

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	あすか製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-125
	成分名 (一般名)	日局ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来） （ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン、 Human Menopausal Gonadotrophin [JAN] )
	販売名	HMG 筋注用 75 単位「あすか」 HMG 筋注用 150 単位「あすか」
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬  〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国にお ける承認取得〕  <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	通常 150 又は 225IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十 分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終 成熟を誘発する。
	備考	(特記事項等)

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

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症夫婦の精神的・身体的負担や社会的影響は大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>ゴナドトロピン製剤は閉経後女性尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン(hMG製剤)、hMGを精製して得た精製下垂体性性腺刺激ホルモン(uFSH製剤)、遺伝子組換えヒトFSH(rFSH製剤)の3種に分類されるが、生殖補助医療における卵巣刺激においてこれらの利用は同様に推奨されている。hMG製剤は、既に米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において今回の要望効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を有している。欧米及び国内ではhMG製剤を用いた生殖補助医療における調節卵巣刺激が標準的治療に位置付けられていることから、国内においてもhMG製剤は生殖補助医療における調節卵巣刺激に有用性が期待できると考える。</p>
備考	

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

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>HMG筋注用75単位「あすか」及びHMG筋注用150単位「あすか」(以下、本剤)はFSHとLHの生物活性比が約3:1のhMG</p>
--------------------------------------	--

当国の承認内容を記載する。)	<p>製剤である。</p> <p>本剤と同一の製剤は海外では承認されていないため、有効成分が同じ hMG であり要望書に記載された製剤以外で、要望効能・効果を有する製剤を以下に記載した。また、欧米等 6 か国において本剤と同様の活性比を有する hMG 製剤は承認されていない。</p> <p>なお、本剤の投与経路は筋肉内投与であるが、米国、英国、加国及び豪国の製剤は皮下投与、並びに独国及び仏国の製剤は皮下及び筋肉内投与である。</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="395 651 1396 703">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="395 703 507 898" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 703 1396 754">販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 754 1396 804">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 804 1396 853">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 853 1396 898">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 898 507 1458" rowspan="2">英国</td> <td data-bbox="507 898 1396 1133">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="775 898 1396 1133">           ①Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection<sup>1)</sup>            ②Meriofert PFS 150 IU, powder and solvent for solution for injection<sup>2)</sup>            (IBSA Farmaceutici Italia Srl)         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1133 1396 1458">効能・効果</td> <td data-bbox="775 1133 1396 1458">           ①、②            1. 排卵誘発：クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった無月経または無排卵の女性における排卵誘発            2. <u>ART における調節卵巣刺激：IVF などの ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導</u> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1458 507 2011"></td> <td data-bbox="507 1458 1396 2011">用法・用量</td> <td data-bbox="775 1458 1396 2011">           ①、②  <u>外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個体間および個体内で大きなばらつきがある。これにより、均一な投与計画を設定することが不可能になる。したがって、投与量は卵巣の反応に応じて個別に調整する。これには超音波検査が必要であり、E2 濃度のモニタリングも含まれる場合がある。</u>             用量：            1. 排卵誘発：            Eigenorm PFS による治療の目的は、hCG         </td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国	販売名（企業名）	効能・効果	用法・用量	備考	英国	販売名（企業名）	①Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection <sup>1)</sup> ②Meriofert PFS 150 IU, powder and solvent for solution for injection <sup>2)</sup> (IBSA Farmaceutici Italia Srl)	効能・効果	①、② 1. 排卵誘発：クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった無月経または無排卵の女性における排卵誘発 2. <u>ART における調節卵巣刺激：IVF などの ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導</u>		用法・用量
欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）																
米国	販売名（企業名）															
	効能・効果															
	用法・用量															
	備考															
英国	販売名（企業名）	①Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection <sup>1)</sup> ②Meriofert PFS 150 IU, powder and solvent for solution for injection <sup>2)</sup> (IBSA Farmaceutici Italia Srl)														
	効能・効果	①、② 1. 排卵誘発：クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった無月経または無排卵の女性における排卵誘発 2. <u>ART における調節卵巣刺激：IVF などの ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導</u>														
	用法・用量	①、② <u>外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個体間および個体内で大きなばらつきがある。これにより、均一な投与計画を設定することが不可能になる。したがって、投与量は卵巣の反応に応じて個別に調整する。これには超音波検査が必要であり、E2 濃度のモニタリングも含まれる場合がある。</u>  用量： 1. 排卵誘発： Eigenorm PFS による治療の目的は、hCG														

			<p>の投与後に卵子が放出される、単一の成熟したグラーフ卵胞の発育である。</p> <p><b>Eigenorm PFS</b> は、毎日投与する。月経中の患者では、月経周期の最初の7日以内に治療を開始する。</p> <p>一般的に、1日あたり 75～150 IU の FSH で始め、必要に応じて 37.5 IU（最大 75 IU）ずつ増やし、7日または14日の間隔で、適切であるが過度ではない応答を達成することが望ましい。</p> <p><b>Eigenorm PFS</b> の1日の最大投与量は、通常 225 IU を超えてはならない。</p> <p>治療は、超音波検査および/またはエストロゲン濃度によって卵胞のサイズを測定することによって評価され、個々の患者の反応に合わせて調整する。</p> <p>その後、排卵前の状態に達するまで、1日量が維持される。通常、この状態に達するには、7～14日間の治療で十分である。</p> <p>その後、<b>Eigenorm PFS</b> の投与を中止し、<b>hCG</b> を投与することで排卵を誘発する。反応する卵胞の数が多すぎるか、E2濃度が急速に増加する場合、つまり、2～3回連続して E2 が1日2倍以上になる場合、1日量を減らす。14 mm を超える卵胞は妊娠につながる可能性があるため、14 mm を超える複数の排卵前卵胞は多胎妊娠のリスクを伴う。その場合、多胎妊娠を防ぐために、<b>hCG</b> 投与を控え、妊娠を避ける。患者はバリア法による避妊をするか、次の月経出血が始まるまで性交を控える。治療は、次の治療サイクルで、前のサイクルよりも低い用量で再開する。</p> <p>患者が4週間の治療後に適切に反応しない場合はそのサイクルを中止し、患者は前のサイクルよりも高い初期用量で再開する。</p>
--	--	--	---

			<p>理想的な反応が得られたら、最後の Eigenorm PFS 注射の 24～48 時間後に、5000～10000 IU の hCG を 1 回注射する。患者は、hCG 注射の日と翌日に性交することが推奨される。あるいは、IUI を行うこともできる。</p> <p>2. <u>ART における調節卵巣刺激：</u></p> <p><u>内因性 LH ピークを抑制し、LH 濃度を制御するための下垂体のダウンレギュレーションは、一般的に GnRH アゴニストまたは GnRH アンタゴニストの投与によって達成される。</u></p> <p><u>一般的に使用されるプロトコールでは、Eigenorm PFS の投与は、アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に開始され、その後、適切な卵胞の発達が達成されるまで両方の治療が継続される。例えば、アゴニストによる下垂体のダウンレギュレーションを 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は 150～225 IU の Eigenorm PFS を投与する。次に、患者の卵巣反応に応じて用量を調整する。</u></p> <p><u>調節卵巣刺激の代替法には、サイクルの 2 日目または 3 日目から毎日 150～225 IU の Eigenorm PFS を投与する。治療は、患者の反応に応じて用量を調整して（通常は 1 日 450 IU 以下）、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度および/または超音波のモニタリングによって評価）継続される。十分な卵胞の発達は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</u></p> <p><u>最適な反応が得られたら、最後の Eigenorm PFS 注射の 24～48 時間後に 5000～10000 IU の hCG を単回注射して、最終的な卵胞の成熟を誘導する。</u></p> <p><u>採卵は 34～35 時間後に行われる。</u></p> <p>小児：</p>
--	--	--	---

		<p>この製品は小児用ではない。</p> <p>投与方法： 1, 2.</p> <p><u>Eigenorm PFS は、皮下および筋肉内投与を目的としている。粉末は、提供された溶媒で使用する直前に溶解する。痛みを伴う注射を防ぎ、注射部位からの漏出を最小限に抑えるために、Eigenorm PFS はゆっくりと皮下投与する。脂肪萎縮を防ぐために、皮下注射部位を交互にする。未使用の溶液は廃棄する。皮下注射は、医師の指示と推奨事項に厳密に従っている限り、患者が自己投与することができる。</u></p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	<p>①FERTISTARTKIT® 75 IU ②FERTISTARTKIT® 150 IU (Laboratoires GENEVRIER) <sup>3)</sup></p>
	効能・効果	<p>①、②</p> <p>1. 排卵誘発：クエン酸クロミフェンによる治療に反応しなかった無月経または無排卵の女性における排卵誘発</p> <p>2. <u>ART における調節卵巣刺激：IVF などの ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導</u></p>
	用法・用量	<p>①、②</p> <p><u>外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個体間および個体内で大きなばらつきがある。これにより、均一な投与計画を設定することが不可能になる。したがって、投与量は卵巣の反応に応じて個別に調整する。これには超音波検査が必要であり、E2 濃度のモニタリングも含まれる場合がある。</u></p> <p>用量：</p>

			<p>1. 排卵誘発：</p> <p>Fertistartkit による治療の目的は、hCG の投与後に卵子が放出される、単一の成熟したグラーフ卵胞の発育である。</p> <p>Fertistartkit は、毎日投与する。月経中の患者では、月経周期の最初の 7 日以内に治療を開始する。</p> <p>一般的に、1 日あたり 75～150 IU の FSH で始め、必要に応じて 37.5 IU（最大 75 IU）ずつ増やし、7 日または 14 日の間隔で、適切であるが過度ではない応答を達成することが望ましい。</p> <p>Fertistartkit の 1 日の最大投与量は、通常 225 IU を超えてはならない。</p> <p>治療は、超音波検査および/またはエストロゲン濃度によって卵胞のサイズを測定することによって評価され、個々の患者の反応に合わせて調整する。</p> <p>その後、排卵前の状態に達するまで、1 日量が維持される。通常、この状態に達するには、7～14 日間の治療で十分である。</p> <p>その後、Fertistartkit の投与を中止し、hCG を投与することで排卵を誘発する。</p> <p>反応する卵胞の数が多すぎるか、E2 濃度が急速に増加する場合、つまり、2～3 回連続して E2 が 1 日 2 倍以上になる場合、1 日量を減らす。14 mm を超える卵胞は妊娠につながる可能性があるため、14 mm を超える複数の排卵前卵胞は多胎妊娠のリスクを伴う。その場合、多胎妊娠を防ぐために、hCG 投与を控え、妊娠を避ける。患者はバリア法による避妊をするか、次の月経出血が始まるまで性交を控える。治療は、次の治療サイクルで、前のサイクルよりも低い用量で再開する。</p> <p>患者が 4 週間の治療後に適切に反応しない場合はそのサイクルを中止し、患者は</p>
--	--	--	---

			<p>前のサイクルよりも高い初期用量で再開する。</p> <p>理想的な反応が得られたら、最後の Fertistartkit 注射の 24～48 時間後に、5000～10000 IU の hCG を 1 回注射する。</p> <p>患者は、hCG 注射の日と翌日に性交することが推奨される。あるいは、IUI を行うこともできる。</p> <p>2. <u>ART における調節卵巣刺激：</u></p> <p><u>内因性 LH ピークを抑制し、LH 濃度を制御するための下垂体のダウンレギュレーションは、一般的に GnRH アゴニストまたは GnRH アンタゴニストの投与によって達成される。</u></p> <p><u>一般的に使用されるプロトコールでは、Fertistartkit の投与は、アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に開始され、その後、適切な卵胞の発達が達成されるまで両方の治療が継続される。例えば、アゴニストによる下垂体のダウンレギュレーションを 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は 150～225 IU の Fertistartkit を投与する。次に、患者の卵巣反応に応じて用量を調整する。</u></p> <p><u>調節卵巣刺激の代替法には、サイクルの 2 日目または 3 日目から毎日 150～225 IU の Fertistartkit を投与する。治療は、患者の反応に応じて用量を調整して（通常は 1 日 450 IU 以下）、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度および/または超音波のモニタリングによって評価）継続される。十分な卵胞の発達は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。</u></p> <p><u>最適な反応が得られたら、最後の Fertistartkit 注射の 24～48 時間後に 5000～10000 IU の hCG を単回注射して、最終的な卵胞の成熟を誘導する。</u></p> <p><u>採卵は 34～35 時間後に行われる。</u></p>
--	--	--	--

			<p>小児： この製品は小児用ではない。</p> <p>投与方法： 1, 2. <u>Fertistarkit は、皮下および筋肉内投与を目的としている。粉末は、提供された溶媒で使用直前に溶解する。痛みを伴う注射を防ぎ、注射部位からの漏出を最小限に抑えるために、Fertistarkit はゆっくりと皮下投与する。脂肪萎縮を防ぐために、皮下注射部位を交互にする。未使用の溶液は廃棄する。皮下注射は、医師の指示と推奨事項に厳密に従っている限り、患者が自己投与することができる。</u></p>	
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	<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>■米国    ■英国    ■独国    ■仏国    □加国    □豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</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）	
		米国	ガイドライ ン名	<p>ASRM①：Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline<sup>4)</sup> 低反応者の妊娠率に対するマイルド卵巣刺激による IVF と従来の IVF との比較:ガイドライン</p> <p>ASRM②：Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline<sup>5)</sup> 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><b>ASRM①</b></p> <p>体外受精(IVF)の「自然」、「患者に優しい」、「マイルド」、「最小限」、「最小限の刺激」という用語は、文献、クリニックの広告、メディアに次第に登場してきている。「最小刺激 IVF」の分野の研究では、いくつかの用語が用いられ、臨床医、研究者、患者の間に混乱を招いている。不妊と妊孕性ケアに関する国際用語集には、「自然周期 ART」、「修正自然周期」、「IVF に対するマイルド卵巣刺激」などの特定の用語に対して開発された定義が含まれている<sup>(GL-1)</sup>。この技術に対する様々なアプローチは、クエン酸クロミフェン(CC)やアロマターゼ阻害薬などの経口薬、<u>低用量の外因性ゴナドトロピン (Gn)、GnRH アンタゴニスト、HCG 又は LH の卵胞期後期投与</u>などの使用を含む重要な特徴を共有している。本稿の目的のため、<u>従来の IVF は、採卵のために複数の卵母細胞発育を誘導するための外因性 Gn による調節卵巣刺激(COS)として定義される。</u></p> <p>「IVF に対するマイルド卵巣刺激」では、CC、アロマターゼ阻害薬、<u>低用量の外因性 Gn、GnRH アンタゴニスト</u>及び後期卵胞期 HCG/LH を単独療法又は併用療法で使用するような複数の戦略が用いられる。GnRH アンタゴニストを利用する一部の「低用量」のマイルド IVF 法では、周期3~7日目の間のいずれかの卵胞期中期まで低用量 Gn 刺激を遅らせることが含まれる。この戦略は、従来の IVF よりも利用される Gn が少なく、費用も安く、少ない卵母細胞の発生につながる可能性がある。マイルド卵巣刺激に関する文献を解釈することは、Gn の追加投与量に一貫性がなく、一部の研究では従来の IVF で用いられているものと同様の用量であるため困難である。</p> <p>いくつかの研究で、これらのアプローチが特定の患者集団において特に有益であるかどうかという問題が扱われている。本稿では、ボローニャ基準(母体年齢<math>\geq</math>40、卵巣予備能検査異常及び</p>
--	--	---------------------------------------	---

			<p>/又は IVF に対する以前の低反応[<math>\leq 3</math> 卵母細胞、従来の刺激法による]の 2 つ以上の特徴を有する患者)に基づいて、低反応者と予想される患者の妊娠率及び生児出生率に関してこれらの戦略を評価する (GL-5)。</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><b><u>低反応者に対して、低用量 Gn 単独によるマイルド卵巣刺激は、通常又は高用量刺激法と同程度に有効か?</u></b></p> <p><u>マイルド卵巣刺激を受けた低反応者と標準的な高用量刺激 IVF を受けた低反応者で、同様の臨床妊娠率を示した無作為化比較試験(RCT)が 2 件ある (GL-6, 7)。1 件のオープンラベル多施設無作為化比較非劣性試験では、35 歳を超える患者が対象とされ、ベースラインの FSH &gt;10 IU/ml、卵巣卵胞数(AFC) <math>\leq 5</math>、又は卵巣低反応又は周期キャンセルの既往があった (GL-6)。患者(両群の平均年齢 36 歳)は、マイルド卵巣刺激(固定用量 150 IU の FSH とアンタゴニスト、n=195)又は従来の刺激(固定用量 450 IU の HMG と黄体中期ロングアゴニスト、n=199)のいずれかを受けた。女性の数当たりの臨床妊娠率(15.3%対 15.5%、リスク比[RR]0.86; 95%信頼区間[CI]0.55~1.34)及び生化学的妊娠(20%対 18%; RR 1.10; 95% CI 0.66~1.84、ならびに臨床妊娠回数当たりの早期流産(16.6%対 12.9%; RR 1.20; 95% CI 0.36~4.17)及び双胎妊娠(10%対 22.5%; RR 0.41; 95% CI 0.10~1.65)において、それぞれマイルド卵巣刺激と従来の卵巣刺激の間に有意差は観察されなかった。卵巣刺激の期間は、マイルド法が従来法より有意に短く(8.42<math>\pm</math>2.89 対 9.67<math>\pm</math>3.10)、平均差は-1.2 日(95% CI -1.88~-0.62)であった。また、マイルド刺激法では Gn の使用量が有意に少なく、平均差は-3135 IU (95% CI -3331~-2940)であった (GL-6)。この研究では、過剰胚による累積妊娠率についての報告はなく、生児出生率についての報告もなかった。</u></p> <p>もう 1 件の RCT では、低 AFC の IVF 患者を対</p>	

		<p>象に、Gn の開始用量を 2 倍にした場合の卵巣反応への影響が評価された<sup>(GL-7)</sup>。本研究は、最初の IVF サイクルを開始する前に直径 2~5 mm の卵胞が 5 未満の AFC を有する 52 人の患者を登録した。患者は、ロング GnRH アゴニスト法において開始用量として 150 IU (n=26) 又は 300 IU (n=26) の組換え FSH (rFSH) のいずれかを投与されるように無作為に割り付けられた。平均年齢は 150 IU 群 40.4 歳に対し 300 IU 群 42.2 歳であった (P=0.77)。標準用量の 150 IU で刺激を受けた患者では、エストラジオール濃度が 200 pmol/L (54.5 pg/mL) 未満の場合には 7 日間の刺激後、エストラジオール濃度が 500 pmol/L (136 pg/mL) 未満の場合には 10 日間後に 2 倍量とされた。300 IU を投与された患者については用量を固定した。低用量群 I の患者には総 Gn 2100 IU (1455~4440 IU) を投与し、高用量群 II の患者には 3600 IU (3000~4800 IU) を投与した。患者は採卵数(両群とも 3 個、P=0.79)と継続妊娠率(低用量 FSH で 8%、高用量 FSH で 4%、P=0.55)に差はなかった。11 例は低反応のため採卵前にキャンセルされた(マイルド投与群 19%、通常投与群 23%、P=0.73)。この研究では、妊娠の評価項目に関して両群間に差がないことを示す検出力はなかったようである。</p> <p><b>低反応者に対し、経口過剰排卵誘発剤 (低用量 Gn を併用又は非併用) によるマイルド卵巣刺激は、通常又は高刺激法と同程度に有効か?</b></p> <p>低用量 Gn と経口過剰排卵誘発剤</p> <p>いくつかの RCT では、経口過剰排卵誘発剤と低用量 Gn 併用によるマイルド卵巣刺激と通常又は高刺激法との間で評価項目が比較されている<sup>(GL-8-12)</sup>。これらの試験のうち最大規模の試験では、卵巣予備能が低下した患者 695 例をマイルド刺激群(平均年齢 38.5 歳、周期 2~6 日目に CC 100 mg、周期 5 日目に rFSH 150 IU/日を開始、周期 8 日目に GnRH アンタゴニストを開始)又はロング GnRH アゴニスト法群(平均年齢 37.5 歳、</p>
--	--	--

		<p>rFSH 300～450 IU/日)に無作為に割り付けた<sup>(GL-8)</sup>。低反応者は以下の基準により定義した:3日目のFSHが10～20 IU/L、抗ミュラー管ホルモン(AMH)が0.14～1 ng/mL、及びAFCが4～10。従来の刺激群と比較して、マイルド刺激群は卵母細胞収量が有意に低く(2.7±2.3対4.8±3.3、P&lt;0.01)、周期キャンセル率が有意に高かった(13.0%対2.7%、P&lt;0.01)。この研究では妊娠率の差を検出する検出力はなかったが、著者らは、移植あたり(23.2%対19.9%、P=有意差なし[NS])及び周期開始あたり(13.2%対15.3%、P=NS)の臨床妊娠率はほぼ同じであると報告した<sup>(GL-8)</sup>。</p> <p>他に発表されたRCTは、妊娠評価項目を解釈するにはサンプルサイズが不十分であること、低反応者の定義が一貫していないこと及び代理エンドポイントの使用などの因子により制限されている。1件の研究では、3つのボローニャ基準のうち2つを満たす95例を3群のいずれかに無作為に割り付けた:1日当たり450 IUのGn(n=31)、1日当たり300 IUのGn(n=31)、又は1日当たり150 IUのGn+刺激の最初の5日間レトロゾール5mg/日(n=33)<sup>(GL-9)</sup>。3群間で採卵数の平均値に有意差はなかった(3.4±1.6対3.7±1.5対3.5±1.9、P=NS)。この研究では、開始周期あたりの臨床妊娠率を調べる検出力はなかった(4/31例[13%]対5/31例[16%]対5/33例[15%]、P=NS)<sup>(GL-9)</sup>。</p> <p>別の小規模研究では、58人の低反応者(ボローニャ基準に基づく)を従来の用量のIVF(Gn 300 IUで開始し、最大450 IU)と周期2～6日目にCC 100 mgを投与するマイルド卵巣刺激法のいずれかに無作為化し、リード卵胞が14 mm以上の場合にアンタゴニスト及び150 IUのGnを追加した<sup>(GL-13)</sup>。従来の刺激群で採卵数は有意に多かったが(3.0対1.0、P&lt;0.001)、この試験は生児出生率の違いを示す検出力はなかった(12.0%対9.1%、P=0.719)<sup>(GL-13)</sup>。</p> <p>1件の小規模パイロット研究では、卵巣低反応の女性38人が周期3～7日目レトロゾール2.5 mg/</p>
--	--	--

		<p>日に3日目及び8日目に75 IUのrFSHを併用する群、又はロング GnRH アゴニスト法で1日当たり300~450 IUのrFSHを投与する群に無作為化された<sup>(GL-10)</sup>。rFSHの総投与量はレトロゾール群で有意に低かった(150±0 IU 対 2865±228 IU、<math>P&lt;0.001</math>)が、この試験は採卵数の平均値(1.6±0.8 対 2.1±0.7、<math>P=NS</math>)又は治療周期当たりの臨床妊娠率(3/13[23%]対 6/25[24%]、<math>P=NS</math>)の差を示す検出力はなかった<sup>(GL-10)</sup>。もう一つの小規模な RCT は、アンタゴニスト法で周期2~6日目にレトロゾール5 mgを投与し周期7日目から150 IUの高精製HMGを連日投与するか、マイクロドース GnRH アゴニスト・フレア法で1日当たり300 IUのHMGを投与するかに割り当てられた60人の女性で、同様の周期当たり臨床妊娠率を示した(4/30[13.3%]対 5/30[16.6%]、<math>P=0.72</math>;オッズ比[OR]=0.77; 95% CI 0.19~3.20)<sup>(GL-11)</sup>。別の小規模研究では、低反応の女性77人が、100 mg CCを5日間投与後、150 IU/日のHMGを投与する群(n=42)、又は少なくとも300 IU/日のHMGによる標準刺激群(n=35)にランダム化された<sup>(GL-12)</sup>。各群で1例の臨床妊娠が得られたのみであった<sup>(GL-12)</sup>。最後に、1つのグループが、HMG単独又はGnRHアゴニスト-HMGと比較してCC/HMGによる妊娠率の改善を実証した2件の後ろ向き研究を発表した<sup>(GL-14, 15)</sup>。これらの研究は、研究集団間の重複、妊娠評価項目の差を評価するにはサンプルサイズが不十分であること、交絡因子の調整が行われていないことから、限定的なものであった。</p> <p><b>経口薬単独</b></p> <p>IVFを受けた低反応者を対象に、経口薬単独と従来の高用量Gn刺激療法との治療成績を比較したRCTは1件のみである<sup>(GL-16)</sup>。この研究では、FSH高値又は以前に低反応であった女性291人(両群とも平均年齢38歳)が150 mg CC/日(n=145)又はGnRHアゴニスト法での450 IU rFSH/日(n=146)に無作為化された。この試験は2年間継</p>
--	--	--

		<p>続されたが、登録が不十分であったため早期に終了した。分娩率は群間で同様に不良であった(3%対5%、<math>P=0.77</math>)が、この研究ではこの評価項目に対する戦略を比較するには十分な検出力がなかった(GL-16)。2件の小規模後ろ向き研究では、刺激法(GL-17, 18)に関係なく、臨床妊娠率が同様に低いことが実証された。</p> <p><b>低反応者に対し、自然又は修正自然周期は正常高刺激プロトコールと同程度に有効か?</b></p> <p>低反応者における自然周期又は修正自然周期の使用を評価した研究は、限られている。1件のRCTでは、自然周期IVFとマイクロドーズフレア周期のいずれかに無作為化された連続した患者140例が含まれていたが、自然群に割り付けられた女性11例が無作為化を拒否し、別の治療法を選択したと著者らは記している(GL-19)。</p> <p>59人の患者(平均年齢39.3歳)が114回の自然周期を受け、70人の患者(平均年齢42.1歳)が101回のマイクロドーズフレア周期を受けた。周期あたりの妊娠率は自然周期群6.1%、従来刺激群6.9%(<math>P=NS</math>)と両群とも低かった(GL-19)。</p> <p>いくつかの後ろ向き研究では、低反応者を対象に刺激法を評価しており、比較群(GL-20~22)を含むものもあれば、患者の過去の失敗周期(GL-23~26)を比較として用いたものもある。比較群との最大規模の研究のひとつは304人の患者が含まれており、そのうち30人は自然周期を受けたのに対し、残りはいくつかの従来の刺激法のひとつを受けた(GL-20)。自然周期(20.0%)、Gn単独(5.6%)、ロングアゴニスト(3.8%)、コ・フレア(1.9%)、マイクロドーズフレア(15.4%)、アンタゴニスト(14.4%)(<math>P=0.083</math>)では、各群間の臨床妊娠率に有意差は認められなかった(GL-20)。自然周期と従来刺激法統合とを比較した場合、移植あたりの臨床妊娠率は20%対0.08%、<math>P=0.051</math>であった(フィッシャーの直接確率検定によるASRM実践委員会の計算)。この後ろ向き研究の重大な限界は、採卵又は移植前にキャンセルされた周期が</p>
--	--	---

		<p>報告されなかったことである<sup>(GL-20)</sup>。別の研究には 433 人の患者が含まれており、そのうちロングアゴニスト(n=288)又はアンタゴニスト(n=200)<sup>(GL-21)</sup>のいずれかによる従来の刺激に対して 52 人が修正自然周期を受けた。周期あたりの臨床妊娠率は、修正自然周期で 9.6%、アンタゴニスト法で 8.5%、ロングアゴニスト法で 8.6%であった(P=NS)<sup>(GL-21)</sup>。</p> <p>ポーロニヤ基準に基づく低反応者の定義を用いて、後ろ向きコホート研究では、修正自然周期 IVF を 161 周期(女性 n=106、平均年齢 41.3 歳)施行した低反応者、あるいは高用量 FSH IVF (投与量は 300~450 IU/日に変動)を 164 周期(女性 n=136、平均年齢 40.7 歳)施行した低反応者が含まれていた<sup>(GL-22)</sup>。修正自然周期群では、6 日目に超音波モニタリングを開始し、14 mm の卵胞が存在する場合、150 IU の rFSH と GnRH アンタゴニストを同時に開始し、その後、卵胞が平均直径<math>\geq</math>16 mm に達する HCG 投与日まで毎日継続した。基礎 FSH、女性年齢及び不妊の原因を調整した後の生児出生率は、修正自然周期群の方が高用量群よりも有意に高かった(7.5%, 95% CI 3.1~11.8 vs 3.1%, 95% CI 0.4~5.7; OR 4.01, 95% CI 1.14~14.09)。修正自然周期群では、総 Gn 投与量(490.0<math>\pm</math>35.2 IU 対 2826.1<math>\pm</math>93.7 IU、P&lt;0.001)とキャンセルされた周期の割合(7.5%対 16.5%、P=0.02)も有意に低かった。この研究では、修正自然周期 IVF は高用量 FSH 法と比較して、生児出生の確率が高く、Gn 消費量が有意に低いことが示唆されているが、研究の後ろ向きな性質と両群の低生児出生率(&lt;10%)から、いかなる結論も慎重に見るべきである<sup>(GL-22)</sup>。</p> <p>1 件の小規模後ろ向きコホート研究では、低反応の女性が比較された;グループ 1 は、FSH を最大 8 アンプル/日投与され、3 個以下の主要卵胞を回収した女性 27 人で構成され、グループ 2 は、以前に従来の IVF で周期キャンセルされとその後の自然周期 IVF を受けた女性 30 人(35 周期)で構成された<sup>(GL-26)</sup>。回収当たりの妊娠率は、グ</p>
--	--	--

			<p>グループ 1 とグループ 2 の間で有意差はなかった (それぞれ 2/27[7.4%]対 5/30[16.6%])が、試験デザインとサンプルサイズが小さいため、本研究の結論には限界がある<sup>(GL-26)</sup>。以前の従来 of 刺激で失敗した患者を用いた他の小規模コホート研究では実現可能性が示されたが、有効性を実証することはできなかった<sup>(GL-23-25)</sup>。</p> <p><b>低反応者における従来 of IVF と比較したマイルド卵巣刺激による IVF の費用対効果は？</b></p> <p>低反応者を対象に、2012 年に発表された非盲検 RCT では、開始周期あたりの分娩率と同様に費用を評価した<sup>(GL-16)</sup>。少なくとも 2 回の血清 FSH が 3 日目で 12 IU/mL を超える女性、又は過剰刺激に対し低反応であった女性を対象とし、両群の平均年齢は 38 歳であった。この 2 群の研究では、周期の 3 日目から 7 日目まで CC 150 mg/日で治療された女性 148 人と、GnRH アゴニストショート法で 450 IU の rFSH を投与された女性 156 人が比較され、両群とも、2 日目又は 3 日目の胚移植の両方が行われた。本試験では、各群の治療周期を 1 周期とした。この試験は 2 年間継続されたが、登録が不十分であったため早期に終了したため、群間差を決定する検出力に限界があった。CC 群の開始周期あたりの生児出生率は 3%(95% CI 1%-7%)であり、高用量 Gn 群では 5%(95% CI 2%-9%; P=0.77)であった。含まれた費用は、妊娠関連の費用ではなく、不妊症に対する投薬及び医療処置のみに基づいて算出した。患者周期あたりの平均費用は、CC 群及び高用量 Gn 群でそれぞれ 2,803 ユーロ及び 5,423 ユーロであった。分娩あたりの平均費用は、CC 群及び高用量 Gn 群でそれぞれ 81,294 ユーロ及び 113,107 ユーロであった<sup>(GL-16)</sup>。著者らは、さまざまな費用に基づく評価項目を決定するような完全な感度分析を実施しなかった。この研究では、低反応者では、マイルド刺激 IVF は費用効果的であるが、生児出生率は両群で極めて低かったと結論付けた。</p>
--	--	--	--

### 結論

IVFによるマイルド卵巣刺激法は、一般的に従来のIVFと比較して、より少ない薬剤の使用を目的としている。体外受精の低反応が予測される症例(前IVF周期での低反応、40歳以上及び/又はボローニャ基準に基づく)では、方法にかかわらず妊娠率は低くなる傾向がある。低反応集団において、マイルド刺激法を用いた場合と従来のIVFを用いた場合とでは、臨床妊娠率に実質的な差はないことを示す中等度から良好なエビデンスがある。1件の研究に基づく、CCによるマイルド刺激は高用量のGnを用いた従来のIVFと比較して費用対効果が高かった。

### 要約

- 低反応と考えられる女性では、低用量Gn(150 IU/日以下)を用いたマイルド卵巣刺激法と従来のGn法を比較した場合、IVF後の臨床妊娠率に実質的な差はないという中等度の証拠があるが、生児出生率に関するデータはない。2つのレベルI、良質(グレードA、B)の研究から。グレードB。
- 低反応と考えられる女性では、経口薬と低用量ゴナドトロピン(150 IU/日以下)の併用を用いたマイルド卵巣刺激法と従来のGn法を比較した場合、IVF後の臨床妊娠率に実質的な差はないという中等度の証拠がある。卵母細胞の収量に関するデータはまちまちである。2つのレベルI、良質から高品質(グレードA、B)及びいくつかの低品質試験(グレードC)から(グレードB)。
- 低反応と考えられる女性では、従来のGn刺激よりも経口薬のみを用いたマイルド卵巣刺激によるIVFを推奨又は反対するにはエビデンスが不十分である。1件のレベルI及び2件のレベルII、低～良質(グレードB及びC)の研究から。グレードC。
- 低反応と考えられる女性では、自然周期法

			<p>と従来の Gn 法を比較した場合、IVF 後の臨床妊娠率に実質的な差はないという中等度の証拠がある。2 件の小規模 RCT 及びいくつかのレベル II、低品質から良質(グレード B 及び C)の研究から。グレード B。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低反応と考えられる女性では、マイルド卵巣刺激は費用対効果が高いが、生児出生率は両群とも極めて低いという推奨を支持する中等度のエビデンスがある。1 件のレベル I、良質(グレード B)試験から。グレード B。</li> </ul> <p><b>推奨</b></p> <p><u>低反応者に分類され、IVF を追求している患者では、従来の IVF 刺激法と比較して費用が安く、妊娠率が同等であるため、マイルド卵巣刺激法(経口薬を併用又は非併用の低用量 Gn)を強く検討すべきである。</u></p> <p><b>ASRM②</b></p> <p>卵巣過剰刺激症候群(OHSS)は、生殖補助医療(ART)中の調節卵巣刺激に関連する、まれであるが重篤な合併症である。</p> <p>この症候群の従来の記述には一般に、卵巣腫大、腹水、血液濃縮、凝固能亢進、電解質不均衡などの一連の所見が含まれる。症状はしばしば程度(軽度、中等度、又は重度)及び発症時期(早期又は後期)によって条件付けされる。重度の OHSS は、胸水、急性腎不全、静脈血栓塞栓症などの重篤な合併症を引き起こす可能性がある。OHSS は調節卵巣刺激の最も重篤な結果となるため、リスクが最も高い患者を同定するためにあらゆる試みを行うべきである。この病態の病態生理を理解することは、その発症を予防し、随伴症状を治療するための手段を特定するのに役立つと考えられる。</p> <p><b>コースティングは OHSS のリスクを減少させることができるか?</b></p> <p>コースティングは、OHSS リスクを低下させるた</p>
--	--	--	--

		<p>めに、調節卵巣刺激終了時に Gn を最大 4 日間差し控えるという慣行である。初期のコホート研究では、コースティングは妊娠率を損なうことなく OHSS のリスクが低いことが示された (GL-60, 61)。凍結保存 (GL-62)、アルブミン (GL-63) と比較したコホート研究、又は早期の片側卵胞吸引 (GL-64) と比較した 1 つの RCT で、OHSS の減少は同等であることが示された。しかし、これらの結果は RCT によって支持されなかった。4 つの RCT の系統的レビューでは、コースティングは OHSS のリスクを低下させないが、採卵数は少ないと結論づけられた (GL-65)。追加のコホート研究では、コースティングは、絶対数は少ないものの重度 OHSS のより高い発生率につながる可能性が示唆された (GL-66)。コースティングの最適な長さは決定されておらず、限られたコホート研究では、4 日間以上のコースティングが着床率を低下させることが示唆されている (GL-67)。</p> <p>要約記述 OHSS の予防のためにコースティングを推奨するにはエビデンスが不十分である。(グレード C)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>ASRM①</p> <p>6. Youssef MA, van Wely M, Al-Inany H, Madani T, Jahangiri N, Khodabakhshi S, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized noninferiority trial. Hum Reprod 2017;32:112–8 (Level I).<sup>6)</sup></p> <p>7. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2005;20:611–5 (Level I).<sup>7)</sup></p> <p>8. Revelli A, Chiado A, Dalmaso P, Stabile V, Evangelista F, Basso G, et al. Mild vs. "long"</p>

		<p>protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. J Assist Reprod Genet 2014;31:809–15 (Level I).<sup>8)</sup></p> <p>9. Bastu E, Buyru F, OzsurmeliM, Demiral I, DoganM, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:30–4 (Level I).<sup>9)</sup></p> <p>10. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. Hum Reprod 2004;19:2031–5 (Level I).<sup>10)</sup></p> <p>12. Pilehvari S, ShahrokhTehraninejad E, Hosseinrashidi B, Keikhah F, Haghollahi F, Azimineko E. Comparison pregnancy outcomes between minimal stimulation protocol and conventional GnRH antagonist protocols in poor ovarian responders. J Fam Reprod Health 2016;10:35–42 (Level I).<sup>11)</sup></p> <p>13. Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, Vogiatzi P, Papantoniou N. Mild versus conventional ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF/ICSI. Vivo 2017;31:231–7 (Level II).<sup>12)</sup></p>
	備考	用法・用量については、rFSH、uFSH、HMGを含む Gn 製剤すべてに関するものとした。
英国	ガイドライン名	<p>NICE : Fertility problems: assessment and treatment<sup>13)</sup></p> <p>妊孕性の問題:評価と治療</p> <p>ESHRE : Ovarian stimulation for IVF/ICSI<sup>14)</sup></p> <p>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>NICE</p> <p>1.12.3 IVFにおける調節卵巣刺激</p> <p><u>1.12.3.1 IVF治療の一環として卵巣刺激を使用する。</u></p> <p><u>1.12.3.2 IVF治療の一環として、卵巣刺激に尿由来又はリコンビナントゴナドトロピン(Gn)のいずれかを使用する。</u></p> <p><u>1.12.3.5 クエン酸クロミフェン刺激及びGn刺激によるIVF周期は、自然周期IVFよりも周期あたりの妊娠率が高いことを女性に知らせる。</u></p> <p>ESHRE</p> <p>用語</p> <p>卵巣刺激とは、卵胞の発育を誘発することを意図した薬理的治療と定義される。次の2つの目的に用いることができる:1)タイミングを合わせた性交又は授精のため;2)ARTでは、卵胞吸引時に複数の卵母細胞を得るため</p> <p><u>(Zegers-Hochschild, et al., 2017)。ガイドライン作成グループ(GDG)は、卵巣刺激という言葉の使用をIVF/ICSIのための卵巣刺激に限定することを決定した。</u></p> <p>GDGはまた、各卵巣刺激化合物、投与量又は追加治療を比較する場合、より基本的又は標準的な選択肢と比較して、患者に対する付加的な利益を明確にしなければならないことを指摘したい。</p> <p>卵巣反応の高低に関して普遍的に受け入れられている定義がないため、エビデンス統合に含まれた研究における定義及び用語は様々であった。しかしながら、今後の実践及び研究のために、GDGは以下の定義を用いることを提案している:</p> <p>- 高卵巣反応は、<u>通常卵巣刺激(150~225 IU FSH)</u>に対する過剰反応であり、意図したよりも多くの卵胞及び/又は卵母細胞が存在することを特徴とする(Griesinger, et al., 2016)。一般的に、卵母細胞成熟トリガーの日に大きさが11 mm以上の18個を超える卵胞及び/又は18個を超える</p>
--	--	---------------------------------------	--

		<p>採取卵母細胞が高反応の特徴で、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスク増加があることとして定義される (Griesinger, et al., 2016)。</p> <p>-低卵巣反応は、通常の卵巣刺激に対する反応が減弱していることであり、卵胞数及び/又は卵母細胞数が少ないことを特徴とする(Ferraretti, et al., 2011)。一般的に、卵母細胞成熟トリガーの日に3個以下の卵胞及び/又は3個以下の採取≤3卵母細胞が低反応の特徴である。</p> <p>本ガイドラインで提唱された低反応の定義は、ボローニャ低反応者の定義や ICMART での低反応者の定義(Ferraretti, et al., 2011、ZegersHochschild, et al., 2017)と同じであり、一貫性のため、低 (poor) という言葉が文書全体にわたって使用された。</p> <p>刺激：その重要性</p> <p>IVF 技術の開発後すぐに、自然月経周期での IVF の実施から、複数の卵母細胞を得るための卵巣刺激の使用に置き換わった。これは2つの問題を解決させることが目的であった。一つは、卵母細胞が全くないというリスクを排除することであった。もう1つは、妊娠率を向上させるために、いくつかの胚を得ること及び最良の品質の胚の移植によって効率を向上させたいとの要望であった。それにより、卵巣刺激は、配偶子と胚の in vitro 取り扱い及び胚移植過程に次いで、IVF プロセスの基礎の1つとなっている。IVF の全体的な成功に対する卵巣刺激フェーズの相対的寄与を評価するのは困難である。この特定のフェーズを最適化することを目的とした研究は、何年にもわたって行われてきた。課題は、尿由来 FSH 製品又はリコンビナントの使用、高用量又は低用量の FSH の使用、尿由来又はリコンビナント、高用量又は低用量の HCG の最終卵母細胞成熟への使用、主要薬物としての FSH に LH 又は LH 様活性を加えること、高反応者及び低反応者の管理、卵胞の利用可能性を改善するための補助薬の使用などに及ぶ。</p>
--	--	---

		<p>6. Gnの種類</p> <p>主な疑問：刺激薬の種類は有効性と安全性に関連するか？</p> <p>6.1 リコンビナント FSH (rFSH)</p> <p>6.1.1 <u>rFSH 対 HMG</u></p> <p>エビデンス</p> <p><u>3197人の女性を含むコクランメタ・アナリシスにより、卵巣刺激において、rFSH後の生児出生はHMGと比較して有意に少ないことが報告された(11件のRCT、OR 0.84、95% CI 0.72~0.99)。</u></p> <p><u>メタ・アナリシスでは、HMGと比較してrFSHのOHSS率に差はないと報告されている(RCT 11件、OR 1.00、95% CI 0.58~1.71) (van Wely, et al., 2011)。</u></p> <p><u>メタ・アナリシスが発表されて以来、いくつかのRCTが発表されている。749人の女性を含むRCTでは、累積生児出生率では、高精製HMGは、少なくともGnRHアンタゴニスト周期においてrFSHと同等の効果がある(40%対38%)と報告された。OHSSは各投与群で3%(女性10名)に認められた(Devroey, et al., 2012)。最新のRCTには160人の女性が含まれており、また、卵巣刺激についてHMGとrFSHの生児出生率(27.5%(11/40)対40%(16/40))に有意差はないと報告されている(Parsanezhad, et al., 2017)。</u></p> <p><u>PCOS患者80例を対象とした小規模なRCTでは、卵巣刺激においてHMGとrFSHの生児出生率(23.1%対35.7%)や軽度OHSS率(0.0%(0/38)対11.9%(5/42))に有意差はないと報告されている(Figen Turkcapar, et al., 2013)。</u></p> <p><u>生殖高年齢女性127人を対象とした小規模なRCTでは、HMG群とrFSH群の生児出生率に有意差はないと報告されている(44.4%(28/63)対29.7%(19/64)) (Ye, et al., 2012)。</u></p> <p>推奨</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>卵巣刺激において、rFSH と HMG の使用は同様に推奨される。</u> <u>推奨度：強、エビデンス：中等度（以下同順）</u></li> </ul> <p>妥当性</p> <p><u>メタ・アナリシスの結果から、GnRH アゴニスト周期において、rFSH と比較して HMG の方がわずかに有効性(生児出生率/妊娠率)が高いことが示されている。しかしながら、コクランメタ・アナリシスによると、この差は臨床的に意義がないと考えられ、安全性に差はなく、GDG は HMG が rFSH を上回るものではないと結論づけた。</u></p> <p><u>GnRH アンタゴニスト周期については、エビデンスはそれほど広範囲ではないが、Devroey らは、高精製 HMG がアンタゴニスト周期において少なくとも rFSH と同等の効果を示すことを示した(Devroey, et al., 2012)。</u></p> <p>この疑問に関する PCOS 及び高齢女性を対象とした研究は限られていたため、現在のエビデンスに基づいてこれらのサブグループにおける化合物間に潜在的な差がないということはできない。</p> <p>6.2 高精製 FSH (hp-FSH) 対 HMG</p> <p>エビデンス</p> <p><u>ロング GnRH アゴニスト法において、卵巣刺激に関し hp-FSH を HMG と比較したそれぞれ 20, 80 及び 218 人の女性を含む 3 件の RCT では両群間で、臨床妊娠率(10%(1/10) 対 10%(1/10)、37.5%(15/40) 対 45%(18/40)、34%(35/104) 対 36%(41/114))及び採卵数(8(4~11) 対 13(4~23)、13.4±0.6 対 13.7±0.7 及び 8.2±4.7 対 9.5±4.83) は同様であった(Duijkers, et al., 1993, Parsanezhad, et al., 2017, Westergaard, et al., 1996)。</u></p> <p>推奨</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>GnRH アゴニスト法における卵巣刺激において、hp-FSH と HMG の使用は同様に推奨される。</u> 状況による、低</li> </ul> <p>妥当性</p> <p><u>3 件の RCT によれば、IVF/ICSI のために卵巣刺激を受けた患者では、GnRH アゴニストによってダウンレギュレーションが達成されていれば、hp-FSH の使用は HMG よりも好ましいとは思われない。</u></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>NICE</p> <p>1.12.3 IVF における調節卵巣刺激</p> <p>1.12.3.3 <u>IVF 治療において卵巣刺激に Gn を使用する場合:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 以下のような成功を予測する因子に基づいて、FSH の個別化開始用量を使用する: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 年齢</li> <li>- BMI</li> <li>- 多嚢胞性卵巣の存在</li> <li>- 卵巣予備能</li> </ul> </li> <li>• <u>FSH の投与量が 450 IU/日を超えてはならない。</u></li> </ul> <p>ESHRE</p> <p>卵母細胞の数と投与量：どのような関係があるか?</p> <p>胞状卵胞のコホートは卵母細胞の限りある源であり、FSH への曝露レベルが得られる卵母細胞の総数を増加させると考えられる。<u>1 個以上の卵胞を発育させるための最低限の曝露が必要な場合、FSH 投与量と卵母細胞収量との間に正の関係があると思われ、2 個の卵母細胞の最小反応のための約 50 IU/日から最大反応を得るための約 225 IU までの範囲である(Lensen, et al., 2017、Sterrenburg, et al., 2011)。</u></p> <p><u>卵母細胞に関する最適反応レベルのためには、150~225 IU/日の投与量が、ほとんど標準とし</u></p>

		<p>て思われている。これは、1日あたり150 IUの刺激量を使用し、低い卵胞の反応となった場合、用量調整の機会の範囲は限られている可能性が高いことを意味する。これは明らかに胞状卵胞数または抗ミューラー管ホルモンの結果に大きく依存している。低反応と予測される人は、用量を高くしても、より多くの卵母細胞を産生しない可能性がある。低反応者ではないと予測される人は、用量を高くすると、より多くの卵母細胞を十分に得ることができる。しかし、生児出産の可能性は高まるだろうか。われわれはまだ、卵母細胞が少し多い又は少ないことにより、出生率の点で望ましいあるいは望ましくない差が生じるというエビデンスを見る必要がある。現時点で、卵母細胞数と累積生児出生率との関係に関する様々な横断的コホートデータからは、「多いほうが良い」及び「少ないほうが悪い」ことが示唆されていると強調されるであろう。これらの観察結果は相関データであり、因果関係があると結論づけることはできない。後者に関しては、個々のカップル内で卵母細胞が数個多い又は少ないことでは明らかな差が得られないことが確認されたランダム化比較試験により、その意味が反映されているだろう。</p> <p>4. 卵巣刺激法</p> <p>主な疑問：予測された反応に基づく層別化に従って、どの刺激法が最も効率的で安全か？</p> <p>A. 高反応者</p> <p>4A.2 マイルド刺激</p> <p>IVFに対するマイルド卵巣刺激は、少数の卵胞を発育させる目的で、ゴナドトロピン（Gn）及び/又は他の薬理学的化合物で卵巣を刺激する方法と定義される。試験及び実地におけるマイルド刺激の定義は様々である。<u>通常のFSHの1日投与量は150～225 IUであるが、マイルド刺激は低用量のFSHを用いる又は開始を遅延する</u></p>
--	--	---

		<p>ことにより得られる。</p> <p>4A.2.3 用量減量法</p> <p>エビデンス  <u>高反応者と予測される 521 人での 1 件の RCT では、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニスト法のいずれかにおいて、マイルド刺激(100 IU FSH)と通常刺激(150 IU FSH)とが比較された(Oudshoorn et al., 2017)。</u>追跡 18 か月以内の継続妊娠率は同等で、<u>生児出生(66.3% 対 69.5%; RR 0.953、95% CI 0.85~1.07)、及び第 1 周期生児出生(新鮮胚及び凍結保存胚)(36.0%対 39.1%)と報告された。</u>マイルド刺激では、<u>通常の卵巣刺激と比較して OHSS 率が有意に低かった(5.2% 対 11.8%)(Oudshoorn, et al., 2017)。</u></p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>高反応者と予測される場合には <u>GnRH アンタゴニスト法が推奨される。</u>しかしながら、<u>GnRH アゴニスト法を用いる場合は、OHSS のリスクを低下させるために、Gn 投与量を減量することがおそらく推奨される。</u>  <u>推奨度：状況による、エビデンス：非常に低い（以下同順）</u></li> </ul> <p>妥当性</p> <p>この推奨事項は、患者の大半がロング GnRH アゴニスト法で治療された RCT の層別グループ解析から外挿されている。最新のエビデンスは、<u>GnRH アゴニスト法では、Gn 用量を低下させることが安全性を増加させる可能性があることを示している。</u>しかし、利用可能なエビデンスを解釈する際には、<u>GnRH アゴニストとアンタゴニスト法の混在、プロトコールごとの 2 周期目の用量調節の許容範囲及び高反応者における非常に高い周期キャンセル率を慎重に考慮すべきである。</u>さらに、現在の臨床診療を反映すると考えられる戦略である全胚凍結の方針が試験に</p>
--	--	--

		<p>採用されなかったという事実は、累積妊娠率及び OHSS 率に関して、通常の用量刺激の潜在的なマイナス効果に疑問を投げかけるものである。</p> <p>B. 正常反応者</p> <p>4B.2 マイルド刺激</p> <p>4B.2.3 用量減量法</p> <p>エビデンス</p> <p>5 件の RCT(女性 960 人)を含むメタ・アナリシスでは、<u>卵巣刺激に対する rFSH の 200 IU/日と比較した 100 IU/日の影響が調査され、臨床妊娠率 (OR 0.95、95% CI 0.69~1.30)又は OHSS のリスク (OR 0.58、95% CI 0.18~1.90)に有意差はないと報告された(Sterrenburg, et al., 2011)</u>。しかし、<u>低用量では採卵数は有意に少なかった(MD -3.5、95% CI -4.86~-2.27) (Sterrenburg, et al., 2011)</u>。</p> <p>3 件の RCT は、<u>後期開始 FSH (固定用量 150 IU で周期 5 日目から開始)と通常開始 FSH を比較していた(Baart, et al., 2007、Blockeel, et al., 2011、Hohmann, et al., 2003)</u>。Baart らによる RCT では、<u>111 人の女性を対象に、GnRH アンタゴニスト法における後期開始 FSH と、ロング GnRH アゴニスト法における通常の FSH 刺激を比較したが、継続妊娠率に有意差はなかったと報告している (19%(12/63) 対 17%(7/41))</u>。しかし、<u>後期開始 FSH 法で採卵数は有意に少なかった(8.3±4.7 対 12.1±5.7) (Baart, et al., 2007)</u>。104 例の正常反応と予測される人を含む Hohmann らによる RCT では、<u>GnRH アンタゴニスト法における後期開始と通常開始 FSH を比較しており、継続妊娠率 (16%(8/49) 対 17%(8/48)又は採卵数(7(1~27) 対 8(2~31))に差はないと報告されている (Hohmann, et al., 2003)</u>。76 例の正常反応と予測される人を含む Blockeel らによる RCT でも、<u>GnRH アンタゴニスト法において、後期開始と通常開始 FSH を比較し、継続妊娠率に有意差はないと報告されている(25% 10/40 対</u></p>
--	--	--

		<p><u>28%(10/36) (Blockeel, et al., 2011)。</u></p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>正常反応と予測される者には、Gn の減量投与は、通常の Gn 投与よりも、おそらく推奨されない。</u> <u>状況による、低</u></li> </ul> <p>妥当性</p> <p><u>メタ・アナリシスは、正常反応と予測される者では、rFSH の至適 1 日刺激量は 150 IU/日であることが示唆されている。</u>利用可能な研究では、減量と通常量刺激の間で臨床妊娠率に関して同様の有効性が示唆されているが、採卵数が少ないと累積生児出生率が損なわれる可能性がある。</p> <p>この推奨事項は GnRH アゴニスト法で実施された試験に基づいているが、GDG は、GnRH アゴニストのトリガーという選択肢により安全性が高まったため、この推奨事項は GnRH アンタゴニスト法にも適用される可能性があると考えている。</p> <p>C. 低反応者</p> <p>4C.2 マイルド刺激</p> <p>4C.2.3 用量減量法</p> <p>エビデンス</p> <p>低反応者において、FSH の減量(150 IU/日未満)と通常の FSH 刺激を比較した試験は見出されなかった。</p> <p>4C.3 Gn 高用量</p> <p>エビデンス</p> <p><u>低反応女性を含む 5 件の RCT を含むコクランメタ・アナリシスでは、Gn の用量の直接比較が検討された(Lensen, et al., 2017)。</u></p> <p><u>150 IU 対 300/450 IU</u></p> <p><u>コクランのメタ・アナリシスでは、150 IU と 300/450 IU 投与の Gn との間に生児出生率/継続</u></p>
--	--	--

		<p><u>妊娠率(2 件の RCT、OR 0.71、95% CI 0.32～1.58、286 人の女性)に有意差は認められず、中等度又は重度の OHSS の症例はいずれの群でも認められなかった。しかし、Gn 高用量群ではわずかに多くの卵母細胞が回収された(RCT 2 件、MD 0.69、95% CI 0.5～0.88、女性 286 例) (Lensen, et al., 2017)。</u></p> <p><u>300 IU 対 400/450 IU</u></p> <p><u>コクランのメタ・アナリシスでは、Gn 300 IU 投与と 400/450 IU 投与群で、継続妊娠率(1 件の RCT、OR 0.77、95% CI 0.19～3.19、女性 62 例)又は採卵数(2 件の RCT、MD -0.03、95% CI -0.30～0.24、女性 110 例)に有意差は認められず、いずれの群でも中等度又は重度の OHSS 症例は認められなかった(Lensen et al., 2017)。</u></p> <p><u>450 IU 対 600 IU</u></p> <p><u>コクランのメタ・アナリシスでは、生児出生率(RCT 1 件、OR 1.33、95% CI 0.71-2.52、女性 356 例)又は採卵数(RCT 1 件、MD 0.08、95% CI -0.04～0.20、女性 356 例)について、Gn の用量 450 IU と 600 IU との間で有意差はなく、600 IU 用量群で中等度 OHSS の 1 例が報告された(Lefebvre, et al., 2015, Lensen, et al., 2017)。</u></p> <p><u>推奨</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>低反応と予測される者に対して 150 IU を超える Gn 高用量が推奨されるかどうかは不明である。</u> <u>状況による、非常に低い</u></li> </ul> <p><u>妥当性</u></p> <p><u>低反応者において、150 IU より高用量の Gn 投与では卵母細胞数が多くなり、胚を移植する機会が多くなるという証拠がある。しかし、生児出生率/継続妊娠率に差はなかった。さらに、試験のサンプルサイズは小さく、したがって、生児出生の評価項目に関して用量比較のエビデンスを提供するには十分ではない。</u></p>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>低反応と予測される者には、300 IU を超える Gn 投与は推奨されない。</u> <u>強い、非常に低い</u></li> </ul> <p>妥当性 <u>300 IU を超える用量との比較では上記で述べた臨床前の評価項目に有意な差異が認められなかったことから、1日 300 IU を超える用量で有意なベネフィットが得られる可能性は低いと考えられる。</u></p> <p>7. Gn 用量調整</p> <p>主な疑問：刺激期の Gn 投与量の調整は有効性と安全性の点で意味があるか？</p> <p>エビデンス 151 人の女性を対象とした一つの RCT では、GnRH アンタゴニスト開始日に HMG 増量(75 IU)した場合と増量しなかった場合を比較しており、臨床妊娠率(36.2% 対 32.1%、OR 1.3、95% CI 0.63～2.6)又は採卵数(9.2±2.1 対 10.1±3.8)に両群間で差はなかったと報告されている (Aboulghar, et al., 2004)。 より最近の後ろ向き研究では、刺激中に Gn の用量を変更(増加又は減少)しても、臨床又は継続妊娠率に影響はないことが報告された。臨床妊娠率は、用量増加で 28.2%(11/39)、用量減少では 32.1%(27/84)であったのに対し、用量調整なしでは 25.8%(110/427)であった。同様に、継続妊娠率もそれぞれ 23.1%(9/39) 対 25.0%(21/84) 対 22.5%(96/427) であった (Martin, et al., 2006)。 2 件の RCT では、低反応患者における Gn 用量調整の影響が検討された。Van Hooff らは、低反応者 47 例を対象に卵巣刺激の 6 日目の HMG の倍量投与が及ぼす影響を検討し、妊娠率(2/25 対 1/22)又は採卵数(4.7±1.0 対 4.6±0.8)に差がないことを報告した。重度の OHSS の症例は報告されなかった(van Hooff ら、1993)。73 人の低反</p>
--	--	--

		<p>応者を含む最近の RCT では、卵巣刺激期間中に Gn 投与の減少(段階的 FSH 法:初期用量 450 IU、血清 E2 値が 200 pg/mL に達したときに 300 IU/日に低下し、超音波検査で直径 12mm の卵胞が 2 個検出されたときに再び 150 IU/日に低下)の影響が検討され、妊娠数(3/34 対 4/39)又は採卵数(6.4±0.6 対 6.3±0.6)に差は報告されなかった (Cedrin-Durnerin ら、2000)。</p> <p>Aboulghar らは、OHSS を発症するリスクのある女性 49 例を対象に、コースティング前の HMG 減量の影響を検討した。彼らは、HMG 減量しない場合と比較して、コースティング前に HMG を減量すると、妊娠率に影響を及ぼすことなく(33.3%(8/25) 対 35%(7/24) )、コースティングの期間が有意に短縮された(1.8±0.65 日 対 2.92±0.92 日) (Aboulghar ら、2000)。</p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>卵巣刺激中の刺激中期における Gn の用量調整(増加又は減少)はおそらく推奨されない。</li> </ul> <p>状況による、非常に低い</p> <p>妥当性</p> <p>現在のエビデンスは、刺激中期の卵巣刺激中に Gn 投与を変更することを支持していない。</p> <p>IVF/ICSI のための卵巣刺激中の Gn 用量調整(高用量又は低用量)は、妊娠率に影響しない。卵巣刺激中の刺激中期より前の用量変更に関するエビデンスはない。</p> <p>9. 卵巣刺激の非通常法での開始</p> <p>主要な疑問：標準的な初期卵胞期刺激と比較して、非通常での刺激開始の安全性と有効性は？</p> <p>9.1 非通常での開始</p> <p>エビデンス</p> <p>150 人の正常反応者を対象とした後ろ向き研究</p>
--	--	--

		<p>では、<u>卵胞後期又は黄体期に刺激を開始した場合、通常の開始(2～5日目)と比較して、同等の継続妊娠率(39.4%(13/33) 対 33.3%(12/36) 対 39.0%(16/41))及び採卵数(6.6±3.8 対 5.9±4.3 対 5.9±4.2)が報告された(Qin, et al., 2016)</u>。同様に、<u>1302人の正常反応者(腫瘍学的妊孕性保存ではない)を対象とした最近の大規模後ろ向き研究では、卵胞前期(4～7日目)、卵胞後期(&gt;7日目)、黄体期開始刺激及び通常開始(2/3日目)との間で採卵数に差はなかった(12.7±2.7 対 13.0±3.1 対 13.2±2.9 対 13.1±2.3) (Pereira, et al., 2017)</u>。</p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 卵巣刺激をランダムに開始することは、一般的な IVF/ICSI 集団にはおそらく推奨されない。 状況による、非常に低い</li> </ul> <p>妥当性</p> <p>正常反応者における現在のエビデンスから、採卵数に関して、<u>通常の(卵胞初期)開始刺激と比較して、非通常での開始刺激で有効性に差がないことが報告された</u>。これは、ランダムな時期での開始法の実行可能性を実証するものであるが、全卵母細胞又は胚凍結は必須である。非通常刺激開始はより多くの FSH が必要とされる可能性があり、医学経済学的研究が必要である。また、卵母細胞のホルモン環境が変わるため長期的な子供の健康への注意深い監視をしなければならない。</p> <p>9.2 黄体期刺激</p> <p>黄体期刺激は、緊急の腫瘍学的妊孕性温存への拡張とみなすことができる。新鮮移植での卵胞刺激前の黄体期の Gn 前処理と、卵母細胞/胚凍結が必須な黄体期(15～19日目)の卵巣刺激との区別がなされなければならない。</p> <p>エビデンス</p>
--	--	--

		<p>卵胞期刺激(及び新鮮移植)前の先行黄体期の Gn 前処置に関して、卵巣予備能不良患者を対象とした 3 件の非常に小規模な RCT では、採卵数について相反する結果が報告された(Kansal Kalra, et al., 2008、Kuk, et al., 2008、Rombauts, et al., 1998)。非常に小規模な RCT (女性 18 例)では、GnRH アンタゴニスト法において、Gn 前投与と通常開始刺激との間で採卵数に差がないことが報告された(5.0(38) 対 5.5(1~14))(Kansal Kalra, et al., 2008)。別の非常に小規模な RCT (女性 40 例)では、ショート GnRH アゴニスト法でも同様の所見が報告されており、採取した卵母細胞数の中央値は実験群 4.5(2~12) 対 対照群 6(1~10)であった(Rombauts, et al., 1998)。しかしながら、より最近の非常に小規模な RCT (女性 42 例)では、ロング GnRH アゴニスト法(Kucuk et al., 2008)での通常開始刺激と比較して、黄体期 Gn 前処置により成熟卵母細胞数の増加(平均数: 6.8 対 3.2)が報告された。</p> <p>黄体期卵巣刺激に関しては、5 つのコホート研究が卵母細胞数について相反する結果を報告している(Kuang, et al., 2014, Liu, et al., 2017, Vaiarelli, et al., 2018, Wu, et al., 2017, Zhang, et al., 2016, Zhang, et al., 2018)。274 人の患者を対象とした後ろ向き研究では、<u>GnRH アンタゴニスト法(Wu, et al., 2017)</u>において、黄体期刺激による採卵数(3.5±2.5 対 3.5±2.9)は通常刺激と差が認められなかった。しかしながら、2 件の前向き研究(女性 38 例及び 310 例)及び 2 件の後ろ向き研究(それぞれ女性 116 例及び 153 例)では、二重刺激周期において、黄体期採取後の採卵数は、卵胞期採取と比較して増加することが報告された(それぞれ 3.5±3.2 対 1.7±1.0、3.5±3.55 対 2.33±1.99、4.7±3.0 対 4.0±2.5 及び 3.3±2.6 対 2.2±1.6) (Kuang, et al., 2014、Liu, et al., 2017、Vaiarelli, et al., 2018、Zhang, et al., 2016)。</p> <p><u>女性 446 人(507 周期)を含む 1 件の後ろ向き研究では、卵胞早期刺激(女性 231 人)と黄体期刺激(女性 154 人)及び二重刺激(女性 61 人、122 周期)が</u></p>
--	--	---

		<p>比較された。黄体期刺激と卵胞早期刺激の間で採卵数に有意な差はなかった(2.7±2.1 対 2.4±1.5)。しかし、二重刺激では卵胞期と比較して、黄体期に採卵数は有意に多かった(1.8±1.1 対 1.3±0.9) (Zhang, et al., 2018)。</p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gn の黄体期後期開始は、おそらく低反応者には推奨されない。 状況による、非常に低い</li> <li>• Gn の黄体期初期開始は、おそらく正常及び低反応者には推奨されない。 状況による、非常に低い</li> <li>• <u>黄体期刺激は非移植周期で使用できるだろう。</u></li> </ul> <p><u>GPP (Good practice point)</u></p> <p>妥当性</p> <p>エビデンスの質は非常に低く、正常及び低反応者における FSH の黄体期開始に関しては議論の余地があり、PCOS 患者のデータはない。しかしながら、卵母細胞の能力は、卵胞期と比較して、おそらくその黄体期起源でも影響されない。生児評価項目及び長期的な子どもの健康に有害な影響がないことは、より大規模に評価する必要がある。</p> <p>黄体期開始刺激の重要な欠点は、全卵母細胞又は胚凍結が必須であることである。1 件の研究では、卵胞期と黄体期刺激とで実施された凍結/解凍の生児の評価項目について比較し報告している(Chen, et al., 2015)。したがって、黄体期刺激は全凍結方針のプログラムで実施し、組織化され、採卵までの時間を短縮させる、例えば緊急の腫瘍学的妊孕性温存のような特別な場合の選択肢として考えることができる。</p> <p>また、黄体期における Gn 使用の承認を考慮する必要がある。</p> <p>9.3 二重刺激</p>
--	--	---

		<p>エビデンス</p> <p>二重刺激 (double stimulation) 又は「二重刺激(dual stimulation)」又は「二重刺激(duostim)」(Vaiarelli et al., 2018)又は「上海法」(Kuang et al., 2014)は、低反応患者又は緊急の腫瘍学的妊孕性温存において実験される。これは、同じ月経周期内に2つの刺激プロトコルを続けて実施することである。<u>すなわち、最初は卵胞期に刺激し、次に2回目、卵母細胞採取直後、同じ周期の黄体期に刺激することである。したがって、2回の卵母細胞採取はおよそ2週間の間隔をおいて行われる。この方法では、1周期内に複数の卵胞形成波があるという生理学的原理を用いる(Baerwald et al., 2003)。</u>より短時間でより多くの卵母細胞を回収することが可能である。<u>黄体期刺激法に示されているように、2回目の刺激で採卵された卵母細胞の質は、1回目の刺激でさいらんと同様に良好である(正倍数体胚率が同じ)と思われる(Vaiarelli, et al., 2018)。</u>二重刺激と、通常の刺激を2回の連続して行うこととを直接比較した試験はないため、本ガイドラインに示す関連データはない。しかしながら、理論的には、現在のエビデンスは、二重刺激が可能であり、IVF/ICSIのために十分な品質の卵母細胞を提供できることを示している。通常刺激と比較した二重刺激の利点/欠点については、ランダム化比較研究で取り組む必要がある。</p> <p>推奨</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>低反応者における二重刺激は、臨床研究の状況でのみ使用すべきである。 研究のみ</li> <li><u>緊急の妊孕性温存での周期には、二重刺激を考慮することができる。</u></li> </ul> <p><u>GPP</u></p> <p>妥当性</p> <p>移植延期が必須である同一周期内での二重刺激</p>
--	--	--

		<p>と、2回の通常刺激を比較した RCT がないため、著者らは、低反応者における二重刺激を推奨することはできない。</p> <p><u>2件の前向き及び5件の後ろ向き研究では、卵胞期刺激と比較して二重刺激を受けたときの卵母細胞数が2倍であること、並びに、黄体期又は卵胞期で得られた卵母細胞からの妊娠率と同程度であることが報告された(Cimadomo, et al., 2018, Kuang, et al., 2014, Liu, et al., 2017, Rashtian and Zhang, 2018, Vaiarelli, et al., 2018, Zhang, et al., 2016, Zhang, et al., 2018)。</u>黄体開始刺激の重要な欠点は、全卵母細胞又は胚凍結が必須であることである。</p>	
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>ESHRE</p> <p>Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. Human reproduction (Oxford, England) 2007;22: 980-988.<sup>15)</sup></p> <p>Bloekel C, Sterrenburg MD, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, Smits J, Devroey P, Fauser BC. Follicular phase endocrine characteristics during ovarian stimulation and GnRH antagonist cotreatment for IVF: RCT comparing recFSH initiated on cycle day 2 or 5. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2011;96: 1122-1128.<sup>16)</sup></p> <p>Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, Alviggi E, Carmelo R, Rienzi L, Ubaldi FM. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra- patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. Human reproduction (Oxford, England) 2018.<sup>17)</sup></p> <p>Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC.</p>	

			<p>A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. <i>Fertility and sterility</i> 2012;97: 561-571.<sup>12)</sup></p> <p>Duijkers IJ, Vemer HM, Hollanders JM, Willemsen WN, Bastiaans LA, Hamilton CJ, Thomas CM, Borm GF. Different follicle stimulating hormone/luteinizing hormone ratios for ovarian stimulation. <i>Human reproduction (Oxford, England)</i> 1993;8: 1387-1391.<sup>18)</sup></p> <p>Figen Turkcapar A, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. Human Menopausal Gonadotropin versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization. <i>International journal of fertility &amp; sterility</i> 2013;6: 238-243.<sup>19)</sup></p> <p>Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. <i>PLoS one</i> 2016;11: e0149615.<sup>20)</sup></p> <p>Hohmann F, Macklon N, Fauser B. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i>. 2003, pp. 166-173.<sup>21)</sup></p> <p>Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). <i>Reproductive</i></p>
--	--	--	--

		<p>biomedicine online 2014;29: 684-691.<sup>22)</sup></p> <p>Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. John Wiley &amp; Sons, Ltd.<sup>23)</sup></p> <p>Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women <math>\geq 38</math> years: a retrospective case-control study. Reproductive biomedicine online 2017.<sup>24)</sup></p> <p>Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, van Santbrink EJP, Brinkhuis EA, Smeenk JMJ, Kwee J et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. Human reproduction (Oxford, England) 2017;32: 2506-2514.<sup>25)</sup></p> <p>Parsanezhad M, Jahromi B, Rezaee S, Kooshesh L, Alaei S. The effect of four different gonadotropin protocols on oocyte and embryo quality and pregnancy outcomes in IVF/ICSI cycles; a randomized controlled trial Iranian journal of medical sciences. 2017, pp. 57-65.<sup>26)</sup></p> <p>Pereira N, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. Reproductive biomedicine online 2017;35: 400-406.<sup>27)</sup></p> <p>Qin N, Chen Q, Hong Q, Cai R, Gao H, Wang Y, Sun L, Zhang S, Guo H, Fu Y et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Fertility and</p>
--	--	--

		<p>sterility 2016;106: 334-341.e331.<sup>28)</sup></p> <p>Rashtian J, Zhang J. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. <i>Systems biology in reproductive medicine</i> 2018;64: 216-219.<sup>29)</sup></p> <p>Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, Fauser BC. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. <i>Human reproduction update</i> 2011;17: 184-196.<sup>30)</sup></p> <p>Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. <i>Frontiers in endocrinology</i> 2018;9: 317.<sup>31)</sup></p> <p>van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> 2011: Cd005354. 要望-18)</p> <p>Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. <i>Human reproduction (Oxford, England)</i> 1996;11: 1209-1213.<sup>32)</sup></p> <p>Wu Y, Zhao FC, Sun Y, Liu PS. Luteal-phase protocol in poor ovarian response: a comparative</p>
--	--	---

		<p>study with an antagonist protocol. The Journal of international medical research 2017: 300060516669898.<sup>33)</sup></p> <p>Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P, Luo X. Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. Gynecological endocrinology; the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2012;28: 540-544.<sup>34)</sup></p> <p>Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. Reproduction, fertility, and development 2016.<sup>35)</sup></p> <p>Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, Hao C. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. JBRA assisted reproduction 2018;22: 193-198.<sup>36)</sup></p>
	備考	HMG 及び高精製 HMG を含めた。 用法・用量については、rFSH、uFSH、HMG を含む Gn 製剤すべてに関するものとした。
独国	ガイドライ ン名	英国の項に記載の ESHRE ガイドラインを参照
	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	英国の項に記載の ESHRE ガイドラインを参照
	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	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

	備考	
--	----	--

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

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

##### 1) 海外

調査日：2021年1月12日

検索データベース：PubMed（1946～2021年）

検索式：

((("Menotropins/therapeutic use"[Majr]) AND (((("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) or ("Fertilization in Vitro"[Majr]) or ("Embryo Transfer"[Mesh]) or ("Sperm Injections, Intracytoplasmic" [Mesh]))) AND (((("pregnancy"[Mesh]) or ("Infertility, Female"[Mesh]))) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("Humans "[Mesh]) (Results: 317)

Filters: Meta-Analysis (Results: 10)

Filters: Randomized Controlled Trial (Results: 61)

Filters: Review (Results: 22)

Randomized Controlled Trial (Results: 61) より調節卵巣刺激においてゴナドトロピンの種類、使用量や期間などの比較を実施している RCT を抽出した。代表的な公表論文のうち要望書に記載されていない6報を選定した。

##### 2) 日本

調査日：2021年1月12日

検索データベース：医中誌 web（1946～2021年）

検索式：

(Menotropins/TH) and (RD=メタ・アナリシス)：0件

(Menotropins/TH) and (RD=ランダム化比較試験)：6件

(Menotropins/TH) and (PT=総説)：15件

ランダム化比較試験：6件より2報を示した。

<海外における臨床試験等>

##### 1)

文献番号	37)
公表論文	Human Reproduction 1995;10:332-7

表題名	A randomized, assessor-blind, group-comparative efficacy study to compare the effects of Normegon® and Metrodin® in infertile female patients undergoing in-vitro fertilization
著者名	Devroey P, Tjandraprawira K, Mannaerts B, Coelingh Bennink H, Smits J, Bonduelle M, De Brabanter A, and Van Steirteghem AC
試験デザイン	多施設、無作為化、評価者-盲検、前向き群間比較試験
目的	体外受精胚移植を受けた不妊女性における Normegon®(1 アンプルに 75 IU FSH 及び 25 IU LH) と Metrodin® (1 アンプルに 75 IU FSH 及び <1.25 IU LH) の治療効果を比較する。
使用 hMG 製剤名	Normegon® (FSH と LH の生物活性比 3 : 1)
対象	不妊治療中の女性 158 例 (20-37 歳)
症例数	Normegon® (93 例)、Metrodin® (65 例)
方法	調節卵巣刺激を実施した 158 例から、計 248 周期の体外受精胚移植による不妊治療の臨床的妊娠率を評価した。評価者盲検は初回周期のみで実施したため、統計解析は初回周期のみに限定した。 Normegon®又は Metrodin®投与後超音波診断で少なくとも3つの卵胞が 17 mm に達した時点で 10000 IU の HCG を投与し採卵した。採取したすべて卵胞は受精後 40 時間で胚発生を評価した。
用法・用量	月経開始 1~3 日目に調節卵巣刺激を Normegon®又は Metrodin®の 2 又は 3 アンプルで始め 4 日間維持、各人のホルモン値 (E2、Progesterone、LH) 及び超音波パラメータにより、以降の投与量を毎日個別に調節した。 使用 hMG 製剤投与経路：筋肉内投与
評価項目	主要評価項目：採卵数、継続妊娠率 副次評価項目：14 mm 以上の卵胞数、E2 濃度、ゴナドトロピン使用量
結果	Normegon®及びMetrodin®について卵巣刺激期間の中央値はそれぞれ7日(範囲 5-15 日)及び7日(範囲 4-14 日)であった。また使用したアンプル数の中央値は 21 (範囲 6-40) 及び 21 (範囲 11-36) で有意差はなかった。臨床的及び継続妊娠率について開始周期、採卵、胚移植あたりの最終的な妊娠率は両群で類似していた。胚移植あたりの継続妊娠率は Normegon®及び Metrodin®でそれぞれ 21.3 及び 18.9%であった。

	Per started cycle		Per retrieval		Per transfer	
	Clinical	Ongoing	Clinical	Ongoing	Clinical	Ongoing
Cycle 1						
Normegon	15/93	11/93	15/88	11/88	15/74	11/74
Metrodin	9/65	8/65	9/62	8/62	9/47	8/47
Cycle 2						
Normegon	17/43	12/43	17/41	12/41	17/33	12/33
Metrodin	7/28	5/28	7/28	5/28	7/25	5/25
Cycle 3						
Normegon	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10	2/10
Metrodin	3/9	2/9	3/8	2/8	3/7	2/7
Total						
Normegon	34/146 (23.2%)	25/146 (17.1%)	34/139 (24.4%)	25/139 (17.9%)	34/117 (29.0%)	25/117 (21.3%)
Metrodin	19/102 (18.6%)	15/102 (14.7%)	19/98 (19.3%)	15/98 (15.3%)	19/79 (24.0%)	15/79 (18.9%)

2)

文献番号	38)
公表論文	Human Reproduction 1998;13:2995-9
表題名	A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients
著者名	Jansen CA, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennink HJ
試験デザイン	単施設、前向き、評価者-盲検、無作為化試験
目的	GnRH アゴニストを使用しない体外受精を受ける不妊女性において調節卵巣刺激に使用する HMG 及び rFSH の安全性及び効果を比較した。
使用 hMG 製剤名	Humegon (FSH と LH の生物活性比 1 : 1)
対象	単一施設に通う不妊女性 (89 例)
症例数	rFSH 群 (54 例)、HMG 群 (35 例)
方法	GnRH アゴニスト (ロング法) に次いで HP-hMG 又は rFSH で調節卵巣刺激後体外受精を受けた女性の妊娠継続率を評価した。
用法・用量	月経の 3 日目に 150 IU 又は 225 IU の rFSH 又は HMG を 4 日間筋肉内投与した。その後超音波で卵胞の発育を見ながら投与量を調整した。少なくとも 2 つの卵胞の直径が 15 mm 以上になった時点で HCG 10000 IU を筋肉内投与して排卵を促した。体外受精後最大で 3 個の胚移植を実施した。 使用 hMG 製剤投与経路：筋肉内投与
評価項目	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：HCG 投与日の 15 mm 以上の卵胞数、投与期間、総用量、継続妊娠率、血清ホルモン濃度、安全性パラメータ (OHSS の発症、抗 FSH 抗体の発生) など
結果	主要評価項目である採卵数の平均値は rFSH 及び HMG 群でそれぞれ 11.2 及び 8.3 と有意差はなかった (差異 2.9、SE 2.01、95%CI -1.1 to 6.8)。副次評価項目については 15 mm 以上の卵胞数はそれぞれ 5.5 及び 5.4、治療日数は

	それぞれ 6.2 及び 6.0 日、総用量はそれぞれ 1410 及び 1365 IU であった。周期あたりの妊娠継続率はそれぞれ 22.2 及び 17.1% で、胚移植当たりの妊娠継続率はそれぞれ 30.8 及び 22.2% であった。いずれの項目においても統計的な有意差はなかった。
3)	
文献番号	39)
公表論文	Fertility and Sterility 1992;57:804-9
表題名	The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomaized study
著者名	Kingsland C, Mason B, Tan SL, Campbell S, Bickerton N
試験デザイン	単施設、前向き無作為化試験
目的	体外授精を受けるすべての患者に GnRH アゴニストをルーチンに使用することが医学的に有意な利益をもたらすのかを検討した。
使用 hMG 製剤名	Pergonal (FSH と LH の生物活性比 論文中に記載なし)
対象	初めて体外授精を試みる 308 例の女性患者 (23-44 歳)
症例数	A 群 (81 例)、B 群 (77 例)、C 群 (74 例)、D 群 (76 例)
方法	登録患者を下記 4 群に分け、調節卵巣刺激を実施した。4 群のうち 2 群には GnRH アゴニストが使用され、各群の妊娠率を評価した。
用法・用量	A 群 (81 例) : 月経開始 2~4 日目に hMG を筋肉内投与し調節卵巣刺激を実施 (35 歳未満 : 2 アンプル、35 歳以上 40 歳未満 : 3 アンプル、40 歳以上 : 4 アンプル、1 アンプルに 75 IU 含有) B 群 (77 例) : A 群にレジメンに加え、月経周期 2~6 日に 100 mg/d の Clomiphene citrate を投与 C 群 (74 例) : GnRH アゴニスト 500 µg/d を月経の 2, 3, 4 日目に皮下投与した。月経 3 日目から hMG を筋肉内投与 (35 歳未満 : 3 アンプル、35 歳以上 40 歳未満 : 4 アンプル、40 歳以上 : 5 アンプル) D 群 (76 例) : GnRH アゴニスト 200 µg/d を月経初日から皮下投与し、脱感作が起こった時点で C 群と同用量で hMG も投与した。GnRH アゴニストの投与は hCG 投与日まで続けた。 使用 hMG 製剤投与経路 : 筋肉内投与
評価項目	妊娠率、生児出産率
結果	4 群で患者背景は類似していた。 周期あたり、胚移植当たりの妊娠率及び生児出産率に 4 群間で有意差はなかった。

	Group			
	A	B	C	D
PR per cycle commenced (%)*	17.28	18.18	13.51	23.68
PR per oocyte retrieval (%)	20	20	15.2	26.9
PR per ET (%)	24.14	25.45	20.0	32.14
No. of singletons	12 (8)†	11 (6)	8 (8)	11 (9)
No. of first trimester abortions	3	4	1	2
No. of ectopic pregnancies	0	1	0	0
No. of second trimester abortions	1	0	0	1
Live birth rate per cycle commenced (%)	12.35	11.69	12.16	19.74
Live birth rate per ET (%)	17.24	16.07	17.65	26.78

\* Not significant in all categories. † Values in parentheses are number ongoing.

結論 体外授精を受けるすべての患者にルーチンで GnRH を使うのは実践的ではあるが、統計的に有意な医学的な利点はない。

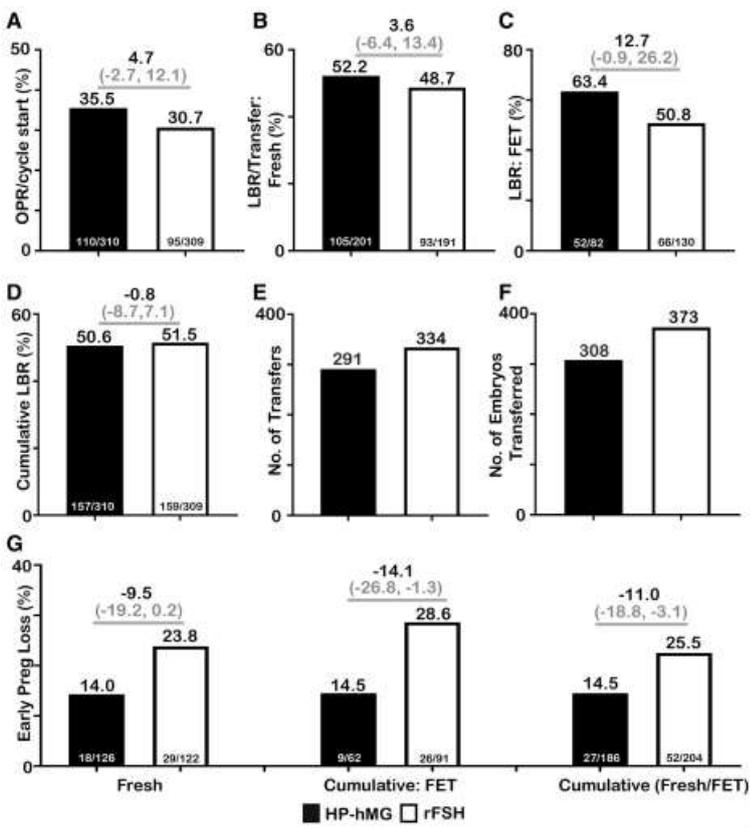
4)

文献番号	40)
公表論文	Human Reproduction 2008;23:2346-51
表題名	Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists- a randomized study
著者名	Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C, Remohi J, Pellicer A
試験デザイン	単施設、無作為化、非盲検、比較試験
目的	GnRH アンタゴニスト周期で高純度 hMG (hp-hMG) が rFSH より良い治療成績が得られるかを RCT 試験で検証する。
使用 hMG 製剤名	Menopur (FSH と LH の生物活性比 論文中に記載なし)
対象	初めて IVF/ICSI 治療を試みる 280 例の女性患者 (18-37 歳)
症例数	hp-hMG 群 (140 例)、rFSH 群 (140 例)
方法	GnRH アンタゴニスト周期での hp-hMG と rFSH の卵巣刺激後の IVF/ICSI を受けた患者の継続妊娠率を比較した。
用法・用量	卵巣刺激周期の前周期にすべての患者は OC (0.03 mg ethinyl-estradiol、3.0 mg drospirenone) を月経サイクルの 3~21 日に服用し、ホルモン値 (FSH、E2) の基礎値を測定した。次の月経周期の 2 日目に卵巣刺激を始め、hMG 又は rFSH を 2 日間皮下投与 (225 IU/day) した。個々の血清 E2 濃度からその後の用量を決定した (E2 < 100 pg/mL: 300IU/day に増量、100 < E2 < 200 pg/mL: 225 IU/day を維持、E2 > 200 pg/mL: 150 IU/day に減量)。卵巣刺激の 6 日目に GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/day が開始され刺激終了時まで続けた。少なくとも 3 個の卵胞が直径 18 mm 以上に達したときに rhCG 250 µg を皮下投与し、その 36 時間後に採卵した。 使用 hMG 製剤投与経路：皮下投与
評価項目	主要評価項目：無作為化された患者当たりの継続妊娠率 (ITT)、妊娠 20 週をこえて少なくとも 1 児の生存胎児が超音波で確認されることと定義

	副次評価項目：臨床的妊娠率（胚移植後に心拍がある胎嚢が確認されることと定義）、流産、移植率、OHSS 率																																								
結果	<p>両群間の患者背景に差はなかった。</p> <p>移植を受けた患者において両群の臨床的妊娠率、流産率、継続妊娠率及び出産率に差はなかった。</p>																																								
	<p><b>Table III. Cycle outcome per randomized patient.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>hp-hMG</th> <th>r-FSH</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Implantation</td> <td>37.6 (30.0–45.2)</td> <td>30.80 (24.1–37.6)</td> <td>0.19</td> </tr> <tr> <td>Clinical pregnancy/randomized patient</td> <td>59/140</td> <td>55/140</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td></td> <td>42.1 (33.8–50.2)</td> <td>39.3 (31.1–47.9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pregnancy loss</td> <td>11/59</td> <td>11/55</td> <td>0.86</td> </tr> <tr> <td></td> <td>18.6 (9.7–30.9)</td> <td>20.0 (10.4–33.0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ongoing pregnancy/randomized patient</td> <td>49/140</td> <td>45/140</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td></td> <td>35.0 (27.1–43.5)</td> <td>32.1 (24.5–40.6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Delivery/randomized patient</td> <td>48/140</td> <td>44/140</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td></td> <td>34.3 (26.5–42.8)</td> <td>31.4 (23.9–39.8)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are expressed as number of cases, rate and 95% confidence interval.</p>		hp-hMG	r-FSH	P-value	Implantation	37.6 (30.0–45.2)	30.80 (24.1–37.6)	0.19	Clinical pregnancy/randomized patient	59/140	55/140	0.63		42.1 (33.8–50.2)	39.3 (31.1–47.9)		Pregnancy loss	11/59	11/55	0.86		18.6 (9.7–30.9)	20.0 (10.4–33.0)		Ongoing pregnancy/randomized patient	49/140	45/140	0.61		35.0 (27.1–43.5)	32.1 (24.5–40.6)		Delivery/randomized patient	48/140	44/140	0.61		34.3 (26.5–42.8)	31.4 (23.9–39.8)	
	hp-hMG	r-FSH	P-value																																						
Implantation	37.6 (30.0–45.2)	30.80 (24.1–37.6)	0.19																																						
Clinical pregnancy/randomized patient	59/140	55/140	0.63																																						
	42.1 (33.8–50.2)	39.3 (31.1–47.9)																																							
Pregnancy loss	11/59	11/55	0.86																																						
	18.6 (9.7–30.9)	20.0 (10.4–33.0)																																							
Ongoing pregnancy/randomized patient	49/140	45/140	0.61																																						
	35.0 (27.1–43.5)	32.1 (24.5–40.6)																																							
Delivery/randomized patient	48/140	44/140	0.61																																						
	34.3 (26.5–42.8)	31.4 (23.9–39.8)																																							
結論	IVF/ICSI-ET の GnRH アンタゴニスト周期の卵巣刺激に hp-hMG は rFSH と同様な臨床効果（周期あたりの継続妊娠率）を示す。																																								

5)

文献番号	41)
公表論文	Fertility and Sterility 2020;114:321-30
表題名	Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection
著者名	Witz CA, Daftary GS, Doody KJ, Park JK, Seifu Y, Yankov VI, Heiser PW
試験デザイン	多施設、無作為化、非盲検、評価者-盲検、並行群間、非劣性試験
目的	過剰反応者と予測される患者集団での調節卵巣刺激における精製 hMG (HP-hMG) 及び組み換え FSH (rFSH) の有効性及び安全性を評価する。
使用 hMG 製剤名	Menopur (FSH と LH の生物活性比 論文中に記載なし)
対象	血清抗ミュラー管ホルモン (AMH) が 5 ng/mL 以上の女性 619 例 (21-35 歳)
症例数	HP-hMG 群 (310 例)、rFSH 群 (309 例)
方法	GnRH アンタゴニストの ART 周期に HP-hMG 及び rFSH を用いた調節卵巣刺激が行われ、卵巣反応が過剰でないかぎり単一の新鮮胚盤胞を移植した。過剰反応の場合にはすべての胚を凍結保存し、無作為化から 6 か月以内に凍結胚盤胞を移植した。
用法・用量	患者は無作為に HP-hMG 又は rFSH 群に分けられ、月経の 2 又は 3 日目に 150 IU/day の用量で卵巣刺激が開始され、同用量で 5 日間続けた。6 日目に 1 日 75 IU までの用量調整を可とし、1 日最大用量は 300 IU/day、最大投与期間を 20 日間とした。卵胞が 14 mm 以上、かつ/又は E2 が 300 pg/mL に

	<p>達したら GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/day が投与された。3つの卵胞が 17 mm 以上になった時点で 0.25 µg の hCG によって卵胞の成熟を誘発し、36 時間後に採卵し、卵母細胞内精子注入によって受精した。</p> <p>使用 hMG 製剤投与経路：記載なしのため不明</p>																																																												
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：継続妊娠率（新鮮胚盤胞移植後 10–11 週に胎児の心拍が子宮内で確認されることと定義）</p> <p>副次評価項目：累積継続妊娠率、早期流産、OHSS 頻度、卵胞の発育、ホルモン値、子宮内膜の形成、採卵数、胚盤胞の質</p>																																																												
<p>結果</p>	<p>両群の患者背景に差がなかった。</p> <p>新鮮胚移植後の開始周期あたりの継続妊娠率は HP-hMG 群及び rFSH 群でそれぞれ 35.5% 及び 30.7%（差；4.7%、95%CI；-2.7 to 12.1%）と非劣性が検証された。rFSH と比較し HP-hMG 群で OHSS（21.4% vs 9.7%；差：-11.7%、95%CI -17.3% to -6.1%）、累積早期流産率（25.5% vs 14.5%；差：-11.0%、95%CI -18.8% to -3.14%）が有意に低かった。rFSH 群で 43 回移植が多かったにもかかわらず、累積生児出生率は HP-hMG 群と類似していた（50.6% vs 51.5%；差：-0.8%、95%CI -8.7% to 7.1%）</p>  <table border="1"> <caption>Figure Data Summary</caption> <thead> <tr> <th>Chart</th> <th>Y-axis Metric</th> <th>HP-hMG Value (%)</th> <th>rFSH Value (%)</th> <th>Difference (%)</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>OPR/cycle start (%)</td> <td>35.5</td> <td>30.7</td> <td>4.7</td> <td>(-2.7, 12.1)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>LBR/Transfer: Fresh (%)</td> <td>52.2</td> <td>48.7</td> <td>3.6</td> <td>(-6.4, 13.4)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>LBR: FET (%)</td> <td>63.4</td> <td>50.8</td> <td>12.7</td> <td>(-0.9, 26.2)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Cumulative LBR (%)</td> <td>50.6</td> <td>51.5</td> <td>-0.8</td> <td>(-8.7, 7.1)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>No. of Transfers</td> <td>291</td> <td>334</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>No. of Embryos Transferred</td> <td>308</td> <td>373</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>Early Preg Loss (%)</td> <td>14.0</td> <td>23.8</td> <td>-9.5</td> <td>(-19.2, 0.2)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cumulative: FET</td> <td>14.5</td> <td>28.6</td> <td>-14.1</td> <td>(-26.8, -1.3)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cumulative (Fresh/FET)</td> <td>14.5</td> <td>25.5</td> <td>-11.0</td> <td>(-18.8, -3.1)</td> </tr> </tbody> </table>	Chart	Y-axis Metric	HP-hMG Value (%)	rFSH Value (%)	Difference (%)	95% CI	A	OPR/cycle start (%)	35.5	30.7	4.7	(-2.7, 12.1)	B	LBR/Transfer: Fresh (%)	52.2	48.7	3.6	(-6.4, 13.4)	C	LBR: FET (%)	63.4	50.8	12.7	(-0.9, 26.2)	D	Cumulative LBR (%)	50.6	51.5	-0.8	(-8.7, 7.1)	E	No. of Transfers	291	334	-	-	F	No. of Embryos Transferred	308	373	-	-	G	Early Preg Loss (%)	14.0	23.8	-9.5	(-19.2, 0.2)		Cumulative: FET	14.5	28.6	-14.1	(-26.8, -1.3)		Cumulative (Fresh/FET)	14.5	25.5	-11.0	(-18.8, -3.1)
Chart	Y-axis Metric	HP-hMG Value (%)	rFSH Value (%)	Difference (%)	95% CI																																																								
A	OPR/cycle start (%)	35.5	30.7	4.7	(-2.7, 12.1)																																																								
B	LBR/Transfer: Fresh (%)	52.2	48.7	3.6	(-6.4, 13.4)																																																								
C	LBR: FET (%)	63.4	50.8	12.7	(-0.9, 26.2)																																																								
D	Cumulative LBR (%)	50.6	51.5	-0.8	(-8.7, 7.1)																																																								
E	No. of Transfers	291	334	-	-																																																								
F	No. of Embryos Transferred	308	373	-	-																																																								
G	Early Preg Loss (%)	14.0	23.8	-9.5	(-19.2, 0.2)																																																								
	Cumulative: FET	14.5	28.6	-14.1	(-26.8, -1.3)																																																								
	Cumulative (Fresh/FET)	14.5	25.5	-11.0	(-18.8, -3.1)																																																								
<p>結論</p>	<p>過剰反応者において HP-hMG は rFSH に対して流産を含む有害事象が少なかった。有効性が同等であることが示され、この患者群でのリスク／ベネフィットプロファイルが適していることが示唆された。</p>																																																												

6)

文献番号	9)
公表論文	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:30-4
表題名	A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response.
著者名	Bastu E, Buyru F, OzsurmeliM, Demiral I, DoganM, Yeh J.
試験デザイン	単盲検、前向き無作為化比較試験
目的	レトロゾールの追加の有無で異なる 3 つのゴナドトロピンの用量を投与された卵巣反応性に乏しい患者の IVF 治療効果を比較する。
使用 hMG 製剤名	Menogon (75 IU、150 IU、225 IU) (FSH と LH の生物活性比 論文中に記載なし)
対象	IVF/OCSI 周期においてボローニャ基準で定義された卵巣反応不良の患者 95 例 (18-42 歳)
症例数	第 1 グループ (31 例)、第 2 グループ (31 例)、第 3 グループ (33 例)
方法	異なるレジメンのゴナドトロピンで調節卵巣刺激した際の IVF 治療効果を比較
用法・用量	卵巣刺激が月経周期の 2 又は 3 日目に始められた。 第 1 グループ ; 450 IU のゴナドトロピン (225 IU hMG+225 IU rFSH) 第 2 グループ ; 300 IU のゴナドトロピン (150 IU hMG+150 IU rFSH) 第 3 グループ ; 150 IU のゴナドトロピン (75 IU hMG+75 IU rFSH) + レトロゾール 5 mg/day (最初の 5 日間) 6 日目から GnRH アンタゴニスト 0.25 mg/day を継続し、少なくとも 3 つの卵胞径が 17 mm になったら hCG 250 µg を注射した。34-36 時間後採卵した。 使用 hMG 製剤投与経路 : 皮下投与
評価項目	主要評価項目 : 採卵数 副次評価項目 : ゴナドトロピン総用量、刺激期間、採卵前にキャンセルされた周期数、継続妊娠率など
結果	卵巣反応性に乏しい患者群ではゴナドトロピン用量の違いによらず、回収 MII 数、受精卵、受精率、移植胚の数、着床、キャンセル率、化学的、臨床的、継続妊娠率に同様な結果を示した。
結論	卵巣刺激の反応性に乏しい患者ではゴナドトロピンの投与量を増やすことが直感的に魅力的に感じるが、用量を増やしても必ずしも治療効果が改善されるわけではなく、レトロゾールを加えて軽度に刺激することはこの患者集団において高用量のゴナドトロピンを単独で刺激するのと同じくらい効果的であった。

<日本における臨床試験等※>

1)

文献番号	42)			
公表論文	Reproductive Medicine and Biology 2007;6:27-32			
表題名	Recombinant follicle-stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment			
著者名	Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Sugawara K, Hoshikawa T, Ito M, Irahara M, Saito H			
試験デザイン	単施設無作為化試験			
目的	体外受精治療の rFSH 製剤を用いた GnRH アナログ（ロング法）における卵巣刺激の標準プロトコールを確立すること			
使用 hMG 製剤名	Humegon 75（FSH と LH の生物活性比 論文中に記載なし）			
対象	体外受精治療で GnRH アナログロング法にて卵巣刺激を受ける患者 86 例			
症例数	Rec-FSH（53 例）、u-hMG（33 例）			
方法	体外受精治療で GnRH アナログロング法にて卵巣刺激を受ける患者をリコンビナント FSH（rec-FSH）又は尿由来 hMG（u-hMG）製剤群にランダムに分けた。両群間でホルモン濃度、ゴナドトロピン総用量、刺激期間、体外受精の結果を比較した。			
用法・用量	治療前周期の黄体中期から hCG を投与する日まで 600 µg の GnRH アゴニスト（Buserelin）が毎日経鼻投与された。患者の E2 濃度が 20 pg/mL 以下を確認後、月経サイクルの 3 日目に卵巣刺激を始めた。 u-hMG 群では 300 IU/day を 2 日間、その後 hCG 投与の前日まで 225 IU/day 投与した。一方 rec-FSH 群では 225 IU/day を 2 日間、その後 hCG 投与の前日まで 150 IU/day 投与した。両群とも少なくとも 3 つの卵胞直径が 16 mm 以上に達したら 10000 IU の hCG が投与され 35 時間後に採卵した。 使用 hMG 製剤投与経路：筋肉内投与			
評価項目	ホルモン濃度、採卵までに必要な総用量、卵胞刺激期間、体外受精の結果			
結果	患者の平均年齢は rec-FSH 群及び u-hMG 群でそれぞれ 36.5±0.4 及び 35.9±0.5 歳と統計的有意差はなかった。 下記表に示す通りゴナドトロピン総用量、FSH、E2 及び LH 濃度が recFSH 群で有意に低かった。妊娠率も含めその他の項目には有意差はなかった。			
	評価項目	recFSH (n=53)	u-hMG (n=33)	P-value
	Mean duration of stimulation (days)	9.2±0.3	9.2±0.2	ns
	Dosage of gonadotropin (IU)	1505.3±29.2	2130.3±54.6	<.0001
	FSH levels on hCG administration (IU/L)	10.3±0.3	13.4±0.5	<.0001
	E2 levels on hCG administration (pg/mL)	1894±188	2699±406	0.047
	LH levels on hCG administration (IU/L)	1.16±0.09	2.09±0.36	<.0001

	P4 levels on hCG administration (ng/mL)	0.68±0.05	0.70±0.06	ns
	EM thickness on hCG administration (mm)	11.0±0.3	11.3±0.4	ns
	No. punctured follicles	17.3±1.8	16.2±2.2	ns
	No. oocytes retrieved	9.6±0.9	9.0±1.1	ns
	No. oocytes fertilized	5.7±0.9	5.7±0.7	ns
	No. transferred oocytes	1.9±0.1	2.1±0.1	ns
	No. good quality embryos	2.8±0.6	2.6±0.5	ns
	Pregnancy rate (/ET%)	31.3	33.3	ns
	Miscarriage rate (%)	20.0	33.3	ns
結論	Rec-FSH 製剤が従来の u-hMG 製剤より強力で、rec-FSH を用いた本研究プロトコールが GnRH を用いた新しい卵巣刺激法である			

2)

文献番号	43)
公表論文	Reproductive Medicine and Biology 2014;14:5-9
表題名	Comparison of FSH and hMG on ovarian stimulation outcome with a GnRH antagonist protocol in younger and advanced reproductive age women
著者名	Tabata C, Fujisawa T, Sugawa M, Noma M, Onoue H, Kusumi M, Watanabe N, Kurosawa T, Tsutsumi O
試験デザイン	単施設、後ろ向きコホート研究
目的	GnRH アンタゴニストプロトコールによる FSH 又は hMG で卵巣刺激を行った IVF/ICSI における胚への効果を比較する。
使用 hMG 製剤名	HMG Ferring® (FSH と LH の生物活性比 1:1) HMG TEIZO® (HMG 筋注用「あすか」と同一) (FSH と LH の生物活性比 1:1 (試験実施当時))
対象	GnRH アンタゴニストプロトコールで卵巣刺激を受けた 465 名の女性 (45 歳以下)
症例数	FSH 単独群 (313 例)、FSH-hMG 群 (152 例)
方法	GnRH アンタゴニスト投与後、卵巣刺激を FSH 投与で始め、次いで FSH (FSH 単独群) 又は hMG (FSH-hMG 群) を投与した。
用法・用量	治療周期の 2 又は 3 日目に調節卵巣刺激を FSH(rFSH 又は uFSH)150-300 IU/day で始め、平均卵胞径が 14-15 mm に達した時点で 0.25 mg の GnRH アンタゴニストを投与した。GnRH アンタゴニスト投与後は個別に卵胞の大きさ、数、E2 濃度を基に判断し調整した用量の FSH 又は hMG を投与した。少なくとも 2 つの卵胞の卵胞径が 16 mm 以上に達したら hCG (5000 又は 10000 IU) 注射又は GnRH アゴニスト 600 µg の経鼻投与でトリガーした。使用 hMG 製剤投与経路：いずれも筋肉内投与
評価項目	主要評価項目：胚のプロファイル (採卵、成熟卵、受精卵、3 日目に形態学的に良好な胚の数)、ホルモン値 副次評価項目：ゴナトトロピンの用量、投与期間
結果	患者背景 (年齢、ホルモン値、胞状卵胞数) は FSH 単独群と FSH-hMG 群

	<p>で差がなかった。</p> <p>卵胞成熟トリガー時の LH、E2、Progesterone の群間差はなかった。</p> <p>35 歳未満で採卵数が FSH 単独群及び FSH-hMG 群でそれぞれ <math>13.7 \pm 10.2</math> 及び <math>9.2 \pm 4.2</math> と有意差があった。すべての年齢の成熟卵数、受精卵数、受精率、3 日目に形態学的に良好な胚数及び 35 歳以上の採卵数に有意差はなかった。</p> <p>GnRH アンタゴニスト投与後の FSH 及び hMG の投与量は 35 歳未満でそれぞれ <math>685 \pm 267</math> 及び <math>933 \pm 388</math> IU、35 歳以上でそれぞれ <math>801 \pm 258</math> 及び <math>1007 \pm 333</math> IU と有意差があった。投与期間に両群で有意差はなかった。</p>
--	--

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

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

### 1) 海外

調査日：2021 年 1 月 12 日

検索データベース：PubMed (1946～2021 年)

検索式：

((("Menotropins/therapeutic use"[Majr]) AND (((("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) or ("Fertilization in Vitro"[Majr]) or ("Embryo Transfer"[Mesh]) or ("Sperm Injections, Intracytoplasmic" [Mesh]))) AND (((("pregnancy"[Mesh]) or ("Infertility, Female"[Mesh]))) AND ("Ovulation Induction"[Majr]) AND ("Humans "[Mesh]) (Results: 317)

Filters: Meta-Analysis (Results: 10)

Filters: Review (Results: 22)

抽出された論文より調節卵巣刺激においてゴナドトロピンの種類、使用量や期間など検討し治療効果を検証しているレビュー、メタ・アナリシスを選択した。代表的な公表論文のうち、要望書に記載されていない 4 報を選定した。

### 2) 日本

調査日：2021 年 1 月 12 日

検索データベース：医中誌 web (1946～2021 年)

検索式：

(Menotropins/TH) and (RD=メタ・アナリシス)：0 件

(Menotropins/TH) and (PT=総説)：15 件

検索した結果、該当する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>

①AL-Inany HG et al., Efficacy and saftety of human menopausal gonadotrophins versus

recombinant FSH: a meta-analysis. Reproductive BioMedicine Online 2008;16 :81-84<sup>44)</sup>

治療の反応と結果に影響を与えるとされる LH 活性の臨床プロファイルと有効性を評価するために、ヒト閉経期ゴナドトロピン (HMG) を、IVF / 卵細胞質内精子注入法 (ICSI) 周期で組み換え FSH (r-FSH) と比較した。コンピューターとハンドサーチで関連する引用の検索を行った。主要評価項目は、生児出生率と OHSS 率であった。副次評価項目は、臨床妊娠、多胎妊娠、流産率及び周期特性であった。生児出生率は、r-FSH と比較して HMG で有意に高かったが [オッズ比 (OR) = 1.20、95%CI = 1.01-1.42]、OHSS 率は有意ではなかった (OR = 1.21、95%CI = 0.78-1.86)。副次評価項目の臨床妊娠率に関しても HMG グループに統計的有意性があった。それでも、HMG グループと比較して、r-FSH グループにおいて、治療日数、総用量及び作られた胚は有意に少なかった。他の副次的な結果は、2つのグループ間で異なっていなかった。結論として、HMG は、臨床転帰に関して r-FSH よりも優れており、生殖補助医療中の患者の安全性は同等であることが証明されている。

②Agrawal R et al., Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. Fertility and Sterility 2000;73: 338-43<sup>45)</sup>

目的：超活性 GnRH アゴニスト類似体投与の異なるプロトコールを考慮に入れて、IVF 治療中に FSH のみと hMG を使用した結果を再分析すること。

試験デザイン：メタ・アナリシス。

設定：ロンドン女性クリニック。

患者：IVF 治療を受けている女性。

介入：1985 年から 1999 年に発表された、IVF 治療中の卵巣刺激のための FSH と hMG の使用に関する論文公表されたランダム化比較試験のメタ・アナリシス。一般的な Peto 法オッズ比が、固定効果モデルを使用して計算された。全対数オッズ比は、研究結果の一貫性又は均一性を実証した後に推定された。

主なアウトカム指標：IVF の周期あたりの臨床妊娠率。

結果：IVF のロング及びショート GnRH アゴニストプロトコールにおいて、FSH 及び hMG は、卵巣刺激を達成するのに等しく効果的であり、IVF の周期あたりの臨床妊娠率に差がないことを示唆した。ただし、下垂体脱感作が使用されていないプロトコールでは、FSH のみがより効果的であった。

結論：IVF 治療中の卵巣刺激のためのゴナドトロピン製剤の最適な選択は、使用される下垂体脱感作のレジメンに影響される。GnRH 拮抗薬を使用する場合に使用する最適なゴナドトロピンはまだ決定されていない。

③Bordewijk EM et al., Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Open 2019;1-12<sup>46)</sup>

目的：IVF 又は ICSI サイクルを受けている女性では、組み換えゴナドトロピンは、生児出生に到達するのに必要なゴナドトロピンの総量において、尿由来の高度に精製されたヒト閉経期ゴナドトロピン (HP-hMG) 又は高度に精製された卵巣刺激ホルモン (HP-FSH)

と異なるか。

要約回答：IVF / ICSI 周期に生児出生に到達するために必要な量において、組み換えと尿由来の HP-hMG 又は HP-FSH の違いは小さいようである。

すでに知られていること：現在、婦人科医は組み換え FSH (rFSH)、尿由来 HP-hMG、HP-FSH の内から選択できる。これらの製品は同等に効果的で安全であるが、これらのゴナドトロピンが生児出生に必要な IU の観点からどのように比較されるかは不明である。

研究デザインのサイズと期間：2018 年 7 月までの期間で Medline、Embase、CINAHL での検索を実施した。IVF 又は ICSI を予定しているカップルの卵巣刺激について、rFSH と HP-hMG 又は HP-FSH を比較した RCT を含めた。各ランダム化試験から、参加者、方法、介入、資金調達に関する結果データと情報を抽出した。

参加者/材料の設定と方法：rFSH、HP-hMG、又は HP-FSH で排卵誘発を受けている女性が対象であった。対象となった RCT から、ゴナドトロピンの SD を伴う平均量、臨床妊娠率、生児出生率、女性 1 人あたりの累積生児出生率のデータを抽出した。95%CI で、個々の及び統合された平均差 (MD) 又は相対リスク (RR) を計算することにより、これらの結果を要約した。ReviewManager ソフトウェアを使用してメタ・アナリシスを実施した。データを統合するために変量効果モデルを適用した。STATA 14.2 及び R ソフトウェアを使用して、生児出生 1 回あたりに使用されるゴナドトロピンの総量を評価した。

主な結果と偶然の役割：7553 人の女性を対象とした合計 28 件の研究がこのレビューに含まれ、そのうち 24 件の研究が IVF / ICSI 周期を開始した女性 1 人あたりのゴナドトロピンの総量に関する情報を提供した。ゴナドトロピンの総量は研究間で大幅に異なった。総量の平均差 MD は、rFSH 対 HP-hMG で -37 IU (7 件の研究; N = 3220; 95%CI, -115~41; I<sup>2</sup> = 68%) 及び rFSH 対 HP-FSH で -31 IU (17 件の研究; N = 3629; 95%CI, -290~228; I<sup>2</sup> = 97%) であった。rFSH と HP-hMG の場合、臨床妊娠、生児出生、累積生児出生の RR はそれぞれ 0.90 (95%CI, 0.81-1.00)、0.88 (95%CI, 0.78-0.99)、0.91 (95%CI, 0.80- 1.04) であった。rFSH と HP-FSH の場合、臨床妊娠と生児出生の RR はそれぞれ 1.03 (95%CI, 0.94-1.13) と 1.03 (95%CI, 0.90-1.18) であったが、累積生児出生率に関するデータは不足していた。生児出生あたりの平均ゴナドトロピン量の推定差は、rFSH 対 HP-hMG で 789 IU (95%CI, -9.5~1570)、rFSH 対 HP-FSH で -365 IU (95%CI, -2675~1945) であった。

注意の制限理由：研究間でゴナドトロピンの総量に深刻な不均一性があった。ごく一部の女性はゴナドトロピン治療を開始しなかった。これは通常、研究ごとに提供されたゴナドトロピンの平均量に考慮されておらず、ゴナドトロピンの平均総量に影響を与えた可能性があるが、rFSH と HP-hMG 又は HP-FSH の量の違いに影響を与えた可能性は低い。

研究結果のより広い意味：rFSH、HP-hMG 及び HP-FSH の間で、生児出生に必要な量の違いは小さいようであった。意思決定は、利便性、可用性、実際のコスト及び患者の好みに基づいて行う必要がある。

④Palagianio A et al., FSH: urinary and recombinant. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2004;115 530-3<sup>47)</sup>

不妊症はカップルの約 10-15%に影響を及ぼす。受胎の可能性を高めるために、生殖補助

医療（ART）が改良され、過去 5 年間で、IVF 又は ICSI の手順ののちに数千人の赤ちゃんが出生されました。適切で制御された卵巣過刺激（COH）を得るために、臨床医は下垂体のダウンレギュレーションのための GnRH アゴニスト又はアンタゴニスト、及び卵巣刺激のための FSH 又は HMG に基づく多くの薬物プロトコールを導入してきた。現在、FSH は排卵誘発に使用される最も一般的な薬である。これは、分子量 28000～30000Da のグリコシル化タンパク質であり、通常は下垂体前葉から分泌される。卵巣刺激ホルモン（r-FSH）の組み換え製剤は、純度が高く、バッチ間のばらつきが少なく、感染のリスクがないという特徴がある。このレビューの目的は、生殖補助医療の排卵誘発に関する無作為化研究の論文公表データを比較して、r-FSH と尿中 FSH（u-FSH）の使用に基づく様々な試験の有効性を確立することであった。残念ながら、妊娠率の臨床的に有意な差を検出するのに十分な力を備えた論文は見つからなかったが、同種試験間の最近のメタ・アナリシスでは、より良い胚の質とより多くの妊娠を伴って、より多くの卵母細胞が周期中に得られるため、r-FSH の使用が u-FSH よりも好ましいことが示されている。組み換え FSH は、尿由来 FSH よりもアンプルあたりのコストが高いが、効果も高い。マルコフモデルを使用し、尿中 FSH-HP と比較したフォリトロピンアルファの最近の費用効果分析では、妊娠 12 週を超える進行妊娠を考慮すると、r-FSH が ART における排卵誘発の最も効果的な治療法であるという他のこれまでの研究結果を確認された。

### （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>

（要望書の記載に追加する文献なし）

<日本における教科書等>

1) 図説 ART マニュアル（森崇英、岡村均、久保春海. 永井書店、2006. P32-55）<sup>48)</sup>

#### 第 2 章 卵巣刺激と採卵

#### 2 クロミフェン（CC）周期

月経周期 3 日目から CC 50 mg の連日投与を開始する。月経周期 8 日目から必要に応じて hMG を併用する（16 mm 以下の複数個発育可能な卵胞がある場合）。投与量は原則 150 IU（75～200 IU で調節）。トリガーには GnRH アゴニストを使用する。

#### 3 GnRH アゴニストを用いた調節卵巣刺激

##### ①long プロトコール

前周期の黄体期中期よりアゴニストを開始し、月経周期の 3 日目あたりから FSH/hMG 投与を始める。

##### ②ultra-long プロトコール

ultra-long プロトコールには前周期の黄体期中期からアゴニストを開始するものと月経開始直後から開始するものがあるが、前者が多用されている。いずれの方法でも血中 E2 が 10 pg/mL 以下となるまで、つまり脱感作が厳密に完了するまでアゴニストを長期管使用した後、FSH/hMG 投与を開始する。

#### 4 GnRH アンタゴニストを用いた調節卵巣刺激

①連続投与

ゴナドトロピンを月経周期の第2日目から開始し、ゴナドトロピン投与開始後6日目から、hCG投与日までGnRHアンタゴニスト0.25 mg以上を投与。

②単回投与（Cetrorelixのみ）

遅くとも月経第8日目には最低3 mgの投与が必要。

**5 hMG 単独療法**

①hMG 単独法

月経周期3日目より150~300 IUを連日筋注投与し、卵胞が十分に発育した時点でhCG 10000 IUを投与し、36時間後に採卵する。

②hMG 律動的皮下投与方法

hMGの1日投与量（FSHとして150~300 IU）を生食0.9 mLに溶解し携帯ポンプを用いて90分間に1回15 µgを1日16回律動的に皮下投与する。GnRHアンタゴニスト/アゴニストの投与方法、hMGの開始時期・投与量・減量方法、hCGの投与日決定方法・投与量、hCGから採卵までの時間などは、通常のhMG単独法やGnRHアンタゴニスト/アゴニスト併用法と同じである。

使用hMG製剤名：記載なしのため不明

使用hMG製剤投与経路：皮下投与又は筋肉内投与

**（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況**

<海外におけるガイドライン等>

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

<日本におけるガイドライン等>

（要望書の記載に追加する事項なし）

**（5）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について**

1)

（要望書の記載に追加する事項なし）

**（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) 要望効能・効果「生殖補助医療における調節卵巣刺激」は妥当であると考える。

近年、少子化が社会問題となっているが、一方で子供を望んでも得ることが難しく不妊治療を受けているカップルは増加している。ヒト卵子と精子、あるいは胚を体外で取り扱う

生殖補助医療（ART）においては、体外受精・胚移植（IVF-ET）及び卵細胞質内精子注入法が主に行われ、日本産科婦人科学会では IVF-ET の対象となる疾患は、卵管性不妊症、乏精子症、免疫性不妊症、原因不明不妊症などとされている。ART では複数の卵胞発育と内因性黄体化ホルモンサージの抑制を目的とした調節卵巣刺激が行われる。複数の卵胞発育にはゴナドトロピン製剤、クロミフェンクエン酸塩、アロマターゼ阻害薬が単独又は併用で使用されている。

ゴナドトロピン製剤は閉経後女性尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG 製剤）、hMG を精製して得た精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH 製剤）、遺伝子組換えヒト FSH（rFSH 製剤）の 3 種に分類されるが、卵巣刺激においてこれらの利用は同様に推奨されている

（NICE ガイドライン：Fertility problems: assessment and treatment）<sup>13)</sup>。海外では、生殖補助医療においてゴナドトロピン製剤による調節卵巣刺激が標準的治療に位置付けられており、HMG 製剤は既に米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において今回の要望効能・効果である「生殖補助医療における調節卵巣刺激」を有している。

#### < 要望用法・用量について >

1) 要望用法・用量「通常 150 又は 225IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発する。」は妥当であると考える。

生殖補助医療における調節卵巣刺激が標準的治療に位置付けられており、既に米国、英国、仏国、加国及び豪州における用法・用量について、開始時期は多くが月経周期の 2 日目又は 3 日目、初期用量は 225 IU または 150~225 IU、1 日最大量は 450 IU を超えない、ならびに投与は適切な数の卵胞が適切なサイズに達したことが確認されるまで、となっている。

国内の成書では、正常群に対する卵巣刺激法では基本的には、GnRH アゴニストによる長期法を選択し、月経周期 3 日目ごろにブセレリンによる脱感作が完了していることを確認し、卵巣刺激を開始、低反応群に対する卵巣刺激法では GnRH アゴニストによる短期法かアンタゴニスト法を選択し、月経周期 3 日目頃にホルモン環境が初期化していることを確認しゴナドトロピンを連日投与、高反応群に対する卵巣刺激法におけるアンタゴニスト法（固定）では、月経周期 3 日目から hMG を 225~300 IU 連日投与<sup>要望-23)</sup>、とされている。また別の成書では、hMG 単独法において、月経周期 3 日目より hMG を 150~300 IU 連日筋注投与し、卵胞が十分に発育した時点で hCG 10000 IU を投与<sup>48)</sup>、ART における卵巣刺激法のおよそ 90% がアゴニスト併用法で行われており、そのなかでも long protocol がもっとも基本的な併用法として繁用され、FSH/hMG 投与は一般に月経周期の 3 日目から行われることが多く、投与量、投与期間は卵巣の反応性にもよるが、150~300 単位を 7 日間から 10 日間投与すると卵胞成熟を迎えることが多い<sup>48)</sup>、とされている。

さらに、要望書に記載の日本生殖医学会作成中の生殖医療ガイドライン案<sup>要望書-4)</sup>では、「月経周期 3 日目ごろから、卵胞成熟ホルモン（hMG、uFSH の場合）あるいはホリトロピンアルファ（rFSH の場合）として、通常 1 日投与量 150~300IU を投与する。患者の反応に

応じて 1 日 450IU を超えない範囲で適宜用量を調節し、卵胞が十分に発育するまで継続する。」と記載されている。

一方、ASRM のガイドライン：Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline<sup>4)</sup>では低反応者においても低用量の Gn が推奨されており、通常用量としては、海外承認用量や ESHRE ガイドライン：Ovarian stimulation for IVF/ICSI<sup>14)</sup>と同様の 150 又は 225IU が適切と考える。また、卵胞の発育を観察して患者の反応に応じて 1 日 450IU を超えない範囲で適宜用量を調節されることもあり、海外承認用量、NICE ガイドライン Fertility problems: assessment and treatment<sup>13)</sup>及び生殖医療ガイドライン案でも 1 日 450IU を超えないこととされている。通常投与は、卵胞が十分に発育するまで継続し、その後 HCG や GnRH アゴニストをトリガーとして卵胞最終成熟を誘発し、採卵が行われる。したがって要望用法・用量は妥当と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

1) 不妊治療の基本は、身体的、経済的に負担の少ない治療法から順次ステップアップすることとされているが、症例の高齢化に伴い IVF-ET を第一選択にせざるを得ない症例が増加している。その際に必要な調節卵巣刺激ではゴナドトロピン製剤が国内外で既に標準的に使用されている<sup>要望-23)</sup>。国内では、一般的に生殖補助医療で使用されている「複数卵胞発育のための調節卵巣刺激」の効能・効果を有するゴナドトロピン製剤は rFSH 製剤のみであるが、欧米では hMG 製剤で本効能・効果が承認されている。また、生殖医療ガイドライン案<sup>要望書-4)</sup>及び ESHRE のガイドライン<sup>14)</sup>をはじめ、rFSH と hMG の間で有効性に差は認めないとする複数の報告<sup>要望-13,14)</sup>があり、国内における不妊治療の実態に関する調査研究<sup>要望-27)</sup>によれば、女性不妊治療の卵巣刺激において、hMG 製剤は 386 施設中 98.4% の施設で使用されていることから、hMG 製剤は国内外で既に標準的に使用されており、rFSH 同様に有用な製剤であると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

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

- ・国内において、診療ガイドラインで生殖補助医療の調節卵巣刺激において hMG 製剤を使用することが記述されており、不妊治療の現場で用いられている。
- ・海外において、米国、英国、独国など、hMG 製剤は既に要望効能・効果、要望用法・用量と同様の用法・用量で承認を有しており、診療ガイドラインでも要望効能・効果、要望用法・用量に関する記述がある。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) 添付文書 : Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 2) 添付文書 : Meriofert PFS 150 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 3) 添付文書 : FERTISTARTKIT® (Laboratoires GENEVRIER)
- 4) ASRM ガイドライン : Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline
- 5) ASRM ガイドライン : Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline
- 6) Youssef MA, van Wely M, Al-Inany H, Madani T, Jahangiri N, Khodabakhshi S, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized noninferiority trial. *Hum Reprod* 2017;32:112–8.
- 7) Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:611–5.
- 8) Revelli A, Chiado A, Dalmasso P, Stabile V, Evangelista F, Basso G, et al. Mild vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:809–15.
- 9) Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, Demiral I, Dogan M, Yeh J. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203:30–4.
- 10) Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Hum Reprod* 2004;19:2031–5.
- 11) Pilehvari S, Shahrokh Tehraninejad E, Hosseinrashedi B, Keikhah F, Haghollahi F, Azimineko E. Comparison pregnancy outcomes between minimal stimulation protocol and conventional GnRH antagonist protocols in poor ovarian responders. *J Fam Reprod Health* 2016;10:35–42.
- 12) Siristatidis C, Salamalekis G, Dafopoulos K, Basios G, Vogiatzi P, Papantoniou N. Mild versus conventional ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF/ICSI. *Vivo* 2017;31:231–7.
- 13) National Institute for Health and Care Excellence. Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013.
- 14) ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian stimulation for IVF/ICSI. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019.

- 15) Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2007;22: 980-8.
- 16) Blockeel C, Sterrenburg MD, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, Smits J, Devroey P, Fauser BC. Follicular phase endocrine characteristics during ovarian stimulation and GnRH antagonist cotreatment for IVF: RCT comparing recFSH initiated on cycle day 2 or 5. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96: 1122-8.
- 17) Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, Alviggi E, Carmelo R, Rienzi L, Ubaldi FM. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra- patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018.
- 18) Duijkers IJ, Vemer HM, Hollanders JM, Willemsen WN, Bastiaans LA, Hamilton CJ, Thomas CM, Borm GF. Different follicle stimulating hormone/luteinizing hormone ratios for ovarian stimulation. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993;8: 1387-91.
- 19) Figen Turkcapar A, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. Human Menopausal Gonadotropin versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *International journal of fertility & sterility* 2013;6: 238-43.
- 20) Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PloS one* 2016;11: e0149615.
- 21) Hohmann F, Macklon N, Fauser B. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for in vitro fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003, pp. 166-173.
- 22) Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online* 2014;29: 684-91.
- 23) Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.
- 24) Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women  $\geq 38$  years: a retrospective case-control study. *Reproductive biomedicine online* 2017.
- 25) Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, van Santbrink EJP, Brinkhuis EA, Smeenk MJM, Kwee J et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017;32: 2506-14.

- 26) Parsanezhad M, Jahromi B, Rezaee S, Kooshesh L, Alaei S. The effect of four different gonadotropin protocols on oocyte and embryo quality and pregnancy outcomes in IVF/ICSI cycles; a randomized controlled trial Iranian journal of medical sciences. 2017, pp. 57-65.
- 27) Pereira N, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. Reproductive biomedicine online 2017;35: 400-6.
- 28) Qin N, Chen Q, Hong Q, Cai R, Gao H, Wang Y, Sun L, Zhang S, Guo H, Fu Y et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. Fertility and sterility 2016;106: 334-341.e331.
- 29) Rashtian J, Zhang J. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. Systems biology in reproductive medicine 2018;64: 216-9.
- 30) Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, Fauser BC. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. Human reproduction update 2011;17: 184-6.
- 31) Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. Frontiers in endocrinology 2018;9: 317.
- 32) Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in- vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. Human reproduction (Oxford, England) 1996;11: 1209-13.
- 33) Wu Y, Zhao FC, Sun Y, Liu PS. Luteal-phase protocol in poor ovarian response: a comparative study with an antagonist protocol. The Journal of international medical research 2017: 300060516669898.
- 34) Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P, Luo X. Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. Gynecological endocrinology; the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2012;28: 540-4.
- 35) Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. Reproduction, fertility, and development 2016.
- 36) Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, Hao C. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. JBRA assisted reproduction 2018;22: 193-8.

- 37) Devroey P, Tjandraprawira K, Mannaerts B, Coelingh Bennink H, Smits J, Bonduelle M, De Brabanter A, and Van Steirteghem AC. A randomized, assessor-blind, group-comparative efficacy study to compare the effects of Normegon® and Metrodin® in infertile female patients undergoing in-vitro fertilization. *Human Reproduction* 1995;10:332-7
- 38) Jansen CA, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennink HJ. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in-vitro fertilization patients. *Human Reproduction* 1998;13:2995-9.
- 39) Kingsland C, Mason B, Tan SL, Campbell S, Bickerton N. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. *Fertility and Sterility* 1992;57:804-9.
- 40) Bosch E, Vidal C, Labarta E, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists- a randomized study. *Human Reproduction* 2008;23:2346-51.
- 41) Witz CA, Daftary GS, Doody KJ, Park JK, Seifu Y, Yankov VI, Heiser PW. Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility* 2020;114:321-30.
- 42) Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Sugawara K, Hoshikawa T, Ito M, Irahara M, Saito H. Recombinant follicle-stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reproductive Medicine and Biology* 2007;6:27-32.
- 43) Tabata C, Fujisawa T, Sugawa M, Noma M, Onoue H, Kusumi M, Watanabe N, Kurosawa T, Tsutsumi O. Comparison of FSH and hMG on ovarian stimulation outcome with a GnRH antagonist protocol in younger and advanced reproductive age women. *Reproductive Medicine and Biology* 2014;14:5-9
- 44) AL-Inany HG et al., Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online* 2008;16:81-8.
- 45) Agrawal R et al., Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2000;73:338-43.
- 46) Bordewijk EM et al., Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open* 2019;1-12.
- 47) Palagiano A et al., FSH: urinary and recombinant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2004;115:530-3.
- 48) 図説 ART マニュアル. 森崇英、岡村均、久保春海 編. 永井書店、2006. P32-55.