

2021年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
872413

貯 法：凍結を避け2～8℃
で保存
有効期間：3年

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 デルタ（遺伝子組換え）

生物由来製品
処方箋医薬品^{注)}

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

REKOVELLE[®] PEN for S.C. Injection 12μg/36μg/72μg

	12μg	36μg	72μg
承認番号	30300AMX00261	30300AMX00262	30300AMX00263
販売開始		-	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

1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、2.4参照]

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 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。

$$\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}$$

(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 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。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、妊娠した場合は、より重度になる。[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、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・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起こしやすいこと、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¹⁾。

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 乳癌家族要因が強い患者、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。[2.7参照]

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。

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。重度の卵巣過剰刺激症候群(0%)では、卵巣茎捻転、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、陰出血、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型注射針を使用すること。使用するペン型注入器付き注射剤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^{2),3)}。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^{4),5)}。
- 15.1.2 生殖補助医療後の先天異常の発生率は自然受胎後に比べわずかに高いとの報告がある^{6),7),8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

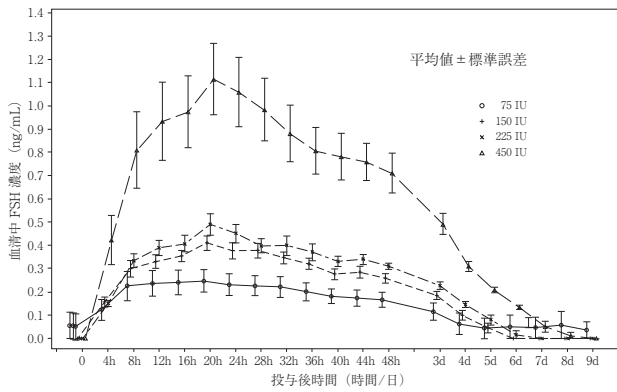
日本人健康成人女性(内因性FSH抑制下)を対象に本剤75、150、225及び450IU(4.5、9.0、13.5及び27.0µg^β)を単回皮下投与した際の薬物動態パラメータ及び血清中FSH濃度推移は以下のとおりであった。

日本人女性において本剤75~450IU(4.5~27.0µg^β)の範囲におけるFSH曝露量は投与量に比例して増加した⁹⁾。

薬物動態パラメータ(単回皮下投与)

薬物動態パラメータ	75IU (4.5µg) N=6	150IU (9.0µg) N=6	225IU (13.5µg) N=5	450IU (27.0µg) N=6
AUC (ng・h/mL) ^a	14±6	30±6	36±6	82±18
C _{max} (ng/mL) ^a	0.2±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1	1.1±0.4
t _{max} (h) ^b	18 (8-20)	20 (12-24)	20 (20-32)	20 (20-24)
t _{1/2} (h) ^a	37.5±12.9	36.8±4.8	40.3±2.2	42.9±11.3

a: 平均値±標準偏差、b: 中央値(最小値、最大値)、N(例数)



外国人健康成人女性（内因性FSH抑制下）を対象に本剤225IU（13.5 $\mu\text{g}^{\text{⑫}}$ ）又はホルイトロピン アルファ（遺伝子組換え）225IUを1日1回7日間反復皮下投与したとき、投与開始6～7日後に血清FSH濃度は定常状態に達した。また、投与7日後におけるFSHのAUC及び C_{max} のホルイトロピン アルファ（遺伝子組換え）に対する本剤の比は、それぞれ1.74 [90%CI (1.37, 2.21)] 及び1.60 [90%CI (1.38, 1.86)] であった¹⁰⁾。

16.2 吸収

健康成人女性に本剤225IU（13.5 $\mu\text{g}^{\text{⑫}}$ ）を皮下投与した際の静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは約64%であった（外国人データ）¹¹⁾。

16.3 分布

健康成人女性に本剤225IU（13.5 $\mu\text{g}^{\text{⑫}}$ ）を静脈内投与した際の分布容積は8.7Lであった（外国人データ）¹¹⁾。

16.5 排泄

健康成人女性に本剤225IU（13.5 $\mu\text{g}^{\text{⑫}}$ ）を静脈内投与した際の全身クリアランスは0.3L/hであり、尿中の未変化体排泄率は投与量の9.4%であった（外国人データ）¹¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験の血清FSH濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、投与前のeGFR値は血清FSH濃度に大きな影響を及ぼさなかった¹²⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

調節卵巣刺激を受ける日本人女性を対象とした第Ⅲ相試験の血清FSH濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、投与前の肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン）は、血清FSH濃度に大きな影響を及ぼさなかった¹²⁾。

注) これらの試験に用いた製剤の規格は質量単位（ μg ）でないが、本剤の承認用量である質量単位（ μg ）に換算した用量を参考情報として併記した。なお、本剤とホルイトロピン 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_{max} 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（ μg ）で適切に投与すること。[16.1参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

生殖補助医療を受ける20～40歳の日本人女性を対象に、ゴナドトロピン放出ホルモンアンタゴニスト法（GnRHアンタゴニスト法）による調節卵巣刺激を用いた、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）対照、無作為化、評価者盲検、並行群間比較試験を実施した。本剤投与群の被験者（170例、平均34.2歳）は、血清AMH値及び体重に基づき6～12 μg の範囲で決定用量（刺激期間を通じて固定）が投与された。フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）投与群の被験者（177例、平均34.0歳）は、開始用量を150IUとし（最初の5日間は固定）、その後は各被験者の反応に基づき75～375IUの範囲で調節（調節幅は75IU）した用量が投与された。卵巣成熟の誘起の基準に達した時点で、尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）5000IUを投与し、卵巣成熟の誘起を行い採卵した。その結果、主要評価項目である採卵数において、本剤のフォリトロピンベータ（遺伝子組換え）に対する非劣性が検証された（非劣性マージン -3.0）。また採卵後、体外受精（IVF）あるいは卵細胞質内精子注入法（ICSI）により受精させ、胚盤胞を1つ移植し、臨床妊娠率^⑬を評価した結果、本剤投与群は25.3%（43/170例）、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）投与群は23.7%（42/177例）であった。卵巣過剰刺激症候群の有害事象の発現率は、本剤投与群は11.2%（19/170例）、フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）投与群は19.8%（35/177例）であった。本剤投与群の副作用発現率は18.8%（32/170例）であり、主な副作用は卵巣過剰刺激症候群10.6%（18/170例）、卵巣腫大2.9%（5/170例）及び骨盤液貯留2.4%（4/170例）であった¹³⁾。

	本剤 (N=170)	フォリトロピン ベータ (N=177)	差 [95%信頼区間]
採卵数	9.3 \pm 5.4	10.5 \pm 6.1	-1.2 [-2.3; -0.1]

平均値 \pm 標準偏差

注1) 治療薬を投与した被験者における胚移植後5～6週に少なくとも1つの胎嚢を認めた被験者の割合

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

FSHは、顆粒膜細胞に発現するFSH受容体に結合してエストロゲンの合成を促進し、卵胞の発育及び卵母細胞の成熟に寄与する¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ホルイトロピン デルタ（遺伝子組換え）

Follitropin delta (Genetical recombination)

本 質：ホルイトロピン デルタは、遺伝子組換えヒト卵巣刺激ホルモンであり、 β -ガラクトシド α -2,3-シアル酸転移酵素4の遺伝子が導入されたヒト胚性網膜芽細胞により産生される。ホルイトロピン デルタは、92個のアミノ酸残基からなる α サブユニット及び111個のアミノ酸残基からなる β サブユニットから構成される糖タンパク質（C₉₇₅H₁₄₉₃N₂₆₇O₃₀₅S₂₆；分子量：約34,000）である。

性 状：無色澄明又は僅かに混濁した液である。

20. 取扱い上の注意

20.1 ベ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12 μg ペン〉

1本/箱

〈レコベル[®]皮下注36 μg ペン〉

1本/箱

〈レコベル[®]皮下注72 μg ペン〉

1本/箱

23. 主要文献

- 1) 石原理. 日本産科婦人科学会雑誌. 2019; 71 (11), 2509-73.
- 2) Parazzini F, et al. Gynecol Oncol. 1998; 68: 226-8.
- 3) Burkman RT, et al. Fertil Steril. 2003; 79: 844-51.
- 4) Jensen A, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 1400-7.
- 5) Rupinder KR, et al. The Medical Journal of Malaysia. 2006; 61: 132-7.
- 6) Hansen M, et al. N Engl J Med. 2002; 346: 725-30.
- 7) Bonduelle M, et al. Hum Reprod. 2002; 17: 671-94.
- 8) Peschka B, et al. Hum Reprod. 1999; 14: 2257-63.
- 9) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（CTD 2.7.6.2）
- 10) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（CTD 2.7.6.4）
- 11) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（CTD 2.7.6.1）
- 12) 社内資料：日本人母集団薬物動態解析（CTD 2.7.2.2）
- 13) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（CTD 2.7.6.7）
- 14) Levin ER, et al. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics; 2018. 803-31.

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 くすり相談室

〒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）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

FERRING フェリング・ファーマ株式会社
PHARMACEUTICALS 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号