

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  
に係る医薬品リスク管理計画書

フェリング・ファーマ株式会社

レコベル<sup>®</sup>皮下注 12 $\mu$ g ペン／レコベル<sup>®</sup>皮下注 36 $\mu$ g ペン／レコベル<sup>®</sup>皮下注 72 $\mu$ g ペン  
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レコベル <sup>®</sup> 皮下注 12 $\mu$ g ペン レコベル <sup>®</sup> 皮下注 36 $\mu$ g ペン レコベル <sup>®</sup> 皮下注 72 $\mu$ g ペン	有効成分	ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)
製造販売業者	フェリング・ファーマ株式会社	薬効分類	872413
提出年月日	令和5年12月7日		

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 及び その合併症</a>	<a href="#">過敏症</a>	<a href="#">なし</a>
1.2. 有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">一般使用成績調査</a>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材の作成と提供</a>
<a href="#">患者向け資材の作成と提供</a>

各項目の内容は、RMPの本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：フェリング・ファーマ株式会社

品目の概要																																							
承認年月日	令和3年3月23日	薬効分類	872413																																				
再審査期間	8年	承認番号	① 30300AMX00261000 ② 30300AMX00262000 ③ 30300AMX00263000																																				
国際誕生日	2016年12月12日																																						
販売名	① レコベル®皮下注 12μg ペン ② レコベル®皮下注 36μg ペン ③ レコベル®皮下注 72μg ペン																																						
有効成分	ホリトロピン デルタ (遺伝子組換え)																																						
含量及び剤型	① 1剤中にホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) 12 μg をシリンジに充填したペン型注入器付き注射剤 ② 1剤中にホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) 36 μg をシリンジに充填したペン型注入器付き注射剤 ③ 1剤中にホリトロピン デルタ (遺伝子組換え) 72 μg をシリンジに充填したペン型注入器付き注射剤																																						
用法及び用量	<p>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 μg を下回る場合は6 μg を、12 μg を上回る場合は12 μg を、1日あたりの投与量とする。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血清 AMH 値 (pmol/L)</th> <th>&lt;15</th> <th>15~16</th> <th>17</th> <th>18</th> <th>19~20</th> <th>21~22</th> <th>23~24</th> <th>25~27</th> <th>28~32</th> <th>33~39</th> <th>≥40</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1日あたりの投与量</td> <td>12</td> <td>0.19</td> <td>0.18</td> <td>0.17</td> <td>0.16</td> <td>0.15</td> <td>0.14</td> <td>0.13</td> <td>0.12</td> <td>0.11</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td></td> <td>μg</td> <td colspan="10">μg/kg (体重)</td> </tr> </tbody> </table>			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)									
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)																																					
効能又は効果	生殖補助医療における調節卵巣刺激																																						
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。																																						
備考																																							

変更の履歴

前回提出日

令和5年3月15日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」「追加の医薬品安全性監視活動」の一般使用成績調査の実施状況を「実施中」に変更
2. 医療従事者向け資材中の住所等の変更（軽微変更）

変更理由：

1. 一般使用成績調査を開始したため
2. 弊社所在地変更のため

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
卵巣過剰刺激症候群（OHSS）及びその合併症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>卵巣過剰刺激症候群（以下、OHSS）は、卵巣の嚢胞性肥大とそれに伴う血管内からの外部への急激な体液移動により、腹水、胸水、心嚢液、さらには全身性浮腫を引き起こす可能性がある疾患であり、動脈および静脈の血栓性事象は OHSS に関連する最も深刻な合併症であり、生命を脅かす可能性がある。重症例では血栓症や肺水腫などにより死亡例が見られる。体液移動は血管透過性の増加によって引き起こされるが、透過性増加の主な要因は、hCG 製剤注射後に卵巣から分泌される血管内皮成長因子（VEGF）であり、OHSS は調節卵巣刺激後に投与する hCG 製剤投与後に起こりやすいことが知られている。</p> <p>OHSS は 24 時間から数日以内に急速に進行し、重大な事象になる可能性があり、ホルモン治療が中止された後に最も頻繁に起こり、妊娠成立によるホルモン変化の結果として、遅発性の OHSS が起こることもある。</p> <p>本剤は調節卵巣刺激剤であり、他の調整卵巣刺激剤と同様に OHSS を発生する薬剤である。本剤は、患者の体重及び血清 AMH 値に基づいて患者ごとに用法用量を設定し、個々に調節された卵巣刺激を行うことができるが、調節卵巣刺激は一般的に多発卵胞発育を起こさせることから、本剤投与患者も他の調節卵巣刺激剤使用患者と同様に OHSS を発生しやすい状況にある。</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相臨床試験における OHSS の発現割合は 10.6%（18/170 例）であり、いずれも非重篤であった。</p> <p>また、主要な海外臨床試験（ESTHER-1 及び ESTHER-2）を統合した成績（N=1012 周期）においては、OHSS の発現割合は 2.8%（28/1012 周期）であった。そのうち入院に至る OHSS は 2 例において認められているが、いずれも回復している。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査にて日常診療における使用実態下での発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに本リスクを記載し、注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材の作成と提供
  2. 患者向医薬品ガイド以外の患者向け資材の作成、提供

**【選択理由】**

医療従事者及び患者に情報提供を確実にを行い、適正使用に関する理解を促すため選択した。

重要な潜在的リスク

過敏症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤はヒト遺伝子組換えによるタンパク製剤であり、免疫原性が認められ免疫誘導が起こる可能性がある。

国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤の免疫原性に関わる有害事象である過敏症の発現割合は1.2% (2/170例) であり、末梢性浮腫1例とそう痒症1例でいずれも非重篤であった。

主要な海外臨床試験 (ESTHER-1 及び ESTHER-2) を統合した成績 (N=1012 周期) においては、過敏症については発疹と悪寒の報告があり、これらは全て非重篤であり、転帰はいずれも回復している。

本剤による免疫原性を評価するため、海外第Ⅰ相試験の全ての健常人、並びに、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験に含まれる体外受精 (IVF) 又は卵細胞質内精子注入法 (ICSI) による治療を受けた患者において抗 FSH 抗体を測定した。国内第Ⅱ相試験においては、本剤投与により発現した抗 FSH 抗体の発現割合は 0.85% (1/117 例) であり、中和能力のある本剤投与により発現した抗 FSH 抗体は認められなかった。海外臨床試験 ESTHER-1 では、投与により発現した抗 FSH 抗体の発現割合は 1.05% (7/665 例) であった。全ての症例において抗体価は定量限界未満であり、中和能力は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 において、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 で継続妊娠に至らなかった女性を対象に本剤による再治療が行われたが、抗 FSH 抗体の発現割合は、2 回目調節卵巣刺激周期で 0.8% (2/252 例)、3 回目調節卵巣刺激周期で 1.1% (1/95 例) であり、繰り返し投与による抗体価の上昇を認めなかった。

本剤の臨床試験においては免疫原性に関わる有害事象は少数例にしか認めず、抗 FSH 抗体を認めた患者は極めて限定的であったが、本剤投与による予測できない過敏症及び抗 FSH 抗体の産生が起こる可能性、また、抗体産生による予測できない卵巣発育不全が生じる可能性があることから、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の安全性監視活動として過敏症の発現状況などについて国内外での知見の収集に努め、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」の項及び患者向医薬品ガイドに本リスクを記載し、注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報提供を確実にを行い、適正使用に関する理解を促すため選択した。

重要な不足情報

該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告などの収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行
追加 of 医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査

**【安全性検討事項】**

OHSS 及びその合併症

**【目的】**

体外受精（IVF）又は卵細胞質内精子注入法（ICSI）などの生殖補助医療（ART）を受ける女性を対象とした複数卵胞発育を目的とした本剤による調節卵巣刺激を対象に、OHSS及びその合併症の発現状況を把握し、発現割合が国内臨床試験と比べ同程度であるかを確認し、本剤のリスク最小化活動に対する適切性の評価及び新たなリスク最小化計画の策定要否について検討する。特異的な背景因子の有無についても調査検討する。

**【実施計画】**

調査期間：2022年8月1日～2025年4月末（2年9ヵ月）

登録期間：2022年8月1日～2024年7月末（2年）

観察期間：本剤投与開始から、胚移植が行われなかった場合は採卵後1週まで、胚移植が行われた場合は胚移植後6週までとする。

目標症例数：500例

実施方法：中央登録方式

**【実施計画の根拠】**

• 観察期間：

国内第Ⅲ相臨床試験において発現したOHSSの多くは採卵後1週間以内に認められたこと、及び当該試験における観察期間（胚移植が行われなかった場合は採卵まで、胚移植が行われた場合は胚移植から5～6週間後に経膈超音波検査により臨床妊娠及び胎児心拍陽性を確認するまで）を踏まえ、「本剤投与開始から、胚移植が行われなかった場合は採卵後1週まで、胚移植が行われた場合は胚移植後6週まで」とする。

• 目標症例数：

「OHSS」について、国内第Ⅲ相臨床試験では170例中18例（10.6%）認められた。使用実態下での調査において「OHSS」の発現割合が国内第Ⅲ相臨床試験と同程度と仮定した場合に、「OHSS」の発現割合の95%信頼区間を±3%の精度で推定するために必要な症例数は439例と算出された。本調査における中止・脱落率を10%と想定し、500例を目標症例数とすることで、十分な推定精度を有していると考えられる。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時：安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。

最終報告書作成時：終了時に包括的な検討を行うため。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期（安全性定期報告時、最終報告書作成時）にベネフィット・リスク評価を行い、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

• 安全性検討事項に対するリスク最小化活動の適切性及び変更の要否を検討する。

リスク最小化活動に対する検討結果に基づき、新たなリスク最小化計画の策定要否を検討する。

引用文献

1) 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020 編集・監修 日本産婦人科学会／日本産婦人科医会. 杏林社. 2020; 156-158

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> OHSS 及びその合併症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の適応となる患者に、本剤使用中の安全確保のために注意すべき事項、注意すべき副作用などの情報提供を行い、適正使用に関する理解と安全対策の確実な実施を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b> 安全性定期報告時に「OHSS 及びその合併症」の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成などを検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

患者向け資材の作成と提供

**【安全性検討事項】**

OHSS 及びその合併症

**【目的】**

本剤の適応となる患者に、本剤使用中の安全確保のために注意すべき事項、注意すべき副作用などの情報を説明していただき適正使用に関する理解を促すため。

**【具体的な方法】**

- 納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、患者への説明用に情報の活用を依頼する。
- 企業ホームページに掲載する。

**【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】**

安全性定期報告時に「OHSS 及びその合併症」の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成などを検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み（2022 年5月提出）
一般使用成績調査	500 症例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	<u>実施中</u>	安全性定期報告時 最終報告書作成時 (2026年2月)

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし
------

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間	終了
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中