

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

2023年3月

フェリング・ファーマ株式会社

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^{※1}

レコベル[®]皮下注 12 μ g ペン

レコベル[®]皮下注 36 μ g ペン

レコベル[®]皮下注 72 μ g ペン

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

この度、標記製品の「使用上の注意」を本紙の通り改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、本紙の内容及び最新の添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

項目	改訂後（下線部改訂）	改訂前
1. 警告	1. 警告 <u>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。</u> [8. 2、8. 3、9. 1. 6、10. 2、11. 1. 1参照]	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	2. 8 <u>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。]</u> [9. 1. 6、11. 1. 1参照]	(記載なし)
8. 重要な基本的注意	8. 2 <u>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。</u> ・本剤投与中及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤（hCG等）投与前の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 ・患者の自覚症状（ <u>下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等</u> ） ・急激な体重増加	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）

項目	改訂後（下線部改訂）	改訂前
	<p>・<u>超音波検査等による卵巣腫大</u> <u>なお、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子として、多嚢胞性卵巣症候群、若年、やせ、AMH高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストラジオール高値、発育卵胞数の高値等が知られているので、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子を有する患者への対応は慎重に行うこと。</u> <u>卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与中断などを行うとともに、少なくとも4日間は性交を控えるように患者に指導すること。また、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の可否を慎重に判断すること。卵巣過剰刺激症候群は、本剤投与中だけではなく、本剤投与後に発現し、軽症又は中等症であっても急速に進行して重症化することがあるため、本剤の最終投与後も少なくとも2週間の経過観察を行い、卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。なお、卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって重症化し、長期化することがあることにも留意すること。[1.、8.3、9.1.6、10.2、11.1.1参照]</u> <u>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、9.1.6、10.2、11.1.1参照]</u> <u>・卵巣過剰刺激症候群があらわれることがあるので、自覚症状（下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等）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。</u></p> <p><u>8.4 在宅自己注射を行う場合は、・・・</u> <u>8.4.1 自己投与の適用・・・</u> <u>8.4.2 使用済みの注射針・・・</u> <u>8.4.3 使用済みの針・・・</u> <u>8.4.4 在宅自己注射を行う前に、・・・</u> <u>8.5 卵胞発育刺激を・・・</u> <u>8.6 体外受精・胚移植などの・・・</u></p> <p><u>(削除)</u></p>	<p>・<u>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）</u> <u>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]</u></p> <p>(記載なし)</p> <p><u>8.3 在宅自己注射を行う場合は、・・・</u> <u>8.3.1 自己投与の適用・・・</u> <u>8.3.2 使用済みの注射針・・・</u> <u>8.3.3 使用済みの針・・・</u> <u>8.3.4 在宅自己注射を行う前に、・・・</u> <u>8.4 卵胞発育刺激を・・・</u> <u>8.5 体外受精・胚移植などの・・・</u></p> <p><u>8.6 卵胞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</u></p>

項目	改訂後（下線部改訂）	改訂前						
		<p>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。</p>						
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>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患者 <u>本剤の投与の可否については、本剤が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。</u>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.、2.8、8.2、8.3、10.2、11.1.1参照]</p>	<p>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]</p>						
<p>10. 相互作用</p>	<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="323 987 871 1487"> <thead> <tr> <th data-bbox="323 987 488 1077">薬剤名等</th> <th data-bbox="488 987 699 1077">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="699 987 871 1077">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="323 1077 488 1487"> 卵胞の最終成熟に使用する薬剤 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2、8.3、9.1.6、11.1.1 参照] </td> <td data-bbox="488 1077 699 1487"> <u>卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。</u> </td> <td data-bbox="699 1077 871 1487"> <u>卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲンにより、血管透過性が亢進される。</u> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	卵胞の最終成熟に使用する薬剤 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2、8.3、9.1.6、11.1.1 参照]	<u>卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。</u>	<u>卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲンにより、血管透過性が亢進される。</u>	<p>(記載なし)</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
卵胞の最終成熟に使用する薬剤 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤等 [1.、8.2、8.3、9.1.6、11.1.1 参照]	<u>卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。</u>	<u>卵巣への過剰刺激に伴う過剰なエストロゲンにより、血管透過性が亢進される。</u>						
<p>11. 副作用</p>	<p>11.1 重大な副作用 11.1.1 卵巣過剰刺激症候群（10.6%） <u>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、卵巣茎捻転、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。</u>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、<u>本剤の投与中止、卵胞の最終成熟の延期や中止等の可否を含め、実施中の不妊治療の継続の可否を判断すること。</u>また、<u>卵巣過剰刺激症候群の重症度に応じた適切な処置を行うこと。</u>重度の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、</p>	<p>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</p>						

項目	改訂後（下線部改訂）	改訂前
	直ちに本剤の投与を中止し、入院させて適切な処置を行うこと。[1.、 <u>2.8</u> 、8.2、 <u>8.3</u> 、 <u>9.1.6</u> 、 <u>10.2</u> 参照]	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]

【改訂理由】

自主改訂による改訂

「1. 警告」、「9. 特定の背景を有する患者の注意」、「10. 相互作用」の項

医薬品適正使用の一環として、2022年4月にPMDAより発出された医薬品の適正使用のお願い（不妊治療に用いられる医薬品による卵巣過剰刺激症候群について）やヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤及び精製下垂体性性腺刺激ホルモン製剤等の添付文書の記載状況を踏まえ、それらの使用上の注意における注意喚起との整合をとるため改訂しました。

「2. 禁忌」の項

活動性の血栓塞栓症を有する患者が卵巣過剰刺激症候群を発症した場合に、状態が悪化するリスクがあるため、新たに設定しました。

「8. 重要な基本的注意」の項

卵巣過剰刺激症候群については既に注意喚起を行っておりますが、発症又は重症化のリスクを回避するため、適切なモニタリングの方法や患者への自覚症状の周知、症状・徴候を認めた場合の対応について追記しました。また、8.6項については、本剤の効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激」であることを踏まえると、多胎妊娠に関する注意喚起は削除することが適切と考えることから削除しました。

「11.1 重大な副作用」の項

上記「重要な基本的注意」の記載を踏まえ、記載を整備しました。

【その他】

改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報（DSU）No. 316（2023年4月）に掲載される予定です。PMDAホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新の電子化された添付文書が掲載されます。

【お問い合わせ先】

フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室
フリーダイヤル：0120-093-168
F A X：03-3596-1107
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）