

東日本

レコベル®皮下注ペン 発売1周年記念講演会 記録集

2022年11月19日(土)

会場:ホテルメトロポリタンエドモント

特別講演①

当院における黄体ホルモン併用 排卵誘発法(PPOS)への ホリトロピンドeltaの使用経験と今後の展望

座長

吉田 淳 先生

木場公園クリニック 院長



演者

岩見 菜々子 先生

神谷レディースクリニック



特別講演②

コロナ禍でのTime to pregnancy

座長

京野 廣一 先生

京野アートクリニック高輪 理事長



演者

関 守利 先生

セキールレディースクリニック 院長



特別講演③

生殖医療従事者からみた プレコンセプションケアの方向性

座長

堤 治 先生

山王病院 名誉病院長



演者

川井 清考 先生

亀田IVFクリニック幕張 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。

特別講演①

当院における黄体ホルモン併用 排卵誘発法(PPOS)へのホリトロピンドルタの使用経験と今後の展望

座長 吉田 淳先生 木場公園クリニック 院長

演者 岩見 菜々子先生 神谷レディースクリニック

採血やエコーの回数に制限がある保険診療下において、少ない受診回数でいかに早発のLHサージや合併症を抑え、適度なLH基礎分泌と目標の採卵数が得られる卵巣刺激法が求められている。Progestin-primed ovarian stimulation(PPOS)は排卵抑制にプロゲステン製剤を用い、従来のアンタゴニスト法などに比べて卵巣過剰刺激症候群(OHSS)リスクの抑制¹⁾を期待できる卵巣刺激法として注目されている。当院でも、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)などのハイレスポonder患者にPPOSを第1優先とし、2018年から2020年までの出産に至った症例の約6割にPPOSを用いている。

現在、PPOSで承認されているプロゲステン製剤には、ジドログステロン(DYG)とメドロキシプロゲステロン酢酸エステル(MPA)があり、当院ではLH基礎分泌の維持を考慮し1日当たりDYG 20mgを基本としている。MPAを用いる場合、10mgの投与がDYG 20mgと比べてLHを抑制する²⁾ことから、排卵誘発時から投与するFixed法では5mg、卵胞の成長に応じ刺激周期の途中から投与するFlexible法では10mgで開始している。また、リコンビナントFSH製剤(rFSH)を用いたPPOSでは、アンタゴニスト法と比べて採卵数や出生率に差がないとの報告³⁾があることからrFSHのレコベルの導入を進めている。導入当初はμgの表記に困惑したが、現在はその投与アルゴリズムにメリットを感じている。当院はBMI 25以上の患者が多く、医師によってHMGやrFSHの増量の程度にばらつきがあったが、レコベルの体重とAMHに基づく投与推奨量により基準が統一され、推奨量のレコベルとDYGの併用において、当院が目標としている採卵数、胚盤胞数を獲得できている印象がある。

PPOSの利点の一つは経口投与による早発のLHサージの抑制であり、ペン型製剤によってアンタゴニスト注射が楽になったという声もあるが、それでも多くの患者が内服薬を選択している(図1)。また、頻回の通院が困難な患者では内服のFixed法により来院回数を削減できる利点があり、採卵後の月経開始がアンタゴニスト法と比較して早いこと⁴⁾や非常に安価であることはOHSSのコントロールや経済的負担軽減の面でメリットがある。

一方PPOSの最大のデメリットは全胚凍結を前提とすることであり、アンタゴニスト法による新鮮胚移植に比べて約3カ月の妊娠の遅れがあるということもあるが⁵⁾、ART初回の患者は早期の胚移植を望むことも多く治療意欲に悪影響を及ぼし得る。これらの解決策の一つとしてFlexible法のPPOSを用いたプロトコル変更が考えられる。当院のFlexible法では、レコベルを6~7回投与した後の来院時にMPAの開始時期を決めており、Fixed法とほぼ同様の採卵数が得られ、早発のLHサージによる採卵中止はみられなかった。レコベルで卵巣刺激を開始してDay10前後に卵胞数とホルモン値を確認し、新鮮胚移植が望ましい場合はアンタゴニストを投与、複数の卵胞が発育しており全胚凍結が望ましい場合はMPAを投与、と2つの選択が可能と考えられる(図2)。

今後もレコベルの症例を重ねることでAMH階層別の投与アルゴリズムやプロゲステン内服薬の種類や投与タイミングなどを検討し、患

図1 PPOSの利点

経口投与により早発LHサージを抑制し排卵誘発を行うことが可能

排卵誘発開始時より内服することで脳下垂体からのLH分泌が持続的に抑制され、頻回に通院が困難な遠方の患者にも適している

採卵後の月経開始が早く、OHSSのコントロールが可能

神谷レディースクリニック 岩見菜々子先生

図2 PPOSの欠点とFlexible法によるプロトコル変更

PPOSの弱点 新鮮胚移植ができない

Follitropin delta
での誘発開始

Day10前後で卵胞数と
ホルモンの値を確認

GnRHantagonistを使用し
Fresh ET

複数の卵胞が発育し
凍結が望ましい場合には

MPAを併用し
All cryo

Flexible PPOSという選択肢

神谷レディースクリニック 岩見菜々子先生

者の負担を軽減し、高い妊娠率を期待できる卵巣刺激法を追究していきたいと考えている。

引用文献

- 1) Cui L et al. Arch Gynecol Obstet 2021; 303(3): 615-630.
- 2) Huang J et al. Drug Des Devel Ther 2019; 13: 4461-4470.
- 3) Begueria R et al. Hum Reprod 2019; 34(5): 872-880.

- 4) Iwami N et al. Arch Gynecol Obstet 2018; 298(3): 663-671.
- 5) Chen H et al. Fertil Steril 2022; 118(4): 701-712.

特別講演②

コロナ禍でのTime to pregnancy

座長 京野 廣一 先生 京野アトククリニック高輪 理事長

演者 関 守利 先生 セキールレディースクリニック 院長

2020年の体外受精・胚移植等の臨床実施成績¹⁾において、生殖補助医療(ART)治療周期数とARTによる出産数のピークはそれぞれ40歳と35歳であり、5歳の差がある。第1子出産時の平均年齢は30.9歳(2021年)²⁾であることから、日本ではARTの高年齢化が大きな問題となっている。また、凍結融解胚移植(FET)の増加が顕著であり、2008年の時点でFET出生児はART出生児の50%以上を占めていたが、2020年にはART出生児の92%がFETで生まれている¹⁾。しかし、新鮮胚移植とFETを比較した欧州の試験では、採卵数や良好胚盤胞数(それぞれStudent's t-test)、移植あたりの継続妊娠率(Chi-square test)に有意な差は認められなかったものの、妊娠までの期間は新鮮胚移植が中央値28日と、全胚凍結の86日と比べ約60日短かった³⁾。また、日本では2014年にFETにおける妊娠高血圧症や癒着胎盤などの妊娠合併症の増加が警告されており⁴⁾、海外報告の調整オッズ比では、妊娠高血圧症が1.82(95%CI 1.24-2.68)、子癇前症が1.32(95%CI 1.07-1.63)、癒着胎盤が3.51(95%CI 2.04-6.05)とされ⁵⁾、在胎不当過大児⁶⁾も含め高いリスクが指摘されている(図1)。これらのことから新鮮胚移植は、Time to pregnancyの短縮と妊娠合併症リスクの抑制においてメリットが期待できる。

ARTで最も用いられている卵巣刺激法としてアンタゴニスト法があり⁷⁾、アゴニスト法に比べ卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクが低いことが特徴である。昨今ではOHSSのリスクを考慮した卵巣刺激法としてProgestin-primed ovarian stimulation(PPOS)が注目

されているが、全胚凍結が前提となる。アンタゴニスト法とPPOSを比較した2022年の報告では⁸⁾、採卵周期のキャンセル率についてアンタゴニスト法が12.9%と、PPOSの19.6%に比べて低く、累積出生率はそれぞれ36.0%と32.2%(リスク比 1.12; 95%CI 1.01-1.24)と有意に高かった(P=0.03, Chi-square test)。さらに、出産までの期間はアンタゴニスト法が9.3カ月とPPOS法の12.4カ月と比べて短く、新鮮胚移植が可能なアンタゴニスト法の利点が示されている。

アンタゴニスト法を用いたリコンビナントFSH製剤レコベルの国内第Ⅲ相試験STORK試験⁹⁾では、主要評価項目の採卵数は、レコベル群が9.3個であり、対照群のフォルトロピンベータとの群間差は-1.2個、95%CI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、非劣性が検証されている(図2)。また、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。副作用の発現例はレコベル群32例(18.8%)と対照群45例(25.4%)であり、主な副作用はそれぞれOHSSが18例(10.6%)と34例(19.2%)、卵巣腫大が5例(2.9%)と4例(2.3%)、骨盤液貯留が4例(2.4%)と3例(1.7%)であった。死亡を含む重篤な有害事象の発現例はレコベル群0例と対照群2例(1.1%)で、いずれもOHSSであった。投与中止に至った有害事象の発現例はレコベル群13例(7.6%)と対照群18例(10.2%)であり、その内訳はレコベル群でOHSSが8例、プロゲステロン増加、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染が各1例、対照群でOHSS14例、

図1 新鮮胚移植と凍結融解胚移植の臨床成績と合併症リスクの比較

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	新鮮胚移植と凍結融解胚移植において有意差なし*	
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

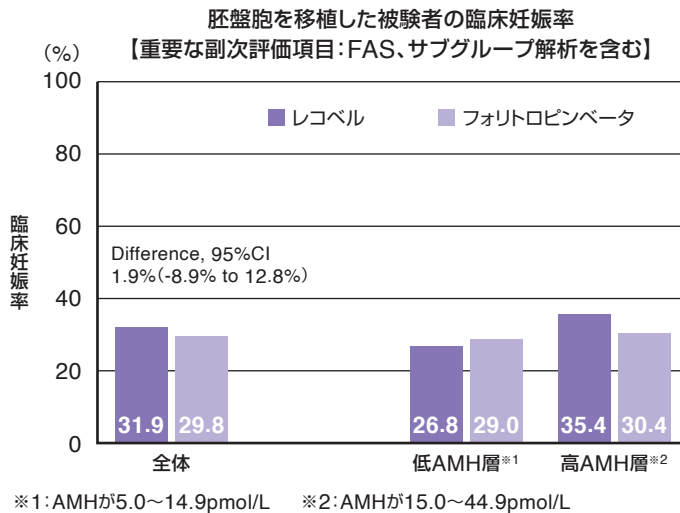
Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis
Matheus Roque, Marcello Valle, Marcos Sampaio, Selmo Geber
(JBRA Assist Reprod. 2018 Sep 1;22(3):253-260.
doi:10.5935/1518-0557.20180049.)

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

卵巣腫大2例、プロゲステロン増加、卵管水腫各1例であった。当院でも148例のレコベルの使用経験があり、STORK試験と同様の結果が得られている。副作用はOHSS(中等度～重度)1例、発疹1例の計2

例で発現が認められた。レコベルはTime to pregnancyと安全性を考慮した卵巣刺激に寄与できる薬剤と考えられる。

図2 レコベルの有効性【国内第Ⅲ相試験(STORK)、サブグループ解析含む】



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150 IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75 IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を375 IUとした(フォリトロピンベータ150 IU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)より

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)Stormlund S, et al. BMJ. 2020; 370: m2519.
- 4)Ishihara O et al. Fertil Steril 2014; 101(1): 128-133.
- 5)Roque M, et al. JBRA Assist Reprod. 2018; 22: 253-260.
- 6)Zaat TR, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD011184.
- 7)Ovarian Stimulation TEGGO et al. Hum Reprod Open 2020; 2020(2): hoaa009.
- 8)Chen H et al. Fertil Steril 2022; 118(4): 701-712.
- 9)【承認時評価資料】社内資料:国内第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.7)

特別講演③

生殖医療従事者からみたプレコンセプションケアの方向性

座長 堤 治先生 山王病院 名誉病院長

演者 川井 清考先生 亀田IVFクリニック幕張 院長

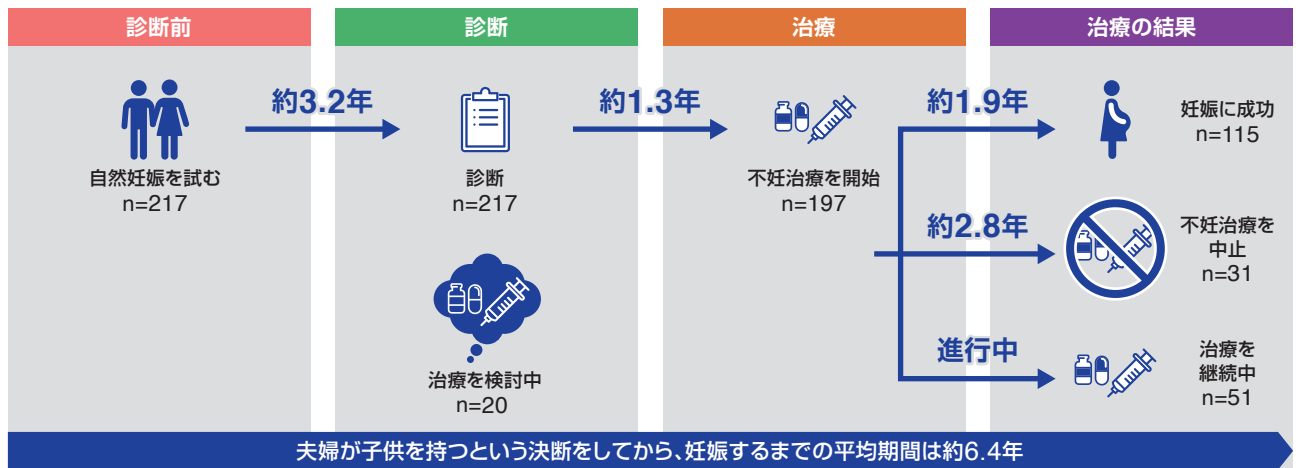
症状認知から治療終結までのプロセスにおける患者の行動、思考、感情などの把握につながるペイシエントジャーニー¹⁾に関する調査が行われた。不妊患者とそのパートナーを対象としたインターネット定量調査では、自然妊娠を試みてから治療に至るまでに4.5年を要し(図1)、生殖補助医療(ART)を受けた患者を対象としたインタビューによる定性調査でもARTまでに3～4年かかることが分かった。また、『患者本人』と『周囲(社会)』の不妊症に対する知識不足が示唆され、患者本人が治療の現状を正しく理解できず、適切なタイミングで適切な治療を受けられていないことが明らかになった。この診断前の遅れと患者や社会へのサポートにどう介入していくかが重要だと考えられる。

不妊治療のオプションに関するSNSでのオンライン調査²⁾では、情報源の半数以上が医療施設スタッフであり、意思決定には科学的根拠が重視されていた。私もSNSで妊活カップルの質問に回答しているが診療とは異なる悩みもあり、医療スタッフによるSNSを用いた情報提供は効果的だと考えている。欧州でのインタビュー調査³⁾における妊活カップルの最大の要望は、妊活プランの立案とフォローアップ体制であった(図2)。また、医療スタッフからのサポートが最も不足していると思われる、性交渉に関するアドバイスも求められており、妊活を意識

することで性的快感が減少することなどを伝え、妊活にまつわる根拠のない迷信を解消する必要がある。

これらの問題に関わる上で、プレコンセプションケア(PCC)が重要となり、これは将来の妊娠に備え、事前に自分の体の状態を知り、任意のタイミングでの妊娠と出産、健康な発育を目指し、妊娠前から生活や健康を自己管理するものである。近年のカップルの在り方やジェンダーの問題からプライダルチェックに代わる言葉としてPCCは定着しつつある。熱心な取り組みを行っている国立成育医療研究センターのホームページは一見の価値があり、特に男女別のプレコン・チェックシート⁴⁾は許可を得て、初診時や患者向け勉強会の資料に用いることができる。一方、PCCの目的は妊娠可能なカップルの出産までの有害事象の抑制にあり、早産や肥満/痩せなどの予防を主としており、不妊スクリーニングとは完全には一致しないことに留意したい。自費の受診が基本であるPCCを不妊患者に促すためには医療行動経済の視点も重要である。現在38歳以上の不妊患者には、人工授精よりも前に体外受精が推奨され、40歳未満では体外受精1周期の妊娠率が人工授精3周期と同様で、40歳以上ではむしろ高く^{5,6)}、45歳以上の不妊治療が無益であることが報告されている⁷⁻⁹⁾。PCC受診による早期のライフプラン

図1 ペイシェントジャーニーの時系列【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

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。

設計が、不妊治療による負担の回避・軽減につながることを認識させることが大切である。

当院のPCCは、産婦人科診療ガイドライン¹⁰⁾の内容を中心に患者が理解しやすいイラスト作成から着手し、2022年8月から提供を始めた。検査は、結婚を前提としたパートナーがいることを条件に、健康診断や人間ドックの結果を活用してできる限りコストを抑えたパッケージプランとした(図3)。国立成育医療研究センター推奨の検査に加え、非侵襲的な不妊スクリーニングを中心に、検査結果の受診を徹底させて妊活アドバイスや追加検査の提案などアフターフォローまで行っている。3カ月間で37組が受診し、内訳では妊活中のカップルが多く、排卵障害や精液所見の不良が散見された。これらの患者は受診前から異常を認識していることが多く、スマートフォンを用いた精液検査などを既に受けていることもあった。また、男性は高血圧や肥満、女性は痩せが多くみられた。一方でサプリメントの摂取者は少なかった。

ペイシェントジャーニーをサポートする上での社会・医療体制の構築が求められ、PCCにより妊活や不妊治療への認

識を深めることが重要である。PCCの周知・啓発のために様々なアプローチを検討する必要があり、PCCと不妊治療、周産期合併症予防の連携をどう行うかが今後の課題だと考えられる。

図2 インタビュー調査における妊活カップルの要望

インタビュー(2015年-2017年)を22名の対象者(ベルギーまたはオランダの生殖医療施設で不妊症の診断後3～18カ月の妊活を経験した10組のカップルと2名の女性)。

- 不妊治療クリニックにおける妊活プラン立てとフォローアップ体制の必要性
- ライフスタイルやストレスマネジメントに関するアドバイスの必要性
- 不妊治療クリニックスタッフとの交流の必要性
- 仲間の経験について情報を得る必要性
- 両パートナーの妊活に関与する必要性
- 性交渉に関するアドバイスの必要性
- 妊活を意識することで性的快感が減少する
- 妊活神話に根拠がないこと
- 妊娠しやすい期間や回数などの妊活につながるアドバイス
- 性的快感を保てるような体制のアドバイス
- 夫婦関係への影響を意識したアドバイス

Dreischor F et al. Hum Reprod Open 2022; 2022(4): hoac037.より

図3 当院における妊活のためのプレコンセプション健診

プレコンセプションケア検査+不妊スクリーニング

プレコンセプションケア検査

栄養や生活、排卵障害、ワクチン接種、貧血、骨、若い人に多くみられる病気、薬の影響、心の状態・妊孕性についてのトータルケア

不妊スクリーニング

排卵障害、子宮付属器評価、内分泌検査、卵管疎通性検査、精液検査、頸管因子検査、卵巣予備能検査

妊活を始めるカップルに提供を開始

- ①結婚を前提としたパートナーがいること
- ②健康診断・人間ドックの結果を積極的に持参いただき、できる限りコストを抑えたパッケージ
- ③卵管疎通性検査や子宮鏡検査などは検診内では行わず
- ④検査結果は必ず聞きに来ていただき、妊活アドバイス・追加検査を提案

引用文献

- 1)山谷長治. Pharm stage. 2020; 20: 8-11.
- 2)Lensen S et al. Hum Reprod 2021; 36(7): 1854-1861.
- 3)Dreischor F et al. Hum Reprod Open 2022; 2022(4): hoac037.
- 4)国立成育医療研究センター web サイト. <https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/preconception/index.html> [アクセス日:2022/11/7]
- 5)Goldman MB et al. Fertil Steril 2014; 101(6): 1574-1581.e1-2.
- 6)Chiu YH et al. Fertil Steril 2022; 117(5): 981-991.
- 7)Franasiak JM et al. Fertil Steril 2014; 101(3): 656-663.e1.
- 8)Gunnala V et al. J Assist Reprod Genet 2018; 35(3): 435-440.
- 9)日本産科婦人科学会. ART データブック2020年 PDF 版.
- 10)日本産科婦人科学会. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020 PDF 版.



Rekovelle® ホリトロピン デルタ 生物由来製品・処方箋医薬品(注) (遺伝子組換え) (注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

Table with 4 columns: 承認番号, 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

貯法: 凍結を避け2~8℃で保存 有効期間: 3年

**1. 警告 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。[8.2, 8.3, 9.1.6, 10.2, 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]
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]
**2.8 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。][9.1.6, 11.1.1 参照]

3. 組成・性状

Table with 4 columns: シリンジ中, 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

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

Table with 2 columns: 剤形, 性状, pH, 浸透圧比

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性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当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と、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6μgを下回る場合は6μgを、12μgを上回る場合は12μgを、1日あたりの投与量とする。

Table with 2 columns: 血清AMH値 (pmol/L), 1日あたりの投与量 (μg)

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。
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 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。
8.3 本剤投与中及び卵胞の最終成熟に使用する薬剤(hCG等)投与後の超音波検査及び血清エストロゲン濃度の測定による卵巣反応・患者の自覚症状(下腹部痛、下腹部緊迫感、悪心、腰痛等)・急激な体重増加・超音波検査等による卵巣腫大・なお、卵巣過剰刺激症候群のリスク因子として、多発性卵巣症候群、若年、やせ、AMH高値、卵巣過剰刺激症候群の既往、血清エストロゲン高値、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。
**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]

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。
**8.4 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。
8.4.1 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た上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
8.4.2 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。
8.4.3 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。
8.4.4 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。
**8.5 卵胞発育刺激を受けている女性では一般女性よりも異産率が高い。
**8.6 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。

**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
9.1.2 子宮筋腫のある患者
9.1.3 子宮内膜症のある患者
9.1.4 乳癌の既往歴のある患者
9.1.5 乳癌家族歴のある患者
9.1.6 本人及び家族の既往歴等一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる患者
9.1.7 卵管疾患の既往歴のある患者
9.2 妊娠・産後
9.2.1 妊婦
9.2.2 産後

**10. 相互作用

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子

**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%)
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、卵巣萎縮、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。
11.2 その他の副作用

Table with 4 columns: 精神障害, 神経系障害, 胃腸障害, 生殖系及び乳房障害, 一般・全身障害および投与部位の状態

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 本剤の注射は、JIS T 3226-2に適合するA型注射針を使用すること。
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
14.2.1 患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
14.2.2 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。
14.2.3 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 卵胞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

Table with 2 columns: 包装内容, 問い合わせ先

**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Dは2023年3月改訂(第4版)の電子添文の記載に基づき作成
**2023年3月改訂 **2022年4月改訂 JPREK-230002

26.1 製造販売元(輸入)



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