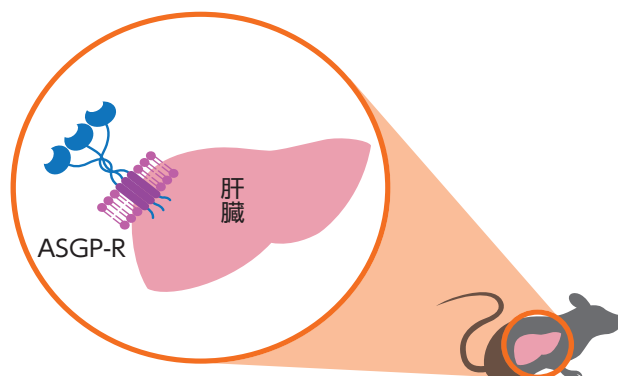


\* : P<0.05, t検定 (vs. ホリトロピン アルファ ASGP-R KO)

図：野生型とASGP-Rノックアウトマウスでのクリアランス



$\alpha 2.6$ 結合シアル酸による  
ASGP-Rへの取り込み促進



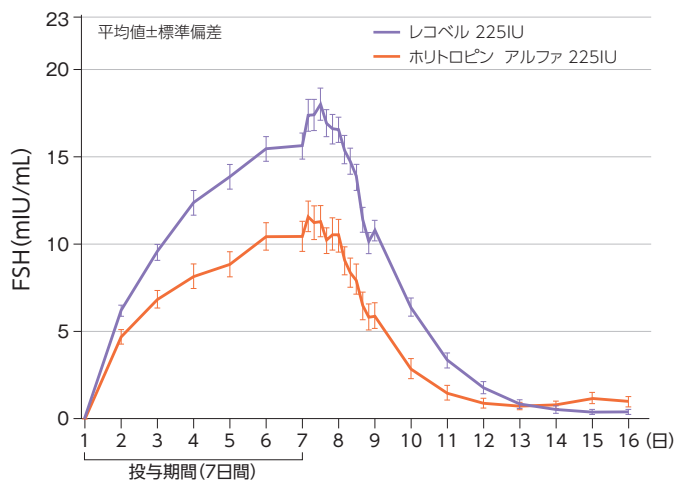
レコベル  
( $\alpha 2.3/\alpha 2.6$  結合シアル酸所有)

Bousfield GR. and Harvey DJ. Follicle-Stimulating Hormone Glycobiology, Endocrinology, 2019, 160, 6, 1515-1535, 10.1210/en.2019-00001. Translated and adapted by permission of Oxford University Press on behalf of the Endocrine Society, OUP and the Endocrine Society are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

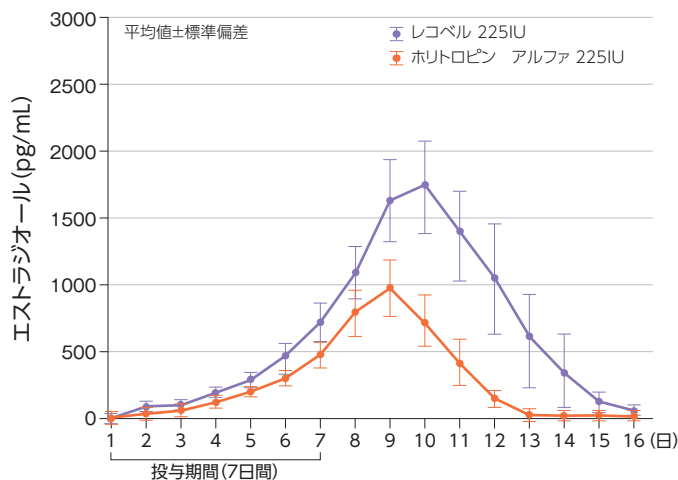
# の遺伝子組換え型(リコンビナント)FSH製剤です。

## 反復投与時の血清FSH濃度及びエストラジオール濃度【外国人データ】<sup>3,4)</sup>

■ レコベル225IU(13.5 $\mu\text{g}^{\text{注}}$ )投与開始6~7日後に血清FSH濃度は定常状態に達しました。



図：反復投与時の血清中FSH濃度(ベースライン補正)



図：反復投与時の血清中エストラジオール濃度

	レコベル (n=24)	ホリトロピン アルファ (n=24)	幾何平均比 (90%CI)	P value <sup>*1</sup>
FSH AUC (mIU $\cdot$ h/mL)	1225 $\pm$ 397	804 $\pm$ 469	1.74 (1.37, 2.21)	< 0.001
FSH C <sub>max</sub> (mIU/mL)	19.2 $\pm$ 4.4	12.4 $\pm$ 4.5	1.60 (1.38, 1.86)	< 0.001
FSHクリアランス (L/h)	0.58 $\pm$ 0.13	0.99 $\pm$ 0.41	0.61 (0.53, 0.71)	< 0.001

\*1：投与群を固定効果として含めたANOVA

	レコベル (n=24)	ホリトロピン アルファ (n=24)	幾何平均比 (90%CI)	P value <sup>*1</sup>
エストラジオール AUC (ng/mL days)	9.55 $\pm$ 11.5	4.17 $\pm$ 4.78	2.26 (1.30, 3.92)	0.017
エストラジオール C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.03 $\pm$ 2.18	1.02 $\pm$ 1.12	2.10 (1.24, 3.57)	0.023

試験方法：21~39歳の外国人健康女性(内因性FSH抑制下)49例を対象に、レコベル225IU(13.5 $\mu\text{g}^{\text{注}}$ )又はホリトロピン アルファ225IUを1日1回7日間反復皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験を実施した。

注)これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位( $\mu\text{g}$ )でないが、本剤の承認用量である質量単位( $\mu\text{g}$ )に換算した用量を参考として併記した。なお、本剤とホリトロピン アルファ(遺伝子組換え)を生物活性単位(IU)として同一量投与した場合にFSHのAUC及びC<sub>max</sub>がそれぞれ異なることから、本剤は「6. 用法及び用量」に従って質量単位( $\mu\text{g}$ )で適切に投与すること。

Abstract : Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a novel recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) preparation (FE 999049), expressed by a human cell line (PER.C6), was compared with an rFSH preparation (follitropin  $\alpha$ ) expressed by a Chinese hamster ovary (CHO) cell line in healthy pituitary-suppressed women. Following single intravenous administration of 225 IU (Steelman-Pohley assay), the clearance was lower, 0.31 versus 0.44 L/h, for FE 999049 than for follitropin  $\alpha$ . Likewise, the apparent clearance after repeated daily subcutaneous administrations was lower, 0.58 versus 0.99 L/h, and AUC and C<sub>max</sub> higher, 1.7- and 1.6-fold. The absolute bioavailability after a single subcutaneous dose of 450 IU was similar for both preparations, 60-65%. After repeated subcutaneous administration the elimination half-life was approximately 30 and 24 hours for FE 999049 and follitropin  $\alpha$ . The ovarian responses by number of follicles and serum concentrations of inhibin B and estradiol, were higher with FE 999049 than with follitropin  $\alpha$ . AUC and C<sub>max</sub> for the two latter being >1.6-fold greater with FE 999049 than with follitropin  $\alpha$ . These results indicate that administration of equal doses of FE 999049, expressed in a human cell line, and follitropin  $\alpha$ , expressed in a CHO cell line, display different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties in humans.

## レコベル<sup>®</sup>の質量表記( $\mu\text{g}$ )<sup>5)</sup>

薬剤の製造に使用した細胞株が、ヒト由来細胞である場合とチャイニーズハムスター由来細胞である場合でヒト投与時の薬物動態が異なることが明らかとなりました<sup>\*2</sup>。このため、臨床下の適正使用を目的に、レコベル<sup>®</sup>は質量表記( $\mu\text{g}$ )にて投与量を調整することとしました。

\*2：ゴナドトロピン製剤投与後のラット卵巣重量に基づくSteelman-Pohleyバイオアッセイにより、生物活性をIUで規定した。

### 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6 $\mu\text{g}$ を下回る場合は6 $\mu\text{g}$ を、12 $\mu\text{g}$ を上回る場合は12 $\mu\text{g}$ 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	$\geq 40$
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
	$\mu\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{kg}$ (体重)									

