

IV-127

(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)	セトロレリクス酢酸塩
	販売名	セトロタイド注射用 0.25mg
	会社名	日本化薬
	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。)	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	卵巣の反応に応じて本剤を投与開始し、排卵誘発当日まで、セトロレリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。
	備 考	(特記事項等)特記事項なし 卵巣の反応は、発育卵胞の数・サイズ並びに／又は血清エストラジオール濃度等を踏まえて総合的に判断する。
		<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	該当なし 約 _____ 人	

<p>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><推定方法></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) 効能効果 調節卵巣刺激下における早発排卵の防止</p> <p>用法用量 0.25mg 反復投与法(アンタゴニスト法 固定法) 卵巣刺激開始 6 日目から排卵誘発当日まで、セトロリクスとして 0.25mg を 1 日 1 回腹部皮下に連日投与する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(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> <p><input 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><input checked="" type="checkbox"/> (上記の基準に該当すると考えた根拠) 欧米及び国内のエビデンスとして、セトロリクスは調節卵巣刺激下における早発排卵の防止法として有効である。フレキシブル法と固定法があり、フレキシブル法はこれまで用法になかったが国内外で行われている実態があり、エビデンスとしても有効であることが示されている。これらのことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、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こと、を示している。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</p>

IV-127

	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。
追加のエビデンス(使用実態調査を含む)収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	特記事項なし

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
	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)	Cetrotide (Merck Europe B.V.)	
	効能・効果	採卵及び生殖補助医療施行に先立って調節卵巣刺激を受ける患者における早発排卵の防止	
	用法・用量	Cetrotide は腹部皮下への注射用製剤である。 注射部位反応は、注射部位を毎回変更すること、同じ部位への注射を遅らせること並びに本剤の注射速度を遅らせ薬剤の吸収を促進することにより最小限にすることができる。	

		<p>毎朝投与の場合</p> <p>Cetrotide の投与は、尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピンによる卵巣刺激の 5 日目又は 6 日目(卵巣刺激開始からおおよそ 96～120 時間後)に開始し、ゴナドトロピン投与期間中は排卵誘発の日を含めて投与を継続する。</p> <p>Cetrotide の投与開始日は卵巣の反応(例えば発育卵胞の数及びサイズ、並びに/又は血中エストラジオール量)に応じて決まる。臨床経験は卵巣刺激の 5 又は 6 日目に Cetrotide を投与開始する用法に基づいているものの、卵胞の発育がみられない場合は Cetrotide の投与開始を遅らせることが可能である。</p> <p>毎晩投与の場合</p> <p>Cetrotide の投与は、尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピンによる卵巣刺激の 5 日目(卵巣刺激開始からおおよそ 96～108 時間後)に開始し、ゴナドトロピン投与期間中は排卵誘発の日の前日の晩まで投与を継続する。</p> <p>Cetrotide の投与開始日は卵巣の反応(例えば発育卵胞の数及びサイズ、並びに/又は血中エストラジオール量)に応じて決まる。臨床経験は卵巣刺激の 5 又は 6 日目に Cetrotide を投与開始する用法に基づいているものの、卵胞の発育がみられない場合は Cetrotide の投与開始を遅らせることが可能である。</p>
	備考	
独国	販売名(企業名)	英国と同様
	効能・効果	英国と同様
	用法・用量	英国と同様
	備考	英国と同様

IV-127

	仏国	販売名(企業名)	英国と同様
		効能・効果	英国と同様
		用法・用量	英国と同様
		備考	英国と同様
	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	
<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>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[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に下線)	
	米国	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	
	英国	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)	

IV-127

		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用 量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用 量に関連のある 記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン 名	
		効能・効果 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果 に関連のある 記載箇所)	
		ガイドラインの 根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン 名	
効能・効果			

	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの 根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

flexible 法を使用したランダム化比較試験に係る公表文献として 14 報(調節卵巣刺激下の早発排卵防止法として確立している GnRH アゴニストを用いる方法(アゴニスト法)との比較:9 報¹⁾⁻⁹⁾、GnRH アンタゴニストの固定法との比較:4 報¹⁰⁾⁻¹³⁾、GnRH アンタゴニストの flexible 法における異なる投与開始タイミングの比較:1 報¹⁴⁾)を選定した。

<海外における臨床試験等>

1. GnRH アゴニストを用いる方法との比較に係る文献

1) Brelik P, Kurzawa R, Baczkowski T, Sienkiewicz R, Glabowski W. Assessment of the predictive value of LH levels in IVF cycles stimulated with GnRH antagonists and agonists. June 2004(Suppl): i62.

体外受精法を適用する女性 120 例を対象に、GnRH アンタゴニスト又はアゴニストによる治療サイクルにおける黄体形成ホルモン(LH)濃度によるアウトカムへの影響を調べるランダム化比較試験が実施された。

被験者を、月経周期 2 日目に遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン(r-hFSH)を投与して卵巣刺激を開始し、早発の LH の一過性上昇(LH サージ)を防止する目的で、GnRH アゴニスト(Triptorelin 3.75mg)を投与する群(n=63)又は GnRH アンタゴニスト(Cetrotide 0.25mg)を投与する群(n=57)にランダム割付した。Cetrotide 0.25mg は、主席卵胞径が 13 mm となった日に投与開始し、排卵誘発(hCG 投与)の日まで毎日投与を継続した。主要評価項目は、主席卵胞径が 13 mm となった日(LH1)及び 21 mm となった日(LH2)における血清中 LH 濃度とされた。

LH1 時点において、投与開始直後の GnRH アンタゴニスト群では前周期から投与を継続している GnRH アゴニスト群と比較して有意に高い血清中 LH 濃度が確認された(1.83±1.43 vs 1.14±0.85、p<0.05)が、LH2 時点での血清中 LH 濃度に有意差はなく、体外受精法のアウトカムへの影響はみられなかった。

2) Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Milingos S, Antsaklis A, Michalakis S. A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. *Fertil Steril* 2004;82(5):1446-8.

補助生殖医療技術を施行された39歳以下の女性116例を対象に、標準治療であるGnRHアゴニストのロング法と、GnRHアンタゴニストを主席卵胞のサイズによって投与開始する方法について、卵巣刺激時の臨床検査値及び体外受精法のアウトカムを比較するランダム化比較試験が実施された。

早発LHサージの防止の目的でGnRHアゴニスト(Triptorelin, 1 mg/day、皮下投与)を投与する群(n=20)、GnRHアンタゴニストを反復投与する群(n=20)又は単回投与する群(以降は記載しない)にランダム割付した。GnRHアンタゴニストの反復投与群では、Cetrotide 0.25 mg/dayを、主席卵胞径が14 mmとなった日に投与開始し、hCG投与まで毎日継続した。アゴニスト群では主席卵胞が>18 mmとなった時、アンタゴニスト群では20 mmとなった時に、10,000 IUのhCGを単回投与し、hCG投与から35~36時間後に採卵を行った。胚移植は採卵から72時間後に行い、胚移植の日及び4日目に1,500 IUのhCGを注射し黄体期を維持した。3日目に最大で3つの胚を移植した。血清中hCGを採卵から14日間測定した。臨床的妊娠は2週間後に経膈超音波法によって確認した。

有効性について、臨床的妊娠率は標準的なGnRHアゴニストロング法と比較して同等の結果であった。

3) Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment - a comparative study. *Reprod Biomed Online* 2006;12(1):27-32.

男性側因子あるいは卵管性不妊により体外受精法の適用となった、正常な排卵のある35歳未満の被験者78例を対象に、GnRHアンタゴニスト又はGnRHアゴニスト使用後の黄体期のホルモンプロファイルを比較するランダム化比較試験が実施された。

早発LHサージの防止のため、GnRHアゴニスト(nafarelin acetate, 200 mg x3 /day)を投与する群(n=38)又はアンタゴニスト(Cetrotide 0.25mg)を投与する群(n=40)群に被験者をランダム割付した。Cetrotide 0.25mgは、少なくとも一つの卵胞径が13 mmとなった時に投与開始し、hCGの投与まで毎日繰り返し投与した。r-hFSHにより卵巣刺激を開始し、r-hFSHの用量を卵巣のレスポンスに応じて調節しhCG投与まで繰り返し投与した。少なくとも2つの卵胞が>18 mmとなった時に、5,000 IUのhCGを単回投与した。hCG投与から36~40時間後に採卵を行った。胚移植は採卵の72時間後に行った。主要評価項目は、非受胎時の黄体期8、16日目の血清中プロゲステロン濃度とされた。

有効性について、非受胎時の黄体期において、アンタゴニスト群とアゴニスト群でエストラジオール(E₂)又はプロゲステロン(P₄)濃度を比較したところ、統計的に有意な

差異はみられなかった。卵胞刺激の期間は、GnRH アンタゴニスト群で、GnRH アゴニスト群と比較して有意(およそ 2 日間)に短かった。臨床的妊娠率は同程度であったが、着床率は、アゴニスト投与の方が有意に高かった。

4) Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetrotirelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120(2):185-9.

補助生殖医療技術の施行歴が 3 回以内かつ月経周期 3 日目の FSH 濃度が 10 IU/L 未満の 40 歳以下の女性 131 例を対象に、調節卵巣刺激中における GnRH アンタゴニスト(Cetrotide)の有効性及び安全性を、GnRH アゴニスト(buserelin)との比較により評価することを目的としたランダム化比較試験が実施された。

被験者を GnRH アゴニスト群(n=65)又はアンタゴニストの反復投与群(n=66)にランダム割付した。GnRH アンタゴニスト群では、Cetrotide 0.25 mg/day を、主席卵胞が 13 mm となった時又は血清中 E₂ 濃度が ≥ 400 pg/mL となった時に投与開始し、hCG 投与まで毎日繰り返し投与した。月経周期 3 日目に r-hFSH 150~450 IU/day を患者の年齢及び既往歴に応じて投与し卵巣刺激を開始した。3 つの卵胞が 17 mm 以上となった時に hCG 250 μ g を単回投与し卵子成熟を誘導した。採卵は hCG 投与から 35 時間後に行った。胚移植は採卵から 72 時間後に行った。経膈微小粒子化プロゲステロン製剤を採卵 24 時間後から開始し、標準用量である 600 mg を 14 日間連日投与して黄体期を維持した。血清中 hCG 濃度を胚移植からおおよそ 2 週間後に測定した。経膈超音波スキャンにより 6 週目に臨床的妊娠を確認した。

主要なアウトカムとして、治療サイクル及び移植あたりの臨床的妊娠率、採卵数、卵巣刺激期間、GnRH アナログの投与日数、軽度及び重篤な卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発生症例数を評価した。有効性について、統計的に有意な差が認められたアウトカムは、卵巣刺激の期間及び排卵抑制の期間であり、いずれもアンタゴニスト群が好ましい結果であった。

5) Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(5):328-34.

補助生殖医療技術施行中で FSH のベースライン濃度が 20 IU/mL 未満、子宮又は卵巣の異常、重篤な子宮内膜症又は多嚢胞性卵巣症候群のない、体外受精法の適用歴が 3 回を超えない 24~42 歳までの女性 136 例を対象に、GnRH アンタゴニスト(Cetrotide 0.25mg)又は GnRH アゴニスト(Triptorelin)を投与した際の体外受精法に対するレスポンスを評価することを目的としたランダム化比較試験が実施された。

月経周期 2 日目の r-hFSH 投与によって卵巣刺激中の被験者における早発 LH サージを防止するため、GnRH アゴニスト投与群(n=63)又はアンタゴニスト投与群

(n=57)にランダム割付した。GnRH アンタゴニスト群では、Cetrotide 0.25mg を主席卵胞径が 12~14 mm となった際に投与開始し、hCG 投与の日まで毎日継続した。月経周期 2~3 日目に r-FSH により卵巣刺激を開始し、hCG の投与まで継続した。2~3 個の卵胞径が 18 mm 以上となったときに 250 μ g の r-hCG の単回投与によって卵子成熟を誘導した。採卵は hCG の投与 35~36 時間後に行った。胚移植は採卵から 2~3 日目にいった。採卵の翌日にプロゲステロン油性製剤を投与開始し、妊娠が達成された場合は妊娠 12 週目まで継続することによって黄体期を維持した。主要評価項目は、成熟卵子(中期 II)の平均個数とされた。

有効性として、アンタゴニスト群と比較して、アゴニスト群でより多い成熟卵子が得られた(4.0 \pm 1.7 vs 4.9 \pm 1.6, p<0.01)。一方、早発 LH サージの防止、着床率及び妊娠率については同等であった。

6) Tehraninejad E, Ghahghaei Nezamabadi A, Rashidi B, Sohrabi M, Bagheri M, Haghollahi F, Azimi Nekoo E, Jafarabadi M. GnRH antagonist versus agonist in normoresponders undergoing ICSI: a randomized clinical trial in Iran. Iran J Reprod Med 2011;9(3):171-6.

血清中 FSH 濃度が正常範囲内にあり、BMI < 30kg/m² で、正常な月経周期を有する 38 歳未満の女性 300 例を対象に、卵巣刺激時の GnRH アゴニストとアンタゴニストのアウトカムを比較し、補助生殖医療技術を施行中のイラン人女性における GnRH アンタゴニストのベネフィットを評価することを目的としたランダム化比較試験が実施された。

被験者を、GnRH アゴニスト(Buserelin acetate, 0.5 mg/day) 投与群(n=150)と GnRH アンタゴニスト(Cetrotide 0.25mg) 反復投与群(n=150)にランダム割付した。GnRH アンタゴニスト群では、Cetrotide 0.25 mg を主席卵胞径が 14 mm となった時に投与開始し、hCG 投与まで毎日継続した。患者の年齢及び既往に応じて r-hFSH 150~225 IU/day を投与して卵巣刺激を開始し、初めの 5 日間は用量を固定し、その後、卵胞の発育及び血清中 E₂ 濃度に応じて、r-hFSH あるいは必要に応じて hMG の投与用量を調節した。少なくとも 2 つの卵胞が >18~20 mm となったときに、hCG 10,000 IU を単回投与することにより卵子成熟を誘導した。採卵は hCG 投与の 36 時間後に行い、卵細胞質内精子注入法により受精させた。採卵から 72 時間後に 2 つ又は 3 つの胚を移植した。Cyclogest 400mg BID の経腔坐剤により黄体期を維持した。採卵の日からプロゲステロン投与を開始し、胚移植から 14 日後の臨床的妊娠の検査まで継続した。検査結果が陽性であった場合は、妊娠 3 か月目まで投与を継続した。臨床的妊娠は、心拍が視覚的に確認できる胎嚢の存在と定義した。主要評価項目は、生化学的及び臨床的妊娠率並びに妊娠継続率とされた。

有効性について、主要評価項目には両群で有意な差異がみられなかった(それぞれ p=0.42, 0.83, 0.71)。卵巣刺激の期間は、アンタゴニスト群の方がアゴニスト群よりも短かった(p=0.001)。

7) Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, Nicoletti A, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10:33.

標準的な卵巣の反応が期待される、37歳以上の初めて補助生殖医療技術の施行を受ける女性 64 例を対象に、卵巣刺激時の GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストの投与による、卵子の異型性への影響を調査することを目的としたランダム化比較試験が実施された。

被験者を GnRH アゴニスト (leuprolide acetate 1mg) 投与群 (n=32) 又は GnRH アンタゴニスト (Cetrotide 0.25mg) 投与群 (n=32) にランダム割付した。r-hFSH 150 ~ 225 IU の連日投与及び遺伝子組換えヒト LH (r-hLH) 75 IU/day を月経周期 2 日目に投与開始した。Cetrotide 0.25mg は、主席卵胞径が 14 mm となった日に投与開始し、hCG の投与まで継続した。卵巣刺激開始後 7 日間は、r-hFSH 150~225 IU の連日投与及び 75 IU/day の r-hLH 投与し、その後 r-hFSH 及び r-hLH の用量を調節した。少なくとも 2 つの卵胞が 17 mm 以上になったときに 250 μ g の r-hCG を投与し、卵子成熟を誘導した。採卵は hCG 投与から 34~36 時間後に行った。卵細胞質内精子注入法による受精の前に卵子の形態を評価した。主要評価項目は、異型卵子の頻度とされた。

有効性について、卵子の異型性への影響は、アゴニスト投与群とアンタゴニスト投与群の間に差異はみられなかった。

8) Rabati BK, Zeidi SN. Investigation of pregnancy outcome and ovarian hyper stimulation syndrome prevention in agonist and antagonist gonadotropin-releasing hormone protocol. *J Res Med Sci* 2012;17(11):1063-6.

初めて補助生殖医療技術を施行された標準的なゴナドトロピン特性を有する 35 歳以下の女性 136 例を対象に、卵巣刺激法におけるアウトカムを GnRH アゴニストと GnRH アンタゴニストで比較するランダム化比較試験が実施された。

被験者を GnRH アゴニスト (buserelin 500 μ g) 群 (n=67) 又はアンタゴニスト (Cetrotide 0.25mg/day) 反復投与群 (n=69) にランダム割付した。Cetrotide 0.25mg は、主席卵胞径が 14 mm となった日に投与開始し、hCG 投与まで毎日継続した。月経サイクル 2 日目に r-hFSH 75 IU/day を投与して卵巣刺激を開始した。少なくとも 3 つの卵胞が平均径 18 mm となったときに 10,000 IU の hCG を単回投与し、卵子成熟を誘導した。採卵は hCG 投与から 36 時間後に行った。Cyclogest 坐剤 800mg の連日投与により黄体期を保持し、経膈超音波法により胎児心拍 (臨床的妊娠) が確認できるまで投与を継続した。採卵から 16 日後に血清中 hCG を測定した。卵巣刺激及び妊娠のアウトカム、OHSS の頻度を評価した。

試験の結果、両群間で妊娠のアウトカム及び OHSS の発生頻度について統計的に有意な差異は無かった。卵胞の発育を得るために要した r-hFSH (75 IU アンプル) の投与本数は、GnRH アンタゴニスト群でアゴニスト群と比較して有意に少なかった

(17.04 ± 6.04 vs 20.14 ± 9.51 , $p=0.02$)。

9) Ferrari B, Pezzuto A, Barusi L, Coppola F. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are increased during GnRH antagonist/FSH ovarian stimulation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(1):70-6.

体外受精法の適用となった20歳～39歳までの正常に排卵のある被験者60例を対象にGnRHアンタゴニスト投与による卵胞液VEGFに対する影響を調べることを目的としたランダム化比較試験が実施された。

被験者をGnRHアゴニスト(leuprorelin acetate)投与群($n=30$)又はアンタゴニスト(Cetrotide 0.25mg)投与群($n=30$)にランダム割付した。GnRHアンタゴニスト投与群では、Cetrotide 0.25mgを主席卵胞径が14mmとなった時に投与開始し、hCG投与まで毎日継続した。r-hFSH 225 IU/dayを4日間投与することによって卵巣刺激を開始し、その後卵巣の反応によって用量を調節し、hCG投与まで継続した。最終的な卵子成熟は10,000 IUのhCGの単回投与によって誘導した。採卵はhCG投与から36時間後に行った。胚移植の1日前に、90 mgの微粒子化プロゲステロン(Crinone 8%)を一日2回経腔投与し黄体期を維持した。主要評価項目は卵胞液のVEGF濃度とした。

有効性について、卵胞液VEGF濃度は、GnRHアンタゴニスト投与群において上昇した。GnRHアンタゴニスト投与中の女性における卵胞液VEGFの増加は、LH及びE₂の抑制により説明できる。

2. GnRHアンタゴニスト固定法との比較に係る文献

10) Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17(11):2842-5.

18歳から39歳までの、正常な卵巣の反応が予測される、補助生殖医療技術が施行された女性60例を対象に、GnRHアンタゴニスト(Cetrotide)の投与開始を卵胞径によって個別化するアプローチにより、Cetrotideの総投与本数を減らせるか、並びに／又はモニタリングのための訪問の回数を増すか否かを評価することを目的とし、ランダム化オープン試験が実施された。

月経サイクル2日目にr-hFSH(Gonal-f) 150 IUを投与することにより卵巣刺激を開始した。r-hFSHの用量調節は、卵巣の反応に応じて6日目から許容された。被験者を以下の3群にランダム割付した。

Group1: Cetrotide 0.25mg/日を卵巣刺激6日目に投与開始する群($n=20$)

Group2: Cetrotide 0.25mg/日を主席卵胞径が14mmとなった時に投与開始する群($n=19$)

Group3: Cetrotide 3mgを主席卵胞径が14mmとなったときに単回投与する群($n=18$)

10,000 IU の hCG 投与によって卵子成熟を行い、r-hFSH 及び Cetrotide は、hCG 投与の日を含めてその日まで継続した。

主要なアウトカムとして、Cetrotide の投与本数、アンタゴニスト投与中のモニタリングのための訪問回数を評価した。Cetrotide 3mg を投与し、hCG を 96 時間以内に投与できない場合、Cetrotide 0.25mg を連日追加投与した。

Cetrotide 0.25mg の投与本数は、Group 2(フレキシブル法)において、Group 1(固定法)と比較して有意に少なかった(4.59 ± 1.65 vs 6.81 ± 1.61 , $p < 0.01$)。モニタリングのための訪問回数は、group 1(2.83 ± 0.77)、group 2(2.43 ± 0.61)、及び group 3(3.09 ± 0.63)で同様であった。h-FSH の総投与量は、group 2(1838 ± 576 IU)で group 1(2232 ± 624 IU, $p < 0.01$)及び group 3(2350 ± 618 IU, $p < 0.01$)と比較して有意に少なかった。採卵数は、group 1(6.15 ± 4.18)で group 2(10.97 ± 7.07 , $p < 0.05$) 及び group 3(11.23 ± 9.51 , $p < 0.05$)と比較して有意に少なかった。

11) Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004;81(3):562-6.

正常な月経周期並びに正常なベースライン血清 FSH 濃度 (≤ 10 IU/L)、LH 濃度 (≤ 10 IU/L) 及び E_2 濃度 (≤ 60 PG/mL) であり、BMI 30 kg/m^2 未満の、子宮又は卵巣の異常がなく補助生殖医療技術の適用可能な 35 歳以下の女性 109 例を対象とし、GnRH アンタゴニスト反復投与における固定法とフレキシブル法の有効性を評価することを目的としたランダム化比較試験が実施された。

被験者を Cetrotide 0.25mg を卵巣刺激 6 日目に投与開始する群 ($n=59$) 又は主席卵胞径が 14 mm となった時に投与開始する群 ($n=50$) のいずれかにランダム割付した。すべての被験者に対して、300 IU の r-hFSH (Gonal-f または PUREGON) を月経周期 2 日目に投与開始した。2 日後の被験者の卵巣の反応に合わせて r-hFSH の用量を調節した。GnRH アンタゴニスト (Cetrotide) を各群投与開始し、卵胞径 18 mm となったときに hCG を投与し、採卵はその 36 時間後とした。その後、標準的な体外受精法又は卵細胞質内精子注入法の手技を実施した。最大で 3 つの胚を移植し、400 mg/day の経膈微小粒子化プロゲステロン製剤 (Progeffik) により黄体期を維持した。妊娠検査は胚移植後 11~12 日目に行い、採卵から 4~5 週目に超音波スキャンにより妊娠を確認した。主要なアウトカムとして、着床率及び妊娠率、卵巣刺激中の血清中 E_2 及び LH 濃度、卵巣刺激日数及び GnRH アンタゴニストの投与日数を評価した。また、安全性の評価項目として、卵巣過剰刺激のリスク及び早発 LH サージによる治療中止数を評価した。

有効性に関するアウトカムは、Cetrotide の開始タイミングに関わらず概ね同様であった。フレキシブル法を受けた被験者が必要とした Cetrotide の平均投与日数は、固定法の被験者よりも 1 日分少なかった。一方、卵子の数及び妊娠については、両群で同様であった。安全性について、4 例の被験者 (各群 2 名) が hCG 投与前に卵巣過

剰刺激のリスクによって投与中止した。

12) Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2011;95(2):558-562.

調節卵巣刺激及び体外受精法の適用となった 39 歳未満の女性 146 例を対象に、GnRH アンタゴニストの固定法と比較して、flexible 法によって LH 上昇の発生が抑制されるかを評価するランダム化比較試験が実施された。

卵巣刺激 6 日目(固定法群)または LH 濃度が >10 IU/L and/or 平均卵胞径が >12 mm となる and/or 血清中 E₂ レベルが >150 pg/mL になった時点で Cetrotide 0.25 mg の連日投与を開始する群 (flexible 法群) にランダム割付した。月経周期 2 日目に r-hFSH (Gonal-f) により卵巣刺激を開始した。ホルモンレベル及び卵胞の発育状況に応じて、卵巣刺激 5 日目以降の r-hFSH の用量調節が許容された。Cetrotide 0.25mg の投与開始後、最終的な卵子成熟を得るため、少なくとも 3 つの卵胞が最小で 17 mm となった際に直ちに 10,000 IU の hCG (Pregnyl) を投与した。採卵は hCG 投与の 36 時間後に実施した。黄体期には微量粒子化プロゲステロン 600 mg 製剤 (Utrogestan) を採卵の翌日に開始し、妊娠がない場合は 14 日間、あるいは妊娠が得られた場合は妊娠 7 週目まで継続した。卵子の受精及び培養を行い、胚発育の 3 又は 5 日目に 2 つ又は 3 つの胚を被験者の子宮内に移植した。

主要評価項目は早発の LH 上昇 (>10 IU/L) の発生数とした。副次評価項目は、P₄ 上昇 (>1.6 ng/mL) を伴う早発の LH 上昇と定義される早発 LH サージの発生数、r-hFSH による卵巣刺激期間、r-hFSH の総投与量 (IU)、アンタゴニストの投与期間並びに妊娠の継続とした。妊娠の継続は、妊娠 12 週目における超音波スキャンによる胎児心拍の確認と定義された。

有効性について、すべての被験者において LH サージは観察されず、LH 濃度上昇は flexible 法群で固定法群と比較して低かった (11.0% vs 15.1%, 差異 -4%, 95% 信頼区間: -15.4%, +7.1%) が、統計的に有意な差異ではなかった。アンタゴニストの投与期間は、flexible 法群において固定法群と比較して有意に長かった (7.8 ± 2.6 日間 vs 5.7 ± 1.9 日間, p=0.001) が、FSH による刺激期間及び r-hFSH の平均開始用量については同様であった。加えて、治療サイクル開始例あたりの妊娠の継続率について、flexible 法群 (23.3%) と固定法群 (24.7%) の間に統計的に有意な差異はなかった (平均値の差 -1.4%, 95% 信頼区間: -15.1%, +12.4%)。

13) Depalo R, Trerotoli P, Chincoli A, Vacca MP, Lamanna G, Cicinelli E. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018 Mar;16(3):175.

39 歳未満の卵巣予備能検査結果が正常で、初めて体外受精法を適用される正常な月経周期の女性 213 例を対象とし、卵子成熟過程における内因性の LH 濃度並び

に体外受精法のアウトカムに対する固定法と flexible 法の効果を調べるランダム化比較試験が実施された。

被験者を、主席卵胞径が 14mm 以上又は血清中 LH 濃度が 1 主席卵胞あたり ≥ 200 pg/mL 又は LH ≥ 10 IU/L になった時点 (flexible 群, n=109), あるいは卵巣刺激 6 日目 (固定法群, n=114) に Cetrotide 0.25mg の連日投与を行う群にランダム割付した。月経周期 2 日目又は 3 日目に、開始用量 150 IU/day の r-hFSH (Gonal-f) を投与することによって卵巣刺激を開始した。卵巣反応に応じた r-hFSH の用量調節は許容された。flexible 群では、LH >10 IU/L、平均卵胞径 ≥ 14 mm、血清中 LH 濃度 ≥ 200 pg/mL のうち少なくとも一つの基準を満たしたときに Cetrotide 0.25mg を投与開始した。少なくとも 3 つの卵胞径が最低 ≥ 18 mm となったら速やかに 250 μ g の hCG を投与した。hCG 投与の 36 時間後に採卵した。黄体期には微小粒子化プロゲステロン製剤 400mg を連日補充した。主要評価項目は、胚移植後 12 週目の超音波スキャンによる胎児心拍の確認として定義される妊娠継続率とされた。

有効性について、LH プロファイルは両群で同様であった。投与方法に関わらず、卵巣刺激周期における LH 低値の傾向と高い妊娠率の間に有意な関連が認められた ($p=0.02$)。E₂ 濃度は、治療群内で測定時点ごとに統計的に有意に異なっていた ($p<0.001$) が、群間比較 ($p=0.43$) あるいは妊娠のアウトカムによる比較 ($p=0.2595$) では差がなかった。早発の黄体化が固定法群の 6 例 (5.9%)、flexible 群の 9 例 (8.9%) で観察され、P₄ のプロファイルは両群間で同様であった。早発 LH サージによる治療中止の被験者はなかった。採卵数、受精又は胚の取得には差異が認められなかった。妊娠率は両群間で同様であった [固定法群で 35.8% (34/95)、flexible 群で 29.2% (26/89), $p=0.342$]。

安全性について、副作用は両群ともにみられなかった。

3. flexible 法における異なる投与開始タイミングの比較に係る文献

14) Dayal MB, Frankfurter D, O'Hern C, Peak D, Dubey A, Gindoff PR. The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2009;92(6):2047-9.

初めて体外受精法の適用となった卵巣予備能検査の結果が正常の 39 歳未満の女性 29 例を対象とし、GnRH アンタゴニストを主席卵胞径に基づいて投与開始することが着床及び妊娠率に影響するか否かを確認することを目的に、ランダム化オープン試験が実施された。

被験者を、Cetrotide 0.25mg の連日投与を、主席卵胞径が 10 mm となった時点で投与開始する群 (early 群, n=15) 又は主席卵胞径が 14 mm となった時点で投与開始する群 (late 群, n=14) にランダム割付した。

r-hFSH (Gonal-f) の連日投与によって卵巣刺激を開始した。超音波スキャンによるモニタリング及び血清 E₂ 濃度によって判断される卵巣の反応に応じた r-hFSH の用量調節は許容された。Cetrotide 0.25mg を主席卵胞径 (10 mm 又は 14 mm) により開始

し、日に 0.25mg 投与した。3~4 つの卵胞が平均径 18 mm 以上となった時に hCG を投与した。採卵は hCG 投与から 36 時間後に行った。黄体期の維持のため、採卵の翌朝から日に 3 回、プロゲステロン製剤の経膣投与を行った。卵子を受精させ、得られた胚を発生の日目まで発育させ、形態的な基準及び卵割の割合に基づいて移植胚を選別した。主要評価項目は、胚着床率及び臨床的妊娠率とされた。

有効性について、全例が調節卵巣刺激を完了し胚移植された。主要評価項目の着床率は、early 群で 28.9%であり、late 群で 21.9%だった(p=0.69)。被験者の平均年齢、ピーク E₂ 濃度、卵巣刺激の日数、GnRH アンタゴニスト投与開始日における平均 E₂ 濃度、治療サイクル中の平均 LH 及び平均 P₄ 濃度、卵母細胞数並びに移植胚の数は両群で異ならなかった。GnRH アンタゴニストを主席卵胞径 10 mm となった時に開始した被験者は、14 mm となった時に開始した被験者よりも治療の継続期間が長かった(6.6±1.4 日 vs 5.6±0.9 日, P=0.03)。臨床的妊娠率及び出生率は両群で同様であった。重篤な OHSS は両群とも観察されなかった。

<日本における臨床試験等*>
なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

- 1) I-Inany HG, et al.: Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 4: CD001750. PMID: 27126581 (I)
- 2) Lensen SF, et al.: Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD012693. PMID: 29388198 (I)
- 3) Datta AK, et al.: Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021; 27: 229-253. PMID: 33146690 (II)
- 4) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 5) Siristatidis CS, et al.: Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD006919. PMID: 26558801 (I)
- 6) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD008046. PMID: 25358904 (I)

(3)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) 生殖医療の必修知識 2020年 p. 320-325, p.356

生殖補助医療(ART)においては通常卵巣刺激が行われる。さらに ART における早発 lutenizing hormone (LH) サージの防止目的で gonadotropin releasing hormone (GnRH) アゴニスト/ アンタゴニストが頻用される。このため自然排卵周期とは異なるゴナドトロピン環境が生じ、結果として採卵後の内分泌環境は生理的状态からは乖離したものとなる

GnRH アンタゴニストを用いた protocol は fixed protocol と flexible protocol が挙げられ、flexible protocol のほうがゴナドトロピンの投与量を減らすことができるが、両 protocol の妊娠率には差がないと報告されている。

GnRH アンタゴニスト法とロング protocol を比較したメタアナリシスでは、GnRH アンタゴニスト法では卵巣の定反応によるキャンセル率が増加するが、あらゆる重症度の卵巣過剰刺激症候群(OHSS)の発症頻度が低下することが示されている。

(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜日本におけるガイドライン等＞

1. 生殖医療ガイドライン(作成中)

- 1) High-responder にゴナドトロピンを用いた調節卵巣刺激(Controlled ovarian hyperstimulation: COH) を行う場合は、OHSS のリスクを減らすためにゴナドトロピン用量を減らすなどの注意が必要である。(A)
- 2) アンタゴニスト周期ではアゴニスト周期と比較して同程度の妊娠率で OHSS リスクを軽減することができる。特に多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)では OHSS の予防のためアゴニスト周期ではなくアンタゴニストによる排卵誘発が推奨される。(A)
- 3) アンタゴニスト周期では high-responder に対する最終的卵胞成熟(maturation trigger)として hCG の代わりに GnRH アゴニストを用いることで、早期発症の OHSS を予防できる。(A)

GnRH アンタゴニストを用いた卵巣刺激法(アンタゴニスト法)は 2000 年代 COH に導入され、当初はアゴニスト周期(ロング法)と比較して妊娠率が低下するとされていたが、近年のシステマティック・レビューでは臨床妊娠率(RCT 54 件)および生産率は同等(RCT 12 件)で OHSS の発症リスクは低下するとされている。ただしアンタゴニスト法では卵巣の反応不良により採卵中止となるリスクは上昇する可能性がある(RCT 25 件)(安全性の向上と同等の有効性に関して中等度の Evidence)¹⁾。この背景には、アンタゴニスト法の定着によりその使用法に慣れてきたことがあると考察されている。特に PCOS 患者に対して調節卵巣刺激を行う場合は OHSS 発症の危険性が高いため(RCT 9 件)、ESHRE guideline ではアンタゴニスト法の選択が

強く推奨されている^{2),3)}.PCOS に対するアンタゴニスト法での生産率はロング法と同等である (RCT 3 件)^{2),3)}.

- 1) High responder の定義としては文献によってばらつきがあるが,採卵個数 16 個以上とするもの¹⁾, 18 個以上とするもの²⁾がある.High responder を予想する手段としては卵巣予備能試験 (Ovarian reserve test: ORT) として, FSH 基礎値, 前胞状卵胞数 (Antral follicle count: AFC) および抗ミュラー管ホルモン (AMH) が有用である⁴⁾.ORT から FSH の 1 回投与量を個別化し, high-responder に対して通常量 (150 単位以上 300 単位以下) から低用量 (100~150 単位) に減量することで, 妊娠率は低下せずに OHSS の発症率が減ったとの報告もある⁵⁾.

わが国の臨床では卵巣の反応性にかかわらずクロミフェンクエン酸塩あるいはレトロゾールなどを用いた mild-stimulation を用いる場合も多くみられるが,アンタゴニスト周期に比較してどちらが有効であるかの結論は出ていない²⁾.ESHRE のガイドラインではレトロゾールにゴナドトロピンを追加するプロトコールは,off-label ということもあり患者の卵巣予備能の高さにかかわらずその実施を推奨していない.クロミフェンクエン酸塩 (Clomiphene Citrate: CC) あるいはレトロゾール (Letrozole: LTZ) 内服にゴナドトロピン (Gn) を追加する方法に関する 22 件の RCT のシステマティック・レビューでは,poor responder に対してはゴナドトロピンによる高刺激群と同程度の生産率が示されている⁶⁾⁷⁾.また, normal-responder および high-responder に対してクロミフェンクエン酸塩 ±ゴナドトロピン群では獲得卵子数が有意に減少するが,生産率は同程度であり,OHSS のリスクが優位に低下する⁷⁾.この報告を根拠として,ESHRE ガイドラインでは CC 単独あるいは CC+Gn による卵巣刺激は low responder 群に対して実施が推奨されるとしている.ただし,normal responder 群のみ,あるいは PCOS を含む high responder 群のみを対象とした CC による卵巣刺激の RCT の報告はなく,その実施を推奨するエビデンスは存在しない²⁾.(CQ12 参照)

- 2) アンタゴニスト周期とアゴニスト周期の比較では,OHSS の危険性の少ない Normal-responder では後者が推奨されるという報告もある¹⁾.以前はアゴニスト法,中でもロング法が COH のゴールドスタンダードであり, Normal responder では妊娠率の低下を認めていたが,最近のシステマティック・レビューではアンタゴニスト法の妊娠率成績向上によりアゴニスト法との生産率の差異がほとんどなく (RCT 10 件), 採卵数は減少するものの (RCT 31 件)ゴナドトロピンの OHSS の発症率は低下する (RCT 22 件)^{2),3)}.アゴニスト周期のプロトコールでは ロング法とショート法の比較で Long 法が高い臨床妊娠率を示しているが (RCT 20 件), 生産率には差がない (RCT 12 件)⁸⁾.High-responder に対してどちらが有効かを示すエビデンスはない.
- 3) 最終的な卵胞成熟には 尿由来 hCG (u-hCG) 5000~10000 単位筋注, 遺伝子組み換え hCG (r-hCG) 250 µg 皮下注, GnRH アゴニスト点鼻 (GnRH-a; 酢酸ブセレリン 300~600 µg あるいは酢酸ナファレリン 200~400 µg) が用いられている.全胚凍結であれ

ば、GnRH-a は u-hCG および r-hCG と比較して妊娠率と採卵数は同等である一方で、OHSS を発症するリスクは小さい⁹⁾。ただし持続的な黄体形成作用に乏しいため黄体機能不全に陥る可能性が hCG よりも高く、新鮮胚移植の周期には適切な黄体支持療法 (Luteal phase support) が必要となる。High-responder に GnRH-a をトリガーに使用した場合、新鮮胚移植と全胚凍結で妊娠率および OHSS 発症率に差がないことが示されている (RCT 1 件)¹⁰⁾。

使用方法

アゴニスト法による卵巣刺激

- 1) ロング法: 前周期の黄体中期 (28 日周期であれば 21 日目)あるいは前周期の月経 2 日目から GnRH アゴニスト(GnRH-a)の投与(酢酸ブセレリン 600-1200 μg /日あるいは酢酸ナファレリン 400-800 μg /日を点鼻)を開始する。一般的には GnRH-a を 2 週間以上継続した時点、あるいは採卵周期の月経開始後に血中エストラジオールが 30pg/ml 以下となったことで GnRH-a によるダウンレギュレーションを確認し、ゴナドトロピン(FSH/hMG 150~450 単位)の投与を開始する。最終的な卵胞成熟のトリガーは hCG で行い、hCG 投与日までアゴニストの投与を継続する。
- 2) ショート法: 採卵周期の月経 1~2 日目より GnRH アゴニストの投与(酢酸ブセレリン 600-1200 μg /日あるいは酢酸ナファレリン 400-800 μg /日を点鼻)を開始し、同時にゴナドトロピン(FSH/hMG 150~450 単位)の投与を開始する。トリガーは hCG で行い、GnRH-a は hCG 当日まで継続する^{2,8)}。

アンタゴニスト法 による卵巣刺激

- 3) フレキシブル法: ゴナドトロピンによる卵巣刺激開始後に首席卵胞の平均径が 14mm となった日からアンタゴニスト(セトロレリクス 0.25mg またはガニレリクス 0.25mg)皮下注を反復投与する。
- 4) 固定法: ゴナドトロピン投与 6 日目からアンタゴニスト(セトロレリクス 0.25mg またはガニレリクス 0.25mg)皮下注を反復投与する。
- 5) 単回投与法: 卵巣刺激の後半でアンタゴニスト(セトロレリクス 3mg)皮下注(現在発売中止)を単回投与する方法がある。卵巣刺激 6 または 7 日目に 3mg を腹部皮下に単回投与する。卵胞発育が不十分などの理由で 3mg 単回投与から 5 日以内にトリガーを行わない場合は、単回投与の 5 日後からアンタゴニスト(セトロレリクス 0.25mg)を採卵前日あるいは当日まで連日投与する。トリガーは hCG または GnRH アゴニストで行う。
- 6) トリガーは GnRH アゴニスト(GnRH-a) あるいは hCG (u-hCG または r-hCG) のいずれも使用可能である。GnRH-a と hCG を併用する dual trigger 法の報告もあるが、その実施を推奨するエビデンスは存在していない²⁾。

最終的な卵胞成熟のトリガー

最終的な卵胞成熟のトリガーは、ロング法またはショート法のように GnRH-a による下垂体のダウンレギュレーションを併用するアゴニスト周期では hCG を用いる。CC/LTZ+Gn あるいはアンタゴニスト周期では GnRH-a と hCG のいずれも使用可能である⁹⁾。

文献

1. Al-Inany HG, et al.: Gonadotrophin - releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 4: CD001750. PMID: 27126581 (I)
2. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020; hoaa009. PMID:32395637 (I)
3. Lambalk CB, et al.: GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systemic review and meta-analysis accounting for patient type. Hum Reprod Update 2017; 23; 560-79. PMID: 28903472 (I)
4. Lensen SF, et al.: Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). Cochrane Database Syst Rev. 2018; 2: CD012693. PMID: 29388198 (I)
5. Datta AK, et al.: Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021; 27: 229-253. PMID: 33146690 (II)
6. Kamath MS, et al.: Oral medicatons including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)
7. Bechtejew TN, et al.: Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 50: 315-23. PMID: 28236310 (I)
8. Siristatidis CS, et al.: Gonadotrophin - releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD006919. PMID: 26558801 (I)
9. Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD008046. PMID: 25358904 (I)
10. Aflatoonian A, et al.: Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: a randomized, multi-center study. Int J Reprod Biomed. 2018; 16: 9-18. PMID: 29675483 (II)

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

なし

IV-127

(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・国内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・国内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)セトロレリクスは、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止に用いられてきたが、ゴナドトロピン投与6日目からの固定法のみでの用法が適応を有していた。海外・国内のエビデンスやガイドライン記載の状況から、卵胞径14mmからのフレキシブル法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) Brelik P, Kurzawa R, Baczkowski T, Sienkiewicz R, Glabowski W. Assessment of the predictive value of LH levels in IVF cycles stimulated with GnRH antagonists and agonists. June 2004(Suppl): i62.
- 2) Loutradis D, Stefanidis K, Drakakis P, Milingos S, Antsaklis A, Michalas S. A modified gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol failed to increase clinical pregnancy rates in comparison with the long GnRH protocol. Fertil Steril 2004;82(5):1446-8.
- 3) Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment – a comparative study. Reprod Biomed Online 2006;12(1):27-32.
- 4) Xavier P, Gamboa C, Calejo L, Silva J, Stevenson D, Nunes A, Martinez-de-Oliveira J. A randomised study of GnRH antagonist (cetrotorelix) versus agonist (busereline) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;120(2):185-9.
- 5) Depalo R, Lorusso F, Palmisano M, Bassi E, Totaro I, Vacca M, Trerotoli P, Masciandaro P, Selvaggi L. Follicular growth and oocyte maturation in GnRH agonist and antagonist protocols for in vitro fertilisation and embryo transfer. Gynecol Endocrinol 2009;25(5):328-34.
- 6) Tehraninejad E, Ghahghaei Nezamabadi A, Rashidi B, Sohrabi M, Bagheri M, Haghollahi F, Azimi Nekoo E, Jafarabadi M. GnRH antagonist versus agonist in normoresponders undergoing ICSI: a randomized clinical trial in Iran. Iran J Reprod Med 2011;9(3):171-6.
- 7) Cota AM, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LF, Nicoletti A, Cavagna M, Baruffi RL, Franco JG Jr. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. Reprod Biol Endocrinol 2012; 10:33.

IV-127

- 8) Rabati BK, Zeidi SN. Investigation of pregnancy outcome and ovarian hyper stimulation syndrome prevention in agonist and antagonist gonadotropin-releasing hormone protocol. *J Res Med Sci* 2012;17(11):1063-6.
- 9) Ferrari B, Pezzuto A, Barusi L, Coppola F. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are increased during GnRH antagonist/FSH ovarian stimulation cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124(1):70-6.
- 10) Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schröder AK, Löning M, Weiss JM, Diedrich K. Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2002;17(11):2842-5.
- 11) Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 2004;81(3):562-6.
- 12) Kolibianakis EM, Venetis CA, Kalogeropoulou L, Papanikolaou E, Tarlatzis BC. Fixed versus flexible gonadotropin-releasing hormone antagonist administration in in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2011;95(2):558–562.
- 13) Depalo R, Trerotoli P, Chincoli A, Vacca MP, Lamanna G, Cicinelli E. Endogenous luteinizing hormone concentration and IVF outcome during ovarian stimulation in fixed versus flexible GnRH antagonist protocols: An RCT. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018 Mar;16(3):175.
- 14) Dayal MB, Frankfurter D, O'Hern C, Peak D, Dubey A, Gindoff PR. The use of lead follicle diameter to initiate gonadotropin-releasing hormone antagonist does not affect in vitro fertilization clinical pregnancy, implantation, or live birth rates: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2009;92(6):2047-9
- 15) Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI. October 2019.