

# IV-126

(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

要望する 医薬品	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 ; )
	成分名 (一般名)	精製下垂体性腺刺激ホルモン
	販売名	フオリルモン P 注 75、同注 150 u-FSH 注用 75 単位「あすか」、150 単位
	会社名	富士製薬工業、あすか製薬
	国内関連学会	日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会 (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。)	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望する用法・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) 特記事項なし  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

# IV-126

<p>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。)</p>	<p>該当なし 約_____人 &lt;推定方法&gt;</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)  <b>効能効果</b>          間脳性(視床下部性)無月経・下垂体性無月経の排卵誘発(多嚢胞性卵巣症候群の場合を含む)[本剤は女性不妊症のうち視床下部-下垂体系の不全に起因するもので、無月経、稀発月経、又は他の周期不順を伴うもの、すなわち尿中ゴナドトロピン分泌が正常か、それより低い症例で他の内分泌器官(副腎、甲状腺など)に異常のないものに用いられる.]</p> <p><b>用法用量</b>          1日卵胞刺激ホルモンとして、75~150単位を添付の日局生理食塩液で溶解して連続皮下又は連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm<sup>3</sup>以上、羊歯状形成(結晶化)が第3度の所見を呈する時期を指標として(4-20日、通常5-10日間)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。          本剤の用法・用量は症例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>「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、</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)          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>

# IV-126

<p>最も適切な1つにチェックする。)</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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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。LH の含有量において3種の製剤は差があり、hMG 製剤、uFSH 製剤は LH を含有し、含有量は hMG 製剤の方が多い。一方、rFSH 製剤は LH を含有しない。rFSH 製剤を用いた周期と尿由来製剤 (hMG あるいは uFSH) を用いた周期を比較したシステマティック・レビュー (Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005354. PMID: 21328276) において、生児獲得率に有意差を認めなかった。また安全性の比較においても、卵巣過剰刺激症候群発症率に有意差を認めなかった。ESHRE のガイドラインにおいて uFSH 製剤の rFSH 製剤に対する優位性は認められないと結論づけられた。国内でも生殖補助医療における調節卵巣刺激に uFSH 製剤が用いられている実態がある。以上のことから欧米および国内では uFSH 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。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>
<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>	<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>
<p>備考</p>	<p>特記事項なし</p>

## 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 checked="" 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>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="408 1944 1375 2038"> <tr> <td data-bbox="408 1944 507 2000"></td> <td colspan="2" data-bbox="507 1944 1375 2000">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 2000 507 2038">米国</td> <td data-bbox="507 2000 762 2038">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 2000 1375 2038">BRAVELLE® (Ferring Pharmaceuticals Inc.) <sup>1)</sup></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	BRAVELLE® (Ferring Pharmaceuticals Inc.) <sup>1)</sup>
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)						
米国	販売名 (企業名)	BRAVELLE® (Ferring Pharmaceuticals Inc.) <sup>1)</sup>					

# IV-126

<p>当国の承認内容を記載する。)</p>		<p>効能・効果</p>	<p>1. 先に下垂体抑制を受けた女性における排卵誘発</p> <p>[BRAVELLE による治療開始前に以下を実施]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・完全な婦人科及び内分泌学的評価を実施する</li> <li>・原発性卵巣不全の診断を除外する</li> <li>・妊娠の可能性を排除する</li> <li>・卵管の開存性を示す</li> <li>・男性パートナーの生殖能力の状態を評価する</li> </ul> <p>2. <u>先に下垂体抑制を受けた女性における生殖補助医療 (ART) 周期の一部としての複数の卵胞の発達</u></p> <p>[BRAVELLE による治療開始前に以下を実施]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>完全な婦人科及び内分泌学的評価を実施し、不妊の原因を診断する。</u></li> <li>・<u>妊娠の可能性を排除する</u></li> <li>・<u>男性パートナーの生殖能力の状態を評価する。</u></li> <li>・<u>原発性卵巣不全の女性を除外する。</u></li> </ul>
		<p>用法・用量</p>	<p>一般的な投与情報：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>使用説明書の説明に従って、BRAVELLE を腹部の皮下又は筋肉内に投与する。</u></li> <li>・<u>医療提供者は BRAVELLE を筋肉内投与する。</u></li> </ul> <p>1. 排卵誘発の推奨用量：</p> <p>投与計画は段階的であり、女性ごとに個別化される [臨床試験を参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・GnRH アゴニスト又はアンタゴニストの下垂体抑制を受けた女性には、治療の最初の周期で初期用量として 1 日あたり 150 IU の BRAVELLE を 5 日間皮下又は筋肉内投与する。</li> <li>・その後の治療サイクルでは、BRAVELLE の開始用量 (及び用量調整) は、BRAVELLE に対する卵巣反応の前歴に基づいて決定</li> </ul>

			<p>する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・女性の BRAVELLE の個別投与を計画する際には、以下を考慮する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・複数の卵胞の成長と周期のキャンセルを防ぐために、臨床モニタリング（血清中エストラジオール（E<sub>2</sub>）濃度と経膈超音波検査の結果を含む）に基づいた適切な BRAVELLE の用量調整を行う。</li> <li>・2日に1回を超える頻度で用量を調整したり、調整ごとに75～150 IUを超えたりしない。</li> <li>・望ましい結果を達成する BRAVELLE の最低用量を使用する。</li> <li>・BRAVELLE の個別の最大1日量は、1日あたり450 IUである。</li> <li>・一般的に、治療は12日を超えない。</li> </ul> </li> <li>・排卵前の状態に達したら、hCGを投与して、最終的な卵母細胞の成熟と排卵を誘導する。</li> <li>・BRAVELLE 治療の最終日の卵巣モニタリングが OHSS のリスク増加を示唆している場合は、hCGの投与を控える〔警告と注意を参照〕。</li> <li>・hCG投与の前日から排卵が明らかになるまで、女性とそのパートナーに毎日性交するように勧める。</li> <li>・OHSSのリスクが高まる場合は、性交を控えさせる〔警告と注意を参照〕。</li> </ul> <p>2. <u>生殖補助医療の推奨用量：</u></p> <p><u>体外受精（IVF）を受けている患者に推奨される投与計画は、段階的なアプローチに従い、女性ごとに個別化される。下垂体抑制のために GnRH アゴニストを投与された女性に推奨される BRAVELLE の初期用量は 225 IU である。BRAVELLE は MENOPUR（注射用メノトロピン、USP）と併用投与することができ、製品を組み合わせたときの初期総投与量は 225 IU</u></p>
--	--	--	---

		<p><u>(BRAVELLE の 150 IU 及び MENOPUR の 75 IU 又は BRAVELLE の 75 IU 及び MENOPUR の 150 IU) を超えてはならない。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>サイクル 2 日目又は 3 日目から、血清 E<sub>2</sub> 濃度の測定と超音波検査によって決定される十分な卵胞発育が達成されるまで、225 IU の BRAVELLE の開始用量を毎日皮下投与する。ほとんどの場合、治療は 12 日を超えてはならない。</u></li> <li>・<u>超音波検査と血清 E<sub>2</sub> 濃度によって決定される女性の卵巣反応に基づいて 5 日後に用量を調整する。</u></li> <li>・<u>追加の投与量調整を 2 日ごとより頻繁に、又は各調整で 75~150 IU を超えて行わない。</u></li> <li>・<u>適切な卵胞の発達が明らかになるまで治療を続けてから、hCG を投与する。</u></li> <li>・<u>卵巣モニタリングにより、BRAVELLE 療法の最終日に OHSS のリスクが高いことが示唆された場合は、hCG の投与を控える [警告と注意を参照]。</u></li> <li>・<u>BRAVELLE 又は BRAVELLE を MENOPUR と組み合わせて 450 IU を超える 1 日量を投与しない。</u></li> </ul>
	備考	
英国	販売名 (企業名)	<p>①BRAVELLE 75 IU powder and solvent for solution for injection<sup>2)</sup> (Ferring Pharmaceuticals Ltd.)</p> <p>②FOSTIMON 75 IU, powder and solvent for solution for injection<sup>3)</sup></p> <p>③FOSTIMON 150 IU, powder and solvent for solution for injection<sup>4)</sup></p> <p>④Fostimon PFS 75 IU powder and solvent for solution for injection<sup>5)</sup></p> <p>⑤ Fostimon PFS 150 IU powder and solvent for solution for injection<sup>6)</sup></p> <p>⑥ Fostimon PFS 225 IU, powder and solvent for solution for injection<sup>7)</sup></p>

			<p>⑦ Fostimon PFS 300 IU, powder and solvent for solution for injection<sup>8)</sup> (IBSA Farmaceutici Italia Srl)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>① ～⑦</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>クエン酸クロミフェンに反応しなかった女性の無排卵 (PCOD を含む)</li> <li><u>ART (体外受精/胚移植 (IVF/ET)、配偶子卵管内移植 (GIFT)、卵細胞質内精子注入法 (ICSI)) のための複数の卵胞の発達を誘発するための調節卵胞刺激</u></li> </ol>
		<p>用法・用量</p>	<p>①</p> <p>用量：</p> <p><u>BRAVELLE による治療は、不妊治療の経験のある医師の監督の下で開始する必要がある。外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個体間及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、超音波検査のみ、又は好ましくは E<sub>2</sub> 濃度の測定と組み合わせた卵巣反応のモニタリングが必要である。</u></p> <p><u>この適応症において、BRAVELLE を GnRH 拮抗薬と組み合わせて使用した臨床試験の経験はない。投与量と治療期間に関する推奨事項は、実際の治療プロトコルによって異なる場合がある。</u></p> <p><u>BRAVELLE の臨床試験の経験は、両方の適応症における 1 つの治療サイクルに基づいている。</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>無排卵の女性 (PCOD を含む)</li> </ol> <p>BRAVELLE 療法の目的は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の投与後に卵母細胞が遊離する単一のグラーフ卵胞を発育することである。BRAVELLE 療法は、月経周期の最初の 7 日以内に開始する。</p> <p>BRAVELLE の推奨される初期用量は 1 日 75 IU であり、少なくとも 7 日間維持する。</p>

			<p>臨床モニタリング（卵巣超音波単独又は E<sub>2</sub> 濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて調整する。用量の調整は、7 日ごとより頻繁に行われるべきではない。推奨される用量増量は 37.5 IU ごとの調整であり、75 IU を超えてはならない。1 日の最大投与量は 225 IU を超えてはならない。4 週間の治療後に患者が適切に反応しない場合は、そのサイクルを中止する。</p> <p>最適な反応が得られたら、最後の BRAVELLE 注射の 1 日後に 5000～10000 IU の hCG を 1 回注射する必要がある。患者は、hCG 投与の当日と翌日に性交することが推奨される。あるいは子宮内授精を行うこともできる。患者は、hCG 投与後少なくとも 2 週間は綿密に追跡する。BRAVELLE に対する過剰な反応が得られた場合は、治療を中止し、hCG を差し控え（セクション 4.4 を参照）、患者は避妊のバリア法を使用するか、次の月経出血が始まるまで性交を控える。</p> <p>2. <u>ART のための複数の卵胞発育のための調節卵巣刺激：</u></p> <p><u>GnRH アゴニストによるダウンレギュレーションを伴う BRAVELLE の臨床試験に沿って、BRAVELLE 療法はアゴニスト治療の開始から約 2 週間後に開始する必要がある。BRAVELLE の推奨される初期投与量は、少なくとも治療の最初の 5 日間は毎日 150～225 IU である。臨床モニタリング（卵巣超音波単独又は E<sub>2</sub> 濃度の測定との組み合わせを含む）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて調整する必要がある、調整ごとに 150 IU を超えてはならない。与えられる最大 1 日量は 1 日 450 IU を超えてはならず、</u></p>
--	--	--	--



			<p><u>ほとんどの場合、12日を超えて投与することは推奨されない。</u></p> <p><u>ダウンレギュレーションを伴わないプロトコルでは、BRAVELLE 療法は月経周期の 2 日目又は 3 日目に開始する。GnRH アゴニストによるダウンレギュレーションを伴うプロトコルには、上記で提案された用量範囲と投与計画を使用することを進める。</u></p> <p><u>最適な反応が得られたら、最大 10,000 IU の hCG を単回注射して、採卵に備えて最終的な卵胞の成熟を誘導する。患者は、hCG 投与後少なくとも 2 週間は綿密に追跡する。BRAVELLE に対する過剰な反応が得られた場合は、治療を中止し、hCG を差し控え (セクション 4.4 を参照)、患者は避妊のバリア法を使用するか、次の月経出血が始まるまで性交を控える。</u></p> <p>小児における BRAVELLE の使用法はない。</p> <p>投与方法：</p> <p><u>BRAVELLE は、提供された溶媒で溶解し皮下投与する。粉末は使用直前に溶解する。大量の注入を回避するために、最大 6 バイアルの粉末を提供された溶媒に溶解することができる。</u></p> <p>②～⑦</p> <p>用量：</p> <p><u>外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個人間及び個人内で大きなばらつきがある。したがって、単一の投与計画を定義することは不可能である。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、超音波検査の実施と E<sub>2</sub> 濃度のモニタリングが必要である。</u></p> <p>1. 無排卵 (PCOS を含む)</p>
--	--	--	--

			<p>Fostimon（又は Fontimon PFS）による治療の目的は、単一の成熟したグループ卵胞を発育することであり、hCG の投与後に卵が放出される。</p> <p>Fostimon（又は Fontimon PFS）は毎日注射することができる。</p> <p>月経中の患者では、治療は月経周期の最初の 7 日以内に開始する。</p> <p>一般的に使用されるレジメンは、1 日あたり 75～150 IU の FSH で始め、適切に、過度の反応を起こさないように、必要に応じて 7 日又は 14 日の間隔で 37.5 IU（最大 75 IU）ずつ増やすことが望ましい。</p> <p>治療は、超音波検査及び/又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必要がある。その後、排卵前の状態が得られるまで、1 日量が維持される。通常、これらの状態を作り出すには、7～14 日間の治療で十分である。</p> <p>その後、Fostimon（又は Fontimon PFS）の投与を中止し、hCG を投与することにより排卵を誘発することができる。</p> <p>反応する卵胞の数が多すぎる場合、又は E<sub>2</sub> 濃度が急激に増加する場合、つまり 2～3 日間連続して 1 日あたり E<sub>2</sub> が 2 倍以上になる場合は、1 日量を減らす必要がある。14mm を超える卵胞は妊娠につながる可能性があるため、14mm を超える排卵前卵胞が複数存在すると、多胎妊娠のリスクを伴う。その場合、hCG を控え、妊娠を避ける必要がある。患者は、避妊のバリア法を使用するか、次の月経出血が始まるまで性交を控えるべきである（セクション 4.4 を参照）。治療は、中止されたサイクルよりも低い投与量で次のサイクルで再開されるべきであ</p>
--	--	--	---

			<p>る。</p> <p>FSH 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>患者が4週間の治療後に適切に反応しない場合は、サイクルを中止し、患者は中止されたサイクルよりも高い初期用量で治療を再開する必要がある。</p> <p>理想的な反応が得られたら、Fostimon (又は Fontimon PFS) の最後の注射から 24~48 時間後に、5000~10,000 IU の hCG を1回投与する必要がある。</p> <p>患者は、hCG の投与の同じ日と翌日に性交することが推奨される。</p> <p>他の方法として人工授精を行うことができる。</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 の基礎レベルを制御するための下垂体のダウンレギュレーションは、現在、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト (GnRH アゴニスト) の投与によって一般的に達成されている。</u></p> <p><u>一般的なプロトコルでは、アゴニスト治療の開始から約 2 週間後に Fostimon (又は Fontimon PFS) の投与が開始され、その後、適切な卵胞発育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 2 週間の下垂体のダウンレギュレーションの後、最初の 7 日間は 150~225 IU が投与される。次に、患者の卵巣反応に応じて用量が調整される。</u></p> <p><u>過剰排卵の代替プロトコルには、サイクルの 2 日目又は 3 日目から毎日 150~225IU の FSH を投与することが含まれる。治療は、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及び/又は超音波のモニタリングによって評価)、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) 続けられる。十分な</u></p>
--	--	--	--

# IV-126

		<p>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。最適な反応が得られたら、最後の Fostimon（又は Fontimon 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。採卵は34～35時間後に行われる。</p> <p>投与方法：</p> <p>②、③：Fostimon は筋肉内又は皮下投与 ④～⑦：Fontimon PFS は皮下投与 ②～⑦：粉末は、提供された溶媒で使用する直前に溶解する必要がある。 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、Fostimon は筋肉内又は皮下にゆっくりと投与する必要がある。 脂肪萎縮を防ぐために、皮下注射部位を交互にする必要がある。未使用の溶液は廃棄する必要がある。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。</p>
	備考	<p>①～⑦</p> <p>特別な警告と使用上の注意：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療を開始する前に、カップルの不妊症を適切に評価し、妊娠の禁忌の可能性を評価する必要がある。</li> <li>・特に甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全、高プロラクチン血症、下垂体又は視床下部腫瘍について患者を評価し、適切な特定の治療を行う必要がある。</li> </ul>
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>① FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable<sup>9)</sup></p> <p>② FOSTIMONKIT 150 UI, poudre et solvant</p>

			<p>pour solution injectable<sup>10)</sup>          ③FOSTIMONKIT 225 UI, poudre et solvant pour solution injectable<sup>11)</sup>          ④FOSTIMONKIT 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable<sup>12)</sup>          (LABORATOIRES GENEVRIER)</p>
	<p>効能・効果</p>		<p>①～④  <u>女性の不妊症</u>          1. クエン酸クロミフェンに反応しなかった無排卵 (PCOS 含む)          2. <u>IVF、GIFT、ZIFT などの生殖補助医療のための複数の卵胞の発達を誘発するための調節卵胞過刺激</u></p>
	<p>用法・用量</p>		<p>①～④          用量：  <u>外因性ゴナドトロピンに対する卵巣の反応には、個人間及び個人内で大きなばらつきがある。したがって、単一の投与計画を定義することは不可能である。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必要がある。これには、超音波検査の実施と E<sub>2</sub> 濃度のモニタリングが必要である。</u>           1. 無排卵 (PCOS を含む)：          FOSTIMONKIT による治療の目的は、単一の成熟したグラーフ卵胞を発育することであり、hCG の投与後に卵が放出される。          FOSTIMONKIT は毎日注射することができる。          月経中の患者では、治療は月経周期の最初の 7 日以内に開始する。          一般的に使用されるレジメンは、1 日あたり 75～150 IU の FSH で始まり、適切ではあるが過度の応答を達成しないために、必要に応じて 7 日又は 14 日の間隔で 37.5 IU (最大 75 IU) ずつ増やすことが望ましい。          治療は、超音波検査及び/又はエストロゲ</p>

			<p>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。その後、排卵前の状態が得られるまで、1日量が維持される。通常、これらの状態を作り出すには、7～14日間の治療で十分である。その後、FOSTIMONKITの投与を中止し、hCGを投与することにより排卵を誘発することができる。</p> <p>反応する卵胞の数が多すぎる場合、又はE<sub>2</sub>濃度が急激に増加する場合、つまり2～3日間連続して1日あたりE<sub>2</sub>が2倍以上になる場合は、1日量を減らす。14mmを超える卵胞は妊娠につながる可能性があるため、14mmを超える排卵前卵胞が複数存在すると、多胎妊娠のリスクを伴う。その場合、hCGを控え、妊娠を避ける。患者は、避妊のバリア法を使用するか、次の月経出血が始まるまで性交を控えるべきである（セクション4.4を参照）。治療は、中止されたサイクルよりも低い投与量で次のサイクルで再開されるべきである。</p> <p>FSHの1日の最大投与量は、通常225IUを超えてはならない。</p> <p>患者が4週間の治療後に適切に反応しない場合は、サイクルを中止し、患者は中止されたサイクルよりも高い初期用量で治療を再開する。</p> <p>理想的な反応が得られたら、FOSTIMONKITの最後の注射から24～48時間後に、5000IU～10,000IUのhCGを1回投与する。</p> <p>患者は、hCGの投与の同じ日と翌日に性交することが推奨される。</p> <p>他の方法として人工授精を行うことができる。</p> <p>2. <u>ARTにおける調節卵巣刺激：</u>  <u>ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）ア</u></p>
--	--	--	---

			<p><u>ゴニストによるダウンレギュレーションは、現在、内因性 LH サージを抑制し、分泌期低 LH を制御するために頻繁に使用されている。</u></p> <p><u>一般的なレジメンでは、FOSTIMONKIT の投与は、アゴニストによる治療開始から約 2 週間後に開始され、両方の治療は適切な卵胞の成長を得るまで次のように継続される。</u></p> <p><u>例えば、アゴニスト療法の 2 週間後、最初の 7 日間は 150~225 IU である。その後、卵巣の反応に応じて用量が調整される。</u></p> <p><u>過剰排卵を誘発することを目的とした別の治療レジメンは、サイクルの 2 日目又は 3 日目から開始して、1 日あたり 150~225 IU を投与する。治療は、患者の反応に応じて投与量を調整することにより（通常 450 IU /日以下）、適切な卵胞の成長が達成されるまで（血清エストロゲン濃度のモニタリング及び/又は超音波検査によって決定される）継続される。</u></p> <p><u>一般に、適切な卵胞の発達は、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、FOSTIMONKIT の最後の注射から 24~48 時間後に、5000~10000 IU の hCG を単回注射し、最終卵胞の成熟を誘導する。</u></p> <p><u>卵母細胞を収集することを目的とした卵胞穿刺は、34~35 時間後に行われる。</u></p> <p><u>投与方法：</u></p> <p><u>FOSTIMONKIT は皮下投与される。粉末は使用直前に溶剤で溶解する。痛みを伴う注射を避け、注射部位での漏れを制限するために、FOSTIMONKIT はゆっくりと投与する。脂肪萎縮の出現を避けるために注射部位を変更する。未使用の溶液は廃棄する。</u></p>
--	--	--	---

# IV-126

			<u>医師の指示と推奨事項に厳密に従っている限り、患者自身で皮下投与することができる。</u>	
	備考		①～④ 特別な警告と使用上の注意 ・ <u>治療を開始する前に、カップルの不妊症を適切に評価し、妊娠の禁忌の可能性を評価する必要がある。</u> ・ <u>特に甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全、高プロラクチン血症、下垂体又は視床下部腫瘍について患者を評価し、適切な特定の治療を行う必要がある。</u>	
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認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。)	<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 type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
			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	ASRM①：Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline <sup>1)</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  ASRM②：Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline <sup>14)</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	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	ASRM① 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		



		<p>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 または LH の卵胞期後期投与などの使用を含む重要な特徴を共有している。</u>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。<u>GnRH アンタゴニスト</u>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、ポローニャ基準(母体年齢<math>\geq 40</math>、卵巣予備能検査異常、及び/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</p>
--	--	--

			<p>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<sup>(GL-5)</sup>。</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 <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></p> <p>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<sup>(GL-6,7)</sup>。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、<u>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、胞状卵胞数(AFC) ≤5、または卵巣低反応または周期キャンセルの既往があった<sup>(GL-6)</sup>。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±2.89 対 9.67±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<sup>(GL-6)</sup>。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、<u>低 AFC の IVF 患者を対象に、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</u></p>

		<p>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150IU (n=26)又は300IU (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150IU群40.4歳に対し300IU群42.2歳であった(P=.77)。標準用量の150IUで刺激を受けた患者では、E<sub>2</sub>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。300IU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=.79)と継続妊娠率(低用量FSHで8%,高用量FSHで4%,P=.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(GL8-12)。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CC100 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、rFSH 300~450 IU/日)に無作為に割り付けた(GL-8)。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</p>
--	--	---

		<p>個。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%、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 R14 mm 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/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</p>
--	--	--

		<p>群で有意に低かった(150±0 IU 対 2865±228 IU、<math>P&lt;.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 <math>[OR]=0.77</math>; 95% CI .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 300IU/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公表した<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=.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</p>
--	--	---

		<p>なかった<sup>(GL-16)</sup>。2件の小規模後ろ向き研究では、刺激法<sup>(GL-17, 18)</sup>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<sup>(GL-19)</sup>。</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%(P=NS)と両群とも低かった<sup>(GL-19)</sup>。</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<sup>(GL-20~22)</sup>を含むものもあれば、患者の過去の失敗周期<sup>(GL-23~26)</sup>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刺激法のひとつを受けた<sup>(GL-20)</sup>。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%)(P=0.083)では、各群間の臨床妊娠率に有意差は認められなかった<sup>(GL-20)</sup>。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%, P=0.051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刺激に対して52</p>
--	--	---

		<p>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>ボローニャ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、その後自然周期 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</p>
--	--	---

		<p>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=.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 2803 ユーロ及び 5423 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>(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> <p><b>結論</b></p> <p>IVF によるマイルド卵巣刺激法は、一般的に従</p>
--	--	--



		<p>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。</p> <p><b>要約</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>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。</u></li> <li>• <u>低反応と考えられる女性では、経口薬と低用量 Gn(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)。</u></li> <li>• <u>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。</u></li> <li>• <u>低反応と考えられる女性では、自然周期法と従来の 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。2 件の小規模 RCT 及びいく</u></li> </ul>
--	--	---

			<p>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</p>
--	--	--	---

		<p>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>15)</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>16)</sup></p> <p>8. Revelli A, Chiado A, Dalmaso 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</p>

		<p>prospective randomized trial. J Assist Reprod Genet 2014;31:809–15 (Level I).<sup>17)</sup></p> <p>9. Bastu E, Buyru F, OzsurmeliM, Demiral I, DoganM, Yeh J. A randomized, singleblind, 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>18)</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>19)</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>20)</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>21)</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>22)</sup></p> <p>妊孕性の問題:評価と治療</p> <p>ESRHR : Ovarian stimulation for IVF/ICSI<sup>23)</sup></p> <p>IVF/ICSI のための卵巣刺激</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>NICE</p> <p>1.12.3 IVF における調節卵巣刺激</p> <p>1.12.3.1 IVF 治療の一環として卵巣刺激を使用</p>

		<p>する。</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 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。</p> <p>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(Zegers-Hochschild, et al., 2017)。<u>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</u>の卵巣刺激(150～225 IU <u>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 11mm 以上の 18 個を超える卵胞及び/又は 18 個を超える採卵が高反応の特徴で、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/又は採卵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個以下の採卵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、低い (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) 6.1.2 <u>rFSH 対 精製 FSH (p-FSH)</u></p> <p>エビデンス <u>前述のコクランメタアナリシスでは、GnRH アゴニストによりダウンレギュレーションが達成された場合(5 件の RCT、OR 1.26、0.96~1.64、1430 人の女性)、rFSH の使用は p-FSH と比較して生児出生率が高くなることはなかった。メタアナリシスでは、rFSH と p-FSH の間で OHSS 率に有意差はないと報告されている(RCT 6 件、OR 1.79、95% CI 0.89~3.62、女性 1490 例)(van Wely, et al., 2011)。</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、rFSH と p-FSH の使用は同様に推奨される。</u> <u>推奨度：強、エビデンス：低（以下同順）</u></li> </ul> <p>妥当性 IVF/ICSI のために卵巣刺激を受ける患者において、<u>GnRH アゴニストでダウンレギュレーションが得られた場合、p-FSH の使用は rFSH よりも好ましいわけではないことが、コクランメタアナリシスにより示されている。GnRH アンタゴニスト周期において、この疑問に対して評価できる 2 種類の FSH 製剤(p-FSH 及び rFSH)の使用を比較した研究はない。</u></p> <p>6.2 高精製 FSH (hp-FSH) 対 HMG エビデンス <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)、</u></p>
--	--	--	---

		<p><u>37.5%(15/40) 対 45%(18/40)及び 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></li> </ul> <p>状況による、低</p> <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</u></p>



		<p>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)。</p> <p>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、生児出生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ことにより得られる。</u></p> <p>4A.2.3 用量減量法</p> <p>エビデンス</p> <p><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)。追跡18か月以内の継続妊娠率は同等で、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。マイルド刺激では、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GnRHアンタゴニスト法が推奨される。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。<u>最新のエビデンスは、GnRHアゴニスト法では、Gn用量を低下させる</u></p>
--	--	--

		<p><u>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、<b>GnRH アゴニストとアンタゴニスト法の混在、プロトコルごとの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</b>である。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採用されなかったという事実は、累積妊娠率及び <b>OHSS 率</b> 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 4B.2 マイルド刺激 4B.2.3 用量減量法</p> <p>エビデンス</p> <p><u>5件のRCT(女性960人)を含むメタアナリシスでは、卵巣刺激に対するrFSHの200IU/日と比較した100IU/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><u>3件のRCTは、後期開始FSH(固定用量150IU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</u></p>
--	--	---

		<p><u>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)。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、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 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> 状況による、低</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。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>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)。</p> <p>推奨</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>妥当性</p> <p>低反応者において、150 IU より高用量の Gn 投与</p>
--	--	---

		<p>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。</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)。</p>
--	--	--

		<p>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450IU、血清E2値が200pg/mLに達したときに300IU/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150IU/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><u>150人の正常反応者を対象とした後ろ向き研究では、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)。同様に、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、採卵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)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。</u>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</p>
--	--	---

		<p>れぞれ <math>3.5 \pm 3.2</math> 対 <math>1.7 \pm 1.0</math>、<math>3.5 \pm 3.55</math> 対 <math>2.33 \pm 1.99</math>、<math>4.7 \pm 3.0</math> 対 <math>4.0 \pm 2.5</math> 及び <math>3.3 \pm 2.6</math> 対 <math>2.2 \pm 1.6</math> (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(<math>2.7 \pm 2.1</math> 対 <math>2.4 \pm 1.5</math>)。</u>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(<math>1.8 \pm 1.1</math> 対 <math>1.3 \pm 0.9</math>) (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</p>
--	--	---

		<p>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、採卵直後の同じ周期の黄体期に刺激することである。したがって、2回の採卵はおよそ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採卵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回目の刺激で回収された卵母細胞の質は、1回目の刺激で回収された卵母細胞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。</li> </ul>
--	--	--

			<p>研究のみ</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 移植延期が必須である同一周期内での二重刺激と、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、卵母細胞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>
	ガイドラインの根拠論文		<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>24)</sup></p> <p>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: 1122-1128.<sup>25)</sup></p> <p>Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, Alviggi E, Carmelo R,</p>

		<p>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>26)</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. Human reproduction (Oxford, England) 1993;8: 1387-1391.<sup>27)</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. PloS one 2016;11: e0149615.<sup>28)</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 The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003, pp. 166-173.<sup>29)</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). Reproductive biomedicine online 2014;29: 684-691.<sup>30)</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.</p>
--	--	---

		<p>John Wiley &amp; Sons, Ltd.<sup>31)</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. <i>Reproductive biomedicine online</i> 2017.<sup>32)</sup></p> <p>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. <i>Human reproduction (Oxford, England)</i> 2017;32: 2506-2514.<sup>33)</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 <i>Iranian journal of medical sciences.</i> 2017, pp. 57-65.<sup>34)</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. <i>Reproductive biomedicine online</i> 2017;35: 400-406.<sup>35)</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. <i>Fertility and sterility</i> 2016;106: 334-341.e331.<sup>36)</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>37)</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>38)</sup></p> <p>Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefuoco 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>39)</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.<sup>40)</sup></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>41)</sup></p> <p>Wu Y, Zhao FC, Sun Y, Liu PS. Luteal-phase protocol in poor ovarian response: a comparative study with an antagonist protocol. <i>The Journal of international medical research</i> 2017: 300060516669898.<sup>42)</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. <i>Reproduction, fertility, and</i></p>
--	--	---

# IV-126

		development 2016. <sup>43)</sup>  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>44)</sup>
	備考	尿由来 FSH, 精製 FSH、高精製 FSH 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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	



# IV-126

		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：(("Follicle Stimulating Hormone/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]) AND ("highly purified" or "urinary" or "pure") (Results: 111)

Filters: Meta-Analysis (Results: 5)

Filters: Randomized Controlled Trial (Results: 32)

Filters: Review (Results: 11)

Randomized Controlled Trial (Results: 32) 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。代表的な公表論文を 2 報示す。

# IV-126

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：(卵胞刺激ホルモン/TH) and (RD=メタアナリシス)：2件

(卵胞刺激ホルモン/TH) and (RD=ランダム化比較試験) and (CK=女)：23件

(卵胞刺激ホルモン/TH) and (PT=総説) and (CK=ヒト) and (CK=女)：22件

ランダム化比較試験：23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	45)
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
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（E <sub>2</sub> 、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。
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、E <sub>2</sub> 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。胚移植当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。

Table V. Clinical and ongoing pregnancy rates per started cycle, per oocyte retrieval and per embryo transfer

	Per started cycle		Per retrieval		Per transfer	
	Clinical	Ongoing	Clinical	Ongoing	Clinical	Ongoing
Cycle 1						
Normegon	1593	1193	1588	1188	1574	1174
Metrodin	965	865	962	862	947	847
Cycle 2						
Normegon	1743	1243	1741	1241	1733	1233
Metrodin	728	528	728	528	725	525
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	46)
公表論文	Fertility and Sterility 2009;91:1005-11
表題名	Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers undergoing controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized, multicenter, investigator-blind trial
著者名	Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, Adamson GD, Hoehler F, Jones CE, Soules MR
試験デザイン	多施設、無作為化、非盲検、評価者-盲検、比較試験
目的	IVF の調節卵巣刺激を受ける志願者における高純度ヒト尿由来の FSH (HP-hFSH) と リコンビナント FSH(r-FSH)の有効性を比較する
対象	IVF を受けるボランティア女性 152 例 (年齢 18-39)
症例数	HP-hFSH 群(76 例)、rFSH 群 (76 例)
方法	無作為化前の治療前周期に経口避妊薬 (OC) を 21±7 日間投与後、GnRH アンタゴニストを投与した。子宮内膜厚が 5 mm 未満かつ 10mm より大きい卵胞がないことでダウンレギュレーションを確認後、登録者を無作為に 2 群に分け、IVF の調節卵巣刺激を HP-hFSH 又は rFSH にて施行されたボランティア女性における有効性を比較した
用法・用量	ダウンレギュレーション確認後、両群とも 300 IU で卵巣刺激が始められた。刺激の 3 日目から用量の増減を可とし、1 日用量を最大 450 IU とした。GnRH アンタゴニストとゴナドトロピンの投与は少なくとも 2 つの卵胞が 16 mm 以上に達するまで継続した。hCG (用量は従事者が個別に調整) を投与後 34-36 時間後に経膈的に採卵した。受精/顕微授精を実施し、胚移植、継続妊娠率などで卵巣刺激を評価した。
評価項目	主要評価項目：採卵数 副次評価項目：臨床的妊娠率、生児誕生率
測定項目	卵胞直径、ホルモン値など

## 結果

患者背景については以前に子宮内受精周期を実施した患者割合が HP-hFSH 群及び rFSH 群でそれぞれ 61.8 及び 43.4%と有意差 ( $p > 0.05$ ) があつた。それ以外の患者背景は両群で差がなかつた。

下記にゴナトトロピン治療と卵巣反応を示す。FSH の使用期間、平均使用用量、総使用量に両群間で差がなかつた。刺激最終日の総卵胞数及び 16 mm 以上の卵胞数に両群間で差がなかつた。採卵数にも差はなかつた。

### Characteristics of gonadotropin treatment and ovarian response.

	HP-hFSH (n = 76)	rFSH (n = 76)
Days of FSH	9.28 ± 1.31	9.43 ± 1.61
Mean daily FSH dose (IU)	281 ± 60	283 ± 59
Total dose (IU)	2,641 ± 841	2,715 ± 905
Total number of follicles	20.5 ± 9.3	21.9 ± 11.4
Number of follicles > 16 mm	6.1 ± 3.1	6.6 ± 3.8
Peak estradiol (pg/mL)	2,896 ± 1,428	2,910 ± 1,540
Total number oocytes	16.3 ± 9.2	17.1 ± 9.4
Number mature oocytes	11.6 ± 7.1	12.1 ± 7.4

Note: Data are presented as the mean ± standard deviation for HP-hFSH versus rFSH.  $P > .05$  for all comparisons.

Baker. Clinical efficacy of HP-hFSH versus rFSH. Fertil Steril 2009.

受精率、胚に関するデータは下記に示す。両群間の受精率、胚総数、移植胚数、着床率に差はなかつた。

### Fertilization rates and data regarding embryos.

	HP-hFSH	rFSH
Zygotes/total oocytes (%)	55.8 ± 20	59.1 ± 20
Zygotes/oocytes exposed to sperm (%)	65.7 ± 20	67.4 ± 20
Total number embryos	9.2 ± 5.8	9.6 ± 6.1
Number transferred	2.1 ± 0.9	2.0 ± 0.9
Number frozen <sup>a</sup>	2.9 ± 3.3	4.0 ± 4.4
Implantation rate	34.4% (55/160)	33.6% (50/149)

Note: Zygotes are defined as normally fertilized oocytes with two pronuclei visible the day following oocyte retrieval. Embryos are defined as fertilized oocytes that have cleaved. Total number of embryos, number of embryos transferred, and number of embryos frozen are expressed as mean number ± standard deviation for all patients in the study (n = 76 per group), using an intent to treat analysis. Fertilization rates are expressed as the mean of [number of zygotes per cycle/number of oocytes per cycle] ± standard deviation for all cycles in which oocytes were retrieved (n = 70 per group). Implantation rate is defined as the total number of gestational sacs in the study divided by the total number of embryos transferred in the study.  $P > .05$  for all comparisons.

<sup>a</sup>  $P = .063$ .

周期あたりの妊娠率を示す。hCG テスト陽性率、臨床妊娠率、生児誕生率に両群間で差がなかつた。

### Pregnancy rates per cycle start for HP-hFSH versus rFSH.

	HP-hFSH (n = 76)	rFSH (n = 76)
Positive hCG	59.4% (46.9–71.1)	59.1% (46.3–71.0)
Clinical pregnancy	48.7% (37.0–60.4)	44.7% (33.3–56.6)
Live birth rate	38.2% (27.2–50.0)	38.2% (27.2–50.0)

Note: Clinical pregnancy was defined as the presence of a gestational sac. Data are presented as a percentage of cycle start with 95% confidence interval in parentheses.  $P > .05$  for all comparisons.

Baker. Clinical efficacy of HP-hFSH versus rFSH. Fertil Steril 2009.

## 結論

両群の採卵数、臨床的妊娠率、生児誕生率に統計的有意差はなかつた。

<日本における臨床試験等※>

# IV-126

1)	
文献番号	47)
公表論文	Reproductive Medicine and Biology 2010;9:99-106
表題名	Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study
著者名	Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, Hoshiai H, Irahara M, Mizunuma H, Saito H, Andoh K, Yanaihara T
試験デザイン	第3相、多施設、単盲検、並行群間比較試験
目的	無排卵性不妊の日本人女性における卵巣刺激の組み換えヒト FSH 製剤 (r-hFSH) 及び精製尿由来のヒト FSH (u-hFSH) の有効性及び安全性を比較する。排卵率については rFSH と u-hFSA の非劣性を検証する。
対象	抗エストロゲン剤無効の乏排卵又は無排卵不妊の日本人女性 265 例(20-39 歳)
症例数	r-hFSH : Follitropin alfa (129 例)、u-hFSH : Urofollitropin (132 例)
方法	患者を 1:1 に無作為化し、低用量 (75 IU) から開始する段階増量のレジメンで r-hFSH 又は u-hFSH を皮下投与した。
用法・用量	自然発生又は Progesterone 誘発月経出血が始まって 2-5 日目に r-hFSH 又は u-hFSH の 75 IU/day の用量で卵巣刺激を開始し、少なくとも最初の 7 日間用量を維持した。8 日目に卵胞直径が 11 mm 以下である場合 37.5 IU まで FSH を増量した。15 及び 22 日目に依然 11 mm 以下の場合にはさらに 37.5-75 IU までの増量を認めた。FSH の投与は最大 28 日間とした。血清 E2 濃度測定と経膈超音波が実施され主席卵胞が 18 mm に達したら 5000 IU の hCG が筋注され排卵がトリガーされた。ただし FSH 投与 28 日時点で 16 mm 以上なら hCG を投与した。
評価項目	主要評価項目：排卵した患者割合 (黄体中期の血清 Progesterone 濃度 $\geq 5$ ng/mL、かつ/又は臨床的妊娠) 副次評価項目；主席卵胞 $\geq 18$ mm を達成した患者割合、卵巣刺激期間
結果	両群の患者背景に差はなかった。 ゴナドトロピン総用量は follitropin alfa 及び urofollitropin でそれぞれ、 $1042 \pm 645$ IU 及び $882 \pm 479$ IU で、投与期間は $11.7 \pm 5.4$ 日及び $10.4 \pm 4.2$ 日であった。ほとんどの患者は 75 と 112.5 IU を投与した。rFSH 群の 2 名のみ 187.5 IU を受けた。両群とも自己投与ができないため 2, 3 日の投与しない日があった。 主要評価項目の排卵した患者割合は Progesterone 濃度が 5 ng/mL 以上で follitropin alfa 及び urofollitropin でそれぞれ、FAS で 79.1% (102/129) 及び 82.6% (109/132)、PPS でそれぞれ 79.2% (99/125) 及び 82.5% (104/126)

であった。排卵率の差の 97.5% 片側下限信頼区間が事前に取り決めたデルタレベル (-15) を超えているため、排卵誘発において follitropin alfa は urofollitropin との非劣性が検証された。いずれの副次評価項目でも両群間に差は認めなかった。臨床的妊娠率は follitropin alfa 及び urofollitropin でそれぞれ、17.1% (22/129) 及び 14.4% (19/132) で有意差はなかった。どちらかの群で 5% 以上の頻度で見られた有害事象は以下の通り (Follitropin alfa 群及び Urofollitropin 群) であった。下腹部の痛み；4.7% 及び 10.6%、腹部膨満感；7.0% 及び 5.3%、OHSS；7.8% 及び 3.8%、鼻咽頭炎；7.8% 及び 8.3%、頭痛；4.7% 及び 6.1%、腹水；3.1% 及び 5.3%

**Table 4** TEAEs reported most commonly (reported by  $\geq 5\%$  of patients in either treatment group) in the safety population

	Patients experiencing a TEAE, n (%)		
	Follitropin alfa (n = 129)	Urofollitropin (n = 132)	Overall (N = 261)
Lower abdominal pain	6 (4.7)	14 (10.6)	20 (7.7)
Abdominal distension	9 (7.0)	7 (5.3)	16 (6.1)
OHSS	10 (7.8)	5 (3.8)	15 (5.7)
Nasopharyngitis	10 (7.8)	11 (8.3)	21 (8.0)
Headache	6 (4.7)	8 (6.1)	14 (5.4)
Ascites	4 (3.1)	7 (5.3)	11 (4.2)

OHSS ovarian hyperstimulation syndrome, TEAE treatment-emergent adverse event

結論 プロゲステロン陽性無月経不妊患者において卵巣刺激による排卵誘発において follitropin alfa は urofollitropin との非劣性が検証された。

2)

文献番号	48)
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
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 (単

# IV-126

	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 14-15mm 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。
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；ゴナドトロピンの用量、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 群で差がなかった。 卵胞成熟トリガー時の LH、E2、Progesterone の群間差はなかった。 35 歳未満で採卵数が FSH 単独群及び FSH-hMG 群でそれぞれ $13.7 \pm 10.2$ 及び $9.2 \pm 4.2$ 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。 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 $685 \pm 267$ 及び $933 \pm 388$ IU、35 歳以上でそれぞれ $801 \pm 258$ 及び $1007 \pm 333$ 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。

※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：

((("Follicle Stimulating Hormone/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]) AND ("highly purified" or "urinary" or "pure") (Results: 111)

Filters: Meta-Analysis (Results: 5)

Filters: Review (Results: 11)

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。代表的な公表論文を5報示す。

## 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：(卵胞刺激ホルモン/TH) and (RD=メタアナリシス)：2件

(卵胞刺激ホルモン/TH) and (PT=総説) and (CK=ヒト) and (CK=女)：22件

検索した結果、該当する文献は見いだせなかった。

### <海外における総説、メタ・アナリシス等>

①Agrawal 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>49)</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。

②Bordewijk 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>50)</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胞刺激ホルモン (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。

③AI-Inany H et al., Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. Human Reproduction 2003;18 305-13.<sup>51)</sup>

背景：研究の目的は、IVF / ICSI プログラムにおける組み換え FSH と尿由来 FSH ゴナドトロピン[hMG、尿精製 FSH (FSH-P) 及び高度精製 FSH (FSH-HP)]を比較する RCT の

結果を分析することであった。

方法：ダウンレギュレーションのための GnRH アゴニストのロングプロトコルを使用して論文公表されたすべての真の RCT をレビューした。開始周期あたりの妊娠率のデータを抽出し、固定効果モデルを使用してオッズ比 (OR) を計算した。サブグループ分析を実施して、組み換え FSH (rFSH) を各製品 (hMG のみ、FSH-P のみ、及び FSH-HP のみ) と比較した。

結果：rFSH と尿由来 FSH ギナドトロピンの間で、開始周期あたりの妊娠率に統計的に有意な差はなかった (OR 1.07; 95%CI 0.94-1.22)。サブグループ解析では、rFSH と hMG (OR 0.81; 95%CI 0.63-1.05)、rFSH と FSH-P (OR 1.24; 95%CI 0.98-1.58)、rFSH と FSH-HP (OR 1.14; 95%CI 0.94-1.40) の間で、開始周期あたりの妊娠率に統計的に有意な差は見られなかった。試験全体で治療効果に有意な異質性はなかった。

結論：種々の尿由来の FSH ギナドトロピンに対する rFSH の臨床妊娠率の臨床的優位性の証拠はない。ギナドトロピンレジメンを選択する際には、費用、患者の受容性、安全性、薬剤の入手可能性など、追加の要因を考慮する必要がある。

④ Van Wely et al., (Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD005354<sup>40)</sup>

背景：いくつかのシステマティックレビューでは、IVF 及び ICSI 周期における卵巢過剰刺激について、組み換えギナドトロピンと尿中ギナドトロピン (HMG、精製 FSH、高度に精製された FSH) を比較し、矛盾する結果を報告した。これらのレビューはそれぞれ、試験に対して異なる組み入れ基準と除外基準を使用した。このレビューを作成する目的は、一貫性のある有効な統計手法を使用して、共通の組み入れ基準の下でこの分野のすべての無作為化研究をまとめることである。

目的：体外受精又は ICSI 治療周期を受けている女性の卵巢刺激に使われる組換えギナドトロピン (rFSH) の有効性を、3 つの主要なタイプの尿中ギナドトロピン (すなわち、HMG、FSH-P 及び FSH-HP) と比較すること。

検索戦略：広範囲の検索が、コクランガイドラインに従って、月経異常及び低受胎グループの対照試験の専門登録、コクラン中央管理試験登録、MEDLINE (1966 年から 2010 年 5 月)、EMBASE (1980 年から 2010 年 5 月)、CINAHL (1982 年から 2010 年 5 月)、National Research Register、及び Current Controlled Trials を含めて行われた。

選択基準：IVF / ICSI 周期を受け、組換え FSH を、HMG 又は高度に精製された HMG、精製された尿中 FSH (FSH-P)、及び高度に精製された尿中 FSH (FSH-HP) と比較して IVF 又は ICSI 周期における卵巢過剰刺激に使用した女性の臨床転帰を比較したデータを報告するすべての無作為化比較試験が含まれていた。

データの収集と分析：主要評価項目は、無作為化された女性あたりの生児出生率と OHSS であった。副次評価項目は、オッズ比を使用して分析され、絶対値でも報告された。すべての結果についてグループ化された分析を実施し、試験の主要な特徴によって相対的な効果が異なるかどうかを調査した。

主な結果：合計 9606 組のカップルを対象とした 42 件の試験を対象とした。rFSH を他のゴナドトロピンと比較しても、使用したダウンレギュレーションプロトコルに関係なく、生児出生率に統計的に有意な差があるという証拠は得られなかった（28 試験、7339 組、オッズ比 0.97、95%CI 0.87～1.08）。この結果は、尿中ゴナドトロピンを使用したグループで生児出生率が 25%の場合、rFSH を使用した場合の生児出生率は 22.5%から 26.5%であることを示唆している。OHSS 率に差があるという証拠もなかった（32 回の試験、7740 組のカップル、OR 1.18、95%CI 0.86～1.61）。この結果は、尿中ゴナドトロピンを使用したグループの OHSS のリスクが 2%の場合、rFSH を使用した場合のリスクは 1.7%から 3.2%になることを意味する。

著者の結論：ゴナドトロピンの臨床的選択は、入手可能性、利便性、及びコストに依存するはずである。これらの比較に関するさらなる研究が、有効性又は安全性において実質的な違いを特定する可能性は低いと考えられる。

⑤Palagianio A et al., FSH: urinary and recombinant. Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2004;115 530-3.<sup>52)</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産された。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。卵胞刺激ホルモン（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 $\alpha$ 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>

なし

<日本における教科書等>

1) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版（柴原浩章、森本義晴、京野

廣一. 中外医学社、2018. P135-162) <sup>53)</sup>

## 【2】ART の実践

### 2 外来管理法

#### B 正常群に対する卵巣刺激法

卵巣の反応性が正常な場合、どんな方法を用いても良いと思われるが、基本的には、GnRH アゴニストによる長期法を選択する。短期方に比べて成績が良いことが報告されている。

GnRH アゴニストによる長期法の例：

経口避妊薬（OC）を 14～28 日間投与する。一相性ピルが望ましい。OC とブセレリンは 5 日間ほどオーバーラップして使用する。OC を用いない場合は高温期相中期からブセレリンの投与を開始する。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 [血中 E<sub>2</sub> 値が 80 pg/mL 未満であること、子宮内膜が薄くなっていること、baseline ovarian cyst（直径 10 mm 以上）がないこと] を確認する。血中 E<sub>2</sub> 値が 80pg/mL 未満であれば、baseline ovarian cyst を吸引し卵巣刺激を開始する。脱感作完了後はブセレリンを半量にする。ゴナドトロピンを連日投与し、一般に直径が 18 mm の卵胞が少なくとも 2 つ以上確認出来たら hCG を 5000～10000 IU 投与して 34～36 時間後に採卵する。

#### C 低反応群に対する卵巣刺激法

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

GnRH アゴニストによる短期法の例：

OC を 14～28 日間投与し、消退出血発来時点でブセレリンの投与を開始する。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 [血中 E<sub>2</sub> 値が 80 pg/mL 未満であること、子宮内膜が薄くなっていること、baseline ovarian cyst（直径 10 mm 以上）がないこと] を確認する。ゴナドトロピンを連日投与し、一般に直径 16mm 以上の卵胞が少なくとも 2 つ以上確認出来たら hCG 5000～10000 IU を投与して 35～36 時間後に採卵する。

#### D 高反応群に対する卵巣刺激法

高反応群の場合、OHSS 発症のリスクを下げるための 1 つの方法として GnRH アンタゴニスト法に GnRH アゴニストを卵子の最終成熟のトリガーとして用いる方法が推奨される。

アンタゴニスト法（固定）：

OC を 14～28 日間投与し、月経周期 3 日目から HMG を 225～300 IU 連日投与する。HMG 投与 6 日目からアゴニストを投与開始。

#### 2) アンタゴニスト法（変動）

OC を 14～28 日間投与し、月経周期 3 日目から HMG を 225～300 IU 連日投与する。卵胞径が 14 mm を超えた時点からアンタゴニストを投与する。

1)、2) いずれも

直径 18 mm の卵胞が少なくとも 2 つ以上確認できたら GnRH アゴニスト又は hCG を

投与して 35～36 時間後に採卵する。hCG の場合は 5000 IU 未満が望ましい。アンタゴニストは hCG 投与の 30 時間以内まで継続する。

アンタゴニスト投与時から HMG/FSH に加えて hCG 50 IU を併用して OHSS を軽減させる方法もある。

## 2) 図説 ART マニュアル (森崇英、岡村均、久保春海、永井書店、2006. P32-55)

### 第 2 章 卵巣刺激と採卵<sup>54)</sup>

#### 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 E<sub>2</sub> が 10pg/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。

## (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）

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。LH の含有量において 3 種の製剤は差があり、hMG 製剤、uFSH 製剤は LH を含有し、含有量は hMG 製剤の方が多い。一方、rFSH 製剤は LH を含有しない。

1. rFSH 製剤を用いた周期と尿由来製剤（hMG あるいは uFSH）を用いた周期を比較したシステマティック・レビューにおいて、生児獲得率に有意差を認めなかった（28 RCT, N=7339, オッズ比 0.97, 95%信頼区間 0.87-1.08）。また安全性の比較においても、卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）発症率に有意差を認めなかった（32RCT, N=774, オッズ比 1.18, 95%信頼区間 0.86-1.61）<sup>1)</sup>。このシステマティック・レビューにおいて尿由来の製剤別に解析した場合に、rFSH 製剤は hMG 製剤に比し生児獲得率がわずかであるが有意に低かった（11RCT, N=3197, オッズ比 0.84, 95%信頼区間 0.72-0.99）<sup>1)</sup>。しかしその差は臨床的に有意と捉えられず、その後の小規模な RCT では差を認めないことと併せ、ESHRE のガイドラインにおいて hMG 製剤の rFSH 製剤に対する優位性は認められないと結論づけられた（推奨度、強）<sup>2)</sup>。GnRH アンタゴニストプロトコールに関するエビデンスは多くないが、hMG 製剤と rFSH 製剤間で有効性に差は認めないとする複数の RCT（N=280）<sup>3)</sup>、（N=749）<sup>4)</sup>、（N=619, 卵巣高反応例を対象）<sup>5)</sup> の報告がある。これらを考え併せ、総じて調節卵巣刺激に用いる製剤の LH 含有量の違いが臨床的に有意な影響を及ぼすことはないと考えられる。

一方で患者集団を限定した場合、LH 含有量の異なる製剤間で有効性や安全性に差がないとするには未だエビデンスが不十分であり今後評価が変わる可能性が残されている。前述の ESHRE ガイドラインでは、多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovarian syndrome: PCOS）患者や高齢女性におけるエビデンスは十分ではないとされている<sup>2)</sup>。PCOS に関してはその後のシステマティック・レビューで、製剤間で有効性、安全性に差を認めないことが報告された<sup>6)</sup>。卵巣反応性低下症例において、rFSH 製剤のみを用いた周期と rFSH 製剤に遺伝子組換えヒト LH（rLH 製剤、本邦では使用できない）を追加した周期の評価は分かれている。rLH の追加により、卵巣反応性低下症例を対象とした RCT（N=939）、高齢女性を対象とした RCT（N=240）において、生児獲得率に差は認めなかった、とする一方で、rLH を追加した周期で成績が向上したとする小規模な RCT の報告がある<sup>2)</sup>。

**用法・用量**

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。

**文献**

# IV-126

- 1) van Wely M, et al.: Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005354. PMID: 21328276. (I)
- 2) ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019. (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>). (Guideline)
- 3) Bosch E, et al.: Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists--a randomized study. Hum Reprod. 2008; 23: 2346-51. PMID: 18583332. (I)
- 4) Devroey P, et al.: A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil Steril. 2012; 97: 561-71. PMID: 22244781. (I)
- 5) Witz CA, et al.: Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2020; 114: 321-330. PMID: 32416978. (I)
- 6) Weiss NS, et al.: Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1: CD010290. PMID: 30648738. (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

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. <sup>48)</sup>

(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から妥当といえる。

<臨床的位置づけについて>

1) 精製下垂体性性腺刺激ホルモンは生殖補助医療における調節卵巣刺激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

# IV-126

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ある。

## 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 : BRAVELLE® (Ferring Pharmaceuticals Inc.)
- 2) 添付文書 : BRAVELLE 75 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd.)
- 3) 添付文書 : FOSTIMON 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 4) 添付文書 : FOSTIMON 150 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 5) 添付文書 : Fostimon PFS 75 IU powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 6) 添付文書 : Fostimon PFS 150 IU powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 7) 添付文書 : Fostimon PFS 225 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 8) 添付文書 : Fostimon PFS 300 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 9) 添付文書 : FOSTIMONKIT 75 UI, poudre et solvant pour solution injectable (LABORATOIRES GENEVRIER)
- 10) 添付文書 : FOSTIMONKIT 150 UI, poudre et solvant pour solution injectable (LABORATOIRES GENEVRIER)
- 11) 添付文書 : FOSTIMONKIT 225 UI, poudre et solvant pour solution injectable (LABORATOIRES GENEVRIER)
- 12) 添付文書 : FOSTIMONKIT 300 UI, poudre et solvant pour solution injectable (LABORATOIRES GENEVRIER)
- 13) 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.
- 14) ASRM ガイドライン : Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline.
- 15) 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.



- 16) 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.
- 17) Revelli A, Chiado A, Dalmaso 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Pilehvari S, Shahrokh Tehraninejad 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.
- 21) 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.
- 22) NICE ガイドライン : Fertility problems: assessment and treatment.
- 23) ESHRE ガイドライン : Ovarian stimulation for IVF/ICSI.
- 24) 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.
- 25) 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: 1122-1128.
- 26) 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.
- 27) 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: 1387-1391.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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: 684-691.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, van Santbrink EJP, Brinkhuis EA, Smeenk MJ, 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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: 216-219.
- 38) 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: 184-196.

- 39) 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.
- 40) 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. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011: CD005354.
- 41) 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: 1209-1213.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) Baker VL, Fujimoto VY, Kettel LM, Adamson GD, Hoehler F, Jones CE, Soules MR. Clinical efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in volunteers undergoing controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized, multicenter, investigator-blind trial. *Fertility and Sterility* 2009;91:1005-11.
- 47) Taketani Y, Kelly E, Yoshimura Y, Hoshiai H, Irahara M, Mizunuma H, Saito H, Andoh K, Yanaihara T. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin alfa) versus purified urinary follicle-stimulating hormone in a low-dose step-up regimen to induce ovulation in Japanese women with anti-estrogen-ineffective oligo- or anovulatory infertility: results of a single-blind Phase III study. *Reproductive Medicine and Biology* 2010;9:99-106.
- 48) 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.
- 49) 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*

# IV-126

2000;73: 338-43.

- 50) 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.
- 51) AI-Inany H et al., Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Human Reproduction* 2003;18 305-13.
- 52) Palagiano A et al., FSH: urinary and recombinant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2004;115 530-3.
- 53) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版. 柴原浩章、森本義晴、京野廣一 編著. 中外医学社、2018. P135-162.
- 54) 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.