

# IV-136

(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)	カベルゴリン
	販売名	カバサー錠 0.25mg、カベルゴリン錠 0.25mg「F」、カベルゴリン錠 0.25mg「サワイ」
会社名	ファイザー、富士製薬工業、沢井製薬	
国内関連学会	日本産科婦人科学会、日本泌尿科学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会のため	
未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	卵巣過剰刺激症候群の発症抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	カベルゴリン 0.5mg を卵子成熟 (トリガー) の hCG または GnRH アゴニスト投与開始日または採卵後から 7~8 日間経口投与する。
	備考	(特記事項等) 就寝前投与とする  <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	該当なし  約 _____ 人	

# IV-136

<p>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>&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)</p> <p>パーキンソン病 通常、成人にはカベルゴリンとして1日量0.25mgから始め、2週目には1日量を0.5mgとし、以後経過を観察しながら、1週間毎に1日量として0.5mgずつ増量し、維持量を定めるが、最高用量は1日3mgとする。いずれの投与量の場合も1日1回朝食後経口投与する。</p> <p>乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫(外科的処置を必要としない場合に限る) 通常、成人には1週1回(同一曜日)就寝前経口投与とし、カベルゴリンとして1回量0.25mgから始め、以後臨床症状を観察しながら、少なくとも2週間以上の間隔で1回量を0.25mgずつ増量し、維持量(標準1回量0.25~0.75mg)を定める。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1回量の上限は1.0mgとする。</p> <p>産褥性乳汁分泌抑制 通常、成人にはカベルゴリンとして1.0mgを胎児娩出後に1回のみ食後に経口投与する。</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)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>

# IV-136

<p>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>国内外のデータからカベルゴリンは卵巣過剰刺激症候群の発症抑制法として有効であり、国内外で卵巣過剰刺激症候群の発症抑制の目的でカベルゴリンが使用されている実態がある。このことから、欧米等で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。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 checked="" type="checkbox"/> 可 <input 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、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<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</p>																		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1422 507 1615" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1422 1375 1469">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1469 1375 1516">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1516 1375 1563">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1563 1375 1615">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1615 507 1807" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1615 1375 1662">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1662 1375 1709">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1709 1375 1756">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1756 1375 1807">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1807 507 2000" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1807 1375 1854">販売名 (企業名)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1854 1375 1901">効能・効果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1901 1375 1948">用法・用量</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1948 1375 2000">備考</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 2000 507 2047">仏国</td> <td data-bbox="507 2000 1375 2047">販売名 (企業名)</td> </tr> </tbody> </table>	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		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)	効能・効果	用法・用量	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)
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)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		
	備考																		
英国	販売名 (企業名)																		
	効能・効果																		
	用法・用量																		
	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  <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、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。）</u></p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">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）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>ガイドライ ン名</td> <td>Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertility and sterility. 2016.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td>数日間投与することで、OHSS（卵巣過剰刺激症候群）の発症を抑制するエビデンスがある。（エビデンスの質：Grade A）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td> <td>（※番号は下欄「ガイドラインの根拠論文」に対応する） 1) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後から7日間経口投与する 2, 3, 4, 6) カベルゴリン 0.5 mg/日を，hCG 投与日から8日間経口投与する 5) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後から3週間経口投与する 7) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後またはhCG 投与日から経口投与する 8) カベルゴリン 0.25 mg/日を，hCG 投与日から8日間経口投与する</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ガイドラインの根拠論文</td> <td>1) Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipoor A, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. Journal of assisted reproduction and genetics. 2012. 2) Torabizadeh A, Vahidroodsari F, Ghorbanpour Z.</td> </tr> </table>				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	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertility and sterility. 2016.		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	数日間投与することで、OHSS（卵巣過剰刺激症候群）の発症を抑制するエビデンスがある。（エビデンスの質：Grade A）		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	（※番号は下欄「ガイドラインの根拠論文」に対応する） 1) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後から7日間経口投与する 2, 3, 4, 6) カベルゴリン 0.5 mg/日を，hCG 投与日から8日間経口投与する 5) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後から3週間経口投与する 7) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後またはhCG 投与日から経口投与する 8) カベルゴリン 0.25 mg/日を，hCG 投与日から8日間経口投与する		ガイドラインの根拠論文
	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	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertility and sterility. 2016.																
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	数日間投与することで、OHSS（卵巣過剰刺激症候群）の発症を抑制するエビデンスがある。（エビデンスの質：Grade A）																
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	（※番号は下欄「ガイドラインの根拠論文」に対応する） 1) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後から7日間経口投与する 2, 3, 4, 6) カベルゴリン 0.5 mg/日を，hCG 投与日から8日間経口投与する 5) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後から3週間経口投与する 7) カベルゴリン 0.5 mg/日を，採卵後またはhCG 投与日から経口投与する 8) カベルゴリン 0.25 mg/日を，hCG 投与日から8日間経口投与する																
	ガイドラインの根拠論文	1) Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipoor A, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. Journal of assisted reproduction and genetics. 2012. 2) Torabizadeh A, Vahidroodsari F, Ghorbanpour Z.																

		<p>Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. Iranian journal of reproductive medicine. 2013.</p> <p>3) Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007.</p> <p>4) Amir H, Yaniv D, Hasson J, et al. Cabergoline for reducing ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology treatment cycles. A prospective randomized controlled trial. The Journal of reproductive medicine. 2015.</p> <p>5) Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reproductive biomedicine online. 2008.</p> <p>6) Matorras R, Andrés M, Mendoza R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2013.</p> <p>7) Seow KM, Lin YH, Bai CH, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. Reproductive biomedicine online. 2013.</p> <p>8) Shaltout A, Shohyab A, Youssef MA. Can dopamine agonist at a low dose reduce ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2012.</p> <p>9) Leitao VMS, Moroni RM, Seko LMD, et al.</p>
--	--	--

## IV-136

		Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertility and sterility. 2014.
	備考	
英国	ガイドライ ン名	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ovarian Stimulation TEGGo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human Reproduction Open. 2020.</li> <li>• Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (Green-top Guideline No.5) 2016 Feb.</li> </ul> <p>Tan BK, Mathur R. Management of ovarian hyperstimulation syndrome guidelines. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. Human fertility (Cambridge, England). 2013.</p>
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	ガイドライン の根拠論文	該当する記載事項は無し
	備考	
独国	ガイドライ ン名	Ovarian Stimulation TEGGo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human Reproduction Open. 2020.
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	該当する記載事項は無し
	ガイドライン の根拠論文	該当する記載事項は無し
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	Ovarian Stimulation TEGGo, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for

			IVF/ICSI. Human Reproduction Open. 2020.
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	該当する記載事項は無し
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	該当する記載事項は無し
		ガイドラインの根拠論文	該当する記載事項は無し
		備考	
	加国	ガイドライン名	Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC (Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada) : JOGC. 2014.
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	hCG 投与日からカベルゴリンを開始することで、ハイリスク患者の体外受精における妊娠率の低下は来さずに、OHSS 発生率を低下させる。 (エビデンスの質：II-2)
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) カベルゴリン 0.5 mg/日を、hCG 投与日から 8 日間経口投与する 2) カベルゴリン 0.5 mg/日を、採卵後から 3 週間経口投与する
		ガイドラインの根拠論文	1) Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007. 2) Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. Reproductive biomedicine online. 2008.
		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)	

	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

不妊治療におけるカベルゴリンの投与を含む臨床試験を Scopus により検索<sup>1</sup>した結果、41 件の報告を得た (2021 年 3 月 4 日時点)。このうち、OHSS の発症や重症化の予防効果の検討を目的とした無作為化比較試験 16 試験の概要を以下の表に示す。なお、日本における無作為化比較試験の報告は得られなかった。

著者 発行年	対象 個々の試験の OHSS ハイリスク定義 (実施年, 国)	カベルゴリン群 [例数] 用法・用量	対照群 [例数] 薬剤名等	OHSS 発現率
Jellad S 2017	OHSS 既往あり, 卵 <sup>c</sup> : ≥18 個, >12 mm または E2 <sup>a</sup> : 3000-3500 pg/mL, (2000-2014, チュニジア)	[78] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[68] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 全体 32.05% 36.76% (P > 0.05) (Cb2 群では、無投薬群に比 べて重度の OHSS 発現率が 低い傾向が認められた。)
Amir H 2015	卵 <sup>a</sup> : >20 個, >12 mm または E2 <sup>a</sup> : >4000 pg/mL (NR, イスラエル)	[20] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[20] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 中 15% 50% 重 0% 10% (p = 0.04)
Shaltout A 2012	卵 <sup>a</sup> : ≥20 個, >12 mm E2 <sup>a</sup> : >3500 pg/mL, <5000 pg/mL (2007-2010, サウジア ラビア)	[100] hCG 投与から 0.25 mg/日 8 日間 (1 例が重度の悪 心, 嘔吐のため投 与中止)	[100] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 全体 10% 21% 中 4% 11% 重 1% 3% (P = 0.035)
Carizza C 2008	E2 <sup>a</sup> : >4000 pg/mL (2005-2007, ブラジ ル)	[83] 採卵から 0.5 mg/日 3 週間	[80] 無投薬	Cb2 群 無投薬群 全体 10.8% 18.8%
Alvarez C 2007	卵子ドナー対象 卵: >20-30 個, >12 mm 20 個超採卵可能 (2004-2006, スペイ ン)	[35] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[32] PBO	Cb2 群 PBO 群 中 20.0% 43.8% 重 11.4% 18.8% (P = 0.04)
Singh S 2017	卵 <sup>a</sup> : ≥13 個, ≥11 mm 15 個以上採卵可能 (NR, インド)	[52] 用法・用量記載な し (3 例が悪心, 頭	[50] PBO	Cb2 群 PBO 群 軽 38.5% 40% 中 17.3% 16% 重 1.9% 2%

<sup>1</sup> 検索式 : (((TITLE-ABS-KEY (cabergoline) AND TITLE-ABS-KEY (ohss OR "ovarian hyperstimulation syndrome") AND LANGUAGE (english OR japanese)) AND NOT KEY (mice OR animal OR pcos OR "Polycystic ovary syndrome"))) AND (TITLE-ABS-KEY (cabergoline W/24 study OR trial OR \*ospective OR group OR enroll OR objective))

# IV-136

		痛のため投与中止)		
Seow KM 2013	卵 <sup>a</sup> : ≥18 個, >11 mm または E2 <sup>a</sup> : >4000 pg/mL (2010-2011, 台湾)	[100] hCG 投与日の夜から 0.5 mg/日 8 日間	[100] Cb2 採卵の 1-2 時間後から 0.5 mg/日 8 日間	トリガー群 採卵群 中 7% 8% 重 1% 3%
Zargar M 2011	卵 <sup>a</sup> : ≥12 個, >12 mm または E2 <sup>a</sup> : >2500 pg/mL (2010-2011, イラン)	[46] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[46] Cb2 hCG 投与から 0.5 mg/2 日 8 日間	QD 群 QOD 群 軽 69.5% 41.3% 中 19.5% 45.7% 重 0% 10.9%
Fouda UM 2016	卵 <sup>c</sup> : >20 個, うち 90% が <14 mm E2 <sup>c</sup> : ≥3000 pg/mL (2013-2015, エジプト)	[118] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[118] GnRH 拮抗剤 + Cb2 (同左)	Cb2 群 併用群 <sup>d</sup> 中/重 13.56% 5.08% (P = 0.025) 中 10.17% 5.08% 重 3.39% 0%
Taheripanah R 2018	卵 <sup>a</sup> : 20 個, >12mm E2 <sup>a</sup> : >3000 pg/mL (2015-2017, イラン)	[63] GnRHa 投与から 0.5 mg/日 7 日間	[63] Quinagolide	Cb2 群 Quinagolide 群 全体 47.6% 22.2% (P = 0.001) 中 17.5% 9.5% 重 15.8% 3.1%
Bassiouny YA 2018	卵 <sup>b</sup> : ≥15 個 E2 <sup>a</sup> : ≥3500 pg/mL, (2013-2015, エジプト)	[100] hCG 投与から 0.25 mg/日 8 日間	[100] Coa 法 [100] Coa 法 + Cb2 (同左)	Cb2 群 Coa 群 併用群 中/重 3% 9% 2% (P = 0.039) 中 2% 6% 1% 重 1% 3% 1%
Saad AS 2017	下記いずれかに該当 OHSS/PCO 既往あり AMH: >3.0 ng/mL 卵: >20 個 <sup>b</sup> , 8-12 mm 多数 <sup>c</sup> E2 <sup>a</sup> : > 3000 pg/mL また は急激な上昇 (2014-2015, エジプト)	[100] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[100] Diosmin	Cb2 群 Diosmin 群 全体 28% 12% (P = 0.005) 重 13% 2%
Torabizadeh A 2013	卵 <sup>a</sup> : 各卵巣 >20 個 選択基準: 卵巣: >10 cm E2 <sup>a</sup> : >2500 pg/mL (2009, イラン)	[47] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間	[48] HA	Cb2 群 HA 群 中/重 6.4% 20.8% (P = 0.04) 重症度別の割合: 中 66.7% 50% 重 33.3% 50%
Tehranejad ES 2012	卵 <sup>a</sup> : >20-30 個, >12 mm 20 個超採卵可能 (2009-2010, イラン)	[69] 採卵日の夜から 0.5 mg/日 7 日間	[69] HA	Cb2 群 HA 群 中 20.3% 47.9% (P < 0.001) 重 1.4% 23.2% (P < 0.001)
Ghahiri A 2015	下記いずれかに該当 OHSS 既往あり 卵 <sup>a</sup> : >20 個 E2 <sup>a</sup> : >3000 pg/mL (2012-2013, イラン)	[31] 採卵から 0.5 mg/日 7 日間	[30] HA [30] HES	Cb2 群 HA 群 HES 群 軽 26% 56% 3% 中 13% 7% 7% 重 3% 10% 0% [重度 OHSS の発現率は他の群に比べ HA 群で有意に高

# IV-136

				かった (Cb2 群: P = 0.033, HES 群: p < 0.001)。]
Matorras R 2013	卵 <sup>a</sup> : ≥20 個, >12 mm または E2 <sup>a</sup> : 3000-5000 pg/mL (2008-2010, スペイン)	[88] hCG 投与から 0.5 mg/日 8 日間 +HES	[94] HES	Cb2 併用群 HES 群 全体 5.68% 3.19%

AMH: 抗ミュラー管ホルモン, Cb2: カベルゴリン, Coa: Coasting 法 (hMG 投与延期), E2: エストラジオール濃度, GnRHa: GnRH アゴニスト, HA: ヒトアルブミン, HES: ヒドロキシエチルスターチ, NR: 記載なし, OHSS: 卵巣過剰刺激症候群, PBO: プラセボ, PCO: 多嚢胞性卵巣, QD: 1 日 1 回, QOD: 隔日投与, 卵: 卵胞数または卵胞の直径, 軽: 軽度 OHSS, 中: 中等度 OHSS, 重: 重度 OHSS

a. トリガー投与日時点, b. 採卵日時点, c. 卵巣刺激期間中, d. GnRH アンタゴニストレスキュー法との併用

※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) Tang H, Mourad S, Zhai SD, Hart RJ. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2016.

16 の無作為割り付け試験から、2091 例の OHSS の発症リスクが高い女性を対象としたシステマティックレビューが報告されている。ドーパミンアゴニストは OHSS 発症リスクの高い女性 [若年女性, 低 BMI (Body Mass Index) または PCOS 合併など] において、プラセボ/無治療と比較して中等度から重度の OHSS の発症を予防し (中等度の質のエビデンス), 新鮮胚移植が実施される場合, 妊娠のアウトカム (出生率, 臨床妊娠率および流産率) には影響しない (非常に低い~中等度の質のエビデンス)。しかし, ドーパミンアゴニストは胃腸症状のような有害事象のリスクを高める可能性がある (非常に低い質のエビデンス)。今後の研究では, 用量設定, 他の有効な治療法との比較および併用治療の検討について評価が必要となる。したがって, OHSS 予防目的のドーパミンアゴニストの臨床的位置づけについてさらに評価するために, 大規模で, 適切なデザインで, 適切な臨床評価項目 (出生率など) が設定された無作為化試験の実施が必要である。

2) Leitao VMS, Moroni RM, Seko LMD, Natri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertility and sterility. 2014.

7 つの無作為割り付け試験から, 858 例の生殖補助医療技術 (ART: assisted reproductive technology) を実施する女性を対象としたシステマティックレビューが報告されている。カベルゴリンは中等度から重度の OHSS の発症を抑制する。また, カベルゴリンは臨床妊娠および採卵数に, 臨床的に問題となる影響は及ぼさない。

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Textbook of Assisted Reproduction. 2020.

# IV-136

臨床試験において、中等度および重度の OHSS 発症率はカベルゴリン投与により有意に減少し、一方で卵巣機能、着床および妊娠率に悪影響は及ぼさなかった。カベルゴリンは OHSS の予防において使用しやすく、良好な有効性および安全性が期待される。提案される用量は 0.5 mg/日で、トリガーまたは採卵日から経口投与を開始する。

<日本における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識. 2020. p.435-444

カベルゴリンの OHSS 予防効果が立証され、アルブミン製剤よりも有効で経済的負担が少ないとの報告もある。

## (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)

**CQ15: 生殖補助医療に伴う OHSS の発症や重症化の予防は？**

**介入治療は OHSS の予防に有効か？**

**Answer**

- 1) 発症予防にはリスク因子を認識することが大切である。(A)
- 2) 生殖補助医療に伴う OHSS の発症や重症化を予防するために、特に OHSS ハイリスク患者には coasting 法による調節卵巣刺激が考慮される。(C)
- 3) OHSS ハイリスク患者には種々の薬剤を用いた予防法が考慮される。(B)
- 4) OHSS ハイリスク患者には全胚凍結が推奨される。(A)

**解説**

卵巣過剰刺激症候群 (ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS) は主に排卵誘発剤使用後に発症する疾患であり、毛細血管透過性亢進に伴い、卵巣腫大、循環血漿量減少、血液濃縮、胸・腹水貯留などが発生する疾患である。入院を要する OHSS は 0.8～1.5%、危機的な最重症 OHSS は 10 万あたり 0.6～1.2 と 2002 年に本邦で報告されている<sup>1)</sup>。OHSS 重症度分類は、自覚症状、超音波所見 (卵巣径・腹水)、血液所見によって定義されるが、必ずしも明確に分類できるわけではなく、急速に病態が変化することもあるので注意する<sup>2)3)</sup>。軽症から中等症の OHSS 患者は外来管理可能だが、少なくとも 1 日 1L 以上の水分摂取、可能であれば水分出納バランスの測定、腎機能の悪化を防ぐために非ステロイド性抗炎症薬の使用を避ける、など慎重に管理することが推奨される<sup>4)</sup>。OHSS 症状増悪がなければ、2-3 日おきに外来で管理することは可能だが、重症例では原則的に入院治療を行う<sup>4)</sup>。以下に Answer に対応した解説を記載するが、卵巣刺激法 (GnRH アンタゴニスト法)、排卵誘発法 (GnRH アゴニスト)、PCOS 患者へのメトホルミン使用については、他稿を参照とする。

1. 発症予防にはまず、リスク因子を認識することが大切である。American Society for Reproductive Medicine (ASRM) のガイドラインでは、多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovarian syndrome: PCOS)、血中 Anti-Müllerian hormone 値 (>3.4

ng/mL), 血中 Estradiol (E2) 値 (>3,500 pg/mL), 胞状卵胞数 ( $\geq 24$  個), 回収卵子数 (>24 個) が OHSS ハイリスクと報告されている<sup>5)</sup>.

2. 生殖補助医療に伴う OHSS の発症や重症化を予防するために, 特に OHSS ハイリスク患者には Coasting を考慮する. Coasting は, 血清 E2 値が低下するまでゴナドトロピン製剤の投与を避けることと一般的に定義されているが<sup>6)</sup>, 詳細は様々であることに注意する. 一例をあげると, 血清 E2 値が 3,000 pg/mL を越え主席卵胞径が 15-18mm を越えた際にゴナドトロピン製剤の投与を中断し, 血清 E2 値が 3,000 pg/mL 未満になるまで hCG 投与を延期する方法が報告されている<sup>6)</sup>. また, 中断期間が 3 日間以内なら妊娠率も低下しなかったとも報告されている<sup>6)</sup>. 2 件の randomized controlled trial (RCT) (OHSS 発症リスクの高い 207 人を対象) を基にしたメタアナリシスでは, OHSS の発症率は非coasting 群と比較してcoasting 群の方が低かった (オッズ比 0.11, 95%信頼区間 0.05-0.24; 低質のエビデンス)<sup>7)</sup>. ASRM のガイドラインでは, 推奨するにはエビデンスが不足している (Grade C) とされている<sup>5)</sup>. トリガーに用いる hCG の減量 (5,000 IU 以下) も提案されているが, OHSS 予防効果に関するエビデンスは不足しているとされている<sup>5,8)</sup>. 以上より, coasting は有効な予防法と考えられるが, 現時点では更なる検討が必要と考えられる<sup>9)</sup>.
3. 生殖補助医療に伴う OHSS の発症や重症化を予防するために, 特に OHSS ハイリスク患者には以下の対策を考慮する.
  - 1) カベルゴリン (ドパミンアゴニスト) : 8 件の RCT (OHSS 発症リスクの高い 1022 人を対象) を基に報告されたメタアナリシスでは, 非介入群と比較してドパミンアゴニスト投与群では OHSS 発症率は低く (オッズ比 0.27, 95%信頼区間 0.19-0.39; 中等度のエビデンス), 3 件の RCT (OHSS 発症リスクの高い 296 人を対象) を基に報告されたメタアナリシスでは, アルブミン投与と比較して OHSS 発症率は低かった (オッズ比 0.21, 95%信頼区間 0.12-0.38)<sup>10)</sup>. ASRM のガイドラインでは Grade A で使用を推奨されている<sup>5)</sup>. 一方, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) のガイドラインでは, GnRH アゴニストで排卵を誘発する場合には推奨されていない<sup>8)</sup>.
  - 2) 低用量アスピリン: 2010 年の RCT (OHSS 発症リスクの高い 1192 人を対象) では, アスピリン内服群が非内服群より OHSS 発症率は低かった (0.25% vs 8.4%,  $P < 0.001$ )<sup>11)</sup>. ASRM のガイドラインでは Grade B で使用を推奨されているが<sup>5)</sup>, 2019 年の RCT (PCOS 患者 214 人を対象) では予防効果は示されていない (OHSS 発症率は, アスピリン内服群では 34.9%, アスピリン非内服群では 30.5%,  $P = 0.494$ )<sup>12)</sup>.
  - 3) アロマターゼ阻害剤: ESHRE のガイドラインでは, High responder に対する OHSS 発症予防効果が期待されるがエビデンスは十分では無いとされている<sup>8)</sup>. 2017 年の RCT (OHSS 発症リスクの高い 238 人を対象) では, レトロゾール内服群は低用量アスピリン内服群に比べて OHSS 発症率は低かった (25.0% vs 45.1%,  $P = 0.002$ ) こ

とが報告されている<sup>13)</sup>。

- 4) GnRH アンタゴニスト：2019年の前方視的試験（OHSS 発症リスクの高い96人を対象）では、採卵後3日目から5日目にGnRH アンタゴニスト製剤を連日皮下注射した群は無投与群と比較し、OHSSの発症率が低かった（18.03% vs 37.14%, P=0.037）と報告されている<sup>14)</sup>。カベルゴリン単独群5例と、レルゴリクスとカベルゴリンの併用群6例を比較した報告では、両群とも中等症以上のOHSS発症予防に有効であり、次周期の月経3日目のE2値は併用群で有意に低いことから、併用投薬がより有用となる可能性が示唆されている<sup>15)</sup>。
  - 5) アルブミン：ASRMのガイドラインでは推奨するにはエビデンスが不足している（Grade C）とされている<sup>5)</sup>。7件のRCT（OHSS発症リスクの高い1452人を対象）を基に報告されたメタアナリシスでは、アルブミン製剤投与群は無治療群と比較しOHSS発症率は低下することが報告されているが（Petoオッズ比0.67, 95%信頼区間0.47-0.95；非常に質の低いエビデンス）、同時に妊娠率低下をもたらすことも報告されている（Petoオッズ比0.72, 95%信頼区間0.55-0.94；中等度のエビデンス）<sup>16)</sup>。また、アルブミンは血液製剤であることにも注意が必要である。
  - 6) カルシウム：ASRMのガイドラインではGrade Bで使用を推奨されている<sup>5)</sup>。2015年のRCT（OHSS発症リスクの高い200人を対象）では、カルシウム投与群ではプラセボ群と比較してOHSSの発生率が低かった（7% vs 23%, P=.002）<sup>17)</sup>。
  - 7) ヒドロキシエチルデンプン（HES）製剤：代用血漿剤であるヒドロキシエチルデンプン製剤（hydroxyethyl starch: HES）は、2件のRCT（OHSS発症リスクの高い272人を対象）を基に報告されたメタアナリシスでは、HES投与群は無治療群と比較し、OHSS発症率は低下することが報告されている（Petoオッズ比0.27, 95%信頼区間0.12-0.59；非常に質の低いエビデンス）<sup>16)</sup>。
  - 8) 新鮮胚移植を行う場合には、黄体補充のためにhCGの代わりにプロゲステロンを用いることが推奨されている<sup>9)17)</sup>。5件のRCT（1293人を対象）を基に報告されたメタアナリシスでは、プロゲステロン投与群はhCG投与群と比較し、OHSS発症率の低下が報告されている（オッズ比0.46, 95%信頼区間0.30-0.71）<sup>17)</sup>。
4. 全胚凍結はASRMのガイドラインではGrade Bで推奨され<sup>5)</sup>、ESHREのガイドラインでも晩期発生のOHSS予防として推奨されている<sup>8)</sup>。2件のRCT（1633人を対象）を基に報告されたメタアナリシスでは、全胚凍結群は新鮮胚移植群と比較し、OHSS発症率低下が報告されている（オッズ比0.24, 95%信頼区間0.15-0.38；質の低いエビデンス）<sup>18)</sup>。

#### 実態

- 1) わが国の臨床では卵巢の反応性にかかわらず自然周期やクロミフェンなどを用いた mild-stimulation を用いる場合も多くみられるが、GnRH アンタゴニスト周期と比較してどちらが有効であるかの結論は出ていない（CQ11 参照）<sup>5,9)</sup>。尚、クエン酸クロミフェン塩を用いたGnRHアンタゴニスト法はOHSSリスクを低下させると報告

されているが、刺激法などが交絡因子となっている可能性があり、クロミフェン単独で OHSS 予防効果があるとは示されていない<sup>5)</sup>。

- 2) 本邦においては様々な方法で OHSS 予防法が実施されている。Answer2 の解説に列挙した薬剤について代表的な用法用量を記載する (表 1)。
- 3) エビデンスは十分とは言えないが、本邦において経口 GnRH アンタゴニスト製剤レルゴリクスを OHSS 予防に使用する施設はみられる。

## 文献

- 1) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告：日産婦誌. 2002; 54: 860-868. (III)
- 2) 日本生殖医学会：生殖医療の必修知識 2020. 2020; 435-44. (III)
- 3) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告：日産婦誌. 2009; 61: 1138-45. 医中誌 ID: 2009199975 (III)
- 4) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome Green-top Guideline No. 5 February 2016 [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_5\\_ohss.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_5_ohss.pdf) (guideline)
- 5) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline Fertil Steril. 2016; 106 :1634-47. PMID: 27678032 (guideline)
- 6) Levinsohn-Tavor O, et al.: Coasting-what is the best formula? Hum Reprod. 2003; 18: 937-40. PMID:12721165 (III)
- 7) D'Angelo A et al.: Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome Cochrane Database Syst Rev. 2017; 5: CD002811. PMID: 28535578 (I)
- 8) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI Hum Reprod Open. 2020: hoaa009. PMID: 32395637 (guideline)
- 9) Mourad S, et al.: Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 1: CD012103. PMID: 28111738 (I)
- 10) Tang H, et al.: Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11: CD008605. PMID: 27901279 (I)
- 11) Várnagy A, et al.: Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome: Fertil Steril. 2010; 93: 2281-4. PMID: 19261278 (II)
- 12) Namavar Jahromi B et al: Effect of low-dose aspirin on the development of

- ovarian hyperstimulation syndrome and outcomes of assisted reproductive techniques in the women with PCOS, a randomized double-blinded clinical trial. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019; 58: 255-260. PMID: 30910149 (II)
- 13) Mai Q, et al: Effect of letrozole on moderate and severe early-onset ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk women: a prospective randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2017; 216: 42.e1-42.e10. PMID: 27555316 (II)
- 14) Zeng C, et al: The effect of luteal GnRH antagonist on moderate and severe early ovarian hyperstimulation syndrome during in vitro fertilization treatment: a prospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2019; 300 :223-33. PMID: 31004220 (II)
- 15) 高島明子ほか: ART 治療におけるレルゴリクスとカベルゴリンの併用による卵巣過剰刺激症候群予防効果の検討. 日本生殖医学会雑誌. 2020; 65: 291. (III)
- 16) Youssef MA, et al. Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 8: CD001302. PMID: 27577848 (I)
- 17) El-Khayat W, et al. Calcium infusion for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a double-blind randomized controlled trial. Fertil Steril. 2015; 103: 101-5. PMID: 25552412 (II)
- 18) van der Linden M et al: Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 7: CD009154. PMID: 21975790 (I)
- 19) Wong KM et al. : Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction Cochrane Database Syst Rev. 2017; 3: CD011184. PMID: 28349510 (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

国内の不妊治療におけるカベルゴリンに関係する報告を Scopus のデータベースにより検索(検索式:(TITLE-ABS-KEY(cabergoline) AND TITLE-ABS-KEY(case OR randomized OR controlled OR study OR trial) AND AFFIL(japan)))AND ((TITLE-ABS-KEY(infertil\* OR art OR ivf OR ohss) OR TITLE-ABS-KEY(ovarian W/5 hyperstimulation OR stimulation) OR TITLE-ABS-KEY(ovulation W/16 induction OR suppression OR trigger))) AND NOT (TITLE-ABS-KEY(fertility-sparing W/3 treatment OR therap\*))した結果, 9件の報告を得た。同様に, 医中誌のデータベースにより検索(検索式:(Cabergline or カバサール or カベルゴリン) and (不妊症 or 不妊 or 卵巣過剰刺激症候群 or OHSS) and (pt=会議録除く ck=ヒト))した結果, 47件の報告を得た(2020年12月12日時点)。これらのうち, 関連する6件の報告について以下に概要を示す。

1) Huang H, Takai Y, Samejima K, et al. Late-onset ovarian hyperstimulation syndrome developing during ovarian stimulation in an ectopic pregnancy: a case report. Journal of medical case reports. 2020.

卵巣刺激を施行中に重度のOHSSを発症し, 後に子宮外妊娠と診断された症例に, OHSSの診断後, カベルゴリン0.5 mg/日が経口投与された。

2) Hashimoto H, Miyachi H, Kataoka K, et al. Case of fertility treatment-induced Stevens-Johnson syndrome with a severe ocular complication. *The Journal of dermatology*. 2019.  
 不妊治療のためにカベルゴリン [隔週で経口投与 (用量の記載は無し)], メドロキシプロゲステロン酢酸エステル, クロミフェン, hCG (静脈内投与) を投与中にスティーヴンス・ジョンソン症候群を発症した症例を報告する。

3) Inoue T, Hashimoto S, Iwahata H, et al. Cabergoline administration prevents development of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome and it contributes to reduction in ovarian volume. *Reproductive Medicine and Biology*. 2015.

187 例の体外受精における排卵誘発のために調節卵巣刺激法のロング法またはフレキシブル GnRH アンタゴニスト法を実施した女性を対象に, カベルゴリンによる採卵後の OHSS 予防効果を検討した。61 例の介入群にはカベルゴリン 0.5 mg/日を 3 回 (採卵後当日, 2 日後, および 4 日後) 経口投与した。非介入群に比してカベルゴリン群は, 中等度から重度の OHSS の発症率が低かった (9.8% vs. 23.0%,  $p = 0.03$ )。

4) Morimoto Y. Ovarian Stimulation for PCO Patients and Management of OHSS. In: Allahbadia GN, Morimoto Y, editors. *Ovarian Stimulation Protocols*. New Delhi: Springer India; 2016.

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) を有する患者に卵巣刺激を行う場合, 重症な OHSS 発症予防のため hCG 開始日よりカベルゴリン (0.5 mg/日) を 7~8 日間経口投与することの有効性が示唆されている。

5) 梅澤 奈穂, 尹 純奈, 常弘 あずさ, 他. 当科で管理した卵巣過剰刺激症候群の 3 症例. *産婦人科の進歩*. 2019.

異なる経過・妊娠転機をたどった不妊治療に伴い発症した OHSS 3 症例を経験した。いずれの症例でも, PCOS を合併しており, カベルゴリン (0.5 mg/日) が経口投与された。

6) 三宅 達也, 筒井 建紀, 正木 秀武, 他. ART 治療における卵巣過剰刺激症候群に対する Cabergoline の予防効果の検討. *産婦人科の進歩*. 2015.

カベルゴリンによる OHSS の予防効果について後方視的に検討した。2010 年 1 月から 2013 年 12 月までに施行した ART 治療のうち, 調節卵巣刺激時に OHSS の発症が予想された 8 症例を対象とした。採卵翌日よりカベルゴリン 0.5 mg/日を 7 日間投与した。OHSS 発症例は軽症 5 症例のみであり, 中等度以上の OHSS 発症の予防が可能であった。カベルゴリンは中等度以上の OHSS 発症予防に有用となる可能性が示唆された。

(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 >

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 >

# IV-136

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) カベルゴリンは、卵巣過剰刺激症候群の発症抑制に用いられてきた実態はあったが適応を有していなかった。海外・国内のエビデンスやガイドライン記載の状況から、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) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106(7):1634-47.
- 2) Tehraninejad ES, Hafezi M, Arabipour A, et al. Comparison of cabergoline and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(3):259-64.
- 3) Torabizadeh A, Vahidroodsari F, Ghorbanpour Z. Comparison of albumin and cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A clinical trial study. *Iran J Reprod Med* 2013;11(10):837-42.
- 4) Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):2931-7.
- 5) Amir H, Yaniv D, Hasson J, et al. Cabergoline for reducing ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology treatment cycles. A prospective randomized controlled trial. *J Reprod Med* 2015;60(1-2):48-54.
- 6) Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008;17(6):751-5.
- 7) Matorras R, Andrés M, Mendoza R, et al. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH agonist IVF cycles in moderate risk patients: randomized study comparing hydroxyethyl starch versus cabergoline and hydroxyethyl starch. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(2):439-43.
- 8) Seow KM, Lin YH, Bai CH, et al. Clinical outcome according to timing of cabergoline initiation for prevention of OHSS: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2013;26(6):562-8.
- 9) Shaltout A, Shohyab A, Youssef MA. Can dopamine agonist at a low dose reduce

- ovarian hyperstimulation syndrome in women at risk undergoing ICSI treatment cycles? A randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165(2):254-8.
- 10) Leitao VM, Moroni RM, Seko LMD, et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014;101(3):664-75.
  - 11) ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open* 2020:1-13.
  - 12) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome (Green-top Guideline No.5) February 2016. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg\\_5\\_ohss.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_5_ohss.pdf). Accessed: 18 Dec 2020.
  - 13) Tan BK, Mathur R. Management of ovarian hyperstimulation syndrome guidelines. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Hum Fertil (Camb)* 2013;16(3):160-1.
  - 14) Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(11):1024-33.
  - 15) Jellad S, Haj Hassine A, Basly M, et al. Vascular endothelial growth factor antagonist reduces the early onset and the severity of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(1):87-91.
  - 16) Singh S, Singh S, Raman AK, et al. Efficacy of cabergoline in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Int J Infertil Fetal Med* 2017;8(2):54-60.
  - 17) Zargar M, Nikbakht R, Pourmatroud E, et al. Comparison of the clinical efficacy of two different cabergoline regimens on prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Res J Obstet Gyneco* 2011;4(2):51-8.
  - 18) Fouda UM, Sayed AM, Elshaer HS, et al. GnRH antagonist rescue protocol combined with cabergoline versus cabergoline alone in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a randomized controlled trial. *J Ovarian Res* 2016;9(1):29.
  - 19) Taheripanah R, Vasef M, Zamaniyan M, et al. Comparison of cabergoline and quinagolide in prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome among patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Int J Fertil Steril* 2018;12(1):1-5.
  - 20) Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, et al. Randomized trial of combined cabergoline and coasting in preventing ovarian hyperstimulation syndrome during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;140(2):217-22.
  - 21) Saad AS, Mohamed KAA. Diosmin versus cabergoline for prevention of ovarian

# IV-136

- hyperstimulation syndrome. Middle East Fertil Soc J 2017;22(3):206-10.
- 22) Ghahiri A, Mogharehabet N, Movahedi M, et al. Evaluation of intravenous hydroxyethyl starch, intravenous albumin 20%, and oral cabergoline for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in patients undergoing ovulation induction. J Res Med Sci 2015;20(7):692-6.
  - 23) Tang H, Mourad S, Zhai SD, et al. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2016;11(11):CD008605.
  - 24) Allahbadia GN, Ata B, Lindheim SR, et al. Textbook of assisted reproduction. Singapore: Springer; 2020.
  - 25) Youssef MA, van Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2010;16(5):459-66.
  - 26) 日本生殖医学会. 生殖医療の必修知識 2020. 東京: 杏林舎; 2020. p.435-444
  - 27) Huang H, Takai Y, Samejima K, et al. Late-onset ovarian hyperstimulation syndrome developing during ovarian stimulation in an ectopic pregnancy: a case report. J Med Case Rep 2020;14(1):110.
  - 28) Hashimoto H, Miyachi H, Kataoka K, et al. Case of fertility treatment-induced Stevens-Johnson syndrome with a severe ocular complication. J Dermatol 2019;46(11):1042-5.
  - 29) Inoue T, Hashimoto S, Iwahata H, et al. Cabergoline administration prevents development of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome and it contributes to reduction in ovarian volume. Reprod Med Biol 2015;14(2):79-84.
  - 30) 梅澤 奈穂, 尹 純奈, 常弘 あずさ, 他. 当科で管理した卵巣過剰刺激症候群の3症例. 産婦人科の進歩 2019;71(1):30-6.
  - 31) 三宅 達也, 筒井 建紀, 正木 秀武, 他. ART治療における卵巣過剰刺激症候群に対する Cabergoline の予防効果の検討. 産婦人科の進歩 2015;67(3):270-5.