

西日本

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20日(日)

会場: コングレコンベンションセンター(グランフロント大阪 北館)

テーマ1 内分泌ホルモンをどうとらえるか?

座長 **渡辺 浩彦** 先生

醍醐渡辺クリニック 院長



PPOS法による採卵成績の検討

演者 **勝 佳奈子** 先生

IVFなんばクリニック 部長



座長 **村田 泰隆** 先生

ARTクリニックみらい 院長



良好胚を得るためのトリガー 至適タイミングについて考察する

演者 **岡本 恵理** 先生

英ウィメンズクリニック 副院長



座長 **詠田 由美** 先生

アイブイエフ詠田クリニック 院長



不妊治療に用いられる医薬品による 卵巢過剰刺激症候群について

演者 **羽原 俊宏** 先生

岡山二人クリニック 院長



テーマ2 新しい卵巢刺激法を考える

座長 **森本 義晴** 先生

HORACグランフロント大阪クリニック 院長



ART治療標準化を見据えた 卵巢刺激法の再考

演者 **岩佐 武** 先生

徳島大学大学院医歯薬学研究所 産科婦人科学分野 教授



レコベルの臨床的考察

演者 **塩谷 雅英** 先生

英ウィメンズクリニック 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。

FERRING
PHARMACEUTICALS

フェリング・ファーマ株式会社



PPOS法による採卵成績の検討

演者 勝 佳奈子 先生 IVFなんぼクリニック 部長

Progesterin Primed Ovarian Stimulation(PPOS)法は、黄体ホルモン製剤投与下でのLH低下による排卵抑制を利用した新規の調節卵巣刺激法である。PPOS法は、凍結融解胚移植を前提にした卵巣刺激法として、GnRHアゴニスト法やGnRHアンタゴニスト法と比較し、採卵数、臨床的妊娠率、出生率において同程度に有効であり、OHSSの発症リスクが低いことから生殖医療ガイドライン¹⁾では推奨度Aとなっている。PPOS法とGnRHアンタゴニスト法を比較した報告²⁾では、両群の採卵成績に差はなく、成熟卵子1個当たりの正常核型の胚盤胞率も両群21%と差はみられなかった(図1)。

PPOS法のメリットは、アゴニスト法やアンタゴニスト法と比べて卵巣刺激中の管理が比較的容易で、排卵やOHSSリスク抑制が期待できること、患者の身体的、経済的負担を軽減できることにある。デメリットとしては、全胚凍結が前提であり、出生児の長期的な予後が不明であることが挙げられる。

生殖補助医療(ART)における調節卵巣刺激の開始時期の調整において、保険診療で使用できる黄体ホルモン製剤はメドロキシプロゲステロン酢酸エステルとジドロゲステロンの2剤に限定されている。PPOS法では、低LHによる卵胞発育や胚質への影響が懸念されるが、当院ではPPOS法に用いる黄体ホルモン製剤の投与量を調整することで、FSHとhMGを用いた場合と比べ血中LHの低下はみられなかった。

リコンビナントFSH製剤のレコベルを用いたPPOS法では、卵巣刺激開始から採卵決定までの投与量が一定となり、投与量の調整が必要なFSHとhMGを用いた場合よりも、来院回数を抑えることができる。不妊治療の保険適用以降、当院のレコベルを用いた症例のほとんどは、1周期当たりの来院回数を3回にとどめることができている。また、医師間で投与量の判断に差を生じることなく、卵巣予備能に応じた個別化卵巣刺激が可能となり、8~14個に設定された目標採卵数はPPOS法の利点と合わせてOHSSリスクの軽減が期待できる。加えてペン型注射剤であることは、注射手技の面から患者負担の軽減にもつながる。

卵巣刺激法の選択では、年齢、不妊原因、卵巣予備能、ライフスタイルなどに応じた個別化治療が重要であり、その選択肢の一つとしてPPOS法は有用だと考えられる。PPOS法における黄体ホルモン製剤や卵巣刺激製剤の選択や投与方法など、多くの選択肢がある中で、患者により良い選択を提供できるように、さらなる症例の集積、研究や検討の必要がある。

引用文献

- 1)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.
- 2)La Marca A et al. Hum Reprod 2020; 35(6): 1325-1331.

図1 PPOS法 vs. Antagonist法

海外データ

Antagonist (COS) とPPOS両群で、採卵成績に差は認めなかった。
成熟卵子1個当たりの正常核型胚盤胞率は両群とも21%で有意差を認めなかった。(Fisher's tests)

Table III Numbers of oocytes and blastocysts resulting from ovarian stimulation.

Variables	Conventional ovarian stimulation (COS)	Progesterin primed ovarian stimulation (PPOS)
Total number of retrieved oocytes, <i>n</i>	1944	672
Total number of injected MII oocytes, <i>n</i>	1411	456
Number of 2PN, <i>n</i>	1037	355
Number of Blastocysts, <i>n</i>	590	195
Euploid blastocysts, <i>n</i>	302	96
Euploid blastocysts per injected MII, %	21%	21%

COC: cumulus oocyte complex; MII: mature oocytes; 2 PN: 2pronuclear.

良好胚を得るためのトリガー至適タイミングについて考察する

演者 岡本 恵理 先生 英ウィメンズクリニック 副院長

一般的な採卵タイミングとして、生殖医療ガイドライン¹⁾や生殖医療の必修知識²⁾、厚生労働省の公知申請リスト³⁾はhCGやGnRHアゴニスト投与によるトリガーから34～36時間後を目安としている。一方、トリガーから採卵までの時間の間隔を増加させるほうが良好な成績が得られるという海外の報告がある。Leeらの報告(図1)によると、トリガーから採卵までの時間を34～36、35～36、36～37・・・長くしていき、その胚盤胞でPGTを行った結果、正倍数性胚盤胞率が上昇する傾向を示したという報告がある。(P=0.019, Cochran-Armitage trend Test) 反復して良好な結果を得られない症例では、トリガーおよびトリガー後の採卵のタイミングを見直すことも重要だと考えられる。

当院の経験では、通常より1時間程度早めた場合、卵子の成熟率が高くなる傾向がみられ、2時間以上早めた場合は回収率が上昇し、成熟率はさらに高くなる傾向がみられた。3時間以上では、排卵症例などがみられるようになり回収率が低下したが、成熟率は上昇すると考えられる。卵巣刺激法において、トリガーから採卵までの時間を長くすることで、排卵症例を認めることなく、卵回収率と成熟率を改善できる可能性が示唆された。特にその傾向は過排卵刺激法でみられる。

採卵のタイミングを遅らせることで最も懸念される点として排卵のリスクが考えられるが、当院の経験ではトリガーから37時間後の群で排卵していた症例は認めなかった。一方、38時間後、39時間後と長くなるにつれて、排卵症例がみられるようになった。また、卵巣機能が良好な場合でも、トリガーから採卵までの時間を延長することで成熟率を向上できる可能性も期待される。一方、比較的高齢の患者で低刺激法を選択した場合、主席卵胞サイズが17mmになるまでにLHサージを起こす症例が当院では多く、LHサージが自然に起こることは、その卵胞の成熟が限界に達したサインともとらえられる。排卵を無理に抑えるのではなく、より自然な卵胞成熟の時期に合わせた採卵タイミングを見越して、LHサージをかけていくことも重要である。

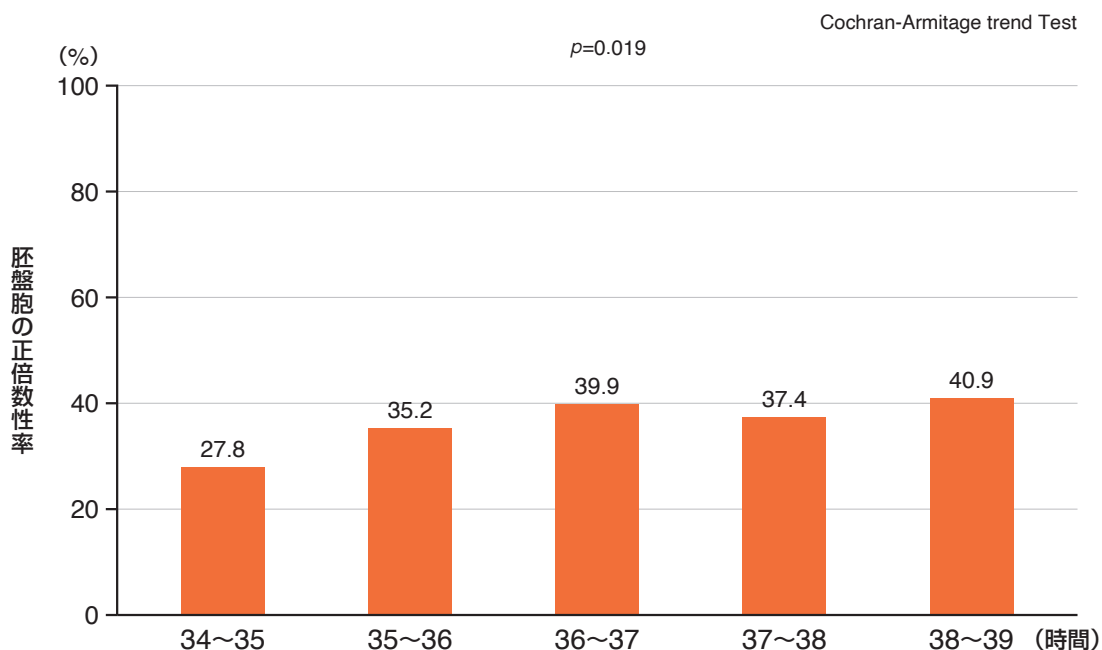
引用文献

- 1) 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。
- 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。
- 3) 厚生労働省、公知申請に係る事前評価が終了した適応外薬の保険適用について <https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryuhoken/topics/110202-01.html> (2023/1/12閲覧)

図1 ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)投与から採卵までの間隔ごとの胚盤胞の正倍数性率

海外データ

対象：2016年7月から2017年12月に行われた、着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)を伴う体外受精周期511サイクル由来の胚盤胞1889個。
方法：後ろ向き単一施設臨床試験。一般化推定方程式を用いてhCG投与から採卵までの間隔が胚盤胞の正倍数率に関連するが調べた。対象をhCGから採卵までの間隔で5つのグループに分け、Cochran-Armitage trend Testによってグループ間の傾向を検討した。
評価項目：主要評価項目はhCG投与から採卵までの間隔と胚盤胞の正倍数率との関連性とした。



Lee CI et al. J Clin Med 2020; 9(6): 1685.より作成

不妊治療に用いられる医薬品による卵巢過剰刺激症候群について

演者 羽原 俊宏 先生 岡山二人クリニック 院長

OHSSに関する副作用の報告や副作用救済給付の決定件数は、年々増加傾向にあり¹⁾、不妊治療の保険適用拡大による若年患者の増加を考慮すると、OHSSリスクのさらなる増加が懸念される。尿由来FSH製剤による報告も多く、一般不妊治療に伴うものも多分に含まれていると考えられるが、中等症のOHSSに相当する所見であっても調節卵巢刺激が継続されていた症例も報告されている。ARTを実施する上で、安全性と有効性のバランスを保った治療は不可欠であり、患者のリスク因子の評価と把握が非常に重要となる。採卵においては、年齢や卵巢予備能に基づき採卵目標数を定め、出生率の向上を図る必要があり、採卵前後のOHSS防止対策を確実に行う必要がある。

新鮮胚移植周期での出生率は、採卵数が7個まで増加し、20個までは一定となり、それ以上では低下するが、融解胚移植を含めた累積出生率は、採卵数が増加するにつれ上昇すると報告されている²⁾。年齢別に検討した場合も、40歳以下の予後良好群において、凍結胚を含めた累積出生率は採卵数の増加に応じて上昇しており、採卵数の増加は、卵子または胚の質を低下させないことが示唆された。ASRMのガイドライン³⁾では、新鮮胚移植周期での15個以上の採卵は出生率を向上させず、OHSSリスクのみが上昇するとしている。また、アンタゴニスト法やトリガーから数日のドパミン

アゴニストの使用、多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)でのメトホルミン*の使用がOHSSリスクの低下につながることで、GnRHアゴニストトリガーはOHSSリスク低下させるが、新鮮胚移植での出生率の低下にもつながることが推奨度Aとされている。推奨度Bには、全胚凍結がOHSSの予防につながることやダブルトリガーでの成績向上が挙げられている。主要評価項目として新鮮胚移植における採卵数毎のOHSS発症率と出生率を検討した海外の報告⁴⁾でも、OHSSリスクと出生率の両立が期待できる至適採卵数は15個程度になることが示されている(図1)。これらを踏まえると、新鮮胚移植の目標採卵数は10~15個が適正だと考えられる。

採卵においては保険適用を前提に考える前に、年齢や移植回数、妊娠成立までの期間などを考慮した卵巢刺激が不可欠となるが、OHSSの完全な予防は困難であることを念頭に、重症化を防ぐために早期診断と管理、治療を適切に行うことが重要である。

*注意:国内で承認されているメトホルミンの効能・効果は2型糖尿病、多嚢胞性卵巢症候群における排卵誘発、多嚢胞性卵巢症候群の生殖補助医療における調節卵巢刺激です。

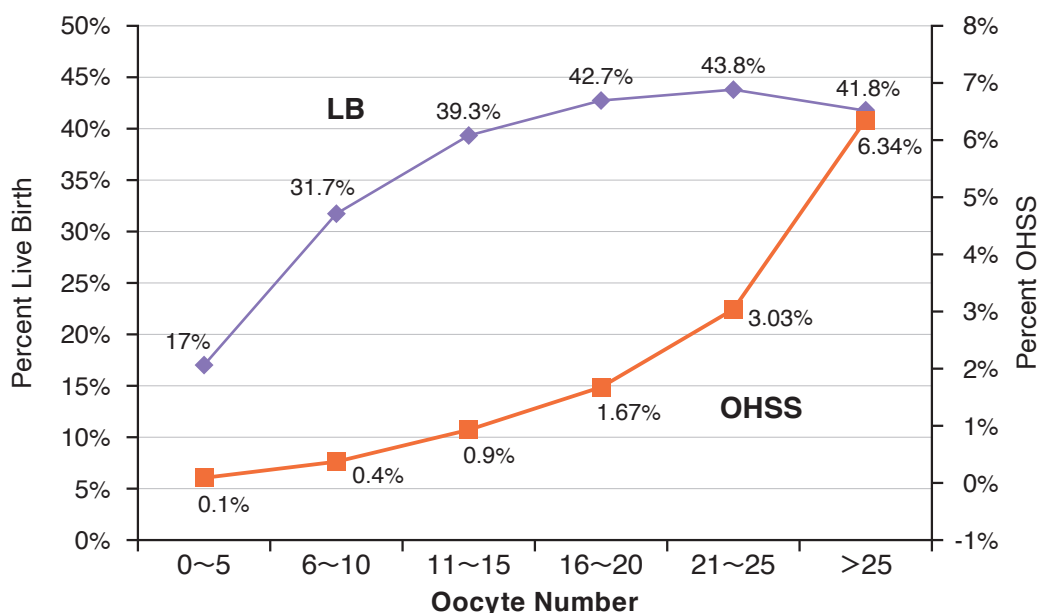
引用文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. PMDAからの医薬品適正使用のお願い No.14 2022年10月更新 <http://www.jsrm.or.jp/announce/270.pdf> (2023/1/12閲覧)
- 2) Polyzos NP et al. Fertil Steril 2018; 110(4): 661-670.e1.
- 3) Ovarian Stimulation TEGGO et al. Hum Reprod Open 2020; 2020(2): hoaa009.
- 4) Steward RG et al. Fertil Steril 2014; 101(4): 967-973.

図1 新鮮胚移植での採卵数

海外データ

対象: 2008年から2010年に米国における生殖補助医療学会により国内登録された256381回のIVF周期。
 対 法: 後ろ向きコホート研究。採卵数に基づいて患者を割付け、新鮮胚周期の卵巢過剰刺激症候群(OHSS)発症率および出生率を各群について算出した。
 主要評価項目: 各採卵数の群(0~5個、6~10個、11~15個、16~20個、21~25個、>25個)ごとのOHSS発症率および出生率。



生産率とOHSS発症リスクからは15個程度が至適採卵個数

Steward RG et al. Fertil Steril 2014; 101(4): 967-73.より演者改変

ART治療標準化を見据えた卵巣刺激法の再考

演者 岩佐 武 先生 徳島大学大学院医歯薬学研究部 産科婦人科学分野 教授

ART治療標準化を見据え、保険診療をもとに我々の医療をどう見直すかについて、卵巣刺激法に着目して述べたい。新鮮胚移植を前提した場合、採卵数が15個を超えると出生率は低下する一方、全胚凍結もしくは余剰胚の凍結融解移植も含めた場合、採卵数が増えるほど累積出生率が増加する¹⁾。なぜ、新鮮胚移植での採卵数の増加が出生率低下につながるのか、有力な説として卵巣刺激に伴う子宮内膜の変化が挙げられている。新鮮胚移植と凍結融解胚移植を比較したメタ解析では、卵巣刺激のハイレスポンス群において凍結融解胚移植の出生率が高くなるのに対し、ノーマルレスポンス群では差がみられなかった²⁾。また、刺激周期では、卵巣刺激周期の採卵時における子宮内膜成熟が自然周期と比べ2.5日ほど進行しており³⁾、子宮内膜受容能に関する遺伝子発現の差異も報告されている⁴⁾。新鮮胚移植において採卵数が多い場合、これらの影響が大きくなり出生率の低下につながると考えられている。一方で、採れた卵の質については、採卵数が増えるほど、得られる正倍数性胚の割合は下がることはなく、むしろ増加すると指摘されている⁵⁾。

凍結胚の管理から採卵数の問題を考えると、本邦では年間約15万個の胚が新たに凍結され、100万個近くの凍結胚が保存されていると試算されている(図1)⁶⁾。これらの胚の約6割がクリニックや病院に、約1/3が病院に保管されているが、急な閉院などのリスクがあり、その際の保存胚の処遇が、今後大きな問題になると考えられている。胚の凍結は容易に行えるが、保存期間を過ぎた胚の廃棄

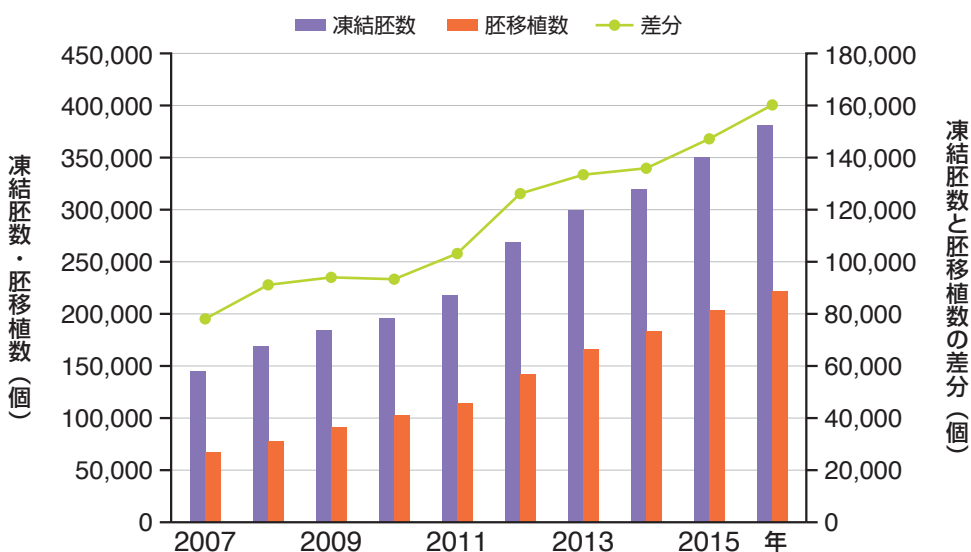
を決断することは不妊患者にとって非常に難しく、不要に胚をため込むことは避けるべきと考えている。また、当院において保険制度下でのART費用の予測をしたところ、1度の移植で子が得られた場合は、当然採卵数が少ないほうが経済的だが、複数回の移植を要する場合や余剰胚で次の出産を考える場合は、9~15個の採卵数が最も経済的であり、凍結胚の管理の問題も考慮し当院の目標採卵数としている。

患者負担の軽減においては、治療の長期化をいかに和らげることが重要である⁷⁾。フェリング・ファーマ株式会社が実施したアンケート調査⁸⁾では、患者が不妊治療施設を受診するまでに3.2年ほどの期間を要し、その理由には不妊症に対する知識の不足が多く挙げられている。また、不妊治療開始におけるハードルでは、経済的な理由に加え、情報がない、受診しにくいなど、心理的要素が関わっていた。加えて、厚生労働省による調査⁹⁾では、約半数がARTと仕事を両立できておらず、その最大の理由は通院回数であった。このことから患者にとって卵巣刺激における自己注射の重要性は高く、特に治療施設が少なくアクセスが難しい地方ではより顕著になると考えている。医師側は、受診後いかに妊娠成立までの期間を短くできるかが重要だが、新鮮胚移植では妊娠成立までの期間が、全胚凍結融解胚移植と比べて約60日間短いことが報告されている(図2)¹⁰⁾。早期の妊娠を叶えるため、条件が許す限り新鮮胚移植を検討する姿勢も必要であり、近年の不安定なプロゲステロン製剤の

供給状況も、それを後押しすると考えられる。新鮮胚移植を検討するための客観的指標にトリガー日のプロゲステロン値が挙げられ、当院では1.0ng/mL未満ではOHSSのリスクがなければ新鮮胚移植を考慮し、それ以上では新鮮胚移植を回避する方針をとっている。

これらの条件を満たし得る卵巣刺激の薬剤としてレコベルが考えられる。レコベルの投与アルゴリズムでは投与量が一定となり、医師側の投与量調節や、患者側の通院と注射に関する負担の軽減が期待できる。また、当施設のような医師の出入りが激しい大学病院では、客観的かつ実用的な指標に基づ

図1 凍結胚数と胚移植数の差分の推移



*胚移植数：凍結融解胚を用いた胚移植数
2007年~2016年の凍結胚数と胚移植数の差分の合計=1,166,531個

苜原稔ら、配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究平成30年度総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究成果データベース) (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27045>) をもとにフェリング・ファーマ株式会社作成

いた刺激法の重要性が高く、統一された投与アルゴリズムは、施設および施設間での治療内容の分析や情報交換においても有用と考えられる。

ゴナドトロピン製剤の開発と臨床応用により、生殖補助医療の汎用性は飛躍的に高まっているが、保険制度下を踏まえ、より適切な方法を改めて検討する必要性があり、レコベルの導入がその一助となることを期待している。

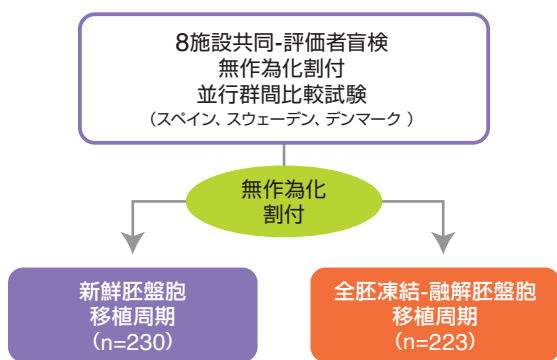
引用文献

- 1) Polyzos NP et al. Fertil Steril 2018; 110(4): 661-670.e1.
- 2) Bosdou JK et al. Hum Reprod 2019; 34(3): 491-505.
- 3) Kolibianakis E et al. Fertil Steril 2002; 78(5): 1025-1029.
- 4) Haouzi D et al. Hum Reprod 2009; 24(6): 1436-1445.
- 5) La Marca A et al. Fertil Steril 2017; 108(5): 777-783.e2.
- 6) 奇原稔ら. 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究 平成30年度 総括・分担研究報告書
https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/27045 (2023/1/13閲覧)
- 7) Domar AD et al. Fertil Steril 2018; 109(6): 1121-1126.
- 8) フェリング・ファーマ株式会社社内資料「不妊治療患者のペイシャントジャーニーの定量調査、2022」
- 9) 厚生労働省. 不妊治療と仕事の両立に係る諸問題についての総合的調査研究事業報告書
https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000197936.html (2023/1/13閲覧)
- 10) Stormlund S et al. BMJ 2020; 370: m2519.

図2 胚移植法の選択と妊娠成立までの時間

海外データ

新鮮胚移植と全胚凍結の妊娠成立までの時間 (Time to Pregnancy)

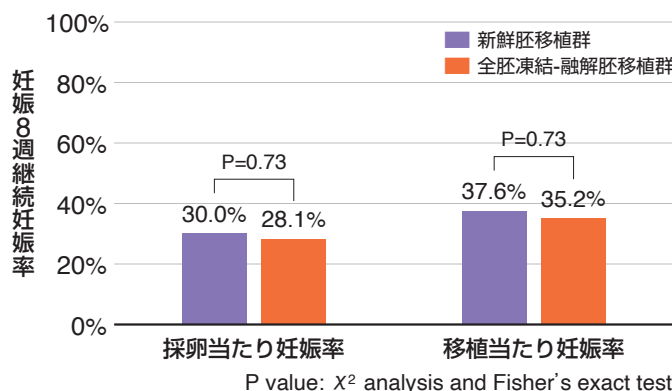


■被験者選択基準

1. 18-39歳の正常月経周期 (24-35日/周期) の女性
2. 初回、2回目、3回目のIVF/ICSI治療周期
3. ボローニャ基準のNormai, HighのAMH値以上
*AMH値 ≥ 6.28 pmol/L (≥ 0.88 ng/mL)

■被験者除外基準

1. 子宮内膜炎 (ステージIIIまたはIV)
2. 子宮の器質的異常および粘膜炎
3. コントロール不良の甲状腺疾患
4. 妊娠成立へ悪影響が考えられる合併症 (糖尿病等)



	新鮮胚盤胞移植群 (n=223)	全胚凍結-融解胚盤胞移植群 (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

Stormlund S et al. BMJ 2020; 370: m2519.

レコベルの臨床的考察

演者 塩谷 雅英 先生 英ウィメンズクリニック 理事長

ARTの成功は、移植当たりの出生率あるいは周期当たりの累積出生率の向上だけでなく、安全性やtime to pregnancyを考慮し、双方のバランスを両立させることにある。累積出生率だけに着目すれば、最大の採卵数を目指すことになるが、OHSSのリスクは高まり、着床率の低下を引き起こすことになる。これらの問題を避けるために、コンベンショナルな新鮮胚移植から全胚凍結の戦略がとられるようになった。しかし近年のコクランレビュー¹⁾では、全胚凍結は、新鮮胚移植と比べてOHSSリスクの低下を図れるものの、time to pregnancyの延長、妊娠高血圧症候群や癒着胎盤の増加など周産期の問題が指摘されている(図1)。我々は全胚凍結の戦略からコンベンショナルな戦略への回帰を検討すべき時期を迎えており、新鮮胚移植と余剰胚凍結のメリットを再考する必要があると思われる。

新鮮胚移植を前提とする場合、目標採卵数は8~15個が適正とされるが²⁾、その卵巣刺激剤の選択肢の一つにレコベルが考えられる。

ARTを受ける女性を対象に、調節卵巣刺激の新鮮胚移植周期の継続妊娠率および継続着床率についてレコベルのホリトロピンアルファに対する非劣性を検証した海外第Ⅲ相試験ESTHER-1では、新鮮胚移植における8~14個の目標採卵数をレコベル群の43%が達成している³⁾。レコベルはFSH製剤で唯一、IU表記でなく μ gの質量表記の用量で使用される。FSH製剤の力価の評価は雌ラットを用いたバイオアッセイで行われ、FSH投与4日目に卵巣を摘除し、卵巣重量の増加量をもとにIUが決定される。この場合、レコベルの力価は、ホリトロピンアルファと同様の225IUとなる。しかし、ヒトに対してレコベルを225IUで7日間連日投与した際の血中FSH濃度は、ホリトロピンアルファよりも高く、AUCは約1.7倍となり、ヒトに対する反応が強いことが分かっている^{4,5)}。この理由にはレコベルの糖鎖構造がヒトFSHに類似しているということが挙げられている。ラットバイオアッセイによるIU表記では、レコベルのヒト生理活性を過小評価することにつながるため、OHSS

等を含めた副作用リスクを考慮し μg 表記が採用されている^{6,7)}。

一方で、全胚凍結が不可欠とされるケースもあり、例えば着床前診断を行う症例では全胚凍結が必須であり、OHSSが懸念される症例、オンコファティリティ、卵子バンク、卵子提供なども全胚凍結を必要とする。もう一つ着目すべきケースとして、トリガー日のプロゲステロンが上昇してしまう早期黄体化の症例がある。トリガー日のプロゲステロン値が 1.5ng/mL 以上の場合、Day3での初期胚移植の臨床妊娠率が低下し、プロゲステロンからの影響をより長く受けると考えられる。Day5の胚盤胞移植では、より低値の 1.0ng/mL 以上から臨床妊娠率が低下したと報告されている⁸⁾。これらのことから、トリガー日のプロゲステロン値が、初期胚移植では 1.5ng/mL 、胚盤胞移植では 1.0ng/

mL 以上である場合は、新鮮胚移植ではなく全胚凍結融解胚移植を選択すべきだと考えられる。レコベルの国内第Ⅲ相試験のSTORK試験では、トリガー日のプロゲステロン値を、フォリトロピンベータと比較しており、レコベルでは 0.9ng/mL 、フォリトロピンベータでは 1.2ng/mL となっている。また、海外のランダム化比較試験では、レコベルはホルイトロピンアルファと比べて新鮮胚移植での出生率(95%CI: 0.9%-11.9%、 $p=0.023$ 、Mantel-Haenszel検定)などの成績において良好な結果が得られる傾向が示されている(図2)⁹⁾。副作用の発現は、レコベル群の15.2%(76/499例)、ホルイトロピンアルファ群の17.1%(87/510例)に認められた。早期OHSSおよび/または早期OHSSの予防的介入の発生率は、それぞれ5.0%(25/499)、9.6%(49/510)、早期中等度/重度のOHSSおよび/または予防的介入の発生率は、4.6%、7.8%だった。OHSS以外の副作用ではそれぞれ、骨盤不快感が4.4%、5.3%、骨盤痛が1.2%、1.2%、乳房腫脹が1.0%、0.8%だった。重篤な副作用は確認されなかった。注射部位反応は両群ともに1%未満の頻度で発生し、その大部分は軽度であり、中等度のものは0.1%未満、重度のものはなかった。死亡例を含む重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、本論文に記載はなかった。これらを踏まえると、トリガー日のプロゲステロン値が高い症例では全胚凍結を考慮するが、レコベルではトリガー日のプロゲステロン値が低く、新鮮胚移植にとって好ましい薬剤と考えられる。

引用文献

- 1) Zaat T et al. Cochrane Database Syst Rev 2021; 2(2): CD011184.
- 2) Drakopoulos P et al. Hum Reprod 2016; 31(2): 370-376.
- 3) Nyboe Andersen A et al. Fertil Steril 2017; 107(2): 387-396.e4.
- 4) Olsson H et al. J Clin Pharmacol 2014; 54(11): 1299-1307.
- 5) [承認時評価資料] フェリング・ファーマ株式会社社内資料: 海外第Ⅲ相試験(CTD 2.7.6.4)
- 6) Koechling W et al. Endocr Connect 2017; 6(5): 297-305.
- 7) Arce JC et al. Reprod Biomed Online 2020; 41(4): 616-622.
- 8) De Cesare R et al. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 547684.
- 9) Qiao J et al. Hum Reprod 2021; 36(9): 2452-2462.



図2 新鮮胚移植での臨床妊娠率の比較 (アジア人データ) 海外データ

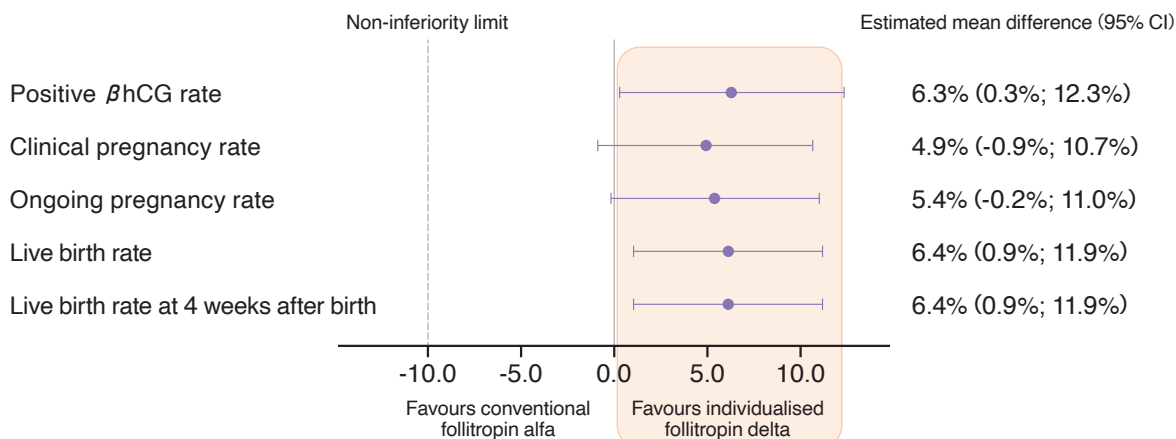
対象: IVF/CSIのために調節卵巣刺激を受ける非日本人女性1009例。

方法: 無作為化、対照、評価者盲検、並行群間、多施設共同、非劣性試験により、レコベルの個別化固定用量レジメンとホルイトロピンアルファの調整用量レジメンの有効性と安全性を比較した。試験期間は2017年12月1日から2020年1月3日までであり、妊娠の追跡調査は2020年9月1日に終了した。実施医療機関及び年齢(35歳未満、35~37歳、38~40歳)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ホルイトロピンアルファ群のいずれかに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 $12\mu\text{g}$ とし、 15pmol/L 以上の被験者は $0.19\sim 0.10\mu\text{g/kg}$ 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して固定し、1日最高用量は $12\mu\text{g}$ とした。ホルイトロピンアルファの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 450IU とした(ホルイトロピンアルファ 150IU は $11\mu\text{g}$ に相当する)。レコベル及びホルイトロピンアルファの投与期間は最長20日間とした。

評価項目: 主要評価項目は、新鮮胚移植周期の10から11週後に評価した継続妊娠率とした。

解析計画: レコベル群とホルイトロピンアルファの継続的妊娠率の平均値の群間差は、年齢層間のリスク差を組み合わせたMantel-Haenszel法を用いて推定し、95%信頼区間を算出した。継続妊娠率の群間差の95%信頼区間の下限値が、事前に規定された非劣性マージンの-10.0%を上回る場合に非劣性と判定した。

follitropin delta (レコベル) vs. follitropin alfa



Qiao J et al. Hum Reprod 2021; 36(9): 2452-2462.



Rekovel® 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

- **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
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。
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/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 x 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/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 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。
*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。卵巣過剰刺激症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止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週間経過観察を行い、卵巣過剰刺激症候群の重症化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]
**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]
*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

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℃で保管
有効期間: 3年

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。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。
8.4.2 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
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、乳房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
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。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]
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、両種の動物実験で、催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。

**10. 相互作用
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
ヒト絨毛性腺刺激ホルモン製剤等
[1.、8.2, 8.3, 9.1.6, 11.1.1 参照]
卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。
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。

**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。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、本剤の投与を中止、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判断すること。また、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。重症の卵巣過剰刺激症候群が認められた場合には、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.、2.8, 8.2, 8.3, 9.1.6, 10.2 参照]
11.2 その他の副作用
精神障害 2%以上 2%未満 頻度不明
神経系障害 気分動揺
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、腔出血、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
患者に対し以下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。[20.2 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