



第40回日本受精着床学会総会・学術講演会  
ランチョンセミナー6

記録集

日時 | 2022年7月29日(金)

会場 | 京王プラザホテル



座長

塩谷 雅英 先生

英ウィメンズクリニック 理事長

講演① ギナドトロピン製剤は全て同じなのか？



演者

安藤 寿夫 先生

豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長

講演② 調節卵巣刺激法の選択に何を考慮するか？



演者

京野 廣一 先生

京野アートクリニック高輪 理事長

注意：本資料に含まれる薬剤関連情報については、国内で承認されている効能・効果、用法・用量と異なる場合がありますので、薬剤使用の際には各治療薬の最新の電子添文をご参照ください。

# ゴナドトロピン製剤は全て同じなのか？

豊橋市民病院 総合生殖医療センター センター長 安藤 寿夫 先生

## ゴナドトロピン製剤の開発の歴史

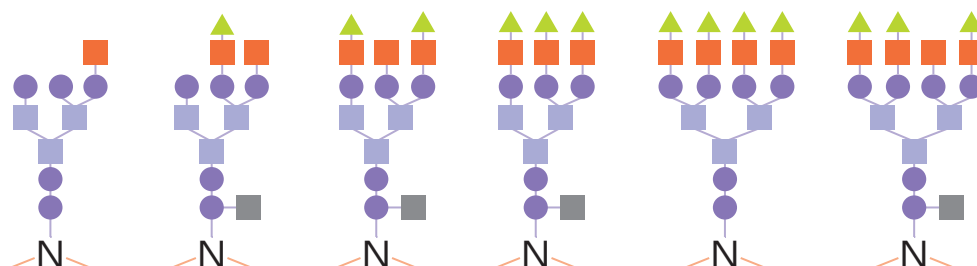
生殖補助医療(ART)では、目標数の成熟卵を安全かつ効率的に得るために、排卵誘発剤のゴナドトロピン(Gn)製剤を用いた調節卵巣刺激が必要不可欠である。Gn製剤には、レコベルのようなリコンビナント製剤や尿由来製剤といった様々な選択肢がある。各Gn製剤にはどのような違いがあり、どう使いこなせばよいか生物学的理解と基礎医学的理解の観点から解説する。

Gn製剤に関連する基礎研究には100年以上の歴史がある<sup>1)</sup>。実験動物における下垂体切除による性腺萎縮や下垂体前葉移植による排卵作用の報告に始まり、ヒト妊婦の血液・尿による卵巣成熟・黄体作用や妊馬血清からの絨毛性性腺刺激ホルモン(CG)分泌などが報告され、胎盤培養によるホルモン産生へと対象が移り変わってきた。その臨床応用にあたっては、閉経後尿からのヒト閉経後ゴナドトロピン(hMG)精製が転機となった。hMGは下垂体機能低下症における排卵誘発への有用性から製剤化に至り、以降のGn製剤の開発へと繋がった。

## ゴナドトロピンの構造と糖鎖

Gnは共通の $\alpha$ サブユニットに加え、卵巣刺激ホルモン(FSH)、黄体形成ホルモン(LH)、CG、甲状腺刺激ホルモンのそれぞれのホルモン機能を決定づける固有の $\beta$ サブユニットで構成されている。アメリカでの私の研究は、 $\alpha$ サブユニットに多数存在し、非常に複雑なタンパク質フォールディングに関わるS-S結合部位の変更が、細胞での発現や分泌、受容体との結合に与える影響を明らかにすることであった。Gnは糖鎖構造が非常に特徴的であり、N-アセチルグルコサミンやマンノースなどから構成される糖鎖が枝分かれを繰り返し、末端はシアル酸の付加など多様な修飾を受け、半減期や受容体結合性、シグナル伝達など多岐に影響を与える(図1)<sup>2)</sup>。2019年にBousfieldとHarveyは、ヒト下垂体から抽出したFSHに多数の糖鎖のバリエーションが存在し、チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現させた組み換えFSHでも多様な糖鎖の分子ができることを報告している<sup>3)</sup>。このような糖鎖のバリエーションが、各Gn製剤の特徴に繋がっていると考えられる。特に臨床において糖鎖が目すべき点は、糖鎖の一番表層に付加されるシアル酸である。シアル酸は酸に対して不安定であり、シアル酸が欠けた糖

図1：N-結合型糖鎖の構造 (Glycosylationの様式)



各種糖転移酵素が作用して多様な糖鎖構造となる例

↑  
グルコシダーゼI/II、  
マンノシダーゼI/IIなどが  
作用した後の基本構造



■ マンノース

■ ガラクトース

▲ シアル酸

● N-アセチル  
グルコサミン

■ フコース

糖鎖結合部位  
N  
アスパラギン

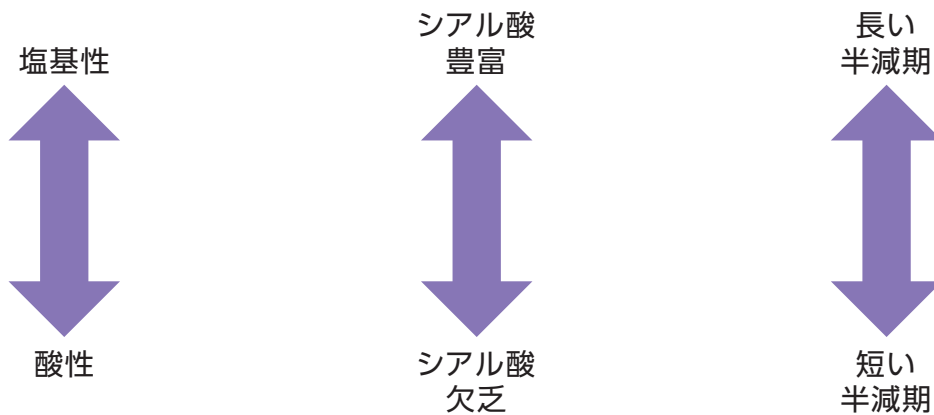
タンパクはアジアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) によって肝臓に取り込まれて代謝される。ゆえに塩基性に傾きシアル酸が豊富であれば、糖タンパクの半減期は長くなる。反対に、酸性に傾きシアル酸が欠乏すると、半減期は短くなる (図2)<sup>2)</sup>。

### レコベルの糖鎖構造の特徴

冒頭で紹介したレコベルは他のFSH製剤と比べてFSHの半減期が長いという特徴を有している<sup>4)</sup>。その一因には、レコベルがヒトの胎児網膜細胞を宿主細胞とし、糖鎖の付加をヒト細胞で賄っていることが挙げられる。レコベルは $\alpha$ 2,6結合シアル酸を糖鎖末端に有しており、これはヒト由来細胞での翻訳後修飾の特徴である<sup>5)</sup>。ASGPRは $\alpha$ 2,6

結合シアル酸の循環濃度により糖タンパク質の取り込みを調節しているため<sup>6,7)</sup>、レコベルでのFSH半減期の長さに影響している可能性がある。また、ウェスタンブロット解析によるとFSHの $\beta$ 鎖の分子量にはかなりの多様性があり、一部の分子量の $\beta$ 鎖は年齢に従って相対量が変わることが報告されている<sup>3)</sup>。尿由来Gn製剤は閉経後女性尿を原料として精製されているため、このような加齢による糖鎖構造の変化の影響を受けていると考えられる。糖鎖の機能は複雑であるため、単純にこれらの変化をよし悪しで論じることができないが、基礎的な知識として各製剤の特徴を理解しておく必要がある。これらに加え実臨床では、患者さんの年齢や卵巣予備能などの背景を踏まえ、単一排卵なのか、ARTでの10個前後の成熟卵を得るための排卵誘発なのか、など治療目標に従ってGn製剤を使いこなすことが重要だと考えられる。

図2：糖鎖構造の違いによるFSHの分子多様性



安藤先生ご提供  
Howels CM.Hum Reprod Update 3(2):172-191 (1996)等を参考に作成



- 1) Lunenfeld B. Reprod Med Biol. 2011; 11: 11-25.
- 2) 安藤寿夫. Gn製剤の特徴, 柴原浩章, 森本義晴, 京野廣一(編著), 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版. 中外医学社, 2018: p78-90.
- 3) Bousfield GR, Harvey DJ. Endocrinology. 2019; 160: 1515-1535.
- 4) Olsson H, et al. J Clin Pharmacol. 2014; 54: 1299-1307.
- 5) Dias JA, Ulloa-Aguirre A. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 636038.
- 6) Park EI, et al. J Biol Chem. 2003; 278: 4597-4602.
- 7) Steirer LM, et al. J Biol Chem. 2009; 284: 3777-3783.

## 調節卵巣刺激法の選択に何を考慮するか？

京野アートクリニック高輪 理事長 京野 廣一 先生

### 調節卵巣刺激におけるゴナドトロピン投与量への懸念

日本産科婦人科学会の生殖補助医療 (ART) データブックによると、我が国における移植当たりの妊娠率は、凍結胚で36%であり、新鮮胚での20.7%とは約15%の差がある<sup>1)</sup>。この臨床成績の違いに関連すると考えられる因子について、いくつか報告を紹介させて頂きたい。まず、卵巣刺激に使用されるゴナドトロピンであるが、海外では、卵巣刺激期間中の総ゴナドトロピン (Gn) 用量とEuploid胚の割合に与える影響が報告されており、38~40歳においては、5000 IU/周期以上のGn用量は、3000 IU/周期と比べてEuploid胚の割合の有意な減少をもたらすことが示されてる (p=0.01, Chi-square analysis)<sup>2)</sup>。また、

実臨床と第Ⅲ相臨床試験の結果に差異をもたらす因子について検討した興味深い報告<sup>3)</sup>があるが、この報告では、第Ⅲ相臨床試験の被験者選択基準と同一条件の患者データを実臨床から抽出後に、第Ⅲ相臨床試験結果と比較している。年齢や体重、AMH値などの患者背景には顕著な差はみられていなかった一方で、実臨床でのFSH開始投与量、刺激日数、採卵数は第Ⅲ相試験と比べて有意に高かった (それぞれ p<0.0001: student t-testあるいはWilcoxon test)。新鮮胚移植の臨床妊娠率は実臨床で30.5%であり、第Ⅲ相試験36.5%と比べて有意に低かった (p=0.008: Fisher's exact test)。また、入院が必要な過剰卵巣刺激症候群 (OHSS) の割合は実臨床が2.0%であり、第Ⅲ相試験0.9%に比べて高い傾向であった。これらの知見から、我が国



の実臨床では、患者の高齢化等を背景に、採卵数を重視した卵巣刺激法が選択されることで、Gn投与量が過剰となっていることが考えられ、新鮮胚移植を実施する上での着床環境が確保されていないことや、OHSSリスクの増加により、新鮮胚移植周期の臨床成績が結果的に低くなっている可能性が考えられる。

## Time to pregnancyとOHSSを考慮した治療選択

IVF治療中止に至った不妊患者の心理的背景を調査したアンケート調査では、治療長期化への不安が中止理由の第2位であり<sup>4)</sup>、不妊治療ではTime to pregnancyの短縮は大きなニーズだと考えられる。Day3での新鮮胚移植-余剰胚凍結と全胚凍結-融解胚移植それぞれの移植周期の累積継続妊娠率を比較したベトナムにおける検討<sup>5)</sup>では、初回移植周期後の継続妊娠率をはじめ、無作為化後1年間の累積継続妊娠率に有意差は認められないものの、Time to pregnancyの中央値は新鮮胚移植-余剰胚凍結で2.2ヵ月と、凍結胚移植の3.6ヵ月に対して有意に短いことを報告している(図1、 $p < 0.001$ : log-rank test)。同様に2020年のスペイン、スウェーデン、デンマークの8施設の共同研究でも、胚盤胞移植当たりの成績を新鮮胚と全胚凍結で比較している<sup>6)</sup>。年齢、刺激周期、開始の投与量、総投与量などの患者背景や採卵当たりの妊娠率、移植当たりの妊娠率に有意差はない(Student t-test)一方で、Time to pregnancyの中央値は新鮮胚盤胞移植が28日、凍結胚盤胞移植が86日となっている。この2つの報告から、新鮮

胚移植の治療選択肢を残すことは、妊娠成立までの時間の短縮が期待できると考えられる。

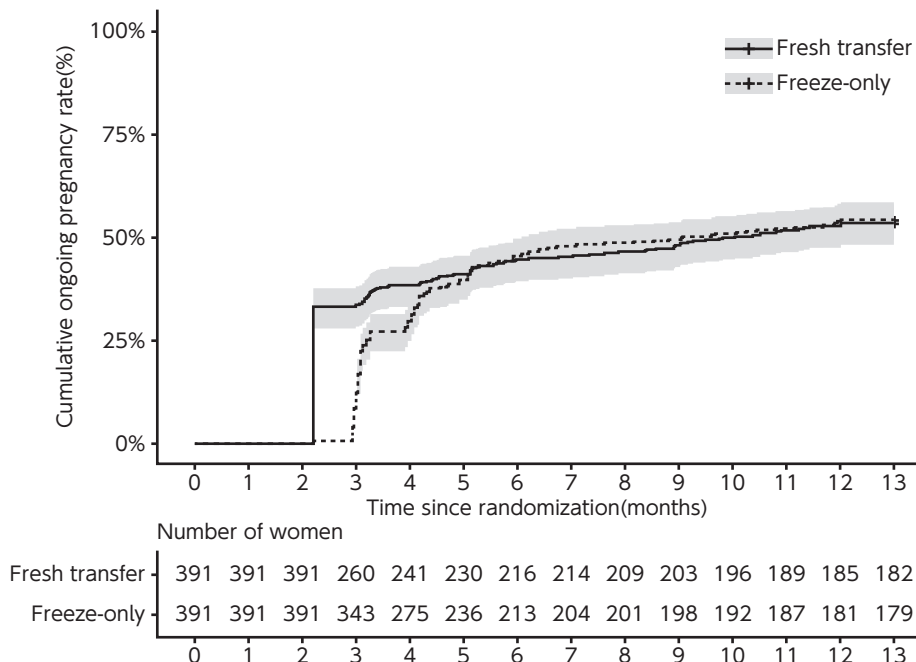
次にOHSSの抑制について考えていきたいと思う。13報の論文を元にOHSSリスクの抑制が期待できる卵巣刺激法を、個別用量アルゴリズム、経験的な個別用量、添付文書における標準開始用量(150 IU)、全胚凍結の4群に分けてネットワークメタアナリシスによって検討した報告がある<sup>7)</sup>。個別用量アルゴリズムは、経験的な個別用量(OR 0.55 [0.32-0.96])や標準開始用量(OR 0.54 [0.42-0.69])と比較して有意にOHSSリスクが低く、全胚凍結との有意な差がないことから(OR 1.57 [0.69-3.56])、全胚凍結と同様にOHSSの抑制が期待できる卵巣刺激法だと考えられる。

## レコベルの国内第Ⅲ相試験の結果

昨年の10月に発売されたレコベル皮下注ペンには12、36、72 $\mu$ gの3規格があり、患者のAMH値と体重から1日の投与量を算出する個別投与量アルゴリズムを有している。IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例を対象としたレコベルの国内第Ⅲ相試験を紹介する<sup>8)</sup>。レコベル群170例では、血清AMH値及び体重に基づき、投与初日から各々の患者への個別投与量が決定された。対照群177例では、最初の5日間はフォリトロピンベータの用量を固定し、その後は各被験者の卵巣反応に基づき、投与量の調節が行われた。主要評価

図1：海外データ：1年間の累積継続妊娠率／Time to pregnancy

Figure S3. Cumulative ongoing pregnancy rate



**対象** PCOSを除く782例のIVF患者を新鮮胚移植-余剰胚凍結または全胚凍結-融解胚移植に割り付けた。新鮮胚移植では初回移植で妊娠しなかった場合、余剰胚凍結-融解胚移植を実施した。

**方法** 単一施設無作為化二重盲検試験

“新鮮胚移植-余剰胚凍結” vs “全胚凍結”

■ Time to pregnancy (中央値)

2.2ヵ月 vs 3.6ヵ月  $p < 0.001$  (log-rank test)

■ 1年間の累積継続妊娠率

54.2% vs 53.5%  $p = 0.21$  (Cox regression model)

項目の採卵数は、レコベル群で9.3個であり、対照群の10.5個に対する非劣性が検証された(非劣性マージン：-3.0個)。AMH値層別の採卵成績では、レコベル群は多くのAMH層で8~14個の至適採卵数が得られた(図2)。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)であった。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)及び骨盤液貯留2.4%(4/170例)であった。投与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、フォリトロピンベータ群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。

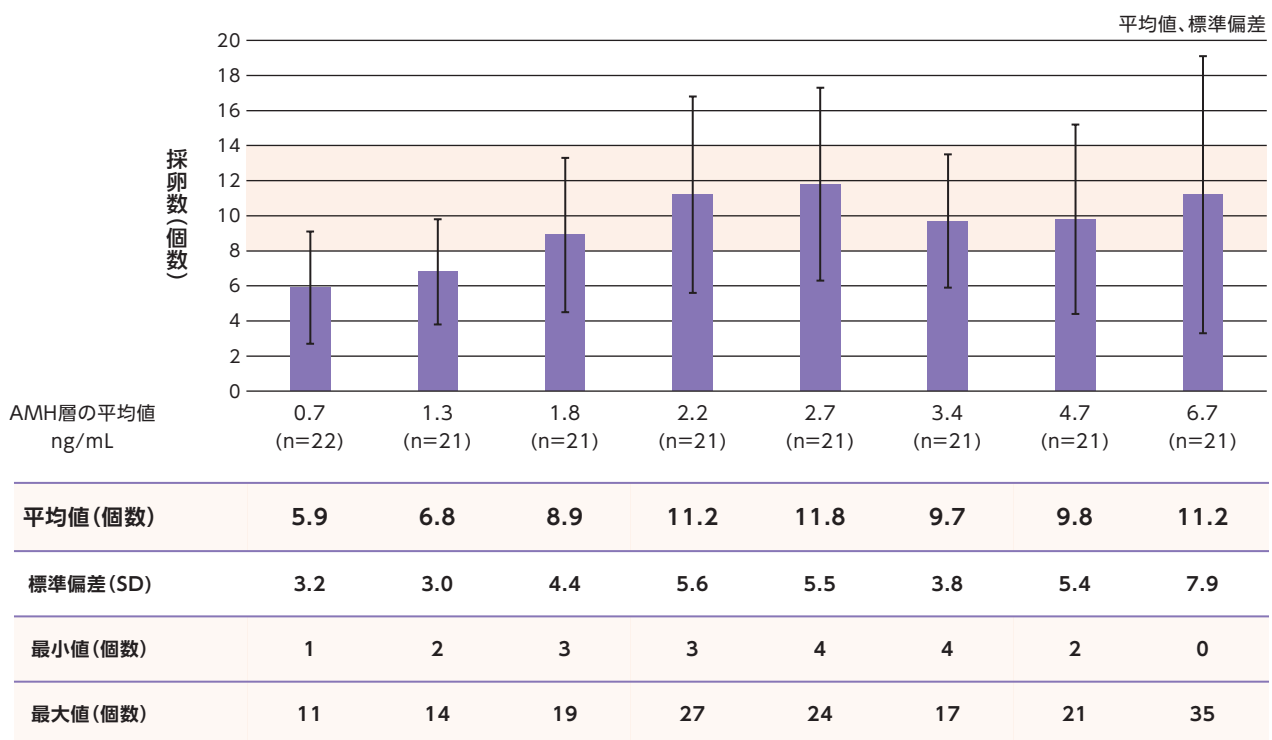
## 当院におけるレコベルの臨床導入および今後の展望

当院でも昨年12月からレコベルを用いた卵巣刺激による採卵・胚移植を開始したが、AMH値別あるいは年齢別のMII率は、いずれの層でも第三相試験同様の成熟卵が得られている印象があった。また、当院でのトリガー(点鼻薬、HCG、デュアルトリガー)の使用法におい

てはAMH値が低いプアレスポnderにはHCGを投与している傾向があった。レコベル使用下の臨床成績についてであるが、臨床的妊娠率は、新鮮胚移植、全胚凍結胚盤胞移植ともに、レコベルの国内外の第三相臨床試験に近い妊娠率が得られている印象である。また、Time to pregnancyについても既報同様に、新鮮胚移植群が全胚凍結・融解胚移植群に比べて短いことを経験した。これらのことから、レコベルを用いた卵巣刺激により、投与量アルゴリズムが目標としている8~14個の至適採卵数の獲得ならびにOHSSリスクの軽減や新鮮胚移植によるTime to pregnancyの短縮というメリットが期待できると思われる。

まとめると、実臨床において従来の卵巣刺激法では、総Gn投与量が過剰となっている可能性が考えられる。至適採卵数を得るためのGn投与量の予測が可能である場合、OHSSリスクの抑制ならびに新鮮胚移植を考慮できるようになり、新鮮胚移植がTime to pregnancyの短縮に寄与し得ると考えられる。個別投与量アルゴリズムを有するレコベルが、妊娠成立までの時間だけでなく、皮下注射ペンによる通院時間や注射指導時間の短縮も含め、時間的因子を考慮した新たな卵巣刺激法になることを期待している。

図2: AMH値層別の採卵数【国内第Ⅲ相試験(STORK)】



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リトロピンベータ群のいずれかに1:1で均等に無作為割付し、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。フォリトロピンベータの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単位で調節可能としたうえで最高1日用量を375IUとした(フォリトロピンベータ150IUは15μgに相当する)。レコベル及びフォリト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)

1) 日本産科婦人科学会. ARTデータブック2020年PDF版.  
 2) Barash O, et al. Hum Reprod. 2017; 32: 2209-2217.  
 3) Agresta F, et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2020; 60: 284-289.  
 4) Domar A, et al. Fertil Steril. 2018; 109: 1121-1126.

5) Vuong LN, et al. N Engl J Med. 2018; 378: 137-147.  
 6) Stormlund S, et al. BMJ. 2020; 370: m2519.  
 7) Marino A, et al. J Assist Reprod Gene. 2022; 39: 1583-1601.  
 8) [承認時評価資料] 社内資料：国内第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.7)

# レコベル®皮下注 12µg/36µg/72µgペン

Rekovele® 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<sup>※</sup>  
注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

日本標準品分類番号	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させるなど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に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こしやすいこと、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、乳房結核のある患者、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** 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]

**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、吸収胚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]

**11.2 その他副作用**

	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 くすり相談室  
〒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。

**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
L-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

**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女性奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等がある場合には本剤に投与しないこと。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下回る場合は6µg、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	26	28	33	≥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)

### 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	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ジオール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。本剤の最終投与後、卵巣成熟を誘起した後、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た場合は、本剤の投与を中断し、少なくとも4日間性交を控え、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(初期の警告的徴候)・卵巣腫大の有無(内診の他、超音波検査、血清エストロジオール値検査等)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ことがあるため、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ていることを確認し、

### ●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DII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) くすり相談室  
フリーダイヤル:0120-093-168 FAX:03-3596-1107

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

JP-REK-2200176  
2022年10月作成