

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、電子化された添付文書(電子添文)及び本資材を熟読の上、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、電子添文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。
- 患者が多嚢胞性卵巣症候群、若年、やせ、血清抗ミュラー管ホルモン高値、OHSSの既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等、OHSSのリスク因子を有する場合は、本剤の投与について慎重に対応してください。
- 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>

- 本剤投与中及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤（hCG等）投与前には超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定による卵巣反応を必ずご確認ください。
- 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、本剤の投与中断等をご検討いただくと共に、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可否について慎重にご判断ください。
- OHSSの発現に伴う患者の初期症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛、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.



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

Table with 4 columns: 承認番号, 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

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。]

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。

*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、乳腺腺の患者又は乳房リンパ管に異常がみられた患者 症状が増悪するおそれがある。

*10.2 併用注意(併用に注意すること)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子

*10. 相互作用

*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、卵巣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。

11.2 その他の副作用

Table with 4 columns: 副作用, 2%以上, 2%未満, 頻度不明

3. 組成・性状

Table with 4 columns: シリンジ中, 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

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

Table with 2 columns: 剤形, 性状, pH, 浸透圧比

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。

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。

Table with 2 columns: 血清AMH値, 1日あたりの投与量

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) 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巣の発育が確認されるまで本剤の投与を継続する。

*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。*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.、8.2.8.3.9.1.6、10.2.11.1.1 参照]

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 本剤の注射は、JIS T 3226-2に適合するA型注射針を使用すること。

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生が報告されている。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と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

Table with 2 columns: 包装, 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

●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

(文献請求先) <すり相談室> フリーダイヤル: 0120-093-168