

レコベル®新発売記念講演会 記録集

2022年4月24日(日)

東京会場: ANAインターコンチネンタルホテル東京

大阪会場: ヒルトン大阪

Opening remarks

大須賀 穰 先生 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学

座長 **石原 理** 先生 女子栄養大学/同栄養クリニック

**卵巣刺激時における
マーカーとしてのAMHの有用性**

演者 **浅田 義正** 先生 浅田レディースクリニック

**患者および医療機関に有益な卵巣刺激法とは何か?
～ART保険適用後の再考～**

演者 **絹谷 正之** 先生 絹谷産婦人科

Pannel discussion

**保険診療体制となった我が国のARTに
どのような変化が望まれているか?
～卵巣刺激プロトコール選択における優先因子～**

座長 **森本 義晴** 先生 HORAC グランフロント大阪クリニック

パネラー **京野 廣一** 先生 京野アートクリニック高輪

徳永 義光 先生 空の森クリニック

杉山 カー 先生 杉山産婦人科

川井 清孝 先生 亀田IVFクリニック幕張

村上 貴美子 様 蔵本ウイメンズクリニック

Closing remarks

蔵本 武志 先生 蔵本ウイメンズクリニック

レコベル新発売記念講演会に多くの先生方にご参加いただきましてありがとうございます。この4月は生殖医療にとって、まさに時代の転換期となりました。私自身も保険適用に向けて何度も議員連盟やメディアに行きました。思い返せば留学中は自身でCHO細胞を培養してFSHを作っていましたが、今はヒトの細胞からFSHを作れることに時代の流れを感じております。

Key presentation 1

卵巣刺激時におけるマーカーとしてのAMHの有用性

浅田 義正 先生 浅田レディースクリニック

座長 石原 理 先生 女子栄養大学/同栄養クリニック

アンチミュラーリアンホルモン (AMH) は、原始卵胞から発育する卵胞の数を反映するため、卵巣予備能の指標とされています。AMH検査は生殖補助医療の調節卵巣刺激時に限り、2022年に保険適用となりました。AMHは本来、不妊治療開始時に測るべき検査ですが、残念ながら今回の保険適用からはずれています。産婦人科におけるAMHの有用性は、月経異常が早発卵巣不全あるいは多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) によるものかを鑑別できることにあります。AMH検査はあくまで半定量的なもので、細かな数値変動よりも臨床的に有用な情報を読み取る必要があります。以前からお伝えしている通り、AMHは高ければ早く、低ければゆっくり減少し、若齢の方のAMH値の95パーセンタイルと5パーセンタイルを比べても閉経の年数は±3年ほどの差しかないので閉経の予想にはそれほど有効ではありません。当院では、2008年から全例にAMH測定を行っています。しかし、AMH値を年齢でプロットするとばらばらに分布し、統計的に処理しても平均値は中央値よりも低く正規分布しない特徴があり、正常値といえるものではありません (図1)¹⁾。当院における、AMHに関する一番のエビデンスは、体外受精の調節卵巣刺激においてその採卵数と相関することであり (図2)、それが不妊治療におけるAMHの有用性の一つだと考えています。

英国のNICE 診療ガイドライン2013年版やESHREガイドライン2019年版では、卵巣刺激における卵巣反応予測因子の1つとしてAMHが推奨されています。FSHと比べ、トリガー時のE₂やAMHは卵巣反応を正確に予想できることや (図3)²⁾、年齢と組み合わせる予測因子としてFSHよりも、胞状卵胞数やAMHがより優れていることが報告されています (図4)³⁾。卵巣反応性は患者ごとに大きく異なることから、個別化した治療法により有用性や安全性の面から大きなメリットが受けられると考えられます。当院では年齢とAMHを不妊治療のステップアップのスピードの決定や調節卵巣刺激法の選択の目安として用いています。

卵巣刺激において低刺激の反対は高刺激ではなく、卵巣予備能に見合った適切な調節卵巣刺激しかないと考えています。妊娠率は卵子の数でほとんどが決まり、採卵時の採卵数が増加するにつれ出生率は上昇しますが、新鮮胚移植ではどの年齢でも、15~20個

でノモグラムが反転してくることから⁴⁾、至適採卵数という考え方が生まれました。

トリガー時のP₄の上昇により妊娠率が低下することがすでに分かっており^{5,6)}、新鮮胚移植ではP₄の上昇に注目して採卵数と妊娠率のトレードオフの交点を採卵タイミングとするため、至適採卵数という発想が出てきます。一方、Freeze All (全胚凍結) では、採卵周期と移植周期が異なるためP₄の上昇を気にすることなく成熟卵が一番多いタイミングで採卵できるので、全胚凍結に至適採卵数ではなく採卵数の増加分だけ妊娠率が高まると考えています。

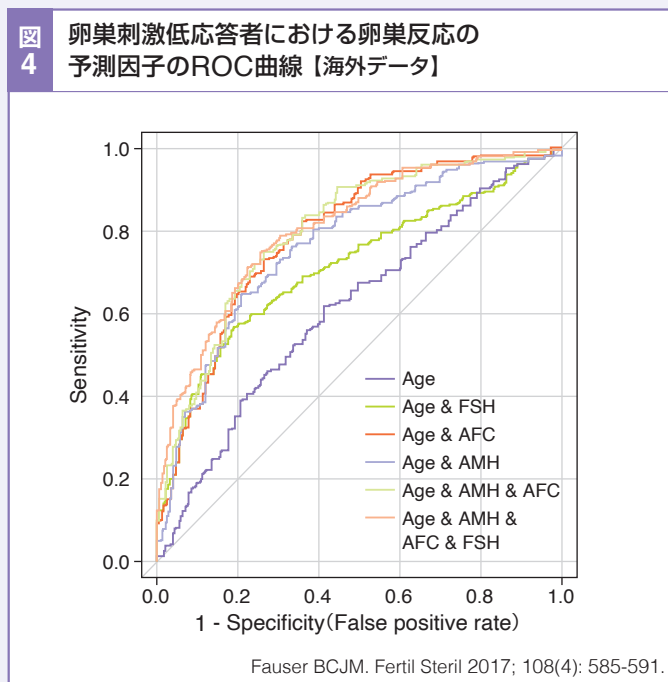
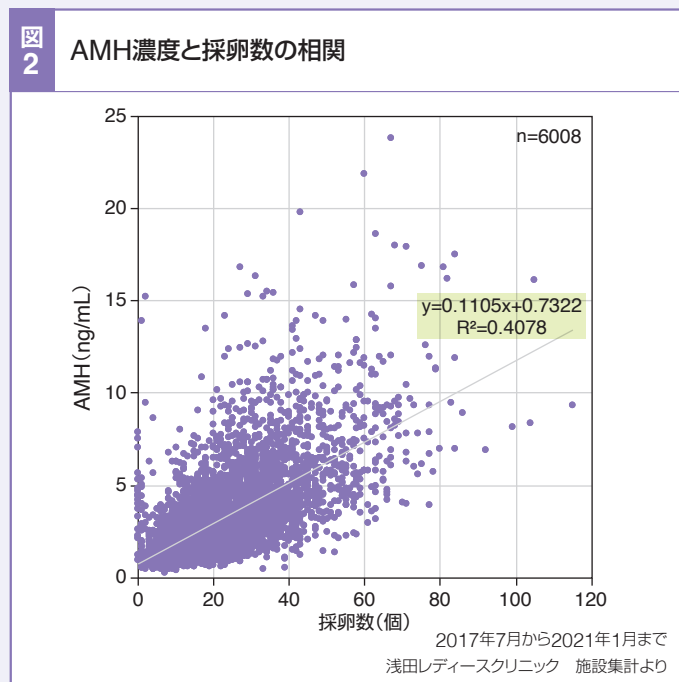
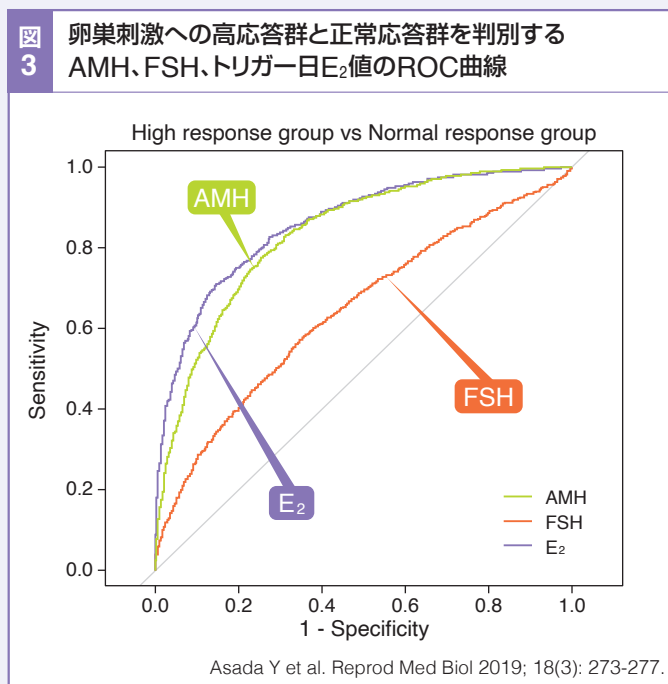
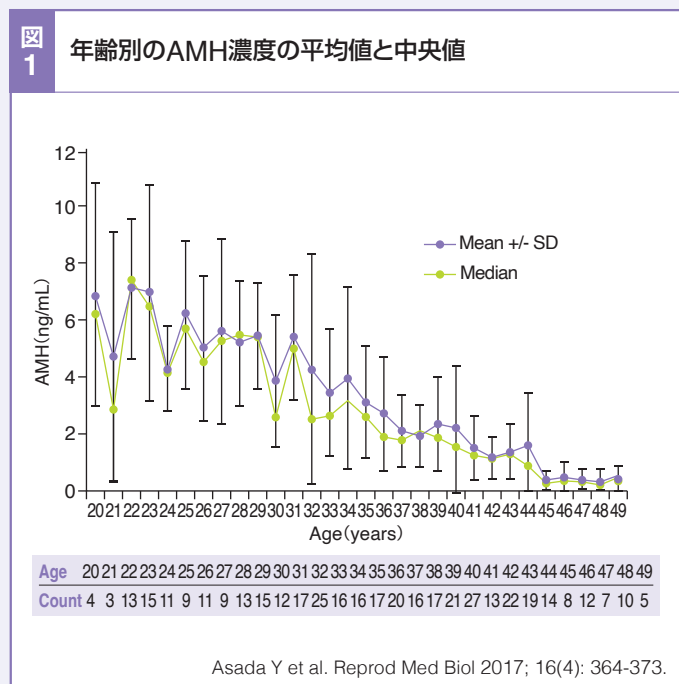
卵巣刺激の本質は、卵巣予備能と年齢を考慮して刺激法を決定することで、出産成績は刺激法ではなく、高受精率・高妊娠率につながる成熟卵⁷⁾をいかに多く得るか、で決まります。トリガーのタイミングは卵胞径をもとに決定されていますが、これは新鮮胚の場合であり、全胚凍結で卵巣刺激は変わる必要があります。高齢になると採卵卵子あたりのE₂値はだんだん高くなり、卵の数が少ないときはE₂値が高くないと成熟卵になりません。成熟率を高めるためには卵胞径だけでなく、年齢に加え、卵子数と比例するAMHで採卵あたりのE₂を考慮しながらトリガーのタイミングを決める必要があります。

当院で調節卵巣刺激ができた方では、20代なら1回の採卵で85%以上が出産し、20%以上はそのときの凍結卵で2人目を授かっています。採卵数によってその出生率は高まり、20個以上の場合には1回の採卵で8割以上が子を得ています。一生に1回だけの採卵で複数回の妊娠を可能にする「One and Done」の体外受精⁸⁾が私の理想です。その実現には高度な卵巣刺激能力、凍結融解技術、長期の管理能力が不可欠ですが、当院ではAMHが1.5ng/mL未満の場合でも1回の採卵で70%が出生に至っています。体内での老化の影響を受けない凍結胚を用いることで、妊娠率を維持しながら人生設計を可能にできると考えています。仮に35歳、38歳、41歳と3年おきに第3子まで得ようとした時、期待される妊娠率は加齢により低下していきます。しかし、35歳で全胚凍結して3年おきに移植すれば、1度の採卵で妊娠率を維持しながら計画的に第2子、3子を考えることができます。

まとめるとAMHは半定量検査と見なすべきであり、早発卵巣

不全やPCOSの早期診断、体外受精における調節卵巣刺激の選択、女性の人生設計などに生かすことができます。卵巣予備能のマーカーであるAMH値は、個人差が非常に大きいことから⁹⁾「何歳」ではなく「AMHがいくつ」で考えることが大切です。20歳で子宮頸がん検査が推奨されるように、30歳になったら未婚・既婚にかかわらず1度はAMH検査をしてほしいと思います。お子さんを希望されるすべての女性が、自分のAMHを知り、結婚、妊娠、子育て計画をつくり、優先順位を決めて悔いのない人生設計ができることを願っています。

- 1) Asada Y et al. *Reprod Med Biol* 2017; 16(4): 364-373.
- 2) Asada Y et al. *Reprod Med Biol* 2019; 18(3): 273-277.
- 3) Bart C J M Fauser. *Fertil Steril* 2017; 108(4): 585-591.
- 4) Sunkara SK et al. *Hum Reprod* 2011; 26(7): 1768-1774.
- 5) Bosch E et al. *Hum Reprod* 2010; 25(8): 2092-2100.
- 6) Elgindy EA *Fertil Steril* 2011; 95(5): 1639-1644.
- 7) Gianpiero D et al. *Fertil Steril* 2012; 97(2): 248-259.
- 8) Vaughan DA et al. *Fertil Steril* 2017; 107(2): 397-404.e3.
- 9) 苛原稔ら. *日本産科婦人科学会雑誌* 2017; 69(8): 1721.



患者および医療機関に有益な卵巣刺激法とは何か? ~ART保険適用後の再考~

絹谷 正之先生 絹谷産婦人科

座長 石原理先生 女子栄養大学/同栄養クリニック

日本の生殖補助医療(ART)では、高齢の女性患者が多く、少しでも早く、多くの採卵数が見込める卵巣刺激法を選択することが多いため、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)リスクや子宮内環境の不適切化を考慮した全胚凍結が主流になっています¹⁾。患者や施設のニーズで移植時期を決定し、移植あたりの妊娠率や生児獲得率の評価が行われているのが現状と考えられます。ARTに進んだ患者では、胚移植まで進めないことや治療継続の不安による治療からの脱落^{2,3)}、就業女性では治療の長期化による退職を含む働き方の変更の増加が示され⁴⁾、早く妊娠して不妊治療を卒業するという時間的要因も患者のニーズと考えられます。そこでTime to pregnancyの観点から患者および医療機関に有益な刺激法について、ARTの保険適用や我が国初の生殖医療ガイドラインを踏まえて再考したいと思います。

2020年に報告された新鮮胚移植と全胚凍結・融解胚移植の成績の差について検討した海外試験⁵⁾では、採卵・移植あたりの妊娠率に有意差はないものの(採卵あたりの妊娠率は $p=0.73$ 、移植あたりの妊娠率は $p=0.73$ 、いずれも χ^2 検定およびFisherの正確確率検定)、妊娠までの時間の中央値が新鮮胚では28日と融解胚の86日に比べて短く(図1)、早期妊娠を目指すためには、一律な全胚凍結ではなく新鮮胚移植の治療選択肢も重要と考えられます。1個以上の正倍数性胚を70%以上の確率で得るためには、30~35歳で約3~8個、35~40歳で約8~15個、40~45歳であれば15~30個のMII卵子が必要と報告されています⁶⁾。採卵数と出生率の関係を調べた海外報告によると、新鮮胚移植では採卵数が15個を超えると出生率の低下傾向がみられています。一方、新鮮胚移植では、妊娠または出生に至らなかった症例で余剰胚を凍結融解胚移植した場合、採卵時の獲得卵数が多いほど累積出生率が高くなる傾向がみられています⁷⁾。新鮮胚移植では採卵数が15個を境に、出生率の上昇が認められなくなり、OHSS発症率が顕著に上昇することが報告されています(図2)⁸⁾。また採卵決定時の血中E₂値の高値が、低出生体重児のリスクを高め周産期予後に悪影響を及ぼし得ることや⁹⁾、P₄値が1.5ng/mL以上では、臨床妊娠率と出生率が1.0ng/mL未満に比べ有意に低くなることも報告されています(P₄<1 vs 1.5<P₄<1.75: 臨床妊娠率は $p<0.001$ 、出生率は $p=0.008$ 。P₄<1 vs P₄≥1.75: 臨床妊娠率は $p<0.001$ 、出生率は $p<0.001$ 、それぞれ多変量ロジスティック回帰分析)¹⁰⁾。保険診療では採卵数、受精数、培養数、胚盤胞培養数、凍結保存胚数の全てにおいて、保険点数の上限値が10個と定義されています。これらを踏まえると、患者の身体的負担やリスクを最小化しつつ、年齢を考慮して出生を見込める至適採卵数が得られる刺激法を選択し、可能な限り早期の胚移植を目指すことがTime to pregnancyにおいて重要になると考えられます。

レコベルはTime to pregnancyを考慮し、8~14個の至適採卵数を目標とした個別化投与量アルゴリズムを有する、新規リコンビナントFSH製剤です。そのレコベルの有効性と安全性を評価した国内第

Ⅲ相試験¹¹⁾を紹介します。ARTを受ける20~40歳の日本人女性を対象に、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対照、無作為化、評価者盲検、並行群間比較試験です。レコベル群の被験者(170例、平均34.2歳)は、血清AMH値および体重に基づき6~12 μ gの範囲でアルゴリズムに基づいた決定用量が投与され、医師からの用量調節リクエストに関わらず、刺激期間を通して用量が固定されました。対照群(177例、平均34.0歳)では、最初の5日間はフォリトロピンベータの開始用量を固定し、その後は各被験者の反応に基づき用量を調節しました。基準に達した時点で卵巣成熟を誘起し、採卵を行いました。主要評価項目は排卵数、重要な副次評価項目は臨床妊娠率、副次評価項目はゴナドトロピンの総投与量および刺激日数などの有効性と、副作用の発現割合などの安全性になります。主要評価項目の採卵数は、レコベル群で9.3個と対照群の10.5個に対する非劣勢が証明されました(図3)。採卵決定までの刺激期間に両群で差はないものの、レコベル群では、対照群に比べ刺激最終日のE₂、P₄の上昇が抑制され、総投与量が有意に少なくなりました。MII卵子数、採卵あたりの受精率は両群で差が認められず、新鮮胚盤胞1個移植あたりの妊娠率はそれぞれ31.9%対29.8%であり、低AMH群、高AMH群ともに同様の効果がみられました。AMH値別の採卵成績では、レコベル群は多くの患者群で8~14個の至適採卵数が得られています。OHSS発症率は、レコベル群では10.6%(19/170例)、対照群では19.8%(35/177例)でした。レコベル群の副作用発現率は18.8%(32/170例)であり、主な副作用はOHSS 10.6%(18/170例)、卵巣腫大2.9%(5/170例)および骨盤液貯留2.4%(4/170例)でした(図4)。

全胚凍結・融解胚移植と新鮮胚移植には双方にメリットとデメリットがあります。今日のARTにおいて最重要視される「累積妊娠率」を高めることと、「妊娠までの時間」を短縮することは相反する部分があるかもしれません。今後、そのバランスを考えながら患者さんのタイプや状況に応じて治療アプローチを再考したとき、ARTの原点として、個々の患者に応じた多くの選択肢を備えておくためにも、新鮮胚移植は重要な治療選択肢だと考えています。Time to pregnancyを重視した、適切に個別化された調節卵巣刺激により、患者の身体的負担を最小化しつつ至適採卵数を得られるならば、新鮮胚移植の早期妊娠のメリットを生かすことができ、レコベルはこのような治療に貢献し得る薬剤だと思われます。

- 1) 片桐由起子ら。日本産科婦人科学会雑誌 2021; 73(9): 1089-1110.
- 2) Verberg MF et al. Hum Reprod 2008; 23(9): 2050-2055.
- 3) Domar A et al. Fertil Steril 2018; 109(6): 1121-1126.
- 4) 村上貴美子ら。日本受精着床学会雑誌 2019; 36(1): 160-165.
- 5) Stormlund S, et al. BMJ 2020; 370: m2519
- 6) Esteves SC et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 99.
- 7) Polyzos NP et al. Fertil Steril 2018; 110(4): 661-670.
- 8) Steward RG et al. Fertil Steril 2014; 101: 967-973.
- 9) Pereira N et al. Hum Reprod 2017; 32(7): 1410-1417.
- 10) Cesare RD et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 547684.
- 11) [承認時評価資料]社内資料:国内第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.7)

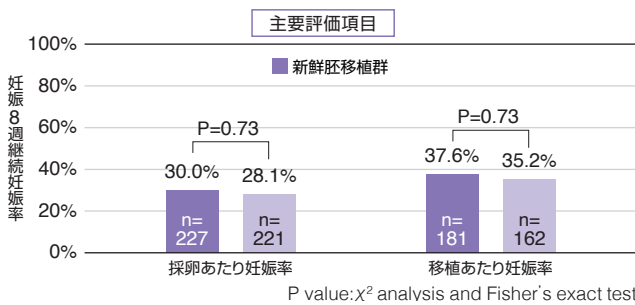
図1 新鮮胚周期と全胚凍結-融解胚移植周期の継続妊娠率および妊娠までの時間【海外データ】(Time to pregnancy)

値は平均±標準偏差、中央値(四分位範囲)、又は%で示す。

	新鮮胚移植群 (n=230)	全胚凍結-融解胚移植群 (n=223)
刺激期間(日)	8.8 ± 1.8	8.7 ± 1.6
開始投与量(IU)	186 ± 58	188 ± 59
総投与量(IU)	1660 ± 617	1681 ± 643
ゴナドトロピン製剤		
rFSH	64.8%	68.6%
HMG*	33.0%	28.7%
rFSH+HMG*	2.2%	2.7%
採卵数(個数)	8.0(6.0-12.0)	9.0(6.0-12.0)
高品質胚数	2.0(1.0-3.0)	2.0(1.0-3.0)
OHSS	1例(0.4%)	0例

* HMG製剤については本邦適応外のため、使用においては最新の添付文書を参照のこと

	新鮮胚移植群 (n=181)	全胚凍結-融解胚移植群 (n=162)
単一胚移植	98.9%	99.4%



副次的評価項目

	新鮮胚移植群 (n=223)	全胚凍結-融解胚移植群 (n=230)
妊娠までの時間(中央値:日)	28	86
妊娠までの時間(25%-75%:日)	27-30	77-107

対 象: 2016年から2018年に、スペイン、デンマーク、スウェーデンの8施設において、18-39歳までの3回目以内の卵巣刺激予定されている患者を無作為に新鮮胚移植群または全胚凍結-融解胚移植群に割り付けを行い、有効性・安全性および妊娠成立までの時間について比較検討した。
 方 法: 8施設共同評価者盲検並行群間比較試験
 主要評価項目: 妊娠8週時の継続妊娠率(被験者あたり、刺激周期あたり、採卵周期あたり、胚移植あたり)

Storlund S, et al. BMJ 2020; 370: m2519.

図2 採卵数と出生率/OHSS発症率の関係【海外データ】

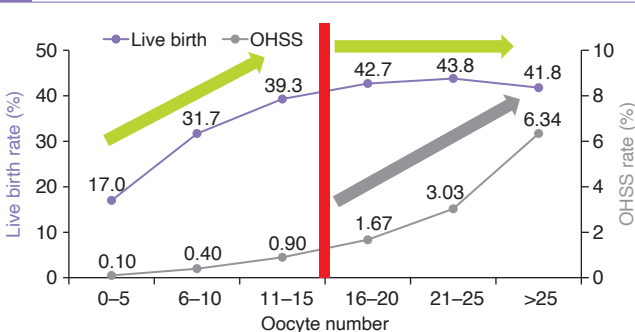


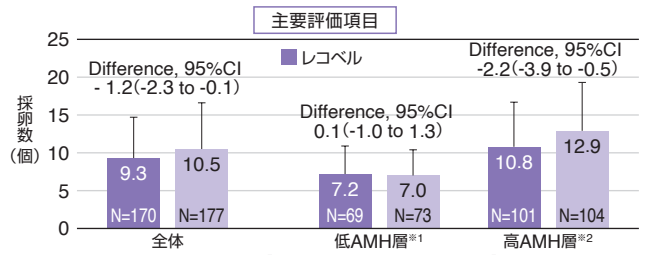
図3 有効性【国内第Ⅲ相試験(STORK):主要評価項目、サブグループ解析含む】

値は平均±標準偏差、中央値(四分位範囲)、又は%で示す。

	レコベル (N=170)	フォトリロピンベータ (N=177)
年齢(歳)	34.2 ± 3.5	34.0 ± 3.4
<35	51.8%	52.5%
35-37	30.0%	31.1%
38-40	18.2%	16.4%
体重(kg)	54.5±7.5	54.3±7.5
BMI(kg/m ²)	21.4±2.7	21.6±2.8
AMH (ng/mL)	2.55 (1.54-3.95)	2.34 (1.58-3.84)
AFC	11.5±6.9	11.4±6.9

	レコベル (n=170)	フォトリロピンベータ (N=177)	P value
刺激期間(日)	8.9±1.9	8.8±1.7	.694 ^a
総投与量(μg)*	83.5±28.9	149.9±51.4	<.001 ^a
投与量を調整した患者	0.0%	46.3%	<.001 ^b

フォトリロピンベータ(質量表記):10mcg=100IU a:年齢で調整したVan Elteren検定, b: χ^2 検定



*1:AMHが5.0~14.9 pmol/L *2:AMHが15.0~44.9 pmol/L

95%CIの下限値は、事前に規定した非劣性マージンの-3.0個を上回り、採卵数についてレコベルのフォトリロピンベータに対する非劣性が検証されました。

対 象: IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例
 方 法: 実施医療機関及びスクリーニング時の血清AMH値(15pmol/L未満及び15pmol/L以上)を層別因子として、月経周期の2~3日目に、レコベル群又はフォトリロピンベータ群のいずれかに1:1で均等に無作為に割り付け、卵巣刺激を開始した。血清AMH値が15pmol/L未満の被験者はレコベルの1日用量を12μg/日とし、15pmol/L以上の被験者は0.19~0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は12μg/日、最低用量は6μg/日とした。フォトリロピンベータの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能とすうて最高1日用量を375IUとした(フォトリロピンベータ150IUは15μgに相当する)。レコベル及びフォトリロピンベータの投与期間は最長20日間とした。

[承認時評価資料]社内資料:国内第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.7)

図4 有害事象の発現割合【国内第Ⅲ相試験(STORK)】

	レコベル (n=170)		フォトリロピンベータ (n=177)	
	n	%	n	%
副作用発現割合(全体)	32	18.8%	45	25.4%
主な副作用(2%以上)				
早期卵巣過剰刺激症候群*	18	10.6%	34	19.2%
中等度~重度	12	7.1%	25	14.1%
卵巣腫大	5	2.9%	4	2.3%
骨盤液貯留	4	2.4%	3	1.7%
死亡	0	0%	0	0%
重篤な有害事象 ^{*1}	0	0%	2	1.1%
中止に至った有害事象 ^{*2}	13	7.6%	18	10.2%

*早期卵巣過剰刺激症候群: 卵巣成熟誘起(トリガー)後9日以内に確認された卵巣過剰刺激症候群
 *1: 治療薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象。フォトリロピンベータ群2例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)に認められた。

*2: 中止に至った有害事象は、レコベル群13例(卵巣過剰刺激症候群8例、プロゲステロン増加3例、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染各1例)に、フォトリロピンベータ群18例(卵巣過剰刺激症候群14例、卵巣腫大2例、プロゲステロン増加、卵管水腫各1例)に認められた。

対 象: IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例
 方 法: 実施医療機関及びスクリーニング時の血清AMH値(15pmol/L未満及び15pmol/L以上)を層別因子として、月経周期の2~3日目に、レコベル群又はフォトリロピンベータ群のいずれかに1:1で均等に無作為に割り付け、卵巣刺激を開始した。血清AMH値が15pmol/L未満の被験者はレコベルの1日用量を12μg/日とし、15pmol/L以上の被験者は0.19~0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は12μg/日、最低用量は6μg/日とした。フォトリロピンベータの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能とすうて最高1日用量を375IUとした(フォトリロピンベータ150IUは15μgに相当する)。レコベル及びフォトリロピンベータの投与期間は最長20日間とした。

[承認時評価資料]社内資料:国内第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.7)

Pannel discussion

保険診療体制となった我が国のARTにどのような変化が望まれているか？ ～卵巣刺激プロトコール選択における優先因子～【ポーティング結果のみ記載】

座長 森本 義晴 先生 HORAC グランフロント大阪クリニック

パネラー 京野 廣一 先生 京野アートクリニック高輪

徳永 義光 先生 空の森クリニック

杉山 カー 先生 杉山産婦人科

川井 清孝 先生 亀田IVFクリニック幕張

村上 貴美子 様 蔵本ウイメンズクリニック

座長 森本 義晴 先生 HORAC グランフロント大阪クリニック

現在、生殖医療は変化の時を迎えています。

当初は完全自然周期のみでした。第2世代として、採卵数は多い方がいいというアメリカ型の卵巣刺激が出てきたのと同時にOHSSに苦しんだのを覚えております。

第3世代は様々な治療が出てきて、自然周期も再度見直されました。現在の第4世代はPersonalizeしていこうということでレコベルが使用できるようになりました。

4月から始まった保険診療でレコベルをどのように使用していくのか、また妊娠効率、病院経営、患者さんのQOL向上などをディスカッションしていこうと思います。

参加者数368名、回答数不明

Q1.

公開された保険項目・点数を元に施設の
卵巣刺激プロトコールの見直しは行いましたか。

回答

1. プロトコールの見直しは行っていない(行う予定はない)

30%

2. プロトコールの見直しを行った(行う予定がある)

70%

Q2.

『採卵、受精、培養、胚盤胞培養、凍結保存』の
個数の定義と保険点数の設定については納得できる内容でしたか。

回答

1. 数の定義および保険点数設定について納得できる

38%

2. 数の定義および保険点数設定について納得できない

62%

Q3-1. ご施設における胚移植はどのような方針になっていますか。
各々の対象患者別に回答ください。

■ 卵巣予備能 (AMH) が標準以上の患者 (例: 1.2~5.0ng/mL)

回答

1. 新鮮胚移植 + 余剰胚凍結

27%

2. 全胚凍結 - 融解胚移植

73%

Q3-2. ご施設における胚移植はどのような方針になっていますか。
各々の対象患者別に回答ください。

■ 卵巣予備能 (AMH) が標準以下の患者 (例: 1.2ng/mL未満)

回答

1. 新鮮胚移植 + 余剰胚凍結

49%

2. 全胚凍結 - 融解胚移植

51%

Q4. 保険診療導入によって、患者教育やサポート体制について、
施設内での取り組みは見直されましたか。

回答

1. 患者支援体制の見直しは行っていない (行う予定はない)

41%

2. 患者支援体制の見直しを行った (行う予定がある)

59%

Closing Remarks

蔵本 武志 先生 蔵本ウイメンズクリニック

我が国の生殖補助医療は4月より保険適用となり大きく変わりました。保険適用にあたりJISARTでは患者さんが不利益とならないように生殖医療のレベルが下がらないように尽力してます。またJISARTでは率先した多施設共同研究臨床研究を行うことで7つの先進医療が認められるようになりました。5月よりさらに2つの先進医療が追加されることになっております。特に卵巣刺激では患者の利便性はもちろん、妊娠成立、分娩までの時間を考慮した治療が広まっていくと思われまます。

レコベル®皮下注 12µg/36µg/72µgペン

Rekovel® 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) 注意一医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	872413		
	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
承認番号	30300AMX00261	30300AMX00262	30300AMX00263
薬価基準収載年月	2022年4月		
販売開始年月	2021年10月		

貯法: 凍結を避け2~8℃で保存
有効期間: 3年

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せざるや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産産率が高い。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、流産・早産が多いこと、妊娠高血圧症候群などの合併症を起しやすいこと、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。

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 乳癌家族歴が強い患者、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的一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性 コ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。コ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、吸収胎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、同種の動物実験で、確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、腹腔出血、胸水、胸水症、呼吸困難、心臓液貯留、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、卵巣莖捻転、卵巣破裂による卵巣出血、肺塞栓症、虚血性脳卒中、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、膣出血、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針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

患者に対して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。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。

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

(レコベル®皮下注12µgペン) 1本/箱
(レコベル®皮下注36µgペン) 1本/箱
(レコベル®皮下注72µgペン) 1本/箱

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 <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

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2023年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

●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。 本DIは2022年4月改訂(第3版)の電子添文の記載に基づき作成
**2022年4月改訂 **2021年10月改訂 F/0053PX/04/22/J

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臓器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[卵巣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
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
ヒメチオニン	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

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ある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を2回下回る場合は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	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。
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 µg	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)									

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 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ない場合は、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、血清エストロゲン値検査等)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可能性があるため、投与後少なくとも2週間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、より重篤になる。[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、

●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。 本DIは2022年4月改訂(第3版)の電子添文の記載に基づき作成
**2022年4月改訂 **2021年10月改訂 F/0053PX/04/22/J

26.1 製造販売元(輸入)

FERRING PHARMACEUTICALS **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3番17号
(文献請求先) <すり相談室>
フリーダイヤル: 0120-093-168 FAX: 03-3596-1107

レコベル®、Rekovel®はフェリング・ファーマB.V.の登録商標です
©2022 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

2022年9月作成
JP-REK-2200151