レコベル皮下注 12 μg ペン、同皮下注 36 μg ペン、同皮下注 72 μg ペン に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に対する責任はフェリング・ファーマ株式会社にあり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

フェリング・ファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1 起原 4
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 開発の根拠 4
1.5.2.1.1 不妊症 4
1.5.2.1.2 不妊症に対する治療 4
1.5.2.1.3 卵巣過剰刺激症候群 5
1.5.2.1.4 卵巣反応の予測因子 5
1.5.2.1.5 本剤の開発意義・目的 6
1.5.2.2 非臨床試験及び臨床試験の実施の経緯 6
1.5.2.2.1 非臨床開発の経緯 6
1.5.2.2.2 臨床開発の経緯 7
1.5.2.3 開発の概略 10
1.5.2.3.1 品質の概要 10
1.5.2.3.2 非臨床試験の概要 10
1.5.2.3.3 臨床試験の概要 12
1.5.3 治験相談の経緯 15
1.5.4 本剤の特徴及び有用性 15
1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量 16
1.5.6 参考文献 17

図の目次

図 1.5-1 開発の経緯図 9

略語

略語	英語表記	日本語表記
AFC	antral follicle count	胞状卵胞数
AMH	anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
ART	assisted reproductive technologies	生殖補助医療
AUC	area under the concentration-time curve from the last dose to infinity	薬剤投与から無限大時間までの濃度時間曲線下面積
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration observed	最高濃度
COS	controlled ovarian stimulation	調節卵巣刺激
ESTHER	Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World	ヨーロッパ及びその他の地域における rFSH を用いたエビデンスに基づく調節卵巣刺激試験
ET	embryo transfer	胚移植
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入
IVF	in vitro fertilisation	体外受精
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome	卵巣過剰刺激症候群
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差

1.5.1　起原又は発見の経緯

1.5.1.1　起原

ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、フェリング社が開発した遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（rFSH）である。卵胞刺激ホルモン（FSH）は、α鎖とβ鎖の2つのポリペプチド鎖が非共有結合したヘテロ二量体糖タンパク質であり、脳下垂体前葉で産生され、男女の生殖機能にとって重要なホルモンである。FSHは、女性では卵胞の発育と成熟を促し、男性では精子形成を促進する。rFSH製剤は、1990年代中盤に導入されて以降、不妊症の治療に広く用いられ、既存のrFSH製剤はチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞株由来であった。FE 999049（以下、本剤）は、ヒト由来宿主細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞）で発現させた新規のrFSH製剤であり、本薬を含む薬液を充てんしたシリンジをインジェクター内に装着してインジェクションペンとした注射剤のコンビネーション製品である。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　開発の根拠

1.5.2.1.1　不妊症

世界保健機関では、不妊症を生殖器系疾患として分類しており、ある一定の期間（1年間が一般的）避妊することなく性交渉を行っているにも関わらず、妊娠の成立を見ない場合を不妊症と定義している。女性の不妊症は、一般的に閉経前の女性における5番目に重大な障害と位置付けられている(1) (2)。国内において、不妊の検査や治療を受けたことがある夫婦は、全体で18.2%、子供のいない夫婦では28.2%とされている(3)。

1.5.2.1.2　不妊症に対する治療

不妊症の治療には、薬物療法、外科的手術、人工受精や体外受精（IVF）、あるいはこれらが併用される。タイミング法や人工授精などの一般的な不妊治療により妊娠しない場合、体外受精・胚移植（IVF-ET）、卵細胞質内精子注入法・胚移植（ICSI-ET）、凍結・融解胚移植などの生殖補助医療（ART）が不妊治療の選択肢となる。

IVFの適応について、日本産婦人科学会のガイドラインでは、「本法はこれ以外の治療によって妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの、および本法を実施することが、被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする」と規定しており(4)、2017年の日本産婦人科学会の統計によると、ARTの実施医療機関として607の医療機関が登録されており、1年あたりの出生数は56617例であった。少産、少子化が進行する中、約16.7人に1人はARTによる出生児となる計算である(5)。

現在、国内で「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を適応として承認されているゴナドトロピン製剤は、CHO細胞株由来のrFSH製剤であるゴナールエフ〔ホリトロピン　アルファ（遺伝子組換え）〕のみである。ゴナールエフは、2019年2月に当該適応で承認された。以前は、フォリスチム〔フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）〕が当該適応において日本で承認されていた唯一のゴナド

トロピン製剤であったが、2018 年 3 月に販売中止（経過措置期間：2018 年 4 月 1 日～2019 年 3 月 31 日）されている。

ゴナドトロピン製剤投与時の臨床的に最も重要な合併症は、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）であり、国内で実施された臨床試験では、IVF/ICSI を受ける日本人の患者での発現割合は、20%以上と報告されている(6) (7)。ゴナドトロピン製剤の添付文書では、卵巣過剰刺激症候群を警告としており、超音波検査及び血清エストラジオール濃度測定により卵巣過剰刺激症候群の徴候がないことを確認し、用量調整時に注意を払うことが推奨されている。また、一方で、投与開始後のゴナドトロピンの用量調整は、卵巣反応や卵巣過剰刺激症候群のリスクを大きく変えるものではないと考えられる。

国内におけるゴナールエフの開始用量については、添付文書によると、通常 150 又は 225 IU/日を 1 日 1 回皮下投与するが、刺激に対する反応は患者によっても異なるため、年齢やベースラインの FSH 濃度等を考慮し開始用量を選択することが推奨されている。しかしながら、患者背景に基づく開始用量の選択法を示す具体的な臨床的指針は提供されておらず、更に開始用量の選択において考慮することが推奨されている年齢及びベースラインの FSH 濃度は、いずれもゴナドトロピンに対する卵巣反応の予測因子として最良とは言えない。また、ゴナールエフは、刺激期間中に患者の反応に基づき、450 IU/日を超えない範囲で用量調整が必要とされている。しかし、投与開始後に増量をしても採卵数の増加に至らないと考えられ、FSH 製剤を用いた不妊治療において開始用量の選択は重要である。

1.5.2.1.3　卵巣過剰刺激症候群

卵巣過剰刺激症候群は、医原性合併症として調節卵巣刺激（COS）の主要なリスクであり、多数の発育卵胞による卵巣腫大を特徴とし、更に重要な点として毛細血管透過性亢進により、血管内腔からサードスペースへの急激な体液移動をもたらす。その結果、血液量減少、血液濃縮、腹水並びに胸水の貯留をもたらし、腹部膨満、悪心又は嘔吐、下痢、並びに呼吸窮迫などの症状を呈する。重症の場合、急性腎不全や血栓症といった重篤な合併症をもたらすリスクを伴う。さらに、卵巣腫大により子宮付属器捻転（卵巣茎捻転）が生じる可能性もある。

国内で実施された IVF/ICSI を受ける女性を対象とした過去の臨床試験における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 20.4%と報告されている(6)。本剤の国内第Ⅱ相試験 000124(7)でフォリスチム 150 IU（添付文書(8)で示されている承認用量の最低開始用量）を投与された被験者における卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 22.0%、中等度／重度の早期発症型卵巣過剰刺激症候群の発現割合は 19.5%であった。

ゴナドトロピン製剤の添付文書では、卵巣過剰刺激症候群を警告としており、超音波検査及び血清エストラジオール濃度測定により卵巣過剰刺激症候群の徴候がないことを確認し、用量調整時に注意を払うことが推奨されている。しかしながら、投与開始後に減量をしても、卵巣反応過剰及び卵巣過剰刺激症候群の発現リスクを大きく変えるようなものではないと考える。

1.5.2.1.4　卵巣反応の予測因子

年齢、ベースラインの血清中 FSH 濃度、胞状卵胞数（AFC）、血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値などの患者特性は、卵巣予備能の予測値となり得ることが知られているが(9) (10) (11) (12) (13)、特に血清 AMH 値は、外因性ゴナドトロピンに対する卵巣反応性の予測因子として広く認知されている(9) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20)。本剤の臨床開発プログラムにおいても血清 AMH 値を測定し、血清 AMH 値が本剤に対する卵巣反応の最適な予測因子であることが確認された。

1.5.2.1.5　　本剤の開発意義・目的

調節卵巣刺激を受ける患者に同一用量のゴナドトロピン製剤を投与した場合でも、患者間で卵巣反応に大きな差異が認められることが報告されており(9) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20)、卵巣予備能が低い患者では、ゴナドトロピンの用量が不十分な場合、十分な採卵ができないリスクがある(21)。しかしながら、卵巣予備能が低い患者に対しゴナドトロピン用量を増量しても卵巣反応不良を改善できるとは限らず、また、卵巣予備能の高い患者が標準用量で治療を開始した場合、卵巣反応過剰のリスクが増大し、卵巣過剰刺激症候群に至る可能性がある。したがって、実臨床では、特に安全性面において、リスク因子に基づき患者を特定し管理することが、調節卵巣刺激において重要である(14) (15) (22) (23) (24)。不妊治療におけるゴナドトロピン製剤の個別化用量の必要性は、臨床現場では既に認識されており(14) (15) (22) (23) (24) (25)、海外の医療行政〔英国国立医療技術評価機構（NICE）〕(26)も調節卵巣刺激における有効性、安全性及び治療効率（すなわち、ゴナドトロピンの消費量）を高めるために個別化用量を推奨している。一方、FSH の開始用量は患者の状態から主に経験則に基づき調整されているのが現状であり、用量設定のための適切かつ明確な基準は確立されていない。

このような背景から、テイラーメイド治療の概念を取り入れた、各患者の特性を踏まえた最適な個別化用量を選定するアルゴリズムを伴う新規ゴナドトロピン製剤は、患者及び医療現場に新たな臨床的ベネフィットをもたらすものと考え、本剤の開発を行うこととした。

1.5.2.2　　非臨床試験及び臨床試験の実施の経緯

1.5.2.2.1　　非臨床開発の経緯

本薬は、ヒト由来の細胞株（ヒト胚性網膜芽細胞）で発現させた rFSH であり、予定投与経路は皮下である。本申請の非臨床試験は本薬の臨床開発及び製造販売承認をサポートすることを目的に設定した。本剤の刺激期間（最大 20 日間）の投与量は患者間で異なるが、1 日最大 12 μg である。

FSH の薬理作用は一般によく知られており、かつ、文献でも報告されていることから、効力を裏付ける試験については少数の非臨床試験のみを実施した。これらの試験では同族受容体への本薬の親和性、本薬のヒト受容体活性化能、及びヒト顆粒膜細胞（GC）上の FSH 受容体の機能的活性化について検討した。

安全性薬理試験として、ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子（hERG）試験、ラット Irwin 試験、ラット呼吸試験、及びカニクイザル心血管試験を実施した。FSH は ART で数十年間使用され、十分報告されているため薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

薬物動態（PK）は、主に毒性試験内でトキシコキネティクス（TK）として評価した。追加試験として、ラットでの静脈内 PK 試験を実施した。その他の生体内変化を調べる試験は、内因性で精製された組換え FSH には必要ないと判断し、組織分布、代謝、排泄、及びタンパク結合試験は実施しなかった。ヒト胚性網膜芽細胞で発現した FE 999049 と CHO 細胞で発現した組換え FSH であるゴナールエフの臨床試験での体内動態の違いを明らかにするため、2 つの比較試験をその他の薬物動態試験として実施した。

マウス及びラット単回投与毒性試験は、静脈内及び皮下投与により実施した。ヒトと同じくカニクイザルでも月経周期が見られることから、非げっ歯類の反復投与毒性評価動物種としてカニクイザル

を選択した。ラット及びカニクイザル 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。これら本試験に先駆けて、ラット投与用量設定試験及びカニクイザル最大耐量（MTD）試験を実施した。また、受胎能及び初期胚発生に関する雌ラットの試験を実施した。これら反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験は予定臨床投与経路である皮下投与で実施した。局所刺激性を評価するためにウサギ亜急性及び亜慢性皮下刺激性試験を実施した。中和抗体産生を調べるため、ラットの追加試験を実施した。

本薬のヒト FSH としての特徴及び効能・効果を考慮し、後述のように（1.5.3 項）機構との対面助言（医薬品[redacted]相談、[redacted]）に基づき、毒性プログラムには 4 週間を越える反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びに新生児を用いた毒性試験は含まれていない。強力な抗体／中和抗体産生が 4 週間反復投与試験での曝露に影響を及ぼしていることから、4 週間を超える反復投与毒性試験の実施は不適切と考えた。本薬と対応するヒトの内因性ホルモンのアミノ酸配列は同一であることから、遺伝毒性及びがん原性試験は不要と判断した。臨床上、妊婦には禁忌及び授乳婦への投与は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になっているため、胚・胎児発生試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びに新生児への投与及び／又は更なる評価は不要と考えられた。その他の毒性試験は、臨床試験を実施する上で不要と考えられた。

本薬は女性適応症に限定して開発してきたが、*in vivo* の安全薬理試験は、雌で見られる可能性のある所見の解釈のために雌雄を用いて実施した。全ての重要な毒性試験は、現行の GLP 基準に従って実施した。

1.5.2.2.2　臨床開発の経緯

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を効能・効果とした本剤の開発は、フェリング社により海外で先行して進められ、2016 年 12 月に欧州委員会から製造販売承認を取得し、その後オーストラリア、ブラジル、カナダ、メキシコ、香港などの国と地域で承認された。2020 年 11 月現在、世界 60 ヵ国以上の国と地域で承認されている。

本剤の臨床開発プログラムは、2009～2010 年にかけて海外第 I 相試験 CS01 及び CS02 において、それぞれ本剤の単回投与及び反復投与における薬物動態を検討した。その後、2010 年 6 月に第 I 試験 CS03 を実施し、日本人と白人の薬物動態の類似性を確認した。海外では第 I 相試験の結果を踏まえ、2011 年 9 月から IVF/ICSI を受ける非日本人女性を対象に海外第Ⅱ相試験 000009 を実施した結果、採卵数を指標として本剤の明確な用量反応性が認められた。この結果に基づき、母集団薬物動態／薬力学解析により、本剤の血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量を設定した。さらに、2013 年 10 月から海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 を実施し、IVF/ICSI を受ける非日本人女性を対象に、初回 COS 周期において本剤の個別化用量の有効性及び安全性についてゴナールエフを対照薬として検討した。その結果、継続妊娠率及び継続着床率において、本剤のゴナールエフに対する非劣性が示され、さらに、個別化用量を用いた本剤群における全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べ統計学的に有意に低かった（p=0.037）。本試験において、本剤の個別化用量を用いた調節卵巣刺激により、被験者の卵巣反応を調節し、既存のゴナドトロピン製剤と同様の妊娠率を達成でき、並びにより良好な安全性プロファイルが示されたことから、本剤の有効性及び安全性が確認された。その後、2014 年 3 月から海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 を実施し、海外第Ⅲ相試験

ESTHER-1 で妊娠に至らなかった被験者を対象に、最大 2 回までの反復 COS 周期を行い、本剤の免疫原性と反復 COS 周期の有効性及び安全性を検討した。その結果、本剤の免疫原性は低いことが示唆され、本剤の反復 COS 周期の有効性及び安全性が確認された。また、海外では 2012 年 1 月から本剤の絶対バイオアベイラビリティをゴナールエフと比較する海外第 I 相試験 000020 を実施した。

国内では、20[redacted] 年[redacted] 月から IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象に、国内第Ⅱ相試験 000124 を実施した。その結果、非日本人と同様、採卵数において本剤の用量反応性が認められた。この結果に基づき、母集団薬物動態／薬力学解析を行い、日本人における本剤の個別化用量の適切性を評価した。日本人における本剤の個別化用量の有効性及び安全性を検討するため、20[redacted] 年[redacted] 月から国内第Ⅲ相試験 000273 を実施し、その結果、採卵数を指標として本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証され、日本人においても本剤の個別化用量の有効性及び安全性が確認された。

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

試験項目		添付資料番号	
		◎	：評価資料
薬理試験	効力を裏付ける試験	◎	4.2.1.1-1～3
	安全性薬理試験	◎	4.2.1.3-1～4
薬物動態試験	分析法	◎	4.2.2.1-1～4
	吸収		4.2.2.2-1
	その他薬物動態試験		4.2.2.7-1～2
毒性試験	単回投与毒性試験	◎	4.2.3.1-1～4
	反復投与毒性試験	◎	4.2.3.2-1～4
	生殖発生毒性試験	◎	4.2.3.5.1-1～2
	局所刺激性試験	◎	4.2.3.6-1
	その他の毒性試験		4.2.3.7.7-1~5
ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）注射剤	（日本人対象）Phase Ⅰ	◎	5.3.3.1-1
	Phase Ⅱ	◎	5.3.4.2-1
	Phase Ⅲ	◎	5.3.5.1-1
	治験相談（対面助言）		
	（海外）Phase Ⅱ	◎	5.3.4.2-3
	Phase Ⅲ	◎	5.3.5.1-2
		◎	5.3.5.1-3
	Phase Ⅰ		5.3.3.1-2
			5.3.4.1-1
			5.3.1.2-1

[redacted]

国内第Ⅱ相試験 000124、国内第Ⅲ相試験 000273、海外第Ⅱ相試験 000009、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1、海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2 では、試験終了後、引き続き妊娠追跡検査を実施した。

図 1.5-1　　開発の経緯図

1.5.2.3　開発の概略

1.5.2.3.1　品質の概要

製造販売承認申請製剤は海外で市販されている製剤と同一製剤である。

本剤は、有効成分として 33.3 μg/mL のホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）を含む薬液を充てんしたシリンジをインジェクター内に装着してインジェクションペンとした注射剤のコンビネーション製品である。

原薬の規格及び試験方法は、製造元である[redacted]（イスラエル）において規定されている規格及び試験方法に基づいて設定した。また、本剤の規格及び試験方法は、実測値、安定性試験及びロット分析の結果に加え、フェリング社が海外で設定している規格及び試験方法を考慮して設定した。

原薬の安定性については、[redacted]（イスラエル）において長期保存試験（-20±5ºC）及び加速試験（5±3ºC）を実施して評価し、加速試験及び長期保存試験の結果から、原薬の有効期間は 3 年とした。

製剤の安定性は、フェリング社において長期保存試験（5±3℃）、加速試験（[redacted]±[redacted]℃、[redacted]±[redacted]%RH）及び光安定性試験を実施して評価した。製剤の有効期間は 3 年とした。

1.5.2.3.2　非臨床試験の概要

効力を裏付ける試験として、本薬の同族受容体への親和性を評価したところ、K_D 値は 0.4 nM と推定された。ゴナールエフと同時に評価した競合的結合実験、HEK293 細胞を用いた細胞アッセイ法、及び黄体化顆粒膜細胞の反応性で、両ゴナドトロピンの間に薬理学的有効性に差は認められなかった。

安全性薬理試験の結果、本薬は、hERG テール電流、カニクイザルの心血管系、並びにラットの中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼさないことが示された。無影響量は、*in vivo* 試験では高用量の 52.2 μg/kg であり、*in vitro* での hERG 試験での無影響濃度は、投与液中薬物濃度を測定した結果、0.313 μg/mL（名目濃度は 2.61 μg/mL）であった。

ラットでの静脈内あるいは皮下投与時の PK を検討した結果、$t_{1/2}$ はそれぞれ 9.4 時間、6.3～9.7 時間であり、静脈内投与後のクリアランスは 11.3 mL/h/kg であった。カニクイザルの $t_{1/2}$ は雄 14.8～29.2 時間、雌 21.4～47.6 時間であった。ラットでは 2 週間反復投与まで蓄積がないか、あってもわずかであったのに対し、カニクイザルでは本薬の明らかな蓄積が見られた。これは、カニクイザルでの $t_{1/2}$ がラットに比べて 2～8 倍になっていることと一致する。ラットでは、カニクイザルより曝露レベルが用量比以上に増加する傾向が認められ、その傾向は高用量で顕著であった。性差に一定の傾向は認められなかった。

ラット及びカニクイザルのいずれでも、投与 1 日目の PK パラメータの個体間変動はおおむね小さかったが、2 週目以降では増加した。このパターンは抗薬物抗体（ADA）の存在を示すものであった。カニクイザルで抗体が観察されたのとは対照的に、ラットの試料では検出されなかった。この結果は、ADA 検出アッセイに用いたプロテイン G の種特異的なラットの低親和性に起因していると考え

られた。そこで、FE 999049 の干渉を避けるために、4 週間の休薬期間終了時に採取した細胞を用いた *in vitro* 法により追加分析した結果、中高用量群のラットで中和抗体の産生が示された。さらに、ラットの中和抗体産生を調べた別試験でも、用量に関係なくほとんど全ての動物で 2～4 週間の間に中和抗体が産生され、投与 6 及び 8 週後でも依然として抗体が存在していることが示された。中和抗体は、長期試験で全ての投与薬物を中和することが可能な量が産生されていると考えられた。

単回投与毒性試験では、290 µg/kg を最高用量としてマウス及びラットに単回静脈内又は皮下投与しても投薬に関連した毒性が見られなかったため、本薬は急性毒性作用を持たないことが示された。概略の致死量は、いずれの動物種・投与経路でも 290 µg/kg より大であり、臨床予定最大投与量 12 µg/patient（体重 60 kg の女性で 0.2 µg/kg）の 1450 倍相当であった。反復投与毒性試験は、予定臨床投与経路である皮下投与で、ラット及びカニクイザルを用いて 4 週間の投与期間で実施した。これらの試験に先行してラット投与用量設定試験及びカニクイザル MTD 試験を実施した。これらの試験で認められた毒性所見は、雌雄に対する FSH としての本薬の薬理学的作用と関連するものであった。また、全ての試験で死亡やオフターゲットな毒性を示す所見は認められなかった。全ての反復投与試験の臨床曝露量と比較した安全性マージンは AUC ベースで 104～1398 倍であった。

ICH S6 (R1)に準じ、薬物が内因性タンパクとアミノ酸配列が同一であることから、遺伝毒性及びがん原性試験は実施しなかった。

本薬の生殖発生毒性試験はラットの受胎能及び初期胚発生試験の用量設定試験及び本試験で構成されている。本薬の 2.61 µg/kg/day 以上を投与した場合、受胎能及び初期胚発生への変化（着床前死亡の低下等）が見られた。これらの所見は過量ホルモン投与による過剰な薬理作用に起因しており、女性への治療量の反応とは関連性がないと考えられた。妊婦や授乳婦への本薬の投与は禁忌のため、胚胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

全ての安全性試験の結果から、被験物質の局所刺激性は低いと判断した。また、本薬の 5 種の異なる処方を雌ウサギに単回皮下注射した場合でも、生理食塩液投与群と比較して、投与 2 及び 5 日後に一般状態、局所反応、並びに肉眼的及び病理組織学的な変化は見られなかった。本薬処方の局所刺激性に関する良好な結果は第Ⅲ相試験でも確認された。

非臨床プログラムに基づき、予定用法・用量範囲の本薬を女性に皮下投与した際に、予想された薬理又は過剰な薬理作用以外にオフターゲットな有害作用及び局所刺激を引き起こす可能性はないと考えられ、本薬は予定用法・用量範囲で安全に使用可能であると考えられた。

1.5.2.3.3　　臨床試験の概要

1.5.2.3.3.1　　日本人を対象とした第Ⅰ相試験（国内第Ⅰ相試験 CS03）

本剤を単回皮下投与した際の日本人及び白人の薬物動態の検討を目的に、単施設、群内無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験を実施した。日本人健康女性に本剤 75、150、225 及び 450 IU を投与し、白人健康女性には最高用量の 450 IU のみを投与した。その結果、FSH 曝露量における用量反応関係はほぼ線形であり、用量範囲 75～450 IU において、AUC 及び C_{max} は用量比例性を示した。また、本剤 450 IU 投与後の日本人被験者及び白人被験者の FSH 曝露量に大きな差はなく、薬物動態プロファイルは日本人被験者と白人被験者で類似していた。本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.2.3.3.2　　日本人を対象とした第Ⅱ相試験（国内第Ⅱ相試験 000124）

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性に対する本剤（6、9 及び 12 μg/日）の用量反応性の評価を目的に、フォリスチム（150 IU/日）を標準薬として多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較試験を実施した。採卵数を主要評価項目とした。また本試験終了後に、得られたデータを用いて母集団薬物動態／薬力学解析を行い、血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量の適切性について評価した。

その結果、採卵数において統計的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。刺激終了時の卵胞発育においても、本剤の用量増加に伴って増大し、統計的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）。血清中 FSH 濃度は、本剤群及びフォリスチム群いずれも刺激 1 日目から増加し、6 日目からほぼ定常状態に達した。また、母集団薬物動態／薬力学解析により、非日本人の血清 AMH 値及び体重に基づく本剤の個別化用量が日本人でも適切であることが示された。なお、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

IVF/ICSI を受ける日本人女性における本剤の用量範囲 6～12 μg/日の用量反応性が認められ、本剤の有効性と安全性が確認されたこと、及び母集団薬物動態／薬力学解析結果から、非日本人女性で設定した個別化用量は日本人でも適切であることが確認されたことから、日本人を対象とした第Ⅲ相試験では、1 日最低用量の 6 μg/日を設定したこと以外は、海外と同一の個別化用量を用いて本剤の有効性と安全性を検討することとした。1 日最低用量は、日本人女性が非日本人女性と比べ体重が低めであり、また国内第Ⅱ相試験 000124 で検討された 6～12 μg/日の用量範囲とするため設定した。

1.5.2.3.3.3　　日本人を対象とした第Ⅲ相試験（国内第Ⅲ相試験 000273）

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける日本人女性に対する本剤の個別化用量（1 日最低用量 6 μg/日～1 日最高用量 12 μg/日）の有効性及び安全性の検討を目的に、フォリスチム（150 IU/日）を対照薬として多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較試験を実施した。採卵数を主要評価項目として本剤のフォリスチムに対する非劣性を検証した。

その結果、採卵数〔平均値±標準偏差（SD）〕は本剤群 9.3±5.4 個、フォリスチム群 10.5±6.1 個であり、群間差とその 95%信頼区間（CI）は-1.2 個〔95%CI（-2.3, -0.1）〕であった。95%CI の下限値は事前に規定した非劣性マージンの-3.0 個を上回ったことから、本剤のフォリスチムに対する非劣性が検証された。臨床妊娠率もフォリスチム群と同程度の妊娠率が得られ、日本人における本剤の個別化用量

の臨床的有効性が示された。また、本剤群の全卵巣過剰刺激症候群を発現した被験者及び／又は予防的介入を実施した被験者の割合は、フォリスチム群と比べて有意に低く（p=0.008）、その他の安全性評価においてもフォリスチムと同様の安全性プロファイルを示した。IVF/ICSI を受ける日本人女性に対する本剤の個別化用量の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.2.3.3.4　　非日本人を対象とした第Ⅰ相試験（海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02、000020）

非日本人の健康女性に本剤を単回投与した際の薬物動態の検討を目的に、単施設、群内無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験を実施した［CS01 試験：添付資料 5.3.3.1-2］。非日本人の健康女性に本剤 37.5、75、150、225 及び 450 IU を単回投与後、150、225 及び 450 IU の用量群では、用量の増加に伴い FSH 曝露量は増加し、AUC 及び C_{max} は用量比例性を示した。本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

非日本人の健康女性に本剤を反復投与した際の薬物動態及び薬力学についてゴナールエフとの比較を目的に単施設、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間試験を実施した［CS02 試験：添付資料 5.3.4.1-1］。非日本人の健康女性に本剤及びゴナールエフ 225 IU（ラットでの *in vivo* Steelman-Pohley バイオアッセイにより算出した IU）を 7 日間連日皮下投与した。その結果、本剤及びゴナールエフの薬物動態及び薬力学に類似性が見られず、この異なるプロファイルは、本剤特有の糖鎖プロファイルに起因する可能性が高いと考えられた。したがって、ラットを用いた *in vivo* Steelman-Pohley バイオアッセイにより定量した力価では、ヒトにおける本剤の臨床効果を予測できないと考え、本剤の用量の表示には生物活性単位（IU）ではなく、有効成分の品質プロファイルを反映するタンパク質量（μg）を用いることが適切であると判断した。

非日本人の健康女性に本剤及びゴナールエフ投与時の薬物動態及び絶対バイオアベイラビリティの検討を目的に単施設、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間、群内クロスオーバー試験を実施した［000020 試験：添付資料 5.3.1.2-1］。各被験者に本剤 225 IU 又はゴナールエフ 225 IU を静脈内投与し、その約 2 週後に同一の FSH 製剤（本剤又はゴナールエフ）450 IU を皮下投与した。本剤とゴナールエフの絶対バイオアベイラビリティは、同程度であった。

1.5.2.3.3.5　　非日本人を対象とした第Ⅱ相試験（海外第Ⅱ相試験 000009）

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性に対する本剤（5.2、6.9、8.6、10.3 及び 12.1 μg/日）の用量反応性の評価を目的に、ゴナールエフ（150 IU/日）を標準薬として国際共同、多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較試験を実施した。採卵数を主要評価項目とした。また本試験終了後に、得られたデータを用いて母集団薬物動態／薬力学解析を行い、母集団薬物動態モデルを構築し、解析により、血清中 FSH 濃度に影響を及ぼす共変量を検討した。また、採卵数における用量反応モデル及び採卵数における曝露・応答モデルを構築し、採卵数に影響を及ぼす共変量を検討するとともに、これらのモデルを用いて採卵数が理想（8～14 個）となる個別化用量を検討した。

その結果、採卵数に関して、本剤 5.2～12.1 μg 投与時の統計学的に有意な用量反応関係が示された（p<0.001）。また、曝露量に関するデータから、血清中 FSH 濃度の明らかな用量比例性が示された。なお、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

母集団薬物動態モデルから、FSH の曝露量に対し患者の体重が影響を及ぼすことが認められた。薬力学モデルより、採卵数に影響を及ぼす共変量として血清 AMH 値及び体重が特定された。また目標とする採卵数 8～14 個（平均 11 個）を得ることを目的とする血清 AMH 値及び体重に基づいた本剤の個別化用量を確立した。

1.5.2.3.3.6　　非日本人を対象とした第Ⅲ相試験（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1）

IVF/ICSI のための調節卵巣刺激を受ける非日本人女性に対する本剤の個別化用量（1 日最高用量 12 μg/日）の有効性及び安全性の検討を目的に、ゴナールエフ（初回投与量 150 IU/日、1 日最高投与量 450 IU/日）を対照薬として国際共同、多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験を実施した。継続妊娠率及び継続着床率を主要評価項目として本剤のゴナールエフに対する非劣性を検証した。

その結果、継続妊娠率は、本剤群 30.7%、ゴナールエフ群 31.6%であり、群間差及びその 95%CI は、-0.9%〔95%CI（-5.9,4.1）〕、継続着床率は、それぞれ 35.2%及び 35.8%であり、群間差及びその 95%CI は、-0.6%〔95%CI（-6.1,4.8）〕であった。継続妊娠率及び継続着床率の差の 95%CI の下限は、事前に規定した非劣性マージンの下限である-8.0%を超えており、当該試験で設定した主要評価項目 2 項目について本剤のゴナールエフに対する非劣性が検証され、本剤の有効性が示された。また、採卵数は、本剤群で 9.6±5.8 個、ゴナールエフ群で 10.1±6.6 個であり両群で同程度であった。本剤群の全卵巣過剰刺激症候群及び／又は予防的介入が認められた被験者の割合は、ゴナールエフ群と比べて統計学的に有意に低く（p=0.037）、卵巣過剰刺激症候群の発症リスク管理における本剤の個別化用量の臨床的ベネフィットが示された。その他の安全性評価においてもゴナールエフと同様の安全性プロファイルを示し、IVF/ICSI を受ける非日本人女性に対する本剤の個別化用量の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.2.3.3.7　　非日本人を対象とした第Ⅲ相試験（海外第Ⅲ相試験 ESTHER-2）

海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 の初回 COS 周期（COS 周期 1）において継続妊娠が得られなかった非日本人女性を対象に、最大 2 回までの反復 COS 周期（COS 周期 2 及び COS 周期 3）を実施し、本剤の免疫原性並びに有効性及び安全性の検討を目的に、ゴナールエフを対照とした、国際共同、多施設共同、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験を実施した。反復 COS 周期における本剤の 1 日用量は先行周期の卵巣反応に基づき設定した。各 COS 周期の本剤の 1 日最高用量は、COS 周期 2 では 18 μg/日、COS 周期 3 では 24 μg/日とした。

その結果、反復 COS 周期において、抗 FSH 抗体の発現割合の増加は認められなかった。また、本剤の用量範囲を拡大して投与した反復 COS 周期においても本剤の忍容性は良好であり、免疫原性も含めて安全性プロファイルは良好であった。さらに、最大 2 回までの反復 COS 周期において、先行周期の卵巣反応に応じて用量調整して投与することにより、ゴナールエフ群と同程度の卵巣反応が得られることを確認した。

1.5.2.3.3.8　　臨床データパッケージ

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを［2.5 臨床に関する概括評価］に示した。評価資料は、国内試験 3 試験（日本人及び白人健康女性を対象とした国内第Ⅰ相試験 CS03、IVF/ICSI を受ける日本人女性を対象とした国内第Ⅱ相試験 000124 並びに国内第Ⅲ相試験 000273）、海外試験 3 試験

（IVF/ICSI を受ける非日本人女性を対象とした海外第Ⅱ相試験 000009 並びに海外第Ⅲ相試験 ESTHER-1 及び ESTHER-2）の計 6 試験、参考資料は海外第Ⅰ相試験 CS01、CS02 及び 000020 の 3 試験とした。

1.5.3　治験相談の経緯

「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を予定効能・効果とした本剤の開発に際し、試験計画及び臨床データパッケージの妥当性について、以下の対面助言を行った。相談内容と機構見解については、［2.5 臨床に関する概括評価］に示す。

- 医薬品[redacted]相談：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）
- [redacted]相談：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施（[redacted]、薬機審長第[redacted]号）
- 医薬品[redacted]相談：20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日実施（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）
- 医薬品[redacted]相談：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）
- 医薬品[redacted]相談：20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日実施（[redacted] 号）
- 医薬品[redacted]相談：20[redacted]年[redacted] 月[redacted]日実施（[redacted] 号）
- [redacted]相談：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日実施（[redacted]、薬機審長第[redacted] 号）

1.5.4　本剤の特徴及び有用性

本剤は、以下の特徴及び有用性を有することが示されている。

- 本剤は、血清 AMH 値及び体重に基づく個別化用量により、IVF/ICSI を受ける日本人女性において調節卵巣刺激の最適化が可能である。
- 本剤による調節卵巣刺激により、既存のゴナドトロピン製剤と同様の妊娠率が得られる。
- 本剤は、既存のゴナドトロピン製剤と比べ、卵巣過剰刺激症候群のリスクを統計学的に有意に低下させる。
- 本剤は、刺激期間中に用量調整を必要としない固定用量を投与できる製剤であり、患者並びに医療従事者のいずれにおいても利便性が極めて高い製剤である。また、既存のゴナドトロピン製剤と異なり、患者に対し増量・減量の指示を行う際に伴う誤解や聞き違いのリスクがないため高いアドヒアランスが期待できる。
- 本剤のゴナドトロピンの総投与量は標準治療より少なく、個別化用量により、治療効率の向上が期待できる。
- 本剤の個別化用量による反復 COS 周期においても有効性及び安全性を示す。
- 本剤は在宅自己注射が可能な充てん済みペン型注入器である。また、本剤の局所忍容性は良好であり服薬遵守の向上が期待できる。
- 本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容でき、管理可能である。
- ヒト細胞由来の細胞株で製造された、唯一の rFSH 製剤である。

以上より、ART における調節卵巣刺激を受ける不妊症の女性において、本剤の個別化用量の臨床的ベネフィットが認められたことから、ART における調節卵巣刺激に有用な新規の治療選択肢を患者及び医療現場に提供できると考える。

1.5.5　予定する効能又は効果、用法及び用量

本剤のこれまでに得られた臨床試験成績から、IVF/ICSI を受ける不妊症の女性患者の調節卵巣刺激に対する本剤の有効性及び安全性が示され、臨床的に高い有用性が認められたことから、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【一般名】ホリトロピン　デルタ（遺伝子組換え）

【申請区分】医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

【効能又は効果】生殖補助医療における調節卵巣刺激

【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 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。

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）									

【用法及び用量に関連する注意】

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～
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）									

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。

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兆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。

1.5.6　参考文献

(1) World Health Organization and The World Bank. World report on disability, 2011. Available from: https://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en/. Accessed 20 February 2020.

(2) World Health Organization. Infertility disability prevalence, 2004. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/infertility_DIS_table.pdf?ua=1. Accessed 20 February 2020.

(3) National Institute of Population and Social Security Research. The 15th Japanese National Fertility Survey. 31 March 2017. Available from: http://www.ipss.go.jp/ps-doukou/e/doukou15/Nfs15_points_eng.pdf. Accessed 20 February 2020.

(4) 日本産科婦人科学会　「体外受精・胚移植」に関する見解　2018 年 7 月 13 日

(5) Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, et al. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2017 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Reprod Med Biol 2019; 19: 3-12.

(6) Fujiwara T. A multi-center, randomized, open-label, parallel group study of a natural micronized progesterone vaginal tablet as a luteal support agent in Japanese women undergoing assisted reproductive technology. Reprod Med Biol 2015; 14: 185-93.

(7) 000124 A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre trial assessing the dose-response relationship of FE 999049 in controlled ovarian stimulation in Japanese women undergoing an assisted reproductive technology programme. Ferring Pharmaceuticals A/S. Report, September 2016.

(8) フォリスチム注 300IU カートリッジ、600IU カートリッジ、900IU カートリッジ添付文書 2015 年 8 月改訂（第 8 版）．MSD 株式会社.

(9) Arce J-C, La Marca A, Klein BM, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in GnRH antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good prognosis patients. Fertil Steril 2013; 99: 1644-53.

(10) Nyboe Andersen A, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B on behalf of the Xpect investigators. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. Hum Reprod 2011; 26: 3413-23.

(11) Anckaert E, Smitz J, Schiettecatte J, Klein BM, Arce J-C. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophindose adjustments. Hum Reprod 2012; 27: 1829-39.

(12) Nelson SM, Klein BM, Arce J-C. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. Fertil Steril 2015; 103: 923-30.

(13) Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol 2017; 217: 129-40.

(14) La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update 2010; 16: 113-30.

(15) Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. Fertil Steril 2013; 99: 963-9.

(16) Fleming R, Broekmans F, Calhaz-Jorge C, Dracea L, Alexander H, Nyboe Andersen A, et al. Can anti-Müllerian hormone concentrations be used to determine gonadotrophin dose and treatment protocol for ovarian stimulation? Reprod Biomed Online 2013; 26: 431-9.

(17) La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update 2014; 20: 124-40.

(18) Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertil Steril 2013; 99: 1825-30.

(19) Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Hum Reprod Update 2014; 5: 688-701.

(20) Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20: 370-85.

(21) Leijdekkers JA, Torrance HL, Schouten NE, van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Mol BMJ, et al. Individualized ovarian stimulation in IVF/ICSI treatment: it is time to stop using high FSH doses in predicted low responders. Hum Reprod 2019 [15 December 2019, DOI: 10.1093/humrep/dez184; epub ahead of print].

(22) Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. Hum Reprod 2009; 24: 867-75.

(23) Fauser BC, Diedrich K, Devroey P; Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. Hum Reprod Update 2008; 14: 1-14.

(24) Broer SL, Mol B, Dolleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22: 193-201.

(25) Honnma H, Baba T, Sasaki M, Hashiba Y, Oguri H, Fukunaga T, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels affect the rate of ongoing pregnancy after in vitro fertilization. Reprod Sci 2013; 20: 51-9.

(26) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment of people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 156. February 2013.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6.1 外国における承認状況 3

1.6.2 外国の添付文書 4

1.6.2.1 欧州製品概要（SmPC） 4

1.6.2.2 欧州製品概要（SmPC）日本語訳 16

1.6.3 企業中核データシート（CCDS） 27

1.6.1　外国における承認状況

本剤は、イギリス、ドイツ並びにフランスをはじめとする EU 各国で 2016 年 12 月に承認されて以来、2020 年 11 月現在、カナダ、オーストラリアを含む世界 60 ヵ国以上の国又は地域で承認されている。
なお、米国においては現在開発中である。
主要国での承認状況を下表に示す。

表 1.6-1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
イギリス	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection	2016 年 12 月 12 日
	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection in pre-filled pen REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection in pre-filled pen REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection in pre-filled pen	2017 年 5 月 18 日
カナダ	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection	2018 年 3 月 22 日
	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection in pre-filled pen REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection in pre-filled pen REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection in pre-filled pen	2019 年 4 月 18 日
オーストラリア	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection	2017 年 3 月 24 日
	REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection in pre-filled pen REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection in pre-filled pen REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection in pre-filled pen	2017 年 9 月 14 日

1.6.2　外国の添付文書

本剤の代表的な外国添付文書として、欧州製品概要（Summary of Product Characteristics; SmPC）の原文と日本語訳を示す。なお、翻訳にあたり、MedDRA バージョン 22.1 を参照した。

1.6.2.1　欧州製品概要（SmPC）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection in a pre-filled pen
REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection in a pre-filled pen
REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection in a pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection
One pre-filled multidose pen delivers 12 micrograms follitropin delta* in 0.36 mL solution.
REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection
One pre-filled multidose pen delivers 36 micrograms follitropin delta* in 1.08 mL solution.
REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection
One pre-filled multidose pen delivers 72 micrograms follitropin delta* in 2.16 mL solution.

One mL of solution contains 33.3 micrograms of follitropin delta*
*recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH) produced in a human cell line (PER.C6) by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a pre-filled pen (injection).

Clear and colourless solution with a pH of 6.0-7.0.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Controlled ovarian stimulation for the development of multiple follicles in women undergoing assisted reproductive technologies (ART) such as an *in vitro f*ertilisation (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle.

There is no clinical trial experience with REKOVELLE in the long GnRH agonist protocol (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of fertility problems.

Posology
The posology of REKOVELLE is individualised for each patient and aims to obtain an ovarian response which is associated with a favourable safety/efficacy profile, i.e. aims to achieve an adequate number of oocytes retrieved and reduce the interventions to prevent ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). REKOVELLE is dosed in micrograms (see section 5.1). The dosing regimen is specific for REKOVELLE and the microgram dose cannot be applied to other gonadotropins.

For the first treatment cycle, the individual daily dose will be determined on the basis of the woman's serum anti-Müllerian hormone (AMH) concentration and her body weight. The dose should be based on a recent determination of AMH (i.e. within the last 12 months) measured by the following diagnostic test from Roche: ELECSYS AMH Plus immunoassay (see section 4.4). The individual daily dose is to be maintained throughout the stimulation period. For women with AMH <15 pmol/L the daily dose is 12 micrograms, irrespective of body weight. For women with AMH ≥15 pmol/L the daily dose decreases from 0.19 to 0.10 micrograms/kg by increasing AMH concentration (Table 1). The dose is to be rounded off to the nearest 0.33 micrograms to match the dosing scale on the injection pen. The maximum daily dose for the first treatment cycle is 12 micrograms.
For calculation of the REKOVELLE dose, the body weight is to be measured without shoes and overcoat just prior to start of stimulation.

Table 1 Dosing regimen

AMH (pmol/L)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Fixed daily dose of REKOVELLE	12 mcg	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
		mcg/kg									

The AMH concentration is to be expressed in pmol/L and is to be rounded off to the nearest integer. If the AMH concentration is in ng/mL, the concentration should be converted to pmol/L by multiplying with 7.14 (ng/mL x 7.14 = pmol/L) before use.
mcg: micrograms

Treatment with REKOVELLE should be initiated day 2 or 3 after start of menstrual bleeding, and continue until adequate follicular development (≥3 follicles ≥17 mm) has been achieved, which on average is by the ninth day of treatment (range 5 to 20 days). A single injection of 250 micrograms recombinant human chorionic gonadotropin (hCG) or 5,000 IU hCG is administered to induce final follicular maturation. In patients with excessive follicular development (of ≥25 follicles ≥12 mm), treatment with REKOVELLE should be stopped and triggering of final follicular maturation with hCG should not be performed.

For subsequent treatment cycles, the daily dose of REKOVELLE should be maintained or modified according to the patient's ovarian response in the previous cycle. If the patient had adequate ovarian response in the previous cycle without developing OHSS, the same daily dose should be used. In case of ovarian hypo-response in the previous cycle, the daily dose in the subsequent cycle should be increased by 25% or 50%, according to the extent of response observed. In case of ovarian hyper-response in the previous cycle, the daily dose in the subsequent cycle should be decreased by 20% or 33%, according to the extent of response observed. In patients who developed OHSS or were at risk of OHSS in a previous cycle, the daily dose for the subsequent cycle is 33% lower than the dose used in the cycle where OHSS or risk of OHSS occurred. The maximum daily dose is 24 micrograms.

Patients with renal and hepatic impairment
Safety, efficacy and pharmacokinetics of REKOVELLE in patients with renal or hepatic impairment have not been specifically studied in clinical trials. Although limited, data did not indicate a need for a different dosing regimen of REKOVELLE in this patient population (see section 4.4).

Polycystic ovarian syndrome patients with anovulatory disorders
Anovulatory patients with polycystic ovarian syndrome have not been studied. Ovulatory patients with polycystic ovaries have been included in clinical trials (see section 5.1).

Elderly
There is no relevant use of REKOVELLE in the elderly population.

Paediatric population
There is no relevant use of REKOVELLE in the paediatric population.

Method of administration
REKOVELLE is intended for subcutaneous use, preferably in the abdominal wall. The first injection should be performed under direct medical supervision. Patients must be educated on how to use the REKOVELLE injection pen and to perform injections. Self-administration should only be performed by patients who are well motivated, adequately trained and have access to expert advice.

For instructions on the administration with the pre-filled pen, see the ”Instructions for Use”.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- tumours of the hypothalamus or pituitary gland
- ovarian enlargement or ovarian cyst not due to polycystic ovarian syndrome
- gynaecological haemorrhages of unknown aetiology (see section 4.4)
- ovarian, uterine or mammary carcinoma (see section 4.4)

In the following situations, treatment outcome is unlikely to be favourable, and therefore REKOVELLE should not be administered:
- primary ovarian failure
- malformations of sexual organs incompatible with pregnancy
- fibroid tumours of the uterus incompatible with pregnancy

4.4 Special warnings and precautions for use

REKOVELLE contains a potent gonadotropic substance capable of causing mild to severe adverse reactions, and should only be used by physicians who are thoroughly familiar with infertility problems and their management.

Gonadotropin therapy requires time commitment by physicians and supportive healthcare professionals, as well as the availability of appropriate monitoring facilities. Safe and effective use of REKOVELLE calls for monitoring of ovarian response with ultrasound alone, or in combination with measurement of serum estradiol levels, on a regular basis. The dose of REKOVELLE is individualised for each patient to obtain an ovarian response with favourable safety/efficacy profile. There may be a degree of interpatient variability in response to FSH administration, with poor response to FSH in some patients and exaggerated response in others.

Before starting treatment, the couple’s infertility should be assessed as appropriate and putative contraindications for pregnancy evaluated. In particular, patients should be evaluated for hypothyroidism and hyperprolactinemia, and the appropriate specific treatment should be given.

Use of results obtained with other assays than the ELECSYS AMH Plus immunoassay from Roche for REKOVELLE dose determination is not recommended, as there currently is no standardisation of available AMH assays.

Patients undergoing stimulation of follicular growth may experience ovarian enlargement and may be at risk of developing OHSS. Adherence to the REKOVELLE dose and regimen of administration and careful monitoring of therapy will minimise the incidence of such events.

Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)
A certain degree of ovarian enlargement is an expected effect of controlled ovarian stimulation. It is more commonly seen in patients with polycystic ovarian syndrome and usually regresses without treatment. In distinction to uncomplicated ovarian enlargement, OHSS is a condition that can manifest itself with increasing degrees of severity. It comprises marked ovarian enlargement, high serum sex steroids, and an increase in vascular permeability which can result in an accumulation of fluid in the peritoneal, pleural and, rarely, in the pericardial cavities.

It is important to stress the value of careful and frequent monitoring of follicular development in order to reduce the risk of OHSS. The following symptoms may be observed in severe cases of OHSS: abdominal pain, discomfort and distension, severe ovarian enlargement, weight gain, dyspnoea, oliguria and gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting and diarrhoea. Clinical evaluation may reveal hypovolaemia, haemoconcentration, electrolyte imbalances, ascites, haemoperitoneum, pleural effusions, hydrothorax, or acute pulmonary distress. Very rarely, severe OHSS may be complicated by ovarian torsion or thromboembolic events such as pulmonary embolism, ischaemic stroke or myocardial infarction.

Excessive ovarian response to gonadotropin treatment seldom gives rise to OHSS unless hCG is administered to trigger final follicular maturation. Furthermore, the syndrome may be more severe and more protracted if pregnancy occurs. Therefore, in cases of ovarian hyperstimulation it is prudent to withhold hCG and advise the patient to refrain from coitus or to use barrier contraceptive methods for at least 4 days. OHSS may progress rapidly (within 24 hours to several days) to become a serious medical event. It most often occurs after hormonal treatment has been discontinued. Also, as a consequence of the hormonal changes during pregnancy, late development of OHSS can occur. Because of the risk of developing OHSS patients should be followed for at least two weeks after triggering of final follicular maturation.

Thromboembolic events
Women with recent or ongoing thromboembolic disease or women with generally recognised risk factors for thromboembolic events, such as personal or family history, severe obesity (body mass index >30 kg/m^2) or thrombophilia may have an increased risk of venous or arterial thromboembolic events, during or following treatment with gonadotropins. Treatment with gonadotropins may further increase the risk for aggravation or occurrence of such events. In these women, the benefits of gonadotropin administration need to be weighed against the risks. It should be noted however that pregnancy itself as well as OHSS also carry an increased risk of thromboembolic events.

Ovarian torsion
Occurrence of ovarian torsion has been reported for ART cycles. It may be associated with other risk factors such as OHSS, pregnancy, previous abdominal surgery, past history of ovarian torsion, previous or current ovarian cyst and polycystic ovaries. Damage to the ovary due to reduced blood supply can be limited by early diagnosis and immediate detorsion.

Multiple pregnancy
Multiple pregnancy carries an increased risk of adverse maternal and perinatal outcomes. In patients undergoing ART procedures the risk of multiple pregnancy is related mainly to the number of embryos replaced, their quality and the patient age, although twin pregnancy can in rare occasions develop from single embryo transfers. The patients should be advised of the potential risk of multiple births before starting treatment.

Pregnancy loss
The incidence of pregnancy loss by miscarriage or abortion is higher in patients undergoing controlled ovarian stimulation for ART than following natural conception.

Ectopic pregnancy
Women with a history of tubal disease are at risk of ectopic pregnancy, whether the pregnancy is obtained by spontaneous conception or with fertility treatments. The prevalence of ectopic pregnancy after ART has been reported to be higher than in the general population.

Reproductive system neoplasms
There have been reports of ovarian and other reproductive system neoplasms, both benign and malignant, in women who have undergone multiple treatment regimens for infertility treatment. It is not established whether or not treatment with gonadotropins increases the risk of these tumours in infertile women.

Congenital malformation
The prevalence of congenital malformations after ART may be slightly higher than after spontaneous conceptions. This is thought to be due to differences in parental characteristics (e.g. maternal age, sperm characteristics) and multiple pregnancy.

Other medical conditions
Medical conditions that contraindicate pregnancy should also be evaluated before starting treatment with REKOVELLE.

Renal and hepatic impairment
REKOVELLE has not been studied in patients with moderate/severe renal or hepatic impairment.

Sodium content
REKOVELLE contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially "sodium-free".

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with REKOVELLE. Clinically significant interactions with other medicinal products have neither been reported during REKOVELLE therapy, nor are expected.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
REKOVELLE is not indicated during pregnancy. No teratogenic risk has been reported, following controlled ovarian stimulation, in clinical use with gonadotropins. There are no data from the inadvertent exposure to REKOVELLE in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity with REKOVELLE doses above the recommended maximal dose in humans (section 5.3).

Breast-feeding
REKOVELLE is not indicated during breastfeeding.

Fertility
REKOVELLE is indicated for use in infertility (see section 4.1).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

REKOVELLE has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile
The most frequently reported adverse reactions during treatment with REKOVELLE are headache, pelvic discomfort, OHSS, pelvic pain, nausea, adnexa uteri pain and fatigue. The frequency of these adverse reactions might decrease with repeated treatment cycles, as this has been observed in clinical trials.

Tabulated list of adverse reactions
The table below (Table 2) displays the adverse reactions in patients treated with REKOVELLE in the pivotal clinical trials according to MedDRA system organ class and frequency as follows: common (≥1/100 to <1/10) and uncommon (≥1/1,000 to <1/100). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Adverse reactions in pivotal clinical trials

System Organ Class	Common (≥1/100 to <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Psychiatric disorders		Mood swings
Nervous system disorders	Headache	Somnolence Dizziness
Gastrointestinal disorders	Nausea	Diarrhoea Vomiting Constipation Abdominal discomfort
Reproductive system and breast disorders	OHSS Pelvic pain Adnexa uteri pain Pelvic discomfort	Vaginal haemorrhage Breast pain Breast tenderness
General disorders and administration site conditions	Fatigue	

Description of selected adverse reactions
OHSS is an intrinsic risk of the ovarian stimulation. Known gastrointestinal symptoms associated with OHSS include abdominal pain, discomfort, and distension, nausea, vomiting and diarrhoea. Ovarian torsion and thromboembolic events are known to be rare complications of ovarian stimulation treatment (see section 4.4).

Immunogenicity in terms of development of anti-FSH antibodies is a potential risk of gonadotropin therapy (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The effect of an overdose is unknown, nevertheless, there is a risk that OHSS may occur (see section 4.4).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Sex hormones and modulators of the genital systems, gonadotropins, ATC code: G03GA10

Mechanism of action
The most important effect resulting from parenteral administration of FSH is the development of multiple mature follicles.

Follitropin delta is a recombinant human FSH. The amino acid sequences of the two FSH subunits in follitropin delta are identical to the endogenous human FSH sequences. Because follitropin delta is produced in the human cell line PER.C6, the glycosylation profile is different from follitropin alfa and follitropin beta.

Pharmacodynamic effects

Following daily administration of equal IU doses of REKOVELLE and follitropin alfa as determined in the rat *in vivo* bioassay (Steelman-Pohley assay), higher ovarian response (i.e. estradiol, inhibin B and follicular volume) was observed in patients after administration of REKOVELLE compared to follitropin alfa. As the rat bioassay might not fully reflect the potency of the FSH in REKOVELLE in humans, REKOVELLE is dosed in micrograms and not in IU.

The number of oocytes retrieved increases with the dose of REKOVELLE and serum AMH concentration. Conversely, increasing body weight leads to a decrease in the number of oocytes retrieved (only clinically relevant for REKOVELLE doses below 12 micrograms). The resulting REKOVELLE dosing regimen is in section 4.2.

Clinical efficacy and safety

The ESTHER-1 trial was a randomised, assessor-blinded, controlled trial in 1,326 IVF/ICSI patients. The trial compared the individualised dosing regimen of REKOVELLE where the daily dose is established for each patient and fixed throughout stimulation with no adjustments (see section 4.2) to follitropin alfa filled-by-mass at a starting dose of 11 micrograms (150 IU) for the first five days followed by dose adjustments from day 6 of stimulation based on follicular development in a GnRH antagonist protocol. The patients were up to 40 years of age and had regular menstrual cycles presumed to be ovulatory. Single blastocyst transfer on day 5 was compulsory with the exception of patients 38-40 years in whom double blastocyst transfer was performed if no good-quality blastocysts were available. The two co-primary endpoints were ongoing pregnancy rate and ongoing implantation rate in the fresh cycle, defined as at least one intrauterine viable fetus 10-11 weeks after transfer and number of intrauterine viable fetuses 10-11 weeks after transfer divided by number of blastocysts transferred, respectively.

The trial demonstrated that REKOVELLE was at least as effective as follitropin alfa in terms of ongoing pregnancy rate and ongoing implantation rate, as shown in Table 3.

Table 3 Ongoing pregnancy rate and ongoing implantation rate in ESTHER-1 trial

	REKOVELLE in an individualised dosing regimen (N=665)	Follitropin alfa (N=661)	Difference [95% CI]
Ongoing pregnancy rate	30.7%	31.6%	-0.9% [-5.9%; 4.1%]
Ongoing implantation rate	35.2%	35.8%	-0.6% [-6.1%; 4.8%]

Population: all randomised and exposed

The impact of the AMH-based dosing regimen of REKOVELLE was also assessed in secondary endpoints, such as ovarian response and OHSS risk management.

In the overall trial population, the mean number of oocytes retrieved was 10.0 ± 5.6 with REKOVELLE (N=636) in the individualised dosing regimen and 10.4 ± 6.5 with follitropin alfa (N=643) at a starting dose of 150 IU followed by dose adjustments.

Among patients with AMH ≥15 pmol/L, the ovarian response with REKOVELLE (N=355) and follitropin alfa (N=353), respectively, was as follows: mean number of oocytes retrieved 11.6 ± 5.9 and 13.3 ± 6.9, and proportion of patients with ≥20 oocytes 10.1% (36/355) and 15.6% (55/353).

In ovulatory patients with polycystic ovaries, the incidence of early moderate/severe OHSS and/or preventive interventions for early OHSS was 7.7% with REKOVELLE and 26.7% with follitropin alfa.

Safety – immunogenicity
Anti-FSH antibodies were measured pre-dosing and post-dosing in patients undergoing up to three repeated treatment cycles with REKOVELLE (665 patients in cycle 1 in the ESTHER-1 trial as well as 252 patients in cycle 2 and 95 patients in cycle 3 in the ESTHER-2 trial). The incidence of anti-FSH antibodies after treatment with REKOVELLE was 1.1% in cycle 1, 0.8% in cycle 2 and 1.1% in cycle 3. These rates were similar to the incidence of pre-existing anti-FSH antibodies before exposure to REKOVELLE in cycle 1 which was 1.4%, and comparable to the incidences of anti-FSH antibodies after treatment with follitropin alfa. In all patients with anti-FSH antibodies, titres were undetectable or very low and without neutralising capacity. Repeated treatment with REKOVELLE of patients with pre-existing or treatment-induced anti-FSH antibodies did not increase the antibody titre, was not associated with decreased ovarian response, and did not induce immune-related adverse events.

There is no clinical trial experience with REKOVELLE in the long GnRH agonist protocol.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic profile of follitropin delta has been investigated in healthy female subjects and in IVF/ICSI patients undergoing COS. Following repeated daily subcutaneous administrations, REKOVELLE reaches steady-state within 6 to 7 days with a threefold higher concentration compared with the concentration after the first dose. Circulating levels of follitropin delta are inversely related to the body weight, which supports individualised dosing based on body weight. Follitropin delta leads to greater exposure than follitropin alfa.

Absorption
After daily subcutaneous administration of REKOVELLE, the time to maximum serum concentration is 10 hours. The absolute bioavailability is about 64%.

Distribution
The apparent volume of distribution is about 25 L after subcutaneous administration and the volume of distribution at steady state is 9 L after intravenous administration. Within the therapeutic dose range, exposure to follitropin delta increases proportionally with the dose.

Elimination
Following subcutaneous administration, the apparent clearance of follitropin delta is 0.6 L/h and the clearance after intravenous is 0.3 L/h. The terminal elimination half-life after single subcutaneous administration is 40 hours and after multiple subcutaneous administration is 28 hours. The apparent clearance for follitropin delta is low, i.e. 0.6 L/h after multiple subcutaneous administration, leading to high exposure. Follitropin delta is expected to be eliminated similarly to other follitropins, i.e. mainly by the kidneys. The fraction of follitropin delta excreted unchanged in the urine was estimated to 9%.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and local tolerance. The overdose of follitropin delta resulted in pharmacological or exaggerated pharmacological actions. Follitropin delta had a negative effect on fertility and early embryonic development in rats when administered in doses ≥0.8 micrograms/kg/day which is above the recommended maximal dose in humans. The relevance of these findings for the clinical use of REKOVELLE is limited.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Phenol
Polysorbate 20
L-methionine

Sodium sulphate decahydrate
Disodium phosphate dodecahydrate
Phosphoric acid, concentrated (for pH-adjustment)
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

In use: 28 days when stored at or below 25 °C.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Do not freeze.
Before first use, store in the original package in order to protect from light.

REKOVELLE may be removed from the refrigerator, without being refrigerated again, and stored at or below 25 °C for up to 3 months including the period after first use. It must be discarded afterwards.

For storage conditions after first use of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

REKOVELLE 12 micrograms/0.36 mL solution for injection
3 mL multidose cartridge (Type I glass) with a plunger (halobutyl rubber) and a crimp cap (aluminium) with an inlay (rubber). Each cartridge contains 0.36 mL of solution.
Pack size of 1 pre-filled pen and 3 injection needles (stainless steel).
REKOVELLE 36 micrograms/1.08 mL solution for injection
3 mL multidose cartridge (Type I glass) with a plunger (halobutyl rubber) and a crimp cap (aluminium) with an inlay (rubber). Each cartridge contains 1.08 mL of solution.
Pack size of 1 pre-filled pen and 6 injection needles (stainless steel).
REKOVELLE 72 micrograms/2.16 mL solution for injection
3 mL multidose cartridge (Type I glass) with a plunger (halobutyl rubber) and a crimp cap (aluminium) with an inlay (rubber). Each cartridge contains 2.16 mL of solution.
Pack size of 1 pre-filled pen and 9 injection needles (stainless steel).

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The solution should not be administered if it contains particles or is not clear.

The instructions for use of the pen must be followed. Discard used needles immediately after injection.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 Copenhagen S
Denmark

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/16/1150/004
EU/1/16/1150/005
EU/1/16/1150/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 12 December 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

1.6.2.2　　欧州製品概要（SmPC）日本語訳

▼本剤は、追加モニタリングの対象となっている。これによって新たな安全性情報を速やかに確認することが可能となる。医療関係者は副作用が疑われる事象をすべて報告すること。副作用の報告方法については、4.8 項を参照のこと。

1.　医薬品の名称

プレフィルドペン用レコベル 12 μg/0.36 mL 注射液
プレフィルドペン用レコベル 36 μg/1.08 mL 注射液
プレフィルドペン用レコベル 72 μg/2.16 mL 注射液

2.　成分・含量

レコベル 12 μg/0.36 mL 注射液
プレフィルドペン 1 本中に、溶液 0.36 mL あたりホリトロピン　デルタ*12 μg を含有する。

レコベル 36 μg/1.08 mL 注射液

プレフィルドペン 1 本中に、溶液 1.08 mL あたりホリトロピン　デルタ*36 μg を含有する。

レコベル 72 μg/2.16 mL 注射液
プレフィルドペン 1 本中に、溶液 2.16 mL あたりホリトロピン　デルタ*72 μg を含有する。

注射液 1 mL 中にホリトロピン　デルタ*33.3 μg を含有する。

*遺伝子組換え技術によりヒト細胞株（PER.C6）を用いて製造された、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（FSH）

添加剤の全リストについては 6.1 項を参照のこと。

3.　剤形

プレフィルドペン注射液（注射用）
無色澄明の液体、pH：6.0～7.0

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

体外受精（IVF）や卵細胞質内精子注入法（ICSI）などの生殖補助医療（ART）を施行されている女性における複数卵胞発育のための調節卵巣刺激（COS）。

GnRH（性腺刺激ホルモン）アゴニストのロング法における本剤の臨床試験は実施していない（5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

不妊治療に十分な経験のある医師の管理指導のもとで投与を開始すること。

用量

本剤は患者ごとに用量を調整する。その目的は卵巣反応の良好な安全性及び有効性プロファイルを得ること、すなわち十分な採卵数を達成し卵巣過剰刺激症候群（OHSS）を防ぐための介入を減らすことにある。本剤の投与は μg 単位で行う（5.1 項参照）。投与レジメンは本剤特有であり、他のゴナドトロピンには適用できない。

第 1 周期において、患者の血清抗ミュラー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき患者ごとに 1 日用量を決定する。この 1 日用量はロシュ社の体外診断薬エクルーシス試薬 AMH Plus で測定された直近の AMH 値（すなわち 12 ヵ月以内）に基づき設定すること（4.4 項参照）。

1 日用量は、刺激期間を通じて固定すること。AMH 値が 15 pmol/L 未満の患者の場合、体重に関係なく 1 日用量を 12 μg とする。AMH 値が 15 pmol/L 以上の場合、AMH 値の増加に応じて 1 日用量を 0.19～0.10 μg/kg の範囲で減量する（表 1）。

投与量はペン型注入器の投与スケールにあわせて 0.33 μg 単位に近い投与量に四捨五入する。第 1 周期における最大 1 日投与量は 12 μg とする。

本剤の投与量を算出するために、体重は卵巣刺激を開始する直前に靴と上着を脱いだ状態で測定する。

表 1　投与レジメン

AMH (pmol/L)	<15	15～16	17	18	19～20	21～22	23～24	25～27	28～32	33～39	≥40
本剤 1 日あたりの固定用量	12 μg	0.19	0.18	0.17	0.16	0.15	0.14	0.13	0.12	0.11	0.10
		μg/kg									

AMH 値は pmol/L で示し、最も近い整数に四捨五入する。AMH 値を ng/mL で表す場合、投与前に 7.14 を乗じて pmol/L（ng/mL×7.14 = pmol/L）に変換すること。

本剤の投与は月経出血開始 2 日目又は 3 日目より開始し、十分な卵胞発育（直径 17 mm 以上の卵胞 3 個以上）が確認されるまで継続する。十分な卵胞発育には、平均 9 日間（5～20 日間）で達する。遺伝子組換えヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）250 μg の単回投与又は 5000 IU の投与を行い、最終的な卵胞成熟を誘起する。卵胞の過剰な発育（直径 12 mm 以上の卵胞 25 個以上）を認めた患者では、本剤の投与を中止し、hCG による最終的な卵胞成熟の誘起を行わないこと。

刺激周期を連続する場合は、本剤の 1 日用量を前回の患者の卵巣反応により維持又は変更すること。OHSS を認めることなく先行周期に適正な卵巣反応が認められた場合には、本剤の 1 日投与量は先行周期と同じ用量を使用すること。先行周期において卵巣反応が低かった場合には、次の周期における本剤の 1 日用量を卵巣反応の程度により 25%又は 50%増量し、先行周期で卵巣反応が高かった場合には、次の周期における本剤の 1 日用量を 20%又は 33%減量すること。先行周期において、OHSS が認められた患者又は OHSS の発症リスクがあった患者では、次の周期における本剤の 1 日用量は先行周期より 33%減量する。最大 1 日用量は 24 μg である。

腎機能障害及び肝機能障害のある患者

腎機能障害又は肝機能障害のある患者における本剤の安全性、有効性及び薬物動態に関する検討は臨床試験では特に行っていない。限定的であるが、これらの患者集団において本剤の投与レジメンを変更する必要性は示されなかった（4.4 項参照）。

無排卵症のある多嚢胞性卵巣症候群患者

多嚢胞性卵巣症候群を有する無排卵症患者に関する検討は行っていない。ただし、排卵可能な多嚢胞性卵巣患者は臨床試験の対象となっている（5.1 項参照）。

高齢者

高齢者集団における本剤の使用経験はない。

小児

小児集団における本剤の使用経験はない。

投与方法

本剤は可能であれば腹壁に皮下投与する。初回投与は医師の直接の管理のもとで行うこと。患者に専用のペン型注入器の使用方法及び投与法の指導を必ず行うこと。自己注射の対象は、十分に意欲があり、適切な教育訓練を受け、専門家のアドバイスを受けることができる患者に限定すること。

専用のペン型注入器を用いた投与方法について、付属の「取扱説明書」を参照すること。

4.3　禁忌

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤に対して過敏症のある患者
- 視床下部、下垂体腫瘍がある患者
- 多嚢胞性卵巣症候群に起因しない卵巣腫大又は卵巣嚢胞のある患者
- 原因不明の婦人科出血のある患者（4.4 項参照）
- 卵巣癌、子宮癌又は乳癌（4.4 項参照）のある患者

下記の場合、治療の結果が思わしくない可能性があるため、本剤を投与しないこと。

- 原発性卵巣機能不全
- 妊娠に適さない性器奇形
- 妊娠に適さない子宮筋腫

4.4　特別な警告及び使用上の注意

本剤は軽度から重度の副作用を引き起こす可能性がある性腺刺激ホルモンを含有するため、不妊治療における問題及びその管理に十分精通した医師のみが使用すること。

ゴナドトロピン療法では、医師及び医療関係者による（十分な観察のための）時間の確保に加え、適切なモニタリング設備が利用できることも要求される。本剤を安全かつ有効に使用するためには、超音波検査、又は超音波検査と血清エストラジオール濃度測定の組み合わせによる定期的な卵巣反応のモニタリングが必要である。本剤の投与量は、望ましい安全性／有効性プロファイルの卵巣反応が得られるよう、患者ごとに設定する。FSH 投与に対する反応にはある程度の患者間変動が見られ、FSH に対する反応が不良である患者もいれば顕著な患者もいる。

本剤の投与開始前には、男女両者の不妊原因を適切に評価し、妊娠に対して想定される禁忌を判断すること。特に甲状腺機能低下症及び高プロラクチン血症を確認し、適切で有効な治療を行うこと。

本剤の投与量を決定する際に、現行で実施可能な AMH の検査方法は標準化されていないため、ロシュ社のエクルーシス試薬 AMH Plus の免疫測定法以外の方法で得られた検査結果を推奨していない。

卵胞発育刺激法を受ける患者では、卵巣腫大の発現や卵巣過剰刺激症候群のリスクがある。本剤の投与量と投与レジメンを遵守し、治療を注意深くモニタリングすることにより、これらの事象の発現を最小限に抑えることができる。

卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

調節卵巣刺激ではある程度の卵巣腫大が予測される。卵巣腫大は多嚢胞性卵巣症候群の患者においてより多く認められるが、通常、治療を行うことなく回復する。

ただし、卵巣腫大以外の症状が発現する OHSS は重症化することがある。OHSS では、顕著な卵巣腫大、血清中性ステロイド濃度高値並びに腹腔、胸腔、まれに心膜腔への体液貯留の原因になり得る血管透過性の増大が見られる。

OHSS のリスクを低減するため、卵胞発育のモニタリングを慎重にかつ頻繁に行うことが有用である。OHSS の重症例では、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、重度の卵巣腫大、体重増加、呼吸困難、乏尿、並びに悪心、嘔吐及び下痢などの胃腸症状が見られることがある。臨床評価では、血液量減少症、血液濃縮、電解質失調、腹水、腹膜腔出血、胸水、胸水症又は急性呼吸窮迫が見られることがある。また、OHSS の重症例では、極めてまれに卵巣茎捻転又は肺塞栓症、虚血性脳卒中、心筋梗塞などの血栓塞栓症を併発することがある。

最終的な卵胞成熟の誘起のために hCG を投与する場合を除き、ゴナドトロピン療法による過剰な卵巣反応により OHSS が引き起こされることはほとんどない。また、妊娠した場合、OHSS はより重症化かつ長期化する場合がある。したがって、卵巣過剰刺激の症例では hCG 投与を見合わせ、患者に対して最低 4 日間は性交を差し控える又はバリア法により避妊することを勧めることが賢明である。OHSS は、急速に（24 時間から数日以内）進行して重篤な医学的事象になる場合があり、これはホルモン療法終了後に発現することが多い。また、妊娠中のホルモン変化により、晩期発症型 OHSS が起こることもある。OHSS 発現のリスクがあるため、最終的な卵胞成熟の誘起の後少なくとも 2 週間は患者を観察すること。

血栓塞栓症

最近又は現在、血栓塞栓症に罹患中の女性、若しくは既往歴又は家族歴、重度の肥満（BMI >30 kg/m^2）又は血栓形成傾向などの、一般に認められている血栓塞栓症の危険因子を有する女性では、ゴナドトロピンの投与中又は投与後に、静脈又は動脈の血栓塞栓症のリスクが増大することがある。ゴナドトロピン投与は血栓塞栓症の発現や更なる悪化のリスクを増加させる可能性がある。この

ような女性では、ゴナドトロピン投与から得られるベネフィットがリスクを上回る必要がある。しかし、妊娠自体も OHSS と同様に血栓塞栓症のリスクを増大させることに留意すること。

卵巣茎捻転

ART サイクルにおいて、卵巣茎捻転の発現が報告されている。OHSS、妊娠、腹部手術歴、卵巣茎捻転の既往歴、卵巣嚢胞の既往又は合併、多嚢胞性卵巣のような他の危険因子との関連が考えられる。早期の診断と即時の捻転整復により、血液の供給低下による卵巣の損傷を抑えることが可能である。

多胎妊娠

多胎妊娠では、母体及び周産期に好ましくない転帰のリスクが増大する。単一胚移植における双胎妊娠はまれであるが、ART を受ける患者における多胎妊娠のリスクは、主に移植される胚の数、胚の質及び患者の年齢に関係している。治療を開始する前に、患者に多産の潜在的リスクを説明すること。

妊娠損失

流産又は中絶による妊娠損失の頻度は、ART で調節卵巣刺激を受けた患者の方が自然妊娠よりも高い。

異所性妊娠

卵管疾患の既往歴を有する女性では、自然妊娠か不妊治療による妊娠であるかにかかわらず、異所性妊娠のリスクがある。ART での異所性妊娠の発生頻度は、一般の集団に比べて高いことが報告されている。

生殖器官の腫瘍

不妊治療のために多剤療法を受けた女性では、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。ゴナドトロピン療法を受けている女性において、これらの腫瘍のリスクが増大するかどうかは明らかでない。

先天性奇形

ART 後の先天性奇形の発症率は、自然妊娠後に比べてやや高い可能性がある。これは親の特性（例：母体年齢、精子特性）における相違及び多胎妊娠に起因すると考えられる。

他の医学的状態

妊娠が禁忌となる医学的状態については、本剤投与前に評価が必要である。

腎機能障害及び肝機能障害

中等度又は重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者の検討は、実施していない。

ナトリウム含有量

本剤に含まれるナトリウムは 1 回投与量あたり 1 mmol 未満（23 mg）であり、実質的に「ナトリウムを含まない」。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

本剤の相互作用試験は実施していない。本剤療法中に他の医薬品と臨床的に問題のある相互作用は、報告も予測もされていない。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊婦

本剤を妊婦に投与しない。ゴナドトロピンの臨床使用において、調節卵巣刺激後の催奇形性リスクはこれまで報告されていない。妊婦における本剤への偶発的曝露に関するデータはない。本剤の動物試験では、ヒトの最大推奨用量を上回る用量において生殖毒性を認めている（5.3 項）。

授乳婦

本剤は授乳婦に投与しない。

妊孕性

本剤は不妊症に適応される（4.1 項参照）。

4.7　自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤では、車の運転及び機械操作能力に対する影響はない又はほとんどないと考えられる。

4.8　好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

本剤投与時に多く報告された副作用は、頭痛、骨盤不快感、OHSS、骨盤痛、悪心、子宮付属器痛及び疲労であった。臨床試験で認められたように、繰り返し投与することにより、これらの副作用の発現頻度は低下する可能性がある。

副作用一覧表

本剤の主要な臨床試験において認められた副作用を MedDRA 器官別大分類及び発現頻度別に、よくみられる（1/100 以上、1/10 未満）及びときにみられる（1/1000 以上、1/100 未満）に分けて以下に示す（表 2）。それぞれの頻度分類の中では、副作用を重篤度が高い順に示している。

表 2　主要臨床試験における副作用

器官別大分類	**よくみられる（1/100 以上、1/10 未満）**	**ときにみられる（1/1000 以上、1/100 未満）**
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	悪心	下痢 嘔吐 便秘 腹部不快感

器官別大分類	よくみられる （1/100 以上、1/10 未満）	ときにみられる （1/1000 以上、1/100 未満）
生殖系及び乳房障害	OHSS 骨盤痛 子宮付属器痛 骨盤部不快感	腟出血 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	

特定の副作用の詳細

OHSS は、卵巣刺激の内因性リスクである。OHSS に伴う既知の胃腸症状には、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、悪心、嘔吐及び下痢などが含まれる。卵巣茎捻転及び血栓塞栓症は、OHSS のまれな合併症として知られている（4.4 項参照）。

抗 FSH 抗体の産生という点で、免疫原性がゴナドトロピン療法の潜在的なリスクとなる（5.1 項参照）。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により、本剤のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通じて副作用が疑われる事象を全て報告することが求められる。

4.9　過量投与

過量投与による影響は不明であるが、OHSS が発現するリスクがある（4.4 項参照）。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：性ホルモンと生殖器系モジュレーター、ゴナドトロピン
ATC コード：G03GA10

作用機序

FSH の非経口投与による最も重要な作用は複数の成熟卵胞の発育である。ホリトロピン　デルタは遺伝子組換えヒト FSH である。ホリトロピン　デルタにおける 2 つの FSH サブユニットのアミノ酸配列は内因性のヒト FSH アミノ酸配列と同一である。ホリトロピン　デルタはヒト細胞株 PER.C6 を用いて生成するため、ホリトロピン　アルファ及びフォリトロピン　ベータとは糖鎖付加プロファイルが異なる。

薬力学的作用

ラットを用いた *in vivo* バイオアッセイ（Steelman-Pohley 法）では、本剤及びホリトロピン　アルファを国際単位で毎日同量を投与すると、ホリトロピン　アルファ投与に比して、本剤投与の方で卵巣の反応性が高まることが認められた（例：エストラジオール、インヒビン B 及び卵胞容積）。ラットのバイオアッセイは、ヒトにおける本剤の FSH の力価を完全には反映していないと思われるため、本剤は μg 単位で投与し、国際単位（IU）で投与しない。

採卵数は本剤の投与量と血清中 AMH 濃度に伴い増加する。逆に、体重が増加すると採卵数は減少する（本剤投与量 12 μg 未満は臨床的に問題がある場合のみ有効である）。上記を踏まえた本剤投与レジメンを 4.2 項に示す。

臨床的有効性及び安全性

ESTHER-1 試験は、IVF/ICSI 患者 1,326 例を対象に実施した無作為化、評価者盲検、対照試験である。

本試験は、患者ごとに 1 日用量を設定し、刺激期間を通じて用量を固定し用量調節を行わない本剤の個別化投与レジメン（4.2 項参照）を、卵胞刺激期間中最初の 5 日間は 11 μg（150 IU）に相当する固定用量で開始し、6 日目から GnRH アンタゴニスト法による卵胞の発育に基づき用量調節を行うホリトロピン　アルファと比較した。

対象は 40 歳までの規則的な月経周期を有する、排卵可能な患者とした。5 日目に胚盤胞単一移植を必ず行ったが、質の良い胚盤胞が得られなかった 38～40 歳の女性の場合は胚盤胞を 2 個移植した。2 つの主要評価項目は新鮮胚移植における継続妊娠率及び継続着床率とし、それぞれ胚移植後 10～11 週に子宮内で生存している単胎以上の妊娠例数及び胎児数を、移植された胚盤胞数で除した値と定義した。

本試験では、表 3 に示すとおり、継続妊娠率と継続着床率に関して、本剤はホリトロピン　アルファと同等以上の有効性を示した。

表 3　ESTHER-1 試験における継続妊娠率及び継続着床率

	患者ごとに設定した本剤投与レジメン（N=665）	**ホリトロピン　アルファ（N=661）**	**差［95%CI］**
継続妊娠率	30.7%	31.6%	-0.9% [-5.9%；4.1%]
継続着床率	35.2%	35.8%	-0.6% [-6.1%；4.8%]

対象集団：無作為化割付され投与された全症例

AMH に基づく本剤投与レジメンの影響についても、卵巣反応性及び OHSS のリスク管理など副次的評価項目で評価した。

全対象患者において、平均採卵数は患者ごとに設定した投与レジメンにおいて本剤投与群（N=636）では 10.0±5.6 個、150 IU で開始しその後患者ごとに用量調節を行ったホリトロピン　アルファ投与群（N=643）では 10.4±6.5 個であった。

AMH 15 pmol/L 以上の患者のうち、本剤（N=355）及びホリトロピン　アルファ（N=353）に対する卵巣反応性について、それぞれ平均採卵数は 11.6±5.9 及び 13.3±6.9 個であり、採卵数が 20 個以上であった患者の割合は 10.1%（36/355）及び 15.6%（55/353）であった。

排卵可能な多嚢胞性卵巣患者において、早期の中等度又は重度の OHSS の発症や早期 OHSS の予防的介入を認めた割合は、本剤投与で 7.7%及びホリトロピン　アルファ投与で 26.7%であった。

安全性－免疫原性

本剤の投与前後の抗 FSH 抗体価を 3 回目 COS 周期まで測定した（ESTHER-1 試験の 1 回目 COS 周期 665 例、ESTHER-2 試験の 2 回目 COS 周期 252 例及び 3 回目 COS 周期 95 例）。本剤投与後の抗 FSH 抗体の発現頻度は 1 回目 COS 周期 1.1%、2 回目 COS 周期 0.8%及び 3 回目 COS 周期 1.1%であった。これらの発現割合は、1 回目 COS 周期の本剤曝露前の抗 FSH 抗体の発現頻度である 1.4%と同等であり、ホリトロピン　アルファ投与後の抗 FSH 抗体発現頻度と同様であった。抗 FSH 抗体を有する患者はいずれも抗体価は検出不能又は極めて低く、中和活性はなかった。抗 FSH 抗体を本剤投与前に認めた患者又は投与後に認めた患者に本剤を反復投与しても抗体価は増加することなく、卵巣反応の減弱を伴わず、免疫関連有害事象の誘発も認められなかった。

GnRH アゴニストのロング法における本剤の臨床試験は実施していない。

5.2　薬物動態学的特性

ホリトロピン　デルタの薬物動態学的プロファイルは COS を施行されている健常女性及び IVF/ICSI 患者を対象に検討している。本剤は 1 日 1 回の反復皮下投与後 6～7 日目に、初回投与後の濃度より 3 倍に上昇し定常状態に達する。循環血中のホリトロピン　デルタ濃度は体重と反比例し、患者の体重に基づき個別に用量設定を行うことの裏付けとなる。ホリトロピン　デルタはホリトロピン　アルファより曝露量が大きい。

吸収

本剤を 1 日 1 回皮下投与後の最高血清中濃度到達時間は 10 時間である。絶対的バイオアベイラビリティは約 64%である。

分布

見かけの分布容積は皮下投与後では約 25 L であり、静脈内投与後の定常状態における分布容積は 9 L である。治療用量範囲内では、ホリトロピン　デルタの曝露量は投与量に比例して増加する。

排泄

ホリトロピン　デルタの見かけの全身クリアランスは、皮下投与後では 0.6 L/h、静脈内投与後では 0.3 L/h であった。皮下投与後の終末相の消失半減期は、単回皮下投与後で 40 時間、反復皮下投与後で 28 時間であった。反復投与後のホリトロピン　デルタの見かけの全身クリアランスは低く（0.6 L/h）、曝露量が高濃度となった。ホリトロピン　デルタは他のホリトロピンと同様に主に腎臓から排泄されることが推測される。尿中に未変化体のまま排泄されるホリトロピン　デルタは投与量の 9%と推定された。

5.3　非臨床安全性データ

非臨床試験データは従来の安全性薬理試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験に基づき、ヒトに対する特別な危険性はないことを明らかにしている。ホリトロピン　デルタを過量投与すると薬理作用が増大し、ヒトにおける最大推奨投与量を上回る 0.8 μg/kg/日以上になると、ラットでは受胎能及び初期胚発生に対してネガティブな影響を及ぼした。これらの所見と本剤の臨床使用との関連性は限定的なものである。

6.　製剤学的特性

6.1　添加剤一覧

フェノール
ポリソルベート 20
L-メチオニン
硫酸ナトリウム水和物
リン酸水素ナトリウム水和物
リン酸（pH 調整）
水酸化ナトリウム（pH 調整）
注射用水

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　有効期間

3 年
開封後：25℃以下の保存下で 28 日以内に使用すること。

6.4　保管上の特別な注意

冷蔵保管（2℃～8℃）。
凍結しないこと。
未使用時は光曝露を避けるため包装箱に入れて保管すること。
本剤を冷蔵庫から取り出した場合（未開封）、再び冷蔵庫に戻さず、使用開始後 3 ヵ月以内まで 25℃以下で保存することが可能であるが、その後は必ず廃棄すること。
本製品使用開始後（開封後）の保存条件については、6.3 項参照。

6.5　容器の性質及び内容

レコベル 12 μg/0.36 mL 注射液
プランジャー（ハロゲン化ブチルゴム）及びインレー（ゴム）付きクリンプキャップ（アルミニウム）からなる複数回使用可能な 3 mL カートリッジ（I型ガラス）。
1 カートリッジ中には注射液 0.36 mL を含有する。
1 パック（個包装）は、プレフィルドペン 1 本及び注射針 3 本（ステンレス）である。

レコベル 36 μg/1.08 mL 注射液
プランジャー（ハロゲン化ブチルゴム）及びインレー（ゴム）付きクリンプキャップ（アルミニウム）からなる複数回使用可能な 3 mL カートリッジ（I型ガラス）。
1 カートリッジ中には注射液 1.08 mL を含有する。
1 パック（個包装）は、プレフィルドペン 1 本及び注射針 6 本（ステンレス）である。

レコベル 72 μg/2.16 mL 注射液
プランジャー（ハロゲン化ブチルゴム）及びインレー（ゴム）付きクリンプキャップ（アルミニウム）からなる複数回使用可能な 3 mL カートリッジ（I型ガラス）。

1 カートリッジ中には注射液 2.16 mL を含有する。
1 パック（個包装）は、プレフィルドペン 1 本及び注射針 9 本（ステンレス）である。

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

薬液に粒子が含まれている場合や透明でない場合は使用しないこと。
ペン型注入器の使用に関する指示に必ず従うこと。使用後は速やかに使用済みの針を廃棄すること。
未使用の本製品又は廃棄物は全て、各国の規制要件に従い廃棄すること。

7.　製造販売業者

Ferring Pharmaceuticals A/S
Kay Fiskers Plads 11
2300 Copenhagen S
Denmark

8.　製造販売承認番号

EU/1/16/1150/004
EU/1/16/1150/005
EU/1/16/1150/006

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2016 年 12 月 12 日

10.　本文書の改訂年月

1.6.3　企業中核データシート（CCDS）

本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS）を添付する。

Company Core Data Sheet
REKOVELLE

[redacted]

2ページ～37ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした