

令和2年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

分担研究報告書

「不妊に悩む方への特定治療支援事業」のあり方に関する医療政策的研究

## 不妊に悩む方への特定治療支援事業における、助成回数ごとの年齢別累積生産率の検討

研究分担者 左 勝則 埼玉医科大学 産科婦人科講師

研究分担者 石原 理 埼玉医科大学 産科婦人科教授

### （研究要旨）

生殖補助医療（ART）における特定治療支援事業の生児獲得に対する有効性を検討するために、埼玉県の間票情報を用いた検討を行った。2016年に埼玉県に対して助成金申請を初めて行った方（1072人）を対象に、2017年末までの間票情報を利用して年齢別累積生産率を算出した。アウトカムである累積生産率は、申請書に記載された日本産科婦人科学会ART登録データベースの治療周期番号を用いてリンケージを行い算出した。6回の申請あたりの累積生産率は、35歳未満で58.4%、35-39歳で49.3%、3回まで助成金が認められている40-42歳では17.2%であった。多変量解析の結果、年齢のみが有意に累積生産に対して関連していることがわかった。本研究により、本事業の年齢別累積生産率が明らかになった。挙児希望のある夫婦が、早期に体外受精にすすめる体制づくりが重要であると考えられる。

### A. 研究目的

1978年に英国で最初の体外受精-胚移植によりルイズ・ブラウン氏が出生して以降、この40年間で生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology；以下ART）は様々な技術革新を伴いながら、不妊に悩むカップルに対し広く行われる治療となった。日本で行われている生殖補助医療の治療件数をまとめている日本産科婦人科学会（以下、日産婦）倫理委員会登録調査小委員会の最新の報告によれば、2018年には45万周期の体外受精、顕微授精および凍結

融解胚移植を含む治療が行われ、その結果5万6千人にのぼる新生児が出生したとされる（1）。日本における治療周期数の増加には、晩婚・晩産化がすすむことによる不妊症カップルの増加が主要な要因の一つと考えられており、近年の日本での出生児数の減少がすすむ中、こうした生殖補助医療の出生数におよぼす影響は年を追うごとに大きくなりつつある。

現在、日本において生殖補助医療は保険適応外の治療と位置付けられており、患者は生殖補助医療にかかる医療費の全額を

一旦負担しなければならない。国が主導する「不妊に悩む方への特定治療支援事業」による助成により、不妊カップルの合算の所得が730万円以下の方に対し、40歳未満で通算6回、40-42歳で3回まで治療費の助成を行っている。昨今の少子化に伴い、助成金は段階的に拡充され、2021年からは所得制限が撤廃され、現在は2022年から不妊治療の保険適応化にむけ議論がすすめられている所である。助成金の拡充に伴い、生殖補助医療による治療周期数は増加することが見込まれるが、実際に本助成事業がどの程度生児獲得に寄与しているかはあまり検討がなされてこなかった。その理由の一つとして、助成事業の個票情報が一元化されていないことなどが挙げられる。特定治療助成事業の個票情報は、助成事業の窓口である中核市、政令市および各都道府県が管理しており、今までこれらの個票情報を用いて本事業の生児獲得に対する効果を評価されたことはなかった。

我々は前年度、埼玉県助成事業の窓口である埼玉県および越谷市に申請を行い、個票情報を用いた解析を初めて行った。申請時の夫婦の所得情報を用いて、所得が低い群において累積妊娠率が低いことを明らかにし、さらに所得が低い群において継続的な治療を受けられていない可能性があることを報告した。申請時の個票情報には、妊娠の有無についての情報はあるものの、実際に出産にいたったかどうかの情報までは含まれていない。妊娠が成立したとしても10-20%は流産になり、年齢がすすむ

ほど流産率が上昇することが知られているため、助成金申請回数あたりの生児獲得率(累積生産率)をもとめることが、少子化対策としての助成金事業の有効性を検証する上で必要不可欠である。

そこで、最終年度である今年度は、申請情報内にある日産婦ART登録データベースの治療周期番号の情報を用いて、個票情報と詳細な治療情報および出産情報を含むART登録データベースをリンケージすることで、埼玉県に助成金の初回申請を行った人を対象に、年齢別累積生産率を算出し、さらに生産に影響を及ぼす申請者の背景因子を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 研究デザイン

埼玉県内における特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き観察研究である。

### 2) 研究方法

埼玉県内で「不妊に悩む方への特定治療支援事業」の窓口である、埼玉県に対し、個票情報の提供の依頼を行い、2016年1月1日から2017年12月31日までの2年間にわたる助成金事業の個票情報を提供いただいた。

提供情報には、申請者の年齢、居住自治体、治療区分(A:新鮮胚移植、B:採卵および全胚凍結後の凍結融解胚移植、C:以前に凍結した胚を用いた凍結融解胚移植、D:移植のめどがたたず治療終了、E:受精でき

ずまたは胚の分割停止、変性等による治療中止、F：採卵したが卵がえられず中止)、不妊カップルそれぞれの所得額、通算の助成金受給回数、治療情報(体外受精、顕微授精)、妊娠の有無、男性因子に対する治療の有無、助成金額、領収金額および日産婦 ART 登録データベースの治療周期番号が含まれている。

申請情報には、生産の有無についての情報は含まれていない。そのため、申請情報内にある日産婦 ART 登録データベースに登録されている治療周期番号を用いて、申請情報と ART 登録データベースをリンケージすることで、排卵誘発方法や移植時点での胚の発育段階等の治療情報と妊娠および生産の情報を取得した。

共変量については、不妊カップル合算の所得は 4 分位に分けて解析した。今回の解析では、女性の所得が「なし」と報告されている場合、主婦と定義した。日産婦 ART 登録データベースからは、不妊原因(卵管因子、子宮内膜症、抗精子抗体の有無、男性因子、原因不明、その他)、卵巣刺激方法、採卵回数、受精方法(IVF/ICSI, split-ICSI)、新鮮胚移植の有無、移植胚数、凍結胚数の情報を解析に用いた。アウトカムとして、生産の有無および多胎妊娠について情報を抽出した。

### 3) 統計解析

初回の助成金申請者の 39%に、日産婦 ART 登録データベースの治療周期番号に欠損を認め、解析の対象から除外せざるをえな

かった(図 1 参照)。これらの除外されたサンプルと解析対象となった群を比較し、研究に含まれた群と除外された群で申請情報に差異があるかを評価した。次に、年齢別の申請情報および不妊原因について検討を行い、初回申請情報において新鮮周期が登録されていた 980 人を対象に、新鮮周期の治療情報を年齢別に検討した。申請回数ごとの年齢別累積生産率の算出については、すでに報告されている Conservative approach を用いて、分母を申請者数、分子を申請回数ごとの累積生産として算出した(2)。さらに、生産に対する患者背景要因のリスク比を、log-binomial regression にて推定した。解析は Stata MP 16(College Station, Texas, USA) を用いて行い、 $p < 0.05$  を統計学的有意差ありとした。

### (倫理面への配慮)

本研究で埼玉医科大学倫理審査委員会および日本産科婦人科学会倫理委員会において研究計画の審査を受け、研究実施の許可をえた上で、研究を行った。

### C. 研究結果

研究解析者の選定方法を図 1 に示す。埼玉県から提供いただいた 2016 年における初回体外受精治療者は 1892 人おり、2017 年末までに計 4544 件の申請情報が存在した。これらの中から、非射出精子を用いた顕微授精による治療(42 人)、医学的適応による卵子凍結(1 人)、夫婦の所得情報の欠損例(42 人)を除外した 1807 人(4386 申請)

が解析すべき対象と想定された。このうち 705 人 (39%) に申請情報内に日産婦 ART 登録データベースの登録周期番号の何らかの欠損を認めた。さらに 30 人は登録番号を用いてもリンケージできなかったため、最終的に 1072 人 (2513 申請) が解析対象となった。

研究に含まれた群 (1072 人) と除外された群 (735 人) の初回申請時の申請情報を比較した (表 1 参照)。除外された群では有意に 2017 年末までの申請回数が多く、カップル合算の所得が高い傾向にあった。また、除外された群では新鮮胚移植をおこなった群 (治療区分 A) の割合が少なく、全胚凍結周期 (治療区分 B) が多かった。

次に、初回申請情報において新鮮周期が登録されていた 980 例を対象に、新鮮周期の治療情報を年齢別に検討した (表 2 参照)。年齢別の申請者の分布は 35 歳未満では 413 人、35-39 歳は 438 人、40-42 歳は 221 人であった。全胚凍結周期 (治療区分 B) は年齢が若いほど割合が多い傾向にあった (35 歳未満; 45.3% vs. 40-42 歳 30.8%)。主婦の割合は、年齢が高いほどに有意に増えた。一方不妊カップル合算の所得は年齢区分で変わらなかった。不妊原因は、年齢が若い群で卵管因子や男性因子の割合が高く、原因不明不妊の割合は年齢が高いほど高かった。

初回申請情報において新鮮周期が登録されていた 980 例を対象に、初回申請時の新鮮周期の治療情報を年齢別に検討した (表 3 参照)。年齢区分にかかわらず自然周

期での採卵が 14%をしめていた。クエン酸クロミフェン (CC) を用いたマイルド刺激は年齢が上昇するほど多かった。一方、年齢区分が若い程、GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニストを用いた卵巣刺激が選択されており、35 歳未満では約半数がこれらの刺激方法を選択されていた。採卵個数は年齢が若いほど多く (35 歳未満; 8.0 個 (standard deviation [SD] = 7.2) vs. 40-42 歳; 4.2 個 (SD = 5.2))、全胚凍結の割合が高かった。新鮮胚移植が行われた症例において、単一胚移植の割合は若いほど多く、35 歳未満では 98.8%であったのに対し、40 歳以上では 80%であった ( $p < 0.001$ )。平均の凍結された胚の個数は年齢区分が若いほど多かった (35 歳未満; 2.5 個 (standard deviation [SD] = 3.1) vs. 40-42 歳; 1.0 個 (SD = 1.7))。

年齢別申請回数ごとの累積生産率を図 2 に示す。1072 例の解析対象の内、495 人 (46.2%) が生産に至っていることがわかった。6 回の申請あたりの累積生産率は、35 歳未満でもっとも高く 58.4%であり、35-39 歳では 49.3%であった。3 回まで申請が認められている 40-42 歳では 17.2%であった。累積生産率は 35 歳未満および 35-39 歳ともに 4 回目の申請にかけて上昇し、5-6 回でプラトーとなる傾向をしめした。多胎妊娠は 8 例 (1.6%) 認められた。年齢別の申請回数ごとの申請者数および生産数を表 5 に示す。

生産の有無に対する患者背景要因のリスク比を表 4 に示す。単変量解析では、年

年齢、男性因子、所得が生産に有意に関連していたが、多変量解析では、年齢のみが有意に生産に関連しており、35歳未満と比較して、35-39歳 (RR = 0.84, 95%信頼区間 [95% CI], 0.74-0.96)、40-42歳では0.30 (95% CI, 0.22-0.40)と有意に低かった。

#### D. 考察

今回、埼玉県内の特定不妊治療支援事業の個票情報を用いた解析をすすめ、年齢別の申請回数毎の累積生産率を算出した。6回の申請あたりの累積生産率は35歳未満で58.4%、35-39歳で49.3%、3回まで助成金が認められている40-42歳では17.2%であった。多変量解析の結果、年齢のみが有意に累積生産に対して関連していることがわかった。本研究により、不妊に悩む方への特定治療支援事業の累積生産に対する影響が明らかになった。

年齢別の治療回数ごとの累積生産率については、過去にいくつか報告がなされている。2009年に米国から報告された6164人(14,248治療周期)のnon-donor IVF cycleを対象とした解析で、6回の採卵周期あたりの年齢別累積生産率は35歳未満で65%、35-37歳で57%、38-39歳で46%、40歳以上で23%であった(3)。今回の解析では、助成回数あたりの累積生産率であるため、この報告と比較すると累積生産率が低くなると考えられるが、それでも本研究結果と大きくはことならない結果であった。また、2013年に日本から報告された、国立成育医療研究センターにおける初回

体外受精治療者を対象とした報告では、初回採卵後5年間の累積生産率は35歳未満で68.9%、35-39歳で45.3%、40歳以上で12.5%であった(4)。本研究結果と比較して40歳以上での累積生産率が低い要因として、対象となる施設が、ハイリスク症例の集まる国立成育医療研究センター施設でのサンプルであることや、40歳以上の群では43歳以上の年齢層も含まれていることなどが考えられる。今回の研究は助成回数あたりの累積生産率であるため、特定治療支援事業という制度の枠組みにおける累積生産率を評価した解析であり、解釈に注意が必要である。

生殖補助医療にかかる医療費に対する助成は2004年に導入され、段階的に拡充されてきた。2004年導入当初は、夫婦合算で年収630万円未満の方を対象に1年度あたり10万円の助成金が通算2年間支給されるという内容であったが、その後2007年からは、治療周期あたり10万円を年度あたり2回まで、5年間まで拡充され、所得制限も730万円まで引き上げられた。助成額も2009年には15万円、2015年からは初回治療時は30万円まで引き上げられ、2021年からは所得制限も撤廃された。これらの助成制度の拡充により、生殖補助医療件数は増加をつづけており、世界的にみても日本の治療周期数は多く、International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART)の暫定的な報告によれば2016年の生殖補助医療による治療件数は中国に次いで2位であっ

た (5)。生殖補助医療の利用率 (utilization rate) の指標として算出されている人口 100 万人あたりの治療周期数は世界で最も高く、人口 100 万人あたり、3212 周期であったと報告されている。これは、最も低い国(セネガル)の人口 100 万人あたり 6 周期の実に 500 倍である (6)。

治療周期の増加の要因として、治療を受ける女性の高年齢化があげられる。前述の日産婦の登録調査小委員会の 2018 年の報告によれば、2018 年の治療周期に占める 40 歳以上の女性の割合は 41.8% であり、ICMART の報告でだされている諸外国のデータに比べても格段に高い(オーストラリア; 28.3%, ドイツ; 22.1%, 米国; 23.9%)。諸外国と比べ、日本は第三者の配偶子や胚を用いた生殖補助医療が認められておらず、こうした高齢女性に対する治療の制限が、高齢女性が生児獲得を目指して治療を繰り返し受け、結果として治療周期数の増加に影響を及ぼしているものと推測される。

加齢にともなう妊娠・出産率低下から、助成制度には年齢制限が 2016 年に導入され、さらに 40-42 歳に対しては通算助成回数が 3 回までしか認められなくなった。本研究においても、年齢と累積生産率の関係は明らかであり、多変量解析においても年齢のみが唯一生産と関連する患者背景要因であった。このことから、より早い年齢で生殖補助医療にすすむことを後押しするような制度づくりが重要であると考えられる。

今回、おそらく日本で初めて特定治療支援事業の助成回数ごとの年齢別累積生産率を算出した。日本におけるほぼすべての治療周期の登録がなされている日産婦 ART 登録データベースは、周期毎の登録であるため、治療を受けた患者ベースでの解析はできない。妊娠できない人が治療を繰り返すことにより治療周期の増加があり、総治療あたりの生産率は低くみつめられる傾向があると考えられる。今回、埼玉県が管理する個票情報にはない生産の情報を補うために日産婦データベースを活用し、今まで個票情報のみでは解析できなかった助成回数あたりの年齢別累積生産率を算出できた意義は大きい。しかし一方で、留意しなければならない点もいくつか挙げられる。第一に、助成金受給のための申請書には、助成対象となる治療周期を同定するために、ART 登録データベースの治療周期番号の記載が求められているが、実際には治療周期番号の欠損のある症例が全体の 39% を占めた。助成金は助成対象となる周期に対して支払われるべきものであり、治療周期と助成対象期間が一致しない場合は、重複受給などの問題に発展しかねない。申請書には領収金額の記載とともに、対象となる期間の記載が求められているが、より確実に助成対象である治療周期と対応させるためにも治療周期番号の欠損はできる限り少なくすべきと考えられる。また、今回の解析では、これらの症例が除外されることにより、選択バイアスが生じている可能性は否定できない。次に、

今回の解析は 2016 年に初回の申請を行った方を対象に 2017 年末までのデータを用いて解析している。フォローアップ期間は最短で 1 年であるため、妊娠できなかった人が 6 回の申請をすべて行うにはフォローアップ期間が短かった可能性がある。さらに、助成金の申請は年度末に集中することが知られており、2017 年に行われた治療が、2018 年 3 月末に申請されていた場合、今回の解析には含まれていない。今後、フォローアップ期間を長くした場合に、結果がどのようにかわるのか、6 回の申請および治療を行うのにどの程度の時間が必要なのか、検証する必要があると考えられる。

不妊治療の保険適応化が 2022 年に予定されており、2021 年より本事業の暫定的な拡充がなされ、所得制限が撤廃された。こうした取り組みは生殖補助医療の治療周期数の増加をもたらすことが予想されるが、同時に医療費の増大という問題をはらんでいる。保険適用化による持続可能な制度づくりとともに、保険適用でカバーされた治療がどの程度出産に結びついているのか検証できるような仕組み作りが重要であり、現在治療周期が登録されている日産婦 ART 登録データベースは、膨大な治療情報を含んではいるものの、今回行ったような解析には適さないため、適切な monitoring 体制の構築が重要であると考えられる。

## E. 結論

今回、埼玉県内の特定不妊治療支援事業

の個票情報を用いた解析をすすめ、年齢別の申請回数ごとの累積生産率を算出した。6 回の申請あたりの累積生産率は 35 歳未満で 58.4%、35-39 歳で 49.3%、3 回まで助成金が認められている 40-42 歳では 17.2%であった。多変量解析の結果、年齢のみが有意に累積生産に対して関連していることがわかった。本研究により、特定治療支援事業の累積生産に対する影響が明らかになった。挙児希望のある夫婦が、早期に体外受精にすすめる体制づくりが重要であると考えられる。

## ＜参考文献＞

- 1) Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2020 Nov 20;20(1):3-12. doi: 10.1002/rmb2.12358. PMID: 33488278; PMCID: PMC7812461.
- 2) Maheshwari A, McLernon D, Bhattacharya S. Cumulative live birth rate: time for a consensus? *Hum Reprod.* 2015 Dec;30(12):2703-7. doi: 10.1093/humrep/dev263. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26466912.

3) Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):236-43. doi: 10.1056/NEJMoa0803072. PMID: 19144939.

4) 石田 恵理, 巽 国子, 松井 大輔, 竹島 和美, 中筋 貴史, 浦野 晃義, 萩原 美幸, 岸 靖典, 齊藤 隆和, 齊藤 英和. 当院における患者毎の生殖補助医療 5 年間の治療の解析 特定不妊治療費助成事業をふまえて. 日本受精着床学会雑誌 30, 268-272 (2013).

5) Adamson GD, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world 290 report on assisted reproductive technology, 2016. 2020. [Available from: <https://secureservercdn.net/198.71.233.47/3nz.654.myftpupload.com/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-292 WR2016-FINAL-20200901.pdf> Accessed: 13/Sep/2020.

6) Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, De Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F. ART utilization: an indicator of access to infertility care. Reprod Biomed Online. 2020 Jul;41(1):6-9.

doi: 10.1016/j.rbmo.2020.03.007. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32448672.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada T, Ichikawa T. Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2018 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Reprod Med Biol, 2020 Nov 20;20(1):3-12. doi: 10.1002/rmb2.12358..

Ishihara O, Klein BM, Arce JC: Randomized, assessor-blind, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. Fertil Steril 2020 Nov 30:S0015-0282(20) 32631-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.059.

Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. Fertil Steril.



2020;114(6):1198-1206.

Seto S, Jwa SC, Namba A, Indo A, Kajihara T, Ishihara O. Klebsiella pneumoniae-induced pyogenic liver abscess secondary to oocyte pick-up. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 (in press).

Tamura S, Jwa SC\*, Tarumoto N, Ishihara O. Septic Shock Caused by Fusobacterium Necrophorum after Sexual Intercourse during Recovery from Infectious Mononucleosis in an Adolescent: A Case Report. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2020;33(5):566-569.

Ichikawa D, Jwa SC, Seto T, Tarumoto N, Haga Y, Kohno K, Okagaki R, Ishihara O, Kamei Y. Successful treatment of severe acute respiratory distress syndrome due to Group A streptococcus induced toxic shock syndrome in the third trimester of pregnancy-effectiveness of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A case report. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(1):167-172.

梶原 健, 左 勝則, 高村 将司. 子宮内膜症をもつ患者に産婦人科処置を行う際には骨盤内感染・卵巣膿瘍に要注意! ART 手技を含めて. 臨床婦人科産科 74 卷

6 号 Page579-583, 2020.

左勝則、石原理 世界のガイドライン 生殖医が知っておくべきこと、産科医ができること 生殖と周産期のリエゾン (池田 智明ら編)(分担執筆)診断と治療社. P179-184. 2020

石原理 海外における生殖医療とわが国の法的状況 日本医師会雑誌 148(120):2423-2426, 2020

## 2. 学会発表

Jwa SC, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Superiority of cumulative live birth rates after GnRH antagonist cycles relates to ovarian respons. A cycle-specific analysis of data from a Japanese national registry. ESHRE 36th annual meeting. (Copenhagen (oral presentation). 2020.7. 5-7)

左 勝則、難波 聡、田丸 俊輔、桑原章、石原 理、亀井 良政. 生殖補助医療後の妊娠における染色体異常例の妊娠転帰および年次推移についての検討. 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (金沢 (オンライン)、2020.12.9-15)

左 勝則、石原 理、桑原 章、齊藤和毅、齊藤 英和、寺田 幸弘、前田恵理. 生殖補助医療を利用する患者の所

得と特定不妊治療支援事業利用状況および治療内容との関連. 第 65 回日本生殖医学会学術講演会・総会（東京（オンライン）、2020. 12. 3-23）

左 勝則、石原 理、桑原 章、齊藤英和、齊藤 和毅、寺田 幸弘、小林廉毅、前田 恵理. 35 歳未満女性における ART 助成金利用率に影響を及ぼす要因の探索. 第 30 回日本疫学会学術総会（京都、2020. 2. 20-22）

左 勝則、小林 廉毅、前田 恵理. 生殖補助医療を利用する患者の所得と特定不妊治療支援事業利用状況の関連. 第 79 回日本公衆衛生学会総会（京都（オンライン）、2020. 10. 20-22）

Ishihara O, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M, Adamson GD: Single embryo transfer (SET) in a global perspective: Regional similarities and differences? ESHRE 36<sup>th</sup> Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020. 7. 7

Ishihara O, Nyboe-Andersen A, Nelson SM, Arce J-C: Similar ovarian response with individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76<sup>th</sup> ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual)

2020. 10. 19

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

図 1. 解析対象者の選定方法

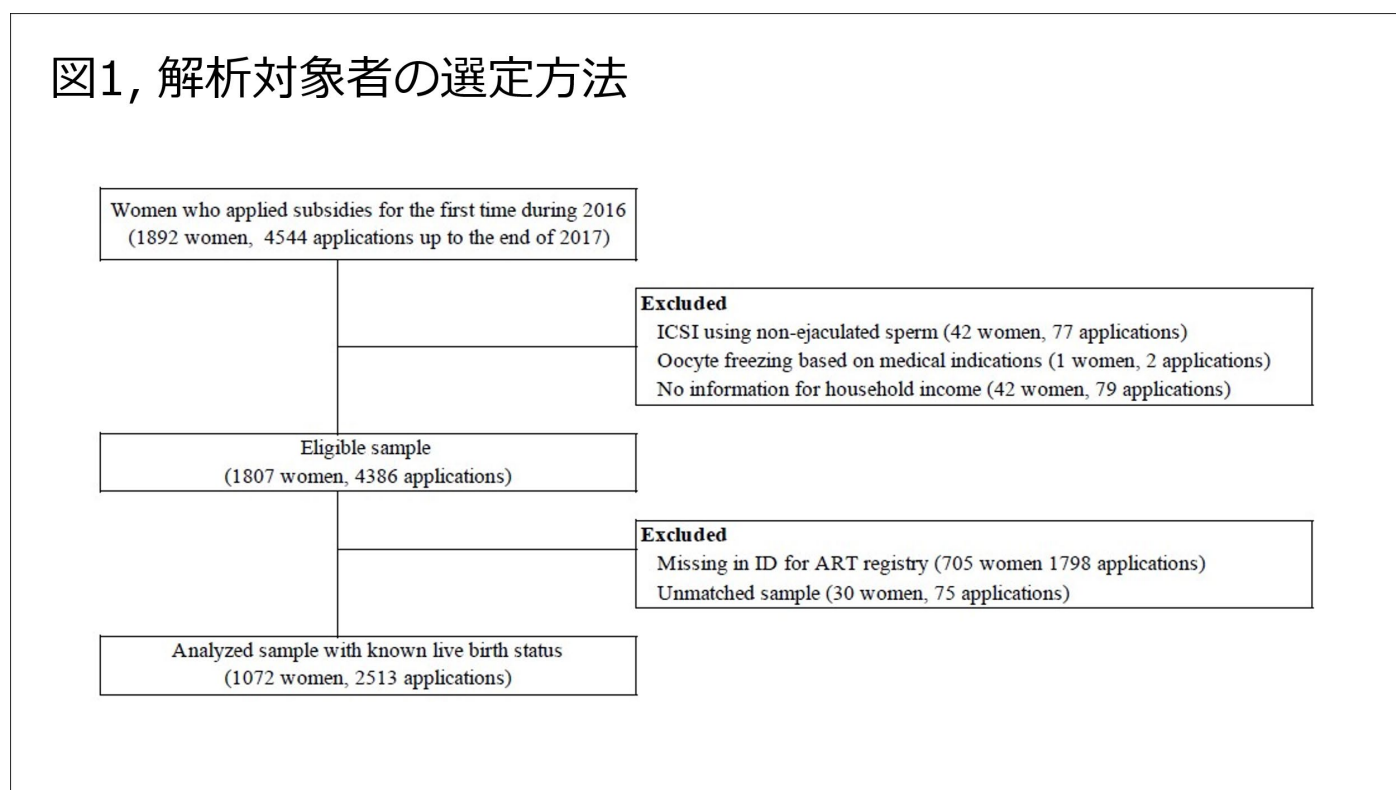


図 2. 年齢別申請回数ごとの累積生産率 (n = 1072)

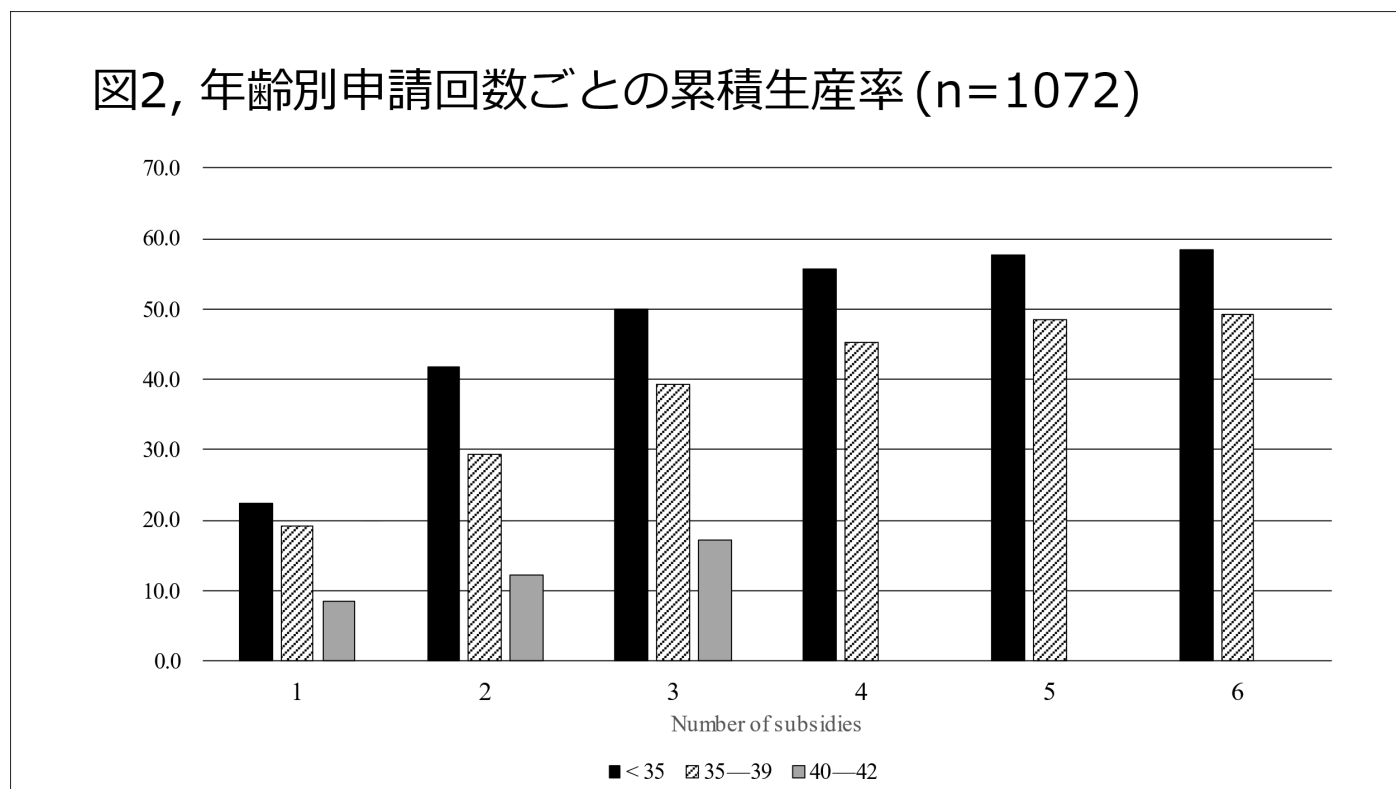


表 1. 解析対象群と除外群における申請時情報の分布 (n = 1807)

**Table 1** ART cycle characteristics based on application information for eligible samples stratified by included and excluded status (*n* = 1807).<sup>a</sup>

	Analyzed sample ( <i>n</i> = 1072)	Excluded sample ( <i>n</i> = 735)	<i>p</i> value <sup>b</sup>
Age (year)	35.6 (4.4)	36.0 (4.1)	0.09
Treatment type <sup>c</sup>			
A (Cycle with fresh ET)	440 (41.0)	171 (23.3)	<b>&lt;0.001</b>
B (Cycle with freeze-all)	445 (41.5)	383 (52.1)	
C (Frozen ET cycles)	20 (1.9)	24 (3.3)	
D (Cancellation due to patients' health problem)	33 (3.1)	56 (7.6)	
E (Cancellation due to unfertilized egg/ embryo development)	116 (10.8)	94 (12.8)	
F (Cancellation due to non-oocyte collected)	18 (1.7)	7 (0.95)	
Fertilization method			
IVF+ICSI	92 (8.6)	53 (7.2)	0.59
IVF only	413 (38.5)	260 (35.4)	
ICSI only	416 (38.8)	284 (38.6)	
missing	151 (14.1)	138 (19.8)	
Housewife	419 (39.1)	273 (37.1)	0.40
Total no of subsidies	2.34 (1.28)	2.55 (1.44)	<b>0.002</b>
Annual household income (JPY)	4,321,475 (1,539,174)	4,509,354 (1,478,917)	<b>0.01</b>

<sup>a</sup> Data are presented as the mean ( $\pm$  SD) for continuous variables and *n* (%) for dichotomous variables.

<sup>b</sup> Assessed using  $\chi^2$  or Student's *t* test.

<sup>c</sup> Treatment type for first application.

Key: ET, embryo transfer; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization; JPY, Japanese Yen.

表 2. 解析対象群における年齢別背景情報 (n = 1807)

**Table 2** Baseline characteristics for the analyzed sample stratified by age (*n* = 1072).<sup>a</sup>

	< 35 ( <i>n</i> = 413)	35-39 ( <i>n</i> = 438)	40-42 ( <i>n</i> = 221)	<i>p</i> value
Age (year)	31.0 (2.6)	37.1 (1.4)	41.2 (1.3)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Treatment type <sup>c</sup>				
A (Cycle with fresh ET)	167 (40.4)	177 (40.4)	96 (43.4)	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
B (Cycle with freeze-all)	187 (45.3)	190 (43.4)	68 (30.8)	
C (Frozen ET cycles)	5 (1.2)	8 (1.8)	7 (3.2)	
D (Cancellation due to patients' health problem)	20 (4.8)	8 (1.8)	5 (2.3)	
E (Cancellation due to unfertilized egg/ embryo development)	31 (7.5)	47 (10.7)	38 (17.2)	
F (Cancellation due to non-oocyte collected)	3 (0.73)	8 (1.8)	7 (3.2)	
Housewife	151 (36.6)	173 (39.5)	95 (43.0)	<b>&lt;0.001<sup>d</sup></b>
Annual household income (JPY)	4,258,525 (1506548)	4,370,113 (1535059)	4,342,615 (1609110)	0.80 <sup>b</sup>
Quartile of annual household income				
Q1 (3,232,000 JPY)	105 (25.4)	107 (24.4)	56 (25.3)	0.95 <sup>d</sup>
Q2 (3,246,714–4,389,754 JPY)	108 (26.2)	107 (24.4)	53 (24.0)	
Q3 (4,396,909–5,466,400 JPY)	105 (25.4)	108 (24.7)	55 (24.9)	
Q4 (5,473,600–7,292,085 JPY)	95 (23.0)	116 (26.5)	57 (25.8)	
Mean total no of subsidies	2.2 (1.2)	2.5 (1.5)	2.2 (0.79)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Infertility diagnosis				
Tubal factor	74 (17.9)	52 (11.9)	21 (9.5)	<b>0.005<sup>d</sup></b>
Endometriosis	21 (5.1)	22 (5.0)	9 (4.1)	0.83 <sup>d</sup>
Anti-sperm antibody	2 (0.48)	0 (0)	0 (0)	0.19 <sup>c</sup>

Male factor	79 (19.1)	93 (21.2)	29 (13.1)	<b>0.04</b> <sup>d</sup>
Unexplained	238 (57.6)	260 (59.4)	147 (66.5)	0.08 <sup>d</sup>
Others	48 (11.6)	56 (12.8)	46 (20.8)	<b>0.004</b> <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Data are presented as mean ( $\pm$  SD) for continuous variables and n (%) for dichotomous variables.

<sup>b</sup> Assessed using one-way analysis of variance.

<sup>c</sup> Assessed using Fisher's exact test.

<sup>d</sup> Assessed using  $\chi^2$  test.

<sup>e</sup> Treatment type for first application.

ET, embryo transfer; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization.

表 3. 初回申請における年齢別新鮮周期情報 (n = 980)

Table 3. Treatment information for fresh cycles at first application stratified by age at the first application for ART subsidy (*n* = 980).<sup>a</sup>

	< 35 (n=379)	35–39 (n=398)	40–42 (n=203)	<i>p</i> value
Ovarian stimulation protocols				
Natural	53 (14.0)	57 (14.3)	29 (14.3)	
CC	31 (8.2)	67 (16.8)	44 (21.7)	
CC + Gn	63 (16.6)	61 (15.3)	34 (16.8)	
Gn only	9 (2.4)	4 (1.0)	4 (2.0)	<b>0.01</b> <sup>d</sup>
GnRH agonist	79 (20.8)	82 (20.6)	34 (16.8)	
GnRH antagonist	110 (29.0)	98 (24.6)	39 (19.2)	
Others	27 (7.1)	22 (5.5)	15 (7.4)	
Missing	7 (1.9)	7 (1.8)	4 (2.0)	
Cancellation cycles	0 (0)	0 (0)	2 (0.99)	<b>0.04</b> <sup>c</sup>
Number of oocytes collected	8.0 (7.2)	6.1 (5.5)	4.2 (5.2)	<b>&lt;0.001</b> <sup>b</sup>
Women with no oocyte collected	3 (0.79)	6 (1.5)	6 (3.0)	<b>0.13</b> <sup>c</sup>
	n=376	n=392	n=195	
Fertilization methods <sup>c</sup>				
IVF	162 (43.1)	153 (39.0)	78 (40.0)	
ICSI	133 (35.4)	163 (41.6)	82 (42.1)	
IVF+ICSI	79 (21.0)	75 (19.1)	35 (18.0)	0.55 <sup>c</sup>
Others	2 (0.53)	1 (0.26)	0 (0)	
Cycles with fresh ET <sup>c</sup>	166 (44.1)	176 (44.9)	94 (48.2)	0.64 <sup>d</sup>
Single ET rate <sup>d</sup>	164 (98.8)	159 (90.3)	75 (80.0)	<b>&lt;0.001</b> <sup>d</sup>
Cycle with freeze-all <sup>c</sup>	176 (46.8)	164 (41.8)	61 (31.3)	<b>0.002</b> <sup>d</sup>

Number of frozen embryo <sup>c</sup>	2.5 (3.1)	1.8 (2.5)	1.0 (1.7)	<b>&lt;0.001</b> <sup>b</sup>
--------------------------------------	-----------	-----------	-----------	-------------------------------

<sup>a</sup> Data are presented as mean (SD) for continuous variables and n (%) for dichotomous variables.

<sup>b</sup> Assessed using one-way analysis of variance.

<sup>c</sup> Assessed using Fisher's exact test.

<sup>d</sup> Assessed using  $\chi^2$  test.

<sup>e</sup> Women with cancelled cycles and no oocytes collected were excluded.

<sup>d</sup> The denominator was cycles with fresh ET.

CC, clomiphene citrate; ET, embryo transfer; Gn, gonadotropin; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization.



表 4. 生産に対する患者背景要因のリスク比 (n = 1072)

Table 4. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for having a live birth (n = 1072).

	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI) <sup>a</sup>
Age		
<35	Reference	Reference
35–39	<b>0.85 (0.75 to 0.96)</b>	<b>0.84 (0.74 to 0.96)</b>
40–42	<b>0.29 (0.22 to 0.40)</b>	<b>0.30 (0.22 to 0.40)</b>
Infertility diagnosis		
Tubal factor	0.97 (0.80 to 1.17)	0.87 (0.69 to 1.10)
Endometriosis	1.04 (0.78 to 1.39)	0.99 (0.72 to 1.34)
Anti-sperm antibody	1.08 (0.27 to 4.34)	0.82 (0.20 to 3.36)
Male factor	<b>1.17 (1.003 to 1.36)</b>	1.03 (0.83 to 1.27)
Unexplained	0.93 (0.82 to 1.06)	0.91 (0.73 to 1.14)
Others	0.86 (0.70 to 1.06)	0.94 (0.76 to 1.16)
Quartile of annual household income		
Q1	Reference	Reference
Q2	1.12 (0.92 to 1.36)	1.11 (0.92 to 1.33)
Q3	<b>1.22 (1.01 to 1.47)</b>	1.16 (0.97 to 1.39)
Q4	1.16 (0.96 to 1.41)	1.15 (0.96 to 1.38)
Housewife	0.88 (0.77 to 1.01)	0.95 (0.83 to 1.08)

<sup>a</sup> Adjusted for all variables listed.

Significantly increased or reduced relative risks are indicated by boldface.

RR, relative risk.

表 5. 年齢別の申請回数ごとの申請者数および生産数 (n= 1072)

Table S1. Number of applicants and live births according to the number of governmental subsidies stratified by age.

Number of governmental subsidies	Number of applicants	Number of live births	Cumulative number of live births	CLBR (%)
<b>Age &lt;35</b>				
1	413	92	92	22.3
2	264	80	172	41.6
3	139	34	206	49.9
4	69	24	230	55.7
5	25	8	238	57.6
6	6	3	241	58.4
<b>Age 35–39</b>				
1	438	84	84	19.2
2	287	45	129	29.5
3	198	43	172	39.3
4	109	26	198	45.2
5	51	14	212	48.4
6	18	4	216	49.3
<b>Age 40–42</b>				
1	221	19	19	8.6
2	168	8	27	12.2
3	88	11	38	17.2

CLBR, cumulative live birth rate.