

# IV-124

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
	販売名	注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」 HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位 ゴナトロピン注用 5000 単位
	会社名	富士製薬工業、持田製薬、あすか製薬
	国内関連学会	日本産科婦人科学会、日本泌尿科学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会のため
	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 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	一般不妊治療における排卵誘発及び黄体化 視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵、原因不明不妊、および男性不妊で人工授精を実施する場合
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、5,000～10,000 単位を単回皮下又は筋肉内投与する
	備考	(特記事項等) 特記事項なし

# IV-124

		<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。)	該当なし 約 _____ 人 <推定方法>	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果          無排卵症(無月経、無排卵周期症、不妊症)、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症)、思春期遅発症、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、睾丸・卵巢の機能検査</p> <p>用法・用量          本剤は添付の生理食塩液 1mL で溶解し、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、下記のとおり筋肉内注射する。なお、本剤の用法・用量は症例、適応によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。</p> <p>無排卵症          通常、1日 3,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>機能性子宮出血、黄体機能不全症          通常、1日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産          通常、1日 1,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>停留睾丸          通常、1回 300～1,000 単位、1週 1～3回を 4～10 週まで、または 1回 3,000～5,000 単位を 3 日間連続筋肉内注射する。</p> <p>造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症(類</p>	

# IV-124

	<p>宦官症)、思春期遅発症 通常、1日 500~5,000 単位を週 2~3 回筋肉内注射する。</p> <p>睾丸機能検査 10,000 単位を 1 回または 3,000~5,000 単位を 3~5 日間筋肉内注射し、1~2 時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。</p> <p>卵巣機能検査 1,000~5,000 単位を単独または FSH 製剤と併用投与して卵巣の反応性をみる。</p> <p>黄体機能検査 3,000~5,000 単位を高温期に 3~5 回、隔日に投与し、尿中ステロイド排泄量の変化をみる。</p>
<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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</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 (致死的な疾患)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</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 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>視床下部一下垂体機能障害に伴う無排卵又は希発排卵における排卵誘発及び黄体化の目的では、一般に GnRH アゴニストと hCG が用いられる。Cochrane Database of Systematic Reviews では、11 件の RCT を基にしたロング法での検討によると、遺伝子組換え hCG 製剤(r-hCG)投与群とヒト尿由来の hCG 製剤 (u-hCG) 投与群で回収卵数に有意差はなく、また OHSS の発症頻度についても両群間で有意差は認められていない。ESHRE のガイドラインでも、卵子の最終成熟の目的に u-hCG と r-hCG は同等に推奨されている。hCG 投与時の OHSS のリスク因子に該当する場合には、OHSS の発症予防法として u-hCG 投与量の減量 (10,000 単位→5,000 単位) や延</p>

# IV-124

	<p>期 (coasting 法) が産婦人科診療ガイドラインで挙げられている。ロング法で trigger として u-hCG 10,000 単位と 5,000 単位を使用した前向き RCT において、回収卵数・成熟卵数・受精率・妊娠率に両群間に有意差はなく、OHSS 発症率は u-hCG 10,000 単位投与群で 8.3%(4/48) に対して、u-hCG 5,000 単位投与群では 2%(1/50) と低い傾向にあった。この結果より、trigger として u-hCG 5,000 単位投与は 10,000 単位投与と同等の効果を持つと結論づけている。</p> <p>以上のことから、「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。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input type="checkbox"/> 可                      <input checked="" type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	特記事項なし

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p> <p>販売名 (企業名)    ①CHORIONIC GONADOTROPIN FOR INJECTION, USP (APP Pharmaceuticals, LLC) <sup>36)</sup></p> <p>②Novarel® FOR INTRAMUSCULAR USE ONLY (Ferring Pharmaceuticals Inc.) <sup>37)</sup></p> <p>③Pregnyl® (Organon USA Inc.) <sup>38)</sup></p> <p>効能・効果    ①～③</p> <p>1. 解剖学的閉塞によるものではない思春期前停留精巣</p> <p>2. 男性における低ゴナドトロピン性機能</p>

			<p>低下症（下垂体不全に続発する性腺機能低下症）の選択された症例</p> <p>3. <u>無排卵の原因が続発性卵巣機能不全であり、原発性によるものではなく、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモンで適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵の誘発及び妊娠</u></p>
		用法・用量	<p>①～③</p> <p>筋肉内使用のみ。特定の場合に採用される投与計画は、使用の適応症、患者の年齢と体重及び医師の選択により異なる。以下のレ投与計画は、さまざまな当局によって提唱されている。</p> <p>1. (1) 4,000 USP 単位を週に 3 回、3 週間  (2) 5,000 USP 単位を 1 日おきに 4 回注射  (3) 500～1,000 USP 単位を 6 週間にわたって 15 回注射  (4) 500 USP 単位を週に 3 回、4～6 週間  この治療コースが成功しなかった場合は、1 カ月後に 1,000 USP 単位/注射により別のコースを開始する</p> <p>2. (1) 500～1,000 USP 単位を週に 3 回、3 週間、続いて同じ用量を週に 2 回、3 週間  (2) 4,000 USP 単位を週 3 回、6～9 か月間、その後のさらに 3 か月間は投与量を 2,000 USP 単位に週 3 回に減らすことができる</p> <p>3. <u>下垂体性性腺刺激ホルモンの最後の投与の 1 日後に 5,000 から 10,000USP 単位（下垂体性性腺刺激ホルモンのラベルには、10,000 USP 単位の投与量が推奨されている）</u></p>
		備考	
	英国	販売名（企業名）	<p>CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection  (Ferring Pharmaceuticals Ltd) <sup>1)</sup></p>
		効能・効果	<p>1. <u>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</u></p> <p>2. IVF などの ART における卵胞発育刺激後</p>

# IV-124

		<p>の最終的な卵胞の成熟と黄体形成の誘発</p> <p>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</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患者の精巣機能の評価</p> <p>5. 停留精巣と無精巣症の鑑別診断</p>
	用法・用量	<p>用量：</p> <p>1. <u>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。</u></p> <p>2. 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。</p> <p>3. 思春期遅発症の男児の思春期を誘発するために、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の評価するために、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）	<p>①BREVACTID 5000 I.E. (Ferring Arzneimittel) <sup>2)</sup></p> <p>②Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD) <sup>3)</sup></p>
	効能・効果	<p>①</p> <p>1. <u>無排卵又は乏排卵の女性における卵胞発育刺激後の排卵誘発</u></p>

# IV-124

		<p>2. 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</p> <p>3. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を併発している男児の思春期遅発症</p> <p>4. 腹部精巣と精巣欠如の鑑別診断</p> <p>5. 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> <p>②</p> <p>1. <u>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</u></p> <p>2. 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</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 1～5. <u>筋肉内投与</u> 用法・用量は「専門情報参照」</p> <p>② 1, 2 <u>5000 IU 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>② 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）	<p>①GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable</p> <p>②GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/ 1 mL, poudre et solvant pour solution injectable (ORGANON FRANCE) <sup>39),40)</sup></p>
	効能・効果	<p>①、② 女性 FSH 又は HMG と組み合わせて： 1. <u>無排卵または排卵不全による不妊症の治療</u></p>

# IV-124

		<p>2. 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</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>①、②</p> <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）	<p>①PREGNYL® 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.) <sup>41)</sup></p> <p>②Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.) <sup>42)</sup></p>
	効能・効果	<p>①</p> <p>1. 解剖学的閉塞によるものではない思春期前停留精巣</p> <p>2. 男性における低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(下垂体不全に続発する性腺機能低下症)の選択された症例</p> <p>3. <u>無排卵の原因が続発性卵巣機能不全であり、原発性によるものではなく、FSH 含有製剤で適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵の誘発及び妊</u></p>

			<p style="text-align: center;"><u>娠</u></p> <p>②</p> <p>男性</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 思春期前停留精巣（解剖学的閉塞によるものではない）</li> <li>2. 思春期遅発症</li> <li>3. 小人症（下垂体性）</li> <li>4. 低ゴナドトロピン性類宦官症</li> <li>5. 男性における低ゴナドトロピン性機能低下症（下垂体不全に続発する性腺機能低下症）の選択された症例</li> </ol> <p>女性</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>排卵誘発</u>  <u>無排卵の原因が続発性卵巢機能不全であり、原発性によるものではなく、ヒトゴナドトロピンで適切に前治療されている無排卵性の不妊女性における排卵の誘発及び妊娠</u></li> <li>2. 流産（習慣性）  妊娠初期の3～6週間の終わりでの再発性流産は、絨毛性ゴナドトロピンの不十分な産生が原因である可能性がある。注射による絨毛性ゴナドトロピンの大量の1日量の投与、USPは習慣性流産患者に有益な黄体ホルモン効果を与えるかもしれない。hCGによる受胎前治療は着床を促進し、着床と卵子の早期発育のためのより好ましい環境を促進する可能性がある。</li> <li>3. 希発の少ない出血（機能性）  希発月経、無月経（原発性及び続発性）、及びフローリッヒ症候群</li> <li>4. 機能性不妊症  機能的な不妊は排卵障害によるものではなく、黄体の発達と機能によるものであり、受精卵の適切な着床と早期発達には不十分なものである。このような場合に絨毛性ゴナドトロピンは、プロゲステロン分泌を刺激し、正常な卵巢機能への回復を</li> </ol>
--	--	--	---

			促進するために使用される。
		用法・用量	<p>①</p> <p>乾燥粉末を滅菌希釈剤で再構成した後、筋肉内使用のみ。投与計画は、適応症、患者の年齢と体重及び処方者の選択によって異なるが、以下の計画がさまざまな当局によって提唱されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 4,000 USP 単位、週 3 回、2～3 週間、又は 1,000 USP 単位、週 3 回、6～8 週間</li> <li>2. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく</li> <li>3. FSH 含有製剤による治療の最終日の翌日に 5,000～10,000 USP 単位（FSH 含有製剤のラベルには 10,000 USP 単位の投与量が推奨されている）</li> </ol> <p>②</p> <p>投与量</p> <p>特定の場合に使用される投与計画は、使用の適応症、患者の年齢と体重及び医師の好みによって異なる。</p> <p>男性</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. a) 4,000 USP 単位、週 3 回、2～3 週間； 又は b) 1,000 USP 単位、週 3 回、6～8 週間</li> <li>2. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく</li> <li>3. 1,000～5,000 USP 単位を週に 3 回</li> <li>4. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく</li> <li>5. 4,000～5,000 USP 単位を週に 3 回、6～8 週間、治療コースの間に 2～3 週間の休薬期間をおく</li> </ol> <p>女性</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>ゴナドトロピンの最後の投与の 1 日後に 5,000～10,000USP 単位</u></li> <li>2. 他の承認された治療手段と組み合わせ、</li> </ol>

# IV-124

			<p>流産の危険性がなくなるまで 1,000～2,000 USP 単位又はそれ以上、1 日 1 回以上</p> <p>3. 機能性不妊症の投与量を参照</p> <p>4. 500～1,000USP 単位の絨毛性ゴナドトロピンをサイクルの 15 日～24 日目まで毎日投与する。代替スケジュールとして、1,500 USP 単位を 1 日おきにサイクルの 16 日、18 日及び 20 日目、合計 3 回。</p> <p>用法 注射用絨毛性ゴナドトロピン、USP は皮下又は筋肉内使用のみ。</p>
		備考	
豪州	販売名（企業名）	<p>PREGNYL<sup>®</sup> Powder for Injection (Merck Sharp &amp; Dohme (Australia) Pty Limited) <sup>43)</sup></p>	
	効能・効果	<p>女性 <u>卵胞の成熟又は排卵がないことによる不妊症</u></p> <p>男性 1. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 2. 不十分な性腺刺激ホルモン性下垂体機能に関連する思春期遅発症 3. 解剖学的閉塞によるものでない停留精巣 4. 精子形成不全の選択された症例における不妊症</p>	
	用法・用量	<p>用量 女性 <u>通常、FSH を含む製剤による治療を完了するには 5,000～10,000 IU。</u> 黄体機能不全を防ぐために、7 日後に（又は個々の患者のニーズに応じて）5,000 IU の反復注射を行うことができる。</p> <p>男性 1. 500-1000 IU 週に 2～3 回 2. 少なくとも 6 か月間週 2 回 1,500 IU 3. 6 歳未満：週 2 回、6 週間 500IU 6 歳以上：1000 IU を週 2 回、6 週間 必要に応じて、この治療を繰り返すこと</p>	

			<p>ができる</p> <p>4. 通常、FSH を含む製剤と組み合わせて週に 3,000 IU</p> <p>用法</p> <p>凍結乾燥物質に溶媒を加えた後、再構成された PREGNYL 溶液を筋肉内投与しなければならない。この溶液は、再構成後すぐに使用しなければならない。</p>
		備考	
<p>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。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input 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> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>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)</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	<p>ASRM① : Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion<sup>4)</sup></p> <p>無排卵女性の排卵誘発のための外因性ゴナドトロピンの使用 : 委員会の見解</p> <p>ASRM② : Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline<sup>44)</sup></p> <p>原因不明の不妊症のカップルのためのエビデンスに基づく治療 : ガイドライン</p> <p>参考 ASRM③ (対象 : ART)</p> <p>Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline<sup>46)</sup></p> <p>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</p>
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>		<p>ASRM①</p> <p>外因性ゴナドトロピン (Gn) は、無排卵女性の不妊において、又は複雑ではない方法で排卵誘発ができなかった場合に、排卵誘発に使用できる。Gn 投与は、排卵のある女性に複数の卵胞の発育を誘発する目的での卵巣刺激のためにも使用できる。この治療法は単一卵胞の発育をゴールとする排卵誘発と区別される。</p> <p>この文書の目的は、排卵誘発のための Gn の使用を検討することであり、適応症、患者の検査、</p>

		<p>用法、モニタリング、及び治療の合併症を含む。ARTの一部としての卵巣刺激を目的とした Gn の使用は、その目標とプロトコルが排卵誘発のものとは明らかに異なるため、この文書では検討されていない。</p> <p>排卵誘発  <u>卵母細胞の成熟と排卵の最終段階は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の注射によって誘発することができる。</u> トリガー注射は 5,000～10,000IU の尿由来 hCG<sup>GL-1,7</sup> 又は 250 mg のリコンビナント hCG、(尿由来 hCG 約 6,000～7,000 IU に相当) で行うことができる。トリガーの 36～48 時間後に、排卵が期待されるので、性交又は IUI は排卵前にタイミングを合わせて実施すべきである。</p> <p>排卵誘発サイクルは、複数卵胞の強い卵巣反応を起こす場合があり、多胎及び OHSS のリスクを減らすために、サイクルキャンセル又は IVF へ変更を考慮すべきである<sup>GL-1,8,22,29-31</sup>。ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アゴニストも、内因性 FSH 及び LH の急激な放出を刺激することにより、排卵を誘発するために使用できる<sup>GL-32</sup>。OHSS のリスクが高いと思われる PCOS 患者は、GnRH アゴニストトリガーを受けることができる。GnRH トリガーは、低ゴナドトロピン性機能低下症の患者では、これらの患者はしばしば、このアプローチを使用して排卵誘発するには、内因性 LH の十分な貯蔵を欠いているため、使用すべきではない。</p> <p><b>ASRM②</b>  不妊症を経験しているカップルのうち、最大 30% が、標準的な検査の結果、原因不明の不妊症と診断されている<sup>GL-1</sup>。この検査には通常、少なくとも 1 つの開いている卵管の確認、女性のパートナーの排卵の確認、及び男性のパートナーに適切な数の運動性精子があるかの精液分析が含まれる。原因不明の不妊症では治療可能な</p>
--	--	---

		<p>原因が特定されていないため、必然的に治療は経験的なものである。一般的に使用される治療法には、経口薬又はゴナドトロピン（Gn）注射による卵巣刺激（OS）と IUI の併用が含まれる。OS は、複数の成熟卵胞の発生を誘発することを目的とした薬物治療を指し、以前は「過剰排卵」、「卵巣過剰刺激」、及び「調節卵巣過剰刺激」として説明されていたものの適切な用語である<sup>GL-2</sup>。OS は、無排卵女性の排卵を誘発するための薬物治療を指す排卵誘発とは区別されるべきである。OS-IUI は、排卵時に IUI を介して子宮内の運動性精子の数を増やししながら、受精に利用できる卵母細胞の数を増やすことによって、サイクルの出生率を改善すると考えられている。原因不明の不妊症に対する他の治療法には、刺激されていない（つまり、自然な）サイクルでの IUI 及びタイミングを合わせた性交を伴う OS が含まれる。</p> <p>原因不明の不妊症の治療パラダイムには、通常、最初は経口薬、次に Gn での OS-IUI が含まれ、続いて OS-IUI で妊娠に失敗した人に体外受精（IVF）が行われる。IVF の成功率は過去 20 年間で劇的に増加した。一方、非 ART 治療では、サイクルあたりの出生率が比較的 low、変化はない<sup>GL-3-5</sup>。原因不明の不妊症のカップルに対する最新のエビデンスに基づくアプローチを開発するには、個々の治療の有効性だけでなく、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）や多胎妊娠などのリスクについても完全に理解する必要がある。さらに、治療法の決定は、原因不明の不妊症のカップルで観察された補助なしでの有意な妊娠率<sup>GL-6,7</sup> 及び望ましい家族規模を考慮して行う必要がある。このガイドラインは、文献の系統的レビューに基づいており、原因不明の不妊症の治療の有効性とリスクについて開業医に知らせることを目的としている。</p> <p>IUI のタイミング</p> <p>OS の有無にかかわらず IUI は、原因不明の不妊</p>
--	--	--

		<p>症の治療の標準的な要素である。ただし、タイミングを合わせた注入の最も効果的な方法及びサイクルごとに実施する最適な注入回数については議論されている。<u>単回の IUI は、自発的な LH サージの後、又は外因性 hCG で排卵が開始された後に実施できる。</u></p> <p>参考 ASRM③ (対象: ART)</p> <p>OHSS のリスクを低下させるためには、採卵前に卵母細胞の成熟を誘発で GnRH アゴニストの使用を推奨する良好なエビデンスがある。(グレード A)</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>ASRM①</p> <p>排卵誘発</p> <p>卵母細胞の成熟と排卵の最終段階は、hCG の注射によって誘発することができる。<u>トリガー注射は 5,000~10,000IU の尿由来 hCG<sup>GL-1,7</sup> 又は 250 mg のリコンビナント hCG、(尿由来 hCG 約 6,000~7,000 IU に相当) で行うことができる。トリガーの 36~48 時間後に、排卵が期待されるので、性交又は IUI は排卵前にタイミングを合わせて実施すべきである。</u></p> <p>排卵誘発の合併症</p> <p>多胎妊娠は、排卵誘発の最も多い合併症である。Gn は、厳格なキャンセル基準が設定されていない場合、36% もの多胎妊娠のリスクがある<sup>GL-37</sup>。排卵誘発の目標は、単一の成熟卵母細胞の排卵であり、これは Gn では達成が難しい場合がある<sup>GL-38</sup>。サイクルキャンセルの基準は厳しくする必要があり、<u>多卵胞の排卵と多胎妊娠のリスクを最小限に抑えるために、16 mm 以上の卵胞が 2 つ以上発生した場合は、通常、サイクルのキャンセルを検討する必要がある。中程度の大きさの卵胞も多胎妊娠のリスクに寄与するため、10 mm 以上の卵胞が 3 つ以上発生した場合は、サイクルのキャンセルを検討する必要がある<sup>GL-39</sup>。</u></p> <p>Gn を使用する前に、患者は多胎妊娠のリスクについてカウンセリングを受ける必要がある。多</p>

		<p>胎妊娠のリスクが高い場合は、Gn サイクルをキャンセルし、患者に禁欲又はバリア避妊薬についてカウンセリングを行う必要がある。</p> <p><u>OHSS は、無排卵女性の排卵誘発後に発生する可能性があり、厳密なキャンセル基準に関係なく、そのリスクをなくすことはできない。OHSS が懸念される場合、又は患者が多胎妊娠の高いリスクが許容できない場合は、サイクルをキャンセルするべきである。</u></p> <p>概要</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>16 mm 以上の卵胞が 2 つ以上発生した場合、又は中程度の大きさの卵胞が 3 つ以上発生した場合は、サイクルのキャンセルを検討する必要がある。</u></li> </ul> <p>ASRM②</p> <p>IUI のタイミング</p> <p><u>hCG 投与に対する IUI のタイミングを検討した 2 つの RCT がある。一つの RCT は Gn 刺激を行った不妊カップルで、IUI を hCG 後 34-36 時間に実施した 106 サイクルと IUI を hCG 投与と同時に実施した 98 サイクルを比較した<sup>GL-73</sup>。この試験では IUI のタイミングにおいて臨床的妊娠率に差はなかった(IUI と hCG 同時 12.2% vs. hCG 34-36 時間後に IUI 9.4%, P=.523, OR 1.35, 95% CI .53-3.42)。</u></p> <p><u>もう一つの RCT は軽度の男性側因子又は原因不明の不妊患者の 204 カップルで卵巣刺激にクロミフェンを用いたサイクルで、IUI を hCG の 24 時間又は 36 時間後に実施した<sup>GL-77</sup>。サイクル当たりの出生率は 36 時間後 IUI 群(13.4% [31/231])の方が 24 時間後 IUI 群(7.8% [18/230])より高かったが、この差は統計的に有意ではなかった(P=.07)。</u></p> <p>概要</p> <p><u>卵巣刺激と IUI 併用において hCG と IUI のタイミングは 0~36 時間の間で妊娠率に影響に与え</u></p>
--	--	--

		<p><u>ないという一定のエビデンスがある。</u></p> <p><u>推奨</u>  <u>卵巣刺激と IUI 併用において単回の IUI を hCG に対して 0~36 時間を実施することが推奨される。(エビデンスレベル : B; 推奨レベル : 中程度)</u></p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>ASRM①</p> <p>1. Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. <i>Drugs</i> 2004;64:297–322.<sup>6)</sup></p> <p>7. Burgues S, Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic H. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. <i>Hum Reprod</i> 2001;16:2525–32.<sup>7)</sup></p> <p>39. Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. <i>Fertil Steril</i> 2009;91:1–17.<sup>8)</sup></p> <p>ASRM②</p> <p>73. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2013;170:444–8.<sup>9)</sup></p> <p>77. Rahman SM, Karmakar D, Malhotra N, Kumar S. Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. <i>Arch Gynecol Obstet</i> 2011;284:1023–7.<sup>10)</sup></p>
	備考	<p>参考である ART/IVF に関する記載については、ガイドラインの推奨部分のみを記載した。</p>
英国	ガイドライ	<p>参考 NICE : Fertility problems: assessment and</p>

		<p>ン名</p>	<p>treatment<sup>5)</sup>          妊孕性の問題:評価と治療          参考 ESHRE : Ovarian stimulation for IVF/ICS<sup>47)</sup>          IVF/ICSI のための卵巣刺激</p>
		<p>効能・効果          (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>参考 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></p> <p>参考 ESHRE ガイドライン          15. 最終卵母細胞成熟のトリガー</p> <p>主要な疑問 : IVF/ICSI 集団全体において、有効性及び安全性の観点から、最終卵母細胞成熟のトリガーにどのような薬剤が好ましいか?</p> <p>15.1 <u>尿由来 (uHCG) 対 リコンビナント HCG (rHCG)</u></p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>rHCG 及び uHCG の使用は、卵巣刺激法で最終卵母細胞成熟をトリガーするために等しく推奨される。</u>          推奨度 : 強、エビデンス : 低 (以下同順)</li> </ul> <p>15.2 <u>rLH 対 uHCG</u></p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 最終卵母細胞成熟をトリガーするために rLH を投与することは推奨されない。          強、非常に低い</li> </ul> <p>15.3 <u>GnRH アゴニストトリガー対 HCG トリガー</u></p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 一般的な IVF/ICSI 集団では、最終卵母細胞成熟のために、新鮮移植での通常の黄体期補充を伴う GnRH アゴニストの使用は、推奨されない。          強、低</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>正常反応と予測される者では、最終卵母細胞成熟のために、新鮮移植での LH 活性を有する黄体補充を伴う GnRH アゴニストの使用は、おそらく推奨されない。 状況による、非常に低い</li> </ul> <p>17. GnRH アゴニストのトリガー</p> <p>主な疑問：トリガーする方法として GnRH アゴニスト投与は、全般的な有効性に加えて、OHSS の予防に寄与するか</p> <p>17.1 高反応（と予測される）者における GnRH アゴニストトリガー対 HCG トリガー推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OHSS のリスクのある女性における最終卵母細胞成熟に GnRH アゴニストのトリガーは推奨される。 強、非常に低い</li> </ul>
	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	
独国	ガイドライン名	英国の項で記載した ESHRE ガイドライン参照
	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	英国の項で記載した ESHRE ガイドライン参照

# IV-124

		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 （または効能・効果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の概略について、以下に示す。

# IV-124

## 1) 海外

### i) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

調査日：2021年4月16日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin/therapeutic use"[Mesh]) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("oligoovulation"[All Fields]) OR ("anovulation"[All Fields]) OR "Anovulation/drug therapy"[MeSH]) AND ("Female"[Mesh]) AND ("Humans "[Mesh])

結果：75

Randomized Controlled Trial：13

一般不妊の無排卵又は希発排卵患者に対して排卵誘発に hCG を用いている文献を検索し、75 件のうち RCT 文献は 13 件が該当したが、そのうち尿由来の hCG を排卵誘発の trigger として使用し臨床的な評価を行っている 6 件を選定した。

### ii) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

無排卵又は希発排卵に関して下記 2) i) の医中誌 web により検索された海外試験の文献 1 件を示した。

### iii) IUI [PubMed]

調査日：2021年2月2日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021年）

検索式：(("Chorionic Gonadotropin"[Mesh]) AND ("Insemination, Artificial"[Mesh])) AND ("trigger"[All Fields]) OR "triggers"[All Fields] OR "triggerable"[All Fields] OR "triggered"[All Fields] OR "triggering"[All Fields] OR "triggerings"[All Fields])

結果：23

Randomized Controlled Trial：8

一般不妊の IUI 前の排卵誘発において、trigger として hCG を用いている RCT 論文を検索した結果 8 件が該当したが、そのうち尿由来の hCG により妊娠率等の臨床的な評価を行っている 6 件を選定した。

### iv) IUI [ガイドライン引用]

IUI に関して、上記検索の他に American Society for Reproductive Medicine (ASRM) のガイドライン、Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline<sup>44)</sup> で引用されている文献のうち、IUI 前の排卵誘発において尿由来 hCG を trigger として用いている RCT 文献 5 件を示した（重複を除く）。

## 2) 日本

### i) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

調査日：2021年4月16日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) or (ヒト絨毛性ゴナドトロピン/AL) or(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン/AL)

結果：5,758

# IV-124

ランダム化試験又は準ランダム化試験の文献：15件

hCGに関する文献を検索し、5,758件のうちRCT文献は15件該当したが、国内における一般不妊で無排卵又は希発排卵患者に対して排卵誘発のtriggerとしてhCGを用いている文献2件を選定した。

## ii) IUI [医中誌 web]

調査日：2021年2月2日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (人工授精/TH) and (トリガー/AL)

結果：0

人工授精においてhCGのtriggerに関する文献を検索した結果、該当する文献はなくRCT文献は見い出せなかった。

<海外における臨床試験等>

## i) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

①

文献番号

24)

表題名

Recombinant human luteinizing hormone to trigger ovulation: randomized, controlled, dose-finding pilot study in ovulation induction.

著者名

Pierson RA, Olatunbosun OA, Chizen DR, Saunders H, Loumaye E, De Moustier B.

文献名

J Reprod Med. 2014 Jul-Aug;59(7-8):355-66.

試験デザイン

第2相、無作為化、非盲検、比較、単施設、用量設定、パイロット試験

目的

リコンビナントヒト卵胞刺激ホルモン（r-hFSH）（初期用量150 IU/day）で排卵誘発を行う女性におけるリコンビナントヒト黄体化ホルモン（r-hLH）の有効性を尿由来ヒト絨毛性子ゴナドトロピン（u-hCG）と比較し、この適応における最小有効用量を評価する。

対象

WHO グループ II 無排卵不妊症の20～40歳で体内受精が適格な女性

# IV-124

## 症例数

r-hLH 825 IU : 5 例、r-hLH 2,750 IU : 13 例、r-hLH 5,500 IU : 12 例、  
r-hLH 11,000 IU : 13 例、r-hLH 22,000 IU : 12 例、u-hCG 5,000 IU : 12 例

## 方法

経口避妊薬 (Orto-Cyclen 35, Ortho-Mcneil Pharmaceutical, Inc., Raritan, New Jersey) で前治療を行った。妊娠陰性検査に続き、r-hFSH (follitropin alfa, GONAL-f, Merc Serono S.A. Geneva, Switzerland) を皮下投与した。月経周期 3~5 日目に連日の r-hFSH 治療を開始し、28 日目まで続けた。r-hFSH の開始用量は 150 IU (試験時点での施設の標準法に従い) が用いられた。r-hFSH の投与量は卵巣の反応により変更可能とした (75 IU/day までの減量、225 IU/day までの増量)。

卵巣の反応は、経腔超音波 (TVUS) 及び血清 E<sub>2</sub> 値により密にモニターした。平均径 18 mm 以上の卵胞が 1 個以上観察され 15 mm 以上の卵胞が 5 個以下の場合、血清 E<sub>2</sub> 値が 9,000 pmol/L 未満の時、卵胞の発育が十分とみなした。

患者を無作為に、r-hLH (Luveris, Nerc Serono S.A., Geneva, Switzerland) 825 IU (37.5 µg)、2,750 IU (125 µg)、5,500 IU (250 µg)、11,000 IU (500 µg)、22,000 IU (1 mg) 又は u-hCG (5,000 IU) に割付けた。r-hLH / u-hCG を投与する際には、患者と担当医師は治療の割付がわかった。患者は医療専門家により試験薬の単回皮下注射を受けた。

r-hLH / u-hCG 投与後の 4 日間及び 6~9 日目に卵巣の TVUS モニターで卵胞破裂が見えることで排卵を確認した。r-hLH / u-hCG 投与の約 36、60 時間後 (又は r-hLH / u-hCG 投与 1 日後に行った TVUS で 1 個以上の卵胞破裂が観察されたら、それより早く) の 2 回 IUI を実施した。黄体期サポート (米国薬局方プロゲステロン [P4]、200 mg、1 日 2 回、院内製剤のワックス基剤の経腔ペッサリー) が r-hLH / u-hCG 投与の 2 日後から開始された。

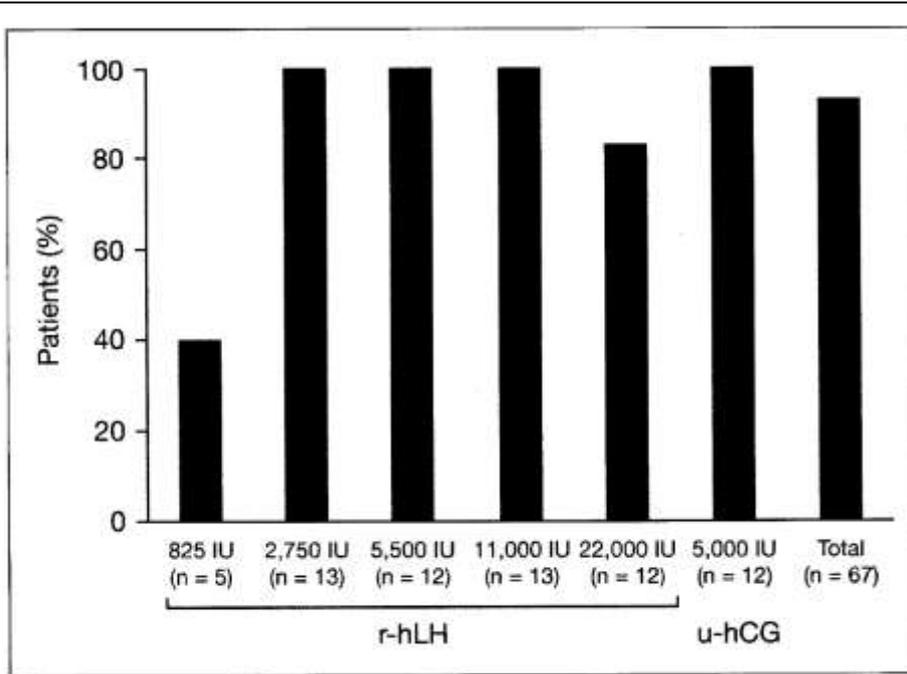
## 用法・用量

u-hCG : 5,000 IU (皮下投与)

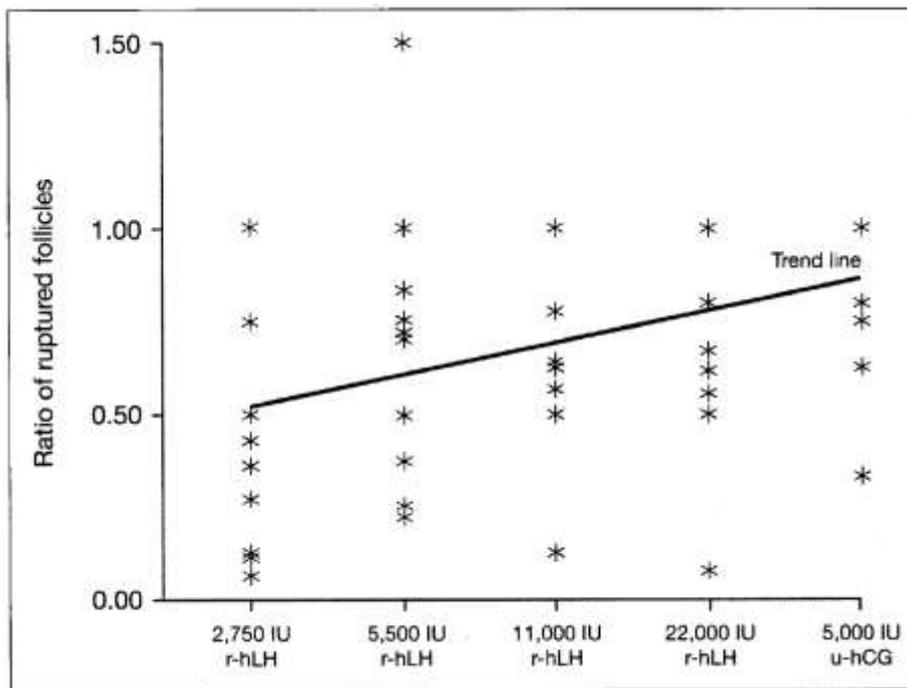
## 主要評価項目

r-hLH / u-hCG 投与後の 1~4 日の卵胞破裂で定義される排卵及び r-hLH / u-hCG 投与日の 15 mm 以上の卵胞当たりの卵胞破裂の割合

## 結果・結論



**Figure 2**  
Cumulative ovulation rate 4 days after r-hLH/u-hCG administration (intent-to-treat population).



**Figure 3**  
Ratio of ruptured follicles on day 4, following r-hLH or u-hCG administration, per follicle  $\geq 11$  mm prior to ovulation triggering (per-protocol population). Treatment distributions exclude the patient group receiving 825 IU r-hLH.

排卵は 62/67 (93 %) の患者に確認された。r-hLH 825 IU 群の 3/5 例 (60 %) 及び r-hLH 22,000 IU 群の 2/12 例 (17 %) の患者で排卵が認められなかった。評価した治療群の間で排卵率に有意差は認められなかった ( $p = 0.105$ )。15 mm 以上の卵胞 (r-hLH / u-hCG 投与日) 当たりの卵胞破裂 (r-hLH / u-hCG 投与後 4 日目) の平均率は、1.1 (中央値 1.0 ; 最小値 0.2、最大値 2.3) ; 全治療群の平均率の範囲は 1.0~1.2 ; 群間に有意差はなく ( $p = 0.675$ )、r-hLH 投与量との関係は認められなかった。r-hLH 11,000 IU 群の 1 例では 15 mm 以上の卵胞当たりの卵胞破裂は 2 を超えていた。r-hLH / u-hCG 投与後 (+30 日) に 2 例の OHSS の報告が

# IV-124

あった：r-hLH 2,750 IU 群に 1 例（軽度）、r-hLH 11,000 IU 群に 1 例（中等度）。  
WHO グループ II の無排卵不妊症の女性に r-hFSH（初期用量 150 IU/day）で排卵誘発を行う trigger としての r-hLH の最小有効用量は、2,750 IU であることが示唆された。

②

文献番号

25)

表題名

Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols.

著者名

Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R.

文献名

J Endocrinol Invest. 2012 Dec;35(11):996-1002.

試験デザイン

2 -アーム、無作為化、非盲検試験

目的

2 : 1 の比率のヒトリコンビナント FSH (r-hFSH) とヒトリコンビナント LH (r-hLH) の有効性を、LH 様活性を含む高度に精製された尿抽出のヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG-HP) と比較すること

対象

25~36 歳で低ゴナドトロピン性機能低下症 (HH) の女性

症例数

hMG-HP 群 : 18 例

r-hFSH + r-hLH 群 : 17 例

方法

FSH の 1 日量は、全ての患者が必要な閾値を超えることを確保するために、臨床経験に基づいて 150 IU に固定した。最大 16 日間ゴナドトロピン治療を行い、主席卵胞の平均径が 17mm 以上に達したとき最後の hMG-HP 又は r-hFSH / r-hLH の日に hCG [10,000 IU (IBSA)] を単回投与することで排卵を誘発した。プロトコルに従って、最初に 1 サイクル治療を行

# IV-124

った（シリーズ A）。同意があれば、最初のサイクル中に妊娠しなかった場合、ランダム化の同じ基準で、つまり前のサイクルと同じ治療を維持しながら更にオプションの 1 つ（シリーズ B）又は 2 つのシリーズ（シリーズ C）のサイクルで治療を行った。

## 用法・用量

hCG : 10,000 IU

## 主要評価項目

卵胞の発育として測定され次の 3 つのパラメータ（すべて満たされる必要がある）によって定義される排卵誘発

1) 平均径が 17mm 以上の卵胞が 1 個以上 ; 2) 排卵前の血清 E<sub>2</sub> 値が 400 pmol / L 以上 ; 3) 黄体期中期の血清 P4 値が 25 nmol / L 以上

## 結果・結論

シリーズ A を開始した 35 人の患者のうち、主要な有効性エンドポイント基準 ( $\geq 1$  卵胞  $\geq 17$  mm ; E<sub>2</sub>  $\geq 400$  pmol / L ; 黄体期中期 P4  $\geq 25$  nmol / L) を満たした割合は、hMG-HP 群で 76% (13 / 18 例)、r-hFSH / r-hLH 群で 72% (13 / 17 例) であった ( $p = 0.77$ )。サイクルの 2 番目のシリーズ (シリーズ B) では、14 例の患者が hMG-HP、7 例の患者が r-hFSH / r-hLH を受けた。r-hFSH / r-hLH 群の 71% と比較して、hMG-HP 群では 100% が主要評価項目を満たした ( $p = 0.188$ )。この違いは第 3 シリーズ (シリーズ C) で維持され、hMG-HP 群ではの全ての患者 (11/11 例) が、r-hFSH / r-hLH 群では 1 / 3 例 (33%) が主要エンドポイントに到達した ( $p = 0.046$ )。

③

## 文献番号

26)

## 表題名

Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG

## 著者名

The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group

## 文献名

Fertil Steril. 2001 Jun;75(6):1111-8.

## 試験デザイン

# IV-124

第 III 相、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、多施設共同試験

## 目的

リコンビナント hFSH (rhFSH) による卵胞刺激後の無排卵／希発排卵患者の排卵誘発について、250 mg のリコンビナント hCG (rhCG) と 5,000 IU の尿由来 hCG (uhCG) の両方とも皮下投与における安全性と有効性を比較する

## 対象

20～38 歳で WHO グループ II 無排卵の女性

## 症例数

rhCG 群：99 例

uhCG 群：99 例

## 方法

リコンビナント hFSH (Gonal-F, Serono) を使用して卵胞の成熟を誘発した。非生理学的な多卵胞発育の可能性を減らすように設計された、低用量のステップアップ (慣習的な低用量) rhFSH プロトコルを選択した。rhFSH 製剤は、自発的又はプロゲステロン／経口避妊薬によって誘発された月経出血の 3～5 日目に開始され、開始用量 75 IU で、1 日 1 回皮下投与した。排卵の誘発を必要とする反応が示されない限り、75 IU の用量を 14 日間維持した。卵巣の反応は、卵巣の超音波検査と血清エストラジオール値でモニターした。治療 14 日後に卵巣反応が不十分であった場合、rhFSH の投与量を 37.5 IU 増加した。必要に応じて 7 日間隔で同様の用量で増量した。

ヒト絨毛性ゴナドトロピン (rhCG 又は uhCG) は、rhFSH の最後の投与から 32 時間以内に以下の基準が満たされたときに投与した；1 個の卵胞が平均径 18 mm 以上；平均径 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下；平均径 11～15 mm の卵胞が 4 個以下；かつエストラジオール値が存在する卵胞の数に対して許容範囲内であるが、5,500 pmol / L (1,500 pg / mL) 以下。

各患者には 2 つの皮下注射を行った；rhCG (Ovidrel) 250 mg (バイアル) 及び uhCG プラセボ (アンプル)；又は uhCG (Profasi) 5,000 IU (アンプル) 及び rhCG プラセボ (バイアル) のいずれか。

## 用法・用量

hCG：5,000 IU (皮下投与)

## 主要評価項目

黄体期中期の血清プロゲステロン値が 30 nmol / L (9.4 ng / mL) 以上として定義される排卵。臨床妊娠が達成された場合、黄体期中期のプロゲステロン値に関係なく、サイクルは成功したと見なした。

## 結果・結論

2種類のhCG治療は、主要な有効性変数である排卵誘発に関して同等であった。全体として、プロトコルごとの母集団の177例の患者のうち162例(91.5%)が排卵した；rhCG群の95.3%とuhCG群の88.0%。片側CIの下限(-1.9%)は、試験で事前に定義された下限(-20%)を上回っており、2つの治療が統計的に同等であることが示された。

rhCGで治療された患者(26例の患者で34件のイベント)よりもuhCGで治療された患者(39例の患者で66件のイベント)で統計的に多くの有害事象が報告された( $P = .050$ ;ロジスティック回帰)。最も一般的な有害事象(68%)は注射部位反応であった；uhCG投与群で50件(34例)、rhCG投与群で18件(16例)が報告され、その差はrhCG投与群を支持して統計的に有意であった( $P = .0015$ ;ロジスティック回帰)。全体としてrhCG投与群に3例の患者がhCG投与後にOHSSの症状が報告された(3例とも臨床的に関連あり、中等度)。rhCG群とuhCG群のOHSSの症例数の差は統計的に有意ではなかった( $P = .246$ )。

④

## 文献番号

27)

## 表題名

Ovarian stimulation with low-dose pure follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome anovulatory patients: effect of long-term pretreatment with gonadotrophin-releasing hormone analogue.

## 著者名

Vegetti W, Testa G, Ragni G, Parazzini F, Crosignani PG.

## 文献名

Gynecol Obstet Invest. 1998;45(3):186-9.

## 試験デザイン

前向き、無作為化、パイロット試験

## 目的

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)患者の低用量精製卵巣刺激ホルモン(pFSH)の卵巣反応に対するGnRH-aによる3ヵ月の治療の効果を評価する。

## 対象

PCOSと診断された患者

## 症例数

# IV-124

A 群 : 10 例

B 群 : 10 例

## 方法

A 群 : pFSH (Metrodin HP; Serono) 75 IU の皮下又は筋肉内投与を自発的又はプロゲステゲン誘発サイクルの 3 日目から始め、卵胞が直径 14mm を超えるまで行った。刺激の 15 日目の超音波スキャンで直径 > 14 mm の卵胞がない場合、用量は 37.5 IU 増量し、その後、毎週 37.5IU を最大 4 週間までさらに増量した。卵胞の発育が起こった場合、平均卵胞直径が 18 mm に達したときに hCG 5,000 IU (Profasi HP 5000; Serono) を投与した (超音波スキャンで評価)。その後、自然の性交を指示した。平均直径 > 15 mm の卵胞が 5 つ以上見られ、血清 17 $\beta$ -エストラジオールが > 1,500 pg / mL であった場合、hCG は見合わせた。

B 群 : ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ (GnRH-a) を 3 回投与した。最初の投与は自発的又は誘導サイクルの黄体期中期と想定される期間に投与し、2 回目は 28 日後、3 回目はさらに 28 日後に投与した。最後の投与は、A 群と同じ pFSH の投与の最初の投与と組み合わせ合わせて投与した。すべての GnRH-a 注射は論文著者の一人によって行われ、抑制は pFSH を開始した日に超音波子宮内膜の厚さ測定 < 3 mm によって確認した。

## 用法・用量

hCG 5,000 IU

## 主要評価項目

排卵周期の割合、単卵胞周期の割合及び hCG の日の血漿 E<sub>2</sub> 値

## 結果・結論

**Table 1.** Demographic characteristics of patients and cycles

	Group A		Group B		p values
	patients	median	patients	median	
Age, years	10	29 (26–30)	10	31 (29–32)	n.s.
BMI, kg/m <sup>2</sup>	10	23 (21–25)	10	21 (20–23)	n.s.
Basal LH, mIU/ml	10	7.6 (5.8–16.4)	10	9.6 (4.5–14.4)	n.s.
<i>Days of stimulation</i>					
All cycles	10	19.5 (13.2–24.5)	10	22 (18.2–25.2)	n.s.
All cycles except excessive response	9	19 (13–25)	5	22 (16–22)	n.s.
<i>Ampoules of pFSH</i>					
All cycles	10	22.8 (13.2–31.8)	10	25.8 (19.2–26.9)	n.s.
All cycles except excessive response	9	21 (13–32.5)	5	26 (17–26.5)	n.s.
<i>E<sub>2</sub>, pg/ml</i>					
All cycles	10	529 (320–820)	10	139.5 (96–223.8)	n.s.
Ovulatory cycles	9	529 (320–820)	2	152 (113–325)	n.s.
Cycles stopped due to excessive response	1	>3,000	5	1007.5 (1,235–2,013.5)	n.s.

Figures in parentheses are the interquartile range. p values were calculated with the Mann-Whitney test. n.s. = Not significant.

**Table 2.** Cycle outcome

	Group A	Group B	p values
Ovulatory cycles	9	2	<0.05
Pregnancies	5	0	<0.05
Cycles stopped due to multifollicular growth	1	5	n.s.

p values were calculated with the Fisher exact test. n.s. = Not significant.

hCG の日又は治療中止日の明らかに異なる 2 群間の血漿 E<sub>2</sub> 値は、統計的な有意に至らなかった。合計 9 回の排卵周期（血清 P レベル > 8 ng / mL）が A 群で記録され、B 群で 2 回記録された（p < 0.05）。5 例の妊娠（4 例の単胎と 1 例の双胎）が A 群で達成され、B 群では達成できなかった（p < 0.05）。

GnRH-a の 3 ヶ月投与による前処理は、低用量 pFSH による PCOS 患者の排卵誘発における排卵率と妊娠率を改善しなかった。

⑤

文献番号

21)

表題名

Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles.

著者名

Zreik TG, García-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A.

文献名

Fertil Steril. 1999 Jun;71(6):1070-4.

試験デザイン

前向き、無作為化、クロスオーバー試験

目的

クエン酸クロミフェン（CC）を投与されている患者において、尿中 LH モニタリング及び

# IV-124

経膈超音波測定／hCG の排卵のタイミングによる IUI のタイミングの 2 つの方法を比較する

## 対象

原因不明の不妊症、軽度の子宮内膜症、無排卵症及び軽度の男性因子不妊症のカップル

## 症例数

54 組のカップル

## 方法

月経周期の 3～7 日目に CC を投与した。CC の投与量は患者の診断に基づき、原因不明の不妊症の患者は 1 日当たり 100mg、男性因子不妊症の患者は 1 日当たり 50mg とした。無排卵患者は最初に 1 日当たり 50mg の CC としたが、排卵が観察されなかった場合は 1 サイクル当たり 50mg ずつ増加した。交互のサイクルでは同じ用量の CC を投与した。

患者を登録時に 2 つの群のいずれかにランダム化した。最初にプロトコル A にランダム化された患者は、2 回目の治療サイクルでプロトコル B に切り替えられ、その逆も同様とした。このクロスオーバーは各被験者に対して最大 4 サイクル継続した。

グループ 1 はプロトコル A で始開始し、グループ 2 はプロトコル B で開始した。

プロトコル A では IUI の時期を調整するのに尿中 LH モニタリングを用いた。尿中 LH 測定には市販のキット (ovuQuick, Quidel, San Diego, CA) を使用してサイクルの 10 日目から開始し、朝一番尿を排尿して毎日測定した。尿中 LH が検出されたとき、翌日から 2 日間毎日 IUI を行った。IUI の初日の卵胞の大きさを評価するためには超音波検査を行った。

プロトコル B では、サイクルの 10 日目から開始する卵胞形成の超音波モニタリングを、18 mm 以上の主席卵胞が認められるまで実施し、そうなった時点で hCG (10,000 IU) を筋肉内投与し、翌日から 2 日間毎日 IUI を行った。妊娠に至らなかった場合、カップルは次のサイクルの代替プロトコルにクロスオーバーした。

## 用法・用量

hCG : 10,000 IU、筋肉内投与

## 主要評価項目

サイクル当たりの妊娠率

## 結果・結論

TABLE 2

Pregnancy outcome in the three diagnostic groups according to treatment protocols.

Pregnancy outcome	No. (%) of cycles that resulted in the indicated outcome								
	Male factor			Anovulation			Unexplained		
	LH	hCG	Total	LH	hCG	Total	LH	hCG	Total
Pregnant	0 (0)	1 (12.5)	1 (5.56)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	2 (4.8)	5 (5.81)
Not pregnant	9 (100)	8 (87.5)	17 (94.44)	18 (100)	19 (100)	37 (100)	41 (92.7)	40 (95.2)	81 (94.19)
Total	9	9	18	18	19	37	44	42	86

Note: There were no statistically significant differences with the use of Fisher's exact test.

54組のカップルが試験を開始し、6組のカップルが妊娠に至った。LH タイミング群及びhCG タイミング群の両方を合わせて考慮した場合のサイクルあたりの妊娠率は、原因不明の不妊症、男性因子不妊症及び無排卵性不妊症のグループではそれぞれ5.8%、5.6%及び0であった。LH タイミング群のIUIの妊娠率は4.23% (3/71)であり、hCG タイミング群の妊娠率は4.29% (3/70)であり、差は統計的に有意ではなかった。

主席卵胞の平均の大きさを、hCG タイミング群ではhCG投与の日又はLH タイミング群ではIUIの最初の日に記載した結果、その平均値(±SD)に統計的な有意差はなかった(21.1±3.2 mm 対 22.5±4.6 mm)。

卵胞形成の超音波モニタリング及び排卵のhCG誘発に比較的費用と時間のかかる方法を使用したIUIの時期の調整は、排卵の尿中LHモニタリングよりも妊娠率の上昇をもたらさないようであった。

⑥

文献番号

28)

表題名

Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens.

著者名

van Santbrink EJ, Fauser BC.

文献名

J Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3597-602.

試験デザイン

前向き、無作為化、単施設、比較試験

# IV-124

## 目的

ゴナドトロピン排卵誘発における Low dose step-up 法と Step-down 法を比較し、治療期間、卵巣刺激（血清 FSH レベル）及び反応 [血清エストラジオール (E<sub>2</sub>) 値及び卵胞の数とサイズ] の潜在的な違いを評価する

## 対象

20～40 歳、不妊症（1 年以上妊娠を望む）、周期異常 [希発月経（月経出血の間隔 35 日超）又は無月経（少なくとも 6 ヶ月間排卵なし）]

## 症例数

Low dose step-up 群：19 例

Step-down 群：18 例

## 方法

ゴナドトロピン治療は、自発的又はプロゲスターゲン誘発の消退出血が始まってから 3～5 日後に開始した。1 つのバッチ (no. 74029003) の精製尿由来 FSH (Follegon、Organon、Oss、The Netherlands) を毎日筋肉内注射した。経膈超音波検査 (TVS) による卵巣反応のモニタリングを hCG (Pregnyl、Organon) を投与するまで 2 日又は 3 日ごとに実施した。TVS 検査で 18mm 以上の卵胞が少なくとも 1 つ観察された日に、hCG の 10,000IU を単回筋肉内投与した。16 mm 以上の卵胞が 3 つ以上存在する場合、刺激はキャンセルし、バリアによる避妊法を使用するようアドバイスした。十分な卵巣反応を TVS による 10 mm 以上の卵胞が確認されることとして定義し、これは通常の間隔における主卵胞の出現と一致する。

### Low dose step-up 法

FSH の開始用量は 1 日あたり 1 アンプル (75 IU) とした。14 日後に 10mm 以上の卵胞がない場合、最初の増量は 1 日あたりアンプル半量とした。卵巣反応が欠如している場合、用量は 7 日ごとに 1 日あたりアンプル半量ずつ増量した。十分な卵巣反応が観察された場合、hCG を投与するまで用量を一定に保った。黄体サポートは行わなかった。

### Step-down 法

FSH の開始用量は、1 日あたり 2 アンプル (150 IU) とした。10mm 以上の卵胞が少なくとも 1 つ確認できる場合、最初の減量は 1 日あたりアンプル半量とした。5 日後も卵巣反応が見られない場合は、初回投与量から 1 日あたりアンプル半量を増量した。卵胞の発育がその後の 10 日間 (1 日あたりアンプル半量の 2 つの増量ステップ) にわたって見られないままであった場合、それ以上の投薬は見合わせ、サイクルをキャンセルした。卵胞の発育が続く場合は、3 日ごとに 1 日あたりアンプル半量ずつさらに用量を減らし、最小用量の 1 日あたり 1 アンプルとした。この用量は hCG を投与可能となる日まで維持した。黄体サポートは行わなかった。

## 用法・用量

HCG ; 10,000 IU (筋肉内投与)

### 主要評価項目

治療期間、卵巣刺激 (血清 FSH 値) 及び反応 [血清エストラジオール (E<sub>2</sub>) 値及び卵胞の数とサイズ]

### 結果・結論

**TABLE 2.** Clinical outcome of 35 normogonadotropic clomiphene-resistant oligo- or amenorrheic infertile women treated with urinary FSH for ovulation induction

	Low dose step-up	Step-down	P
Median duration of treatment (days)	18 (7-41)	9 (4-16)	0.003
Median no. of ampoules used per cycle	20 (7-69)	14 (7-33)	NS
Daily FSH change (IU/L) from the day of ovarian response until hCG, (%/day)	+0.6 (+2)	-1.3 (-5)	<0.001
Patients with decreasing late follicular phase FSH levels, no. (%)	6 (39)	17 (100)	<0.001
Monofollicle growth, <sup>a</sup> no. (%)	10 (56)	15 (88)	0.04
Patients with E <sub>2</sub> within normal preovulatory range (500-1500 pmol/L), no. (%)	6 (33)	12 (71)	0.03
Cycles cancelled (no.)	2	1	
Overall ovulation rate (%)	84	89	
Ongoing pregnancies (no.)	2	5	
Multiple pregnancies (no.)	0	0	
Abortion (no.)	1	0	
Tubal pregnancy (no.)	1	0	
Ovarian hyperstimulation (no.)	0	0	

Patients were randomized for low dose step-up (n = 18) or step-down (n = 17) dose regimens.

<sup>a</sup> Defined as 1 follicle 16 mm or larger on the day of hCG administration.

Low dose step-up 群の治療期間の中央値は 18 (範囲、7~41) 日であったのに対し、Step-down 群では 9 (範囲、4~16) 日であり (P = 0.003)、投与されたアンプルの総数は、それぞれ 20 (範囲、7~69) 及び 14 (範囲、7~33) であった (P = NS)。超音波検査による卵巣反応の初日から hCG の投与までの血清 FSH レベルは、Low dose step-up プロトコルを受けた患者では一定 (中央値増加、2% /日) であったが、Step-down サイクルでは減少 (中央値、5% /日) を示した (P < 0.001)。hCG 投与日に 16mm 以上の卵胞が 1 つのみ存在と定義される単卵胞発育は、Low dose step-up サイクルの 56% 及び Step-down サイクルの 88% で観察された (P = 0.04)。正常範囲の排卵周囲 E<sub>2</sub> 血清値 (500~1500 pmol / L) の患者の割合は、Low dose step-up 群で 33 % であったのに対し、Step-down 群では 71% であった (P = 0.03)。

ii) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

①

文献番号

29)

表題名

N-acetylcysteine as an adjuvant to clomiphene citrate for successful induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome.

著者名

Saghar Salehpour, Azadeh Akbari Sene, Nasrin Saharkhiz, Mohammad Reza Sohrabi and Fatemeh

# IV-124

Moghimian

## 文献名

J Obstet Gynaecol Res. 2012 Sep;38(9):1182-6.

## 試験デザイン

無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験

## 目的

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）患者の排卵誘発に対するクエン酸クロミフェン（CC）の補助剤としての経口 N-アセチルシステイン（NAC）投与の効果を評価する

## 対象

20～35 歳の PCO の女性

## 症例数

CC+NAC 群：90 例

CC+Placebo 群：90 例

## 方法

患者を無作為に 2 つの群に分けた。最初の群には、患者は月経周期の 3 日目から 7 日目まで 100 mg の CC と 1,200 mg の NAC を投与した。2 番目の群では、1 日 100 mg の CC に加えて患者は 3 日目から 7 日目までプラセボ（経口補水液[ORS]粉末）が投与された。

月経周期の 12 日目に経膈超音波検査によってモニターし、平均卵胞径と子宮内膜の厚さを評価した。大きさが 18～20 mm の卵胞が少なくとも 1 つ存在する場合、10,000U hCG を筋肉内注射し、hCG 注射の 36 時間後に性交するよう指導した。

## 用法・用量

hCG：10,000 U（筋肉内投与）

## 主要評価項目

明記なし。例数設計は排卵率。

## 結果・結論

# IV-124

**Table 1** Baseline variables and induction of ovulation outcomes in the case and control groups

Variable	CC+NAC (n = 82)	CC+Placebo (n = 85)	P-value
Age (years)	27.22 ± 3.32	27.41 ± 3.41	NS
Duration of infertility (years)	4.39 ± 1.96	4.45 ± 1.94	NS
BMI	26.78 ± 2.24	26.67 ± 2.01	NS
LH/FSH ratio	1.45 ± 0.63	1.40 ± 0.61	NS
Follicles (>18 mm)	1.5 ± 0.89	1 ± 0.77	0.001
Endometrial thickness (mm)	6.6 ± 1.69	5.4 ± 1.61	0.001
Ovulation rate	45.12%	28%	0.02
Pregnancy rate	20.73%	9.4%	0.04

BMI, body mass index; CC, clomiphene citrate; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; NAC, N-acetylcysteine; NS, not significant.

サイズが 18 mm を超える卵胞の数と hCG 投与日の平均子宮内膜の厚さは、CC + プラセボを投与された患者と比較して、CC + NAC を投与された患者で有意に高かった (P = 0.001)。また、排卵率と妊娠率は CC + NAC 群で有意に高かった (それぞれ P = 0.02 と 0.04)。

### iii) IUI [PubMed]

①

文献番号

11)

表題名

Intrauterine insemination: simultaneous with or 36 h after HCG? A randomized clinical trial

著者名

Rijsdijk OE, Cantineau AE, Bourdrez P, Gijsen TP, Gondrie ET, Sprengers O, Vrouenraets FP, Donners JJ, Evers JL, Smits LJ, den Hartog JE.

文献名

Reprod Biomed Online. 2019 Aug;39(2):262-268.

試験デザイン

多施設、無作為化、非盲検、比較試験

目的

同時 IUI (HCG の時点) と通常 IUI (HCG の 32~36 時間後) を比較する

対象

# IV-124

女性は 42 歳未満で卵管病変がなく、原因不明の不妊症で Hunault の予後モデルによる翌年の推定自然妊娠確率が 30%未満と推定されるカップル、少なくとも 6 ヶ月の待機療法で妊娠せず 30%を超える推定自然妊娠確率を持つカップル及び低刺激法 (MOS) による IUI の対象となる軽度から中等度の男性因子不妊症のカップル

## 症例数

同時 IUI 群 : 166 カップル

通常 IUI 群 : 208 カップル

## 方法

MOS は FSH (Fostimon<sup>®</sup>、Gonal-F<sup>®</sup>、Menopur<sup>®</sup>又は Puregon<sup>®</sup>) の皮下投与によってサイクル 3~5 日目から開始し、ローカルプロトコルに従い、妥当な場合は以前の MOS サイクルの結果に基づいて適応した。14 mm 以上の卵胞の最大許容数は 3 とした。14 mm より大きな卵胞が 3 つを超える場合はサイクルをキャンセルした。連続したサイクルで最大 4 回までカップルをランダム化した。

同時 IUI 群にランダム化されたカップルは、最大卵胞が 16~18 mm に達した翌日に HCG の皮下投与 (5000 IU Pregnyl<sup>®</sup>又は 6500 IU Ovitrelle<sup>®</sup>) と同時に IUI を受けた。通常 IUI 群にランダム化されたカップルは、最大の卵胞が直径 16~18 mm に達したときに HCG を皮下投与し (5000 IU Pregnyl<sup>®</sup>又は 6500 IU Ovitrelle<sup>®</sup>) 32~36 時間後に IUI を受けた。黄体補充は行わなかった。

## 用法・用量

HCG : 5000 IU (皮下投与) [又はリコンビナント HCG (Ovitrelle<sup>®</sup>) : 6500 IU]

## 主要評価項目

最大 4 サイクルの MOS 及び IUI 後の妊娠継続率

## 結果・結論

Supplementary Table 1. Pregnancy outcomes per treatment strategy (maximum of four cycles)

	<i>Simultaneous IUI</i> (n = 164)	<i>Regular IUI</i> (n = 208)
Not pregnant	108 (65.9)	122 (58.7)
Pregnant	56 (34.1)	86 (41.3)
EP/PUL	1 (0.6)	1 (0.5)
Miscarriage	12 (7.3)	15 (7.2)
Ongoing pregnancy <sup>a</sup>	43 (26.2)	70 (33.7)
Live birth	43 (26.2)	69 <sup>b</sup> (33.2)
Premature		
Singleton	2 (1.2)	9 (4.3)
Twin	1 (0.6)	2 (1.0)
Full-term		
Singleton	40 (24.4)	57 (27.4)
Twin	–	1 (0.5)

Values are numbers (percentages).

Percentages may not add up to 100 owing to rounding.

<sup>a</sup>Ongoing pregnancy: pregnancy with fetal cardiac activity at ultrasound at 12 weeks of gestation.

<sup>b</sup>One premature intrauterine fetal death.

EP, ectopic pregnancy; PUL, pregnancy of unknown location.

最大 4 サイクル後の妊娠継続率は、同時 IUI 群で 26.2% (43 の妊娠継続)、通常 IUI 群で 33.7% (70 の妊娠継続) であった (RR 0.78 95%CI 0.57~1.07)。出生率は両群間で同等であった。通常 IUI 群では子宮内胎児の早期死亡が 1 件報告された。流産率は同時 IUI 群で 7.3% (12 カップル)、通常 IUI 群で 7.2% (15 カップル) であった。各群に 1 例ずつ、計 2 例の部位が不明な (子宮外) 妊娠が発現した。

同時 IUI 群では、単一卵胞及び複数卵胞サイクルで妊娠継続率は、それぞれ 7.6% (328 サイクル中 25) 及び 8.7% (138 サイクル中 12) であった。なお、1 例の妊娠で卵胞の数が不明であった。通常 IUI 群では、単一卵胞及び複数卵胞サイクルで妊娠継続率は、それぞれ 10.2% (383 サイクル中 39 サイクル) 及び 12.1% (157 サイクル中 19 サイクル) であった。この多施設 RCT は、IUI のタイミングで同時 IUI が通常 IUI より優れてはいないということを示した。累積妊娠継続率は両群間で統計的に差はなかったが (同時 IUI で 26.2% 対通常 IUI で 33.7%)、妊娠継続率で観察された違いは臨床的に意義がある可能性がある。

②

文献番号

12)

表題名

Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinizing hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination: a randomised controlled trial

著者名

Thomas S, Sebastian T, Karthikeyan M, Mangalaraj AM, Aleyamma TK, Kamath MS.

# IV-124

## 文献名

BJOG. 2019 Aug;126 Suppl 4:58-65.

## 試験デザイン

無作為化、比較試験

## 目的

ゴナドトロピン刺激 IUI を受けているカップルにおいて、尿中黄体化ホルモン (LH) によってモニターされた自然排卵と hCG の投与による誘発排卵の有効性を比較する

## 対象

36 歳未満の女性で、原因不明の不妊症、軽度の子宮内膜症、軽度の男性因子不妊症、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) のカップル

## 症例数

LH 群 (A 群) : 196 例

hCG 群 (B 群) : 196 例

## 方法

自然又は誘発された月経周期の 5 日目から 4 日間、75 IU のヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (Menopur; Ferring Pharmaceuticals, Mumbai, India) の筋肉内投与により卵巣刺激を行った。卵胞モニタリングのための経膈超音波検査をサイクルの 9 日目から開始し、反応に応じて卵胞サイズが 17 mm 以上に達するまで卵巣刺激を継続した。卵巣刺激のステップアップレジメンに従い、7 日間の刺激後に主席卵胞 (> 10 mm) が発生しなかった場合、排卵誘発女性のゴナドトロピン投与量を 150 IU に増加した。PCOS の女性では同様の用量の増加を刺激の 10 日後に行った。16 mm を超える卵胞が 3 つ以上発生した場合は、カップルにサイクルをキャンセルするよう勧告した。

主席卵胞が 14~15 mm に達したとき、いずれかの群に無作為化した。血清プロゲステロンと尿中 LH (Ovuline; KRISHCO Medical Products Pvt. Ltd, Bangalore, India) により早期の LH サージと黄体形成をチェックした。両群とも早期の LH サージ及び/又は黄体形成が検出された場合、IUI を 24 時間後に計画した。LH 群に無作為化され早期の LH サージ又は黄体形成がない女性では、LH サージが検出されるまで尿中 LH レベルを毎日チェックした。一方、卵胞のモニタリングを卵胞の成長に応じて 2 日又は 3 日に 1 回継続した。LH キットが陽性の結果を示したら、IUI を 24 時間以内に行った。主席卵胞が 20mm を超えているにもかかわらず、LH キットが陽性の結果を示さなかった女性については、排卵を示唆する超音波像が観察された時点で IUI を実施した。

同様に、hCG 群では卵胞のモニタリングを主席卵胞が直径 17 mm に達するまで続け、血清 LH 値を測定した。血清 LH 値が 15IU / L 以下の場合 5000 IU の hCG (Choragon; Ferring

# IV-124

Pharmaceuticals, Mumbai, India) を注射し、36～38 時間後に IUI を実施した。血清 LH が > 15 IU / L の場合 hCG トリガーは保留して 24 時間後に IUI を行い、これらの女性は hCG 群の解析に含めた。

IUI に続いて 20 日間 1 日 2 回膈プロゲステロン 200 mg で黄体補充を行った。

## 用法・用量

hCG : 5000 IU

## 主要評価項目

超音波検査で子宮内に胎嚢の存在として定義される臨床的妊娠

## 結果・結論

**Table 3.** Comparison of outcomes between the study groups (per protocol)

Variable	LH group (n = 168)	hCG group (n = 160)	P value
Clinical pregnancy rate per protocol	14/168 (8.3%)	15/160 (9.3%)	0.742
Ongoing pregnancy rate per protocol	13/168 (7.7%)	14/160 (8.7%)	0.741
Live birth rate per protocol	13/168 (7.7%)	14/160 (8.7%)	0.741
Multiple pregnancy rate per protocol	1/168 (0.5%)	3/160 (1.7%)	0.294
Miscarriage rate per protocol	1/168 (0.5%)	0/160	0.370
Ectopic pregnancy per protocol	0/168	1/160 (0.62%)	0.306

Data presented as n (%), unless stated otherwise  $P < 0.05$ .

**Table 4.** Comparison of outcomes between the study groups (per woman randomised)

Variable	LH group (n = 196)	hCG group (n = 196)	P value
Clinical pregnancy rate (ITT analysis)	14/196 (7.1%)	15/196 (7.6%)	0.849
Ongoing pregnancy rate (ITT analysis)	13/196 (6.6%)	14/196 (7.1%)	0.844
Live birth rate (ITT analysis)	13/196 (6.6%)	14/196 (7.1%)	0.844

ITT, intention-to-treat.

Data presented as n (%), unless stated otherwise P < 0.05.

LH 群及び hCG 群（以降、同順）の臨床的妊娠率は、プロトコル遵守例において [14/168 (8.3%) 対 15/160 (9.3%) ; P = 0.75]、また無作為化された女性において [14/196 (7.1%) 対 15/196 (7.6%) ; P = 0.847] であり、両群間で統計的な有意差はなかった。妊娠継続率は、プロトコル遵守例において [13/168 (7.7%) 対 14/160 (8.7%) ; P = 0.75]、また無作為化された女性において [13/196 (6.6%) 対 14/196 (7.1%) ; P = 0.84] であり、両群間で統計的な有意差はなかった。出生率は、プロトコル遵守例において [13/168 (7.7%) 対 14/160 (8.7%) ; P = 0.75]、また無作為化された女性において [13/196 (6.6%) 対 14/196 (7.1%) ; P = 0.84] であり、両群間で統計的な有意差はなかった。hCG 群で 3 例、LH 群で 1 例の多胎妊娠が記録された。LH 群では 1 例の流産が記録された。

本試験では、自然排卵と誘発排卵後の臨床的妊娠又は出生率に有意差は見られなかった。

③

文献番号

13)

表題名

Early versus late hCG administration to trigger ovulation in mild stimulated IUI cycles: a randomized clinical trial.

著者名

da Silva AL, Arbo E, Fanchin R.

文献名

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Oct;164(2):156-60.

試験デザイン

# IV-124

前向き、無作為化試験

## 目的

遅延 hCG 投与（直径 18.0～18.9 mm の範囲の主席卵胞サイズ）と比較した早期 hCG 投与（直径 16.0～16.9 mm の範囲の主席卵胞サイズ）の臨床妊娠率の非劣性を検証する

## 対象

20～40 歳で正常月経周期（28～32 日）を有し、2 年～5 年の不妊、過去 3 回以下の IUI サイクル、子宮卵管造影検査及び／又は子宮鏡検査により正常な子宮腔が確認され、子宮卵管造影又は腹腔鏡検査によって両側の卵管開通性が確認されている女性。

## 症例数

早期 hCG 群：317 例

遅延 hCG 群：318 例

## 方法

被験者を主席卵胞の平均直径が 16.0～16.9 mm（早期 hCG 群）又は 18.0～18.9 mm（遅延 hCG 群）の範囲である場合に、hCG 注射を投与するようにランダムに割り付けた。

軽度調節卵巣刺激として、高度に精製されたヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（HP-hMG, Menopur®, Ferring Pharmaceuticals, Gentilly, France）、75 UI/日をサイクル 4 日目から 8 日目に皮下投与した。その後 hCG 投与の基準が満たされるまで、卵巣の反応に応じて用量を調整したが、HP-hMG の 1 日量は 300IU を超えることはなかった。卵胞測定のために経膈超音波検査を少なくともサイクル 4 日目と 9 日目に実施し、血清エストラジオール、プロゲステロン及び LH の測定値も確認した。排卵誘発のために 5000 IU の hCG（Gonadotrophine Chorionique Endo®, Organon SA, Puteaux, France）を両方の群に筋肉内投与した。約 36 時間後に IUI を実施した。黄体補充は 14 日後の妊娠検査（血清  $\beta$ -hCG 測定）まで、微粉化天然プロゲステロン（Estima Ge<sup>®</sup>, Effik, Bie`vres, France）600mg/日の経膈投与を行った。

## 用法・用量

hCG：5000 IU、筋肉内投与

## 主要評価項目

臨床的妊娠率

## 結果・結論

**Table 3**  
IUI clinical outcome in both ITT and PP populations.

	Early hCG group	Late hCG group	$\Delta$ (95% CIs) <sup>a</sup>	<i>P</i> <sup>b</sup>	<i>P</i> <sup>c</sup>
<b>ITT population</b>					
<i>n</i>	309	303	–	–	–
Clinical pregnancies, <i>n</i> (%) <sup>b</sup>	36 (11.7)	29 (9.6)	2.1 (–3.1–7.3)	0.001	0.404
Ongoing pregnancies, <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	34 (11.0)	26 (8.6)	2.4 (–2.6–7.4)	0.001	0.314
<b>PP population</b>					
<i>n</i>	227	207	–	–	–
Clinical pregnancies, <i>n</i> (%) <sup>b</sup>	27 (11.9)	25 (12.1)	–0.2 (–6.8–6.4)	0.007	0.953
Ongoing pregnancies, <i>n</i> (%) <sup>c</sup>	26 (11.4)	22 (10.6)	0.8 (–5.5–7.2)	0.002	0.784
No. of multiple pregnancies <sup>d</sup>	2	0	–	–	0.223

<sup>a</sup> Difference in clinical and ongoing pregnancy rates between both groups with 95% continuity-corrected Wald confidence intervals.

<sup>b</sup> Defined as the presence of an intrauterine gestational sac with fetal cardiac activity at 4 weeks after IUI.

<sup>c</sup> Defined as the presence of an ongoing intrauterine pregnancy at 10 weeks after IUI.

<sup>d</sup> Only twin pregnancies were observed.

<sup>e</sup> Non inferiority between both groups demonstrated when  $P < 0.025$ ; unilateral  $\chi^2$  of Dunnett and Gent.

<sup>f</sup> Difference between both groups demonstrated when  $P < 0.05$ ; bilateral  $\chi^2$  of Pearson.

臨床的妊娠率は、早期および遅延 hCG の両群で intention to treat (ITT) 集団 (それぞれ 11.7% と 9.6%) と per-protocol (PP) 集団 (それぞれ 11.9% と 12.1%) で同等であった。早期 hCG 群の臨床的妊娠率は遅延 hCG 群と比較して両方の集団で非劣性 (ITT 及び PP 集団で  $P < 0.001$  及び  $P < 0.007$ ) が示された。また、ITT 集団と PP 集団の両方の妊娠継続率は早期 hCG 群 (それぞれ 11.0% と 11.5%) 及び遅延 hCG 群 (それぞれ 8.6% と 10.7%) で同等であり、早期 hCG 群の非劣性が示された。多胎妊娠率は群間で統計的に差はなかった。

④

文献番号

14)

表題名

Effect of GnRH antagonists on clinical pregnancy rates in ovulation induction protocols with gonadotropins and intrauterine insemination.

著者名

Dansuk R, Gonenc AI, Sudolmus S, Yucel O, Sevket O, Koroğlu N.

文献名

Singapore Med J. 2015 Jun;56(6):353-6.

試験デザイン

無作為化試験

目的

調節卵巣刺激 (COH) にリコンビナント FSH (rFSH) が使用される IUI サイクルにおいて GnRH アンタゴニストの効果を検討する

対象

# IV-124

以下の基準に合致する患者。a) IUIによる治療の適応症（例：原因不明の不妊症、軽度の男性因子、最小又は軽度の子宮内膜症 [ステージ I 又は II]）、(b) クエン酸クロミフェンによる2サイクルの排卵誘発治療歴、c) 子宮卵管造影 (HSG) 又は腹腔鏡検査による卵管開通性の確認、d) 18~39歳、(e) ボディマス指数 (BMI) 18~39 kg / m<sup>2</sup>、(f) 正常月経周期 (25~32日)、(g) ベースライン FSH <10 IU / mL 及び甲状腺刺激ホルモンとプロラクチン値が正常、(h) クルーガーテストで少なくとも500万 / mL の精子の5%が正常な形態で算出。

## 症例数

A 群：61 例 (FSH + GnRH アンタゴニスト)

B 群：65 例 (FSH)

## 方法

両群において卵巣刺激を月経周期の3日目に開始した。卵巣刺激には rFSH (GONAL-f®; Merck Serono, Rome, Italy) を使用した。各患者の開始用量を計算する際に、予想される卵巣反応を考慮した。ほとんどの患者は朝に臍の周りに75 IU / mL rFSH 皮下注射を行った。卵巣の反応 (卵胞の数と大きさ及び刺激の6日目又は7日目の血清 E<sub>2</sub> 値の検査) に従って新規投与量に調整し、hCG 投与日まで刺激を継続した。

主席卵胞が直径 > 14 mm に達したとき、GnRH アンタゴニストである Cetrotorelix (cetrotide flacon 0.25 mg) の1日1回の皮下注射をA群の患者のプロトコルに追加し、授精の日まで継続した。いずれの群も1、2又は3個の卵胞が直径17 mm に達したときに、排卵を誘発する目的で10,000 IU の hCG (Pregnyl ampoule 5,000 IU, 2 ampoules) を筋肉内注射した。平均35.5時間 (34~38の範囲) 後、IUI を実行した。

## 用法・用量

hCG：10,000 IU、筋肉内投与

## 主要評価項目

臨床的妊娠率

## 結果・結論

Table I. Clinical characteristics of the patients (n = 108).

Characteristic	Mean ± SD		p-value*
	Group A (n = 45)	Group B (n = 63)	
Duration of infertility (yr)	8.39 ± 4.44	8.02 ± 4.60	0.681
No. of follicles > 16 mm on HCG trigger day <sup>†</sup>	1.86 ± 0.59 (2)	1.58 ± 0.67 (1)	0.016
Duration of rFSH stimulation (day)	9.49 ± 2.74	9.73 ± 2.87	0.659
Total rFSH dose (IU)	988.33 ± 323.41	871.83 ± 343.44	0.078
Endometrial thickness (mm)	9.26 ± 1.66	9.45 ± 1.53	0.535

\*Statistical analysis for no. of follicles was performed using Mann-Whitney U test, while statistical analysis for all other parameters was performed using Student's t-test. <sup>†</sup>Data presented as mean ± SD (median). HCG: human chorionic gonadotropin; rFSH: recombinant follicle-stimulating hormone; SD: standard deviation

# IV-124

rFSH 刺激期間の平均±標準偏差は A 群と B 群でそれぞれ  $9.49 \pm 2.74$  日と  $9.73 \pm 2.82$  日であった。両群間に有意差はなく、GnRH アンタゴニストの使用は rFSH 刺激の期間を延長しなかった。投与した総 rFSH 用量の平均は A 群の方が B 群よりもわずかに高かったが (988.33IU 対 871.83IU)、その差は統計的に有意ではなかった。しかしながら、HCG トリガー日の 16 mm を超える卵胞数の平均値は A 群の方が B 群よりも有意に高かった (1.86 対 1.58;  $p < 0.05$ )。

子宮内膜の厚さの平均は A 群と B 群で 9.26 mm と 9.45 mm であり、この差は統計的に有意ではなかった。早期黄体化によるキャンセルされたサイクル数 (A 群ではなし、B 群では 2) 及び臨床的妊娠率 (A 群では 8.9%、B 群では 7.9%) に統計的に有意な差は見られなかった。

COH + IUI サイクル中に GnRH アンタゴニストを使用した場合、hCG トリガー日に 16 mm を超える卵胞数が有意に増加したにもかかわらず、臨床的妊娠率に有意な改善は見られなかった。

⑤

文献番号

15)

表題名

Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.

著者名

Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R, Mannaerts B.

文献名

Hum Reprod. 2006 Mar;21(3):632-9.

試験デザイン

多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験

目的

卵巣刺激治療中の ganirelix の使用が LH 上昇の発生率を低下させるかどうか評価する

対象

原因不明の不妊症又は軽度の男性因子不妊症と診断され、 $10 \times 10^6 / \text{mL}$  以上の総運動性精子数の不妊症のカップルで、年齢 18~39 歳、ボディマス指数 (BMI) 18~29  $\text{kg} / \text{m}^2$ 、体重

# IV-124

50～90kg、24～35日の範囲の正常月経周期、腹腔鏡検査又は子宮卵管造影によって両側の卵管開通性の確認、卵胞期初期（サイクル2～7日目）に血清 FSH 及び／又は LH が > 10 IU / L でない、過去に IUI の試行が 3 回以下の健康な女性。

## 症例数

Ganirelix 群：104 例

Placebo 群：100 例

## 方法

月経周期の 2 日目又は 3 日目（治療周期の 1 日目に等しい）以降、患者が 1 日 1 回の Puregon Pen (Follistim AQ Cartridge) を腹部に皮下注射するリコンビナント (r) FSH (follitropin beta, Puregon® / Follistim®; NV Organon, The Netherlands) により治療を開始した。rFSH の開始用量は、患者の特性と病歴に基づいて担当医師が決定した。6 日目に超音波で評価した個々の卵巣反応に応じて rFSH の投与量を調整できることとした。rFSH の用量増量の程度は事前に設定していなかった。経膈超音波で 14mm 以上の卵胞が 1 つ以上見られたらすぐに ganirelix (0.25 mg / 日、Orgalutran®; NV Organon, The Netherlands) 又はプラセボを毎日皮下投与し、排卵誘発の日まで継続した。超音波で 18mm 以上の卵胞が少なくとも 1 つ観察された日に、1 回の HCG 5000 又は 10000 IU (Pregnyl®; NV Organon, The Netherlands) の筋肉内投与によって排卵を誘発した。HCG 投与の 34～42 時間後に 1 回の IUI を実施し、医療機関での方法によって、すべての患者に黄体補充を開始した。超音波で 14mm 以上の卵胞が 3 つ以上観察された場合はサイクルをキャンセルし、IVF サイクルへの変換を可能とした。

## 用法・用量

HCG ; 5000 又は 10000 IU (筋肉内投与)

## 主要評価項目

プロゲステロン上昇の有無にかかわらず、早期の LH 上昇（血清 LH 値 ≥ 10IU/L）の発生率

## 結果・結論

Table III. Number of subjects with LH values ≥ 10 IU/l prior to or during ganirelix/placebo treatment and the difference between the treatment groups

	Ganirelix		Placebo		Difference between treatment groups	
	Prior	During	Prior	During	P	95% CI
LH rise	—	3	2	9	0.0356	5.2–25.8*
LH + progesterone rise	1	—	4	13	0.0148	6.5–28.0
Total	3/102 (2.9)*		22/94 (23.4)		0.005	9.7–33.6
	4/103 (3.9)		28/100 (28.0)		0.003	12.7–37.2

Values in parentheses are percentages.

\*Excluding subjects with LH values ≥ 10 IU/l before the start of ganirelix/placebo treatment.

Ganirelix 群では合計 4 例の LH 上昇（プロゲステロン上昇を伴う場合と伴わない場合）が

見られたが、それに対して Placebo 群では 28 例の上昇であった。これらの LH 上昇は、Ganirelix 群の 1 例及び Placebo 群の 6 例で Ganirelix / Placebo 投与の開始前に既に観察されていた。両群間の統計的比較では、治療サイクル中の LH 上昇の総数及び Ganirelix / Placebo 投与中に発生した LH 上昇の数の両方について、統計的に有意な差が示された（それぞれ  $P = 0.003$  および  $P = 0.005$ ）。プロゲステロン上昇を伴う LH 上昇の発生率を比較すると、治療サイクル中の LH + プロゲステロン上昇の総数と、Ganirelix / Placebo 投与中の上昇数の差は有意であった（それぞれ  $P = 0.04$  及び  $P = 0.01$ ）。

Ganirelix 群では合計 15 例の生化学的妊娠と 2 例の流産があり、Placebo 群では 16 例の生化学的妊娠と 4 例の流産が見られた。Ganirelix 群及び Placebo 群でそれぞれ開始サイクルあたりの臨床的妊娠率（心臓活動あり）は 13.6%（95%CI : 7.6-21.8）及び 13.0%（7.1-21.2）であり、開始サイクルあたりの妊娠継続率は 12.6%（6.9-20.6）及び 12.0%（6.4-12.0）であった。IUI の被験者の妊娠継続率は、ガニレリックス群で 14.0%、プラセボ群で 14.1%であった。各群で 2 名の患者が双子を出産し、双子の妊娠の発生率は Ganirelix 群と Placebo 群でそれぞれ 15.4%と 16.7%であった。高次の多胎妊娠はなかった。

ガニレリックスによる治療は、刺激後 IUI を受ける患者の早期の LH 上昇、黄体形成を効果的に防ぐ。GnRH 拮抗薬と組み合わせた低用量 rFSH レジメンは、以前に黄体形成を示した患者において代替治療オプションとなる可能性があり、スタッフが働いていないとき（週末）の授精の必要性が回避される。

⑥

文献番号

16)

表題名

Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study.

著者名

Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, Tournaye H, Tarlatzis BC, Devroey P.

文献名

Reprod Biomed Online. 2012 Sep;25(3):278-83.

試験デザイン

前向き、無作為化試験

目的

自然周期で IUI を受ける患者において、一連の血清 LH 測定で上昇を検出する排卵の自発

# IV-124

的誘発が、hCG の投与と比較して高い妊娠率をもたらすかどうかを評価する

## 対象

36 歳以下、正常月経周期、ボディマス指数 (BMI) 18~29 kg / m<sup>2</sup>、サイクル 1 日目のベースライン値で FSH : 12 IU / L 以下、エストラジオール : 80 pg / mL 以下及びプロゲステロン : 1.6 ng / mL 以下及び子宮卵管造影が正常の患者で、更に精液が初期評価で 500 万を超える運動性精子 / 射精を有し、正常な形態が 4% を超える男性因子のカップル。

## 症例数

自発 LH 群 : 150 例

HCG 投与群 : 150 例

## 方法

自発 LH 群では、一連の血清 LH 検査による毎日のモニタリングはサイクルの 6 日目 (必要に応じて) から開始し LH が上昇するまで行った。HCG 投与群では、卵胞の直径が 17 mm 以上に達するとすぐに 5000 IU の HCG (Pregnyl; Merck Sharpe Dome) を投与した。LH が上昇し始めたとき LH の上昇を確認するために翌日に 2 回目の評価を行った。自然周期で LH サージの開始を検出するための基準として、当該患者の血清 LH 値の連続的な評価で上昇を続け、最新の血清値より 180 % 上回る上昇とした。Friedman カテーテルを使用して、HCG の 36 時間後又は LH 上昇の開始後に 1 回の授精を行った。LH サージを「1.6 ng / mL 以上の血清プロゲステロン濃度を伴う LH 上昇」と定義し、血清 LH の最初の測定で排卵が差し迫っていることが示唆された場合、授精を 24 時間後に行った。したがって、両群での LH サージの検出の有無を考慮に入れると、IUI はすべての患者で 24 時間又は 36 時間後に行われた。

## 用法・用量

HCG : 5000 IU

## 主要評価項目

妊娠 12 週を超えて進行する妊娠として定義される妊娠継続の検出

## 結果・結論

Table 2 Treatment outcomes between the study groups.

	HCG administration	Spontaneous LH rise	Difference (%; 95% CI)	P-value
Ongoing pregnancy	16/150 (10.7)	34/150 (22.7)	-12.0 (-20.4 to -3.6)	0.008
Ongoing pregnancy with LH surge detected (IUI 24 h)	5/22 (22.7)	17/72 (23.6)	-0.9 (-21.4 to 17.6)	NS
Ongoing pregnancy with no LH surge detected (IUI 36 h) <sup>a</sup>	11/128 (8.6)	17/78 (21.8)	-13.2 (-24.2 to -3.3)	0.011

Values are n/total (%) unless otherwise stated.

IUI = intrauterine insemination; NS = not statistically significant.

<sup>a</sup>IUI 36 h after LH rise in spontaneous LH group.

# IV-124

HCG 投与日又は自発的 LH 上昇を検出した日のエストラジオール及び LH 濃度は、自発 LH 群の方が HCG 投与群と比較して有意に高かった（それぞれ  $P = 0.01$  及び  $P = 0.001$ ）。卵胞期の期間は、自発 LH 群が HCG 投与群と比較して有意に長かった（ $P = 0.004$ ）。

妊娠継続率は、自発 LH 群が HCG 投与群と比較して有意に高かった（22.7%対 10.7%;  $P = 0.008$ ）。更に治療の適応が女性の不妊症である場合、自発 LH 群に有利な有意差が観察された（21 / 87、24.1%対 10 / 88、11.4%;  $P = 0.03$ ）。

自然周期で IUI を受ける患者において、排卵の自発的な誘発は HCG の投与と比較して有意に高い妊娠継続率と関連していた。

## iv) IUI [ガイドライン引用]

### ①

#### 文献番号

17)

#### 表題名

Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: A comparison among three different regimens

#### 著者名

Luisa Casadei, Valentina Zamaro, Monica Calcagni, Carlo Ticconi, Maria Dorrucchi, Emilio Piccione

#### 文献名

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006 Dec;129(2):155-61.

#### 試験デザイン

前向き、無作為化試験

#### 目的

排卵前の時限の性交と組み合わせ又は組み合わせないで、周排卵期に実施された単回の IUI と排卵前及び周排卵期の 2 回の IUI の有効性を比較する

#### 対象

不妊カップル：軽度の男性因子、片側のみの卵管因子、多嚢胞性卵巣症候群、最小又は軽度の子宮内膜症、原因不明

#### 症例数

A 群：38 例の患者、47 サイクル（HCG 投与日の時限性交と組み合わせて、HCG 投与の 36

# IV-124

時間後に単回の IUI を実施)

B 群 : 43 例の患者、48 サイクル (HCG 投与の 36 時間後に IUI のみを実施)

C 群 : 39 例の患者、43 サイクル (HCG 投与の 12 時間後と 36 時間後に 2 回の IUI を実施)

## 方法

卵胞刺激はリコンビナントヒト卵胞刺激ホルモン (rFSH) (Gonal F, Serono Laboratories, Rome, Italy) を使用して、サイクルの 2 日目から 6 日間、75 IU /日の用量で開始した。サイクルの 2 日目にベースラインの経膈超音波スキャンを実施して既に存在している卵巣嚢胞を排除し、サイクルの 8 日目から 1~3 日ごとに経膈超音波検査のみで主席卵胞が 17 mm に達するまで卵胞の発育をモニターした。

片側性卵管因子のある女性には、以前に卵管の開通性が確認されている側の卵巣で少なくとも 1 つの卵胞が成長する可能性を高めるために、150 IU /日の初期用量を 5 日間使用した。そして主席卵胞が平均直径 14 mm に達したら投与量を 75 IU 減量した。

希発月経の又は無月経の多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の患者では、プロゲステロン (Prontogest, Amsa s.r.l., Rome, Italy) 100 mg 筋肉内投与を用いて消退出血を誘発した。PCOS 患者では rFSH の初期投与量は 37.5~75 IU /日であり、14 日間の投与後に反応がみられなかった場合投与量はさらに 1 週間 37.5IU 増量した。それ以降の増加は 1 週間あたり 37.5 IU でありこの段階的な増加は最大 1 日量 150 IU まで継続され、卵巣の反応が観察されなかった場合は無反応と見なし治療を中止した。卵胞反応が誘発されると 1~2 日ごとにモニタリングを行い、主席卵胞が 14 mm に達したときに rFSH の閾値量を半分に減量した。1 例の PCOS 患者にはメトホルミン (Glucophage, Merck Pharma, MI, Italy) 1500 mg / die も投与した。最初の治療サイクル中で妊娠しなかった場合、各 COH / IUI サイクルの後に刺激しない休息を少なくとも 1 サイクル続けた。

排卵を誘発するために HCG (Profasi HP, Serono Laboratories, Rome, Italy) 5000 IU を単回筋肉内投与した。多胎妊娠と卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) のリスクを減らすための HCG 投与の除外基準は、直径 14 mm を超える 4 つ以上の卵胞の発生とした。A 群では、HCG 投与の 36 時間後に周排卵期に単回の IUI を実施し、全てのカップルに HCG 投与の日に性交するように指示した。B 群では、HCG 投与の 36 時間後に周排卵期に単回の IUI を実施し、全てのカップルに周排卵期を通して性交を控えるように求めた。C 群では、HCG 投与の 12 時間後と 36 時間後に 2 回の IUI を実施し、排卵期を通して全てのカップルに性交を控えるように求めた。

全ての患者に、微粉化プロゲステロンカプセル (Prometrium 200 mg, Rottapharm s.r.l., MI, Italy) 400 mg /日を経膈的に、又は経膈天然型プロゲステロンゲル (Crinone 8%, Serono Laboratories, Rome, Italy) の形で 1 日 1 回、妊娠が起こらなかった場合は 2 週間、妊娠した場合は合計 8 週間、黄体補充を行った。

## 用法・用量

HCG : 5000 IU、筋肉内投与

## 主要評価項目

妊娠率

## 結果・結論

Table 2  
Clinical pregnancy rates in the three COH/IUI group

	Total	Group A 36 h + TI	Group B 36 h	Group C 12 + 36 h
No. of patients	94	38	43	39
No. of cycles	138	47	48	43
No. of pregnancies	21	7	5	9
Pregnancy rate/ patient (%)	22.3	18.4	11.6	23.1
Pregnancy rate/cycle (%)*	15.2	14.9	10.4	20.9
Abortions <sup>†</sup>	4 (19)	1 (4.9)	2 (40) <sup>‡</sup>	1 (11.1)
Single pregnancies	19	9	5	8
Twin pregnancies	2	1	0	1

\*  $\chi^2$ ,  $P = 0.37$ .

<sup>†</sup> Values in parentheses are percentages.

<sup>‡</sup> Fisher's exact test,  $P = 0.009$  vs. A and B.

19例の単胎妊娠（90.5%）と2例の双胎妊娠（9.5%）があった。4例の流産（妊娠週7～10の辺りで3例の流産、妊娠週19で1例の流産）があり、生化学的又は子宮外妊娠はなかった。軽度又は重度の過剰刺激症候群（OHSS）は観察されなかった。17例の出生があった。サイクル当たり及び患者当たりの総妊娠率は、それぞれ15.2%及び22.6%であった。A群では7例の妊娠（サイクル当たり14.9%、患者当たり18.4%）、B群では5例の妊娠（サイクル当たり10.4%及び患者当たり11.6%）、C群では9例の妊娠（サイクル当たり20.9%及び患者当たり23.1%）であった。3群間にサイクル当たり（ $\chi^2$ ,  $P = 0.37$ ）及び患者当たり（ $\chi^2$ ,  $P = 0.38$ ）の妊娠率に有意差はなかった。IUIのいずれの群の適応においても、妊娠との有意な関連はなかった。

②

文献番号

18)

表題名

Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility

著者名

Liu W, Gong F, Luo K, Lu G.

# IV-124

## 文献名

J Assist Reprod Genet 2006;23:75-9.

## 試験デザイン

前向き、無作為化試験

## 目的

調節卵巣過刺激 (COH) を受けている男性因子及び特発性不妊症患者における 2 回の IUI と単回の IUI の有効性を比較すること

## 対象

軽度又は中等度男性因子不妊及び特発性不妊症患者

## 症例数

M1 群 : 386 例 (男性因子、単回 IUI)、M2 群 : 381 例 (男性因子、2 回 IUI)

I1 群 : 247 例 (特発性、単回 IUI)、I2 群 : 241 例 (特発性、2 回 IUI)

## 方法

全ての患者に COH サイクルを実施した。過剰刺激は、月経周期の 3 日目から 7 日目までの 5 日間、1 日あたり 50mg のクエン酸クロミフェンの有無にかかわらず開始し、実施した。ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG) を 5、7 及び 9 日目に体重に応じて 1 日 75~150IU の投与量で投与した。10 日目から開始する一連の膣超音波検査によって卵胞の発育をモニターし、hMG の投与量を卵巣の反応に応じて調整した。卵胞の直径が 16mm に達したときに血清 E<sub>2</sub> を測定した (直径が 16mm に達したときに主席卵胞として定義した)。主席卵胞の直径が 18mm 以上で、血清 E<sub>2</sub> が平均 200 pg / mL / 主席卵胞の値に達したとき、10,000 IU の hCG の単回投与により排卵を誘発した。単回の IUI 群では、HCG 注射の 34 時間後に 1 回の授精のみ行った。そして 2 回の IUI 群では、それぞれ HCG 注射後 18~24 時間と 36~48 時間の 2 回の授精を行った。

## 用法・用量

hCG : 10,000 IU

## 主要評価項目

臨床的妊娠率

## 結果・結論

**Table II.** Comparison of the Pregnancy Rates (%) Between Groups

	One IUI	Two IUIs	<i>p</i> -value <sup>a</sup>
Idiopathic infertility	10.53% (26/247)	11.93% (29/243)	0.6806
Male factor infertility	11.34% (44/386)	24.93% (95/381)	0.000106
<i>p</i> -value <sup>b</sup>	0.7474	0.0017	
Overall pregnancy	11.06% (70/633)	19.87% (124/624)	0.0027

<sup>a</sup>Significance between one versus two IUI. *p*-value obtained by  $\chi^2$ -test.

<sup>b</sup>Significance between male factor and idiopathic infertility. *p*-value obtained by  $\chi^2$ -test.

hCG 注射当日の主席卵胞の平均数は、それぞれ M1 群と M2 群で  $3.04 \pm 1.21$  と  $2.98 \pm 1.05$ 、I1 群と I2 群で  $3.41 \pm 1.14$  と  $3.12 \pm 1.37$  であった。群間で統計的に有意な差はなかった ( $p > 0.05$ )。

全体で 194 例の患者が妊娠に至った (194 / 1257、15.43%)。妊娠率は単回 IUI サイクルで 11.06%、2 回 IUI サイクルで 19.87% であり、統計的な有意差があった ( $p < 0.05$ )。全体として 55 例の特発性不妊患者 (11.22%) と 139 例の男性因子不妊患者 (18.12%) が妊娠に至った ( $p < 0.05$ )。M1 群で 44 例 (11.34%)、M2 群で 95 例 (24.93%)、I1 群で 26 例 (10.53%)、I2 群で 29 例 (11.93%) の妊娠が達成された。男性因子不妊症では 2 回 IUI 群の妊娠率は単回 IUI 群の妊娠率よりも高く、特発性不妊症の場合、単回 IUI 群と 2 回 IUI 群の間に有意差はなかった。

全体として、双胎が男性因子群に 4 例 (M1 群に 1 例、M2 群に 3 例) と特発性不妊群 (I2 群) に 2 例、品胎は M2 群で 1 例のみみられた。そして 11 例の流産があった (M1 群で 2 例、M2 群で 5 例、I1 群で 1 例、I2 群で 3 例)。

重度の卵巣過剰刺激症候群の症例はなかった。

③

文献番号

19)

表題名

Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles

著者名

Guido Ragni, Paola Maggioni, Ellade Guermandi, Alessandra Testa, Elena Baroni, Michela Colombo and Pier Giorgio Crosignani

文献名

Fertil Steril 1999;72:619–22.

# IV-124

## 試験デザイン

前向き、無作為化試験

## 目的

2 回の IUI の有効性を検討するとともに hCG 投与からの IUI の最適なタイミングを決定する

## 対象

調節卵巣過刺激 (COH) 及び IUI を受けている男性因子及び原因不明の不妊症の患者

## 症例数

A 群 : 90 例、156 サイクル (hCG 投与の 34 時間後に 1 回の周排卵期 IUI)

B 群 : 92 例、144 サイクル (hCG 投与の 12 時間後と 34 時間後に 2 回連続の IUI)

C 群 : 91 例、149 サイクル (hCG 投与の 34 時間後と 60 時間後に 2 回連続の IUI)

## 方法

サイクルの 3 日目から 5 日間クエン酸クロミフェン (100 mg / d) を投与し、6 日目から 75 ~150 IU の精製下垂体性性腺刺激ホルモン (FSH) を投与した。卵胞の発育をサイクルの 8 日目から隔日で経膈超音波検査によってモニタリングした。主席卵胞が直径 18~20 mm に達したとき、5,000 IU の hCG を投与した。主席卵胞が約 16mm の直径に達したとき、患者に性交を控えるように求めた。多胎妊娠のリスクを回避するため両方の卵巣で直径 > 14 ~15 mm の卵胞が > 6 個記録された場合授精は実施せず、カップルに時限性交又は IVF を検討するよう求めた。黄体補充は行わなかった。

hCG 投与日に患者を 3 群に割り付け、A 群は hCG 投与の 34 時間後に 1 回の周排卵期 IUI を行い、B 群は hCG 投与の 12 時間後と 34 時間後に 2 回連続の IUI を行い、C 群は hCG 投与の 34 時間後と 60 時間後に 2 回連続の IUI を行った。

## 用法・用量

hCG : 5,000 IU

## 主要評価項目

hCG 投与日の直径 > 15 mm の卵胞の数、授精した運動性精子の数、臨床的妊娠率

## 結果・結論

TABLE 1

Patient and cycle characteristics of the three IUI groups.

Characteristic	Time of insemination after hCG administration (h)		
	34 (n = 90)	12-34 (n = 92)	34-60 (n = 91)
No. of cycles	156	144	149
Mean ( $\pm$ SD) patient age	32.0 $\pm$ 3.4	32.5 $\pm$ 3.0	32.5 $\pm$ 3.6
Mean ( $\pm$ SD) no. of follicles of >15 mm in diameter	3.2 $\pm$ 1.5	3.0 $\pm$ 1.4	2.1 $\pm$ 1.6
Mean ( $\pm$ SD) no. of motile spermatozoa inseminated ( $\times 10^6$ )			
First insemination	19.3 $\pm$ 16.4	16.4 $\pm$ 14.3	20.2 $\pm$ 19.6
Second insemination		13.6 $\pm$ 14.6	23.8 $\pm$ 16.3

Ragni. Intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1999.

TABLE 2

Clinical pregnancies achieved in the three IUI groups.

Variable	Total	Time of insemination after hCG administration (h)		
		34	12-34	34-60
No. of pregnancies	51	13	28	10
Pregnancy rate per patient (%)	18.7	14.4*	30.4	10.9†
Pregnancy rate per cycle (%)	11.3	8.3*	19.4	6.7†

\*  $P < .005$  (versus 12-34 hours).†  $P < .001$  (versus 12-34 hours).Ragni. Intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1999.

男性因子不妊症の患者において、授精された運動性精子数の平均 ( $\pm$ SD) は、A 群で  $15.2 \pm 15.5 \times 10^6$ 、B 群で  $10.3 \pm 10.3 \times 10^6$ 、C 群で  $15.5 \pm 17.5 \times 10^6$  であった。患者の年齢、hCG 投与日の直径 0.15 mm の卵胞の平均数又は授精した運動性精子の平均数に関して、群間で統計的に有意な差はなかった。

全体で 51 例が妊娠に至った (患者当たり 18.7%、サイクル当たり 11.3%)。男性因子不妊症の 17 例の患者 (33.4%) と原因不明不妊症の 34 例の患者 (66.6%) が妊娠に至った。B 群で 28 例が妊娠に至り (患者当たり 30.4%、サイクル当たり 19.4%)、A 群では 13 例 (患者当たり 14.4%、サイクル当たり 8.3%)、C 群では 10 例 (患者当たり 10.9%、サイクル当たり 6.7%) であった。A 群と B 群 ( $P < 0.005$ ) 及び B 群と C 群 ( $P < 0.001$ ) の間に統計的な有意差があった。

38 例の単胎妊娠 (74.5%)、12 組の双胎妊娠 (23.5%)、および 1 組の品胎妊娠 (1.9%) が

# IV-124

あった。本試験では9例の流産（17.6%）と3例の子宮外妊娠（5.9%）が発生した。40例（78.5%）が最初のサイクルで妊娠に至り、11例（21.5%）は2番目のサイクルであった。本試験では、hCG投与の12時間後と34時間後に実施した2回の連続したIUIが、最も費用効果の高いレジメンであるという仮説を支持した。

④

文献番号

10)

表題名

Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma.

著者名

Rahman SM, Karmakar D, Malhotra N, Kumar S.

文献名

Arch Gynecol Obstet 2011;284:1023-7.

試験デザイン

前向き、無作為化試験

目的

IUIのタイミングの変動がサイクルの結果に影響を与える可能性があるかどうかを科学的に究明する

対象

IUIのために調節卵巣刺激（COS）を受ける軽度の男性因子、原因不明の不妊症、軽度の子宮内膜症のカップル

症例数

I群：104例、231サイクル（hCGの36時間後にIUI）

II群：100例、230サイクル（hCGの24時間後にIUI）

方法

1日1回クエン酸クロミフェン50mgをサイクルの3日目から開始し5日間COSを実施した。卵胞及び子宮内膜の発育を見るために経膈超音波検査を11日目又は女性のサイクルに応じてそれ以前に開始して卵胞モニタリングを行った。クエン酸クロミフェンの投与量は女性が基準以下の反応を示した場合その後のサイクルで50mgずつ最大150mgになるまで増量した。超音波検査で4個を超える卵胞の発育が観察された場合、サイクルをキャンセル

# IV-124

ルした。排卵の誘発は、少なくとも1つの卵胞が18 mm以上で子宮内膜の厚さが7mmを超えたところで、hCG (Profasi, Serum Institute of India, Pune, India) 5,000 IUの注射で行った。I群ではhCG注射の36時間後に1回の授精を行い、II群ではhCG注射の24時間後に1回の授精を行った。

## 用法・用量

hCG : 5,000 IU

## 主要評価項目

カップルごと及びサイクルごとの妊娠率

## 結果・結論

**Table 3** Pregnancy rates and outcome in two groups

	Group I ( <i>n</i> = 104/231) (patients/cycles)	Group II ( <i>n</i> = 100/230) (patients/cycles)
Pregnancy rate (per cycle) (%)	(34/231) (14.71%)	(20/230) (8.69%)
Pregnancy rate (per patient) (%)	(34/104) (32.69%)	(20/100) (20.00%)
Miscarriage rate (%)	(3/34) (8.82%)	(2/20) (10%)
Live birth rate (%)	31/34 (91.18%)	18/20 (90%)
$\chi^2$ test, <i>p</i> = 0.34		

全体で54例の妊娠が記録され、妊娠率は1サイクル当たり11.7%、カップル当たり32.6%であった。これらの妊娠のうち49例が出産(90.74%)、5例が流産(9.26%)した。hCG投与後約36時間の周排卵期に実施されたIUIは、24時間後に実施されたものよりも妊娠率が高いことを示したが、両群間でサイクル/カップル当たりの受胎率に統計的な有意差はなかった。流産率と出生率も両群間で統計的に有意な差はなかった。

授精のタイミングは、臨床医と患者の都合に合わせてhCG注射の24時間後又は36時間後に有意な差が生じることなく、行うことができるかもしれない。

⑤

文献番号

20)

表題名

A randomized controlled trial comparing the effectiveness of single vs. double intrauterine

# IV-124

insemination in unexplained infertility.

## 著者名

Rahman SM, Malhotra N, Kumar S, Roy KK, Agarwal A.

## 文献名

Fertil Steril 2010;94:2913-5.

## 試験デザイン

前向き、無作為化試験

## 目的

2回と単回の IUI の有効性を比較する

## 対象

原因不明の不妊症のカップル

## 症例数

A 群 : 79 例、195 サイクル (単回 IUI)

B 群 : 81 例、204 サイクル (2回 IUI)

## 方法

サイクルの3日目からクエン酸クロミフェンを5日間、1日1回の50mgから始める調節卵巣刺激 (COH) を行った。50 mg に反応がない患者では、クエン酸クロミフェンの用量を次以降のサイクルで1日1回最大150mgに増やした。10日目から、主席卵胞が18 mm以上に達し hCG (Profasi; Serum Institute of India, Pune, India) 5,000 U を筋肉内に注射を行うまで、卵胞の生育を一連の経膈超音波検査によってモニターした。

A 群には hCG 注射の34時間後に1回の授精を行い、B 群には hCG 注射の12時間後と34時間後に2回の授精を行った。カップルには最大4サイクルまで提供した。

IUI 後の黄体補充は行わなかった。

## 用法・用量

hCG : 5,000 U、筋肉内投与

## 主要評価項目

妊娠 (臨床的妊娠)

## 結果・結論

TABLE 1

Comparison of demographic data and intrauterine insemination outcomes of the study groups between single (group A) and double (group B) insemination.

Characteristic	Group A (n = 79/195)	Group B (n = 81/204)	P value
Age of female partner (y)	28.3 ± 3.3	27.2 ± 3.5	.12 <sup>a</sup>
Duration of infertility (y)	4.5 ± 1.1	4.4 ± 1.3	.59 <sup>b</sup>
Follicular size (mm)	20 ± 1.5	19.4 ± 1.4	.17 <sup>a</sup>
No. of follicles	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.5	.52 <sup>b</sup>
Endometrial thickness (mm)	8 ± 0.8	7.6 ± 0.6	.29 <sup>a</sup>
Prewash sperm count (million/mL)	66.6 ± 33.2	49.3 ± 24.8	.77 <sup>a</sup>
Postwash sperm count (million/mL)	37.6 ± 21.5	27.1 ± 19.50	.79 <sup>a</sup>
Sperm motility (%)	59.8 ± 8.3	53.6 ± 11.4	.17 <sup>b</sup>
Pregnancy rate (per cycle, %)	13.3%	11.8%	.63 <sup>c</sup>
Pregnancy rate (per couple, %)	32.9%	29.6%	.65 <sup>c</sup>
Miscarriage rate (miscarriage/overall pregnancy, %)	11.5%	8.3%	.53 <sup>c</sup>
Ectopic pregnancies (ectopic pregnancy/overall pregnancy) (%)	0	1/24 (4.2%)	
Delivery rates (%)	23/26 (88.5%)	21/24 (87.5%)	.5 <sup>c</sup>

Note: Data are presented as mean ± SD.  
<sup>a</sup> Student t test.  
<sup>b</sup> Mann-Whitney U test.  
<sup>c</sup> Chi-square test.

Rahman. Correspondence. Fertil Steril 2010.

両群で 50 例の患者が妊娠した。カップル当たりの全体的な妊娠率は 31.25%、サイクル当たりの妊娠率は 12.8%であった。カップル当たり及びサイクル当たりの妊娠率は、単回 IUI 群において 2 回 IUI 群と比較して有意ではないがわずかに高かった。50 例の妊娠のうち、5 例（A 群で 3 例、B 群で 2 例）が自然流産となり、全体的な出生率は A 群と B 群でそれぞれ 88.5%と 87.5%であり、統計的に有意ではなかった。

今回の結果は、授精の回数を 2 倍にすると、1 回の適切なタイミングの IUI よりも妊娠率が有意に向上するという仮説を支持していない。したがって、原因不明の不妊症により COH-IUI を受けている患者においては、適切なタイミングの IUI が 1 回あれば十分であることが示唆される。

<日本における臨床試験等>

i) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

①

文献番号

30)

表題名

Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa

著者名

Ikenaga Hideyuki, Tanaka Yudai, Shiotani Masahide, Rogoff Daniela, Shimizu Shin, Ishihara

# IV-124

Osamu

## 文献名

Reprod Med Biol. 2016 Dec 4;16(1):45-51.

## 試験デザイン

第 III 相、無作為化、非盲検、並行群間、多施設共同試験

## 目的

排卵率で評価することで尿由来ヒト絨毛性ゴナドトロピン (u-hCG) に対するリコンビナント hCG (r-hCG) の排卵誘発における非劣性を検証する

## 対象

視床下部-下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に続発する無排卵又は希発排卵の女性

## 症例数

r-hCG 群 : 54 例

u-hCG 群 : 27 例

## 方法

r-hFSH (follitropin alfa; Merck KGaA, Darmstadt, Germany) の開始用量は、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) のリスク増加の兆候がある場合又は主治医によって 75 IU 未満の開始用量が推奨された場合を除き、一日当たり 75 IU 皮下投与とした。卵巣の反応に基づいて、7 日ごとに 37.5 IU の用量増量の変更を許可した。

r-hFSH による刺激が完了した後、次のすべての基準 ; 主席卵胞の平均径が 18 mm 以上、平均径が 16 mm 以上の卵胞が 3 個以下、血清エストラジオール値が存在する卵胞数の許容範囲内であり 2,000 pg / mL 以下 ; が満たされたら、患者は、r-hCG (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 250 µg 単回皮下投与又は u-hCG (Mochida Pharmaceutical Company, Ltd, Tokyo, Japan) 5,000 IU 単回筋肉内投与のいずれかを受けるためにランダム化 (2 : 1) された。

hCG 投与後、患者の希望に応じて hCG 投与から 48 時間以内の性交又は IUI のいずれかによって受精を試みた。黄体期サポートは行わなかった。

## 用法・用量

HCG : 5,000 IU、筋肉内投与

## 主要評価項目

排卵率 (排卵は、hCG 投与前に血清プロゲステロン値が 5 ng / mL 未満であった者において、hCG 投与により黄体期中期の血清プロゲステロン値が 5 ng / mL 以上及び臨床的妊娠で定義。)

## 結果・結論

TABLE 2 Efficacy end points (modified intention-to-treat population)

	r-hCG (n=54)	u-hCG (n=27)
<b>Primary endpoint</b>		
Ovulation rate, defined as a mid-luteal progesterone level $\geq 5$ ng/mL		
Participants with a serum progesterone level, N (%)		
<5 ng/mL on day 0 post-hCG visit	54 (100.0)	27 (100.0)
$\geq 5$ ng/mL on day 5-7 post-hCG visit	52 (96.3)	26 (96.3)
$\geq 5$ ng/mL on day 8-10 post-hCG visit	48 (88.9)	25 (92.6)
Participants with a mid-luteal serum progesterone level $\geq 5$ ng/mL, N (%)	54 (100.0)	27 (100.0)
Participants with successful ovulation, N (%)	54 (100.0)	27 (100.0)
Difference in the ovulation rate, % (95% CI)	0.0 (-7.8-12.8)	
<b>Secondary endpoints</b>		
Ovulation rate, defined as a mid-luteal progesterone level $\geq 9.4$ ng/mL		
Participants with a mid-luteal serum progesterone level $\geq 9.4$ ng/mL, N (%)	51 (94.4)	24 (88.9)
Ovulation rate defined by a progesterone level $\geq 9.4$ ng/mL or clinical pregnancy, N (%)	52 (96.3)	24 (88.9)
Difference in the ovulation rate, % (95% CI)	7.4 (-5.2-25.6)	
Mid-luteal endometrial thickness		
Median endometrial thickness, mm	11.0	12.0
Biochemical and clinical pregnancy rates		
Positive $\beta$ -hCG pregnancy test, <sup>a</sup> N (%)	19 (35.2)	10 (37.0)
Biochemical pregnancy <sup>b</sup> rate, % (95% CI)	3.7 (0.5-12.7)	3.7 (0.1-19.0)
Clinical pregnancy <sup>c</sup> rate, % (95% CI)	29.6 (18.0-43.6)	33.3 (16.5-54.0)

CI, confidence interval; r-hCG, recombinant-human chorionic gonadotropin; u-hCG, urine-derived human chorionic gonadotropin.

<sup>a</sup> $\beta$ -hCG ( $\beta$ -human chorionic gonadotropin) pregnancy test was performed at the day 15-20 post-hCG administration visit (serum  $\beta$ -hCG > 10 IU/L).

<sup>b</sup>Biochemical pregnancy was defined as any miscarriage without any evidence of a fetal sac on transvaginal ultrasound on the visit 35-42 days following hCG administration despite a positive  $\beta$ -hCG pregnancy test 15-20 days post-hCG.

<sup>c</sup>Clinical pregnancy was defined as the presence of at least one fetal sac on transvaginal ultrasound at the visit 35-42 days following hCG administration.

5 ng/mL以上の黄体中期プロゲステロン値として定義される排卵は、modified ITT 集団のすべての被験者で報告され、排卵率の差の両側 95%CI の下限は- 7.8 %であり、非劣性マージンである- 20 %を上回っていた。全体として、有害事象の種類と重症度は不妊治療を受けている女性において予想されるものであり、卵巢過剰刺激症候群が最も多くみられた（軽度、中等度、高度の順でそれぞれ、r-hCG 群：7.4 %、3.7 %、3.7 %、u-hCG 群：7.4 %、7.4 %、0.0 %）。

r-hCG は排卵誘発について u-hCG より劣っていないことが示された。更に r-hCG は予想された安全性プロファイルを示し、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

②

文献番号

31)

表題名

SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討 筋肉内投与法との比較

著者名

竹田 省, 斎藤 正博, 木下 勝之, 他

# IV-124

## 文献名

産科と婦人科. 59 巻 8 号 Page1274-1277(1992.08)

## 試験デザイン

封筒法、クロスオーバー試験

## 目的

各種不妊症に対する pure FSH-hCG 療法による排卵誘発症例を対象として、hCG 製剤の皮下投与法を行い、その臨床効果、副作用等を従来用いられてきた筋肉内投与法と比較する。

## 対象

25～40 歳の排卵誘発治療の必要な不妊症患者（多嚢胞性卵巣症候群、I 度無月経、II 度無月経、無排卵周期症、他）

## 症例数

A 群（皮下→筋注）：9 例

B 群（筋注→皮下）：13 例

## 方法

SJ-hCG（プロファシー注；5,000 単位/ A 又は 10,000 単位/ A、セローノ・ジャパン社）の皮下投与法での有用性を筋肉内投与法と比較検討するため、連続した 2 周期に対して封筒法により A、B、2 群に分け、クロスオーバー法にて投与した。A 群は 1 周期目皮下投与、2 周期目筋肉内投与であり、B 群は 1 周期目筋肉内投与、2 周期目皮下投与であった。

消退出血もしくは月経 3～5 日目より pure FSH 製剤（フェルティノーム P 注；75 単位/ A、セローノ・ジャパン社）を 2～4 A 連日投与した。SJ-hCG への切り換えは経膈超音波断層検査で卵胞径が 19 mm 以上の時点で行った。hCG の初回投与は 5,000 もしくは 10,000 単位を 1 mL の生食水に溶解し、皮下注又は筋注を行った。その後症例によっては 3,000～5,000 単位を 1～2 回追加投与した。排卵の確認は BBT、黄体中期での経膈超音波検査での黄体確認で行った。

## 用法・用量

hCG：5,000 IU、10,000 IU（筋肉内投与、皮下投与）

## 主要評価項目

有用性

## 結果・結論

表1 排卵の有無および妊娠例

		排卵の有無		妊 娠 例		
		有 (症例数)	無 (症例数)	例 数	妊娠率 (%)	備 考
A 群	皮下(第1周期)	9	0	1	11.1	流産, 単胎
	筋注(第2周期)	8	0	1	12.5	単 胎
B 群	皮下(第2周期)	12	0	1	8.3	多 胎
	筋注(第1周期)	13	0	1	7.7	流産, 単胎
全 体	皮 下	21	0	2	9.5	
	筋 注	21	0	2	9.5	

排卵は皮下投与、筋肉内投与共に全例（100 %）に認められた。妊娠例は皮下、筋肉内投与各2例、計4例（18.2 %）であり、1例は単体であったが、1例は6胎であり、2例は流産となった。

注射部位の状態では、筋肉内投与では硬結6例（28.6 %）と皮下投与に比し、やや多いものの両者間では差がなく、その他の局所症状もほぼ同等の発現であった。OHSSの頻度、自覚症状も差は認められなかった。

A、B 両群間に時期効果、順序作用のないことを確認し、有用性の評価を行ったが、両群間に差は認められなかった。

ii) IUI [医中誌 web]

(該当文献なし)

※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

1) 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

i) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

調査日：2021年4月16日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin/therapeutic use"[Mesh]) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND (("oligoovulation"[All Fields]) OR ("anovulation"[All Fields] OR "Anovulation/drug therapy"[MeSH])) AND ("Female"[Mesh]) AND ("Humans "[Mesh])

結果：75

Review：7

Meta-Analysis：3

# IV-124

一般不妊の無排卵又は希発排卵患者に対して排卵誘発の trigger として hCG を用いている文献を RCT と同様にして検索を行い、75 件のうち総説 7 件、メタ・アナリシスで 3 件が該当したが、そのうち一般不妊の排卵誘発で尿由来の hCG に関して記述のある 2 件を選定した。

## ii) IUI [PubMed]

調査日：2021 年 2 月 2 日

検索データベース（調査期間）：PubMed（1946～2021 年）

検索式：(("Chorionic Gonadotropin"[Mesh]) AND ("Insemination, Artificial"[Mesh])) AND ("trigger"[All Fields] OR "triggers"[All Fields] OR "triggerable"[All Fields] OR "triggered"[All Fields] OR "triggering"[All Fields] OR "triggerings"[All Fields])

結果：23

Review：1

Meta-Analysis：0

一般不妊の IUI 前の排卵誘発において、trigger として hCG を用いている文献を RCT と同様にして検索を行い、そのうち総説、メタ・アナリシスで 1 件が該当したが、その文献は尿由来の hCG を用いたものではなかった。

## iii) IUI [Cochrane Library]

上記検索以外で、Cochrane Library において"intrauterine insemination" "hCG" "trigger"のキーワードで検索した結果、IUI に関する総説が 1 件該当した。

## 2) 日本

### i) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

調査日：2021 年 4 月 19 日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) or (ヒト絨毛性ゴナドトロピン/AL) or(ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン/AL)

結果：5,758

総説（ヒト、女性に関する総説）：22 件

メタ・アナリシス：0 件

hCG に関する文献を検索し、5,758 件のうちヒト、女性に関する総説、メタ・アナリシスは 22 件が該当したが、そのうち一般不妊の排卵誘発で尿由来の hCG に関して記述のある 1 件を選定した。

### ii) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

無排卵又は希発排卵に関して上記 1) i)の PubMed により検索された国内誌の文献 1 件を示した。

### iii) IUI [医中誌 web]

調査日：2021 年 2 月 2 日

検索データベース（調査期間）：医中誌 web（1946～2021 年）

検索式：("Chorionic Gonadotropin"/TH) and (人工授精/TH) and (トリガー/AL)

結果：0

人工授精において hCG の trigger に関する文献を検索した結果、該当する文献はなく総説、メタ・アナリシス文献は見い出せなかった。

<海外における総説、メタ・アナリシス等>

i) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

①

文献番号

32)

表題名

Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction (Review)

著者名

George K, Kamath MS, Nair R, Tharyan P

文献名

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD006900.

内容

目的は、排卵誘発剤による治療を受けている無排卵女性において、排卵誘発後の自発的排卵と比較して排卵 trigger を投与することの利点と悪影響を究明することである。

このレビューには、クエン酸クロミフェンの投与を受ける排卵女性において尿由来の hCG 投与と投与なしを比較した、バイアスのリスクが低い 2 報の RCT (1 報 : hCG 5,000 IU 筋肉内投与、1 報 : hCG 10,000 IU 筋肉内投与) が含まれている。尿由来 hCG は、hCG なしよりも出生率の増加をもたらさなかった (OR 0.97、95%CI 0.52~1.83; 2 つの試験、305 人の参加者、 $I^2 = 16\%$ ; 低品質のエビデンス) が、有効性の評価に関して非常に不明瞭なため、無排卵女性のクロミフェン誘発サイクルにおける排卵 trigger としての hCG の効果の明らかな欠如について、我々の確信は低くなる。

このレビューの副次的結果の中で、尿由来の hCG は排卵率 (OR 0.99、95%CI 0.36~2.77; 2 件の試験、305 人の参加者、 $I^2 = 55\%$ ; 低品質のエビデンス)、臨床妊娠率 (OR 1.02、95%CI 0.56~1.89; 2 件の試験、305 人の参加者、 $I^2 = 35\%$ ; 質の低いエビデンス) 又は妊婦の流産率 (OR 1.19、95%CI 0.17~8.23; 2 件の試験、54 人の参加者、 $I^2 = 0\%$ ; 質の低いエビデンス) を増加させないであろう。

2 つの試験には明確な結果を得るために十分な女性が含まれていなかったため、排卵誘発を受けている女性において排卵の trigger は排卵の trigger がない場合よりも良いか悪いかは定かではない。クエン酸クロミフェンで治療された無排卵女性の排卵の trigger としての尿由来 hCG の使用を推奨又は異義を唱えるにはエビデンスは不十分である。排卵誘発を受けている女性を対象に、異なる排卵の trigger と trigger のなしを比較する大規模な試

# IV-124

験が必要である。

②

文献番号

33)

表題名

Induction of ovulation.

著者名

Marshall JR.

文献名

Clin Obstet Gynecol. 1978 Mar;21(1):147-62.

内容

一般的な意見

排卵の生理学と薬理学

無排卵は、卵胞の成熟又は卵胞の放出に影響を与えるメカニズムの機能不全のために発生する。効果的に行うためには、排卵の誘発はこれらの機能の合理的な近似を提供しなければならない。ほとんどの場合、クエン酸クロミフェン又はヒト閉経期ゴナドトロピン (hMG) のいずれかを使用して、卵胞期初期のゴナドトロピンを供給し、月経周期中期の LH の代用として月経周期中央の LH ピークとその後の黄体機能に必要な LH の両方のために hCG が与えられる。

治療計画

治療は、Evans and Townsend によって提案されているように、米国での通常の初期治療である 2 ヶ月のプラセボ、続いて 2 ヶ月の周期的 E + P、続いて 2 ヶ月の無治療又はクロミフェン 50 mg /日を 5 日間で開始できる。これらの治療法が排卵の誘発に効果がない場合は、クロミフェンを 5 日間 100 mg /日に増やす必要がある。これが効果的でない場合は、用量を 150 mg に増やす必要がある。それでも排卵が起こらない場合はクロミフェンを 150 mg /日で 5 日間繰り返し、そして 14 日目に hCG 10,000 IU を続ける (この議論において、治療の各サイクルの日数は、排卵を誘発するのに効果的であると考えられる薬剤、すなわちクロミフェン及び hMG による治療の最初の日から連続して番号が付けられている)。これが効果的でない場合、さらなる治療の選択はプロゲステゲン投与への消退出血を誘発する能力によって決定される。プロゲステゲンの消退出血を誘発する場合、クロミフェン 150 mg /日を 5 日間与え、その後、十分な卵胞成熟を誘発するために必要なだけの hMG を投与する必要がある。そして排卵を誘発するために、hCG 10,000 IU を投与する必要がある。プロゲステゲンの消退出血を誘発しない場合は、クロミフェンを使用しない同様の hMG-hCG レジメンを使用する必要がある。

米国での使用が承認された治療法

クロミフェン及び HCG

FSH と LH の放出を伴ったクロミフェンに反応しそれに続く卵胞成熟することができる患者もいるが、視床下部と下垂体のレベルで卵巣ステロイドシグナルへの反応ができない患者もいるので、特定の患者では、クロミフェンに hCG を続けて投与することによって排卵を誘発することができる。クロミフェンは卵胞の成熟をもたらすために与えられ、hCG は 14 日目又は 15 日目に投与され卵胞の破裂、排卵及びその後の黄体機能をもたらす。

**HMG-HCG**

卵胞の成熟と卵胞の放出をもたらすため、hMG と hCG を連続して使用することは現在利用可能な最も効果的な排卵誘発剤である。しかし、それらの高コストと多胎妊娠のリスクが高いため、排卵誘発の他の方法が失敗した患者以外での使用は事実上不可能である。無排卵性不妊症の患者の 5% 未満しかゴナドトロピンを必要としておらず、最近十分にレビューされているため、ここでは詳細には説明しない。hMG の投与は筋肉内注射によるものでなければならない。通常の方法は、適切な卵胞の成熟が達成されるまで徐々に増量して毎日注射することである。24～48 時間の休止の後、hCG を投与する。

**HMG-HCG 及びクロミフェン**

ゴナドトロピン投与と同じ方法を利用する。しかしながら、クロミフェンは hMG 療法の開始直前に 100～200mg /日 で 5 日間投与する。この方法の目的は、排卵を誘発するのに必要なゴナドトロピンの量を減らすことである。プロゲステゲン投与により消退出血を示す患者におけるクロミフェン前治療とゴナドトロピン療法の併用は、排卵を誘発するために必要な hMG の量の有意な減少（サイクルあたり 20～8 アンプル）及び治療期間の有意な減少（7.5～3.5 日）をもたらす。プロゲステゲン消退による出血を示さない患者では、ゴナドトロピンの量又は必要な治療期間の減少は見られない。クロミフェンと hMG-hCG 療法は、hMG-hCG 療法単独よりも多胎妊娠が少なくなる可能性がある。

ii) IUI [PubMed]

(該当文献なし)

iii) IUI [Cochrane Library]

①

文献番号

22)

表題名

Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples (Review)

著者名

Cantineau AEP, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T

# IV-124

## 文献名

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD006942.

## 内容

不妊カップルの IUI の自然及び刺激サイクルにおいてさまざまな同期方法の有効性を評価した。IUI のタイミングについて記述しているランダム化比較試験を検索した。

10 件の RCT では、IUI のタイミングのさまざまな方法を比較した。その結果、以下のいずれも出生率及び妊娠率に差があるエビデンスは見られなかった；hCG 注射 [10,000 IU : 4 件] 対 LH サージでは、出生率及び妊娠率（以下、同順）はそれぞれ（オッズ比（OR）1.0、95%信頼区間（CI）0.06~18、1 件の RCT、24 例の女性、非常に質の低いエビデンス）及び（OR 1.33、95% CI 0.72~2.45、4 件の RCT、275 例の女性、 $I^2 = 0\%$ 、質の低いエビデンス）、尿中 hCG [5,000 IU : 1 件、10,000 IU : 1 件] 対リコンビナント hCG では、それぞれ（OR 1.17、95%CI 0.68~2.03、1 件の RCT、284 例の女性、質の低いエビデンス）及び（OR 1.02、95% CI 0.65~1.57、2 件の RCT、409 例の女性、 $I^2 = 0\%$ 、質の低いエビデンス）、hCG [5,000 IU : 1 件、10,000 IU : 2 件、rhCG : 1 件] 対 GnRH アゴニストでは、それぞれ（OR 1.04、95%CI 0.42~2.6、3 件の RCT、104 人の女性、 $I^2 = 0\%$ 、質の低いエビデンス）及び（OR 1.14、95% CI 0.63~2.08、4 件の RCT、206 例の女性、 $I^2 = 48\%$ 、質の低いエビデンス）であった。

2 件の RCT では、hCG 注射 [5,000 IU : 1 件、10,000 IU : 1 件] から IUI までの最適な時間間隔を比較し、24 時間から 48 時間の範囲の異なる時間枠を比較した。これらの試験のうち 1 件は hCG 後 24 時間と 34 時間で比較した出生率を報告し、群間に差は見られなかった（OR 0.52、95%CI 0.27~1.00、1 件の RCT、204 カップル、質の低いエビデンス）。両方の試験でカップル当たりの妊娠率の報告があった。メタ・アナリシスでは、24 時間後の IUI は 34~36 時間後と比較して妊娠率が低いことが明らかとなった（OR 0.55、95% CI 0.31~0.98、2 件の RCT、234 例の女性、 $I^2 = 0\%$ 、質の低いエビデンス）。

1 件の RCT では、hCG [5,000 IU] の早期投与（主席卵胞：16.0~16.9 mm）と遅延投与（主席卵胞：18.0~18.9 mm）を比較したが、主要な結果としての出生に関する報告はなかった。カップル当たりの妊娠率で両群間に差のあるエビデンスは報告されていない（OR 1.32、95%CI 0.77~2.25、1 件の RCT、612 例の女性、質の低いエビデンス）。

有害事象（多胎妊娠、流産、卵巣過剰刺激症候群（OHSS））にもいずれの群にも差があるエビデンスは見られなかった。

排卵と授精の異なる同期法の間で安全性と有効性に違いがあるかどうかを判断するための十分なエビデンスは得られなかった。

<日本における総説、メタ・アナリシス等>

i) 無排卵又は希発排卵 [医中誌 web]

①

文献番号

# IV-124

34)

## 表題名

新しい診断基準をふまえた多嚢胞性卵巣症候群の治療戦略

## 著者名

高橋 健太郎

## 文献名

日本産科婦人科学会香川地方部会雑誌 2008;10(1):1-7.

## 内容

PCOS の治療

### 4.不妊症および排卵障害の治療

まず、月経周期 5 日目あるいは消退出血 5 日目よりクロミッド 50 mg/ 日の 5 日間投与を行う。排卵が起きない場合には順次 200 mg/ 日まで増量する。

排卵効果が無い場合や排卵はするがタイミング法や人工授精を 6 ヶ月間行っても妊娠しない場合はメトホルミン療法を行う。2~3 ヶ月投与しても効果が無い場合は、クロミフェンと併用して使用する。

この併用療法においても排卵が認められない場合や 6 ヶ月間行っても妊娠しない場合にはゴナドトロピン療法を行う。一般的には治療周期の月経開始 3 日目から pure FSH 製剤を連日 75 IU 投与 (2 週間投与し、発育卵胞が認められない場合は、ここで一旦中止し、消退出血を起こし、消退出血 3 日目から 150 IU を同様に投与する。無効時は同様な方法で 225 IU まで増量する) し、主席卵胞の最大径が 18 mm に達した時点で hCG 5,000 IU に切り替える。中等度以上の OHSS が生じた場合には FSH 漸減投与法 (OHSS を発症した投与量から開始し、主席卵胞径が 10 mm に達してから半量に変更し、卵胞径が 14 mm から 1/4 量で、卵胞径が 18 mm 以上を確認して hCG 投与に切り替える。ゴナドトロピン療法は多胎及び OHSS の発症に留意しなければならず、それを回避する目的で、血中 FSH 濃度の推移と発育卵胞数の関係から FSH-GnRH 律動的皮下投与法が優れているが、高価な器具及び投与法の煩雑さから、思ったほど普及していないのが現状である。

ii) 無排卵又は希発排卵 [PubMed]

①

## 文献番号

35)

## 表題名

単一排卵誘発法による多胎の予防

**著者名**

青野 敏博

**文献名**

日本産科婦人科学会雑誌. 1996;48(8):666-71.

**内容**

単一排卵誘発の戦略

我々の教室では、正常月経周期の卵胞期の FSH の分泌パターンに近付け、かつ GnRH のパルス状投与の日数を減らす目的で、FSH-GnRH パルス状投与療法を創案した。そのスケジュールは月経又は消退出血の 5 日目から連日 FSH 製剤（フェルチノーム P）を 150 IU ずつ筋注し、最大卵胞の平均径が 11 mm に達した時点で、自動注入ポンプを用いた GnRH（ヒポクライン、2 時間ごと 20 μg）の皮下注射に切替える。さらに主席卵胞の平均径が 18 mm に達したら hCG（ゴナトロピン）5,000 IU を筋注して排卵を誘発する。

視床下部性無排卵症への応用

高プロラクチン血症や多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）を除いた視床下部性無排卵症患者 18 例に対して、FSH-GnRH 療法と、対照として FSH を連日筋注し、主席卵胞の平均径が 18 mm に達した時点で hCG に切替える FSH 療法をクロスオーバーで行った。排卵率はほぼ 90%、妊娠率はほぼ 20%と両群間に有意差がなかった。

多嚢胞性卵巣症候群への応用

我々は日本産科婦人科学会で定めた本邦婦人における PCOS の診断基準に合致した 28 症例に対して、FSH-GnRH 療法を施行した。対照として FSH 療法と比較した。排卵率は 90% に近く、妊娠率もほぼ 30% と両群間に差がなかった。しかし多胎妊娠率は、FSH-GnRH 療法は 0%（0/8）に対し FSH 療法は 57.1%（4/7）と、新治療法では明らかに多胎妊娠が抑制されていた。また OHSS の発生率は FSH 療法の 77.4% に比べ FSH-GnRH 療法では 27.0% に抑制できた。その理由は hCG に切替え時の発育卵胞数の差にある（図 5）。

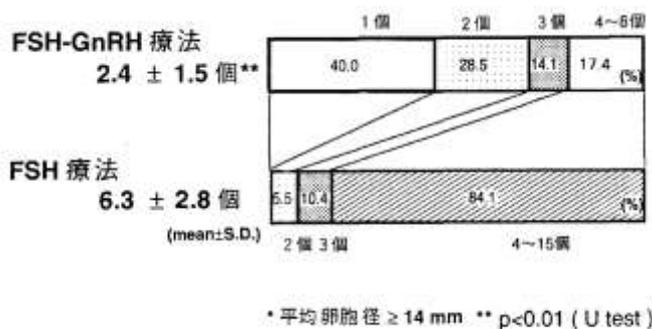


図5 多嚢胞性卵巣症候群症例における FSH-GnRH 療法と FSH 療法中の hCG 切替え時の発育卵胞数の比較

FSH 漸減療法

視床下部性無排卵症の 13 例を対象に、FSH をはじめ 150 IU ずつ連日投与し、最大卵胞の平均径が 11 mm に達した時点で 75 IU 又は 37.5 IU に減量し、主席卵胞の平均径が 18 mm に達したら hCG を 5,000 IU 注射する治療法を実施した。75IU に減らした群では排卵率は

高いが、平均発育卵胞数は 3.6 ± 1.7 個と多く、多胎妊娠を抑制できなかった。一方 37.5 IU に減量すると、発育卵胞数は 1.8 ± 2.2 個とよいが、排卵率は 45.0 % と低く、20 周期中妊娠がみられなかった

iii) IUI [医中誌 web]

(該当文献なし)

## (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>

なし

<日本における教科書等>

以下に、一般不妊及びその排卵誘発 (IUI を含む) 並びにそれらで hCG 投与に関して記載のあるものを挙げた。

1) 図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第2版 (柴原浩章、森本義晴、京野廣一. 中外医学社、2012. P149-153、p231-242) <sup>23)</sup>

### 【2】不妊治療の実践

#### 2 排卵障害

##### B 排卵誘発法

排卵障害のある症例に用いる排卵誘発法は、ART における多数の卵を採取する目的とは異なり、卵胞を発育させるができるだけ少ない数の卵胞を発育させることを目的とする排卵誘発法である。

##### 3 clomiphene citrate (CC) 法

充分卵胞が発育したら、hCG (5000~10000 IU) を投与し当日または翌日にタイミング療法や人工授精を行う。

##### 4 gonadotropin (Gn) 療法

排卵誘起は CC と同様、hCG または GnRH agonist で行うことができる。

#### 9 AIH と AID

##### B AIH (配偶者間人工授精)

###### 1 適応

軽度乏精子症、軽度精子無力症、Huhner テスト不良、射精障害、性交障害、頸管粘液不良症例、機能的な不妊、男性の長期不在が適応となる。

###### 3 排卵日の特定

###### c) rFSH-hCG 周期

rFSH 投与は単一卵胞の発育をめざし、50IU より漸増法を採用している。多胎妊娠防止のため、排卵すると思われる大きな卵胞が多数存在する時はキャンセルするか、大きい卵胞を 2 個だけ残し、他は卵胞穿刺してから実施している。(hCG に関する具体的な記載はない)

2) 図説 ART マニュアル (森崇英、岡村均、久保春海. 永井書店、2006. P100-104) <sup>45)</sup>

#### 第3章 配偶子と受精

##### 5 配偶者間人工授精

###### ① 適応と禁忌.

適応は精液所見不良 (乏精子症、精子無力症、乏精液症など)、精子-頸管粘液不適合 (性交後試験陰性例)、内分泌学的治療抵抗性の頸管粘液減少症、性交障害など多岐にわたっているが、重度の精液所見不良症例では IVF-ET(ICSI)を行わざるを得ない

のが現状である。さらに上述のような適応に加え、排卵障害や機能性不妊など卵管因子が決定的でない症例に、タイミング指導を一定期間行っても妊娠に至らない場合に、第二段階の治療として行うことも多い。

#### ⑥ IUI の限界と他の方法への切り替えのタイミング

都竹は 1 週目から GnRH アンタゴニストと hMG(FSH), hCG を用いた過排卵刺激を併用した IUI を行うことにより、周期当たり 38.9% の高い妊娠率を報告しているが、この方法によると累積妊娠率の上昇はさらに早く、全妊娠例に対する妊娠例の割合は 3 周期で 93% であったと述べている。

### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

#### <日本におけるガイドライン等>

#### 1. 生殖医療ガイドライン（作成中）

1) 第一減数分裂前期で停止していた卵子の減数分裂を再開させ、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。卵巣刺激の方法により、trigger に用いる薬剤は異なる。海外のガイドラインでは、high-responder や多嚢胞性卵巣症候群患者に対しては、OHSS の発症とその重症化を防止するためにアンタゴニスト法での卵巣刺激が推奨されている<sup>1)</sup>。

アンタゴニスト法では、trigger として hCG と GnRH アゴニストを用いることができる。8 件のランダム化比較試験 (RCT) を基にした Cochrane Database of Systematic Reviews では、新鮮胚移植周期において、アゴニスト投与 (triptorelin あるいは buserelin の皮下投与：我が国では販売されていない) は hCG 投与に比べ OHSS 発症の予防に有効であることが示されている<sup>2)</sup>。ESHRE のガイドラインでも、OHSS リスクのある場合には、GnRH アゴニストによる trigger が推奨されている<sup>3)</sup>。一方、GnRH アゴニスト投与群では、新鮮胚移植周期における生産率および妊娠 12 週以降の妊娠継続率が hCG 投与群と比較して有意に低く、逆に流産率が高いため、新鮮周期胚移植を行う症例に対しては GnRH アゴニストを trigger に使用することは推奨されていない<sup>2)</sup>。ESHRE のガイドラインでも、通常の黄体補充を行う新鮮胚移植周期においては、最終の卵子成熟目的に GnRH アゴニストを投与することは推奨されない<sup>4)</sup>。他方、全胚凍結など新鮮周期胚移植を行わない症例において GnRH アゴニスト投与は有益であると上記の Cochrane Database of Systematic Reviews では結論づけている。ESHRE のガイドラインでは、OHSS リスクがあり新鮮周期胚移植を行わない場合では、trigger として hCG よりも GnRH アゴニストを用いることを条件つきで推奨している<sup>3)</sup>。

わが国では、卵巣の反応性にかかわらずクロミフェンなどを用いた mild-stimulation を用いる場合も多くみられるが、アゴニスト法やアンタゴニスト法と比べて OHSS の発症頻度はオッズ比 0.21 (95% 信頼区間 0.11-0.41) と有意に減少することが 5 件の RCT を基にした Cochrane Database of Systematic Reviews で報告されている<sup>5)</sup>。これら 5 件の RCT ではいずれも trigger には hCG が投与されており、mild-stimulation の trigger に hCG と GnRH アゴニストを投与してその効果を比較した RCT は存在しない。poor responder (アゴニスト法あるいはアン

タゴニスト法を用いた以前の採卵で回収卵数が 3 個以下の症例) に対して、クロミフェン及びクロミフェンと hMG 製剤を併用した卵巣刺激を行い、trigger にヒト尿由来の hCG 製剤 (u-hCG) 5,000 単位投与 (89 周期) あるいは酢酸ブセレリン 300 ~ 600  $\mu$ g 投与 (73 周期) した症例対照研究では、採卵あたりの回収卵数や成熟卵の割合、受精率に両群間で有意差は確認されなかった<sup>6)</sup>。

- 2) アゴニスト法では、trigger として用いることができるのは hCG のみである。Cochrane Database of Systematic Reviews では、11 件の RCT を基にしたロング法での検討によると、遺伝子組換え hCG 製剤 (r-hCG) 投与群と u-hCG 投与群で回収卵数に有意差はなく、また OHSS の発症頻度についても両群間で有意差は認められていない<sup>7)</sup>。ESHRE のガイドラインでも、卵子の最終成熟の目的に u-hCG と r-hCG は同等に推奨されている<sup>3)</sup>。hCG 投与時の OHSS のリスク因子に該当する場合には、OHSS の発症予防法として u-hCG 投与量の減量 (10,000 単位→5,000 単位) や延期 (coasting 法) が産婦人科診療ガイドラインで挙げられている<sup>8)</sup>。ロング法で trigger として u-hCG 10,000 単位と 5,000 単位を使用した前向き RCT において、回収卵数・成熟卵数・受精率・妊娠率に両群間に有意差はなく、OHSS 発症率は u-hCG 10,000 単位投与群で 8.3% (4/48) に対して、u-hCG 5,000 単位投与群では 2% (1/50) と低い傾向にあった。この結果より、trigger として u-hCG 5,000 単位投与は 10,000 単位投与と同等の効果を持つと結論づけている<sup>9)</sup>。一方、coasting 法の OHSS 予防効果については、十分なエビデンスがないと ASRM のガイドラインで示されている<sup>1)</sup>。
- 3) trigger に hCG と GnRH アゴニストの両者を併用する dual trigger の有効性は、4 件の RCT を基にしたメタ解析において hCG 単独投与と比較して回収卵数、成熟卵数、受精率、day3 有効胚数、着床率において認められていない<sup>10)</sup>。2 件の RCT を基に妊娠率のみ dual trigger 投与群で有意に高い (リスク比 1.55 (95%信頼区間 1.17-2.06)) とされている<sup>10)</sup>。ESHRE のガイドラインでは、上記 RCT は low quality であると述べられており、normal responder と予想される症例には dual trigger は推奨しないと記述されている<sup>4)</sup>。poor responder や受精率は低かった症例、未熟卵の割合が多かった症例に対して dual trigger が有効であると示している観察研究は存在するものの、卵子の成熟率や受精率の評価が報告ごとに異なり、また生産率や OHSS の発症率が示されていないために、これらの症例に対しても dual trigger の使用は推奨されていない<sup>4)</sup>。

#### 文献

- 1) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2016; 106: 1634-47. PMID: 27678032 (I)
- 2) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD008046. PMID: 25358904 (I)
- 3) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology:

# IV-124

OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 17. GnRH agonist triggering: 2019: 116-20. (Guideline)

- 4) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 15. Triggering of final oocyte maturation: 2019: 100-5. (Guideline)
- 5) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 6) 吉村由香理ら: クエン酸クロミフェンまたはクエン酸クロミフェン+hMG 採卵周期における hCG 投与と酢酸ブセレリン投与の治療成績の比較 J Mamm Ova Res. 2007; 24: 61-4. 医中誌:2010331782 (II)
- 7) Youssef MA, et al.: Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2016: CD003719. (I)
- 8) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020; CQ327: 156-8. (Guideline)
- 9) Shaltout A, et al.: Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? Middle East Fertility Society Journal. 2006; 11: 99-103. (I)
- 10) Ding N, et al.: Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 218: 92-8. PMID: 28957685 (I)

(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

なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 提示した海外のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

< 要望用法・用量について >

1) 提示した海外のエビデンスやガイドライン、国内の実態から妥当といえる。

< 臨床的位置づけについて >

1) ヒト尿由来の hCG は生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化のために用いられていた実態はあったが適応を有していなかった。海外のエビデンスやガイドライン記載の状況から、この目的での保険適用の必要性が高い。

# IV-124

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

## 5. 備考

## 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) : BREVACTID 5000 I.E. (Ferring Arzneimittel)
- 3) 添付文書 (LOTE LISTE 2020) : Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD)
- 4) ASRM ガイドライン : Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion
- 5) NICE ガイドライン : Fertility problems: assessment and treatment
- 6) Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs* 2004;64:297-322.
- 7) Burgues S, Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic H. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Hum Reprod* 2001;16:2525-32.
- 8) Dickey RP. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1-17.
- 9) Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:444-8.
- 10) Rahman SM, Karmakar D, Malhotra N, Kumar S. Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1023-7.
- 11) Rijdsdijk OE, Cantineau AE, Bourdrez P, Gijzen 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 Aug;39(2):262-268.
- 12) Thomas S, Sebastian T, Karthikeyan M, Mangalaraj AM, Aleyamma TK, Kamath MS. Effectiveness of spontaneous ovulation as monitored by urinary luteinizing hormone versus induced ovulation by administration of human chorionic gonadotrophin in couples undergoing gonadotrophin-stimulated intrauterine insemination: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019 Aug;126 Suppl 4:58-65.
- 13) da Silva AL, Arbo E, Fanchin R. Early versus late hCG administration to trigger ovulation in

- mild stimulated IUI cycles: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Oct;164(2):156-60.
- 14) Dansuk R, Gonenc AI, Sudolmus S, Yucel O, Sevket O, Köroğlu N. Effect of GnRH antagonists on clinical pregnancy rates in ovulation induction protocols with gonadotropins and intrauterine insemination. *Singapore Med J.* 2015 Jun;56(6):353-6.
  - 15) Lambalk CB, Leader A, Olivennes F, Fluker MR, Andersen AN, Ingerslev J, Khalaf Y, Avril C, Belaisch-Allart J, Roulier R, Mannaerts B. Treatment with the GnRH antagonist ganirelix prevents premature LH rises and luteinization in stimulated intrauterine insemination: results of a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Hum Reprod.* 2006 Mar;21(3):632-9.
  - 16) Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, Tournaye H, Tarlatzis BC, Devroey P. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online.* 2012 Sep;25(3):278-83.
  - 17) Casadei L, Zamaro V, Calcagni M, Ticconi C, Dorrucchi M, Piccione E. Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: A comparison among three different regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Dec;129(2):155-61.
  - 18) Liu W, Gong F, Luo K, Lu G. Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:75-9.
  - 19) Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999;72:619-22.
  - 20) Rahman SM, Malhotra N, Kumar S, Roy KK, Agarwal A. A randomized controlled trial comparing the effectiveness of single vs. double intrauterine insemination in unexplained infertility. *Fertil Steril* 2010;94:2913-5.
  - 21) Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed vs. urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *Fertil Steril* 1999;71:1070-4.
  - 22) Cantineau AEP, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD006942.
  - 23) 図説よくわかる臨床不妊症学 一般不妊治療編 第2版 (柴原浩章、森本義晴、京野廣一. 中外医学社、2012. P149-153、p231-242)
  - 24) 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 Jul-Aug;59(7-8):355-66.
  - 25) Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical

- evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest.* 2012 Dec;35(11):996-1002.
- 26) International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group. Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril.* 2001 Jun;75(6):1111-8.
- 27) Vegetti W, Testa G, Ragni G, Parazzini F, Crosignani PG. Ovarian stimulation with low-dose pure follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome anovulatory patients: effect of long-term pretreatment with gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;45(3):186-9.
- 28) van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3597-602
- 29) Saghar Salehpour, Azadeh Akbari Sene, Nasrin Saharkhiz, Mohammad Reza Sohrabi, Fatemeh Moghimian. N-Acetylcysteine as an adjuvant to clomiphene citrate for successful induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Sep;38(9):1182-6.
- 30) Ikenaga Hideyuki, Tanaka Yudai, Shiotani Masahide, Rogoff Daniela, Shimizu Shin, Ishihara Osamu. Phase III trial comparing the efficacy and safety of recombinant- or urine-derived human chorionic gonadotropin for ovulation triggering in Japanese women diagnosed with anovulation or oligo-ovulation and undergoing ovulation induction with follitropin-alfa. *Reprod Med Biol.* 2016 Dec 4;16(1):45-51.
- 31) 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.
- 32) George K, Kamath MS, Nair R, Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 31;(1):CD006900.
- 33) Marshall JR. Induction of ovulation. *Clin Obstet Gynecol.* 1978 Mar;21(1):147-62.
- 34) 高橋 健太郎. 新しい診断基準をふまえた多嚢胞性卵巣症候群の治療戦略. *日本産科婦人科学会香川地方部会雑誌* 2008;10(1):1-7.
- 35) 青野 敏博. 単一排卵誘発法による多胎の予防. *日本産科婦人科学会雑誌.* 1996;48(8):666-71.
- 36) 添付文書 : CHORIONIC GONADOTROPIN FOR INJECTION, USP (APP Pharmaceuticals, LLC)
- 37) 添付文書 : Novarel® FOR INTRAMUSCULAR USE ONLY (Ferring Pharmaceuticals Inc.)
- 38) 添付文書 : Pregnyl® (Organon USA Inc.)
- 39) 添付文書 : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 ml, poudre et solvant

# IV-124

pour solution injectable (ORGANON FRANCE)

40) 添付文書 : GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 5000 UI/ 1 mL, poudre et solvant pour solution injectable (ORGANON FRANCE)

41) 添付文書 : PREGNYL® 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.)

42) 添付文書 : Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd.)

43) 添付文書 : PREGNYL® Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)

44) ASRM ガイドライン : Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline

45) 図説 ART マニュアル (森崇英、岡村均、久保春海. 永井書店、2006. P100-104)

46) ASRM ガイドライン : Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline

47) ESHRE ガイドライン : Ovarian stimulation for IVF/ICSI