

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	あすか製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-123
	成分名 (一般名)	日局ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来） （ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン Human Chorionic Gonadotrophin [JAN]）
	販売名	ゴナトロピン注用 5000 単位
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国にお ける承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	採卵のおよそ 34～36 時間前に 5,000～10,000 単位を筋注ま たは皮下投与する
	備 考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の 該当性 (推定対象 患者数、推定方法につ いても記載する。)	約_____人 <推定方法>	
現在の 国内の 開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 〔 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 〕 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない 〔 <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし 〕 (特記事項等)	
意思 企業 として の 開発 の	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化の目的では、一般にゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニストとヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）が用いられる。英国、独国及び仏国においては、既にヒト尿由来 hCG（u-hCG）が今回要望の効能・効果を有している。英国 NICE や欧州 ESHRE のガイドラインでも卵子の最終成熟の目的に u-hCG と遺伝子組み換え hCG（rhCG）は同等に推奨されており、u-hCG は rhCG と臨床効果に差はないとされている。また、rhCG であるコリオゴナドトロピン アルファ（遺伝子組換え）は本邦において当該適応で承認済みである。</p> <p>なお、主にゴナドトロピン療法において卵巣過剰刺激症候群（OHSS）が hCG 製剤投与後に起こりやすいとされており、リスクに応じて hCG の投与量を減量する、hCG 投与を中止して採卵をキャンセルするなどの対応が必要となる。OHSS への対応を留意することにより、u-hCG は国内においても海外と同様に卵子の最終成熟の trigger として有用性が期待できるものと考えられる。</p> <p>以上より、「ウ 欧米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。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	「ゴナトロピン注用 5000 単位」と同一の製剤は海外で承認されていないため、要望書に記載された製剤以外で有効成分が同じ（リコンビナントでない hCG）製剤を記載した。		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	販売名（企業名）	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
英国	販売名（企業名）	CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd) ¹⁾	
	効能・効果	1. 無排卵又は希発排卵の女性における卵胞刺激後の排卵と黄体形成の誘発 2. <u>IVF などの ART における卵胞発育刺激後の最終的な卵胞の成熟と黄体形成の誘発</u> 3. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症男児の思春期遅発症 4. 刺激療法前の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者の精巣機能の評価 5. 停留精巣と無精巣症の鑑別診断	
	用法・用量	用量： 1. 卵胞成長の最適な刺激が達成されてから 24～48 時間後に、1 バイアル（5000 IU）又は 2 バイアル（10000 IU）を投与する。患者は、CHORAPUR 注射の当日及び翌日に性交することが推奨される。 2. <u>FSH 又は hMG 製剤の最後の投与から 24～48 時間後、すなわち卵胞成長の最適な刺激が達成された時点で CHORAPUR 1 バイアル（5000 IU）又は 2 バイアル（10000 IU）を投与する。</u> 3. 思春期遅発症の男児の思春期を誘発する	

			<p>ために、3 ヶ月間にわたって週に 1 バイアル (5000IU) の CHORAPUR を投与する。</p> <p>4. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の患者の精巣機能を評価するために、1 バイアル (5000 IU) の CHORAPUR を 1 回投与する。</p> <p>5. 停留精巣と無精巣症の男児の鑑別診断には、1 バイアル (5000 IU) の CHORAPUR を 1 回投与する。</p> <p>投与方法：1～5。 筋肉内投与</p>
		備考	
独国	販売名 (企業名)	Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD) ²⁾	
	効能・効果	<p>1. 無排卵性又は乏排卵の女性における卵胞発育刺激後の排卵誘発</p> <p>2. <u>生殖補助医療 (ART) における卵胞発育刺激後の最終的な卵胞成熟と黄体形成のトリガー</u></p> <p>3. 腹部精巣と精巣欠如の鑑別診断</p> <p>4. 刺激療法前の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精巣機能評価</p>	
	用法・用量	<p>1, 2 <u>5000 IU 又は又は 10000 IU を筋肉内に単回投与。卵胞発育の最適刺激に到達してから 24～48 時間後に使用。</u></p> <p>3, 4 5000 IU を筋肉内に単回投与。Predalon は同封の溶媒で溶解後直ちにゆっくり筋肉内に投与する。</p>	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/ 1 mL, poudre et solvant pour solution injectable (MSD FRANCE) ³⁾	
	効能・効果	女性 FSH 又は HMG と組み合わせて:	

			<p>1. 無排卵または排卵不全による不妊症の治療</p> <p>2. <u>医学的に卵胞刺激された状況で穿刺の数時間前の排卵誘発</u></p> <p>男性</p> <p>3. FSH 又は HMG と組み合わせた、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の精子形成不全による不妊症の治療</p> <p>4. 解剖学的障害がない停留精巣</p> <p>5. 精巣のライディッヒ細胞機能を評価するための hCG テスト</p>							
		用法・用量	<p><u>凍結乾燥物を溶媒に溶解した後、溶液を直ちに筋肉内投与する。</u></p> <p>女性</p> <p>1.2. <u>HMG の最後の注射から 24～48 時間後、3000 IU～10,000IU</u></p> <p>男性</p> <p>3. 1,500 IU～3,000 IU、週 2 回、6～18 か月</p> <p>4. 3～4 週間、4 日ごとに 100 IU / kg</p> <p>5. 小児の場合：通常、1,500 IU を 6～7 回注射、1 日 1,500 IU を 2～3 日ごとに 1 回注射する。成人の場合：通常、5,000 IU を 6～7 回注射、1 日 5,000 IU を 2～3 日ごとに 1 回注射する。</p>							
		備考								
	加国	販売名（企業名）								
		効能・効果								
		用法・用量								
		備考								
	豪国	販売名（企業名）								
		効能・効果								
		用法・用量								
		備考								
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州								
		<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ</td> <td></td> </tr> </table>				欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		米国	ガイドライ	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）								
米国	ガイドライ									

がない適応外薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	NICE : Fertility problems: assessment and treatment ⁴⁾ 妊孕性の問題:評価と治療
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	NICE ガイドライン 1.12.4 IVF における排卵誘発 1.12.4.1 <u>IVF 治療で排卵を誘発するために、 hCG(尿由来又はリコンビナント)を推奨する。</u> 1.12.4.2 IVF 治療サイクルの不可欠な部分とし て、卵巣反応の超音波モニタリングを推奨する。 1.12.4.3 Gn による卵巣刺激を提供する医療機 関には、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の予防、診 断及び管理のためのプロトコルを整備すべきで ある。
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	記載なし
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	

		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
豪州		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇	

	所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

下記検索データベース及び検索条件にて検索し、表題及び抄録等より文献内容を確認した文献及び海外のガイドラインに記載されている代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) 海外

調査日：2021年1月12日

検索データベース：PubMed（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"[Majr]) AND (("Fertilization in Vitro"[Mesh]) OR ("Embryo Transfer"[Mesh]) OR ("Sperm Injections, Intracytoplasmic"[Mesh]) OR ("Oocytes"[Mesh])) AND (("pregnancy"[Mesh]) OR ("Infertility, Female"[Mesh]) OR ("Female"[Mesh])) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("Humans "[Mesh])

結果：244

"Randomized Controlled Trial "[Publication Type]: 49

検索した結果49件が該当したが、これらのうち生殖補助医療（ART）において尿由来hCG（u-hCG）（単独投与）を卵母細胞の最終成熟のトリガーとして用いている無作為化比較試験で要望書に記載のない2件を選定した。なお、u-hCGを直接対象とした比較試験（RCT）でなくとも、hMG、FSH等を比較するRCTであってARTの一環でu-hCGを用いている文献も含めた。

上記検索の他に、American Society for Reproductive Medicine（ASRM）のガイドライン、(1) Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline^{要望-13}、(2) Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline⁵、更に The European Society of Human Reproduction and Embryology（ESHRE）のガイドライン、(3) OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI^{要望-16}で引用されている文献のうち、尿由来hCGの最終卵胞成熟のトリガーについて記述されたRCT文献11件を示した（検索結果の文献との重複を除く）。

2) 日本

調査日：2021年1月12日

検索データベース：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (RD=ランダム化比較試験)

結果：11

検索した結果 11 件が該当したが、これらのうち生殖補助医療（ART）において尿由来 hCG（単独投与）を卵母細胞の最終成熟のトリガーとして用いている無作為化比較試験に該当する文献はなかった。

<海外における臨床試験等>

1) 検索による文献

①

文献番号

6)

表題名

A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes

著者名

Z Kilani, A Dakkak, S Ghunaim, G E Cognigni, C Tabarelli, L Parmegiani, M Filicori

文献名

Human Reproduction 2003;18(6):1194-9.

試験デザイン

前向き、無作為化、比較試験

目的

ICSIにおいて高度に精製された（HP）hMGとリコンビナント（r）FSH α を比較し、新しいヒト由来のHPメノトロピンの生殖補助医療における臨床プロファイルと有効性について評価する。

対象

正常月経周期（25-35日）を有しBMIが18-27 kg/m²の不妊症患者

症例数

A群：50例(rFSH α)

B群：50例(HP hMG)

方法

治療は自発的な月経周期の黄体期中期に3.75 mgのトリプトレリン（Decapeptyl LP、IPSEN

Biotech, Paris, France) のデポ単回注射により開始し、卵巣刺激は 14 日後に始めた。各群で採用されたゴナドトロピンレジメンは、A 群 rFSH α (Gonal-F; Serono Pharmaceuticals Ltd, UK) 一日 150 IU 皮下投与、B 群 HP hMG (Menopur; Ferring Pharmaceuticals A/S, Denmark) 一日 150 IU 皮下投与とした。ゴナドトロピンは毎日のエストラジオール (E₂) の結果を得て 17:00~19:00 に投与した。このゴナドトロピンの投与は、少なくとも 3 つの卵胞が直径 18 mm 以上となり、血清 E₂ 濃度が 600 pg/mL を超える (最終成熟パラメータ) まで、又は最終成熟パラメータが達成されなかった場合は 14 日間継続した。治療の 14 日後、ゴナドトロピン用量の増加を許容した (15~17 日目は 225IU/日、18~20 日目は 300IU/日)。最終的な成熟パラメータに達したとき 10000 IU の hCG (Profasi; Serono Pharmaceuticals Ltd) を投与して最終的な卵胞の成熟を誘発し、採卵を 35 時間後に行い、その後に標準的な ICSI 操作を続けた。ICSI の 2 日後に得られた胚のうち 2 つ以下を移植した。黄体期には hCG 投与の 3~14 日後に膈内プロゲステロン (Cyclogest; AH Cox & Co. Ltd., Barnstaple, UK) 400 mg を補充した。

用法・用量

hCG 10000 IU

主要評価項目

- (i) ゴナドトロピン治療の期間 (日)
- (ii) 同等レベルの卵胞形成を達成するために必要なゴナドトロピンの量

結果・結論

Table III. Clinical outcome of treatment in patients treated with rFSH α (group A) or highly purified (HP) hMG (group B)

	Group A (rFSH α)	Group B (HP hMG)	P
Patients recruited	50	50	NS
Poor responders (treatments suspended before oocyte retrieval) (%)	14	12	NS
Pre-ovulatory follicles >14 mm	8.4 \pm 0.6	8.5 \pm 0.6	NS
Oocytes retrieved	6.8 \pm 0.6	7.9 \pm 0.7	NS
Metaphase II oocytes	5.2 \pm 0.5	6.3 \pm 0.5	NS
Patients not reaching transfer (%)	7.0	2.3	NS
Fertilization rate (%)	87 \pm 5	76 \pm 3	NS
Embryos transferred	1.83 \pm 0.06	1.93 \pm 0.04	NS
Moderate OHSS	1	3	NS
Twin gestations	2	1	NS
Pregnancy rate per started cycle ^a (%)	28	30	NS
Pregnancy rate per transfer ^a (%)	35	35	NS
Miscarriage rate per started cycle (%)	6	6	NS
Delivery rate per started cycle (%)	22	24	NS

Pregnancy and miscarriage rates were based on pelvic ultrasound confirmed gestations.

^aUltrasound-detected.

OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome; NS = not significant.

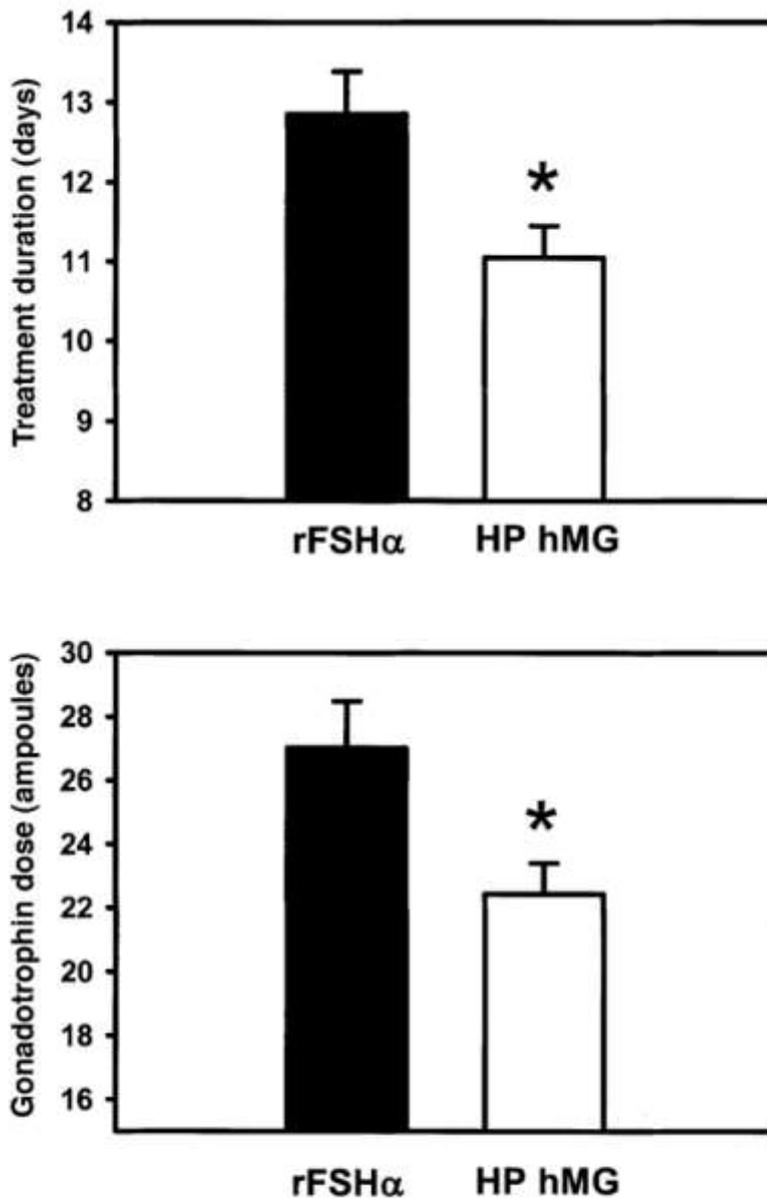


Figure 3. Duration of treatment (upper panel) and total gonadotrophin dose (lower panel) needed to achieve comparable levels of folliculogenesis in patients treated with rFSH α or HP hMG. * $P < 0.01$. Values are mean \pm SEM.

最初に採用された 100 人の患者のうち、13 人は治療 20 日までに最終成熟パラメータを達成できなかったため採卵に至らず (A 群で 7 人、B 群で 6 人、有意差なし)、胚移植は 4 人 (A 群で 3 人、B 群で 1 人、有意なし) が達成できなかった。HP hMG 治療を受けた患者では、治療期間 (12.9 \pm 0.5 対 11.0 \pm 0.4 日、 $P < 0.01$) 及びゴナドトロピン投与量 (27.0 \pm 1.5 対 22.4 \pm 1.0 アンプル、 $P < 0.01$) が有意に減少した。排卵前の成長した卵胞数の発生、採卵数と質、受精率、移植された胚、合併症の発生率、妊娠及び出産率において群間に有意差は見られなかった。この試験では合計 23 の正常な期間の妊娠 (すでに出産済み) が得られた (A 群で 11、B 群で 12、有意差なし)。

②

文献番号

7)

表題名

Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary-derived hCG in single-blastocyst IVF antagonist cycles: a randomized controlled trial

著者名

Evangelos G Papanikolaou , Human Fatemi, Michel Camus, Dimitra Kyrou, Nikos P Polyzos, Peter Humaidan, Basil Tarlatzis, Paul Devroey, Herman Tournaye

文献名

Fertil Steril 2010;94:2902-4.

試験デザイン

前向き、無作為化、比較試験

目的

GnRH アンタゴニストの IVF サイクルにおいて、リコンビナント hCG (rhCG) 又はゴールドスタンダードである u-hCG の 10,000 単位のいずれかによる最終的な卵母細胞成熟の誘発が胎胚形成率及び生殖成績にどのような影響を与えるかを評価する。

対象

男性因子又は卵管不妊の 36 歳未満の女性で IVF を受ける不妊患者

症例数

rhCG 250µg : 59 例

標準的 u-hCG 10,000 IU : 60 例

方法

卵巣刺激は、rFSH / GnRH アンタゴニストプロトコルを使用して実施した。ゴナドトロピンの初期投与量は、すべての患者に 187.5 IU (Gonal-F; Merck-Serono, Geneva, Switzerland) として事前に取り決め、5 日間固定し、この日以降 GnRH アンタゴニストを同時投与した (Cetrotide; Merck-Serono)。超音波検査で 17mm の卵胞が少なくとも 3 つ確認できたら、10,000 IU u-hCG (Pregnyl; NV Organon, Oss, The Netherlands) 又は 250 µg rhCG (Ovitrelle; Merck-Serono) のいずれかで最終的な卵細胞成熟を誘発した。黄体補充は 600 mg の微粉化プロゲステロンを経膣投与した。

用法・用量

u-hCG 10,00IU

主要評価項目

胞胚形成率

結果・結論

TABLE 1				
Demographics, embryologic parameters, and pregnancy outcome.				
	250 µg recombinant hCG (n = 59)	10,000 IU u-hCG (n = 60)	P value	OR (95% CI)
Demographics and embryologic parameters				
Age (y ^a)	29.5 ± 0.6	29.7 ± 0.8	0.8	
Nulliparity, %	93	95	0.9	
FSH (mIU/mL)	7.3	7.8	0.8	
Days of stimulation ^a	9.6 ± 0.9	9.6 ± 1.0	0.9	
Endometrial thickness on the day of hCG triggering ^a	9.4 ± 0.3	9.5 ± 0.3	0.8	
hCG on OPU day (ng/mL)	120 ± 5	246 ± 14	0.001	
hCG on day OPU+5 (ng/mL)	8 ± 0.4	21 ± 5.3	0.01	
OHSS, n (%)	2 (3.4)	1 (1.6)	0.7	
COCs retrieved	13.2 ± 1.3	12.0 ± 1.8	0.3	
MII oocytes	11.4 ± 0.6	10.1 ± 0.6	0.2	
2PN embryos	8.3 ± 0.9	6.9 ± 1.0	0.08	
Blastulation rate %, (mean ± SD)	59 ± 26	59 ± 28	0.9	
Pregnancy outcome, n (%)				
Positive hCG test	28 (47.5)	25 (41.7)	0.5	1.26 (0.61–2.61)
Early pregnancy loss	1 (3.5)	7 (28.0)	0.01	0.09 (0.01–0.84)
Clinical pregnancy	27 (45.8)	18 (30.0)	0.07	1.96 (0.92–4.18)
First trimester abortion	0	2	na	
Ongoing pregnancy	27 (45.8)	16 (26.7)	0.03	2.32 (1.07–5.01)
Second trimester abortion	1	0	na	
Delivery rate	26 (44.1)	16 (26.7)	0.04	2.16 (1.01–4.67)

Note: COC = cumulus oocyte complex; MII = metaphase II; 2PN = two pronuclear embryos; OPU = oocyte pick-up; na = not applicable.
^a Metrical values are expressed as mean ± SEM.

Papanikolaou. Delivery rate after rec- or u-hCG triggering. *Fertil Steril* 2010.

受精卵母細胞の平均数は、rhCG 群で 8.3（卵子卵丘細胞複合体 13.2 回収）であったのに対し、標準群では 6.9（卵子卵丘細胞複合体 12 回収；P = 0.08）であった。rhCG 群の 2 人の患者と u-hCG 群の 4 人の患者は、胚盤胞期に達した胚がなかったため胚移植を受けなかった。胞胚形成率は両群間で同様であった（それぞれ 59 対 59 %）。

2) 海外ガイドラインで引用されている文献（重複を除く）

(1) 「Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline」(ASRM, 2016) 要望-13)で引用されている文献

①

文献番号

8)

表題名

The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after

cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study

著者名

Lawrence Engmann, Andrea DiLuigi, David Schmidt, John Nulsen, Donald Maier and Claudio Benadiva

文献名

Fertil Steril 2008;89:84-91.

試験デザイン

前向き、無作為化、比較試験

目的

GnRH アンタゴニストとの併用治療後の GnRH アゴニストトリガー又は二重下垂体抑制プロトコル後の hCG トリガーからなるプロトコルを使用して、IVF を受けている高リスク患者の卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発現率と着床率に違いがあるかどうかを判断する。

対象

年齢 20~39 歳、初期卵胞期血清 FSH 濃度が正常 (≤ 10.0 IU / L) で多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 又は多嚢胞性卵巣形態 (PCOM) で IVF の最初のサイクルの治療を受けている又は前の IVF サイクルで高い反応の履歴があり次のサイクルの治療を受けている女性。

症例数

試験群 (GnRH アゴニストトリガー) : 34 名

対照群 (hCG トリガー) : 32 名

方法

25 日の経口避妊薬 (OCPs) で前治療を行い重複して OCPs の 21 日目に 1 mg の酢酸リュープロリド (Lupron; TAP Pharmaceuticals, North Chicago, IL) を開始する。月経の開始後に経膈超音波検査と血清 E₂ 測定を実施して下垂体抑制が達成されたら、リュープロリドの用量を毎日 0.5 mg に減らし、調節卵巣刺激 (COH) を開始する。リュープロリドはトリガーの日まで続けた。COH を消退出血 2 日目に開始し、ganirelix acetate (Organon USA, Roseland, NJ) を主席卵胞が 14 mm 以上になると開始し、毎朝トリガーの日まで継続した。

患者の年齢、肥満度指数又は以前の卵巣反応に応じて、112~225 IU の開始用量でリコンビナント FSH (rFSH; Follistim; Organon USA) のステップダウンプロトコルを使用して COH を実施した。定期的な超音波及び血清 E₂ 測定で卵胞の成長のモニタリングを行い、ゴナドトロピンの用量は必要に応じて、卵胞の反応に応じて調整した。2 つ又は 3 つの先行する卵胞の直径が 18 mm 以上になったら、対照群では卵胞反応と血清 E₂ 濃度に応じた用量で hCG (Profasi; Serono, Randolph, MA) 3,300~10,000 IU の範囲で皮下投与した。試験群で

は ganirelix の最後の投与から約 12 時間後にリュープロリド 1mg を皮下投与した。リュープロリド又は hCG 投与の 35 時間後に採卵を実施した。採卵の 72~76 時間後に胚移植を行った。

用法・用量

hCG 3,300~10,000 IU の範囲で皮下投与

主要評価項目

OHSS 発現率及び着床率

結果・結論

TABLE 3				
Outcome of cycle.				
	Study group	Control group	Odds ratio (95% CI)	P value
Primary end points				
OHSS (intention to treat)				
Total n, (%)	0/33 (0)	10/32 (31.3)	0 (0-0.26) ^a	< .01
Moderate/severe, n (%)	0/33 (0)	5/32 (15.6)	0 (0-0.74) ^a	.02
OHSS (per protocol)				
Total, n (%)	0/30 (0)	10/29 (34.5)	0 (0-0.26) ^a	< .01
Moderate/Severe, n (%)	0/30 (0)	5/29 (17.2)	0 (0-0.73) ^a	.02
Secondary end point (per protocol)				
Implantation rate, n (%)	22/61 (36)	20/64 (31)	1.18 (0.52-2.65)	.69
Other end points (per protocol)				
Positive pregnancy, n (%)	19/30 (63.3)	18/29 (62.1)	1.06 (0.37-3.0)	.92
Clinical pregnancy rate, n (%)	17/30 (56.7)	15/29 (51.7)	1.22 (0.4-3.4)	.45
Ongoing pregnancy rate, n (%)	16/30 (53.3)	14/29 (48.3)	1.22 (0.4-3.4)	.45

^a The estimates of these odds ratios are zero, because no patient developed OHSS in the study group.

Engmann. GnRH agonist trigger and OHSS prevention. Fertil Steril 2008.

OHSS について、対照群 31% (10/32; P<.01) と比較して試験群ではいずれのタイプも発現しなかった。発現した OHSS の患者のうち 5 人は軽度、4 人は中等度、1 人は重度であった OR の 95%CI に基づき、対照群は試験群よりも OHSS を発症する可能性が少なくとも 3.79 倍 (1 / 0.26)、中等度又は重度の OHSS を発症する可能性が少なくとも 1.35 倍 (1 / 0.74) 高かった。

着床率 (36%対 31%) 及び臨床的妊娠率 (56.7%対 51.7%) 及び妊娠継続率 (53.3%対 48.3%) は、それぞれ試験群と対照群の間で類似していた。

②

文献番号

9)

表題名

Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial

著者名

A. Sismanoglu & H. I. Tekin & H. F. Erden & N. H. Ciray & U. Ulug & M. Bahceci

文献名

J Assist Reprod Genet 2009;26:251-6.

試験デザイン

前向き、無作為化、クロスオーバー試験

目的

2つの連続した刺激サイクルで同じドナー集団の hCG 又は GnRH アゴニストのいずれかで最終卵母細胞成熟を誘発したドナー卵母細胞サイクルの受精、着床及び妊娠率を比較する。

対象

20～33歳の女性のドナー

症例数

44人の卵子提供者における88回の刺激サイクル

方法

リコンビナント FSH (Puregon, Organon, Istanbul, Turkey) 又は hMG (Merional 75 IU, IBSA, Lugano, Ticino, Switzerland) を使用して、各ドナーの月経周期の3日目からドナー刺激を実施した。ゴナドトロピンの開始用量は 150～450 IU であり、1日量は卵巣の反応に応じて調整した。主席卵胞が 14 mm になった時点で GnRH アンタゴニスト (Orgalutran, Organon, Istanbul, Turkey) を複数回、投与プロトコル (0.25 mg/日) に従って投与した。トリガーは 20 mm 以上の卵胞が少なくとも3つ存在する場合に、hCG (Pregnyl ampul 5,000 IU, Organon, Istanbul, Turkey) 3000~10000 IU 筋肉内投与又は酢酸リュープロリド (Lucrin Flakon 5 mg, Abbot, Istanbul, Turkey) 0.15 mg 皮下投与のいずれかで実施した。hCG の投与量は E₂ 濃度と OHSS の危険因子により調整した。トリガーの日に 25 個以下の卵胞又は E₂ ≤ 5,000 pg / mL の患者には 10000IU hCG を投与し、25～35 個の卵胞又は 5,000～10,000 pg / mL の範囲の E₂ の患者には 5000IU hCG を投与した。トリガーの日に 35 以上の卵胞が存在し E₂ 濃度が 10000 pg / mL を超えることで決定される OHSS のリスクが最も高いドナーには、卵胞の最終刺激に 3000IU の hCG を投与した。採卵はトリガーの 35 時間後に計画した。ゴナドトロピンと GnRH アンタゴニストの最後の投与はトリガーの 24 時間以内に行った。

用法・用量

hCG 3000～10000 IU 筋肉内投与

主要評価項目

ドナーサイクルあたりの成熟卵母細胞と受精卵母細胞の割合

結果・結論

Table 1 Description of donor cycles according to triggering agent

	Ant-hCG	Ant-GnRHa	Significance
Number of cycles, n	44	44	
Total days of stimulation (mean ± SD) ^b	10.03±1.14	10.19±0.83	NS
Total dose of gonadotropins (ampules) (mean ± SD) ^b	47.83±14.65	47.41±13.82	NS
E ₂ on the day of triggering (pg/ml) (mean ± SD) ^b	7720±4293.8	8325±4346.1	NS
No. of oocytes retrieved (mean ± SD) ^b	36.67±11.19	38.22±14.50	NS
MII proportion of oocytes (%) ^c	79.38	81.10	NS
Mean embryo score ^a , (mean ± SD) ^b	8.3±1.2	8.4±1.3	NS
Fertilization rate (%) ^c	73.81	75.43	NS
Mild-moderate OHSS, n (%) ^c	3 (6.81%)	0 (0%)	NS

Ant-hCG Antagonist oocyte donor cycle triggered for final oocyte maturation with human chorionic gonadotropin, *Ant-GnRHa* Antagonist oocyte donor cycle triggered for final oocyte maturation with gonadotropin releasing hormone agonist, *ET* embryo transfer, *OHSS* ovarian hyperstimulation syndrome

^a Steer et al. [8]

^b Paired *t*-test (results shown as mean ± standard deviation)

^c McNemar test (95% CI)

Table 2 Results of donor cycles according to triggering agent

	Ant-hCG	Ant-GnRHa	Significance
Embryo replacements, n	105	93	
Recipient age (mean ± SD) ^a	40.6±0.92	41.8±0.87	NS
Mean embryos transferred per recipient (mean ± SD) ^a	3.40±0.07	3.39±0.07	NS
Implantation rate (%) ^b	36.53	32.93	NS
Pregnancy rate (%) ^b	69.08	68.81	NS
Clinical Pregnancy rate per ET, n (%) ^b	43/104 (41.3)	37/92 (40.2)	NS
Ongoing Pregnancy rate per ET, n(%) ^b	37/104 (35.6)	32/92 (34.7)	NS
Multiple pregnancy rate ^c , n(%) ^b	16/43 (37.2)	13/37 (37.5)	NS

Ant-hCG Antagonist oocyte donor cycle triggered for final oocyte maturation with human chorionic gonadotropin, *Ant-GnRHa* Antagonist oocyte donor cycle triggered for final oocyte maturation with gonadotropin releasing hormone agonist, *ET* embryo transfer

^a Paired *t*-test (results shown as mean ± standard deviation)

^b McNemar test (95% CI)

^c More than one gestational sac observed at the 5th week of gestation on ultrasound scan

ゴナドトロピンの総投与量と刺激の総日数は、採卵数（卵丘-卵母細胞複合体と成熟）及び成熟（MII）卵母細胞と受精（2pn）卵母細胞の比率と同様に、2つのプロトコルで同等であった。アンタゴニストプロトコルでhCG及びGnRHアゴニストでトリガーされた患者ごとに移植された胚の平均数はほぼ同じであった（3.40±0.70対3.39±0.07）。これらの2つのプロトコルでトリガーされたドナーあたりの卵母細胞は、それぞれ2.32±0.83及び2.13±0.80がレシピエントに移植された。GnRHアゴニストで誘発されたドナーはいずれもOHSSを発現しなかったが、hCGで誘発された4人のドナーは軽度から中等度のOHSSの症状を示した（*p* = NS）。これらのドナーはいずれも入院を必要とせず、治療には保存的な管理で十分であった。

(2) 「Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline」(ASRM, 2018)⁵⁾で引用されている文献

①

文献番号

10)

表題名

A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial

著者名

M A Youssef, M van Wely, H Al-Inany, T Madani, N Jahangiri, S Khodabakhshi, M Alhalabi, M Akhondi, S Ansaripour, R Tokhmechy, L Zarandi, A Rizk, M El-Mohamedy, E Shaeer, M Khattab, M H Mochtar, F van der Veen

文献名

Human Reproduction 2017;32(1):112-8.

試験デザイン

国際共同、多施設、非盲検、2アーム、無作為化、非劣性、並行群間、比較試験

目的

妊娠継続率の観点から、軽度の卵巣刺激法と従来の卵巣刺激法の有効性を比較する。

対象

35歳以上で43歳を超えない多嚢胞性卵巣症候群を除く女性で、以下のいずれかの基準を満たす不妊治療を求めるカップル。

年齢に関係なく上昇した基礎FSH濃度が10 IU/mLを超える、胞状卵胞数が5個未満又は卵巣反応が不良、又は年齢に関係なく前のIVFサイクル中にサイクルをキャンセル

症例数

マイルド卵巣刺激法：195例

従来型の卵巣刺激法：199例

方法

マイルド卵巣刺激法に割り当てられた女性では、経口避妊薬による前処理の後、経膈超音波により卵巣と子宮の静止状態を確立し、最後の経口避妊薬の後の5日目に1日あたりの固定用量150 IUのFSH（Gonal-F®, Merck Serono, Geneva, Switzerland or Fostimon, IBSA, Lodi, Italy）で卵巣刺激を開始した。刺激6日目、0.25mg/日のGnRHアンタゴニスト（Cetrotide®, Merck Serono or Orgalutran® MSD, Haar, Germany）の皮下投与を開始した。排卵は主席卵胞が18mmに達したときに10000 IUのhCG（Pregnyl, Schering-Plough Organon,

Oss, the Netherlands) によって誘発し、卵胞の吸引は経膈超音波ガイド下採卵によって 34～36 時間後に行った。卵巣刺激の 7 日後に卵巣反応がなかった場合又は卵胞が <15mm で 2 個未満の場合サイクルをキャンセルした。その後、施設の方針に従って 3 日目に 2 つの胚を移植した。黄体期のサポートはプロゲステロン坐剤 (Cyclogest ®200 mg, Actavis, Barnstaple, UK, 1 日 3 回) 又は筋肉内投与プロゲステロンで卵胞吸引の日から 17 日後の尿妊娠検査まで行った。

従来型の排卵誘発法に割り当てられた女性には、早期排卵を防ぐために 0.1 mg の GnRH アゴニスト (Decapeptyl®, Ferring, Parsippany, NJ, USA or Lucrin ®; Abbott, Osaka, Japan) を毎日皮下注射し、続いて固定用量の 450 IU HMG (Menopur®, Menogon® Ferring or Merional®, IBSA) を毎日注射し刺激した。排卵は、主席卵胞が 18 mm に達したときに 10000 IU の hCG (Pregnyl, Schering-Plough Organon) によって誘発し、その後 34～36 時間で経膈超音波ガイド下採卵によって卵胞吸引を行った。以降はマイルド卵巣刺激法と同様とした。

用法・用量

hCG 10000 IU

主要評価項目

無作為化された女性 1 人あたりの妊娠継続率

結果・結論

Table II Pregnancy outcomes.

Outcome	Mild ovarian stimulation strategy (N = 195)	Conventional ovarian stimulation strategy (N = 199)	RR (95% CI)
Ongoing pregnancy ≥12 weeks, no. of women (%)	25 (12.8)	27 (13.6)	0.95 (0.57–1.57)
Clinical pregnancy, no. of women (%)	30 (15.3)	31 (15.5)	0.86 (0.55–1.34)
Early pregnancy loss, no. of women/total no. of clinical pregnancies (%)	5 (16.6)	4 (12.9)	1.20 (0.36–4.17)
Twin pregnancy, no. of women/total no. of clinical pregnancies (%)	3 (10)	7 (22.5)	0.41 (0.10–1.65)
Biochemical (positive βhCG), no. of women (%)	39 (20)	36 (18)	1.10 (0.66–1.84)

主要評価項目である妊娠継続は、マイルド卵巣刺激法を受けた女性で 12.8% (25/195)、従来型の卵巣刺激法を受けた女性で 13.6% (27/199) (リスク比、RR 0.95; 95%CI: 0.57～1.57) であり、絶対差-0.7% (95%CI: -7.4～5.9) であった。この 95%CI はあらかじめ設定した非劣性マージン 10%を下回らなかった。per protocol 分析を用いると、マイルド卵巣刺激法では、8 人の女性が治療を開始せず、8 人の女性が脱落又は追跡不能であり、この数は従来型の排卵誘発法では 10 人であり、3 人の女性は治療を開始せず、7 人の女性が脱落又は追跡不能であった。妊娠継続率は 14.0% (25/179) 対 14.3% (27/189) で、RR は 0.98 (95%CI: 0.59–1.62) であり、絶対差は-0.3% (95%CI: 7.4 から 6.8) であった。この 95%CI はあらかじめ設定した非劣性マージン 10%を下回らなかった。

②

文献番号

11)

表題名

Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial

著者名

E R Klinkert, F J M Broekmans, C W N Looman, J D F Habbema, E R te Velde

文献名

Human Reproduction 2005;20(3):611-5.

試験デザイン

無作為化、比較試験

目的

胞状卵胞数（AFC）が低い IVF 患者の卵巣反応に対するゴナドトロピンの開始用量を 2 倍にする効果を評価する。

対象

2～5 mm の AFC が 5 個未満存在する場合、この試験に関与しなかった第 2 の研究者が再検査し、数が低い場合は試験参加を求めた。

また、年齢（41～46 歳）又は基礎 FSH（>15 IU / L）のために通常の IVF 治療から除外された患者は、超音波検査で 5 個を超える卵胞があればこの試験に参加可能とした。

症例数

I 群：26 名（刺激開始時に rFSH 150 IU 投与）

II 群：26 名（刺激開始時に rFSH 300 IU 投与）

方法

使用した刺激法はロング法であった。黄体期中期に下垂体脱感作を酢酸リュープロリド注射（Lucrin; Abbott, The Netherlands）によって開始した。月経後、卵巣刺激は標準用量の 150 IU（I 群）又は 2 倍用量の 300 IU（II 群）のフォリトロピンアルファ（Gonal-F; Serono Benelux BV, The Netherlands）のいずれかで開始した。E₂ 測定で管理した。150 IU の rFSH の標準用量で刺激された患者では、刺激の 7 日後に E₂ 濃度が 200 pmol / L 未満の場合又は 10 日後に E₂ 値が 500 pmol / L 未満の場合は臨床の慣例に従って用量を 2 倍にした。II 群（開始用量 300 IU）では、用量は固定したままとした。hCG（10000 IU; Profasi; Serono Benelux）を経腔的採卵の 36 時間前に投与した。卵胞の成長が不十分又はまったく存在しないと見なされた場合、サイクルはキャンセルした。

黄体期は hCG (Profasi; Serono Benelux) 又は微粉化プロゲステロン (Progestan; Nourypharma BV, The Netherlands) でサポートした。

用法・用量

hCG 10000 IU

主要評価項目

採卵数

結果・結論

Table II. Comparison of the ovarian response and outcome of the IVF treatment of patients who received 150 IU rFSH/day after randomization and patients who received 300 IU rFSH/day

Characteristic	Group I 150 IU Gonal-F (n = 26)	Group II 300 IU Gonal-F (n = 26)	P
Cancels (low response)	5 (19)	6 (23)	0.73 ^b
Dose adjustment	9 (35)	NA	NA
Day of hCG	14.0 (9.4–18.2)	13.0 (11.0–17.0)	0.34 ^a
Maximum estradiol level (pmol/l)	2706 (200–5889)	2470 (200–6983)	0.48 ^a
No. of follicles ≥ 10 mm	4 (1–8)	3 (0–8)	0.18 ^a
Total FSH dose (IU)	2100 (1455–4440)	3600 (3000–4800)	NA
No. of oocytes	3 (1–9)	3 (1–6)	0.79 ^a
No. of embryos	2 (0–6)	2 (0–6)	0.86 ^a
Fertilization rate (%)	63 (3–100)	50 (0–100)	0.78 ^a
No. of embryos transferred	1 (1–3)	2 (1–2)	0.45 ^a
Low response	17 (65)	16 (62)	0.77 ^b
Clinical pregnancies	3 (12)	1 (4)	0.30 ^b
Ongoing pregnancies	2 (8)	1 (4)	0.55 ^b

Values are median (10th–90th percentiles) or number (percentage)

^aMann–Whitney *U*-test.

^b χ^2 -Test.

採卵数の中央値は、両群で 3 個であった。線形回帰では両群間の採卵数の平均値の差は I 群を支持して 0.3 個と推定された (95%CI 21.8~1.2;P=0.69)。反応不良者のゴナドトロピンの開始用量を 2 倍にしても IVF 治療中の反応の改善にはつながらないことが示された。

③

文献番号

12)

表題名

“Mild” vs. “long” protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial

著者名

Alberto Revelli, Alessandra Chiadò, Paola Dalmasso, Veronica Stabile, Francesca Evangelista, Gemma Basso, Chiara Benedetto

文献名

J Assist Reprod Genet 2014;31:809–15.

試験デザイン

大規模、コホート、前向き、無作為化法

目的

IVF を受けている卵巣反応性が不良であると思われる患者の調節卵巣刺激（COH）における、クエン酸クロミフェン、低用量ゴナドトロピン及び GnRH アンタゴニスト（CC / Gn / GnRH-antag プロトコル）を使用した「マイルド」法と GnRH アゴニストと高用量 Gn を使用した「ロング」法を比較する。

対象

3 日目の血清 E₂ 値 < 80 pg / mL の存在下で循環 FSH が 10～20 IU / L であり、循環 AMH（市販の AMH、ベックマンコールターキット、最低検出限界 0.14 ng / ml を使用して測定）が 0.14～1.0 ng / mL の間にあり、胞状卵胞数（AFC）が 4～10 の間にある 43 歳以下の反応性が不良と思われる患者

症例数

マイルド群：335 例

ロング群：340 例

方法

「マイルド」CC / Gn / GnRH-antag 法は、経口 CC（Serophene、Merck-Serono、Switzerland）100mg / 日を 5 日間（月経周期の 2 日目から 6 日目まで）及び周期の 5 日目から Gn（Meropur、Ferring、Germany 又は Pergoveris、Merck-Serono、Switzerland）150 IU / 日の皮下投与を加えて実施した。次に、GnRH アンタゴニスト（Cetrotide、Merck-Serono、Switzerland、又は Orgalutran、MSD、Germany）を、サイクルの 8 日目から hCG 投与の日まで皮下投与（0.25mg / 日）した。

古典的な「ロング」法では、0.8 mg / 日の GnRH アゴニスト（Suprefact、Hoechst、Germany）を run-in サイクルの 21 日目から 14 日間鼻腔内投与し、その後 Gn 投与の開始時に用量を

0.4 mg / 日に減らし、卵巣刺激中も継続した。臨床（月経）及びホルモン（ $E_2 < 50 \text{ pg / ml}$ ）による下垂体ブロックの確認後、外因性 Gn（Meropur、Ferring、Germany 又は Pergoveris、Merck-Serono、Switzerland）を一日 300 IU の開始用量で投与した。投与量はその後 1 週間に最大で 450 IU / 日まで増量した。

卵巣刺激に対する卵巣の反応は、刺激 7 日目又は 8 日目から 2~3 日ごとに経膈超音波検査と血清 E_2 測定で管理した。最初のチェックポイントの日に直径が 10 mm を超える卵胞が 1 つしか見られず、血清 E_2 が 50 pg / mL 未満であったときはサイクルをキャンセルした。排卵は、適切な血清 E_2 濃度で主席卵胞が 18 mm に達したとき 10000 IU の hCG（Gonasi HP、IBSA、Switzerland）を皮下注射することによって誘発した。

卵母細胞吸引は、hCG 注射の約 36 時間後に経膈超音波ガイド下局所麻酔（頸部傍ブロック）下で実施した。IVF 又は ICSI のいずれかを臨床的適応に従って実施した。

用法・用量

hCG 10000 IU 皮下投与

主要評価項目

採卵数

結果・結論

Table 3 Outcome of controlled ovarian hyperstimulation

	Mild protocol (n=309)	Long protocol (n=331)	<i>p</i>
Started cycles	355	340	
Cycle cancellation rate (%)	13	2.7	<0.01
Completed cycles	309	331	
Stimulation length (days)	10.9±1.6	12.1±2.0	<0.05
Total amount of Gn (IU)	2237±1215	5265±2083	<0.001
Peak E2 level (ng/ml)	1088±661	1562±879	<0.01
Endometrial thickness at OPU (mm)	7.6±2.1	10.4±2.1	<0.01
OPUs	309	331	
Cycles without retrieved oocytes (%)	9.4	1.6	ns
Retrieved oocytes/OPU	2.7±2.3	4.8±3.3	<0.01
MII oocytes/OPU	2.2±1.9	4.0±2.8	<0.01
Fertilization Rate (%)	66.5	63.5	ns
Transferred embryos	1.8±1.7	2.7±2.3	<0.01
Embryos scored ≥8 points (%)	57.6	54.8	ns
ETs	202	261	

Data are expressed as mean ± SD. Data refer to analyzed cycles, that were only those who were completed; cancelled cycles are not included in the analysis. The embryo score by Holte et al. [15] is expressed in a point scale from 0 to 10

Gn gonadotropins, *E2* estradiol, *OPU* oocyte pick-up, *MII* metaphase II, *ET* embryo transfer

Table 5 IVF cycle outcome

	Mild protocol (n=309)	Long protocol (n=331)	<i>p</i>
hCG positive tests	55	70	
Clinical pregnancies	47	52	
n. of gestational sacs	52	60	
CPR/started cycle (%)	13.2	15.3	ns
CPR/OPU (%)	15.2	15.7	ns
CPR/ET (%)	23.2	19.9	ns
Implantation Rate (%)	15.2	12.3	ns
abortions	11	8	
Abortion Rate (%)	23.4	15.3	ns
ongoing pregnancies >12 w	36	44	
OPR/ET (%)	17.8	16.8	ns

Data are expressed as mean ± SD. Data appearing in this Table refer to patients whose cycle was completed; only the CPT/started cycle refers to all started cycles (355 in the Mild protocol group and 340 in the Long protocol group), including those who were cancelled

hCG human chorionic gonadotropin, *CPR* clinical (ultrasound confirmed) pregnancy rate, *OPU* oocyte pick-up, *ET* embryo transfer, *OPR* ongoing pregnancy rate

全体として、不十分な応答のサイクルキャンセル率は、「マイルド」法が使用された場合が大幅に高かった（13%対2.7%）。「マイルド」法で刺激された患者は「ロング」法で刺激された患者よりも卵胞期が有意に短く、外因性 Gn の量が有意に少なく、E₂ のピーク値は低かった。さらに、循環 E₂ が低く、CC が子宮内膜の増殖に影響を与える可能性のある末梢抗エストロゲン作用を及ぼすことが知られているため、採卵時の子宮内膜は「ロング群」の患者よりも有意に薄かった。「マイルド」法は採卵の失敗がより高い頻度に関連しており（対照群の平均よりわずかに高い年齢であるが、FSH のベースライン及び AFC が類似している患者で発生した）、「ロング」法は有意に多くの卵母細胞とより成熟した（MII）卵母細胞を回収することができ、最終的にはより多くの胚を移植することができた。

④

文献番号

13)

表題名

A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report

著者名

S K Goswami, T Das, R Chattopadhyay, V Sawhney, J Kumar, K Chaudhury, B N Chakravarty, S N

Kabir

文献名

Human Reproduction 2004;19(9):2031-5.

試験デザイン

無作為化、単盲検、比較試験

目的

letrozole の使用が、反応の悪い人にとって効果的な低コストの IVF 法になり得るかどうか

対象

従来のロング GnRH アゴニスト刺激法に対する卵巣反応が不十分であったために IVF を 1～3 回失敗した、35 歳以上の女性

症例数

letrozole とリコンビナント FSH (rFSH) (Let-FSH 群) : 13 名

rFSH の漸増用量 (300～450 IU) の従来型のロングダウンレギュレート法 (GnRH-ag-FSH 群) : 25 名

方法

Let-FSH 群の患者には、月経周期の 3 日目から 7 日目まで毎日 2.5 mg の用量の letrozole (Letroz; Sun Pharmaceuticals、Mumbai、India) を経口投与し、月経周期の 3 日目と 8 日目に 75 IU /日の用量で rFSH (Gonal-F; Serono、Aubonne、Switzerland) を皮下投与した。GnRH-ag-FSH 群の患者には、前のサイクルの黄体期中期から開始し 14 日間継続して GnRH アゴニストである酢酸リュープロリド 500 mg (Lupride4; Sun Pharmaceuticals) を毎日皮下投与し、14 日間又は次の月経が始まるまでのいずれか早い方まで継続した。GnRH アゴニスト治療の 14 日目までに月経を開始しなかった場合、E₂ 及び LH を測定した。E₂ 濃度 ≤ 10 pg / mL 又は LH ≤ 3 mIU / mL の場合はダウンレギュレーションが推定されるとみなした。しかし、患者が上記の基準を満たさなかった場合、GnRH アゴニストは同じ用量でさらに 4 日間継続した。延長した GnRH アゴニスト療法後でもダウンレギュレーションの設定基準に達していない患者は試験から除外した。rFSH はダウンレギュレートされた被験者に 300 IU /日の用量で皮下投与し、その後用量反応スキームに従って用量を調整した。経膈超音波によって卵胞発育をモニターし、主席卵胞の平均直径が ≥ 18mm に達したとき、末梢 E₂ の評価のために採血し、HCG (Profasi、Serono、Switzerland) 10000 IU を単回皮下投与した。HCG 投与の 34～36 時間後に経膈超音波下で採卵した。回収された卵母細胞には夫の精子を授精した。胚移植は 4～6 個の卵割段階での授精の 40～42 時間後に実施した。妊娠検査が行われるまで毎日 600 mg の微粉化プロゲステロン (Utrogestan; Laboratories Besins International、Pari、France) を膈内投与し、検査が陽性の場合プロゲステロン治療を妊娠 12 週まで続けた。胚移植の 5 週間後に行われた超音波検査で生存可能な胎児の存在が

明らかになったとき、臨床妊娠と定義した。

用法・用量

HCG 10000 IU、皮下投与

主要評価項目

rFSH の総投与量 (IU /サイクル)、末梢の E₂ 濃度 (pg / ml)、成熟卵胞の数、採卵数、移植可能な胚の数、子宮内膜の厚さ (mm) 及び妊娠率

結果・結論

Table II. Treatment outcomes in patients treated with Let-FSH and GnRH-ag-FSH protocols

Outcome parameter	Group Let-FSH	GnRH-ag-FSH	P-value
Total dose of FSH (IU)	150 ± 0	2865 ± 228	<0.001
Number of follicles matured	1.8 ± 0.8	2.3 ± 0.8	NS
Terminal E ₂ (pg/ml)	227 ± 45	380 ± 46	<0.001
Number of oocyte retrieved	1.6 ± 0.8	2.1 ± 0.7	NS
Endometrial thickness (mm)	8.5 ± 0.4	7.4 ± 0.4	NS
Transferable embryo	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.5	NS
Pregnancy/treatment cycle (%) ^a	3/13 (23%)	6/25 (24%)	NS

Values are mean ± SD.

^aOne stimulated cycle in each group was cancelled, before retrieval of oocyte, due to emergence of no dominant follicle.

NS = not significant.

GnRH-ag-FSH 群と比較して Let-FSH 群は FSH の総投与量が 20 分の 1 であり (GnRH-ag-FSH 2865±228 IU /サイクル対 Let-FSH150±0 IU /サイクル) (P<0.001)、末梢 E₂ 濃度が有意に減少した (GnRH-ag-FSH 380±46 pg / mL 対 Let-FSH227±45 pg / mL) (P<0.001)。しかしながら成熟した卵胞の数 (GnRH-ag-FSH 2.3±0.8 対 Let-FSH1.8±0.8)、採卵数 (GnRH-ag-FSH 2.1±0.7 対 Let-FSH 1.6±0.8)、移植可能な胚の数 (GnRH-ag-FSH 1.3±0.5 対 Let-FSH1.2±0.4) 及び子宮内膜の厚さ (mm) (GnRH-ag-FSH 7.4±0.4 対 Let-FSH8.5±0.4) に関して、両群間に有意差はなかった。いずれの群でも脱落例はなかった。刺激されたサイクルでキャンセルされたのは、それぞれの群で卵巣の反応が悪い (主席卵胞がない) 1 例であった。刺激サイクルあたりの妊娠率も統計的に差がなかった (Let-FSH 23%対 GnRH-ag-FSH 24%)。

⑤

文献番号

14)

表題名

Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI

著者名

Iman Abdel Mohsen, Rasha Ezz El Din

文献名

Gynecological Endocrinology 2013; 29(2): 105–8.

試験デザイン

無作為化、比較試験

目的

体外受精治療に対して以前に卵巣反応が不良であった患者における letrozole/アンタゴニスト投与の有効性を評価する

対象

正常月経周期を有し BMI <30 kg / m² 及び 1 回以上の IVF 周期の失敗経験がある患者

症例数

I 群 : 30 例 (letrozole+ highly purified hMG + GnRH antagonist)

II 群 : 30 例 (flare up GnRH agonist + highly purified hMG)

方法

両群に E₂ (Progynova 2 mg、Schering、Germany) による前サイクル治療を黄体期中期から月経まで 1 日 2 回行った。

I 群では、letrozole (Femara; Novartis) をサイクル 2~6 日目に 1 日 2 回 2.5 mg の用量で開始した。サイクル 7 日目に、卵胞が成熟するまで、高精製 hMG Menopure (Ferring、Denmark) 150 IU の連日皮下投与を開始した。GnRH アンタゴニスト、cetorelix 0.25 mg (Cetrotide、Serono Laboratories、Aubonne、Switzerland) は、超音波で平均直径 14 mm の卵胞の存在下で皮下投与を開始し、GnRH アンタゴニストによる治療は hCG 投与の日を含めて毎日継続した。しかし一方、II 群の患者はサイクルの 2 日目から luprolide acetate (Lucrin 40 mcg SC b.i.d.、Abbot、USA) を開始し、hCG 投与の日を含んで連日投与を継続し、高度に精製された hMG Menopure (Ferring、Denmark) の皮下投与による卵巣刺激は、サイクル 3 日目から卵胞が成熟するまで連日 300 IU 投与を開始した。頻回の血清 E₂ 測定と一連の経膈超音波測定で卵巣反応をモニターし、ゴナドトロピンの投与量は両群で必要に応じて調整した。1~2 個の卵胞の平均直径が 18 mm に達したときに 10000 IU の hCG (Choragon 5000 IU、Ferring、Denmark) を投与し、hCG 投与の 36 時間後に全身麻酔下で経膈超音波ガイド下穿刺により採卵を行った。配偶子胚の取り扱いについては標準的な手順により ICSI をすべて

の患者に実施し、すべての患者に超音波ガイド下で2日又は3日胚を移植した。採卵日に黄体期のサポートを（Cyclogest 400 mg、Alpharma、England）1日1回で開始した。hMGの投与量を増やしたにもかかわらず、エストラジオール値が低下又はプラトーのままであった場合及び成熟卵胞の発育が2つ未満であったサイクルではいずれもサイクルをキャンセルするか又は patent tube による患者の子宮内での受精に変更した。

用法・用量

hCG 10000 IU

主要評価項目

特定されていない

結果・結論

Table II. Ovarian stimulation, embryological data, pregnancy outcome and cancellation rate in letrozole/antagonist and GnRH agonist flare up protocols.

	Group 1 (n = 30) Letrozole/antagonist	Group 2 (n = 30) Flare up GnRHa	p value		
No. of HP hMG ampoules	23.53 ± 7.33	71.97 ± 9.35	0.000		
Days of stimulation	8.60 ± 1.63	12.03 ± 2.86	0.000		
E2 day hCG (pg/ml)	998.87 ± 222.43	1039.07 ± 189.91	0.455		
Endometrial thickness day of hCG (mm)	10.92 ± 2.31	11.30 ± 1.90	0.489		
No. of retrieved oocytes	5.14 ± 2.45	5.11 ± 1.29	0.953		
No. of fertilized oocytes	3.31 ± 1.35	3.52 ± 1.01	0.498		
No. of transferred embryos	2.03 ± 0.8	2.09 ± 1.05	0.804		
Cycle cancellation (n, %)	(6) 20%	(5) 16.6%	0.739	OR	95% CI
Clinical pregnancy rate/cycle (n, %)	(4) 13.3%	(5) 16.6%	0.718	1.250	0.336, 4.644

95% CI, confidence interval; OR, Odd ratio.

使用したゴナドトロピンの用量（23.53±7.33 対 71.97±9.35; p = 0.000）及び刺激日数（8.60±1.63 対 12.03±2.86; p = 0.000）は、II群よりもI群で有意に低かった。hCG当日のE₂のピーク濃度（998.87±222.43 vs. 1039.07±189.91）、子宮内膜の厚さ（10.92±2.31 vs. 11.30±1.90）、採卵数（5.14±2.45 vs. 5.11±1.29）、受精卵母細胞数（3.31±1.35 対 3.52±1.01）及び移植された胚の数（2.03±0.8 対 2.09±1.05）は、両群で統計的に類似していた。キャンセル率に有意差は観察されず（20 対 16.6%; OR = 1.250; 95%CI = 0.336、4.644）、サイクルあたりの臨床妊娠率に統計的に有意な差はなかった（13.3 対 16.6%; OR = 0.769 ; 95%CI = 0.185、3.198）。

⑥

文献番号

15)

表題名

Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders

著者名

Shamim Pilehvari, Ensieh ShahrokhTehraninejad, Batool Hosseinrashidi, Fatemeh Keikhah, Fedyeh Haghollahi, Elham Azimineko

文献名

J Family Reprod Health 2016;10(1):35-42.

試験デザイン

無作為化、比較試験

目的

卵巣低反応者（POR）において、最小限の刺激と従来型のアンタゴニスト法との間で体外受精（IVF）によって達成された妊娠の結果を比較する

対象

次の3つの基準のうち少なくとも2つが存在すること。

(i) 高齢の母親（40歳以上）、(ii) 以前のPOR（従来の刺激プロトコルを使用した場合の卵母細胞が3個未満）、及び (iii) 卵巣予備能試験の異常 [胞状卵胞数（AFC）<5-7 卵胞又は抗ミューラー管ホルモン（AMH）<0.5-1.1 ng/mL]

症例数

試験群：最小刺激群（n = 42）

対照群：従来型のアンタゴニスト群（n = 35）

方法

最小刺激群（試験群）では、サイクルの2日目に100 mg/日のクエン酸クロミフェン（Iran Hormone Co.、Iran）を5日間投与し、その後サイクルの5日目（クロミフェンの4日目）に150 IU/日のhMG（Merional; IBSA, Lugano, Switzerland）を投与した。続いてフレキシブルなプロトコルに従って少なくとも1個の卵胞が平均直径13~14 mmに達したときに、0.25 mg/日のGnRHアンタゴニスト（Cetrotide; Merck-Serono, Germany）を投与し、hCG（Choriomon; IBSA, Lugano, Switzerland）注射の日まで毎日継続した。経膈超音波を使用してサイクルの7日目又は8日目にサイクルモニタリングを開始し、2~3日ごとに繰り返した。卵胞の平均直径が17~18mmに達したとき、卵胞の成熟のために10000 IU hCG（IBSA）を筋肉内に注射した。従来型のアンタゴニスト群（対照群）では、サイクルの2日目から300 IUのゴナドトロピン（hMG&Gonal-F）を投与し、その濃度は3~4日ごとに卵巣反応によって調整した。次に、0.25 mg/日GnRHアンタゴニスト（MerckSerono SA）をフレキシブルなプロトコルに従って少なくとも1つの卵胞が平均直径13~14 mmに達したときに開始し、hCG注射の日まで毎日継続した。2つの卵胞の平均直径が17~18 mm以上に達したときに、10000 IU hCG（IBSA）の筋肉内注射を行った。hCGの約34~36時間後に採卵した。採卵の3日後に良質の胚を移植した。黄体期のサポートのために、採卵日から両群にプロゲステロン坐剤400（Cyclogest; Actover, USA）を1日2回投与した。両群

で、胚移植の14日後、 β hCG濃度を判定した。

用法・用量

hCG 10000 IU、筋肉内投与

主要評価項目

採卵数と化学的妊娠率

結果・結論

Table 2: Results of ovarian stimulation using minimal stimulation and conventional protocols

Variables	Minimal stimulation	Conventional antagonist	p value
Days of stimulation	9.24 ± 2.21	9.37 ± 1.83	0.77
Total dose of gonadotropin (IU)	1046 ± 596	2806 ± 583	0.00
Endometrial thickness day hCG (mm)	8.04 ± 1.88	8.77 ± 2.3	0.17
Number of retrieved oocytes	2.2 ± 1.71	2.79 ± 1.96	0.17
Number of transferred embryos	1.64 ± 0.81	1.74 ± 0.73	0.54
Cycle cancellation	12(28.6%)	11 (31.4%)	0.78
Clinical pregnancy rate (%)	1(4%)	1 (5.6%)	0.05
Fertilization rate (%)	66.3%	62.3 %	0.6
Quality of embryo (n (%))			
A	24 (58.54)	23(71.8)	> 0.05
AB	12 (29.27)	6 (18.75)	
B	5 (12.19)	3 (9.38)	

刺激の期間 (9.24±2.21 対 9.37±1.83)、採卵数 (2.20±1.71 対 2.79±1.96)、及び子宮内膜の厚さ (8.04±1.88 対 8.7±2.3; $p > 0.05$) に関して、2群間に統計的に有意な差はなかった。キャンセル率と妊娠率も2群間で類似していた (それぞれ 28.6% 対 31.4%; $p > 0.05$ 及び 4% 対 5.6%; $p > 0.05$)。受精率は両群で有意差はなかった (66.6±37.7 対 62.3±34.4; $p > 0.05$)。ゴナドトロピンの総投与量は、対照群と比較して試験群で低かった (1046±596 対 2806±583; $p < 0.05$)。

(3) 「OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI」(ESHRE 2019) ^{要望-16)}で引用されている文献

①

文献番号

16)

表題名

Timing oocyte collection in GnRH agonists down-regulated IVF and ICSI cycles: a randomized clinical trial

著者名

M.H. Mochtar, I.M. Custers, C.A.M. Koks, R.E. Bernardus, H.R. Verhoeve, B.W. Mol, M. van Wely, and F. van der Veen

文献名

Human Reproduction 2011;26(5):1091-6.

試験デザイン

無作為化、比較試験

目的

主席卵胞の卵胞直径サイズの妊娠継続率に対する影響を評価する

対象

18～43歳で24～35日の範囲の正常月経周期を有するIVF/ICSI治療の適応となる女性

症例数

22mm群：97名

18mm群：93名

方法

調節卵巣刺激は、月経周期の5日目又は6日目に開始した。GnRHアゴニストが先行し、刺激は150又は225IUのリコンビナントFSH(rFSH)で前のサイクルの23日目に開始された。経口避妊薬(OC)で前治療された場合は、GnRHアゴニストのダウンレギュレーションはOCを停止する3日前に開始した。刺激の7日後、超音波検査により主席卵胞を特定した。rFSHの投与量は必要に応じて調整した。超音波検査の2日後、卵胞を1日おきにモニタリングし、hCG投与日を決定した。主席卵胞が直径18mm(+1mm)に達するとすぐに女性は無作為化され、最終的な卵胞成熟のために10000IU hCG(Pregnylw; Organon、The Netherlands)を投与されるか、又は卵胞径22mmで経膈超音波検査を行うことを目的として1日又は2日後に経膈超音波が予定され、主席卵胞が22mm(+1mm)に達するとすぐに10000IUhCGを投与された。

採卵はhCG投与の36時間後に行った。黄体サポートは、採卵後2週間から開始して、400mgの微粉化プロゲステロンを1日2回膈内投与することとした。

ICSIは、射精液が最初の受精検査時又は以前の受精失敗後に前進運動性精子(洗浄後)が100万未満しか利用できなかったときに、hCGの38時間後(培養2時間)に実行した。

用法・用量

hCG 10000 IU

主要評価項目

採卵後少なくとも10週間の経膈超音波による胎児の心拍数の陽性として定義される妊娠継続率

結果・結論

Table II Pregnancy outcome.

Pregnancy outcomes	22-mm group, n = 97 (%)	18-mm group, n = 93 (%)	RR (95% CI)
Primary outcome			
Ongoing pregnancies	37 (38)	22 (24)	1.6 (1.03–2.51)
Secondary outcomes			
Biochemical pregnancies	43 (44)	33 (35.5)	1.3 (0.88–1.78)
Clinical pregnancies	38	30	1.2 (0.83–1.78)
Live births	34 (35)	21 (23)	1.6 (0.98–2.47)
Singleton	32 (85)	17 (77)	
Twin	2/37 (5)	4/22 (18)	
Lost to follow-up > 12 weeks	1		

22 mm 群 (37/97 女性、38%) では、18 mm 群 (22/93 女性、24%) と比較して、より多くの女性が妊娠継続に達し、相対リスクは 1.6 [95%信頼区間 (CI) : 1.03–2.5]であった。副次的評価項目の臨床妊娠率と出生率については、統計的に有意な差には達しなかった。生化学的妊娠から妊娠継続までの流産は 22 mm 群で 6/97 であったのに対して 18 mm 群では 11/93 であり、RR は 0.52 (95%CI : 0.20–1.36) でこの差は有意ではなかった。

②

文献番号

要望-21)

表題名

Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome?

著者名

Amany A.M. Shaltout, Mohamed S. Eid, Amal A. Shohayeb

文献名

Middle East Fertility Society Journal 2006;11(2):99-103.

試験デザイン

前向き、無作為化、二重盲検試験

目的

ICSIサイクルの結果における最終的な卵胞の成熟とその後の排卵を誘発するために使用される 10000 IU の uhCG と比較した 5000 IU の効果を評価する

対象

年齢<35 歳、BMI <30kg /m²、基礎 FSH <10 IU / L の ICSI を予定している患者

症例数

I 群：50 名 (uhCG 5000 IU)

II 群：48 名 (uhCG 10000 IU)

方法

ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト (GnRHa) (Decapeptyl,Ferring) を使用したロング・ダウンレギュレーションは、前のサイクルの黄体期中期に開始され、治療サイクルの初日に超音波検査で卵巣嚢胞がなく、血清 LH 濃度<2 IU / L 及び血清エストラジオール (E₂) <50 pg / mLであることを確認した。

その後 hMG (Menogon, Ferring) 75 IU を 2~3 アンブルによる刺激を開始し、反応によって用量を調節し、卵胞あたり±150pg / mL の血清 E₂ 濃度で 1 つの卵胞が 18 mm 以上、他の 2 つの卵胞が 16mm 以上になるまで継続した。患者をランダムに 2 つの群に割付け、5000 又は 10000 IU の uhCG (Profasi,Serono) を筋肉内に投与した。経膈採卵を 36 時間後に行った。

回収した卵母細胞の成熟度を評価し、すべての患者に ICSI を実施した。2~3 日後に最大 3 個の胚を子宮腔に移植した。プロゲステロン経膈坐剤 (Cyclogest 400 mg) を用いた黄体期サポートを採卵日に開始し、採卵の 16 日後に血清妊娠検査を実施した。

用法・用量

uhCG 5000 又は 10000 IU、筋肉内投与

主要評価項目

採卵数、採卵率 (採卵数を hCG の日の少なくとも直径 14 mm の卵胞の数で割ったもの)、成熟卵母細胞の数、受精及び妊娠率

結果

Table 2. The main outcome measures

	Group I (5000 IU) Mean±SD	Group II (10000 IU) Mean±SD	P value
Total number of oocytes	7±3.5	7.4±3	0.54
Oocyte recovery rate	87%	90%	0.5
Number of mature oocytes	5.6 ±3	5.9±2.6	0.6
Fertilization rate	71%	76%	0.42
Pregnancy rate	33.3%	35.4%	0.75

P value is non significant

それぞれ採卵率（87%対90%）、採卵数（7±3.5対7.4±3）、成熟卵母細胞の数（5.6±3対5.9±2.6）の受精率（71%対76%）及び妊娠率（33.3%対35.4%）に関して、両群間に有意差はなかった。採卵日の血清プロゲステロン濃度は（18.5±11.3対19.8±11.5）で、hCG後6～7日では（182.8±108.9対177±108.9）であり両群間に有意差はなかった。OHSSの発生率はII群で高かった[I群の1人の患者（2%）と比較して4人の患者（8.33%）]。全ての症例は軽度であった。ただし、この差は統計的に有意ではなかった。

③

文献番号

17)

表題名

Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone

著者名

Efstratios M. Kolibianakis, Evangelos G. Papanikolaou, Herman Tournaye, Michel Camus, Andre C. Van Steirteghem, and Paul Devroey

文献名

Fertility and Sterility 2007;88(5):1382-8.

試験デザイン

前向き、無作為化、比較試験

目的

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者の妊娠継続率に対する、hCGの様々な投与量の影響を評価する

対象

年齢<39歳で両方の卵巣が存在し、サイクルの3日目のFSH濃度<10IU/L、E₂<80pg/mL

及び刺激開始時のプロゲステロン<1.6 ng / mL の PCOS 患者

症例数

hCG 10000 IU ; 26 名

hCG 5000 IU ; 26 名

hCG 2500 IU ; 23 名

方法

治療サイクルの前のサイクルの 1 日目から経口避妊薬治療 (Marvelon; NV Organon、Oss、The Netherlands) を開始し、2 週間にわたって投与を行った。経口避妊薬を中止してから 5 日後、リコンビナント FSH (rFSH) (Puregon; NV Organon) を肥満度指数が 30 kg / m² 未満の患者では 1 日あたり 100 IU、肥満度指数が 30 kg / m² を超える患者では 200 IU で刺激を開始した。rFSH の用量は刺激の間変更しなかった。早期の LH サージを抑制するために GnRH アンタゴニストである ganirelix (Orgalutran; NV Organon) を刺激の 6 日目の朝に開始し 1 日 0.25 mg 使用した。

超音波で平均直径 17 mm 以上の卵胞が 3 つ以上存在したらすぐに割付に従って hCG (Pregnyl; NV Organon) を投与して最終的な卵胞成熟を誘発した。

採卵は hCG 投与の 36 時間後に経膈超音波ガイド下で卵胞穿刺によって実施した。従来型の IVF を 28 組、ICSI を 39 組、従来型の IVF と ICSI を 8 組に実施した。採卵後 3 日目又は 5 日目に単一又は二個の胚を移植した。黄体補充は採卵の 1 日後から開始し、1 日 600 mg の天然型微粉化プロゲステロンを 3 回に分けて経膈的に (Utrogestan; Besins, Brussels, Belgium) 投与し、妊娠が達成された場合は妊娠 7 週間まで継続した。

用法・用量

hCG 10000 IU、5000 IU 又は 2500 IU

主要評価項目

妊娠継続率、受精率

結果

TABLE 2

Outcome of ovarian stimulation and embryological data in groups of patients randomized to receive 10,000 IU, 5000 IU or 2500 IU of hCG for triggering final oocyte maturation.

	10,000 IU (n = 26)	5000 IU (n = 26)	2500 IU (n = 23)	P ^a
COCs retrieved	14 (9.0)	11.5 (10.0)	9 (7.0)	.35
MII (%)	84.5 (30.2)	92.1 (18.9)	74.3 (52.6)	.17
Fertilization rate (%)	55.5 (29.0)	65.4 (24.2)	44.4 (46.7)	.20
2PN oocytes	5.0 (7.0)	5.5 (8.0)	5.0 (5.0)	.25
Embryos transferred	1.0 (0)	1.0 (1)	1.0 (0)	.53
Single embryo transfer	75.0%(18)	62.5% (15)	77.8% (14)	.49
Mean embryo quality score of embryos transferred	1.5 (1.0)	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	.38
Embryos cryopreserved	1.0 (3)	2.0 (6)	0.0 (3)	.10

Note: Values are expressed as median (interquartile range). 2PN, two pronuclei; COCs, cumulus oocyte complexes; MII, metaphase 2.

^a Kruskal-Wallis analysis of variance.

Kolibanakis. HCG dose in PCOS patients treated by IVF. Fertil Steril 2007.

TABLE 3

Cycle outcome in groups of patients randomized to receive 10,000, 5000, or 2500 IU of hCG for triggering final oocyte maturation.

	10,000 IU	5000 IU	2500 IU	P ^e
Ongoing pregnancy per patient randomized % (95% CI) (n)	25.0 (12.7–43.4) (7/28)	30.8 (16.5–49.9) (8/26)	30.8 (16.5–49.9) (8/26)	.64
Ongoing pregnancy per hCG/oocyte retrieval % (95% CI) (n)	26.9 (13.7–46.1) (7/26)	30.8 (16.5–49.9) (8/26)	34.8 (18.8–55.1) (8/23)	.55
Ongoing pregnancy per embryo transfer % (95% CI) (n)	29.2 (14.9–49.2) (7/24)	33.3 (17.9–53.3) (8/24)	44.4 (24.6–66.3) (8/18)	.32
Overall cancellation rate ^a % (95% CI) (n)	14.3 (5.7–31.5) (4/28)	7.7 (2.1–24.1) (2/26)	30.8 (16.5–49.9) (8/26)	.12
Cancellation rate following hCG administration ^b % (95% CI) (n)	7.7 (2.1–24.1) (2/26)	7.7 (2.1–24.1) (2/26)	21.7 (9.7–41.9) (5/23)	.19
Ongoing implantation rate % (95% CI) (n)	22.6 (11.4–39.8) (7/31)	33.3 (19.7–50.4) (11/33)	40.9 (23.3–61.3) (9/22)	.15
Early pregnancy loss ^c % (95% CI) (n)	30.0 (10.8–60.3) (3/10)	27.3 (9.7–56.5) (3/11)	27.3 (9.7–56.5) (3/11)	.89
Multiple pregnancies	0	2 ^d	1	

^a Patients whose cycle was stopped before hCG administration due to inadequate ovarian response + Patients who did not have embryos for transfer/All patients.

^b Patients who did not have embryos for transfer/Patients who had hCG for triggering final oocyte maturation.

^c Early pregnancy loss included biochemical pregnancies, first trimester miscarriages, and ectopic pregnancies.

^d One twin and one triplet pregnancy with two gestational sacs (one with monoamniotic twins).

^e Exact chi-square for trend.

Kolibanakis. HCG dose in PCOS patients treated by IVF. Fertil Steril 2007.

すべての採卵で少なくとも1つの卵丘卵母細胞複合体が回収された。群間での統計学的有意差はなかった。しかしながら、最終的な卵母細胞の成熟を誘発するための2500 IU投与群では、回収された卵丘卵母細胞複合体の数が最も少なく、受精率が最も低く、第二減数分裂中期(MII)卵母細胞の割合が最も低く(ICSIが実行されたとき)、hCG投与後に移植用の胚がない患者の割合が最も高かった。移植された胚の数とその質は、群間で類似していた。

低用量のhCGは、リコンビナントFSH及びGnRHアンタゴニストで刺激された患者の妊

妊娠率の低下に関連するようには思われなかった。hCG の投与量を減らすと hCG を投与された患者あたりの妊娠継続率の有意でない増加が観察された（10000 IU、26.9%；5000 IU、30.8%；2500 IU、34.8%）。同じことが着床継続率にも当てはまった（10000 IU、22.6%；5000 IU、33.3%；2500 IU、40.9%）。

早期発症の重度の OHSS は、5000 IU 群の 1 人の患者と 10000 IU 群の 1 人の患者で発現し、いずれも 100 IU のリコンビナント FSH で刺激されていた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

総説、メタ・アナリシスについて下記の検索データベース及び検索条件にて検索した。

1) 海外

調査日：2021 年 1 月 12 日

検索データベース：PubMed（1946～2021 年）

検索式：

("Chorionic Gonadotropin"[Majr]) AND (("Fertilization in Vitro"[Mesh]) OR ("Embryo Transfer"[Mesh]) OR ("Sperm Injections, Intracytoplasmic"[Mesh]) OR ("Oocytes"[Mesh])) AND (("pregnancy"[Mesh]) OR ("Infertility, Female"[Mesh]) OR ("Female"[Mesh])) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("Humans "[Mesh])

結果：244

"Review "[Publication Type]: 17

"Meta-Analysis"[Publication Type]: 11

検索した結果、総説で 17 件、メタ・アナリシスで 11 報が該当したが、これらのうち生殖補助医療（ART）において尿由来 hCG（単独投与）を卵母細胞の最終成熟のトリガーに関して記述している 3 件を選定した。

上記検索の他に The European Society of Human Reproduction and Embryology（ESHRE）のガイドライン、OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI^{要望-16}で引用されている文献のうち、尿由来 hCG の最終卵胞成熟のトリガーについて記述された総説、メタ・アナリシス文献 2 件を示した（検索結果の文献との重複を除く）。

2) 日本

調査日：2021 年 1 月 12 日

検索データベース：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (RD=メタアナリシス)

("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (PT=総説) and (CK=ヒト) and (CK=女)

結果：メタアナリシス（0 件）、総説（20 件）

検索した結果 20 件が該当したが、これらのうち生殖補助医療 (ART) において尿由来 hCG (単独投与) を卵母細胞の最終成熟のトリガーに使用することに関して記述している文献はなかった。

< 海外における総説、メタ・アナリシス等 >

1) 検索による文献

①

文献番号

要望-19)

表題名

Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles

著者名

Mohamed A Youssef, Ahmed M Abou-Setta, Wai Sun Lam

文献名

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD003719.

内容

IVF 及び ICSI サイクルを受けている受精不能な女性の卵母細胞の最終的な成熟を誘導するための皮下リコンビナント hCG (rhCG) 及び高用量リコンビナント LH (rLH) 対尿由来 hCG (uhCG) の効果を評価した。

正常ゴナドトロピン女性の不妊症の治療のための IVF 及び ICSI サイクルでの最終的な卵母細胞成熟の誘発について、rhCG 及び rLH を uhCG と比較するランダム化比較試験を検索した。3 人の著者により、主に妊娠継続/出生及び卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発生率についてレビューを行った。臨床妊娠、流産率、採卵数及び有害事象は副次的な結果とした。

18~45 歳で正常月経周期を有し OHSS 歴がなく、卵管疾患、子宮内膜症、原因不明の不妊症、男性因子不妊症が含まれる女性、2952 人の参加者が関与する 18 件の RCT を見出した。15 件は rhCG を uhCG と比較し、3 件は rhLH を uhCG と比較した。

GnRH アンタゴニスト法を用いた 1 試験を除き、全ての試験はロング GnRH アゴニスト法を用いて下垂体のダウンレギュレーションを行った。下垂体のダウンレギュレーションが確立された場合 (血清 E₂ 濃度 < 50 pg / mL)、2 週間後に卵巣刺激が開始された。両方の治療群は、最初の 5 日間、一日投与量 75~450 IU の rFSH 又は高度に精製された FSH で卵巣刺激を開始した。その後、医師は、超音波検査でモニターされた卵巣反応にゴナドトロピンの投与量を調節した。rhCG 250 µg の投与を受けるか又は uhCG 10000IU の投与を受けるかを 12 の試験で、7500 IU の投与を受けるかを 1 試験で、5000 IU の投与を受けるか

を4試験で、投与量不明が1試験で、女性はランダム化された。全ての試験では、トリガーの30～38時間後に採卵し、続いてIVFまたはICSIを実行し、その後2～5日で3つ以下の胚を移植した。胚移植の翌日までに医療機関の通常の慣行に従って、黄体期補充を開始した。

妊娠継続/出生率について rhCG と uhCG の間 (OR 1.15、95%CI 0.89～1.49、7件のRCT、N = 1136、I2 = 0%、中程度の質のエビデンス) 又は rhLH と uhCG の間 (OR 0.95、95%CI 0.51～1.78、2件のRCT、N = 289、I2 = 0%、非常に質の低いエビデンス) に差があるという決定的なエビデンスはなかった。

OHSS の発生率に rhCG と uhCG の差があるというエビデンスはなかった：中等度から重度のOHSS (OR 1.76、95%CI 0.37～8.45、3件のRCT、N = 417、I2 = 0%、低品質のエビデンス)、中程度OHSS (OR 0.78、95%CI 0.27～2.27、1件のRCT、N = 243、I2 = 0%、低品質のエビデンス)、軽度から中等度のOHSS (OR 1.00、95%CI 0.42～2.38、2件のRCT、N = 320、I2 = 0%、低品質のエビデンス) 又は未定義のOHSS (OR 1.18、95%CI 0.50～2.78、3件のRCT、N = 495、I2 = 0%、低品質のエビデンス)。同様に、中等度のOHSSの発生率に rhLH と uhCG の間に差異があるというエビデンスはなかった (OR 0.82、95%CI 0.39～1.69、2件のRCT、N = 280、I2 = 5%、非常に質の低いエビデンス)。

流産率において rhCG と uhCG の間 (OR 0.72、95%CI 0.41～1.25、8件のRCT、N = 1196、I2 = 0%、低品質のエビデンス) 又は rhLH と uhCG の間 (OR 0.95、95%CI 0.38～2.40、2つのRCT、N = 289、I2 = 0%、非常に質の低いエビデンス) に差があるというエビデンスはなかった。

その他の有害作用 (最も一般的には注射部位反応) については、rhCG は uhCG よりも有害事象の数が少なかった (OR 0.52、95%CI 0.35～0.76、5件のRCT、N = 561、I2 = 67%、中程度の質のエビデンス)。ただし、統計的な不均一性が大きいために変量効果モデルを使用した場合、グループ間に差があるというエビデンスはなかった (OR 0.56、95%CI 0.27～1.13)。rLH と uhCG を比較した1つの研究だけが他の有害事象を報告したが、結論を出すことはできなかった。

我々は、rhCG 又は rhLH と uhCG の間に、出生又は妊娠継続率又は OHSS の率に違いがあるというエビデンスはないと結論付けた。

②

文献番号

18)

表題名

Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Optimal dose of HCG for final oocyte maturation in IVF cycles: absence of evidence?

著者名

Tsoumpou I, Muglu J, Gelbaya TA, Nardo LG.

文献名

Reprod Biomed Online. 2009 Jul;19(1):52-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60045-4.

内容

OHSS のリスクを高めることなく、より高い IVF 成功率を導くための卵母細胞の最終的な成熟を誘発する尿中 HCG (u-HCG) の最適用量については、現在も議論が続いている。系統的レビューにより体外受精の結果と OHSS の発生率に対する卵母細胞の最終的な成熟に対する u-HCG のさまざまな用量の効果を比較した。主要な結果は出生率とし、副次的なエンドポイントは、採卵数、受精、着床及び妊娠率ならびに OHSS の発生率とした。含まれている 6 つの研究のうち 2 つだけが RCT であった。同じ項目の評価結果と有意な差を評価する試験の数が不十分なため、メタアナリシスプールは実現可能ではなかった。試験の大部分では、5000 又は 10000 IU の u-HCG を投与された女性の間で臨床的な結果は類似していると結論付けた。OHSS の発生率は、u-HCG の投与量が少なくてもリスクの高い集団では減少しなかった。u-HCG の様々な用量に関連する臨床的有効性と有害な結果に対処する大規模な RCT が実施されるまで、IVF を行う女性の最終卵母細胞成熟のための u-HCG の用量を個別化する必要がある。

③

文献番号

19)

表題名

Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and meta-analysis

著者名

Ying Chen, Yi Zhang, Min Hu, Xiru Liu & Hongbo Qi

文献名

Gynecol Endocrinol, 2014; 30(6): 431-7

内容

6 つのデータベースを体系的に検索し、GnRH) アゴニスト又はアンタゴニストを使用した IVF 及び ICSI の臨床成果に対する hCG 投与のタイミングの変更の影響を評価した。7 つの RCT が含まれており、3 つの試験は IVF 治療サイクルを適用し、4 つの試験は ICSI と IVF 治療サイクルの両方を適用した。3 つの試験の調節卵巣刺激プロトコルは GnRH アゴニストと hMG、他の 4 つの試験は GnRH アンタゴニストとリコンビナント FSH の併用療法によって実施された。hCG の投与量は 10000 IU が 5 報、報告なしが 2 報であった。7

つの論文の早期 hCG 群における hCG 投与のタイミングはそれぞれ以下のとおりであった。少なくとも 3 個の卵胞が直径 17 mm 以上に達する (2 報)、主席卵胞の直径が 18 mm (± 1 mm) に達する、16 mm 以上の卵胞が 3 個以上、主席卵胞が 18 mm に達し他に少なくとも 2 つの卵胞が直径 14 mm 以上に達する、先行する 2 つの卵胞が直径 17 mm 以上に達する、先行する 3 つの卵胞が直径 17 mm 以上に達し E₂ が卵胞数と一貫性がある。

早期 hCG 群と後期 hCG 投与群の間では、hCG 投与日の E₂ とプロゲステロン (P) の濃度及び採卵に関して、後者を支持して有意差が観察された。受精率は、早期と 24 時間後の hCG グループ間で統計的に異ならなかったが、48 時間後の hCG グループで有意に高かった。プールされた結果は、採卵数あたりの妊娠継続率、流産率、及び出生率に有意差を示さなかった。hCG 投与を遅らせることによる卵胞期の延長は、E₂、P の濃度及び採卵を増加させる可能性があり、採卵数あたりの妊娠継続率、流産率、及び出生率に影響を与えなかった。

2) 海外ガイドライン「OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI」(ESHRE 2019) 要望-16)で引用されている文献

①

文献番号

20)

表題名

Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol

著者名

Georg Griesinger, Pierre J. M. Verweij, Davis Gates, Paul Devroey, Keith Gordon, Barbara J. Stegmann, Basil C. Tarlatzis

文献名

PLoS One. 2016 Mar 7;11(3):e0149615. doi: 10.1371/journal.pone.0149615. eCollection 2016.

内容

生育中の 11mm の卵胞の数及び/又は E₂ 濃度に基づいて、中等度から重度又は重度の OHSS を予測する閾値を検討するため、Engage、Ensure、Trust の試験から、卵母細胞の成熟のために hCG を投与され、hCG 投与日の卵胞数と E₂ の濃度がわかっている 2,433 人の女性を分析した。

女性は、月経周期の 2 日目又は 3 日目に、Engage 試験、Ensure 試験及び Trust 試験で corifollitropin alfa により卵巣刺激を開始した (又は Engage 試験と Ensure 試験の場合は毎日の rFSH)。刺激の 8 日目以降、hCG 投与日まで (投与日を含めるかは Trust 試験では任

意) 1日投与量 200 IU rFSH (Engage 試験及び Ensure 試験) 又は 225 IU rFSH/ヒト閉経期ゴナドトロピン (Trust 試験) の皮下投与で治療を継続した。刺激の5日目から hCG 投与の日まで、GnRH-アンタゴニストの ganirelix を投与して早すぎる LH サージを防止した。最終的な卵母細胞の成熟は、超音波検査で3つの 17mm の卵胞が観察されたらすぐに又は翌日、尿中 hCG (10000 IU 又は 5000 IU、医師の裁量で、卵巢反応が高い場合 (Engage 試験、Ensure 試験及び Trust 試験) 又は rhCG 250 µg (Trust 試験) で誘発した。

中等度から重度の OHSS のリスクを特定するための hCG 投与日の 11mm の卵胞の最適閾値は 19 個 (それぞれ感度と特異度、62.3%と 75.6%) であり、重度の OHSS の場合も 19 個 (それぞれ感度と特異度、74.3%と 75.3%) であった。陽性及び陰性の予測値は、中等度から重度の OHSS でそれぞれ 6.9%及び 98.6%、重度の OHSS で 4.2%及び 99.5%であった。

②

文献番号

21)

表題名

GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis

著者名

G.Griesinger, K.Diedrich, P.Devroey and E.M.Kolibianakis

文献名

Human Reproduction Update 2006;12(2):159-68.

内容

GnRH アンタゴニストで早期の LH サージの抑制を行っている場合、卵巢刺激中に GnRH アゴニストで卵母細胞の最終成熟を誘発することは可能である。我々は、GnRH アンタゴニスト法で生殖補助医療を受けている患者における GnRH アゴニストによる誘発の臨床的有効性に関するエビデンスを体系的に照らし合わせることにした。

3件の出版物がメタ・アナリシスの基準を満たしており、参加者は IVF を受けている正常排卵の女性であった。含まれた試験には合計 275 人のランダム化された被験者が登録された。139 人の被験者が GnRH アゴニスト投与にランダム化され、136 人の被験者が HCG 投与にランダム化された。

試験により、周期の 2 又は 3 日目から 150~225 IU の rFSH を開始し、刺激 5~6 日又は主席卵胞が 15mm に達した時 ganirelix 0.25mg を投与、3 個以上の卵胞が 17mm 以上になった時 HCG 10000 IU (皮下投与)、leuprorelin 0.5 mg、triptorelin 0.2 mg 又は buserelin 0.5 mg を投与した。IVF 又は ICSI で 2~5 日目に胚移植した。

評価された結果は、無作為化された患者ごとの臨床的妊娠、採卵数;第二減数分裂中期の卵母細胞の割合、受精率、胚の品質スコア、第一期流産率、OHSS の発現率であった。結果は、必要に応じて結合された標準化された平均の差と結合されたオッズ比として 95% の信頼区間とともに表示した。採卵数 (-0.94、-0.33-0.14)、第二減数分裂中期の卵母細胞の割合 (-0.03、-0.58-0.52)、受精率 (0.15、-0.09-0.38) 又は胚の品質スコア (0.05、-0.18-0.29) に有意差は見られなかった。2 件の試験では OHSS の発現はなく、1 件の試験では OHSS の発現率に関する報告はなかった。HCG と比較して GnRH アゴニストの投与は、臨床的妊娠を達成する可能性の大幅な低下と関連していた (0.21、0.05-0.84; P = 0.03)。妊娠第一期での流産のオッズは GnRH アゴニストでトリガーされた後では増加した。ただし、信頼区間は 1 を含んでいる (11.51、0.95-138.98; P = 0.05)。

(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>

不明

<日本における教科書等>

1) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版 (柴原浩章、森本義晴、京野廣一、中外医学社、2018. P135-162) ²²⁾

【2】ART の実践

2 外来管理法

B 正常群に対する卵巣刺激法

卵巣の反応性が正常な場合、どんな方法を用いても良いと思われるが、基本的には、GnRH アゴニストによる長期法を選択する。

一般に、直径 18 mm の卵胞が少なくとも 2 つ以上確認できたら、hCG 5000~10000 単位投与して、34~36 時間後に採卵する。

C 低反応群に対する卵巣刺激法

卵巣予備能が低下している場合、GnRH アゴニストによる短期法か、アンタゴニスト法を選択する。

一般に、直径 16 mm の卵胞が少なくとも 2 つ以上確認できたら、hCG 5000~10000 単位投与して、35~36 時間後に採卵する。長期法よりやや早めに hCG の投与を行う。

D 高反応群に対する卵巣刺激法

高反応群の場合、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症が問題となる。

GnRH アンタゴニスト法には、3mg を 1 回投与する 1 回投与法と、0.25mg を連日投与する複数回投与法とがある。直径 18 mm の卵胞が少なくとも 2 つ以上確認できたら、GnRH アゴニスト (あるいは hCG) を投与して、35~36 時間後に採卵する。hCG を投与する場合は 5000 単位未満が望ましい。GnRH アンタゴニストの投与は、hCG 投与の 30 時間以内まで継続しなければならない。

3 採卵法

B 採卵のタイミング

3 個以上の平均卵胞径が 18mm を超え、血中エストラジオール値が 1 卵胞当たり 200~300pg/mL になった日に trigger としての urinary hCG (uhCG) 2500~10000 IU、recombinant hCG (rhCG) 250µg や GnRH アゴニスト：点鼻 150~300µg、皮下注射 1mg (Leuproide Acetate) (GnRH アンタゴニスト法の場合) を投与し、34~36 時間後に採卵を実施する。卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) が予想される場合は、trigger として GnRH アゴニスト使用を考慮し (ロング法やショート法では不可)、同時に全胚凍結 (Freeze-all Strategy) とする。

2) 図説 ART マニュアル (森崇英、岡村均、久保春海. 永井書店、2006. P51-55)

第 2 章卵巣刺激と採卵²³⁾

5 ゴナドトロピン単独療法

①hMGH 単独法

1.方法

月経周期第 3 日より hMG 150~300 IU を連日筋注投与し、十分な発育が得られたと判断したとき hCG 10000 IU を投与し、36 時間後に採卵する。hCG 投与時期の決定法は種々あるが、最も普及しているのは超音波卵胞計測で主席卵胞径が 16~18 mm の日に hCG を投与する方法である。

(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>

「2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況」の「欧米等 6 か国での標準的使用状況」の項を参照。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 (日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、2020. P156-158)²⁴⁾

CQ327 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症や重症化の予防は？6. 生殖補助医療を施行する場合に OHSS のリスクが高いと判断したら、以下のいずれかまたは複数の対策を施行する。

卵巣刺激前

1) GnRH アンタゴニスト法または低卵巣刺激法で排卵誘発する。(B)

卵巣刺激中

2) hCG の代わりに GnRH アゴニストを用いる。(B)

3) hCG 投与を減量または延期 (coasting) する。(B)

卵巣刺激中に血清エストラジオール (E₂) の著しい高値や急な上昇を認めた場合、または発育卵胞数が著しく多い場合は、OHSS を発症するリスクが高いと判断し、LH サージの代用としての hCG 投与を血清 E₂ 値が 2,500pg/mL 未満になるまで延期する (coasting 法) か、hCG を 5,000IU 以下に減量するか、hCG

投与を中止して採卵をキャンセルする。

4) hCG 投与を中止する。(B)

採卵後

5) 胚移植をキャンセルして全胚凍結する。(B)

6) カベルゴリンを投与する。(B)

7) ルテアルサポートに hCG を使用しない。(A)

(5) 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(上記(1)以外)について

1) 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊の実態に関する調査研究最終報告書. 株式会社野村総合研究所. 2021年3月.²⁵⁾

全国の体外受精等を実施する医療機関を対象とした不妊治療の実態に関する調査研究によれば、トリガーとして主に使用している薬剤について、HCG 製剤は 386 施設のうち 96.4%に用いられており、注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(注射剤)が 265 施設、コリオゴナドトロピンアルファ(注射剤)が 159 施設で使用されていた。

したがって、注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンは一般的に使用されていると考える。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

要望書確認後に記載

<要望効能・効果について>

1) 要望効能・効果「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」は妥当であると考ええる。

近年、少子化が社会問題となっているが、一方で子供を望んでも得ることが難しく不妊治療を受けているカップルは増加している。ヒト卵子と精子、あるいは胚を体外で取り扱う生殖補助医療(ART)においては、体外受精・胚移植(IVF-ET)及び卵細胞質内精子注入法(ICSI)が主に行われ、日本産科婦人科学会ではIVF-ETの対象となる疾患は、卵管性不妊症、乏精子症、免疫性不妊症、原因不明不妊症などとされている。ARTでは複数の卵胞発育と内因性黄体化ホルモン(LH)サージの抑制を目的とした調節卵巣刺激(COS)が行われる。複数の卵胞発育にはGonadotropin(Gn)製剤、クロミフェンクエン酸塩(CC)、アロマターゼ阻害薬(AI)が単独又は併用で使用され、十分な卵胞発育が得られたところで最終的な卵胞成熟のtriggerとしてヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)が用いられている。要望書に記載の日本生殖医学会作成中の生殖医療ガイドライン案では、IVF ICSI cycleにおいて、最終成熟を促すLHサージを代用するtriggerとして、hCG製剤とGnRHアゴニスト製剤が用いられるとされている。卵巣刺激の方法によりtriggerに用いる薬剤は異なり、アンタゴニスト周期ではOHSSの発症と重症化の予防にはhCGよりもGnRHアゴニストによるtriggerが有効であるが、アゴニスト周期では、hCG

のみが trigger として用いることができるとされている。海外において hCG は今回の要望と同じ効能・効果を有して広く使用されており、国内では 2016 年に遺伝子組み換え hCG (rhCG) が同効能・効果で承認されている。尿由来 hCG (u-hCG) と rhCG は臨床効果に差はないとされている^{要望-10,要望-19,7)}。

< 要望用法・用量について >

- 1) 本邦でも海外類薬及び国内の rhCG と同様に本剤が使用できるよう、以下のとおり要望する。

「通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 5,000～10,000 単位を単回筋肉内または皮下注射する。」

用量に関して、ART の COS において、従来は十分な卵胞発育が得られたところで最終的な卵胞成熟の trigger として多くが u-hCG 10,000 IU の投与が行われていた。しかしながら、ASRM:の Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline (中等症・重症卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の予防と治療:ガイドライン)では、不十分なエビデンスではあるが卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の高リスク患者において hCG の 5,000 IU 群を 10,000 IU 群と比較して効果は同様であるが、OHSS のリスクが低かったとする RCT について記述されている^{要望-21)}。また、産婦人科診療ガイドラインでも OHSS のリスクが高い場合の対応法の一つとして hCG の投与量を 5,000 IU 以下に減量することが記述されている²⁴⁾。なお、国内のガイドラインである生殖医療の必修知識 2020^{要望-23)}では、調節卵巣刺激においてゴナドトロピン又はクロミフェン終了後に hCG 5000～10000 単位を投与するとされている。

現在英国及び独国で承認されている uhCG 製剤の生殖補助医療における卵胞成熟の trigger の効能・効果における用量は 5,000 単位又は 10,000 単位である。

用法に関して「ゴナドトロピン注用 5000 単位」は、「低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症における精子形成の誘導」の適応では皮下投与であるが、それ以外は筋肉内投与としている。hCG の ART に関する海外の RCT では筋肉内投与と同様の範囲内の用量で皮下投与に用い、同様の臨床効果が得られている報告があり^{要望-10),8),12),13)}、総説でも皮下投与について記載された文献がある²¹⁾。逆に皮下投与で報告されている製剤と同じ製品名の hCG を筋肉内投与して同様の成績が得られている報告もある^{要望-21)}。更に一般不妊に対してであるが、hCG の筋肉内投与と同じ範囲内の用量で皮下投与を行い、同様の成績が得られていた複数の報告がある^{要望-7),26)-28)}。なお、皮下投与の安全性において特有の大きな問題があるという報告は見られていない。したがって、投与部位は筋肉内及び皮下のいずれにおいても同様な効果が得られ、安全性においても皮下投与で特に大きな問題はないものと考ええる。

これらのことから、「生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化」の効能・効果における用法・用量を「通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして 5,000～10,000 単位を単回筋肉内または皮下注射する」とすることは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) ヒトでは、血中 E₂ 濃度が 200~300 pg/mL 以上、2~3 日間持続することでポジティブフィードバックが起こり、LH サージが惹起される。そして LH サージにより卵細胞の成熟、卵胞壁の融解・成熟卵の放出、黄体化が連続して進行する。hCG は LH 様作用を有することから不妊治療において LH サージの代用として hCG 投与が行われてきた。

不妊治療の基本は、身体的、経済的に負担の少ない治療法から順次ステップアップすることとされているが、症例の高齢化に伴い IVF-ET を第一選択にせざるを得ない症例が増加している。その際に必要な COS では hCG は国内外で既に標準的に使用されている。国内における不妊治療の実態に関する調査研究²⁵⁾によれば、排卵誘発の trigger として HCG 製剤は 386 施設のうち 96.4% に用いられていることから、一般的に使用されており、有用な製剤であると考えられる。

一方、ART で問題となるのは主にゴナドトロピン療法において生じる OHSS である。重症化すると様々な合併症を来し、危険な状態になる場合があるので早期に発見して対応することが重要である。OHSS は hCG 製剤投与後に起こりやすいとされており、リスクに応じて hCG の投与量を減量する、hCG 投与を中止して採卵をキャンセルするなどの対応が必要となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 要望効能・効果、要望用法・用量について本邦での薬事承認を取得するにあたっては、以下の理由により、新たな試験の実施は不要と考える。

- ・ hCG は LH 様作用を有し、その薬理作用は既に明らかである。
- ・ 国内の成書、診療ガイドラインで ART の COS において hCG を使用することが記述されており、不妊治療の現場で用いられている。なお、国内では rhCG が要望効能・効果で承認を得ており、u-hCG は rhCG と臨床効果に差はないとされている。
- ・ 海外において、hCG 製剤は既に要望効能・効果、要望用法・用量で承認を有しており、診療ガイドラインでも要望効能・効果、要望用法・用量に関する記述がある。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

- 1) 添付文書：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd)
- 2) 添付文書 (LOTE LISTE 2020)：Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung

einer Injektionslösung (MSD)

- 3) 添付文書 : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/ 1 mL, poudre et solvant pour solution injectable (MSD FRANCE)
- 4) NICE ガイドライン : Fertility problems: assessment and treatment.
- 5) ASRM ガイドライン : Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline.
- 6) Z Kilani, A Dakkak, S Ghunaim, G E Cognigni, C Tabarelli, L Parmegiani, M Filicori. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Human Reproduction* 2003;18(6):1194–9.
- 7) Evangelos G Papanikolaou , Human Fatemi, Michel Camus, Dimitra Kyrou, Nikos P Polyzos, Peter Humaidan, Basil Tarlatzis, Paul Devroey, Herman Tournaye. Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary-derived hCG in single-blastocyst IVF antagonist cycles: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;94:2902–4.
- 8) Lawrence Engmann, Andrea DiLuigi, David Schmidt, John Nulsen, Donald Maier and Claudio Benadiva. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008;89:84–91.
- 9) A. Sismanoglu & H. I. Tekin & H. F. Erden & N. H. Ciray & U. Ulug & M. Bahceci. Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:251–6.
- 10) M A Youssef, M van Wely, H Al-Inany, T Madani, N Jahangiri, S Khodabakhshi, M Alhalabi, M Akhondi, S Ansaripour, R Tokhmechy, L Zarandi, A Rizk, M El-Mohamedy, E Shaeer, M Khattab, M H Mochtar, F van der Veen. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial. *Human Reproduction*, 2017;32(1):112–8.
- 11) E R Klinkert, F J M Broekmans, C W N Looman, J D F Habbema, E R te Velde. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2005;20(3):611–5.
- 12) Alberto Revelli, Alessandra Chiadò, Paola Dalmaso, Veronica Stabile, Francesca Evangelista, Gemma Basso, Chiara Benedetto. “Mild” vs. “long” protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:809–15.
- 13) S K Goswami, T Das, R Chattopadhyay, V Sawhney, J Kumar, K Chaudhury, B N Chakravarty, S N Kabir. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol

- in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Human Reproduction* 2004;19(9):2031–5.
- 14) Iman Abdel Mohsen & Rasha Ezz El Din. Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecological Endocrinology* 2013; 29(2): 105–8.
- 15) Shamim Pilehvari, Ensieh ShahrokhTehraninejad, Batool Hosseinrashidi, Fatemeh Keikhah, Fedyeh Haghollahi, Elham Azimineko. Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. *J Family Reprod Health* 2016;10(1):35-42.
- 16) Mochtar MH, Custers IM, Koks CA, Bernardus RE, Verhoeve HR, Mol BW, van Wely M, van der Veen F. Timing oocyte collection in GnRH agonists down-regulated IVF and ICSI cycles: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011;26: 1091-6.
- 17) Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility* 2007;88: 1382-8.
- 18) Tsoumpou I, Muglu J, Gelbaya TA, Nardo LG. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Optimal dose of HCG for final oocyte maturation in IVF cycles: absence of evidence? *Reprod Biomed Online*. 2009 Jul;19(1):52-8. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60045-4.
- 19) Ying Chen, Yi Zhang, Min Hu, Xiru Liu & Hongbo Qi. Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, 2014; 30(6): 431–7.
- 20) Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PloS one* 2016;11: e0149615.
- 21) Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta- analysis. *Human reproduction update* 2006;12: 159-68.
- 22) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版. 柴原浩章、森本義晴、京野廣一 編著. 中外医学社、2018. P135-162.
- 23) 図説 ART マニュアル. 森崇英、岡村均、久保春海 編. 永井書店、2006. P51-55.
- 24) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020 (日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、2020. p156-158)
- 25) 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の実態に関する調査研究. 株式会社野村総合研究所 最終報告書. 2021年3月.
- 26) Rijdsdijk OE, Cantineau AE, Bourdrez P, Gijsen TP, Gondrie ET, Sprengers O, Vrouwenraets FP, Donners JJ, Evers JL, Smits LJ, den Hartog JE. Intrauterine insemination: simultaneous with

- or 36 h after HCG? A randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online*. 2019 ;39(2):262-8.
- 27) Pierson RA, Olatunbosun OA, Chizen DR, Saunders H, Loumaye E, De Moustier B. Recombinant human luteinizing hormone to trigger ovulation: randomized, controlled, dose-finding pilot study in ovulation induction. *J Reprod Med*. 2014 ;59(7-8):355-66.
- 28) 竹田 省, 斎藤 正博, 木下 勝之, 他. SJ-hCG 皮下投与方法による不妊症排卵誘発治療成績の検討 筋肉内投与方法との比較. *産科と婦人科* 1992;59(8):1274-7.