

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
セトロレリクス酢酸塩
調節卵巣刺激下における早発排卵の防止**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：セトロレリクス酢酸塩	
	販売名：セトロタイド注射用 0.25 mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
	用法・用量	卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、排卵誘発当日まで、セトロレリクスとして 0.25 mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考	卵巣の反応は、発育卵胞の数・サイズ並びに／又は血清エストラジオール濃度等を踏まえて総合的に判断する。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間^{注1)}、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合であり¹⁾、挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼすことを踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、「検討会議」)は、適応疾病は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>注1) 一定期間は1年というのが一般的であるが、妊娠のために医学的介入が必要な場合はその期間を問わないとされている。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>セトロレリクス酢酸塩(以下、「本薬」)は、ゴナドトロピン放出ホルモン(以下、「GnRH」)</p>

アンタゴニストであり、英国、独国及び仏国において、調節卵巣刺激（以下、「COS」）下における早発排卵の防止に係る効能・効果で卵巣反応に応じて投与を開始する要望用法が承認されている。また、欧州のガイドライン²⁾及び生殖医療の必修知識 2020³⁾において、GnRHアンタゴニストの投与開始タイミングについて、本邦既承認のCOSの開始6日目から投与する方法と卵巣反応に応じて投与を開始する方法でアウトカムに差異はみられない旨記載されている。

さらに、本邦での承認後に開発要請を受けた企業（製造販売業者）が実施した使用成績調査の結果（6.（2）参照）から、投与開始時期を6日目に固定せず、患者の卵巣反応に応じて調整する方法での使用実態が確認できる。

以上を踏まえ、要望内容は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

（1） 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 : Cetrotide 0.25 mg (EMA Serono, inc.) ⁴⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）。
2) 英国 : Cetrotide 0.25 mg poeder and solvent for solution for injection (Merck Europe B.V.) ⁵⁾	
効能・効果	採卵及び生殖補助医療（以下、「ART」）施行に先立ってCOSを受ける患者における早発排卵の防止
用法・用量	（該当部分抜粋） 朝又は夕方に1日1回0.25 mgを腹部皮下に投与する。Cetrotideの投与開始日は卵巣の反応（例えば発育卵胞の数及びサイズ、並びに／又は血中エストラジオール量）に応じて決まる。臨床経験は卵巣刺激の5又は6日目にCetrotideを投与開始する用法に基づいているものの、卵胞の発育がみられない場合はCetrotideの投与開始を遅らせることが可能である。
承認年月（または英国における開発の有無）	1999年4月

備考	
3) 独国 : Cetrotide (Merck Europe B.V.) ⁶⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	
備考	中央承認のため英国と同じ
4) 仏国 : Cetrotide (Merck Europe B.V.) ⁷⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	
備考	中央承認のため英国と同じ
5) 加国 : Cetrotide (EMD Serono, A Division of EMD Inc., Canada) ⁸⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または加 国における開発の有 無)	
備考	要望内容に関する承認はない (2021年12月現在)。
6) 豪州 : CETROTIDE (Merck Healthcare Pty Ltd) ⁹⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または豪 州における開発の有 無)	
備考	要望内容に関する承認はない (2021年12月現在)。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation:effect on safety and efficacy (Eur J of Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 185-9) ¹⁰⁾

体外受精（以下、「IVF」）又は卵細胞質内精子注入法（以下、「ICSI」）を実施予定の 40 歳以下の女性を対象に、本薬とブセレリン酢酸塩（以下、「ブセレリン」）の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された。無作為化された 131 例のうち、服薬遵守が不十分であった患者等を除いた 112 例（本薬フレキシブル法群 53 例、ブセレリン群 59 例）が解析対象集団とされた。

本薬フレキシブル法群では、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）投与 6 日目に、卵巣反応（主席卵胞径が 13 mm 以上又は血清エストラジオール濃度が 400 pg/mL 以上）が認められた場合は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）投与まで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。卵巣反応が認められない場合は、基準が達成されるまで、本薬の投与期間を延期した。r-hFSH 150～450 単位/日は、患者の年齢及び過去の COS での卵巣反応に応じて投与して、COS を行った。

ブセレリン群では、0.6 mg/日を前周期の月経周期 21～23 日目から血清エストラジオール濃度が 50 pg/mL 以下となるまで皮下投与することとされ、その時点で r-hFSH の投与を開始することとされた。r-hFSH の用量は、患者の年齢及び過去の COS での卵巣反応に応じて 150～450 単位/日で投与することとされた。

有効性について、主要評価項目である胚移植（以下、「ET」）あたりの臨床妊娠率は、本薬フレキシブル法群及びブセレリン群（以下、同順）でそれぞれ 17.0%及び 20.0%であった。採卵数（平均値±標準偏差）は、10.1±4.6 個及び 10.6±5.0 個であった。

安全性について、卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は 4 例及び 1 例であった。

- 2) Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients (Fertil Steril 2004; 81: 562-6) ¹¹⁾

IVF-ET を実施予定の 35 歳以下の女性を対象に、本薬の固定法（卵巣刺激 6 日目から投与開始）及びフレキシブル法（主席卵胞径が 14 mm となった時に投与開始）の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（固定法群 59 例、フレキシブル法群 50 例）。

固定法群及びフレキシブル法群では、卵胞径が 18 mm に達した卵胞が 2 個以上認められ、hCG が投与されるまで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。すべての被験者に対して、300 単位/日の r-hFSH を投与して、COS を行った。r-hFSH の用量は、r-hFSH 投与 2 日後の被験者の卵巣反応に応じて調節された。

有効性について、主要評価項目である ET あたりの臨床妊娠率は、固定法群及びフレキシブル法群（以下、同順）でそれぞれ 50.9%（26/51 例）及び 44.4%（20/45 例）であった。採卵数（平均値±標準偏差）は 16.1±1.1 個及び 17.4±1.0 個であった。hCG 投与日の血中黄体化ホルモン（以下、「LH」）濃度は 1.2±0.2 mIU/mL 及び 0.9±0.1 mIU/mL であった。本薬が投与された期間は 5.5±0.2 日及び 4.3±0.1 日であった。

安全性について、OHSS はいずれの群も 2 例であった。

3) Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT (Int J Reprod BioMed 2018;16:175-82) ¹²⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の 39 歳未満の女性を対象に、本薬の固定法（卵巣刺激 6 日目から投与開始）及びフレキシブル法（主席卵胞径が 14 mm 以上となったとき、主席卵胞あたり血清 LH 濃度が 200 pg/mL 以上となったとき又は LH≥10 単位/L になったときに投与開始）の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された（固定法群 101 例、フレキシブル法群 101 例）。

固定法群又はフレキシブル法群では、卵胞径が 18 mm に達した卵胞が 3 個以上認められ、hCG が投与されるまで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。すべての被験者に対して、150 単位/日の r-hFSH を投与して、COS を行った。r-hFSH の用量は、被験者の卵巣反応に応じて調節された。

有効性について、早期黄体化は、固定法群及びフレキシブル法群（以下、同順）でそれぞれ 6 例及び 9 例で認められた。ET あたりの臨床妊娠率は、それぞれ 35.8%（34/95 例）及び 29.2%（26/89 例）であった。試験期間中の本薬の投与量（平均値±標準偏差）は 4.55±1.72 アンブル及び 3.75±1.15 アンブルであった。

安全性について、有害事象は両群ともに認められなかった。

4) The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study (Fertil Steril 2009; 92: 2047-9) ¹³⁾

IVF を実施予定の 39 歳未満の女性を対象に、本薬を、主席卵胞径が 10 mm となった時点で投与した場合（以下、「10 mm 群」）及び主席卵胞径が 14 mm となった時点で投与した場合（以下、「14 mm 群」）の有効性を比較する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された（10 mm 群 15 例、14 mm 群 14 例）。

卵胞径が 18 mm に達した卵胞が 3 個以上認められ、hCG が投与されるまで、本薬 0.25 mg/日を投与することとされた。すべての被験者に対して r-hFSH を投与して、COS を行った。r-hFSH の用量は、被験者の卵巣反応に応じて調節された。

有効性について、10 mm 群及び 14 mm 群（以下、同順）の ET あたりの臨床妊娠率はそれぞれ 40% 及び 36%、生産率は 33% 及び 36% であった。採卵数（平均値±標準偏差）は 12.3

±6.9 個及び 15.4±7.9 個であった。

安全性について、重度（緊満性腹水、ヘマトクリット>45%、呼吸困難、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症、肝機能検査値の異常、または 8 時間の尿量が 50 mL/h 未満の乏尿がある場合）の OHSS は両群ともに認められなかった。

<国内における臨床試験等>

なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Gonadotrophin - releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology (Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD006919) ¹⁴⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の患者における GnRH アゴニストロング法及び GnRH アンタゴニスト法の有効性及び安全性を評価したメタ・アナリシスであり、GnRH アゴニストロング法と比較して、GnRH アンタゴニスト法では、出生率は同程度で、OHSS の発生割合は低かった旨記載されている。

なお、当該メタ・アナリシスで評価された臨床試験における本薬の用法・用量は以下のとおりであった。

- ・ 固定法：卵巣刺激開始後 6～7 日目に 0.25 mg 製剤を投与開始し、以降連日投与する。
- ・ フレキシブル法：主席卵胞径が 14～15 mm となったときに 0.25 mg を投与開始し、以降連日投与する。
- ・ 単回投与法：卵巣刺激開始後 7～8 日後に 3 mg 製剤を単回投与する。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Textbook of Assisted Reproduction. ¹⁵⁾

GnRH アンタゴニストの標準的な用法・用量として、本薬 0.25 mg/日を卵巣反応に応じて投与を開始する旨、記載されている。

<日本における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020³⁾

GnRH アンタゴニストの投与開始タイミングについて、本邦既承認の COS の開始 6 日目から投与する方法と卵巣反応に応じて投与を開始する方法でアウトカムに差異はみられない旨記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open. 2020: hoaa009) ²⁾

GnRHアンタゴニストの投与開始タイミングについて、固定法（卵巣刺激の6日目から投与）とフレキシブル法（主席卵胞径14 mmとなった時点から投与）の間に、臨床妊娠率等のアウトカムに差異はみられない¹¹⁾旨、記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン¹⁶⁾

以下のように記載されている。

アンタゴニスト法ではアゴニスト法と比較して同程度の妊娠率でOHSSリスクを軽減することができる。特に多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）ではOHSSの予防のためアゴニスト法ではなくアンタゴニストによる排卵誘発が推奨される。

フレキシブル法：ゴナドトロピンによる卵巣刺激開始後に主席卵胞の平均径が 14 mm となった日からアンタゴニスト（セトロレリクス 0.25 mg またはガニレリクス 0.25 mg）皮下注を反復投与する。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下の内容が報告されている。

1) 使用成績調査

開発要請を受けた企業によって、セトロタイド注射用（以下、「本剤」）の使用実態下における副作用の発現状況等を把握することを目的に、中央登録方式にて平成 18 年 10 月から平成 20 年 12 月までに調査予定症例数を 1000 例として使用成績調査が実施された。61 施設から 1108 例の調査票が収集され、1108 例が安全性解析対象とされ、990 例が有効性解析対象とされた。

安全性解析対象 1108 例のうち、846 例で投与開始時の主席卵胞径が確認された。そのうち、要望用法・用量にある「卵巣の反応に応じて本剤を投与開始」するタイミングとして、多数の文献で報告されている「主席卵胞径が 14 mm 以上」であった症例は 729 例であった。

729 例における副作用発現割合は 1.4%（10/729 例）、副作用（10 例 16 件）の内訳は、注射部位発赤 7 件、注射部位そう痒感 7 件、OHSS2 件であり、安全性解析対象とされた 1108

例のうち、反復投与した 1006 例における副作用発現状況と大きな差異はなかった。なお、安全性解析対象とされた 1108 例で重篤な副作用は認められなかった。

729 例のうち有効性解析対象症例とされた 715 例において、「排卵誘発剤投与あり」の症例の割合は 99.0% (708/715 例)、「早発排卵発現なし」の症例の割合は 97.8% (699/715 例)であり、有効性解析対象 990 例での結果と同様であった。

2) ART における COS に関する本薬の国内使用実態

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、ART における COS に用いた報告は、表 1 のとおりであった。

表 1 本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献 No.	本薬の例数又は周期数	本薬の用法・用量
17	例数記載なし	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったとき又は血清 LH 濃度の上昇を検出したときから hCG の投与日まで投与した。
18	例数記載なし	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったとき又は血清エストロジオール濃度が 1000 pg/mL を超えたときから投与した。
19	40 例	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったときから hCG の投与日 (主席卵胞径が 20 mm に達した時点) まで投与した。
20	384 周期 (例数記載なし)	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったときから hCG の投与日まで投与した。
21	13 例	本薬 0.25 mg/日を主席卵胞径が 14 mm を上回ったときから hCG の投与日 (主席卵胞径が 18 mm に達した時点) まで投与した。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

生理的には、内因性のゴナドトロピンにより卵胞が発育し、一定レベル以上の卵胞ホルモンの分泌が持続すると LH サージが惹起され、通常、単一の卵胞が排卵される。一方、ART では、IVF 等に用いる卵を複数採取するために、ゴナドトロピン等の卵巣刺激薬を投与して同時に複数の卵胞の発育を促す。ART における COS では、排卵前に採卵するが、卵胞発育の過程で LH サージが起きると意図しない排卵が生じる可能性があることから、早発排卵を抑制するために LH サージを抑制する必要がある。GnRH アンタゴニストは、下垂体の GnRH 受容体で GnRH の結合を競合阻害して内因性のゴナドトロピンの分泌を抑制することから、LH サージを抑制し、複数卵胞発育のための COS、及びその後の採卵を可能とすると考える。

本薬は、英国、独国及び仏国で ART における早発排卵の防止について、要望内容である卵巣反応に応じて投与を開始する方法が承認されており (3. (1) 参照)、国内外の教科書 (5. (3) 参照) 及びガイドライン (5. (4) 参照) においても、卵巣の反応に応じて本薬を投与する方法は、COS 下の早発排卵の防止の方法の一つとされている。

また、海外の無作為化比較試験において、卵巣の反応に応じて本薬を投与する方法での

臨床妊娠率、採卵数、血中 LH 濃度等は、当該臨床試験実施時に ART における早発排卵の防止を目的として国内外において使用されていた、本薬固定法や GnRH アゴニストを用いる方法と同様であった (5. (1) 参照)。

さらに、使用成績調査の結果から、国内において本薬は卵巣反応に応じて投与を開始する方法で有効性に大きな問題がなく使用されている実態が確認され、国内の公表文献からも卵巣反応に応じて使用されている実態が確認できる (6. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、日本人において、要望用法・用量で本薬を COS 下の早期排卵の防止に用いた際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験 (5. (1) 参照) で認められた有害事象は、OHSS であった。

使用成績調査 (6. (2) 参照) で認められた副作用は、注射部位発赤 7 件、注射部位そう痒感 7 件、OHSS 2 件であり、重篤な副作用は認められなかった。

また、開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告のうち、要望用法・用量で本薬が投与された際に認められた重篤な副作用報告は、流産 10 例、肺出血 1 例であった。これらの事象については、他の要因との関連性が疑われること等から、現時点で追加の注意喚起が必要となるものはないと開発要請を受けた企業は判断している。

以上より、検討会議は以下のように考える。

OHSS は、併用する FSH やヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG) 等のゴナドトロピンによる、卵巣の過剰な刺激により認められる所見であり、ゴナドトロピン分泌抑制作用を有する本薬に起因して発現した可能性は低い。また、注射部位発赤、注射部位そう痒感は、既に注意喚起がなされている副作用であり、同様の管理のもとで使用されるのであれば、臨床的に大きな問題とならないと判断する。国内副作用報告で報告された事象は、添付文書で本薬の副作用として注意喚起されていない事象であったが、開発要請企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起をしないことは妥当と判断できる。

したがって、本薬を要望用法・用量で、日本人に使用した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

海外の無作為化比較試験において、本薬を要望された卵巣反応に応じて投与を開始する用法で使用した際の早発排卵の防止に関する有効性及び安全性が示されており (5. (1) 参照)、英国、独国及び仏国において、本薬は、早発排卵の防止について要望された卵巣反応に応じて投与を開始する用法が承認されている (3 参照)。また、本薬の要望された用法は

国内外の教科書及びガイドラインにおいて ART における早発排卵の防止のために使用する方法の一つとして記載されている (5. (3) 及び (4) 参照)。さらに、使用成績調査の結果から、国内において本薬を要望された用法で投与したときの早発排卵の防止に関する有効性及び安全性に問題なく使用されている実態が確認できる。公表文献の情報からも本邦の医療現場において本薬の要望された用法で早発排卵の防止に使用されている実態がある (6. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、COS 下における早発排卵の防止に本薬を要望された用法用量で日本人に投与した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

本要望内容は、本薬の既承認効能・効果に対する用法の追加であることから、効能・効果に関する議論は要しない。

(2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(下線部は今回の要望部分)

卵巣刺激開始6日目から排卵誘発日まで、セトロレリクスとして0.25 mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。

卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、最終的な卵胞成熟の誘発日まで、セトロレリクスとして0.25 mgを1日1回腹部皮下に連日投与する。

【用法・用量に関連する注意】

本薬の投与開始は、経膈超音波検査の所見等に基づき判断すること。

【設定の妥当性について】

英国、独国及び仏国において、本薬は、卵巣の反応に応じて本薬の投与を開始する方法で承認されており (3参照)、海外で実施された無作為化比較試験において、卵巣の反応に応じて本薬を投与する方法での有用性が示されている。また、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、COSを行う際の方法の一つとして要望された卵巣反応に応じて本薬の投与を開始する用法が記載されており、使用成績調査の結果から、国内において、本薬は要望された用法で有効性及び安全性に大きな問題もなく使用されている実態が確認できる。加えて、国内の公表文献から、卵巣の反応に応じて本薬を投与する用法・用量での使用実

態が確認できたことから、早発排卵の防止を目的に本薬を要望された卵巢反応に応じて投与を開始する用法は、本邦での標準的な方法の一つになっていると判断される。

以上より、検討会議は、上述のような用法・用量を設定することが妥当と考える。

また、本薬の投与開始時期の判断にあたっての卵巢反応の評価については、海外の臨床試験や海外の承認用法・用量並びに国内外のガイドライン及び教科書の記載内容を踏まえ、上述のように用法・用量に関連する注意で注意喚起することが妥当と判断する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断する。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2018. p322.
- 2) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
- 3) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p321-2.
- 4) 米国添付文書 : Cetrotide 0.25 mg (EMA Serono, inc.)
- 5) 英国添付文書 : Cetrotide (Merck Europe B.V.)
- 6) 独国添付文書 : Cetrotide (Merck Europe B.V.)
- 7) 仏国添付文書 : Cetrotide (Merck Europe B.V.)
- 8) 加国添付文書 : Cetrotide (EMD Serono, A Division of EMD Inc., Canada)
- 9) 豪州添付文書 : CETROTIDE (Merck Healthcare Pty Ltd)
- 10) Pedro Xavier, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetrotirelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation:effect on safety and efficacy. Eur J Obstet

- Gynecol Reprod Biol 2005; 120: 185-9.
- 11) Ernesto Escudero, et al. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004; 81: 562-6.
 - 12) Raffaella Depalo, et al. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT. *Int J Reprod BioMed* 2018; 16: 175-82.
 - 13) Molina B. Dayal, et al. The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2009; 92: 2047-9.
 - 14) Gonadotrophin - releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD006919.
 - 15) *Textbook of Assisted Reproduction*. Springer; 2020. p90.
 - 16) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p29-31.
 - 17) Tomoko Inoue, et al. Cabergoline administration prevents development of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome and it contributes to reduction in ovarian volume. *Reprod Med Biol*. 2015; 14: 79-84.
 - 18) Nanako Iwami, et al. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 298: 663-71.
 - 19) Takahashi K, et al. GnRH Antagonist Improved Blastocyst Quality and Pregnancy Outcome After Multiple Failures of IVF/ICSI-ET with a GnRH Agonist Protocol. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 317-22.
 - 20) Atsushi Yanaihara, et al. The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 115-118
 - 21) A. Oride, et al. Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for invitro fertilisation in poor-responders. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, February 2015; 35: 163-167