



第67回日本生殖医学会学術講演会・総会 ランチョンセミナー1

記録集

日時 | 2022年11月3日(木)

会場 | パシフィコ横浜

患者心理と Time to pregnancyの再考



座長

蔵本 武志 先生

蔵本ウイメンズクリニック 理事長/院長

Patient Journeyからみた生殖医療の展望



演者

杉本 公平 先生

獨協医科大学埼玉医療センター
リプロダクションセンター 教授

今こそ新鮮胚移植に戻る



演者

関 守利 先生

セキールレディースクリニック 院長

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又は効果、用法及び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電子添文をご参照ください。

Patient Journey からみた生殖医療の展望

獨協医科大学埼玉医療センター リプロダクションセンター 教授 杉本 公平 先生

Patient Journeyとは、患者が疾患を認知し、情報収集を行い、受診、治療とその結果を得るまでの過程と、その中で患者がたどる心理や行動の全体像を指し、患者の理解と潜在的ニーズの発掘につながる概念である¹⁾。今回、患者中心の生殖医療を提供する上であるべき姿のPatient Journeyとその実現に向けた施策を検討するための調査を紹介する。

調査は、不妊患者の①Patient Journey(疾患認知から治療までの時系列、情報とその入手経路、受診のきっかけや心理的背景など)、②受診施設の選定要件、③心理的な葛藤と必要とするサポートなどに着目して行われた。1つはインターネットアンケートによる定量調査であり、不妊患者117名とそのパートナー100名(女性:20~50歳、男性:18歳以上)を、不妊治療を検討中(20名)、IVF以外の不妊治療(84名)、IVFを含む不妊治療(113名)の3群に分け2022年2月から4月に行われた。もう1つは、1対1のインタビューによる定性調査であり、生殖補助医療(ART)による治療を経験した患者(15組)を対象に、治療成功(5組)、治療継続(6組)、治療断念(4組)の3群で2022年6月から7月に行われた。

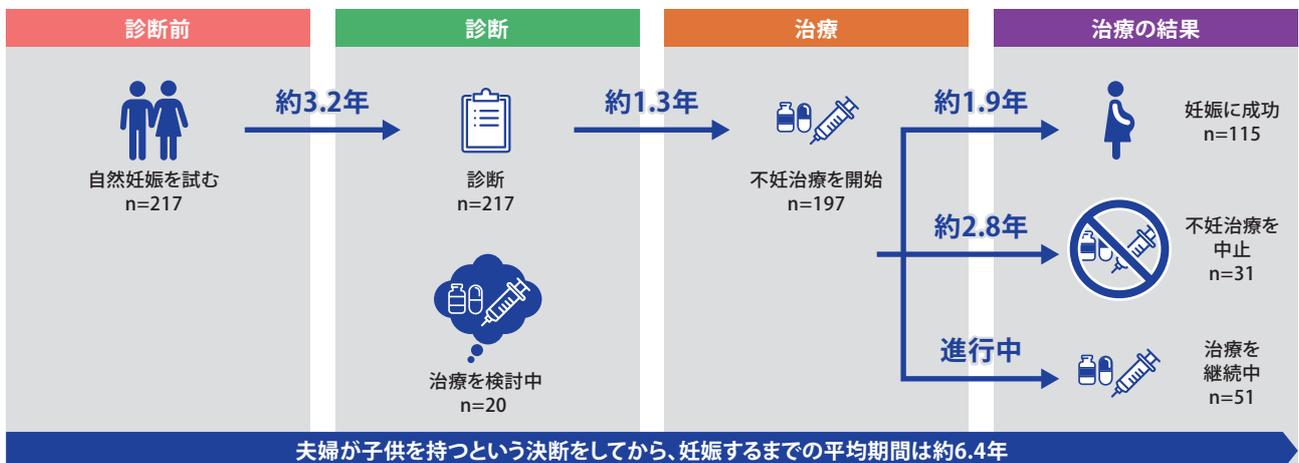
患者が、自然妊娠を試みてから病院を受診するまでの平均期間は3.2年であり、診断後治療を開始するまでの平均期間は1.3年であった(図1)。患者が治療を開始するまでに約4.5年を要することが明らかとなり、妊娠の可能性に時間的な限りがある不妊治療において憂慮すべき結果である。また、患者の心理背景には、不妊の概念に対する曖昧さ、男性側の認識の低さと受診の躊躇、アクセスを重視した施設選定、女性側の負担の大きさ、パートナーとの温度差などが挙げられ、治療を妨げる要因になっていると

考えられた。

診断前の患者の約8割が、不妊症に関する知識をほとんど持っておらず、不妊を認知した患者の情報源で主たるものはWebオンライン情報であり(53%)、オンラインコミュニティやソーシャルメディア(28%)なども利用されている。インタビュー調査では知識レベルについては、治療前から不妊症の定義を知っているカップルは15組中5組であり、定義では1年とされる不妊症の期間²⁾を感覚的に3年程度と捉え、定義に違和感を覚えているカップルもいた(2組)。妊孕能と年齢の関連性については、芸能ニュースをもとに「40代で出産に至ることも多い」などと正しく理解できていない患者もあり、治療開始における代表的なハードルとして、経済的な理由(55%)に加え、不妊治療開始を決定するための十分な情報がない(55%)、まだ様々な不妊治療の選択肢を検討している(30%)、適切な病院・医師が見つからない(15%)などが挙げられ(図2)、情報リテラシーの不足が治療開始を遅らせている可能性が示唆される。

続いて、患者が不妊治療開始後に直面した不安や苦勞については、自分たちの治療の状態がよくわからない(66%)のような情報リテラシーの問題に加え、心理的なストレスによるパートナーとの関係悪化の懸念(62%)、パートナーから心理的なサポートが得られない(38%)などが挙げられている。また、体外受精へのステップアップを躊躇する理由として、人工授精への固執や過度な期待など、情報リテラシーの不足が障害となっている可能性が示唆され、医療者側から患者の意思決定を支援する必要があると考えられた。また、金銭的なハードルに加え、倫理的なハードル、安全性および身体への負担に対する不安、子連れ受診の

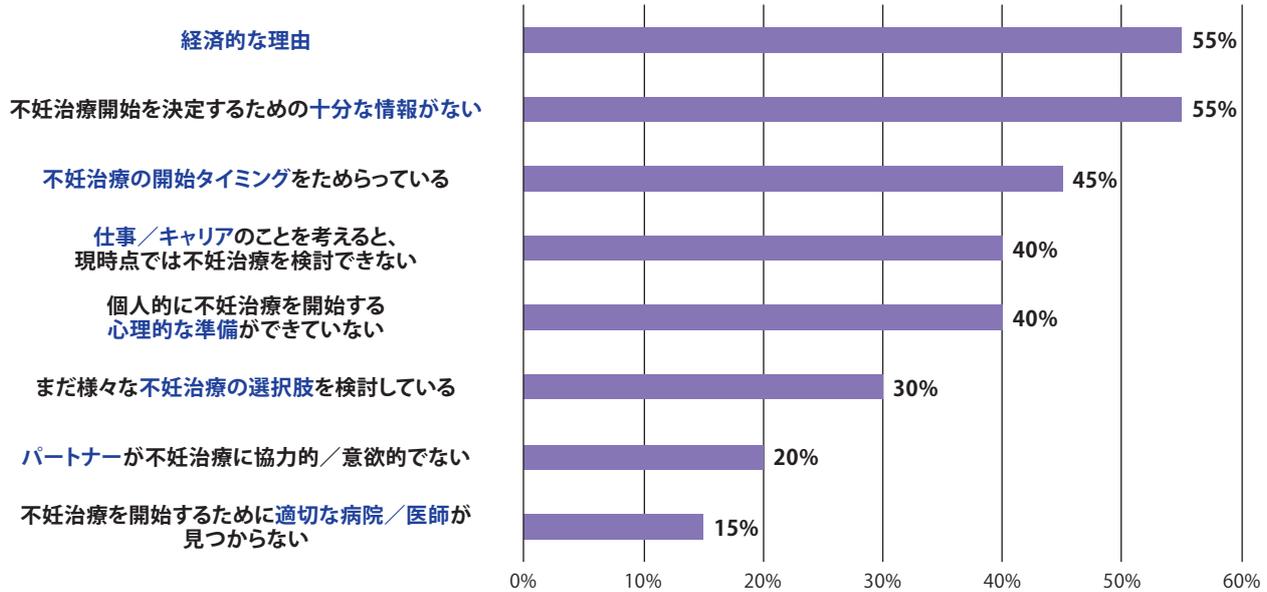
図1 ペイシェントジャーニーの時系列【1. インターネット定量調査】



調査概要 不妊治療患者のペイシェントジャーニーの定量調査 2022年2月~4月実施
 対象 不妊治療で体外受精を実施している臨床的に不妊と診断された[患者]n=117、パートナーが臨床的に不妊と診断された[パートナー]n=100 合計217名
 (不妊治療を検討している:20人、IVF以外の不妊治療を受けた:84名、IVFを含む不妊治療を受けた:113名)
 方法 オンライン定量調査

図2 不妊治療開始における代表的なハードル

(上位3項目回答の累計%)



調査概要 不妊治療患者のペイシエントジャーニーの定量調査 2022年2月～4月実施
 対象 不妊治療で体外受精を実施している臨床的に不妊と診断された[患者]n=117、パートナーが臨床的に不妊と診断された[パートナー]n=100 合計217名
 (不妊治療を検討している:20人、IVF以外の不妊治療を受けた:84名、IVFを含む不妊治療を受けた:113名)
 方法 オンライン定量調査

フェリング・ファーマ(株)社内資料・外部調査会社委託によるインターネット定量調査(n=217)2022年2-4月実施。

しにくさなどの訴えもあった。患者の経済的因子と同様に、心理的側面への配慮は重要だが、現状の情報提供および心理的サポートは十分ではないと考えられた。

今回、最も大きなインパクトを受けた結果は、不妊治療で受診する際に非専門施設を選択している患者が半数近いことである(図3)。

その選定理由として、通院の利便性(50%)や外来での待ち時間(40%)など治療内容によらない理由が上位を占めており、非専門施設での一般不妊治療が長期化するこ

図3 不妊症の治療として利用した施設

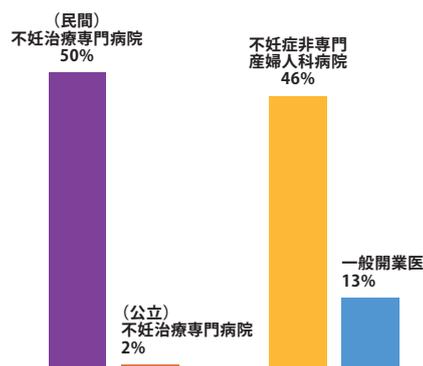


図:不妊治療のために受診した医療機関

*対象:全回答者 217名
 受診したことがあり複数回答が可能
 *病院にはクリニックも含まれる

調査概要 不妊治療患者のペイシエントジャーニーの定量調査 2022年2月～4月実施
 対象 不妊治療で体外受精を実施している臨床的に不妊と診断された[患者]n=117、パートナーが臨床的に不妊と診断された[パートナー]n=100 合計217名
 (不妊治療を検討している:20人、IVF以外の不妊治療を受けた:84名、IVFを含む不妊治療を受けた:113名)
 方法 オンライン定量調査

フェリング・ファーマ(株)社内資料・外部調査会社委託によるインターネット定量調査(n=217)2022年2-4月実施。

とで、Time to pregnancyが延長している可能性が示唆された。

本調査から、患者や関係者、医療機関、一般社会に対し、今後どのような活動が望まれているのか思案すると、まず疾患の啓発による不妊治療の特性への理解が重要と考えられる。特に男性側の治療への躊躇や無理解などが枷になっている印象があり、性教育など根本的な点から見直す必要がある。続いて、心理的支援の充実や治療を両立できる就業環境の整備などの社会的支援も必要とされている。医療機関においては、一般不妊治療の長期化を防ぐために専門施設と非専門施設との連携が重要である。非専門施設で一般不妊治療を実施している産婦人科医が参加する学会や研修会などを通して、治療方針やステップアップが必要な紹介すべき患者のアルゴリズムの作成と共有が不可欠であり、それが全体のリテラシーの向上と周知啓発にもつながると考えられる。

総括すると、不妊症に対する情報リテラシーの不足や不適切な施設選定による治療開始やステップアップの遅延が、Time to pregnancyの延長や妊娠機会の喪失を招いている可能性が示唆された。生殖医療においてあるべき姿のPatient Journeyの達成に向け、疾患啓発のための情報提供とより速やかに専門施設へ紹介できる体制の構築が不可欠である。

引用文献

- 1) 山谷長治. Pharm stage. 2020; 20: 8-11.
- 2) 日本生殖医学会編. 生殖医療の必修知識2020. 2020年11月発行. 杏林舎.

今こそ新鮮胚移植に戻る

セキールレディースクリニック 院長 関守利 先生

日本産科婦人科学会の2020年の体外受精・胚移植等の臨床実施成績¹⁾によると、生殖補助医療(ART)治療周期数のピークが40歳である一方で、ARTによる出産数のピークは35歳となっている。全国の初産時平均年齢が30.9歳(2021年)²⁾であることも含めると、出産に適した年齢に対してARTの開始時期には軽視できない遅れが生じていることが示唆される。年齢的な限界がある不妊治療では、いかに早く不妊専門施設を受診してTime to pregnancyを短縮するのが非常に大切である。

日本のART出生児数の92%にあたる5万5,503人(2020年)が凍結融解胚移植に由来しているが¹⁾、この凍結融解胚移植中心のARTに対して疑問を呈したい。凍結融解胚移植を用いた治療周期総数当たりの妊娠率は35.4%であり、新鮮胚移植の29.0%に比べて高いものの、妊娠当たりの流産率は24.8%と新鮮胚移植の11.1%に比べて高く、移植当たりの生産率はそれぞれ25%と24.5%と差がみられていない¹⁾。海外に目を向けると、米国での凍結融解胚移植は日本の約3倍の総人口に対して5万8,123例と少なく、新鮮胚移植はその2倍以上の11万7,384例で行われている(図1)³⁾。欧州3カ国8施設で行われた、新鮮胚移植と全胚凍結融解胚移植の比較試験では⁴⁾、採卵および移植あたりの継続妊娠率に有意な差はないが、妊娠までの期間は新鮮胚移植の中央値28日に対し、全胚凍結融解胚移植は86日と約60日の遅延が認められた。Time to pregnancyの観点では新鮮胚移植が有利と考えられ、欧米では主流となっている。

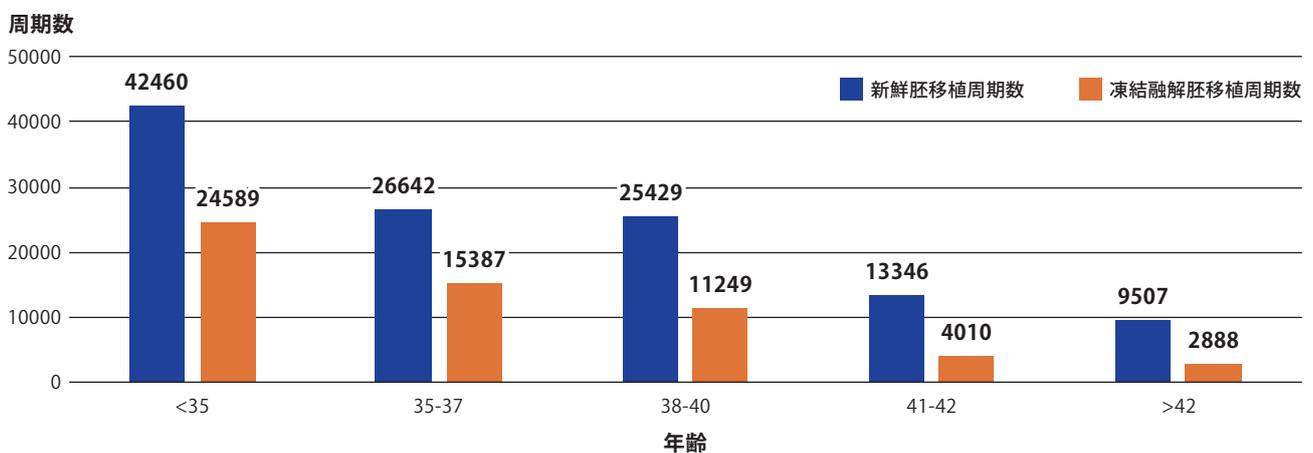
2021年の報告では、新鮮胚移植-余剰胚凍結と全胚凍結-融解胚移植の間で累積妊娠率や累積出生率に有意な差は認められず、

卵巢過剰刺激症候群(OHSS)の発生率は、凍結融解胚移植が新鮮胚移植に比べて低いものの、妊娠合併症である妊娠高血圧症、帝王切開につながり得る在胎不当過大児のリスクは顕著に高かった(図2)⁵⁾。妊娠合併症に着目したメタ解析では、新鮮胚移植と比べて、凍結融解胚移植における妊娠高血圧症と子癇前症、癒着胎盤のリスクの有意な増加が認められ(図2)⁶⁾、妊娠合併症の観点からも新鮮胚移植を考慮する必要性が考えられる。

では、新鮮胚移植の新鮮胚周期で妊娠するためにはいくつの採卵数が必要なのか。スペインの報告では⁷⁾、18~35歳、36~39歳、40~45歳の3つの年齢層で、採卵数別の新鮮胚移植周期の出生率と、新鮮胚移植周期+余剰胚の凍結融解胚移植周期における累積出生率の関係を検討している。40~45歳の群を除き、新鮮胚移植周期での出生率は10~15個の採卵数でピークとなり、それ以上になると出生率は低下した。一方で、新鮮胚移植周期+凍結融解胚移植周期の累積出生率は、採卵数が増えるほど高くなった。また、1つ以上の正倍数性胚を70%以上の確率で得るために必要な成熟卵数の予測モデルの報告では、28~34歳で3~8個、36~38歳で8~15個、40歳以上では15~30個の成熟卵を要するとしている⁸⁾。しかし妊娠率の上昇は、採卵数が20個以上で頭打ちとなり、15個を超えるとOHSSのリスクが増加することも報告されている⁹⁾。これらを考慮すると15個程度の採卵数が目安になると考えられる。

当院では、OHSSリスクを最小化し、新鮮胚移植による可能な限り早期のTime to pregnancyを目指すことを方針としている。

図1 USにおける2020年のART治療周期数(SART registry 2020)新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植【海外データ】



GnRHアンタゴニストによる調節卵巣刺激は、hCG剤と比べて、OHSSの発生率は低いことが報告されており¹⁰⁾、安全性と時間的視点から新鮮胚移植を考える上で有用な選択肢と考えられる。加えて、生殖医療ガイドラインでは、受精率が低い、あるいは未熟卵が多い既往がある場合にトリガーとしてGnRHアンタゴニストとhCG製剤の併用も選択できるとしている¹¹⁾。ここで、Time to pregnancyを考慮した至適目標採卵数を得るための個別化投与量アルゴリズムを有するリコンビナントFSH製剤レコベルの有効性と安全性を評価した国内第三相試験STORK試験¹²⁾を紹介する。本試験は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ある。レコベル群(170例、平均34.2歳)では、刺激期間を通して用量が固定されたが、対照群(177例、平均34.0歳)では、開始用量150IUの投与後、医師からのリクエストをもとに用量調節が46.3%で行われた。主要評価項目の採卵数は、レコベル群が9.3個であり、対照群との群間差は-1.2個、95%信頼区間が-2.3から0.1と、下限値が事前に規定した非劣性マージンの-3.0個を上回り、非劣性が示された。副次評価項目の採卵あたりの受精率は、レコベル群が54.5%で対象群は57.1%と両群に差が認められず、重要な副次評価項目の臨床妊娠率は、それぞれ31.9%と29.8%であった。AMH層別のサブグループ解析では、高AMH層における臨床妊娠率がレコベル群では35.4%、対照群では30.4%だった。OHSS発症率に関してはレコベル群10.6%(19/170例)、対照群19.8%(35/177例)に認められた。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が10.6%(18/170例)、卵巣腫大が2.9%(5/170例)、骨盤液貯留が2.4%(4/170例)だった。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。

当院でも148例のレコベルの使用経験があり、今回の発表を機に解析したところSTORK試験と同様の結果が得られている。副作用は早期卵巣過剰刺激症候群(中等度~重度)1例、発疹1例の計2例で発現が認められた。レコベルを用いたGnRH法では自己注射が可能であり、患者の来院回数を減らすことで、仕事時間の管理を容易にするだけでなく、COVID-19禍における患者と職員の双方の感染リスクの観点からも投与の検討がしやすい印象である。

ARTの保険適用が始まり日本の生殖医療は変革期に差し掛かっている。患者の周産期の安全性の向上と負担軽減、そしてTime to pregnancyの短縮を図るため当院は新鮮胚移植を選択した。

引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会. ARTデータブック2020年PDF版.
- 2) 厚生労働省. 令和3年(2021)人口動態統計月報年計(概数)の概況.
- 3) SART. Preliminary National Summary Report for 2020 (<https://www.sart.org>).
- 4) Stormlund S, et al. BMJ. 2020; 370: m2519.
- 5) Zaat TR, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD011184.
- 6) Roque M, et al. JBRA Assist Reprod. 2018; 22: 253-260.
- 7) Polyzos NP, et al. Fertil Steril. 2018; 110: 661-670.
- 8) Esteves SC, et al. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 99.
- 9) Steward RG, et al. Fertil Steril. 2014; 101: 967-973.
- 10) Youssef MA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 10: CD008046.
- 11) 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン. 2021年11月発行. 杏林舎.
- 12) [承認時評価資料] 社内資料: 国内第三相試験 (CTD 2.7.6.7)

図2

Cochrane Review 2021

新鮮胚移植と凍結融解胚移植の比較【海外データ】

	新鮮胚移植	凍結融解胚移植
累積妊娠率	新鮮胚移植と凍結融解胚移植において有意差なし*	
累積出生率		
OHSS	新鮮胚移植 >	凍結融解胚移植
妊娠合併症	新鮮胚移植 <	凍結融解胚移植
LGA	新鮮胚移植 <	凍結融解胚移植

* 累積妊娠率、OR 0.95, 95% CI 0.75-1.19, Mantel-Haenszel検定
累積出生率、OR 1.08, 95% CI 0.95-1.22, Mantel-Haenszel検定

Cochrane Review 2021: Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction

凍結融解胚移植の合併症【海外データ】

PHI (妊娠高血圧症)	aOR 1.82; 95% CI 1.24-2.68
pre-eclampsia (子癇前症)	aOR 1.32, 95% CI 1.07, 1.63
placenta accreta (癒着胎盤)	aOR 3.51, 95% CI 2.04-6.05
placenta previa (前置胎盤)	aOR 0.70; 95% CI 0.46-1.08

Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis
Matheus Roque, Marcello Valle, Marcos Sampaio, Selmo Geber
(JBRA Assist Reprod. 2018 Sep 1;22(3):253-260. doi:10.5935/1518-0557.20180049.)

Zaat TR, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD011184.
Roque M, et al. JBRA Assist Reprod. 2018; 22: 253-260.より関先生作成

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こと、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、卵巣莖捻転、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後に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、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)**
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 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。]
 - 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]
 - 視床下部、下垂体腫瘍等の頭蓋内器官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]
 - 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。]
 - 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。]
 - 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 ～ 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)									

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ラ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、血清エストラジオール値検査等)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

2023年1月作成
JP-REK-2200285