（別添様式）

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1．要望内容に関連する事項

<table>
<tr><td>会社名</td><td colspan="2">サノフィ株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="4">要望された医薬品</td><td>要望番号</td><td>Ⅳ-129</td></tr>
<tr><td>成　分　名
（一般名）</td><td>ブセレリン酢酸塩</td></tr>
<tr><td>販　　売　　名</td><td>スプレキュア点鼻液 0.15%</td></tr>
<tr><td>未承認薬・適応外薬の分類
（必ずいずれかをチェックする。）</td><td>☐ 未承認薬

〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕
☐ あり　　　　☐ なし

☑ 適応外薬</td></tr>
<tr><td rowspan="2">要望内容</td><td>効能・効果
（要望された効能・効果について記載する。）</td><td>調節卵巣刺激下における早発排卵の防止</td></tr>
<tr><td>用法・用量
（要望された用法・用量について記載する。）</td><td>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　日目からブセレリン酢酸塩 600-1200μg/日を開始する。一般的には 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 30 pg/ml 以下となったことで効果を確認し、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。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td></td><td>２．ショート法
採卵周期の月経 1～2 日目よりブセレリン酢酸塩 600-1200μg/ 日を開始し、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 アゴニストは hCG 当日まで継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">備　　考</td><td>（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>□小児に関する要望
（該当する場合はチェックする。）</td></tr>
<tr><td colspan="2">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。）</td><td>約　　　　　　人
＜推定方法＞</td></tr>
<tr><td>現在の国内の開発状況</td><td colspan="2">□現在開発中
［ □治験実施中　　□承認審査中 ］

■現在開発していない
［ □承認済み　　□国内開発中止　　■国内開発なし ］

（特記事項等）</td></tr>
<tr><td>企業としての開発の意思</td><td colspan="2">□あり　　■なし

（開発が困難とする場合、その特段の理由）
4 項に記載したとおり、本治療は医学的公知に位置づけられ、追加臨床試験の必要性は低いと考えた。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>「医療上の必要性に係る基準」への該当性
（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。）</td><td>１．適応疾病の重篤性
□ア　生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
□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
■ウ　その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
□エ　上記の基準に該当しない
（上記に分類した根拠）
本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症夫婦の精神的・身体的負担や社会的影響は大きく、日常生活に著しい影響を及ぼす。

２．医療上の有用性
□ア　既存の療法が国内にない
□イ　欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
■ウ　欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
□エ　上記の基準に該当しない
（上記に分類した根拠）
欧米および国内の臨床試験の結果及びガイドラインにおいて、ブセレリン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り、欧米等で標準的療法に位置付けられており、国内外において実臨床下で使用されている。以上のことから、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。</td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
</table>

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

2．要望内容に係る欧米での承認等の状況

<table>
<tr><td rowspan="6">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。）</td><td colspan="3">□米国　■英国　□独国　□仏国　□加国　□豪州

〔欧米等６か国での承認内容〕</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">米国</td><td>販売名（企業名）</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>備考</td><td></td></tr>
</table>

	英国	販売名（企業名）	Suprecur 150 micrograms Nasal Spray Solution（Neon Healthcare Limited）
		効能・効果	ゴナドトロピンを用いた排卵誘発レジメンに備えた脳下垂体脱感作
		用法・用量	排卵誘発前の脳下垂体脱感作 : この適応に対する 1 日の総経鼻内投与量は 600 マイクログラムのブセレリンであり、150 マイクログラム（片側の鼻孔に 1 回噴霧）を 4 回に分けて起床時に投与する。治療は卵胞期初期（1 日目）に開始するか、早期妊娠の存在が除外されていれば黄体中期(21 日目）に開始すべきである。脱感作が達成、例えば、血清エストラジオール<50ng/l、血清プロゲステロン<1μg/l など、までは少なくとも投与を継続し、通常およそ 2～3 週間かかるであろう。一部の患者では、これらのレベルを達成するために 4×300 マイクログラムまでの投与量が必要となる場合がある。 ダウンレギュレーションが達成れたら、ブセレリン投与が維持されている間にゴナドトロピンによる刺激を開始する。卵胞発育の適切な段階で、ゴナドトロピンとブセレリンを中止し、hCG を投与して排卵を誘発する。 治療モニタリング、卵母細胞移植および受精技術は、個々の医療機関の通常の慣行に従って行われる。 hCG またはプロゲステロンによる黄体補助を適宜行うべきである。 正しく使用すれば、鼻粘膜を介して有効成分は確実に吸収される。 風邪をひいても吸収されるが、このような場合には、投与前に鼻をよくかんでおくこと。 鼻充血除去薬が同時に使用されている場合は、ブセレリンの投与から少なくとも 30 分後に投与すべきである。
		備考	
	独国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	

	備考	
仏国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
加国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名(企業名)	
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況 (<u>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</u>、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。)	■米国　■英国　□独国　□仏国　□加国　□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	AHRQ*: Comparative Effectiveness Review (No.217) 比較有効性レビュー Management of Infertility Evidence Summary (2019)[1)] 不妊症の管理におけるエビデンスの概要 *Agency for Healthcare Research and Quality Dept. Health & Human Service USA
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	KQ 1: What are the comparative safety and effectiveness of available treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome who are infertile and who wish to become pregnant? KQ 1：不妊で妊娠を希望する多発性嚢胞嚢胞性卵巣症候群の女性に対して、利用可能な治療戦略の安全性と有効性の比較はどのようなものですか?
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Comparison: ART IVF: GnRH agonist +/- IVF vs. GnRH antagonist+/- IVF 1. Outcome: Live birth (cycle) Study Design (Sample Size): 4 RCTs (408) Conclusion: No difference: No significant

				difference in included studies but varying interventions and comparators with low numbers of live birth Strength of Evidence (Rationale): Low (Imprecise findings with moderate study limitations) 比較: ART IVF: GnRH アゴニスト+/IVF vs. GnRH アンタゴニスト+/IVF 1. 評価転帰:生児出生（サイクル） 研究デザイン（症例数）: 4 件の RCT（408） 結論:差はない:対象とした研究では有意差はないが、様々な介入があり、出生数の少ない比較である エビデンスの強さ（根拠）:低（不正確、研究限界が中程度の知見） 2. Outcome: Pregnancy complications: Miscarriage Study Design (Sample Size): 3 RCTs (279) Conclusion: No difference: No differences in miscarriage rates for GnRH agonist vs.antagonist, or hCG medium, hCG-free medium with transfer, and hCG-free medium without transfer. Strength of Evidence (Rationale): Moderate (Imprecise findings with moderate study limitations) 2. 評価転帰：妊娠合併症:自然流産 研究デザイン（症例数）:3 件の RCT（279） 結論:差はない。GnRH アゴニスト対アンタゴニスト、または胚移植での hCG 培地、hCG 無添加培地、および胚移植を伴わない hCG 無添加培地の自然流産率に差はなかった。 エビデンスの強さ（根拠）:中等度（中等度の研究限界を伴う不正確な知見） いずれも使用薬剤に関する用量の記載なし
			ガイドラインの根拠論文	1. Choi MH, Lee SH, Kim HO, et al. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. Clin Exp Reprod Med. 2012 Dec;39(4):166-71.[5)]

			2. Kim CH, Moon JW, Kang HJ, et al. Effectiveness of GnRH antagonist multiple dose protocol applied during early and late follicular phase compared with GnRH agonist long protocol in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ ICSI. Clin Exp Reprod Med. 2012 Mar;39 (1):22-7.[6)] 3. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, et al. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. J Assist Reprod Genet. 2008 Aug;25(8):365-74.[7)] 4. Ge HS, Huang XF, Zhang W, et al. Exposure to human chorionic gonadotropin during in vitro maturation does not improve the maturation rate and developmental potential of immature oocytes from patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008 Jan;89(1):98-103.[8)] 5. Wang Y, Chen Q, Wang N, et al. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e2939.[9)]
		備考	
	英国	ガイドライン名	NICE GLs Fertility problems: assessment and treatment (2017)[2)] 評価と治療
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1.12 Procedures used during IVF treatment 1.12 体外受精時の処置
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1.12.2 Down regulation and other regimens to avoid premature luteinising hormone surges in IVF 1.12.2.1 Use regimens to avoid premature luteinising hormone surges in gonadotrophin-stimulated IVF treatment cycles. [new 2013] 1.12.2.2 Use either gonadotrophin-releasing

			hormone agonist down-regulation or gonadotrophin-releasing hormone antagonists as part of gonadotrophin-stimulated IVF treatment cycles. [new 2013] 1.12.2.3 Only offer gonadotrophin-releasing hormone agonists to women who have a low risk of ovarian hyperstimulation syndrome. [new 2013] 1.12.2.4 When using gonadotrophin-releasing hormone agonists as part of IVF treatment, use a long down-regulation protocol. [new 2013] 1.12.2 体外受精における早発性黄体形成ホルモンサージを避けるためのダウンレギュレーションおよびその他のレジメン 1.12.2.1 ゴナドトロピン刺激による IVF 治療サイクルにおいて、早発性黄体形成ホルモンサージを避けるためのレジメンを用いる。 1.12.2.2 ゴナドトロピン刺激 IVF 治療サイクルの一部として、GnRH アゴニストによるダウンレギュレーションまたは GnRH アンタゴニストのいずれかを用いる。 1.12.2.3 卵巣過剰刺激症候群のリスクが低い女性には、GnRH アゴニストのみを提供する。 1.12.2.4 IVF 治療の一部として GnRH アゴニストを使用する場合は、ロング法を用いる。 いずれも使用薬剤の用量の記載なし
		ガイドラインの根拠論文	引用文献の記載なし
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン	

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

		文	
		備考	

3．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

１)海外論文：利用文献データベース　PubMed

検索時期　2016 年 7 月～2021 年 4 月

検索式：”buserelin” and “intranasal” and “randomized” and "study"

検索条件の理由：2016 年 6 月以前において、上記検索式では該当する論文はなかったが、2016 年 6 月までに公表された論文を対象に GnRH アンタゴニストと GnRH アゴニストのロング法を比較したシステマティックレビュー・メタアナリシスが公表されている((２)Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況の２）を参照)。この報告には複数の鼻腔内投与したブセレリンの RCT が含まれ、これらの試験を＜海外における臨床試験等.＞に列記した。

また、システマティックレビュー・メタアナリシスの対象期間以降の論文を確認するため上記検索式で検索したが、該当する論文はなかった。

なお、このシステマティックレビュー・メタアナリシスでは国内論文が 1 報抽出されており、この論文を＜日本における臨床試験等＞に記載した。

検索結果：ロング法：　7 件（国内論文 1 件含む）

ショート法：4 件

２)国内論文：利用文献データベース　医中誌

検索時期　～2021 年 4 月

検索式：“ブセレリン”and “無作為化比較試験“

検索結果：15 件。ただし、要望の効能効果に関する報告は海外（イラン）から報告された 1 報のみで、該当する国内報告は 0 件であった。

＜海外における臨床試験等＞

１．ロング法

1) Kondaveeti-Gordon U et al. A randomized prospective study of early follicular or midluteal initiation of long protocol gonadotropin releasing hormone in an in vitro fertilization program. Fertility and Sterility 1996;66(4):582-6.

目的 : IVF 前の hMG 刺激前に GnRH アゴニスト(GnRH-a）ロング法によるダウンレギュレーション regimen を開始する最適月経周期時間を明らかにする。
デザイン：無作為化、前向き、単施設、第 1 サイクル試験。
実施施設:大学教育病院。
患者 : アイルランドのルール下で IVF‐ET を受けている 86 組の不妊カップル。
介入：GnRHa を月経周期の 1 日目または 21 日目から鼻腔内投与。
下垂体ダウンレギュレーションが確認された時点で、ヒト閉期性腺刺激ホルモンが開始された。
主なアウトカム指標:卵巣の反応、キャンセル、受精、妊娠率。
結果：1 日目と 21 日目の開始の間に有意差は認められなかった。
しかし、1 日目に開始することは患者がより容易に認識でき、予期しない妊娠がある場合に GnRHa を投与する可能性を回避する。
結論：ロング法ダウンレギュレーションでの卵胞期と黄体期両方での GnRHa 投与は同等に有効である。著者らの臨床状況では、患者と管理は 1 日目に開始することを支持する。

ブセレリンの用法・用量
ブセレリン 1200μg/日を 6 回に分けて鼻腔内投与し、下垂体ダウンレギュレーションが完了するまで継続する。ダウンレギュレーションは血清 E2 レベル（<27pg/ml）や卵巣の超音波検査（>直径 2cm）で卵胞活動を示さないことで確認し、E2 レベルが>27pg/ml もしくは膣の超音波スキャンで卵胞活動のエビデンスが認められる場合、ブセレリンはさらに 1 週間投与し、これらの検査を繰り返す。

2) Albano et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. Hum Reprod 15 526-531 2000

この前向き無作為化試験では、188 人の患者に黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）拮抗薬セトロレリクスを投与し、85 人の患者には体外受精（IVF）/卵細胞質内精子注入（ICSI）サイクルの卵巣刺激中の内因性黄体形成ホルモン（LH）サージを防止するために LHRH 作動薬ブセレリンを投与した。
最終的に、セトロレリクス群の 181 例（96.3%）、ブセレリン群の 77 例（90.6%）がヒト絨毛性腺刺激ホルモン（HCG）注射を達成した。投与したヒト閉経ゴナドトロピン（HMG）アンプルの平均数と HMG による刺激日数の平均は、ブセレリン群よりセトロレリクス群で有意に少なかった（P <0.01）。セトロレリクスを投与した 188 例中 3 例（1.6%）で LH およびプロゲステロン濃度の上昇が

認められた。
HCG 投与日には、セトロレリクス群よりもブセレリン群でより多くの小径（11〜14mm）の卵胞が観察され（P = 0.02）、平均血清エストラジオール濃度は、セトロレリクスを投与された患者よりもブセレリンを投与された患者で有意に高かった（P <0.01）。両群の受精率、卵割率、妊娠率においても同様の結果であった。結論として、LHRH アンタゴニストの使用は、ゴナドトロピン分泌を阻害するのに必要な短期アプリケーションのため、臨床的に有意な方法で治療時間の短縮を可能にするため、より有利であると考えられる。

ブセレリンの用法・用量
卵巣刺激周期の前の黄体中期にブセレリン（150μg、1 日 4 回鼻腔内投与）の投与を開始し、2 - 3 週間続ける。下垂体脱感作が達成されれば hCG で卵巣刺激を開始する。

3) Badrawi et al. Agonist versus antagonist in ICSI cycles: a randomized trial and cost effectiveness analysis. Middle East Fertility Society Journal 2005;10(1):49- 54.

目的：GnRH アンタゴニストは、患者に優しい薬剤の概念の下で、GnRH アゴニストロング法に代わる魅力的な代替として臨床現場に導入されている。
ヒト閉経ゴナドトロピン（hMG） / GnRH アンタゴニストフレキシブルプロトコルと GnRH アゴニストロング法/ hMG の費用対効果を評価したい。
デザイン：封印封筒をランダム化の方法として用いた単一施設ランダム化比較試験：材料および方法:ICSI を受けた 100 名の女性を、hMG/GnRH アゴニストロング法（I 群）または卵胞が 15mm に達した時の hMG/GnRH アンタゴニスト法（II 群）のいずれかに無作為に割り付けた。
結果：2 症例は、II 群で早発 LH サージを示した。I 群では 15 例（30%）が妊娠したのに対し、II 群では 12 例（24%）であり、その差は統計学的に有意ではなかった。1 サイクルあたりの薬剤費の平均値は、hMG/アンタゴニスト群では 608 ドル（3740 エジプトポンド）と推定されたが、GnRH アゴニストロング法群では 680 ドル（4180 E.P）となり、統計学的な差が認められた。しかし、妊娠あたりの総費用は、hMG/アンタゴニスト法で 6531 ドル（40166 EP）、GnRH-a/hMG ロング法で 5008 ドル（30800 EP）であり、統計的に有意であった。
結論:hMG/アンタゴニスト法の使用は､短く簡単な刺激実施方法を提供するが、費用効果的な戦略ではない。

ブセレリンの用法・用量
ブセレリン（原著では 600g とあるが、600μg/日の間違いと思われる、6 回に分けて鼻腔内投与）は卵巣刺激周期に先駆け黄体中期に投与を開始し、hCG 投

与日まで継続する。エストラジオールレベルはダウンレギュレーションを確認するため 14 日後に測定し、hMG（225IU）を投与する。

4) Borm et al. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. Hum Reprod 1490-1498 2000

組換え FSH （rFSH: Puregon）による卵巣刺激を受けている女性を対象に、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）拮抗薬 ganirelix （Orgalutran/Antagon）の多施設共同非盲検無作為化試験を実施した。
本試験は、ブセレリン（経鼻内）及び rFSH のロング法を対照治療として、非劣性試験としてデザインされた。
年齢、不妊症の種類および計画された受精手順[IVF または卵細胞質内精子注入法（ICSI）]について層別化した対話式音声応答システムを用いて、合計 730 例の被験者を 2:1 の投与比（ガニレリクス:ブセレリン）で無作為に割り付けた。GnRH アナログ投与期間の中央値は ganirelix 群 5 日、ブセレリン群 26 日であったが、rFSH 総投与量の中央値はそれぞれ 1500IU、1800IU であった。さらに、ガニレリクス群では、刺激の平均持続時間が 1 日短かった。ガニレリクス治療中の LH 上昇（LH≧10IU/l）の発生率は 2.8%であったのに対し、ブセレリン群の rFSH 刺激中の LH 上昇発生率は 1.3%であった。ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）でトリガーをした日の卵胞平均直径≧11mm の個数は 10.7 と 11.8 であり、血清エストラジオール濃度の中央値は、ガニレリクスとブセレリン群でそれぞれ 1190pg/ml と 1700pg/ml であった。採卵当たりの平均卵母細胞数はそれぞれ 9.1 個と 10.4 個であったが、良質胚の平均数はそれぞれ 3.3 個と 3.5 個であった。受精率は両群で等しく（62.1%)、同じ平均胚数（2.2）を置き替えた。平均着床率は 15.7%と 21.8%であり、試行あたりの継続妊娠率は、ガニレリクス群とブセレリン群でそれぞれ 20.3%と 25.7%であった。すべての安全性のデータを評価した結果、ガニレリクスレジメンは安全であり、忍容性も良好であることが示された。卵巣過剰刺激症候群の全発生率は、ガニレリクス群で 2.4%、ブセレリン群で 5.9%であった。
本研究の結果は、ガニレリクスの安全で短期で便利な治療レジメンをサポートし、IVF または ICSI のための卵巣刺激を受けた患者に対して良好な臨床アウトカムをもたらすことを示した。

ブセレリンの用法・用量
ブセレリンの前投与（0.6mg/日、4 回に分けて鼻腔内投与）は黄体中期（周期の 21－24 日目）に開始する。下垂体ダウンレギュレーションが確認（血清エストラジオール濃度<50 pg/ml もしくは<200 pmol/l）できれば 2 週間後に卵巣刺

激を行う。2 週間後にダウンレギュレーションが確認されない場合はブセレリンの 1 日用量を 1.2mg まで増量する。ダウンレギュレーションが確認できたブセレリンの用量（0.6mg/日もしくは 1.2mg/日）で hCG を開始するまで投与を継続する。もしブセレリン投与開始から 4 週間以内にダウンレギュレーションが確認できなければ投与を中止する。

5) Cheung et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2005 Mar;20(3):616-21

背景：これは、体外受精を受けた反応不良患者を対象に、固定多用量 GnRH アンタゴニスト法と GnRH アゴニストロング法を比較した前向き無作為化対照試験の最初の発表報告である。
方法：反応不良例 66 例を 2 群に無作為に割り付けた。試験群には刺激 6 日目からセトロレリクス 0.25mg を連日投与し、対照群には前サイクルの黄体中期から酢酸ブセレリン 600μg を連日投与した。両群には、刺激のために固定用量の組換え FSH （毎日 300IU）を与えた。
結果：サイクルキャンセル率、刺激期間、ゴナドトロピンの消費、および得られた成熟卵胞、卵母細胞および胚の平均数に有意差はなかった。着床率は同程度であったが、移植胚数はアンタゴニスト群の方が有意に多かった（2.32 6 0.58 対 1.50 6 0.83; P 5 0.01）。妊娠率もアンタゴニスト群の方が高かったが、その差は統計的有意ではなかった。
結論：アゴニストロング法で反応不良の患者には、固定多用量 GnRH アンタゴニスト法が実行可能である。しかし、本研究では卵巣反応性の全般的な改善を示すことはできなかった。より柔軟なアンタゴニストレジメンを開発することにより、臨床アウトカムが改善される可能性があり、このアプローチにはさらなる評価が必要である。

<u>ブセレリンの用法・用量</u>
前周期の黄体中期にブセレリン 600μg/日の鼻腔内投与開始し、経口避妊薬の前投与の最終週に同時投与する。適切な下垂体脱感作確認できた 2 週間後に rFSH 300IU/日皮下投与による卵巣刺激を行う。ブセレリンは hCG 投与日まで継続する。

6) Revelli 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(7) :809-15
背景：この大規模な前向き無作為化試験は、IVF を受けている卵巣反応性が不

良であると予想される患者の調節卵巣過剰刺激（COH）に対して、クエン酸クロミフェン、低用量性腺刺激ホルモンおよび GnRH アンタゴニスト（CC/Gn/GnRH-ant プロトコル）を用いた「低刺激」プロトコルと、GnRH アゴニストおよび高用量 Gn を用いた「ロング法」プロトコルを比較するためにデザインされた。
材料および方法：卵巣予備能が低く、COH に対する反応性が低いことを示唆する臨床的、内分泌的および超音波の特性を有する女性合計 695 人を募集し、CC/Gn/GnRH-ant「低刺激」法（低刺激群、n = 355）または高用量 Gn による「ロング法」（長期群、n = 340）を受けるようにランダムに割り付けた。
結果：「低刺激」法は卵胞期を有意に短くし、外因性の Gn の消費量を低くし、ピークエストラジオールレベルを低くした。「ロング法」では、卵巣反応の欠如により、有意にサイクルのキャンセルが低かった。さらに、有意に多くの卵母細胞、より多くの成熟卵母細胞、より多くの胚およびより厚い子宮内膜を得た。しかし、最終的な体外受精の転帰については、2 種類の刺激レジメンで 12 週時点で同程度の着床率、臨床的妊娠率、および進行中の妊娠率が得られた。
結論：結論として、「低刺激」CC/Gn/GnRH‐ant プロトコルは、同等の成功率が得られ、必要とする薬剤が有意に少く、明らかな経済的利点があるため、高い Gn 投与を伴うロング法の有効な代替である。

<u>ブセレリンの用法・用量</u>
ブセレリン 0.8mg/日を前周期の 21 日目から 14 日間鼻腔内投与し、ゴナドトロピン投与開始時に用量を 0.4mg/日に減量し、卵巣刺激の間継続する。

２．ショート法（論文中にロング法を含む場合は両方を記載）
1) Loumaye E et al. Hormonal changes induced by short-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. Fertility and Sterility 1989;51(1):105-11.

体外受精のための卵胞成長刺激時に、ヒト閉経期性腺刺激ホルモン（hMG）と関連して性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストを投与するいくつかのレジメンが開発されている。本研究の目的は、アゴニストのショート法により誘発されるホルモン変化を特徴づけ、卵胞発育（リクルートメント）とその後の IVF に対するフレアアップ効果の推定的影響を評価することであった。
高度に選択された 18 人の患者を 2 群にランダムに分けた。9 例にブセレリン（Hoechst, AG, Franfurt/Main, FRG）のショート法（初日）を行った。ロング法（21 日目）に曝露した患者 9 例、および対照患者 13 例と比較した。アゴニスト誘導黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）は卵胞期初期に増加し、卵胞発育を刺激し、卵胞期を短縮し、プロゲステロンの一過性上昇を誘

導した。これに続いて、LH 免疫反応性の重要な修正と関連した LH 分泌低下期が生じた。
短期レジメンは、卵胞育成を改善せず、ペプチドの長期投与と比較した場合、卵母細胞受精率と胚品質を低下させると思われた。

ブセレリンの用法・用量
（ロング法）ブセレリン 300 μg x 3 回/日で鼻腔内投与し，その後 HMG3 を次の月経の 3 日目から毎日投与する。
（ショート法）1 日目からブセレリン 300 μg x 3 回/日で鼻腔内投与し,続いて 3 日目から毎日 3 アンプルの HMG を投与。
回収後 6 日目と 9 日目に HCG1500IU を筋肉内投与し黄体期のサポートを行う。

2) Dirnfeld M et al. A randomized prospective study on the effect of short and long buserelin treatment in women with repeated unsuccessful in vitro fertilization (IVF) cycles due to inadequate ovarian response. J In Vitro Fert Embryo Transf. 1991 Dec;8(6):339-43.

ヒト閉経期性腺刺激ホルモン（hMG）による刺激に対する卵巣反応が不十分なため、体外受精（IVF）周期が不成功を繰り返した 54 人の女性が本研究に参加した。
hMG による排卵誘発前および誘発中にゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（GNRHa）、ブセレリン（Group I-ロング法）、または hMG による排卵誘発とともに周期の最初の日に開始する GnRHa（Group II-ショート法）のいずれかに無作為に割り付けた。平均卵胞期血清黄体形成ホルモン（LH）およびプロゲステロン（P）濃度は、I 群の方が II 群よりも有意に低かった（P<0.01）。癌化率はグループ II よりもグループ I で有意に低かった（P は 0.01 未満）。GNRHa ロング法は、統計的有意低いキャンセル率、拾い上げあたりのより多くの卵母細胞（OPU）、患者あたりのより多くの胚移植、およびより高い妊娠率をもたらした。GNRHa ロング法では、有意に多くの hMG アンプルとより多くの治療日数が必要であった。今回のデータは、hMG による卵巣刺激の前と中に GNRHa を使用することが、不十分な反応のために IVF サイクルが繰り返し不成功に終わった患者に非常に良い代替法を提供することを実証している。

ブセレリンの用法・用量
（ロング法）ブセレリン 1000μg/日は排卵誘発の 15－30 日前に鼻腔内投与を開始し､その後 hCG 投与日まで 600μg/日に減量して継続する｡hMG（150-225IU/日）は血清 17 ベストラジオールレベルが<40pg/ml になった時に投与する。
（ショート法）ブセレリン 600μg/日は月経周期の初日から鼻腔内投与し、卵胞期を通じて hCG 投与日の夕方まで継続投与する。hMG（150-225IU/日）は月

経周期の 3 日目から投与し卵巣刺激を開始する。
3) Urbancsek J et al. Midluteal buserelin is superior to early follicular phase buserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. Fertility and Sterility 1996;65(5):966-71.

目的 : IVF‐ET 患者において、酢酸ブセレリンを黄体中期または卵胞早期に開始した場合、ダウンレギュレーションまでの時間と妊娠および生存出生率が異なるかどうかを確立すること。
デザイン:前向き対照無作為化並行群間多施設共同治験。
設定 : 7 つの不妊クリニックを受診する女性。
患者:正常な月経および妊孕性のパートナーを有する卵管性または原因不明の不妊症の女性 124 例。
介入 : 経鼻投与酢酸ブセレリンは、ダウンレギュレーション達成後に標準 hMG および hCG 刺激と併用して黄体中期または卵胞期初期に開始した。確立された IVF-ET 方法 : 主なアウトカム指標:ダウンレギュレーション期間;臨床的妊娠率および生存出生率。
結果:ダウンレギュレーション期間の Kaplan‐Meier 推定値は、卵胞期初期（127 サイクル）に酢酸ブセレリンを開始した場合 15.5 日、黄体期中期（96 サイクル）に開始した場合 14.6 日であった。これは統計学的に有意な差であった。酢酸ブセレリンを黄体期中期に開始した場合、初回投与サイクル、投与サイクル、卵母細胞回収、ET あたりの妊娠率は有意に高かった。生存出生率も高かったが、最初の治療サイクルあたりの割合については有意に高かっただけであった。
結論 : IVF-ET に備えて hMG および hCG 刺激前の卵胞期早期のよりも、酢酸ブセレリンを黄体期中期に開始した方が、臨床的妊娠率および生存出生率は良好である。

<u>ブセレリンの用法・用量</u>
ブセレリンは 300μg x 4 回/日鼻腔内投与を月経周期の初日、もしくは BBT 曲線シフトの 7 日後の黄体中期に行う。ブセレリン投与 2 週間後、少なくとも週に 2 回採血し、血清 E2、P, LH、FSH を測定する。

4) van de-Helder et al. Comparison of ovarian stimulation regimens for in vitro fertilization (IVE) with and without a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist: results of a randomized study J In Vitro Fert Embryo Transf. 1990; 7(6):358-62

早期内因性 LH サージおよび/または卵巣反応不良によるキャンセル率を減少させ、妊娠率を増加させるために、GnRH アゴニスト（ブセレリン）を、体外受

精のためのゴナドトロピンによる最初の卵巣刺激を開始した患者に適用した。全例が卵管性不妊症を患っており、40 歳以上ではなかった。
各々の女性は、3 群の 1 つに無作為に割り当てられた:hMG 単独による従来の治療（I 群）、II 群の患者は GnRH アゴニストにより生じた LH 上昇直後に hMG 治療を開始し、III 群の患者はブセレリンの長期治療後に低ゴナドトロピン状態が達成された時に hMG 治療を開始した。男性パートナーは全員、精液像が正常であった。過剰排卵に対する不良応答者の減量は、他の 2 群（14%）と比較して、短期群（6%）で見られる。III 群卵巣嚢胞形成から投与中止に至った症例もあった。長期群は、ゴナドトロピン刺激の持続時間と使用したアンプル hMG の数が他の 2 つと有意に異なっている。重篤な卵巣過剰刺激症候群は認められなかった。回収卵母細胞数、受精率は 3 群間で差がなかった。短期 GnRH - アゴニストレジメンを用いた群の周期当たりまたは患者当たりの妊娠率は、従来の hMG 治療を用いた群のそれと比較して有意に高い。

<u>ブセレリンの用法・用量</u>
（ロング法）ブセレリン 200 μ g x 3 回/・日を黄体中期から卵巣抑制が確認できるまで（その後 HMG による刺激を開始）継続投与
（ショート法）ブセレリンを同用量で月経周期 1 日目から投与（4 日目から HMG による刺激を開始）ブセレリンは HCG 投与の日まで継続投与

＜日本における臨床試験等※＞
ロング法
K Kyono et al. Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) in a GnRH antagonist protocol. J Assist Reprod Genet 2006; 23:223–228.[19)]
目的:GnRH アンタゴニスト法を用いた低用量 hCG の有効性を検討する。
方法:Kyono Ladies Clinic で前向き無作為化試験を実施した。
192 人の女性（40 歳未満、3 サイクル未満）を、低用量 hCG 実施計画無しの GnRH アゴニスト（ブセレリン）ロング法（LP、n = 66）、低用量 hCG なしの GnRH アンタゴニスト（セトロレリクス）（NhCGP、n = 63）法、または低用量 hCG 有りの GnRH アンタゴニスト（hCGP, n = 63）法に無作為に割り当てた。
結果:hCGP は FSH の総量の減少、卵母細胞成熟率の増加、3 日目の高品質胚の割合、および凍結胚の数と関連していた。
卵巣過剰刺激症候群（OHSS）は GnRH アンタゴニスト法で低い傾向にあった。
妊娠率および着床率は試験群間で有意差はなかった。
結論:卵胞期後期における毎日の低用量 hCG 補給は、FSH に基づく GnRH アンタゴニスト法における転帰を改善することができた。しかしながら、このプロトコルには、hCG および性腺刺激ホルモンの前処理のための最適投与の決定を含め、さらなる修正が必要である。

ブセレリンの用法・用量 黄体中期のブセレリン 900μg/日の鼻腔内投与で下垂体脱感作を行った後に uhFSH を投与する。

※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)Siristatidis CS, et al.: Gonadotrophin‐releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD006919.[16)] 背景:ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬（GnRHa）は、計画された卵母細胞回収前の調節卵巣過剰刺激（COH）中の黄体形成ホルモンサージを防止するために生殖補助技術（ART）サイクルで一般的に使用され、そのため生児出生の機会を最適化する。 目的:ART サイクルを受ける女性における COH の補助としての異なる GnRHa 法の有効性を評価すること。 検索方法:開始から 2015 年 4 月までの以下のデータベースを検索した：Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Specialised Register、コクラン・ライブラリ（2015 年第 3 号）の Cochrane Central Register of Controlled Trials（CENTRAL）、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、PsycINFO、および進行中の試験のレジストリ。関連論文の参考文献リストも検索した。 選択基準：不妊女性における体外受精（IVF）または卵細胞質内精子注入（ICSI）サイクルで使用される GnRHa の 2 つのプロトコルのいずれかを比較したランダム化比較試験（RCT）を含めた。 データ収集と分析：2 名のレビューアが独自に試験を選択し、試験の適格性とバイアスリスクを評価し、データを抽出した。 主要アウトカム指標は、女性/カップルあたりの生児出生数または継続妊娠数をランダム化した。 副次的アウトカム指標は、臨床的妊娠数、回収卵母細胞数、使用したゴナドトロピンの用量、有害事象（妊娠損失、卵巣過剰刺激、サイクルキャンセル、および早期黄体形成ホルモン（LH）サージ)、およびレジメンの費用と受容性とした。 データを統合し、二値変数のオッズ比（OR）と連続変数の平均差（MD）を計算し、95%信頼区間（CI）とした。I^2 統計量を用いて統計量学的異質性を評価した。 著者らは、「推奨評価、開発および評価の等級付け」（GRADE）方法を用いて、主な比較のためのエビデンスの全体的な質を評価した。

主な結果:37 件の RCT（女性 3872 例）、1 件の進行中の試験、および 1 件の分類待ちの試験を含めた。
これらの試験では、プロトコル間で 9 つの異なる比較が行われた。
RCT のうち 20 件は、ロング法とショート法を比較していた。
生児出生または現在の妊娠を報告していた RCT は 37 件中 19 件のみであった。
生児出生および現在の妊娠率において、ロング法とショート法との間に差があることを示す決定的な証拠はなかった（OR 1.30、95% CI 0.94～1.81; 12 件の RCT、女性 n = 976、I^2 =15%、質の低いエビデンス)。
我々の知見から、ショート法を用いて 14%の女性が生児出生または進行中の妊娠を達成し、ロング法では 13%～23%が生児出生または進行中の妊娠を達成することが示唆される。ロング法に関連する臨床妊娠率の増加のエビデンスがあった（OR 1.50、95% CI 1.18～1.92; 20 件の RCT、女性 n = 1643、I^2 =27%、中等度の質のエビデンス)。
GnRHa のロング法とショート法を比較した場合、生存出生率および継続中の妊娠率に群間差を示すエビデンスはなかった:ロング法とウルトラショート法（OR 1.78、95% CI 0.72～4.36;女性 150 例、質の低いエビデンス)、長期黄体期プロトコルと長期卵胞期プロトコル（OR 1.89、95% CI 0.87～4.10;女性 223 例、質の低いエビデンス)、GnRHa の用量を継続した場合と減量した場合（OR 1.02、95% CI 0.68～1.52;女性 4 例、RCT n = 407)。I^2 = 0%、低品質のエビデンス)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）投与後に GnRHa を中止した場合とロング法（OR 0.89、95% CI 0.49～1.64;1 件の RCT、女性 n = 181、質の低いエビデンス)、および GnRHa の投与を刺激前 2 週間対 3 週間続けた場合（OR 1.14、95% CI 0.49～2.68;1 件の RCT、女性 n = 85、質の低いエビデンス)。
他のどの比較についても、我々の主要転帰は報告されなかった。
有害事象については、サイクルキャンセル率以外の結論を導くにはデータが不十分であった。ロング法とショート法を比較した場合、サイクルキャンセル率に差があることを示す決定的な証拠はなかった（OR 0.95、95% CI 0.59～1.55; 11 件の RCT、女性 n = 1026、I^2 =42%、質の低い証拠)。ショート法では 9%の女性がサイクルをキャンセルし、ロング法では、5.5%～14%の女性がサイクルをキャンセルしたことになることが示唆される。
エビデンスの質は中等度から低度の範囲であった。エビデンスに関する主な限界は、生児出生または継続妊娠の報告がないこと、主要研究における方法の報告の不良、およびデータ不足のための不正確な所見であった。
選択した 37 件の研究のうち、過去 10 年以内に実施されたのはわずか 10 件であった。
著者らの結論:GnRHa のロング法とショート法を比較したところ、生存出生率と進行中の妊娠率に差があることを示す決定的な証拠は認められなかったが、ロング法の方が臨床妊娠率が高いことを示す中等度の質の証拠があった。

他の解析ではいずれも、比較したプロトコル間で出生または妊娠のアウトカムに差があることを示すエビデンスは示されなかった。
有害作用に関して結論を下すにはエビデンスが不十分であった。

2)C.B. Lambalk et al.: GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Human Reproduction Update, 23(5) 560–579, 2017[11)]

背景:IVF 卵巣刺激プロトコルのほとんどのレビューは、排卵女性、多発性囊胞囊胞性卵巣症候群（PCOS）の女性または卵巣反応が不良な女性など、様々な患者集団を十分に説明しておらず、アゴニストまたはアンタゴニストが比較研究群間の唯一の変数ではなかった研究を含んでいる。
目的と RATIONALE : 今回の研究の目的は、IVF または ICSI を受けたカップルを対象に、様々な患者集団および治療スケジュールを考慮しながら、GnRH アンタゴニスト法と標準的なアゴニストロング法を比較することであった。
SEARCH 方法 : Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Review Group specialized register of controlled trials および Pubmed and Embase データベースを開始時から 2016 年 6 月まで検索した。
適格な治験は、IVF または ICSI を受けたカップルを対象に GnRH アンタゴニスト法と標準的な GnRH アゴニストロング法を比較した試験であった。
主要アウトカムは継続妊娠率とした。
副次的アウトカムは：生存出生率、臨床的妊娠率、回収した卵母細胞数および卵巣過剰刺激症候群（OHSS）に関する安全性であった。
一般的な IVF 対象集団、PCOS の女性および卵巣反応不良の女性について別々に比較した。
様々な拮抗薬治療スケジュールについて、事前に計画したサブグループ解析を実施した。
転帰 : 50 件の研究を含めた。
これらのうち、34 件の研究は一般的な IVF 患者について報告しており、10 件の研究は PCOS 患者について報告しており、6 件の研究は不良な反応者について報告していた。
一般的な IVF 患者では、アンタゴニスト群ではアゴニスト群と比較して継続妊娠率が有意に低かった（RR 0.89、95% CI 0.82-0.96）。
PCOS の女性および卵巣の反応が不良な女性では、アンタゴニスト群とアゴニスト群との間で進行中の妊娠における差の証拠は認められなかった（それぞれ、RR 0.97、95% CI 0.84-1.11 および RR 0.87、95% CI 0.65-1.17）。
GnRH アゴニストロング法と比較した種々のアンタゴニスト法スケジュールのサブグループ解析は、経口ホルモンプログラム（OHP）前処理を柔軟実施計画（RR 0.74、95% CI 0.59～0.91）と組み合わせた場合、有意に低い継続妊娠

率を示したが、OHP なしでは、RR は 0.84,95% CI 0.71～1.0 であった。
固定アンタゴニストスケジュールに関するサブグループ解析では、OHP の有無による有意差を示すエビデンスは示されなかった（それぞれ、RR 0.94、95% CI 0.79～1.12 および RR 0.94、95% CI 0.83～1.05）。
アンタゴニストは、一般的な IVF 患者と PCOS の女性の両方で、有意に低い OHSS 率をもたらした（それぞれ、RR 0.63,95% CI 0.50～0.81 と RR 0.53,95% CI 0.30～0.95）。
反応不良例を対象とした試験からは、OHSS に関するデータは得られなかった。
より広い意味：一般的な IVF 対象集団において、GnRH アンタゴニスト法は、アゴニストロング法と比較した場合、低い進行中の妊娠率と関連するが、OHSS 率も低い。
この集団内で、アンタゴニスト治療は、40 人の患者で OHSS の 1 症例を防止するが、治療した 28 人の女性のうち、1 人はより少ない継続妊娠をもたらす。
GnRH アゴニストロング法の標準的な使用は、おそらく未熟な黄体形成の予防のために選択されるアプローチである。
PCOS および不良な反応者のカップルでは、GnRH アンタゴニストは、進行中の妊娠率を損なわないようであり、OHSS が少なく、したがって、標準治療と考えることができる。

（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＞
１)
＜日本における教科書等＞
１)

（４)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞
米国及び英国のガイドラインは前述した。
１)ESHRE* GLs[3]: Ovarian stimulation for IVF/ICSI
*: European Society of Human Reproduction and Embryology
Part B LH supression and ovarian stimulation
4. Ovarian stimulation protocols
KEY QUESTION: ACCORDING TO PREDICTED RESPONSE-BASED STRATIFICATION, WHICH STIMULATION PROTOCOL IS MOST EFFICIENT AND SAFE?
1) ヨーロッパヒト生殖発生学会（ESHRE)ガイドライン 3）: IVF/ICSI のための

卵巣刺激
Part B LH 抑制と卵巣刺激
4. 卵巣刺激法
キークエスション：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?
A.高レスポンダー
4A.1 GnRH アンタゴニスト vs GnRH アゴニスト
推奨：GnRH アンタゴニスト法は、同等の有効性と安全性が改善されている点から PCOS を有する女性に推奨される
推奨の強さ：強い
エビデンスの質：＋＋
推奨：GnRH アンタゴニスト法は、同等の有効性と安全性が改善されている点から高レスポンダーに推奨される
推奨の強さ：GPP

4A.2.3 減量法
推奨：GnRH アンタゴニスト法は予測される高レスポンダーに対して推奨され鵜。しかし、もし GnRH アゴニスト法が使用されるなら OHSS リスクを軽減するためにゴナドトロピンの減量が推奨される
推奨の強さ：条件つき
エビデンスの質：＋

B. 正常レスポンダー
4B.1 GnRH アンタゴニスト vs GnRH アゴニスト
推奨：GnRH アンタゴニスト法は安全性を改善する点から正常レンスポンダーと予想される女性に対し推奨される
推奨の強さ：強い
エビデンスの質：＋＋

C. 低レスポンダー
4.C.1 (For Poor responder) GnRH antagonists vs GnRH agonists
Recommendation
GnRH antagonists and GnRH agonists are equally recommended for predicted poor responders.
Conditional
Justification
In women with poor ovarian response, no differences exist in terms of safety and efficacy between the GnRH agonist and GnRH antagonist protocol. The GnRH antagonist protocol is associated with a shorter length

of treatment compared to the long GnRH agonist protocol.

4.C.1 GnRH アンタゴニスト vs GnRH アゴニスト

推奨

GnRH アンタゴニストと GnRH アゴニストは、低レスポンダーと予想される女性に同等に推奨される。

推奨の強さ：条件付

エビデンスの質：＋＋

5. LH suppression regimes

KEY QUESTION: WHICH LH SUPPRESSION PROTOCOL IS PREFERABLE?

5.1 GnRH AGONIST PROTOCOLS

Recommendation

If GnRH agonists are used, the long GnRH agonist protocol is probably recommended over the short or ultrashort GnRH agonist protocol.

Conditional

5. LH 抑制レジメン

キークエスション：どの LH 抑制法が望ましいか?

5.1 GnRH アゴニスト法

推奨

GnRH アゴニストが使用される場合、GnRH アゴニストロング法は、ショート法またはウルトラショート法よりも推奨される。

推奨の強さ：条件付

エビデンスの質：＋＋

Justification

The long GnRH agonist protocol has proven to be highly efficient for preventing LH surge. Since its introduction, there has been a reduction of cycle cancellation, increased number of oocytes retrieved and higher pregnancy rates. Compared to other GnRH agonist protocols, the long protocol provides better efficacy and is supported by a larger body of evidence. The short GnRH agonist protocol appeared as a modification of the classic long protocol with the aim of improving cycle outcome in poor responders and older patients. The current evidence available shows that this goal is not achieved

＊ 5.1 GnRH アゴニスト法では本企業見解(２)Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況の 1) Siristatidis CS, et al.（p.20）の論文がエビデンスとして用いている。なお、(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の＜海外における臨床試験等＞１．ロング法の 1) Kondaveeti-Gordon U et al.の論文及び２．ショート法 1) Loumaye E et al.～4) van de-Helder et al.の論文は Siristatidis CS, et al.の論文に引用されている。

5.2 GnRH ANTAGONIST PROTOCOL

Recommendation

The GnRH antagonist protocol is recommended over the GnRH agonist protocols given the comparable efficacy and higher safety in the general IVF/ICSI population.

Strong

Justification

The introduction of GnRH antagonist allowed overcoming the significant undesirable effects of the GnRH agonist protocols. Although the first studies reported slight but consistent lower pregnancy rates, which delayed the implementation of the GnRH antagonist protocol, several large meta-analyses published in the past 5-7 years support similar live birth rates. There is far less evidence for the short GnRH agonist protocol (2 RCTs), however, results are expected to be similar as for the long GnRH agonist protocol Regarding the moment of the introduction of the GnRH antagonist during stimulation, no differences in terms of cycle outcome have been shown between a fixed (day 6) compared to flexible (leading follicle of 14 mm) protocol (Escudero, et al., 2004).

5.2 GnRH アンタゴニスト法

推奨

一般的な IVF/ICSI 対象集団において、GnRH アンタゴニスト法は、同等の有効性とより高い安全性を考慮すると、GnRH アゴニスト法よりも推奨される。

推奨の強さ：強い

エビデンスの質：＋＋＋

＜日本におけるガイドライン等＞

１）生殖医療ガイドライン[4)]（作成中：日本生殖医学会から提供）

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, 卵巣過剰刺激症候群（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）としてヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）の代わりにゴナドトロピン放出ホルモン（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）[10].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）[3),11)].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）[3),11)].

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 [10]，18 個以上とするもの [3]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 [12].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 [13].
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 [3].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 [14),15)].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[3].（CQ12 参照）

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[10].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） [3),11].
アゴニスト周期のプロトコルでは 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) [16].High-responder に対してどちらが有効かを示すエビデンスはない.

4. 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） 250μg 皮下注，GnRH アゴニスト点鼻（GnRH-a; 酢酸ブセレリン 300～600μg あるいは酢酸ナファレリン 200～400μg）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[17]. 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） [18].

使用方法

アゴニスト法による卵巣刺激

5. 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 600-1200μg/日あるいは酢酸ナファレリン 400-800μg/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.
6. 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 600-1200μg/日あるいは酢酸ナファレリン 400-800μg/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 [3,16].

アンタゴニスト法 による卵巣刺激

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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 [3].

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 [17]。

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

１)許山浩司ら、日本受精着床学会雑誌 7 巻 49-52(1990) Gn-RH analog/hMG 併用療法による体外受精-胚移植法の検討 特に long protocol と short protocol の比較を中心に [20]

<要旨＞

Gn-RH analog/hMG 併用療法による体外受精の卵胞刺激を long protocol（刺激前周期の黄体中期よりブセレリン投与）と short protocol（月経 2 日目よりブセレリン投与）の 2 つの protocol を行い,両 protocol の成績,ホルモン分泌動態を比較検討した.1) Long protocol 群（L 群),short protocol 群（S 群)の hMG 投与量,投与日数はそれぞれ 35.2±5.8 AMP, 9.0±1.5 日,41.7±10.9 AMP, 10.5±2.7 日で両群に有意差は無かった.2)採卵数,男性因子を除いた受精率は L 群,S 群それぞれ 5.5±3.4 個（周期）,70.0%,4.3

±2.1 個（周期）,79.0%で両群に差は無く,卵の quality も両群とも良好であった.3)両群の血中 LH, FSH, E2, P4 分泌パターンにも有意差は無かった.本法は内因性 LH を抑制し premature LH surge を防止するため,スケジュールの簡便化に有用であり,特に Long protocol は採卵時期の設定に有用である。

２)K Mekaru et al. Reprod Med Biol (2012) 11:79–83 Comparison between the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol and the gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol for controlled ovarian hyperstimulation in the first in vitro fertilization–embryo transfer cycle in an unspecified population of infertile couples[21)]

目的：不妊カップルの不特定集団における最初の体外受精‐胚移植（IVF‐ET）サイクルで使用されるゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アンタゴニスト法と GnRH アゴニストロング法の有効性を比較することを目的とした。
方法：最初の治療サイクルにおいて、GnRH アゴニストロング法（アゴニスト群）と GnRH アンタゴニスト法（拮抗薬群）でそれぞれ 50 人と 34 人の患者を治療した。一次および二次アウトカム指標は、それぞれ新鮮および凍結保存‐解凍 ET 後の累積生存出生率、ならびにグレード II および III の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発生率とした。
結果：2 群間で、新鮮および凍結保存‐解凍 ET の両方を含む臨床妊娠率（38.0 対 32.4%）および生存出生率（22.0 対 23.5%）に有意差は観察されなかった。しかしながら、グレード III の OHSS の発生率は、GnRH アンタゴニスト法の方が GnRH アゴニストロング法よりも有意に低かった。
不妊症患者の特定不能集団において最初の IVF-ET サイクルで使用された結論として、GnRH アンタゴニスト法は GnRH アゴニストロング法と同じ臨床アウトカムを示した。

（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＞
海外で取得している効能・効果であり、多くの臨床試験においてその有用性が認められている。国内において体外受精等については、保険適用の対象となっていない。また、本剤の調節卵巣刺激下における早発排卵の防止は適応外使用であるが作成中の国内ガイドライン案及び実臨床下で使用されている報告で有用性は明らかにされていることから、要望された効能・効果は妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞
欧米において報告されている用法・用量は、本要望用法・用量とは異なるが、過去の情報に基づいていること等が考えられること、要望されている調節卵巣

刺激下における早発排卵の防止の用法・用量は作成中の国内ガイドラインに沿った用法・用量であり、日本で用いられる他疾患の承認用法・用量の範囲内であり、現在報告されている本邦における臨床試験の結果においても、同じ用法・用量が採用されていることを考慮し、またロング法においては血中エストラジオールを確認する等の対応を踏まえると、要望された用法・用量は妥当と考える。

＜臨床的位置づけについて＞
ブセレリン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、欧米においては標準的療法の 1 つに位置づけられている。また、本邦でも適応外使用ではあったが同じ目的のために実臨床下で使用されてきた実態がある。これらを踏まえ、本邦においても不妊治療時の 1 つのプロトコルとして有用性が期待できると考えられる。

4．実施すべき試験の種類とその方法案

生殖補助医療は、難治性不妊症に対する重要な治療法と位置付けられている。生殖補助医療における調節卵巣刺激では、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニスト製剤を用いたホルモン管理による卵巣刺激法が最も一般的である。

本剤の子宮内膜症に対する臨床効果と安全性を検討し､1988 年 6 月に承認され､また、中枢性思春期早発症に対して 1990 年 6 月、子宮筋腫に対しても 1992 年 3 月適応症追加承認となった。
本剤は GnRH と比較し下垂体の GnRH 受容体との親和性が強く安定であるため、投与初期に一過性にゴナドトロピン及び性ホルモンの分泌を刺激するが、反復投与により下垂体の GnRH 受容体を連続的に刺激し、受容体数を減少させる（ダウンレギュレーション）。このため下垂体の感受性が低下し、ゴナドトロピン及び性ホルモンの産生、分泌が抑制される。
本剤を鼻腔内に噴霧開始後 1～2 週間で性ホルモンの分泌を抑え始め、以後使用を継続して抑え続けることにより、性ホルモンに依存する子宮内膜症や中枢性思春期早発症、子宮筋腫による種々の症状を改善し、実臨床下で使用されている。

また、適応外使用ではあるが、生殖補助医療のための調節卵巣刺激における早発排卵の防止薬として、国内の医療現場では GnRH アゴニストが使用されている。令和２年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業、不妊治療の実態に関する調査研究の最終報告書（2021 年３月）のアンケート結果では、排卵抑制の薬剤として GnRH アゴニストが 89.6%の医療機関で用いられている。

本剤の要望効能・効果及び用法・用量における有効性及び安全性は複数の臨床

試験において評価され、本剤の使用は国内外の臨床ガイドラインにおいても支持されており、本剤の有用性は公知であると考える。
なお、本剤は国内外において複数の適応症における投与経験が豊富に蓄積されており、現在のところ本邦においても有効性・忍容性に関しても期待できると考える。
したがって、本邦での承認申請にあたり、新たな臨床試験の実施の必要性は低く、既報の臨床試験成績を利用した公知申請が可能であると考える。

5．備考

＜その他＞

6．参考文献一覧

＜ガイドライン関連＞

1. AHRQ*: Comparative Effectiveness Review (No.217) Management of Infertility Evidence Summary (2019)
2. NICE GLs Fertility problems: assessment and treatment (2017)
3. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020
4. 生殖医療ガイドライン（作成中：日本生殖医学会から提供）

＜ガイドラインに関連する文献＞

5. Choi MH, Lee SH, Kim HO, et al. Comparison of assisted reproductive technology outcomes in Infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. Clin Exp Reprod Med. 2012 Dec;39(4):166-71.
6. Kim CH, Moon JW, Kang HJ, et al. Effectiveness of GnRH antagonist multiple dose protocol applied during early and late follicular phase compared with GnRH agonist long protocol in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ ICSI. Clin Exp Reprod Med. 2012 Mar;39(1):22-7.
7. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, et al. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for in vitro fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. J Assist Reprod Genet. 2008 Aug;25(8):365-74.
8. Ge HS, Huang XF, Zhang W, et al. Exposure to human chorionic gonadotropin during in vitro maturation does not improve the maturation rate and developmental potential of immature oocytes from patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008 Jan;89(1):98-103.
9. Wang Y, Chen Q, Wang N, et al. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e2939.
10. Al-Inany HG, et al.: Gonadotrophin‐releasing hormone antagonists for assisted

reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2016: 4: CD001750. PMID: 27126581 (I)
11. 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)
12. Lensen SF, at 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. Siristatidis CS, et al.: Gonadotrophin‐releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD006919. PMID: 26558801 (I)
17. 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)
18. 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)

＜ブセレリンの臨床研究に関する文献＞
19. K Kyono et al. Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) in a GnRH antagonist protocol. J Assist Reprod Genet 2006; 23:223–228.
20. 許山浩司ら、日本受精着床学会雑誌 7巻49-52(1990) Gn-RH analog/hMG併用療法による体外受精-胚移植法の検討 特にlong protocolとshort protocolの比較を中心に
21. K Mekaru et al. Reprod Med Biol (2012) 11:79–83 Comparison between the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol and the

gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol for controlled ovarian hyperstimulation in the first in vitro fertilization–embryo transfer cycle in an unspecified population of infertile couples