

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（健やか次世代育成総合研究事業）
総括・分担 研究報告書

生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究

研究代表者 大須賀 穰 東京大学・医学部附属病院・教授

研究要旨

生殖補助医療を含む不妊症診療の保険適用という政府の方針となり、その制度設計のためには、これまで標準化されてこなかった生殖医療について、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドラインを作成し、医療の標準化を図る必要が生じた。この背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当て、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療ガイドラインの作成・刊行を目的として本研究を行った。日本生殖医学会と連携して生殖医療ガイドライン作成を進め、生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons医療、心理的サポート・カウンセリング、男性不妊の検査・治療などの40のクリニカルクエスションに対して文献・情報を収集し、各CQについて、アンサー、解説、診療実態、医薬品の使用例の記載を行い、生殖医療ガイドラインを作成し、関連学会および評価委員会などによる外部評価を行い広くコンセンサスをえた上で、国内初の生殖医療ガイドラインが刊行された。エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。一方で、生殖医療ガイドラインには議論の余地がまだ多く、その改定に向けて生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内でのエビデンス蓄積を進める必要があると考えられた。

研究分担者

久慈 直昭	東京医科大学・医学部・教授
辻村 晃	順天堂大学・医学部附属浦安病院・教授
廣田 泰	東京大学・医学部附属病院・准教授
山田 満穂	慶應義塾大学・医学部・専任講師
平田 哲也	東京大学・医学部附属病院・届出研究員

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。令和2年の菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、厚生労働省では生殖補助医療を含む不妊症診療の新しい保険制度へ移行する準備・検討が開始された。生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発展してきたこと、不妊患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在していた。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要が生じていた。

このような社会背景のもと、生殖医療、特に生殖補助医療に焦点を当て、エビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療GLの作成・刊行すること、刊行した生殖医療GLについて改訂に向けた案を検討することを目的として本研究を行った。生殖医療GL作成委員会（本代表・分担研究者が委員となり運営）が主体となり、日本生殖医学会との連携のもとで班研究を行った。令和3年度の研究では、生殖医療GLの完成

と発刊、生殖医療GLに記載の医薬品について未承認薬・適応外薬の要望書作成のための文献検索や現状調査などの情報収集を実施した。

B. 研究方法

日本生殖医学会と連携して生殖医療GL作成委員会を設置し、40のクリニカルクエスション（CQ）を設定し、CQに対して文献・情報を収集しアンサー（A）を作成し、生殖医療GLの原案を作成した。CQには生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons医療、心理的サポート・カウンセリング、男性不妊の検査・治療などを設定した。原案に対するパブリックコメント募集、外部評価委員で構成される生殖医療GL評価委員会にて評価、日本産科婦人科学会や日本泌尿器科学会等の関連学会から意見収集した。これらの意見を基にGLを修正し生殖医療GLを完成させ発刊した生殖医療GLに記載の医薬品について、医薬品の保険適用に向けて必要な情報収集を行った。

C. 研究結果

生殖補助医療に関するエビデンスと国内の診療実態に基づいた生殖医療GLを作成し、令和3年11月に発刊した。産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020と重複しないよう一般不妊領域に関する記載は対象外とし、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」で調査された検査・治療等について着目してCQを設定した。具体的には、生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-on医療、心理的サポート・カウンセリング、男性不妊の検査・治療の40のCQを設定した（資料1）。それぞれのCQについて、システマティックレビューを行い、現在のエビデンスをまとめた。コクラン共同計画システマティックレビューおよび海外関連学会ガイドライン（ESHRE、ASRM、NICEなど）を参考にしながら、先行文献をくまなく調査した。文献にはエビデンスレベル、Aには推奨レベルを記載した。エビデンスレベル（文献）は、I：よく検討されたRCT成績、II：症例対象研究成績、あるいは繰り返して観察されている事象、III：I、II以外、多くは観察記録や臨床的印象、または権威者の意見、とした。推奨レベルは、A：（実施すること等を）強く勧める、B：（実施すること等が）勧められる、C：（実施すること等が）考慮される、とし（資料1）、検査・治療の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点等を総合的に勘案して作成した。解説には、エビデンスの詳細、実態、医薬品の使用例についての記載を行った。

生殖医療GLは、各種の外部評価を行い、コンセンサスを得て刊行された。具体的には、日本受精着床学会、日本卵子学会、日本アンドロロジー学会、日本生殖補助医療標準化機関（JISART）の意見募集、日本生殖医学会会員に向けて配信し意見公募、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会、日本泌尿器科学会、生殖医療GL評価委員会での査読・評価、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会の後援、の過程を経て完成した。

生殖医療GLに記載の医薬品については、医薬品の保険適用に向けて日本生殖医学会から未承認薬・適応外薬の要望書を提出する必要があった。研究班は日本生殖医学会・厚生労働省・PMDA・製薬企業と連携を図り、研究班としての対応を検討した。要望書作成のために文献検索や現状調査などの情報収集し、要望書に必要な情報を取りまとめる必要があったため、生殖医療GL記載の医薬品について、要望書に必要な情報収集を行った（資料2）。調査結果は研究班から日本生殖医学会へ情報提供した。結果として、日本生殖医学会からの未承認薬・適応外薬の要望書の提出に貢献することができた。

D. 考察

生殖医療実施に当たり適切な指標となるような水準を目標として、国内初の生殖医療GLが作成され、刊行された。これにより、エビデンスと実態に基づいて現時点での生殖医療の標準検査・治療が示された。令和4年度から開始された生殖補助医療を含む不妊症診療に関する新しい保険制度の設計には、生殖医療GLが広く引用された。

一方、現時点で十分なエビデンスがないものについて推奨レベルが低い等、生殖医療GLには議論の余地がまだ多く、GLの改定に向けて、生殖医療に関わる医療者・研究者が協力して国内でのエビデンス蓄積を進める必要があると考えられた。

E. 結論

本研究により、国内初の生殖医療GLが作成・刊行された。令和4年度開始の不妊症の新しい保険制度は生殖医療GLが大いに引用されて設計された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会編. 一般社団法人日本生殖医学会. 東京. 1-150, 2021.
- 2) 辻村晃. 検査法: 精液検査. Science and Practice産科婦人科臨床シリーズ: 不妊症. 大須賀穰, 藤井知行編. 中山書店. 東京. 70-77, 2021.
- 3) 久慈直昭. 生殖補助医療: 調節卵巣刺激とtrigger. Science and Practice産科婦人科臨床シリーズ: 不妊症. 大須賀穰, 藤井知行編. 中山書店. 東京. 170-180, 2021.
- 4) 廣田泰. 再生医療と生殖医学. Science and Practice産科婦人科臨床シリーズ: 不妊症. 大須賀穰, 藤井知行編. 中山書店. 東京. 316-320, 2021.
- 5) 平田哲也, 荒川知子. 子宮内膜症: 分類: 稀少部位子宮内膜症. 子宮内膜症・子宮腺筋症-診断アトラス&新たな治療戦略. 甲賀かをり, 大須賀穰編. 中山書店. 東京. 96-105, 2021.
- 6) 廣田泰. 子宮腺筋症: 治療の考え方: ライフステージ別概要. 子宮内膜症・子宮腺筋症-診断アトラス&新たな治療戦略. 甲賀かをり, 大須賀穰編. 中山書店. 東京. 235-239, 2021.
- 7) 平岡毅大, 吉野修, 廣田泰. 子宮腺筋症: 治療方法: 新たな治療戦略. 子宮内膜症・子宮腺筋症-診断アトラス&新たな治療戦略. 甲賀かをり, 大須賀穰編. 中山書店. 東京. 271-276, 2021.
- 8) 大須賀穰. 生殖医学の発展を期待して. ファルマシア. 58巻1号, 5, 2022.
- 9) 浦田陽子, 大須賀穰. 【少子化時代における就労女性の不妊治療】就労女性のための不妊治療と保険適用. 産科と婦人科. 88巻12号, 1397-1400, 2021.
- 10) 大須賀穰. ホルモンQ&A: 不妊治療の保険適用をめぐる最近の話題を教えてください. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY. 28巻3号, 244-245, 2021.
- 11) 山田満穂, 西村綾乃, 吉野修, 湯村寧, 辻村晃, 大須賀穰. 【COVID-19に対する産婦人科医療の対策】生殖医療におけるCOVID-19への日本生殖医学会の対応. 産婦人科の実際. 70巻2号, 151-157, 2021.
- 12) 辻村晃, 平松一平. 【少子化時代における就労女性の不妊治療】妊活開始時の不妊症男性への指導と治療. 産科と婦人科. 88巻12号, 1445-1449, 2021.
- 13) 赤枝俊, 廣田泰. 【最新知識の理解に役立つ産婦人科医療の変遷と展望】生殖医療: 着床検査. 産婦人科の実際. 70巻10号, 1077-1082, 2021.
- 14) 石沢千尋, 廣田泰. 【少子化時代における就労女性の不妊治療】器質性疾患: 子宮筋腫・子宮内膜ポリープ・子宮内膜症・子宮腺筋症の取り扱い. 産科と婦人科. 88巻12号, 1451-1456, 2021.
- 15) 赤枝俊, 廣田泰. 【不妊治療の現状と課題】子宮内フローラと不妊症. 医学のあゆみ. 278巻7-8号, 679-683, 2021.
- 16) 廣田泰. 【産婦人科患者説明ガイド-納得・満足を引き出すために】婦人科疾患: 子宮腺筋症の治療を行うにあたっての患者説明. 臨床婦人科産科. 75巻4号, 285-290, 2021.
- 17) Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Osuga Y. Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix. Reprod Sci. 29(5), 1457-1462, 2022.
- 18) 山田満穂. 高齢不妊治療患者に対する治療戦略: 卵子の加齢と救済法に関する基礎的知見. 日本産科婦人科学会雑誌. 73巻11号, 1580-1585, 2021.
- 19) 高畑海音子, 佐藤卓, 末岡浩, 水口雄貴, 上條慎太郎, 山田満穂, 浜谷敏生, 田中守, 青木大輔. 副腎皮質過形成とAZFcの部分欠失を合併した男性不妊症に対して精巣内精子採取術を実施し妊娠に至った1例. 東京産科婦人科学会誌. 70巻2号, 210-215, 2021.
- 20) Morohoshi K, Yamazaki T, Kito K, Sato B, Kang W, Hibino T, Yoshida M, Yoshida K, Iwamoto T, Yamada M, Miyado K, Kawano N. Identification of an antibacterial polypeptide in mouse seminal vesicle secretions. J Reprod Immunol. 148, 103436, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特記事項なし

資料1. 生殖医療ガイドライン Clinical Question (CQ) と Answer

Clinical Question (CQ)	Answer () 内は推奨レベル、A：(実施すること等を) 強く勧める、B：(実施すること等が) 勧められる、C：(実施すること等が) 考慮される
<p>CQ1 採卵室・培養室の備えるべき条件は？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 培養室の大気質の最適化のため、HEPA フィルターを設置し、また揮発性有機化合物を制御すること. (A) 2. 培養室には卵・精子・胚の処理・培養、凍結保存にかかわる機器と施錠設備を備えていること. (A) 3. 採卵室の大気質の最適化のため、HEPA フィルターを設置し、また揮発性有機化合物を制御すること. (C) 4. 採卵室には、採卵手技にかかわる機器：手術台、超音波断層装置、酸素吸入器、吸引器、生体監視モニター、救急蘇生セットを備えていること. (A) 5. 採卵室・培養室には、治療・処置や機器の操作マニュアルをそなえていること. (A) 6. 採卵室・培養室には、治療・処置の記録、機器作動点検の記録をすること. (A) 7. 採卵室・培養室には、治療・処置またその環境の安全管理がなされていること. (A) 8. 培養室には、緊急時バックアッププランを策定しておくこと. (A)
<p>CQ2 責任医師の資格等は？ 医師以外の人員は？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 責任医師は以下の条件を満たす必要がある. (A) <ol style="list-style-type: none"> 1) 日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医であり、専門医取得後不妊治療に2年以上従事した者. 2) 日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する登録施設(生殖補助医療に関する登録施設)において1年以上勤務、または1年以上研修を受け、体外受精・胚移植の技術を習得した者. 3) 常勤であること. 4) 日本生殖医学会認定生殖医療専門医であることが望ましい. 2. 医師以外の人員は以下を要する. (A) <ol style="list-style-type: none"> 1) 1名以上の看護師. 2) 1名以上の胚を取り扱える技術者(医師あるいは、培養士). 年間150件以上の採卵を行う施設では、2名以上の胚培養士の配置が望ましい.
<p>CQ3 体外受精・顕微授精の至適試行回数と適格条件は？ 体外受精・顕微授精は妊娠成立に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 体外受精治療は、原因不明不妊症に対する治療として有効である. (A) 2. 体外受精治療は、女性年齢の上昇により治療あたりの出生率が低下する. (A) 3. 体外受精治療は、治療回数の増加に伴い累積出生率は増加するが、これは女性年齢、不妊原因、治療法などにより影響を受ける. (B) 4. 体外受精治療を行う際には、日本産科婦人科学会の見解・会告に従う. (A)
<p>CQ4 直接体外受精・顕微授精に進んでよい場合は？ 卵管両側閉鎖や重度男性不妊症例(精子濃度100万/mL以下など)に対する一般不妊治療は無効か？体外受精・顕微授精が有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 両側卵管機能を喪失している不妊症例の場合、体外受精を行う. (A) 2. 重度男性不妊症例の場合、泌尿器科的検査を行う. (A) 3. 重度男性不妊症例の場合、体外受精・顕微授精を行う. (B) 4. 精巣や精巣上体より外科的に採取した精子を治療に使用する場合、顕微授精を行う. (A) 5. 原因不明不妊等、男性不妊症例以外に生殖補助医療を施行する場合の初回治療で、いわゆる split insemination の施行が考慮されることがある. (B)
<p>CQ5 testicular sperm extraction (TESE) の適応は？ TESE は生殖補助医療に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精巣機能障害による非閉塞性無精子症で生殖補助医療を予定する場合は、顕微鏡下精巣内精子採取術を行う. (A) 2. 精巣毒性のある薬物治療施行後のがん患者における非閉塞性無精子症では、妊孕性温存として顕微鏡下精巣内精子採取術も選択肢として提示する. (A)

<p>CQ6 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (刺激前検査・前処置) 卵巣予備能の評価は卵巣刺激方法におけるゴナドトロピン製剤の量の選択に有効か？</p>	<p>1. 卵巣刺激時の卵巣の高反応または低反応の予測には胞状卵胞数と抗ミュラー管ホルモン (AMH) 測定が有効である. (A)</p>
<p>CQ7 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (刺激前検査・前処置) 治療前周期の性ホルモン剤投与は生殖補助医療に有効か？</p>	<p>1. 治療前周期のエストロゲン, プロゲステロン, エストロゲン・プロゲステロン配合薬は, 治療周期調整などを目的に用いられるが, その際には患者の利益と不利益をよく勘案して使用する. (A)</p>
<p>CQ8 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) high responder に対する卵巣刺激法に GnRH アンタゴニストは GnRH アゴニストと比較して有効か？</p>	<p>1. high responder にゴナドトロピンを用いた調節卵巣刺激 (COH) を行う場合, ゴナドトロピン用量の減量は卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) のリスクの軽減に有効である. (A) 2. GnRH アンタゴニスト周期では GnRH 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では OHSS の予防のため, GnRH アゴニスト周期ではなく GnRH アンタゴニストによる COH を行う. (B)</p>
<p>CQ9 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) 超音波断層検査に血液検査を追加することは IVF 周期における卵胞発育のモニタリングに有効か？</p>	<p>1. 超音波検査により適切な卵胞発育のモニタリングを行う. (A) 2. 超音波検査でモニタリングが困難な場合や卵巣刺激に対する卵巣の反応が過剰または乏しいことが疑われる場合には, 超音波検査に加えて血液検査を併用する. (B)</p>
<p>CQ10 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) FSH は hMG と比較して卵巣刺激に有効か？</p>	<p>1. FSH と hMG の間に明らかな有効性, 安全性の違いは認められない. (A)</p>
<p>CQ11 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) 自然周期・mild ovarian stimulation は有効か？</p>	<p>1. natural cycle IVF (nIVF) または modified natural cycle IVF (mnIVF) と調節卵巣刺激に基づく IVF とでは, 出生率に差がない. (C) 2. mnIVF, あるいは中等量までの FSH 製剤と GnRH アンタゴニストの投与に基づく mild ovarian stimulation IVF (mild IVF) において, 排卵抑制のための NSAIDs を使用する. (B) 3. 正常卵巣反応の患者群を対象とする mild IVF は, 調節卵巣刺激に基づく IVF と同等に有効である. (A) 4. 正常または高卵巣反応の患者群に対して, クロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤を併用した mild IVF の実施を推奨する十分なエビデンスはない. (C) 5. 低卵巣反応患者の患者群に対して, クロミフェンクエン酸塩単独, またはクロミフェンクエン酸塩および中等量のゴナドトロピン製剤の併用に基づく mild IVF の実施は, 調節卵巣刺激に基づく IVF と有効性は同等である. (A)</p>
<p>CQ12 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) レトロゾール (LTZ) は多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の卵巣刺激に有効か？メトホルミン (Met) は PCOS の卵巣刺激に有効か？ LTZ は原因不明不妊の卵巣刺激に有効か？</p>	<p>1. レトロゾール (LTZ) は PCOS に対する一般不妊治療の排卵誘発法として有効である. (A) 2. メトホルミン (Met) は一部の PCOS に対する一般不妊治療や生殖補助医療の排卵誘発法および卵巣刺激法として有効である. (B) 3. LTZ は原因不明不妊に対する一般不妊治療の卵巣刺激法として有効である. (B) 4. LTZ 併用ゴナドトロピン療法はエストロゲン感受性悪性腫瘍を合併する不妊患者の卵巣刺激法として有効である. (A)</p>

<p>か？LTZ 併用ゴナドトロピン療法はクロミフェンクエン酸塩(CC)併用ゴナドトロピン療法と比較して、卵巣刺激として有効か？</p>	<p>5. 不妊症に対する生殖補助医療の卵巣刺激法として、LTZ 併用ゴナドトロピン療法はクロミフェンクエン酸塩(CC)併用ゴナドトロピン療法と比較して有効性は同等である。(B)</p>
<p>CQ13 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) progesterin-primed ovarian stimulation (PPOS)は原因不明不妊患者における卵巣刺激に有効か？</p>	<p>1. progesterin-primed ovarian stimulation (PPOS)は、凍結融解胚移植を前提にした卵巣刺激法として、GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法と比較し、採卵数、臨床的妊娠率、出生率において同等に有効である。(A) 2. PPOS では、GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法に比較して、有意に OHSS の発症リスクが低い。(A) 3. PPOS で生まれた児と GnRH アゴニスト法で生まれた児の間に、先天異常の有無、低出生体重、早産率において有意差はみられなかった。(B)</p>
<p>CQ14 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (トリガー) IVF/ICSI 周期における卵子成熟と卵巣過剰刺激症候群(OHSS)回避には GnRH アゴニストは hCG 製剤と比較して有効か？</p>	<p>1. GnRH アンタゴニスト周期において、hCG 製剤よりも GnRH アゴニストによるトリガーが OHSS の発症と重症化の予防に有効である。(A) 2. GnRH アゴニスト周期では、hCG 製剤のみをトリガーとして用いることができる。(A) 3. トリガーとして hCG 製剤と GnRH アゴニストの両者を併用する方法は、受精率が低いあるいは未熟卵が多い既往がある場合に選択できる。(C)</p>
<p>CQ15 生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群(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？</p>	<p>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。(B) 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も推奨される。(A)</p>
<p>CQ16 胚培養は妊娠成立に有効か？</p>	<p>1. 胚培養は妊娠成立に有効である。(A) 2. sequential media と single media の有効性は同等である。(B) 3. 特定の培養液をよいとすエビデンスはない。(B) 4. 胚の至適培養環境には培養液、酸素分圧などの化学的要因以外にも温度や pH、胚の操作といった物理的要因がかかわる。(B) 5. 初期胚と胚盤胞どちらにも利点と欠点がある。(B)</p>
<p>CQ17 in vitro maturation (IVM)の適応と効果は？ IVM は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の患者の妊娠成立に有効か？</p>	<p>1. PCOS 患者に対する生殖補助医療では、OHSS 発症予防策を講じながら調節卵巣刺激を行う。(A) 2. OHSS 発症リスクが特に高い場合には、IVM は許容される。(B)</p>
<p>CQ18 胚発育の評価にタイムラプスインキュベーターは有効か？ タイムラプスインキュベーターは体外受精の成績改善に有効か？</p>	<p>1. 胚発育を継続的にモニターすることで多くの形態学的な胚の情報を取得できる。(B) 2. タイムラプスインキュベーターによる胚の培養環境の改善と多くの形態学的な胚の情報に基づく高品質の胚の選択の双方により、体外受精による妊娠率、出生率が改善する。(C)</p>
<p>CQ19 PGT-A の適応、有効性は？ PGT-A は累積妊娠成績や周期あたりの妊娠率と流産率の改善に有用か？</p>	<p>1. PGT-A を併用した生殖補助医療は、PGT-A を併用しない生殖補助医療に比べて、累積妊娠率および累積出生率を改善する明確な証拠はない。(B) 2. 反復流産症例に対して流産回避を目的とする場合に、PGT-A を併用する生殖補助医療は有用である。(B)</p>
<p>CQ20 適切な移植胚数は？ 単胚移植(single embryo transfer, SET)は多胎妊娠抑制に有用か？</p>	<p>1. SET は多胎妊娠抑制に有用である。(A) 2. 胚移植は原則として SET とする。(A) 3. 35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植(DET)を許容する。(B)</p>
<p>CQ21 assisted hatching は有効か？</p>	<p>1. assisted hatching により妊娠率が向上するという報告もあり、現時点では症例に応じて施行が許容される。(B)</p>

assisted hatching は生殖補助医療に有効か？	2. assisted hatchingにより多胎妊娠が増加する可能性を否定できない。(C)
CQ22 精子の強拡大による選別 (IMSI, PICSI) は有効か？ 高度な精子選択技術は生殖補助医療に有効か？	1. 生殖補助医療における高度な精子選択技術を行うことを考慮してもよいが十分な根拠はない。(C)
CQ23 人為的卵活性化処理は生殖補助医療に有効か？ 人為的卵活性化処理の安全性は？	1. Ca イオノフォアによる人為的卵活性化処理 (artificial oocyte activation, AOA) は, ICSI における受精障害に対して有効な治療法である。(B) 2. ICSI と ICSI-AOA で先天異常, 参加的予後, 新生児予後に関して有意な差はなかった。(B)
CQ24 黄体補充は有効か？ (新鮮胚移植) 新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療の成績向上に有効か？	1. 新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効である。(B) 2. 黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与経路は経口, 経膈, 筋肉注射のいずれも用いることができる。(B) 3. 黄体補充は採卵日以降から, 少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。(B) 4. 黄体補充として薬剤を使用する場合には, 本 CQ の表 1 に記載された薬剤および投与量を参考にする。(B)
CQ25 新鮮胚移植の安全性は？	1. 全胚凍結後の凍結融解胚移植と比較し, 新鮮胚移植は累積妊娠率・出生率は同等である。(B) 2. 採卵決定時に血中プロゲステロン値上昇を認める場合に新鮮胚移植を避け凍結融解胚移植を行う。(B) 3. 採卵決定時に菲薄な子宮内膜を認める場合に新鮮胚移植を避け凍結融解胚移植を行う。(C)
CQ26 凍結胚移植の効果・安全性は？ 凍結融解胚移植は新鮮胚移植と比較して有効か？	1. high responder では初回の凍結融解胚移植において, 新鮮胚移植に比べて出生率を高める可能性がある。(B) 2. 凍結融解胚移植が胎児の発育や母体の妊娠合併症の発症率に影響を及ぼす可能性が指摘されている。(B) 3. 全胚凍結法は, 本法の実施が有益であると考えられる症例に対して実施する。(A)
CQ27 凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は, 自然周期に比べ優れているか？ 凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は, 自然周期と比較して有効か？	1. ホルモン調整周期は自然周期と妊娠率, 出生率において同等の有効性をもつ。(A) 2. ホルモン調整周期ではエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤の投与経路, 投与方法, 投与量を適切に設定する。(B)
CQ28 凍結配偶子・胚・卵巣の凍結保存を実施する施設の要件と注意点は？	ヒトの配偶子・胚・卵巣組織などを凍結保存する施設は, 1. 生殖補助医療の実施登録施設であり, 倫理委員会の審査・承認を受ける。(A) 2. 保存容器設置室は施錠可能でなければならない。(A) 3. 凍結保存容器内の液体窒素量ならびに蒸散による温度変化に対する機器モニタリング体制を構築する。(B) 4. 液体窒素蒸散による保存施設内の低酸素に対する安全管理体制を構築する。(B) 5. 凍結保存の記録を必要期間, 確実に保存する体制を構築する。(A) 6. 凍結の際に HIV, HBV, HCV 等の感染症スクリーニングを施行する。(B) 7. 停電等への対策を十分に検討し実施する。(B)
CQ29 反復着床不全に子宮内膜胚受容能検査は推奨されるか？ 子宮内膜胚受容能検査は不妊治療に有効か？	1. 反復着床不全症例において子宮内膜胚受容能検査の結果に基づく個別化胚移植を行う。(C) 2. 反復着床不全症例以外では, 得られる胚数が限られている症例において個別化胚移植を行う。(C)

<p>CQ30 子宮内細菌叢検査は生殖補助医療の成績向上に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本検査の不妊治療における有効性については、明らかとなっていない。(C) 2. 子宮内細菌叢に変化が認められた場合に <i>Lactobacillus</i> 属を優位にするための確立された治療方法は認められない。(C) 3. 子宮内細菌叢の検査のための子宮内腔液採取には複数の方法があるが、いずれの方法も患者の安全性の観点からその施行が否定されることはない。(C)
<p>CQ31 反復着床不全に SEET 法は有効か？ SEET 法は不妊治療に有効か？(反復着床不全に限らない場合)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 反復着床不全において無治療群と比較して SEET 法が臨床的妊娠率を改善させるか否かは現時点では不明である。しかし、SEET 法により臨床的妊娠率の改善を認めた報告も散見されるため、治療オプションの1つとして考慮される。(C) 2. 反復着床不全において無治療群と比較をしても流産・早産・多胎・異所性妊娠・胎児奇形(染色体異常, 形態異常, 解剖学的異常)などの有害事象の発生には差を認めない。(B) 3. 反復着床不全に限らない場合においても SEET 法が臨床的妊娠率を改善するか否かは不明である。しかし、SEET 法の有効性を示唆する報告もあるため、治療オプションの1つとして考慮される。(C)
<p>CQ32 反復着床不全に Th1/Th2 測定は推奨されるか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 末梢血を用いた Th1/Th2 測定は反復着床不全の診断に有効である可能性がある。(C) 2. 子宮内膜を用いた Th1/Th2 測定は反復着床不全の診断に有効である可能性がある。(C) 3. 複数回の良好胚移植で妊娠が成立しない場合には末梢血 Th1/Th2 比の検査実施が考慮される。(C)
<p>CQ33 反復着床不全に高濃度ヒアルロン酸含有培養液は有効か？ 高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用培地は不妊治療に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 胚移植用培地に付着性化合物として高濃度ヒアルロン酸を加えることで、臨床的妊娠率と出生率が向上することが示されている。(B) 2. 反復着床不全の患者に対する高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用培地の使用は、妊娠成績を改善させる可能性がある。(B)
<p>CQ34 子宮内膜スクラッチは生殖補助医療の成績向上に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 子宮内膜スクラッチが着床に与える影響は定まっていない。(C) 2. 対象患者, 子宮内膜へのアプローチの方法, 施行時期, 回数など一定の見解は得られていない。(C)
<p>CQ35 反復着床不全にタクロリムス・LDA 等の免疫治療は有効か？危険性は？ タクロリムス・LDA 等は不妊治療に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 反復着床不全に対する低用量アスピリン・グルココルチコイドによる治療は有効である可能性がある。(C) 2. 反復着床不全に対する治療として、ヘパリン・タクロリムス・ヒドロキシクロロキン・免疫グロブリン・脂肪乳剤・TNF 阻害薬などの使用が考慮される。(C)
<p>CQ36 不妊治療を受ける患者に必要な情報提供と精神的支援は？ 心理学的・教育的介入は不妊治療を経験する不妊患者(カップル)の心理, 社会アセスメント・サポート(支援)に有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 不妊患者(カップル)には、不妊治療一般に関する情報とともに、実施施設における不妊治療に関する情報を提供する。(B) 2. 不妊患者のニーズや希望を察知し、それらを診療スタッフで共有して対応する。(B) 3. 精神的支援は、それを必要とする、あるいは必要と判断される不妊患者に提供することを考慮する。(B) 4. 心理学的・教育的介入は、それを必要とする不妊患者のメンタルヘルスを改善する。(B) 5. 心理学的・教育的介入が不妊患者の妊娠転帰を改善させるかは不明である。(C)
<p>CQ37 精巣内精子採取術施行前に Y 染色体微小欠失検査は推奨されるか？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 顕微鏡下精巣内精子採取術前には Y 染色体微小欠失検査を行う。(A) 2. Y 染色体微小欠失が認められた場合、患者が希望すれば遺伝カウンセリングを受けられる環境を整備する。(B)
<p>CQ38 勃起障害を伴う男性不妊症に対しホスホジエステラーゼ (PDE)5 阻害薬は有効か？</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. PDE5 阻害薬は、勃起障害を伴う男性不妊症に対して有効である。(A)

CQ39 男性不妊に対するクロミフェンクエン酸塩は有効か？	1. ゴナドトロピンおよびテストステロン値が低い乏精子症症例においては精子濃度および運動率改善が期待できる. (B)
CQ40 逆行性射精に対する治療に三環系抗うつ薬であるアモキサピンは有効か？	1. 逆行性射精に対する治療にはアモキサピンは有効である. (B)

資料 2. 生殖医療ガイドラインに記載の医薬品に関する情報

1. エストラジオール経口錠

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	通常、成人はエストラジオールとして 1 日 1 回 0.5mg または 1mg を経口服用する。生殖補助医療の前周期に 7～28 日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、10% (17/172) の産婦人科医がエストラジオール経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 80% (4/5) が 1 日量 0.5mg または 1mg を用いていた。投与期間について記載のあった 100% (5/5) が 7-28 日間の連日投与であった。 国内既承認用法・用量として、更年期障害および卵巣欠落症状に対しては、エストラジオールとして 1 日 1 回 0.5 または 1mg を経口服用、閉経後骨粗鬆症に対しては 1 日 1 回 1mg を経口服用、とされている。 アンケート結果と国内既承認用量によって用量を設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療を受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、①に分類される。</p>	

2. エストラジオール吉草酸エステル注射剤

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	エストラジオール吉草酸エステルとして、通常、成人 1 回 5～10mg を 1 週間に 1 回、1～4 週間筋肉内注射する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、10% (17/172) の産婦人科医がエストラジオール吉草酸エステル注射剤（筋注）を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 100% (4/4) が 5～10mg / 週であった。また 29% (2/7) がプロゲステロンである、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル筋注と併用していた。 国内既承認用法・用量として、無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、機能性子宮出血、子宮発育不全症、卵巣欠落症状、更年期障害、不妊症に対して、エストラジオール吉草酸エステルとして、通常、成人 1 回 5～10mg を 1～4 週間毎に筋肉内注射する、とされている。 国内既承認用法・用量と使用実態アンケート結果をもとに用法・用量を設定した。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療を受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロ</p>	

ゲスチン合剤) を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、①に分類される。

3. エストラジオールゲル剤

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	通常、成人に対しル・エストロジェル1または2プッシュ (1.8g、エストラジオールとして0.54mgまたは1.08mg含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において2021年6～7月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、6% (10/172) の産婦人科医がエストラジオールゲル剤を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。 国内既承認用法・用量として、更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状に対しては、通常、成人に対しル・エストロジェル2プッシュ (1.8g、エストラジオールとして1.08mg含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する。なお、症状に応じて、適宜減量する。減量する場合は、ル・エストロジェル1プッシュ (0.9g、エストラジオールとして0.54mg含有) を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する、とされている。 国内既承認用量・用量に準じて用法・用量を設定した。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期 (体外受精周期、胚移植周期) の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期 (体外受精周期、胚移植周期) が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期 (体外受精周期、胚移植周期) が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤 (①エストロゲン、②プロゲスチン、③エストロゲン・プロゲスチン合剤) を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、①に分類される。</p>	

4. エストラジオールゲル剤

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	通常、成人に対しディビゲル1mg (エストラジオールとして1mg含有) 1包 (1.0g) を1日1回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm ² の範囲に塗布する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において2021年6～7月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、6% (10/172) の産婦人科医がエストラジオールゲル剤を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期 (体外受精周期、胚移植周期) の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期 (体外受精周期、胚移植周期) が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期 (体外受精周期、胚移植周期) が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤 (①エストロゲン、②プロゲスチン、③エストロゲン・プロゲスチン合剤) を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上</p>	

記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、①に分類される。

5. エストラジオール貼付剤

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	通常、成人に対しエストラジオールとして 0.72mg を下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、12% (20/172) の産婦人科医がエストラジオール貼付剤を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。アンケートに記載があった用量は 0.72mg/2 日であった。本剤はプロゲスチンと併用して使用されていた。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲスチン、③エストロゲン・プロゲスチン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、①に分類される。</p>	

6. クロルマジノン酢酸エステル

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	通常、成人はクロルマジノン酢酸エステルとして 1日 2～12mg を 1～3 回に分割経口服用する。生殖補助医療の前周期に 7～14 日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、19% (33/172) の産婦人科医がクロルマジノン酢酸エステル経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 100% (13/13) が 1 日量 4mg または 6mg を用いていた。用法・用量について記載のあった 100% (15/15) がエストロゲンと併用していた。投与期間について記載のあった 100% (11/11) が 7-14 日間の連日投与であった。 国内既承認用法・用量として、無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、機能性子宮出血、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症に対して、通常クロルマジノン酢酸エステルとして 1日 2～12mg を 1～3 回に分割経口服用する、とされている。 アンケート結果と国内既承認用量によって用量を設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲスチン、③エストロゲン・プロゲスチン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上</p>	

記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、②に分類される。

7. 結合型エストロゲン

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	結合型エストロゲンとして、通常成人 1 日 0.625～3.75mg を経口服用する。生殖補助医療の前周期に 7～30 日間連日服用する
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、37% (64/172) の産婦人科医が結合型エストロゲン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 100% (37/37) が 1 日量 0.625～2.5mg を用いていた。投与期間について記載のあった 100% (5/5) が 7-30 日間の連日投与であった。 国内既承認用法・用量として、機能性子宮出血又は膣炎に対しては、結合型エストロゲンとして 1 日 0.625～3.75mg を経口服用する、とされている。 用量はアンケート結果と国内既承認用量を勘案し国内既承認用量に準じて設定し、投与期間はアンケート結果にもとづいて設定した。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期を開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、①に分類される。</p>	

8. ジドロゲステロン

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15mg (1～3 錠) を 1～3 回に分割経口服用する。生殖補助医療の前周期に 7～30 日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、28% (48/172) の産婦人科医がジドロゲステロン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 100% (13/13) が 1 日量 5～15mg を用いていた。投与期間について記載のあった 100% (13/13) が 7-30 日間の連日投与であった。88% (14/16) がエストロゲンと併用、19% (3/16) が単剤で使用（重複あり）と回答した。 国内既承認用法・用量として、切迫流早産、習慣性流早産、無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、に対しては、ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15mg (1～3 錠) を 1～3 回に分割経口服用する、とされている。 用量はアンケート結果と国内既承認用量から設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。

月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲスチン、③エストロゲン・プロゲスチン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、②に分類される。

9. ドロスピレノン・エチニルエストラジオール剤

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	1日1錠を服用する。月経第1日目に服用を開始する。生殖補助医療の前周期に7～28日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において2021年6～7月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、3%（6/172）の産婦人科医がエストラジオール経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100%（3/3）が1日量1錠を用いていた。投与期間について記載のあった100%（5/5）が7-28日間の連日投与であった。国内既承認用法・用量として、月経困難症に対して、①1日1錠を経口投与する。24日目までは出血の有無にかかわらず連続投与する。25日目以降に3日間連続で出血（点状出血を含む）が認められた場合、又は、連続投与が120日に達した場合は、4日間休薬する。休薬後は出血が終わっているか続いているかにかかわらず、連続投与を開始する。以後同様に連続投与と休薬を繰り返す。②1日1錠を24日間連続経口投与し、4日間休薬する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す、とされている。用法・用量に関する注意事項として、月経第1日目から服用を開始する、とされている。 用法・用量はアンケート結果と国内既承認用量にもとづいて設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。

月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲスチン、③エストロゲン・プロゲスチン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、③に分類される。

10. ノルエチステロン

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	通常、成人はノルエチステロンとして1日5～10mgを1～2回に分割経口服用する。生殖補助医療の前周期に7～21日間連日服用する。

用法・用量の設定根拠	<p>日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、8% (14/172) の産婦人科医がノルエチステロン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 100% (10/10) が 1 日量 5mg または 10mg を用いていた。投与期間について記載のあった 100% (5/5) が 7-21 日間の連日投与であった。本剤とエストロゲンの併用が 67% (6/9)、本剤単剤での使用が 33% (3/9) であった。</p> <p>国内既承認用法・用量として、無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）、月経量異常（過少月経、過多月経）、月経困難症、卵巣機能不全症、黄体機能不全による不妊症、機能性子宮出血に対しては、通常、成人はノルエチステロンとして 1 日 5～10mg を 1～2 回に分割経口服用する、とされている。</p> <p>アンケート結果と国内既承認用量によって用量を設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。</p>
------------	--

月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、②に分類される。

1 1. ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	1 日 1 錠を服用する。月経第 1～5 日目に服用を開始する。生殖補助医療の前周期に 10～21 日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	<p>日本生殖医学会において 2021 年 6～7 月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、14% (24/172) の産婦人科医がノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった 100% (14/14) が 1 日量 1 錠を用いていた。投与期間について記載のあった 100% (16/16) が 10-21 日間の連日投与であった。</p> <p>国内既承認用法・用量として、月経困難症に対して、1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す、とされている。用法・用量に関する注意事項として、初めて服用させる場合、原則として月経第 1～5 日目に服用を開始させること、とされている。</p> <p>アンケート結果と国内既承認用量によって用法・用量を設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。</p>

月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上

記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、③に分類される。

1 3. メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常成人 1 日 2.5～15mg (1～6錠) を1～3回に分割経口服用する。生殖補助医療の前周期に7～21日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において2021年6～7月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、11% (19/172) の産婦人科医がメドロキシプロゲステロン酢酸エステル経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (5/5) が1日量2.5～15mgを用いていた。投与期間について記載のあった100% (5/5) が7～21日間の連日投与であった。本剤とエストロゲンの併用が100% (7/7)、本剤単剤での使用が14% (1/7) であった (重複あり)。 国内既承認用法・用量として、無月経、月経周期異常 (稀発月経、多発月経)、月経量異常 (過少月経、過多月経)、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、切迫流産、習慣性流産。メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常成人 1 日 2.5～15mg (1～6錠) を1～3回に分割経口服用する、とされている。 アンケート結果と国内既承認用量によって用量を設定し、投与期間はアンケート結果から設定した。
<p>月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期 (体外受精周期、胚移植周期) の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期 (体外受精周期、胚移植周期) が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療を受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期 (体外受精周期、胚移植周期) が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤 (①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン合剤) を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、②に分類される。</p>	

1 4. レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠

期待される効能・効果	生殖補助医療における周期調整
適当と考えられる用法・用量	1日1錠を服用する。月経第1～5日目に服用を開始する。生殖補助医療の前周期に7～28日間連日服用する。
用法・用量の設定根拠	日本生殖医学会において2021年6～7月に行った、生殖補助医療に関する医薬品の使用実態アンケートでは、3% (6/172) の産婦人科医がレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。アンケートで投与期間の記載があったものとして7日間が最短であった。 国内既承認用法・用量として、月経困難症に対して、①1日1錠を毎日一定の時刻に21日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上28日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す、または、②1日1錠を毎日一定の時刻に77日間連続経口投与し、その後7日間休薬する。以上84日間を1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85日目から次の周期を開始し、以後同様に繰り返す、とされている。用法・用量に関する注意事項として、月経第1～5日目に服用を開始する、とされている。

国内既承認用量によって用法・用量を設定した。投与期間はアンケートを参考に、1シート28錠の規格の製剤を念頭に設定した。

月経周期が不整な場合には生殖補助医療の予定周期（体外受精周期、胚移植周期）の月経が予定通り開始しないことで生殖補助医療が適切に開始できない。仕事・家事等のさまざまな事情でスケジュール通りに治療周期が開始しなければ、不妊治療を受けられない患者が多くなる。このように、月経周期が不整な不妊患者や、予定されたスケジュールに合わせて生殖補助医療を行う必要がある不妊患者などに対しては、生殖補助医療周期（体外受精周期、胚移植周期）が適切な時期に開始しないため治療に支障が出るだけでなく、場合によっては治療が受けられないという状況が想定される。このような状況に対して、生殖補助医療の周期（体外受精周期、胚移植周期）が予定通り始まるようにするための、すなわち、生殖補助医療の周期調整のための医薬品が必要である。具体的には、生殖補助医療の治療前周期に、性ホルモン剤（①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン合剤）を用いて、卵巣における遺残嚢胞の形成の抑制、卵胞発育の抑制、消退出血の誘導などを介して、生殖補助医療を行う周期の開始時期を適切に調節し、不妊患者が生殖補助医療を予定通り実施できる。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。本剤は、③に分類される。

生殖補助医療における周期調整のための1～14の医薬品についての情報

生殖医療に係る医薬品の使用実態調査報告書（2021年7月25日、一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会）

日本生殖医学会医師会員を対象とした記名式質問紙調査（1次調査）

生殖補助医療の周期調整のために治療前周期に用いる性ホルモン製剤

生殖補助医療における周期調整のための性ホルモン剤の使用実態についての調査では、アンケートに参加した産婦人科医172名のなかで132名（77%）が使用しているとの回答が得られた。使用割合が多い薬剤の順として、ノルゲストレル・エチニルエストラジオール経口配合錠（プラノバル）、結合型エストロゲン経口錠（プレマリン錠）、ジドロゲステロン経口錠（デュファストン錠）、クロルマジノン酢酸エステル経口錠（ルトラル錠）、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール経口配合錠（ルナベル・フリウエル配合錠LD/ULD）、エストラジオール貼付剤（エストラーナテープ）、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル経口錠（プロベラ・ヒスロン・メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）、エストラジオール吉草酸エステル注射剤（ペラニンデポー筋注、プロギノン・デポー筋注）、エストラジオール経口錠（ジュリナ錠）、が挙げられた（表14）。アンケート対象薬剤すべてについて、6名（3%）以上の使用実態が認められた。

薬剤は①エストロゲン、②プロゲステロン、③エストロゲン・プロゲステロン配合薬に大別される。通常、上記の①を用いる場合は、その投与期間の全体あるいは後半に②を併用する。②を用いる場合は、単独で用いるか、①と併用して用いる。③は単独で用いる。

表 14. 生殖補助医療における周期調整のための使用薬剤（産婦人科医172名が回答、重複あり）

薬剤名	使用者数	使用割合
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール経口配合錠（プラノバル）	107名	62%
結合型エストロゲン経口錠（プレマリン錠）	64名	37%
ジドロゲステロン経口錠（デュファストン錠）	48名	28%
クロルマジノン酢酸エステル経口錠（ルトラル錠）	33名	19%
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール経口配合錠（ルナベル・フリウエル配合錠LD/ULD）	24名	14%
エストラジオール貼付剤（エストラーナテープ）	20名	12%
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル経口錠（プロベラ・ヒスロン・メドロキシプロゲステロン酢酸エステル）	19名	11%
エストラジオール吉草酸エステル注射剤（ペラニンデポー筋注、プロギノン・デポー筋注）	17名	10%
エストラジオール経口錠（ジュリナ錠）	17名	10%
ノルエチステロン経口錠（ノアルテン錠）	14名	8%
ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル注射剤（プロゲデポー・プロゲストンデポー筋注）	13名	8%
エストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル、ディビゲル）	10名	6%
プロゲステロン注射剤（プロゲホルモン・プロゲステロン筋注）	7名	4%

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール経口配合錠（ヤーズフレックス）	6名	3%
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール経口配合錠（ジェミーナ）	6名	3%

① エストロゲン

1) 結合型エストロゲン経口錠

37% (64/172) の産婦人科医が結合型エストロゲン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (37/37) が1日量0.625～2.5mgを用いていた。投与期間について記載のあった100% (5/5) が7-30日間の連日投与であった。

主だった使用方法として、結合型エストロゲンとして、1日0.625～3.75mgを経口服用、生殖補助医療の前周期に7～30日間連日服用する、が挙げられた。

2) エストラジオール貼付剤

12% (20/172) の産婦人科医がエストラジオール貼付剤を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。アンケートに記載があった用量は0.72mg/2日であった。本剤はプロゲスチンと併用して使用されていた。

主だった使用方法として、エストラジオールとして0.72mgを下腹部、臀部のいずれかに貼付し、2日毎に貼り替える、が挙げられた。

3) エストラジオール吉草酸エステル注射剤

10% (17/172) の産婦人科医がエストラジオール吉草酸エステル注射剤（筋注）を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (4/4) が5～10mg/週であった。また29% (2/7) がプロゲスチンである、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル筋注と併用していた。

主だった使用方法として、エストラジオール吉草酸エステルとして、1回5～10mgを1～4週間毎に筋肉内注射する、が挙げられた。

4) エストラジオール経口錠

10% (17/172) の産婦人科医がエストラジオール経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった80% (4/5) が1日量0.5mgまたは1mgを用いていた。投与期間について記載のあった100% (5/5) が7-28日間の連日投与であった。

主だった使用方法として、エストラジオールとして1日1回0.5mgまたは1mgを経口服用、生殖補助医療の前周期に7～28日間連日服用する、が挙げられた。

5) エストラジオールゲル剤

6% (10/172) の産婦人科医がエストラジオールゲル剤を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。主だった使用方法として、ル・エストロジェル1または2プッシュ（1.8g、エストラジオールとして0.54mgまたは1.08mg含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する、または、ディビゲル1mg（エストラジオールとして1mg含有）1包（1.0g）を1日1回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm²の範囲に塗布する、が挙げられた。

② プロゲスチン

1) ジドロゲステロン経口錠

28% (48/172) の産婦人科医がジドロゲステロン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (13/13) が1日量5～15mgを用いていた。投与期間について記載のあった100% (13/13) が7-30日間の連日投与であった。88% (14/16) がエストロゲンと併用、19% (3/16) が単剤で使用（重複あり）と回答した。

主だった使用方法として、ジドロゲステロンとして、1日5～15mg（1～3錠）を1～3回に分割経口服用、生殖補助医療の前周期に7～30日間連日服用する、が挙げられた。

2) クロルマジノン酢酸エステル経口錠

19% (33/172) の産婦人科医がクロルマジノン酢酸エステル経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (13/13) が1日量4mgまたは6mgを用いていた。用法・用量について記載のあった100% (15/15) がエストロゲンと併用していた。投与期間について記載のあった100% (11/11) が7-14日間の連日投与であった。

主だった使用方法として、クロルマジノン酢酸エステルとして1日2～12mgを1～3回に分割経口服用、生殖補助医療の前周期に7～14日間連日服用する、が挙げられた。

3) メドロキシプロゲステロン酢酸エステル経口錠

11% (19/172) の産婦人科医がメドロキシプロゲステロン酢酸エステル経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (5/5) が1日量2.5-15mgを用いていた。投与期間について記載のあった100% (5/5) が7-21日間の連日投与であった。本剤とエストロゲンの併用が100% (7/7)、本剤単剤での使用が14% (1/7) であった (重複あり)。

主だった使用法として、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、1日2.5~15mg (1~6錠) を1~3回に分割経口服用、生殖補助医療の前周期に7~21日間連日服用する、が挙げられた。

4) ノルエチステロン経口錠

8% (14/172) の産婦人科医がノルエチステロン経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (10/10) が1日量5mgまたは10mgを用いていた。投与期間について記載のあった100% (5/5) が7-21日間の連日投与であった。本剤とエストロゲンの併用が67% (6/9)、本剤単剤での使用が33% (3/9) であった。

主だった使用法として、ノルエチステロンとして1日5~10mgを1~2回に分割経口服用、生殖補助医療の前周期に7~21日間連日服用する、が挙げられた。

5) ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル注射剤

8% (13/172) の産婦人科医がプロゲステロン筋注を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (3/3) が1週1回125mgを用いていた。本剤とエストラジオール吉草酸エステル注射剤の併用が60% (3/5) であった。

主だった使用法として、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステルとして、1週1回125mgを筋肉内注射する、が挙げられた。

6) プロゲステロン注射剤

4% (7/172) の産婦人科医がプロゲステロン筋注を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。

主だった使用法として、プロゲステロンとして、1日10~50mgを1~2回に分けて筋肉内注射する、が挙げられた。

③ エストロゲン・プロゲスチン配合剤

1) ノルゲストレル・エチニルエストラジオール経口配合錠

62% (107/172) の産婦人科医がノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (92/92) が1日量1錠を用いていた。投与期間について記載のあった98% (94/96) が7-21日間の連日投与であった。使用開始時期については、月経1-10日目開始が71% (62/87)、排卵後が23% (20/87) であった。

主だった使用法として、1日1錠を服用、生殖補助医療の前周期に10~21日間連日服用する、が挙げられた。

2) ノルエチステロン・エチニルエストラジオール経口配合錠

14% (24/172) の産婦人科医がノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (14/14) が1日量1錠を用いていた。投与期間について記載のあった100% (16/16) が10-21日間の連日投与であった。

主だった使用法として、1日1錠を服用、月経第1~5日目に服用を開始、生殖補助医療の前周期に10~21日間連日服用する、が挙げられた。

3) ドロスピレノン・エチニルエストラジオール経口配合錠

3% (6/172) の産婦人科医がエストラジオール経口錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。用量について記載のあった100% (3/3) が1日量1錠を用いていた。投与期間について記載のあった100% (5/5) が7-28日間の連日投与であった。

主だった使用法として、1日1錠を服用、月経第1日目に服用を開始、生殖補助医療の前周期に7~28日間連日服用する、が挙げられた。

4) レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール経口配合錠

3% (6/172) の産婦人科医がレボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合錠を生殖補助医療における周期調整の目的で使用していた。アンケートで投与期間の記載があったものとして7日間が最短であった。

主だった使用法として、1日1錠を服用、月経第1~5日目に服用を開始、生殖補助医療の前周期に7~28日間連日服用する、が挙げられた。

生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援）

CQ7 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（刺激前検査・前処置）治療前周期の性ホルモン剤投与は生殖補助医療に有効か？

Answer

1. 治療前周期のエストロゲン、プロゲステロン、エストロゲン・プロゲステロン配合薬は、治療周期調整などを目的に用いられるが、その際には患者の利益と不利益をよく勘案して使用する。（A）

解説

1. 月経周期が不整な患者に対し、生殖補助医療の治療周期を調整する目的で、治療前周期に低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬の投与が国内外で広く行われている 1), 2). 治療前周期にプロゲステロン剤を投与すると、卵巣における遺残嚢胞の形成が抑制され、卵巣刺激をスムーズに開始できる可能性がある 1). また、治療前周期にエストロゲンやプロゲステロンを投与し、下垂体の FSH・LH 分泌を抑制しておくことで、治療周期の卵胞発育を同期化し、卵巣刺激に対する反応性を向上させようとする試みもある。しかしながら、治療前周期にエストロゲンやプロゲステロン、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与しても、生殖補助医療の治療成績は向上しない 2), 3). 特に GnRH アンタゴニストを用いた刺激周期では、治療前周期に低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与することで、継続妊娠率や出生率が有意に低下した 2), 3). したがって、GnRH アンタゴニストを用いた刺激周期で、治療前周期にエストロゲンやプロゲステロン、エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与する際には、生殖補助医療の治療成績に影響する可能性を留意しておく必要がある。

早発卵巣不全や卵巣予備能低下の患者に対して、卵巣刺激の前周期にエストロゲンや低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を投与し、高 FSH 状態の抑制をはかることがある 4), 5). その治療効果はまだ確立していないが、血清 FSH \leq 15mIU/mL に低下した患者では、低率ながら卵巣刺激に反応できる可能性がある 5). 多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome, PCOS) の患者を卵巣刺激しても、卵胞発育を認めないことがある。低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬やプロゲステロン剤を投与すると、PCOS の高アンドロゲン状態や高 LH 状態は抑制されるが 6), 7), これらが卵巣反応性の改善につながるかは明らかでない。卵巣刺激に無～低反応な low responder に対して、治療前周期に dehydroepiandrosterone (DHEA) やテストステロンといったアンドロゲン剤を投与し、卵巣反応性の改善をはかる試みがある。特に DHEA は low responder の生殖補助医療成績を改善する可能性が期待されているものの 8), 9), その治療効果は一定の見解が得られておらず、ESHRE のガイドラインにおいても積極的な使用は推奨されていない 1). ちなみに日本では、DHEA は医薬品指定のサプリメントで、国内製造がないことから、その使用は困難な状況にある。

薬剤の使用法

下記表の①②の組み合わせ、または③、または④を用いて治療前周期に調整を行う。

①エストロゲン

経口結合型エストロゲン錠 0.625～1.25mg/日を1～2回に分服、21～28日間投与

経口エストラジオール錠 0.5～1mg/日を1～2回に分服、21～28日間投与

経皮吸収エストラジオール貼付剤 0.72mg×1回を2日毎に貼り替える、21～28日分投与

経皮吸収エストラジオールゲル剤 1.08mg×1回/日を塗布、21～28日間投与

エストラジオール吉草酸エステル 注射剤 5～10mg×1回/週を筋注、2～4週分投与

②プロゲステロン

経口ジドロゲステロン錠 10～15mg/日を2～3回に分服、(①の後半に) 12～14日間投与

経口メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 5～10mg/日を1～2回に分服、(①の後半に) 12～14日間投与

経口クロルマジノン酢酸エステル錠 4～6mg/日を2～3回に分服、(①の後半に) 12～14日間投与

経口ノルエチステロン錠 5～10mg/日を1～2回に分服、(①の後半に) 12～14日間投与

プロゲステロン注射剤 10～50mg/日を1～2回に分けて筋注、(①の後半に) 12～14日分投与

ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル注射剤 125mg×1回/週を筋注、(①の後半に) 1～2週分投与

③ 中用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬

経口ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠 1錠/日を10～21日間連続投与

④ 低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬

経口レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠 1錠/日を21日間連続投与

経口ノルエチステロン・エチニルエストラジオール錠 1錠/日を21日間連続投与

経口ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠 1錠/日を21日間連続投与

検索キーワード: (PubMed) ovarian stimulation, ART, pretreatment, adjuvant treatment, systematic review, randomized controlled trial

文 献

- 1) Ovarian Stimulation TEGGO :ESHRE guideline :ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020 :hoaa009. PMID : 32395637 (Guideline)
- 2) 日本生殖医学会 :生殖医療の必修知識 2020. 東京, 2020 ; 320—325 (III)
- 3) Farquhar C, et al. : Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. Cochrane Database Syst Rev 2017 ; 5 : CD006109. PMID : 28540977 (I)
- 4) Check JH, et al. : Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril. 1990 ; 53 : 811—16. PMID : 2110073 (II)
- 5) Tartagni M, et al. : Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure : a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2007 ; 87 : 858—61. PMID : 17261285 (I)
- 6) Legro RS, et al. : Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome : an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 4565—92. PMID : 24151290 (Guideline)
- 7) Teede HJ, et al. : Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018 ; 110 : 364—79. PMID : 30033227 (Guideline)
- 8) Nagels HE, et al. : Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2015. PMID : 26608695 (I)
- 9) Zhang Y, et al. : Adjuvant treatment strategies in ovarian stimulation for poor responders undergoing IVF : a systematic review and network meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020 ; 26 : 247—63. PMID : 32045470 (I)

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020 (編集・監修 : 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会)
CQ303 月経周期異常の治療法は？

Answer

1. 睡眠や適正体重に関する生活指導を行う。(B)
2. 現在、挙児希望がない場合、
 - 1) 希発月経または第1度無月経では周期的なプロゲステロンの投与を行う。(B)
 - 2) 第2度無月経ではエストロゲン・プロゲステロン療法を行う。(B)
 - 3) 状況によって、経口避妊薬(OC)、レボノルゲストレル放出子宮内システムを使用する。(C)
3. 現在、挙児希望がある場合は排卵誘発を含めた不妊治療を行う。(B)

Key words : 無月経, 無排卵性月経, 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS), 体重減少性無月経, 排卵誘発

解説

1. 視床下部性の月経周期異常の場合、まず日常生活の改善[規則正しい生活リズム、禁煙、適正な食事と運動、良質な睡眠、適正体重など]を指導する1) 2)。精神的ストレスが原因となる場合には、カウンセリングや認知行動療法(Cognitive Behavioural Therapy ; CBT)などへのアクセスも考慮する3)。過度の体重減少やアスリートにみられる激しい運動負荷による月経周期異常では、それぞれ専門とする医師へ紹介する4) 5) (CQ312, 405 参照)。
2. 初経発来後の数年間や閉経前期では比較的高い頻度で無排卵性の月経周期異常がみられる6) 7) が、貧血や子宮の器質的病変(CQ210~212 参照)がない場合には経過観察としてもよい7)。プロゲステロン分泌を伴わないエストロゲンの子宮内膜への作用は、長期にわたると子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生リスクを高め、また異常子宮出血(AUB)を来す場合があるため(AUB 分類表, CQ301, 306~308 参照)、このような症例では子宮内膜の評価が必要である。長期の低エストロゲン性無月経で、食事や運動の消費エネルギーの指導を行っても改善がみられない場合、さらなる骨量減少抑制を目的としてエストロゲン・プロゲステロン治療を行う4) (CQ313, 405 参照)。

若年婦人や挙児希望のない成熟婦人では、以下1)~3)のようにホルモン療法を行う。

- 1) PCOSなどでみられる慢性的な希発月経やエストロゲン分泌が保たれている第1度無月経(WHO分類 Group 2)では周期的なプロゲステロンの投与を行う。
- 2) エストロゲンが低値である第2度無月経(WHO分類 Group1, 3)ではエストロゲン・プロゲステロン療法を行う。初経後、思春期・若年に卵巣機能低下となった場合の補充にはエストロゲン貼付製剤の使用が推奨されている8) (CQ314 参照)。

Group3 で将来の挙児希望がある場合、生殖医療を専門とする医師へのカウンセリング受診も提案する (CQ313 参照)。

3) 頻回の子宮出血で煩わしさを訴える場合や偶発的な妊娠を避けたいという希望がある場合など、患者の状況に応じて経口避妊薬 (OC), レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) を使用する 9) 10) 。

3. 挙児希望のある成熟婦人では排卵誘発を含めた不妊治療を行う 9) 11) 12) 。無排卵周期症や第 1 度無月経 (WHO 分類 Group2) ではクロミフェン療法が第 1 選択である。第 1 度無月経のうちクロミフェン無効例や第 2 度無月経 (WHO 分類 Group1) ではゴナドトロピン療法に移行することが多い。E2 低値、高ゴナドトロピンの卵巣機能低下 (WHO 分類 Group3) では早期に生殖医療を専門とする医師へ紹介する (CQ313 参照)。クロミフェンやゴナドトロピン製剤の使用にあたっては、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) が起こる可能性を事前に患者によく説明しておくと同時に、安易な排卵誘発によりこれらの有害事象を惹起しないことが重要である (CQ324, 327 参照)。

検索キーワード: Pubmed で secondary amenorrhea, functional hypothalamic amenorrhea, evaluation, management のキーワードで検索した。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) Gordon CM, et al.: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1413-1439 PMID: 28368518 (Guideline)
- 2) Fourman LT, et al.: J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 812-824 PMID: 25581597 (III)
- 3) Berga SL, et al.: Ann N Y Acad Sci 2006; 1092: 114-129 PMID: 17308138 (III)
- 4) Female Athlete Triad ACOG committee opinion 2017; No.702 (Guideline)
- 5) Lambrinoudaki I, et al.: Ann N Y Acad Sci 2010; 1205: 45-50 PMID: 20840252 (III)
- 6) Mansfield MJ, et al.: J Repro Med 1984; 29: 399-410 PMID: 6379175 (III)
- 7) Burger HG, et al.: Menopause 2005; 12: 267-274 PMID: 15879915 (III)
- 8) RCOG Green-top Guidelines and Scientific Impact Papers No.40 2013 RCOG (Guideline)
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_40.pdf (最終アクセス日 2018 年 5 月 15 日)
- 9) 研修ノート No.79 女性健康外来—ライフサイクルと診療—, 東京: 日本産婦人科医会, 2007 (III)
- 10) ACOG Practice Bulletin Number 136, July 2013: Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction
- 11) 内分泌疾患. 産婦人科研修の必修知識 2016-2018, 日本産科婦人科学会, 2016; 398-429 ISBN:978-4-907890-08-7 (III)
- 12) 研修ノート No.88 ホルモン療法のすべて, 東京: 日本産婦人科医会, 2011 (III)

CQ304 月経周期の調節方法は?

Answer

1. 短縮する場合、月経周期の 3~5 日目から中用量エストロゲン・プロゲステロン (EP) 配合薬もしくは経口避妊薬 (OC: oral contraceptive) を 10 日間以上投与する。(B)
2. 延長する場合、卵胞期では月経 7 日目以内に中用量 EP 配合薬もしくは OC を開始し、遅らせたい時期まで投与する。(B)
3. 延長する場合、黄体期では妊娠の可能性に注意し、月経予定 5~7 日前より中用量 EP 配合薬やノルエチステロンを遅らせたい時期まで投与する。(B)

Key words : エストロゲン・プロゲステロン (EP) 配合薬, ノルエチステロン, 消退出血, 破綻出血

解説

抗がん剤投与や血液疾患で血小板減少による出血を防ぐ場合などの医学的理由、試験や旅行などの社会的理由で月経周期を調節することがある 1) 2) 。またアスリートや芸術家などが月経随伴症状や月経前症候群など月経に関連した障害を有する場合に人為的に月経周期をコントロールする場合がある 3) 4) 。

月経周期の調節に使用する薬剤には、中用量エストロゲン・プロゲステロン (EP) 配合薬 (プラノバル配合錠®など)、経口避妊薬 (OC: oral contraceptive) がある。OC では一相性のもの (マーベロン®など) が使用しやすい。中用量 EP 配合薬に比し、OC では不正出血が多くなるものの嘔気、胃部不快感などは少ない (服用禁忌および慎重投与は CQ401 を参照)。消退出血による月経量は少ないことがあるので話しておく。原則自費診療となる。

1. 月経周期を短縮するには月経周期の3～5日目から10日間以上投与する。中止すれば2～5日後に消退出血が起こるが、ホルモンの種類、投与期間、個体差によってうまくいかないことがある。特にOCの場合、服用期間が2週間より短いと消退出血がきちんと来ないことがあるので注意する。OC中止後7日間しても消退出血が起きない場合は、妊娠していないことを確認しその時点から消退出血を延ばしたい時期までOCを服用するとよい。

2. 卵胞期に受診した場合、卵胞期から服用させる方法と黄体期から服用させる方法があるが、前者の方がより確実である。卵胞期から約4～6週間続けて服用し、月経周期を遅らせることができる。あまり長期間服用すると途中で破綻出血が起こり、不正出血となる5)。OCを月経7日目から開始し6週間続けた場合の不正出血率は1/4程度であった6)。不正出血をきたした場合、服用を中止して消退出血を起こすかホルモンを増量して数日間継続するか選択する1) 2)。月経7日目以降では必ずしも排卵を抑制できず、内因性のエストロゲンとプロゲステロン分泌を防げないことがある。この場合、内因性ホルモンの分泌が終了したときに月経が本来の予定どおり開始する可能性がある2)。月経をずらしたい予定が早くからわかっているならば1周期前の月経から排卵を抑制し、より確実に月経時期を調節できる2)。

3. 月経周期が順調で、次回月経が予測できる症例に用いる。排卵後は内因性ホルモンの分泌が起こっているため、中用量EP配合薬やノルエチステロンが望ましく、月経を遅らせたい時期まで投与する2)。月経予定3日前からの服用で移動可能であるが、余裕をみて5～7日前から服用する。排卵後の処方であるため、常に妊娠の可能性を念頭におき説明しておく。

ノルエチステロンやOC、EP配合薬を妊娠中に短期間服用した場合の母体および胎児に及ぼす明らかな影響はこれまでのところ示されていない7) 8)。授乳中は乳汁分泌の減少と乳児の成長に影響を及ぼす可能性があるため、産褥6か月までは原則使用しない9)。

予定手術のため月経移動をする場合は、血栓の危険性が高くなるため術前4週以内にOCは使用せず、1周期前の月経を調節する。やむを得ず使用する場合は、血栓塞栓症の予防に十分配慮する。

検索キーワード：Pubmedでoral contraceptive, withdrawal bleeding, breakthrough bleeding等のキーワードで検索した。また、医学中央雑誌で月経調節、月経移動、エストロゲン・プロゲステロン(EP)配合薬、経口避妊薬(OC:oral contraceptive)、ノルエチステロン等のキーワードで検索した。ともに検索期間は1990/01/01～2018/02/05とした。さらに関連文献をハンドサーチで追加した。

文 献

- 1) 三橋直樹：産婦人科ホルモン療法マニュアル。産と婦 2001；68：239-242 医中誌：2001171511 (III)
- 2) 綾部琢哉：小児内科 2005；37：1091-1093 医中誌：2005268144 (III)
- 3) Richenlund A, et al.：J Clin Endocrinol Metab 2004；89：4364-4370 PMID：15328063 (III)
- 4) 難波 聡：日本臨床スポーツ医学会誌 2006；14：197-202 医中誌：2006211922 (III)
- 5) Loudon NB, et al.：Br Med J 1977；20：487-490 PMID：890363 (II)
- 6) Hamerlynck JV, et al.：Contraception 1987；35：199-205 PMID：2956054 (II)
- 7) Martinez-Frias ML, et al.：Teratology 1998；57：8-12 PMID：9516746 (II)
- 8) MMWR Recomm Rep 2010；59：1-86 <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6026a3.htm> (最終アクセス日2018年4月11日) (Guideline)
- 9) 日本産科婦人科学会編：OC・LEPガイドライン。東京：日本産科婦人科医会，2015 (Guideline)

15. クロルマジノン酢酸エステル

期待される効能・効果	生殖補助医療における黄体補充
適当と考えられる用法・用量	1回6mg, 1日2回
用法・用量の設定根拠	本来、黄体機能不全に対して用いられている薬剤であり、国内既承認用法・用量として1日2～12mgを1～3回に分割経口投与となっている。また、文献としても、クロルマジノン酢酸エステル12mg/日の内服がプロゲステロン製剤の投与と同等に有効であることから、適切な用量、用法である。

凍結融解胚移植の際に、ホルモン調整周期の際に、プロゲステロン製剤投与は必須であるのみならず、新鮮胚移植、凍結融解胚移植において、プロゲステロン製剤投与は妊娠成績の向上に有効である。コクランレビューのメタアナリシスでは45件のRCTにより、投与方法については、経口投与、経膣(経直腸)投与、筋肉注射が比較され、出生率もしくは継続妊娠率に有意差を認めていない。不妊治療を受けている患者の妊娠率の向上の点で、臨床上、黄体補充を行うことは必要かつ根幹をなしているため、必要である。黄体補充の方法として、クロルマジノン酢酸エステルについては12mg/日の内服と、筋肉注射(25-50mg/日)と比較したRCT1件が検討されており、臨床的妊娠率に有意差はなく、クロルマジノン酢酸エステルは有効である。したがって、クロルマジノン酢酸エステルは黄体補充の方法として臨床上必要である。

16. ヒト絨毛性腺刺激ホルモン

期待される効能・効果	生殖補助医療における黄体補充
適当と考えられる用法・用量	1回 1500-3000単位を筋肉注射、週 1~3回
用法・用量の設定根拠	国内既承認用量は、無排卵症に対して1日 3,000~5,000単位、機能性子宮出血、黄体機能不全症に対して1日 1,000~3,000単位である。生殖補助医療における黄体補充は、黄体機能不全症の場合と同様の効果を求めていることから、一日 1000~3000単位の用量が妥当である。
黄体補充としてhCGを使用した場合とプラセボや無治療の場合を比較したRCT 5件により、出生率、継続妊娠率がhCG投与群において1.76倍(95%信頼区間 1.08-2.76)と有意な上昇が認められた。また同メタアナリシスにおけるhCGとプロゲステロン製剤の比較において体外受精成績に有意差を認めず、黄体補充としての有効性が示されている。また、特に自然周期における凍結融解胚移植においては、排卵後の黄体補充としてhCG投与は非常に有効な方法であり、臨床に必要である。	

生殖補助医療における黄体補充のための15、16の医薬品についての情報
生殖医療ガイドライン(一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援)
CQ24 黄体補充は？(新鮮胚移植)新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療の成績向上に有効か？
Answer
1. 新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効である。(B)
2. 黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与経路は経口、経膈、筋肉注射のいずれも用いることができる。(B)
3. 黄体補充は採卵日以降から、少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。(B)
4. 黄体補充として薬剤を使用する場合には、本CQの表1に記載された薬剤および投与量を参考にする。(B)
解説
1. 体外受精では卵巣刺激により、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)分泌は低下し、黄体期間は短縮するため体外受精成績の低下につながる。そのため、新鮮胚移植を行う場合、プロゲステロン製剤を用いた適切な黄体補充を行うことは一般的である。2015年のコクランレビューのメタアナリシスでは94件のランダム化比較試験(RCT)が解析され黄体補充の有効性が評価された1)。同メタアナリシスでは新鮮胚移植の黄体補充としてプロゲステロン投与群とプラセボ、非投与群が比較され、プロゲステロン投与群で出生率もしくは継続妊娠率が1.77倍(95%信頼区間 1.09-2.86)と有意に向上することが示された。2017年のNICEガイドラインにおいても黄体補充においてプロゲステロン製剤が推奨されている2)。2019年に報告された82件の研究に対するメタアナリシスでは、プロゲステロン製剤の各投与経路の成績が無治療群と比較され、臨床的妊娠率は無治療群 14.7%に対し、筋肉注射 44.0%、経膈投与 36.4%、経口投与 30.7%と有意に黄体補充群で成績が向上することが示された3)。2020年のESHREガイドラインにおいても、新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充が強く推奨されている4)。上記の結果を踏まえると、新鮮胚移植におけるプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効であり投与が推奨される。
2. プロゲステロン製剤投与経路は、経膈投与の報告が増加しているが、最も効果的な投与経路については結論が出ていない。
1) 上述のコクランレビューのメタアナリシスでは45件のRCTにより、経口投与、経膈(経直腸)投与、筋肉注射が比較され、出生率もしくは継続妊娠率に有意差を認めない1)。ESHREガイドラインではコクランレビューのメタアナリシスにRCT 1件が追加され、経膈投与、筋肉注射、皮下注射のいずれにおいても臨床的妊娠率に差を認めないことから、それぞれ黄体補充として推奨されている。同ガイドラインにおいて推奨されている投与量は、50mg 筋肉注射 1日1回、25mg 皮下注射 1日1回、90mg 膈用ゲル 1日1回、200mg 膈用カプセル 1日3回、100mg 膈錠 1日2-3回、400mg 膈坐剤 1日2回となっている4)。
2) プロゲステロン経口剤はRCT 5件を含むコクランレビューのメタアナリシスにおいてクロルマジノン酢酸エステル(合成黄体ホルモン製剤)およびジドロゲステロン(レトロ・プロゲステロン製剤)が、筋肉注射および経膈剤と比較された。同メタアナリシスにおいて、各投与経路間の体外受精成績に有意差は認められなかった。ジドロゲステロンはESHREガイドラインにおいても、経膈投与と比較したRCT 9件において出生率、継続妊娠率に有意差を認めないことから、黄体補充として推奨されている。2020年には新鮮胚移植における黄体補充としてジドロゲステロン(20-40mg/日)および膈用カプセル(600-800mg/日)を比較したRCT 9件のメタアナリシスが報告され、ジドロゲステロン群において12週までの継続妊娠率が1.16倍(95%信頼区間 1.01-1.34)、出生率が1.19倍(95%信頼区間 1.03-1.38)と有意に高い結果が示された5)。ESHREガイドラインおよび2020年のメタアナリシスを考慮すると、新鮮胚移植における黄体補充としてジドロゲステロンは他のプロゲステロン投与経路と同等に推奨される。一方、ジドロゲステロンは合成プロゲステロン製剤であり、胎児および出生児への長期的な評価を必要とするという点において、ESHREのガイドラインではジドロゲステロンは条件付き推奨となっている。また、クロルマジノン酢酸エステルについてはコクランレビューのメタアナリシスにおいて、12mg/

日の内服と、筋肉注射（25-50mg/日）と比較した RCT 1 件が検討されている 6）。同 RCT においてクロルマジノン酢酸エステル内服群と筋肉注射群で臨床的妊娠率に有意差は認められておらず、クロルマジノン酢酸エステルについても黄体補充として使用が考慮される。

3) 2020 年に黄体補充における筋肉注射と経腔投与を比較した RCT 15 件に対するメタアナリシスでは、患者満足度は経腔投与で有意に高い結果であった 7)。筋肉注射では反復投与による疼痛、アレルギー反応、感染などの副作用の顕在化に注意する必要がある。一方で経腔投与においても膣びらん、性器出血および膣内細菌叢に与える影響も今後さらに検討する必要がある、患者背景を考慮した薬剤選択が必要である。

3. 新鮮胚移植における黄体補充開始のタイミングは採卵前、採卵日、採卵後から移植日前、および移植日以降など施設や報告により異なる。投与期間についても妊娠判定までの 2-3 週間、妊娠成立後 8-9 週まで、妊娠 12 週までとするなど様々である 1)。

1) NICE ガイドラインでは妊娠 8 週を超えての黄体補充に関しては明らかなエビデンスを認めないと記載している 2)。ESHRE ガイドラインでは、RCT 6 件およびそれらの RCT に対するメタアナリシス結果を踏まえ、プロゲステロン投与は採卵日夕方から採卵 3 日目までの間に開始し、少なくとも妊娠判定日まで継続することを Good Practice Point として推奨している 4)。

2) 黄体補充開始のタイミングは 2019 年のメタアナリシスによりさらに詳細に検討されている 3)。黄体補充を採卵日から開始する群、採卵日から移植日までの間に開始する群で比較され、採卵日から移植日までの間に開始する群で臨床的妊娠率が 1.31 倍（95%

信頼区間 1.10-1.58）と有意に高い結果であった。また、採卵翌日、採卵 2 日目、採卵 3 日目それぞれに開始した場合の比較では、採卵翌日から開始した群で 1.25 倍（95%信頼区間 1.02-1.54）と有意に臨床的妊娠率が高い結果であった。一方で出生率には有意差は認めなかった。また、採卵前から黄体補充を開始した群と、無治療群の間には臨床的妊娠率に有意差を認めなかった。

3) 2020 年に報告された新鮮胚移植における黄体補充を検討した RCT 7 件に対するメタアナリシスでは、黄体補充を妊娠 4-7 週の妊娠判定陽性までとした短期投与群と、妊娠 6-12 週まで継続した長期投与群が比較された 8)。臨床的妊娠率、出生率、継続妊娠率、流産率は 2 群間に有意差を認めず、同結果を踏まえると長期的な黄体補充は必ずしも必要とされないことが示唆された。しかし、反復流産症例や性器出血など症状を有する患者に対する適切な投与期間の検討は今後必要である。

上記結果を踏まえると、黄体補充は採卵日以降から開始し、少なくとも妊娠判定までは継続することが推奨されるが、何週まで継続するべきかという明確なエビデンスは確立しておらず今後の検討が必要である。

4. ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（hCG）をトリガーとする場合、黄体補充として使用される薬剤は上記のようにプロゲステロン製剤が一般的である。一方で、プロゲステロン製剤以外の薬剤を黄体補充において併用する試みも報告されている。

1) 近年は体外受精において卵成熟を促すトリガーとして、hCG 以外に GnRH アゴニスト（GnRH-a）が用いられることも多い。GnRH-a をトリガーとして用いた場合は、上記に記載した通常黄体補充法と変更する試みも報告されているが、適切な黄体補充プロトコルは確立していない。通常黄体補充ではトリガーを GnRH-a とした群の臨床的妊娠率が hCG トリガー群に比して 0.21 倍と有意に低下したことを報告した 2005 年のメタアナリシスの結果を踏まえ、ESHRE ガイドラインでは、GnRH-a をトリガーとした場合、通常黄体補充による新鮮胚移植は行わないように強く推奨している 4)。

一方で 2017 年の 5 件の RCT に対するメタアナリシスでは、新鮮胚移植において GnRH-a および hCG のトリガーの違いによる成績が比較され、出生率（GnRH-a トリガー群 26.1%、hCG トリガー群 28.8%）、OHSS 発生率、流産率において有意差は認められていない 9)。このメタアナリシスでは GnRH-a トリガー群において、通常黄体補充に hCG が追加投与される黄体補充変法が用いられている。そのほか、GnRH-a をトリガーとした場合はプロゲステロンのほかにエストラジオール（E2）を補充する黄体補充変法も試みられているが、どちらも大規模な RCT では評価されておらず、ESHRE ガイドラインにおいては GnRH-a をトリガーとした場合、黄体補充変法を用いて新鮮胚移植を施行することは一般的に推奨されないとしている。GnRH-a をトリガーとした採卵周期では一般的に freeze-all（全胚凍結）が選択されることも多いが、新鮮胚移植が選択される場合には上記のような黄体補充変法が試みられることが多い。適切な黄体補充法については今後の検討が必要である。

2) hCG はプロゲステロン製剤同様に単独でも黄体補充として使用される。2015 年のコクランレビューのメタアナリシスでも、黄体補充として hCG を使用した場合とプラセボや無治療の場合を比較した RCT 5 件により、出生率、継続妊娠率が hCG 投与群において 1.76 倍（95% 信頼区間 1.08-2.76）と有意な上昇が認められた。また同メタアナリシスにおける hCG とプロゲステロン製剤の比較において体外受精成績に有意差を認めおらず、黄体補充としての有効性が示された。一方 OHSS の頻度はプロゲステロン製剤が hCG 投与に比して 0.46 倍（95% 信頼区間 0.30-0.71）と有意に少ない一方で、hCG 投与ではプラセボや無治療群に比して 4.28 倍（95% 信頼区間 1.91-9.6）に増加することも報告されている 1)。このような結果から NICE ガイドラインでは黄体補充においてプロゲステロン製剤の使用が推奨されている 2)。

3) 黄体補充における E2 についてはコクランレビューにおける、プロゲステロン製剤単独と E2 併用を比較した RCT 16 件のメタアナリシスによって、出生率、継続妊娠率に有意差が認められていない 1)。また ESHRE ガ

イドラインではコクランレビューにおけるメタアナリシスおよび RCT 1 件にて体外受精成績に向上を認めないことから E2 の併用は推奨されていない 4)。一方で、RCT 15 件から freeze-all 群と非 freeze-all 群の累積出生率を比較し、2 群間に有意差を認めないことを報告した 2021 年のコクランレビューにおけるメタアナリシスでは、黄体補充としてプロゲステロン製剤に E2 を併用した RCT が含まれている 10)。一般的な黄体補充に E2 製剤内服 (2-4mg/日) を併用する黄体補充変法は、hCG 投与 (1,500IU/回など) を併用する手法などとともに検討が行われているが 9)、有効性については明らかになっていない。

4) GnRH-a を黄体補充として用いる場合、採卵日および採卵 6 日目にトリプトレリン 0.1-0.2mg 皮下注射を行う方法などが報告されている。2015 年のコクランレビューにおけるメタアナリシスにおいてプロゲステロン製剤単独群と、GnRH-a 併用群の体外受精

成績を比較した RCT 9 件において、GnRH-a 併用群で出生率、継続妊娠率が有意に高かったと報告された 1)。一方、同メタアナリシスでは統計学的異質性が大きく、GnRH-a 投与量、投与期間が RCT により異なる点に注意が必要である。ESHRE ガイドラインにおいてもコクランレビューにおけるメタアナリシスと RCT 2 件、後ろ向きコホート研究 1 件から、出生率、継続妊娠率、もしくは臨床的妊娠率が 1.6-3.4 倍と有意に向上することが示されている。一方、同ガイドラインでは、RCT の質および GnRH-a 使用の長期的な安全性の検討が乏しいことから、黄体補充における GnRH-a 使用は臨床研究目的のみの推奨にとどまっている 4)。黄体補充における GnRH-a の使用に関しては、高いエビデンスは構築されておらず、今後の検討が必要である。

実態

1) 日本においても新鮮胚移植の黄体補充として上述のプロゲステロン製剤が、筋肉注射、経腔剤、経口剤それぞれが使用されている。また、筋肉注射としてヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステルも黄体補充として使用されており、有用性については今後の RCT などによる評価が必要である。また、2016 年のメタアナリシスで、90mg 腔用ゲルと同等の成績を示したプロゲステロン皮下注射製剤 11) は海外で 2014 年に販売されているが、2021 年現在までに日本では販売されていない。hCG 製剤としてはヒト尿由来の hCG が筋肉注射として単回もしくは複数回投与される場合がある。また、エストロゲン製剤としてはエストラジオール製剤として錠剤、貼付剤、ゲル剤の他、エストラジオール吉草酸エステル筋肉注射、結合型エストロゲン錠剤がそれぞれプロゲステロン製剤とともに使用される場合がある。エストロゲン製剤の使用については上述のようにエビデンスが明らかではないことが多く、今後の RCT などによる評価が必要である。GnRH-a 製剤はリュープロレリン酢酸塩、プセリリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩が使用されている。各メタアナリシス、ガイドラインにおいて言及されるトリプトレリン酢酸塩は日本において販売されていない。GnRH-a 製剤を新鮮胚移植の黄体補充に用いている施設は日本では現在多くはないが、有効性については上記のように今後の検討が必要である。

2) 日本において新鮮胚移植で使用される各薬剤について、投与時に考慮される用法用量を表 1 に示した。プロゲステロン製剤については上記解説のようにエビデンスが構築されている薬剤が多く、ESHRE ガイドラインで推奨されており、日本においても推奨される。一方で、hCG 製剤およびエストロゲン製剤については、国内外の各施設によって用法用量および投与経路の選択が異なっており、適応や用法用量について今後の更なる検討が必要である。表 1 には現時点で投与時に考慮される用法・用量を示した。黄体補充における適切な薬剤の選択については、トリガーとして使用される薬剤の違いや、薬剤を併用した際の有用性評価を踏まえた、今後のさらなる検討が必要である。

薬剤の使用法

プロゲスチン製剤を採卵日から投与開始とし妊娠成立 (妊娠 4-7 週) まで継続する。天然型および合成プロゲスチン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤 (腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル) が第一選択薬である。必要に応じて hCG 投与を行う。エストロゲン製剤はプロゲスチン製剤と併用する場合にはその使用が許容される。妊娠判定以降でエストロゲン製剤を使用する場合にはエストラジオール製剤を使用する。プロゲスチン製剤、エストロゲン製剤、hCG 製剤にはさまざまな剤型や投与方法があり、患者ごとに適切な剤型や投与方法を使い分ける。

表 1 新鮮胚移植における黄体補充で使用される薬剤および用法・用量

薬剤種類	一般名	投与経路	用法用量
天然型プロゲステロン製剤	プロゲステロン	筋肉注射	1 回 50mg, 1 日 1 回
		皮下注射	1 回 25mg, 1 日 1 回
		腔錠	1 回 100mg, 1 日 2-3 回
		腔用カプセル	1 回 200-400mg, 1 日 2-3 回
		腔用坐剤	1 回 400mg, 1 日 2 回
		腔用ゲル	1 回 90mg, 1 日 1 回
合成プロゲスチン製剤	ジドロゲステロン	錠剤	1 回 10mg, 1 日 3 回

	クロルマジノン酢酸エステル	錠剤	1回6mg, 1日2回
	ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル	筋肉注射	1回125mg, 週1回
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(ヒト尿由来)	筋肉注射	1回1500-3000単位, 1-3回
エストロゲン製剤	エストラジオール	錠剤	1回1-2mg, 1日2-3回
		貼付剤	1回1.44-5.76mg, 隔日1回
		ゲル剤	1回1.08-2.16mg, 1日2回(0.54mg/プッシュ製剤) 1回2-3mg, 1日1-2回(1mg/包製剤)
	エストラジオール吉草酸エステル	筋肉注射	1回5-10mg, 週1回
	結合型エストロゲン	錠剤	1回0.625-2.5mg, 1日2回

検索キーワード : (PubMed) luteal phase support, fresh, hCG, GnRH agonist

文献

- 1) van der Linden M, et al. : Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015 : CD009154. PMID : 26148507 (I)
- 2) Fertility : Assessment and treatment for people with fertility problems (2013) NICE guidelines (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549>) (I)
- 3) Mohammed A, et al. : Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2019 ; 112 : 491-502. e3. PMID : 31200970 (I)
- 4) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation : ESHRE guideline : ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020 : hoaa009. PMID : 32395637 (I)
- 5) Griesinger G, et al. : Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support : A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020 ; 15 : e0241044. PMID : 33147288 (I)
- 6) Iwase A, et al. : Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment : a prospective randomized study. Arch Gynecol Obstet. 2008 ; 277 : 319-24. PMID : 17938943 (I)
- 7) Abdelhakim AM, et al. : Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2020 ; 36 : 389-97. PMID : 32054365 (I)
- 8) Watters M, et al. : Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles : a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020 ; 40 : 143-50. PMID : 31864902 (I)
- 9) Haahr T, et al. : GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis. Front Endocrinol. 2017 ; 8 : 116. PMID : 28638367 (I)
- 10) Zaat T, et al. : Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 ; 2 : CD011184. PMID : 33539543 (I)
- 11) Doblinger J, et al. : Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF : An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. PLoS One. 2016 ; 11 : e0151388. PMID : 26991890 (I)

CQ26 凍結胚移植の効果・安全性は？ 凍結融解胚移植は新鮮胚移植と比較して有効か？

Answer

1. high responder では初回の凍結融解胚移植において、新鮮胚移植に比べて出生率を高める可能性がある。(B)
2. 凍結融解胚移植が胎児の発育や母体の妊娠合併症の発症率に影響を及ぼす可能性が指摘されている。(B)
3. 全胚凍結法は、本法の実施が有益であると考えられる症例に対して実施する。(A)

解説

胚の凍結保存技術の進歩により、凍結融解後の胚の生存率は格段に向上している。現在では、胚凍結は余剰胚の保存だけでなく、卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) の回避や妊娠成績の向上を目的として行われることも多く、日本における凍結融解胚移植 (frozen/thawed embryo transfer, FET) の実施件数は増加傾向にある 1)。FET の有効性を検討するには、全胚凍結法と従来の IVF/ICSI 法 (1 回の新鮮胚移植, または新鮮胚移植と 1 回以上の凍結融解胚移植を追加する治療法を意味する) の成績の比較, および FET (新鮮胚移植不成功後に実施されたものを含む) と新鮮胚移植の成績の比較という 2 つの視点からの検討が必要となる。

全胚凍結法の妊娠成績について、8 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、全胚凍結法は従来の IVF/ICSI 法と比べて累積出生率 (出生率または全ての胚を使い切るまでの出生率) を向上させないと結論づけている 2)。また、5 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいても、全胚凍結法は従来の IVF/ICSI 法と比べて 12 ヶ月間の累積出生率を向上させないとされている 3)。一方、これらの検討では妊娠成立までの期間については比較されておらず、凍結法や移植時の胚の状態 (初期胚または胚盤胞) についても統一はされていない。

全胚凍結法が OHSS の発症に及ぼす影響について、2 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、全胚凍結法は従来の IVF/ICSI 法 (新鮮胚移植周期) と比べて中等症および重症 OHSS の発症率を低下させると結論づけている 2)。この結果は 7 件の RCT を基にしたメタアナリシス 3)、2 件の RCT を基にしたメタアナリシス 4)、および 3 件の RCT を基にしたメタアナリシスの結果とも一致しており 5)、副作用予防の観点から全胚凍結法は OHSS のハイリスク症例に対して有効と考えられる。

1. FET が新鮮胚移植に比べて妊娠率・出生率を向上させるか否かについては一定の見解が得られていない。9 件の RCT を基にしたメタアナリシスと 6 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高いことが示されている 3, 5)。一方、統一されたプロトコールに沿って行われた 2 報の RCT では、全胚凍結後の初回 FET と新鮮胚移植で、妊娠率および出生率は同等であったとされている 6, 7)。臨床および基礎研究から、卵巢刺激に伴う内分泌環境の変化が子宮内膜の周期性変化や遺伝子転写に影響を与え、子宮内膜受容能を低下させる可能性が指摘されている 8, 9)。卵巢の反応性が高い症例ではこのような変化が生じやすく、これらの症例では全胚凍結法を選択し、新鮮胚移植を回避することで妊娠成績が向上すると考えられている。これに関して、3 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、high responder では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高いこと、および normal responder ではこのような差を認めないことが示されている 4)。なお、low responder については信頼性の高い RCT が存在せず解析がなされていない。同様に、3-4 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、high responder/PCOS では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高いこと、および normal responder/非 PCOS ではこのような差を認めないことが示されている 5)。さらに、後ろ向きコホート研究において、35 歳未満では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高い一方で、35-38 歳および 39 歳以上ではこのような差を認めないことが示されている 10)。なお、サブグループ解析の結果から、初期胚移植では新鮮胚移植と FET で出生率に差を認めず、胚盤胞移植では FET において出生率が高かったことが示されている 3)。このように、high responder に対して全胚凍結および FET を実施することは、OHSS の発症率を低下させるだけでなく妊娠成績の向上にも寄与する可能性がある。ただし、これらの報告では卵巢刺激法やトリガーの方法、および凍結法が統一されておらず、high responder および normal responder の定義が明確でない点が問題とされている。また、コストパフォーマンスや生児獲得までに要する期間に関する検討は少なく、これらについては今後のデータの蓄積が期待される。FET が流産率に及ぼす影響について、4 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて流産率が低いことが示されている 2)。また、2-3 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、high responder では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて流産率が低いこと、および normal responder ではこのよう

な差を認めないことが示されている 4)。一方、8 件の RCT を基にしたメタアナリシスでは、両法において流産率に差はないとされている 3)。同様に、統一されたプロトコールに沿って行われた RCT では、全胚凍結後の初回 FET と新鮮胚移植で流産率に差を認めなかったとされている 6)。

2. FET が胎児の発育や母体の妊娠合併症の発症率に影響を及ぼす可能性が指摘されている。2 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて、妊娠合併症の発症率が高まると結論づけられている 2)。ただし、この報告では、異所性妊娠や早産、妊娠高血圧症候群など、複数の合併症を一括りにして解析しており、個々の発症率については解析されていない。一方、個々の母体および胎児合併症に着目した複数のメタアナリシスの結果から、FET は児の出生体重を増加させ、large for gestational age と妊娠高血圧症候群の発症リスクを高めることが明らかにされている 11~14)。また、これらの報告において、FET は早産や small for gestational age, および常位胎盤早期剥離の発症リスクを低下させる可能性が指摘されている。なお、母体および胎児合併症に関するこれらの傾向は、日本における生殖補助医療の登録データを基にした解析においても確認されている 15)。また、1 報のメタアナリシスにおいて、FET が癒着胎盤の発症リスクを高めることが指摘されている 11)。これに関して、日本における生殖補助医療の登録データの解析から、ホルモン補充による FET が癒着胎盤の発症リスクを高める可能性が指摘されている 16)。

3. このように、FET による治療成績の向上が期待される一方で、母体・胎児合併症のリスクが高まることが危惧されている。そのため、全胚凍結法は全ての症例に対して適応するのではなく、本法が有益であると考えられる症例に対して実施することが推奨される。

実態

- 1) 一部の施設では、OHSS 予防と妊娠率向上を目的として、全ての症例に対して全胚凍結法が実施されている。
- 2) FET の有効性や母体・胎児に対する影響については結論が得られておらず、全ての症例に全胚凍結を適応することを疑問視する声もある。
- 3) low responder, 重度の卵巣機能不全患者に対して、移植前に複数個の胚を確保することを目的として全胚凍結保存を選択する施設がある。

薬剤の使用法

自然排卵周期で凍結融解胚移植を行う場合：

成熟卵胞を認めた時点で hCG (尿中由来製剤では 5000-10000 単位, 遺伝子組換え hCG 製剤では 250 μ g) もしくは GnRH アゴニスト製剤 (プセリリン酢酸塩 (点鼻) 300-600 μ g, ナファレリン酢酸塩水和物 (点鼻) 200-400 μ g) を投与する。必要に応じて hCG (尿中由来製剤を 1 回 1500-3000 単位, 3 回まで) もしくは黄体ホルモン製剤を投与して黄体支持を行う。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤 (腔錠, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル) が第一選択薬である。

ホルモン調整周期で凍結融解胚移植を行う場合：

月経開始後からエストラジオール製剤を投与し、内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠が成立した後は、最長で妊娠 12 週まで黄体ホルモン製剤の投与を継続する。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤 (腔錠, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル) が第一選択薬である。なお、必要に応じて、前周期から黄体ホルモン製剤を開始するまでの期間中、点鼻 GnRH アゴニスト製剤を併用する。

検索キーワード: (PubMed) freeze, fresh, review, meta-analysis, embryo, obstetrics, outcome, cumulative, live, birth, cryopreserved, endometrial, preparation, strategy, age, reproductive, Japan, maternal, blastocyst transfer, frozen-thawed

文献

- 1) Ishihara O, et al. 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 ; 20 : 3—12. PMID : 33488278 (I)
- 2) Zaat T, et al. : Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 ; 2 : CD011184. PMID : 33539543 (I)
- 3) Roque M, et al. : Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles : a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update.* 2019 ; 25 : 2—14. PMID : 30388233 (I)
- 4) Bosdou JK, et al. : Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer : a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2019 ; 34 : 491—505. PMID : 30689865 (I)
- 5) Zhang W, et al. : Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 ; 298 : 259—72. PMID : 29881888 (I)
- 6) Stormlund S, et al. : Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilization in women with regular menstrual cycles : multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 ; 370 : m2519. PMID : 32759285 (II)
- 7) Santos-Ribeiro S, et al. : The freeze-all strategy versus agonist triggering with low-dose hCG for luteal phase support in IVF/ICSI for high responders : a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2020 ; 35 : 2808—18. PMID : 32964939 (II)
- 8) Kolibianakis E, et al. : Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril.* 2002 ; 78 : 1025—9. PMID : 12413988 (III)
- 9) Haouzi D, et al. : Gene expression profile of human endometrial receptivity : comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod.* 2009 ; 24 : 1436—45. PMID : 19246470 (III)

- 10) Lattes K, et al. : A freeze-all strategy does not increase live birth rates in women of advanced reproductive age. *J Assist Reprod Genet.* 2020 ; 37 : 2443—51. PMID : 32876800 (II)
- 11) Roque M, et al. : Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod.* 2018 ; 22 : 253—60. PMID : 29782139 (II)
- 12) Maheshwari A, et al. : Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update.* 2018 ; 24 : 35—58. PMID : 29155965 (I)
- 13) Sha T, et al. : Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018 ; 109 : 330—42. PMID : 29331236 (I)
- 14) Conforti A, et al. : Perinatal and obstetric outcomes in singleton pregnancies following fresh versus cryopreserved blastocyst transfer: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021 ; 42 : 401—12. PMID : 33234401 (II)
- 15) Ishihara O, et al. : Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril.* 2014 ; 101 : 128—33. PMID : 24268706 (II)
- 16) Saito K, et al. : Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accrete, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod.* 2019 ; 34 : 1567—75. PMID : 31299081 (II)

CQ27 凍結胚移植におけるホルモン調整周期は自然周期に比べ優れているか？凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期と比較して有効か？

Answer

1. ホルモン調整周期は自然周期と妊娠率、出生率において同等の有効性をもつ。(A)
2. ホルモン調整周期ではエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤の投与経路、投与方法、投与量を適切に設定する。(B)

解説

2018年の日本産科婦人科学会生殖補助医療登録施設の臨床実施成績データでは、年々生殖補助医療による出生児数は増加しており、特に凍結融解胚移植 (frozen/thawed embryo transfer, FET) による出生児が 86.7% と大きな割合を占めている。FET の一般的なプロトコールとしては、自然周期とホルモン調整周期があり、自然周期では、卵胞発育後の LH サージによる排卵を確認して移植を行う自然周期 (natural cycle, NC) と hCG をトリガーとして投与して排卵を誘発する自然周期 (modified NC, mNC) がある。ホルモン調整周期には、エストロゲンとプロゲステロンによるホルモン補充周期 (hormone therapy, HT) に GnRH アゴニストを併用すること (HT+GnRH-a) があり、大きく分けると 4 つのプロトコールがある。

1. 2017年のコクランレビューでは、ランダム化比較試験 (RCT) 18 件の 3815 症例の解析から、自然周期 (NC, mNC) とホルモン調整周期 (HT, HT+GnRHa) において出生率、多胎率、流産率のいずれにも有意差を認めないと結論づけている 1)。2014年の日本産科婦人科学会生殖補助医療登録施設の生殖補助医療の成績からは、29,760 周期の NC-FET と 75,474 周期の HT-FET の比較から、妊娠率 (36.1% vs 32.1%)、出生率 (71.9% vs 67.1%)、流産率 (25.0% vs 28.7%) といずれも自然周期の方がわずかに良好であった 2)。しかし、ホルモン調整周期では自然排卵の有無にかかわらず施行でき、スケジュールが組みやすく、休日の業務や受診回数を軽減できるベネフィットもある。一方で、自然周期では内服や注射など薬剤使用が少なく、副作用やコスト軽減の観点から選択しやすい。2017年のコクランレビューでは、2 つの RCT から NC と mNC の成績を比較し、妊娠率、出生率は両者に差はないが、継続妊娠率は (1 RCT, 168 例, オッズ比 2.44, 95% 信頼区間 1.03-5.76) については NC がわずかに高いとしている 1)。hCG トリガーによる排卵では、黄体期初期のプロゲステロン上昇は自然排卵より早く上昇濃度も高いことから、子宮内膜の成熟も生理的な変化とは異なる。一方で、NC 周期では LH サージを検出するため、頻回の尿検査や来院回数の増加が問題となる。
2. 自然周期の FET における黄体補充の有効性についてのメタアナリシスでは、1 つの RCT (435 例) と 3 つの後方視研究 (3,033 例) の解析から、プロゲステロン腔用剤による黄体補充は臨床的妊娠率を (オッズ比 0.96, 95% 信頼区間 0.60-1.55) 向上させないとしている 3)。ただし、出生率については、プロゲステロン腔用剤投与群において黄体補充なし群と比較して有意に高く、プロゲステロン腔用剤による黄体補充は流産率を低下させることで、出生率を向上させる可能性がある。自然周期における黄体補充の有効性についてはさらなる検討が必要である。ホルモン調整周期では卵胞発育やホルモン分泌を抑制する目的で GnRH アゴニストを前周期より併用する方法 (HT+GnRHa) がある。2017年のコクランレビューでは、出生率は HT+GnRHa 周期が HT 周期に比較してやや高く (1 RCT, 75 例, オッズ比 0.10, 95% 信頼区間 0.04-0.30, 低質のエビデンス)、流産率や継続妊娠率は有意差を認めないとしている 1)。一方で、200 例を対象とした RCT では、GnRH アゴニスト併用の有無で臨床的

妊娠率、流産率、継続妊娠率に差を認めず 4)、副作用の問題、受診回数の増加、コスト面などから GnRH アゴニスト併用の有効性に否定的な考えもある。ホルモン調整周期で使用するエストロゲン製剤では、投与経路(経口、経皮、経腔)、投与量、投与方法(固定法、漸増法)といった問題がある。290 例を対象とした RCT では、経口 E2 錠(6mg)と経皮 E2 パッチ(3.9mg)を比較して、臨床的妊娠率(69.9% vs 61%)、流産率(19.3% vs 14.6%)、継続妊娠率(56.4% vs 52.1%) いずれも有意差を認めていない 5)。経皮 E2 パッチと経腔 E2 錠とを比較した前向きコホート研究(318 例)でも出生率(18% vs 19%, P=0.1)に差を認めていない 6)。また、経口 E2 錠の固定法(6mg/日)と漸増法(2-6mg/日)、および経皮 E2 パッチの固定法(150 μg/3 日毎)と漸増法(75-150 μg/3 日毎)を比較した後方視的研究(8,362 例)では、投与経路も投与方法も出生率に影響を与えなかった 7)。プロゲステロン製剤についても、経口のジドロゲステロンとプロゲステロン腔カプセルを比較した 9 つの RCT のメタアナリシスでは、臨床的妊娠率、流産率、出生率(8 RCT, 3,386 例, リスク比 1.08, 95% 信頼区間 0.92-1.26)に有意差を認めず 8)、プロゲステロン腔用剤と筋注の比較においても同等の出生率が報告されている 9)。プロゲステロン製剤の増量や多剤の併用が妊娠率を向上させるかについては、十分なエビデンスはない。プロゲステロン腔用剤には複数の剤型(錠剤、カプセル剤、坐剤、ゲル剤)があるが、同等の臨床成績が得られている 10)。プロゲステロン腔用剤では、腔から標的臓器である子宮へ直接移送(first uterine pass effect)される経路もあり、子宮内膜の局所濃度が高くなるため、血中プロゲステロン濃度の測定は臨床的指標として有用でないという考えがある。一方で、プロゲステロン腔用錠を用いた前方視的研究(244 例)では、胚移植日の血中プロゲステロン値が 9.2ng/mL 未満では、9.2ng/mL 以上と比較して継続妊娠率が有意に低い(オッズ比 0.297, 95% 信頼区間 0.113-0.779, P=0.013)と報告されている 11)。

実態

- 1) 排卵周期の FET では自然排卵周期を有する症例が対象となる。成熟卵胞発育が得られた後、LH サージによる排卵を確認するか、hCG 製剤(5000-10000IU)をトリガーとして排卵を確認する。黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与を行う施設が多く、プロゲステロン腔用剤(錠剤、坐剤、ゲル、カプセル)が主に使用されているが、経口薬や注射薬も使用されている。
- 2) ホルモン調整周期の FET では、エストロゲン製剤の投与により子宮内膜が十分厚くなった時点からプロゲステロン製剤を投与開始、継続する。エストロゲン製剤では経皮貼付剤が主に使用されているが、経口剤や経腔剤も使用されている。プロゲステロン製剤については、1)と同様な製剤が使用されている。

薬剤の使用法

天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤(腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル)が第一選択薬である。プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、hCG 製剤にはさまざまな剤型や投与方法があり、患者ごとに適切な剤型や投与方法を使い分ける。

表 1 凍結融解胚移植で使用される薬剤および用法・用量

<p>自然周期で凍結融解胚移植</p>	<p>① GnRH アゴニスト, hCG 製剤 (トリガー)</p> <p>(1) GnRH アゴニスト製剤 酢酸ブセレリン (点鼻) 300-600 μg, 酢酸ナファレリン (点鼻) 200-400 μg</p> <p>(2) hCG 製剤 尿由来 hCG (筋注) 5000-10000 単位, 遺伝子組換え hCG (皮下注) 250 μg</p> <p>②プロゲステロン製剤</p> <p>(1) 天然型プロゲステロン製剤 筋肉注射 1 回 50mg, 1 日 1 回, 皮下注射 1 回 25mg, 1 日 1 回, 腔錠 1 回 100mg, 1 日 2-3 回, 腔用カプセル 1 回 200-400mg, 1 日 2-3 回, 腔用坐剤 1 回 400mg, 1 日 2 回, 腔用ゲル 1 回 90mg, 1 日 1 回</p> <p>(2) 合成プロゲステロン製剤 ジドロゲステロン錠 (内服) 1 回 10mg, 1 日 3 回, クロルマジノン 酢酸エステル錠 (内服) 1 回 6mg, 1 日 1-2 回, ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル 筋肉注射 1 回 125mg, 週 1 回</p> <p>③hCG 製剤 (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) ヒト尿由来 hCG 製剤 筋肉注射 1 回 1500-3000 単位, 1-3 回</p>	<p>成熟卵胞を認めた時点で hCG もしくは GnRH アゴニスト製剤を投与し排卵を誘導する。</p> <p>プロゲステロン製剤を採卵日から投与開始とし妊娠成立(妊娠 4~7 週)まで継続する。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、腔用製剤(腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル)が第一選択薬である。必要に応じて hCG 投与を行う。エストロゲン製剤はプロゲステロン製剤と併用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され、その場合はエストラジオール製剤を使用する。</p>
---------------------	---	--

	<p>④エストロゲン製剤</p> <p>(1) エストラジオール製剤 錠剤 (内服) 1回 1-2mg, 1日 2-3回, 貼付剤 1回 1.44-5.76mg, 隔日 1回, ゲル剤 (0.54mg/プッシュの製剤) 1回 1.08-2.16mg, 1日 2回, (1mg/包の製剤) 1回 2-3mg, 1日 1-2回</p> <p>(2) エストラジオール吉草酸エステル (筋肉注射) 1回 5-10mg, 週 1回</p> <p>(3) 結合型エストロゲン錠 (内服) 1回 0.625-2.5mg, 1日 2回</p>	
ホルモン調整周期で凍結融解胚移植	<p>① GnRH アゴニスト製剤 (卵胞発育抑制) 酢酸ブセレリン (点鼻) 900 μg, 酢酸ナファレリン (点鼻) 400 μg</p> <p>②プロゲスチン製剤</p> <p>(1) 天然型プロゲステロン製剤 筋肉注射 1回 50mg, 1日 1回, 皮下注射 1回 25mg, 1日 1回, 膣錠 1回 100mg, 1日 2-3回, 膣用カプセル 1回 200-400mg, 1日 2-3回, 膣用坐剤 1回 400mg, 1日 2回, 膣用ゲル 1回 90mg, 1日 1回</p> <p>(2) 合成プロゲスチン製剤 ジドロゲステロン錠 (内服) 1回 10mg, 1日 3回, クロルマジノン酸酢酸エステル錠 (内服) 1回 6mg, 1日 1-2回, ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル 筋肉注射 1回 125mg, 週 1回</p> <p>③エストロゲン製剤</p> <p>(1) エストラジオール製剤 錠剤 (内服) 1回 1-2mg, 1日 2-3回, 貼付剤 1回 1.44-5.76mg, 隔日 1回, ゲル剤 (0.54mg/プッシュの製剤) 1回 1.08-2.16mg, 1日 2回, (1mg/包の製剤) 1回 2-3mg, 1日 1-2回</p> <p>(2) エストラジオール吉草酸エステル (筋肉注射) 1回 5-10mg, 週 1回</p> <p>(3) 結合型エストロゲン錠 (内服) 1回 0.625-2.5mg, 1日 2回</p>	<p>必要に応じて前周期からプロゲスチン製剤を開始するまでの期間中GnRH アゴニスト製剤を併用する (胚移植周期での卵胞発育抑制). 月経開始後からエストロゲン製剤を投与し子宮内膜の肥厚が得られた時点でプロゲスチン製剤の併用を開始する. プロゲスチン製剤投与は妊娠成立～最長妊娠 12 週まで継続する. 天然型および合成プロゲスチン製剤の使用において, 膣用製剤 (膣錠, 膣用カプセル, 膣用坐剤, 膣用ゲル) が第一選択薬である. エストロゲン製剤はプロゲスチン製剤と併用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され, その場合はエストラジオール製剤を使用する.</p>

検索キーワード: (PubMed) freeze, fresh, review, meta-analysis, embryo, obstetrics, outcome, cumulative, live, birth, cryopreserved, endometrial, preparation, strategy, age, reproductive, Japan, maternal, blastocyst transfer, frozen-thawed

文献

- Ghobara T, et al. : Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; CD003414. PMID : 28675921 (I)
- Saito K, et al. : Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. Hum Reprod. 2019 ; 34 : 1567—75. PMID : 31299081 (I)
- Seol A, et al. : Effect of luteal phase support with vaginal progesterone on pregnancy outcomes in natural frozen embryo transfer cycles : A meta-analysis. Clin Exp Reprod Med. 2020 ; 47 : 147—52. PMID : 32316709 (I)
- Samsami A, et al. : Frozen thawed embryo transfer cycles ; A comparison of pregnancy outcomes with and without prior pituitary suppression by GnRH agonists : An RCT. Int J Reprod Biomed. 2018 ; 16 : 587—94. PMID : 30643866 (II)
- Kahraman S, et al. : Transdermal versus oral estrogen : clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRH α suppression, a prospective randomized clinical trial. J Assist Reprod Genet. 2019 ; 36 : 453—9. PMID : 30519898 (II)
- Corroenne R, et al. : Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle : transdermal versus vaginal estrogen. Sci Rep. 2020 ; 10 : 985. PMID : 31969591 (III)

- 7) Madero S, et al. : Endometrial preparation : effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. Hum Reprod. 2016 ; 31 : 1755—64. PMID : 27141040 (III)
- 8) Barbosa MWP, et al. : Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer : a systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod. 2018 ; 22 : 148—56. PMID : 29488367 (I)
- 9) Liu Y, et al. : Progesterone Intramuscularly or Vaginally Administration May Not Change Live Birth Rate or Neonatal Outcomes in Artificial Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. Front Endocrinol. 2020 ; 11 : 539427. PMID : 33343505 (III)
- 10) Shiba R, et al. : Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles : A randomized clinical trial. Reprod Med Biol. 2019 ; 19 : 42—9. PMID : 31956284 (III)
- 11) Labarta E, et al. : Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation : a prospective study. Hum Reprod. 2017 ; 32 : 2437—42. PMID : 29040638 (II)

17. ジドロゲステロン

期待される効能・効果	生殖補助医療における黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法
適当と考えられる用法・用量	月経 2-5 日目より 1 日 5~30mg を 1-3 回に分割経口投与を行う。20mg/日よりも 30mg/日により確実に排卵を抑制できるとの報告がある
用法・用量の設定根拠	国内既承認用量として、子宮内膜症に対して 1 日 5mg~20mg が認められている。20mg/日の投与量で行った文献が多い。また、20mg/日より 30mg/日により排卵を抑制し、確実に採卵を行うことができるという報告がある。調査結果において、黄体ホルモン併用調節卵巣刺激においてデュファストンが最も使用されている薬剤であり、産婦人科医の 93.5% (43/46) で 5~30mg/日の用量で使用していたことから、妥当な用量と考えられる。
黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法 (PPOS) は新しい卵巣刺激法であるが、その有効性についての報告も一定以上あり、内服薬にて早発 LH サージを抑制できる使いやすさから、国内においてもこの方法を用いている施設は非常に多い。エビデンスとしても、凍結融解胚移植を前提とした調節卵巣刺激法として有効であることが示されており、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症リスクが低いとされている。また、コスト面においても、凍結融解胚移植を前提とした卵巣刺激において、PPOS は、GnRH アゴニストやアンタゴニストを用いた LH サージの抑制に比較し、安価である。PPOS において、プロゲステチン製剤は必須のため、PPOS を行う際に臨床上必要である。	

18. クロルマジノン酢酸エステル

期待される効能・効果	生殖補助医療における黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法
適当と考えられる用法・用量	月経 2-5 日目より 1 日 2-12mg を 1-3 回に分割経口投与を行い、採卵日前日まで投与を行う。
用法・用量の設定根拠	国内既承認用量は、1 日 2mg~12mg を 1~3 回に分割経口投与である。また、調査結果においても、PPOS の際にクロルマジノン酢酸エステル (ルトラル) を用いる産婦人科医の 100% (37/37) がこの用量内で用いていることから妥当な用量と考える。
黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法 (PPOS) は新しい卵巣刺激法であるが、その有効性についての報告も一定以上あり、内服薬にて早発 LH サージを抑制できる使いやすさから、国内においてもこの方法を用いている施設は多い。エビデンスとしても、凍結融解胚移植を前提とした調節卵巣刺激法として有効であることが示されており、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症リスクが低いとされている。また、コスト面においても、凍結融解胚移植を前提とした卵巣刺激において、PPOS は、GnRH アゴニストやアンタゴニストを用いた LH サージの抑制に比較し、安価である。PPOS において、プロゲステチン製剤は必須のため、PPOS を行う際に臨床上必要である。	

19. クロルマジノン酢酸エステル

期待される効能・効果	生殖補助医療における黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法
適当と考えられる用法・用量	月経 2-5 日目より 2.5-15mg を 1-3 回に分割経口投与を行う。
用法・用量の設定根拠	国内既承認用量は 1 日 2.5mg ~15mg を 1~3 回に経口分割投与である。文献では、主に 10mg /日投与で行った検討が多い。調査結果においても、実臨床においてこの用量で用いられていることが確認された。以上より、用量、用法として妥当である。

黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法 (PPOS) は新しい卵巣刺激法であるが、その有効性についての報告も一定以上あり、内服薬にて早発 LH サージを抑制できる使いやすさから、国内においてもこの方法を用いている施設は非常に多い。エビデンスとしても、凍結融解胚移植を前提とした調節卵巣刺激法として有効であることが示されており、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の発症リスクが低いとされている。また、コスト面においても、凍結融解胚移植を前提とした卵巣刺激において、PPOS は、GnRH アゴニストやアンタゴニストを用いた LH サージの抑制に比較し、安価である。PPOS において、プロゲステロン製剤は必須のため、PPOS を行う際に臨床上必要である。

生殖補助医療における黄体ホルモン併用調節卵巣刺激法のための 17~19 の医薬品についての情報

生殖医療ガイドライン (一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援)

CQ13 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査) progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) は原因不明不妊患者における卵巣刺激に有効か？

Answer

1. PPOS (progestin-primed ovarian stimulation) は、凍結融解胚移植を前提にした卵巣刺激法として、GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法と比較し、採卵数、臨床的妊娠率、出生率において同等に有効である。(A)
2. PPOS では、GnRH アゴニスト法やアンタゴニスト法に比較して、有意に OHSS の発症リスクが低い。(A)
3. PPOS で生まれた児と GnRH アゴニスト法で生まれた児の間に、先天異常の有無、低出生体重、早産率において有意差はみられなかった。(B)

解説

PPOS (progestin-primed ovarian stimulation) は、誘発早期よりプロゲステロン製剤を併用した調節卵巣刺激法であり、2015 年に Kuang らがメドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) を投与した方法を最初に報告した 1)。高濃度の黄体ホルモンを投与することで早発 LH サージを抑制するため、GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニストの代替として調節卵巣刺激に併用される。PPOS による誘発法は、内服のプロゲステロン製剤を用いることが多く、子宮内膜の脱落膜化が誘発早期より起こるため、新鮮胚移植は不可能となり、凍結融解胚移植を前提とした調節卵巣刺激に用いられる。

1. 最近の複数のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて、PPOS は、GnRH アゴニスト法、GnRH アンタゴニスト法などの卵巣刺激法に比較して、同等の採卵数、臨床的妊娠率、出生率を示している例えば、GnRH アンタゴニスト法との比較において、PPOS における胚移植当たりの出生率または継続妊娠率において、オッズ比 1.15 (95% 信頼区間 0.97-1.37) であり、胚移植当たりの臨床的妊娠率はオッズ比 1.12 (95% 信頼区間 0.91-1.38) であった。また、GnRH アゴニスト法との比較においては、PPOS における胚移植当たりの出生率、継続妊娠率は、オッズ比 1.06 (95% 信頼区間 0.87-1.28) であり、胚移植当たりの臨床的妊娠率はオッズ比 1.10 (95% 信頼区間 1.00-1.21) であった。RCT によるデータの質は、GRADE システムによるエビデンスの質としては、臨床的妊娠率については中等度、出生率については高度であった 2~4)。

low responder に限定し、PPOS とその他の誘発法 (アンタゴニスト法、ショート法、ウルトラショート法、低刺激法) との比較をしたところ、成熟卵の採卵数 (平均差 0.3, 95%信頼区間 0.04-0.56, $P=0.02$)、良好胚数 (平均差 0.21, 95% 信頼区間 0.12-0.29, $P<0.00001$)、累積妊娠率 (オッズ比 1.30, 95%信頼区間 1.08-1.58, $P=0.006$) が有意に高かった 5)。しかしながら、RCT は 1 件のみで 15 件が観察研究のメタアナリシスであることから、エビデンスレベルは高くない。

凍結融解胚移植を前提とした卵巣刺激において、PPOS は、GnRH アゴニストやアンタゴニストを用いた LH サージの抑制に比較し、安価である。用いる薬剤については、全胚凍結周期の月経 3 日目より MPA 10mg/日またはジドロゲステロン (DYG) 20mg/日を投与した 2 群間で比較した RCT 6) と観察研究 7) がある。この 2 群間で、採卵数、凍結胚数、臨床的妊娠率に有意な差はみられず、DYG 20mg/日は MPA 10mg/日と同等に有効であった。ESHRE のガイドラインでは、LH サージの抑制にプロゲステロン製剤を用いることは推奨されておらず、用いる場合には胚移植を行わない周期に限定することとしている 8)。しかしながら、ESHRE のガイドラインが発行された時点では、GnRH アンタゴニスト法や GnRH アゴニスト法の観察研究 3 編にもとづく記載であり、その以降に上述のような RCT やメタアナリシスの報告があり、update する必要がある。

2. 最近のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにて、PPOS は、GnRH アゴニスト法および GnRH アンタゴニスト法に比較して、OHSS の発症リスクが有意に低いことが報告された (リスク比 0.52, 95%信頼区間 0.36-0.75) 2)。しかしながら、RCT 2 件によるもので、さらなるデータの集積が望ましい。

3. 後方視的検討による 4 件の文献の 9274 人の生児でのシステマティックレビューでは、PPOS で生まれた児と GnRH アゴニスト法で生まれた児の間に、先天異常の有無、低出生体重、早産率において有意差はみられなかった 9)。GRADE システムによるエビデンスの質の評価としては、RCT がないことや、数が限られていることから、very low に相当する。

PPOS は、上記のように、現時点で GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法と比較し、少なくとも非劣性が報告されており、一定のエビデンスがあると考えられる。しかしながら、新しい卵巣刺激法であり、さらなるデータが蓄積されている過程であるため、有効性や安全性に関する今後の報告にも注視していく必要がある。

実態

- 1) PPOS は新しい卵巣刺激法であるが、その有効性についての報告も一定以上あり、内服薬にて早発 LH サージを抑制できる使いやすさから、国内においてもこの方法を用いている施設は多い。
- 2) プロゲスチン製剤として、DYG, MPA, クロルマジノン酢酸エステルなどが用いられている。

薬剤の使用法

各薬剤の使用例としては、

- ・月経 2-5 日目より MPA として 2.5-15mg を 1-3 回に分割経口投与を行う。
- ・月経 2-5 日目より DYG として 1 日 5~20mg を 1-3 回に分割経口投与を行う。20mg/日よりも 30mg/日により確実に排卵を抑制できるとの報告もある 10)。
- ・月経 2-5 日目よりクロルマジノン酢酸エステルとして 1 日 2-12mg を 1-3 回に分割経口投与を行い、採卵日前日まで投与を行う。

検索キーワード:(PubMed)progesterin-primed ovarian stimulation, progesterone-primed ovarian stimulation, IVF, (医中誌) 黄体フィードバック, 黄体ホルモン併用, 体外受精

文献

- 1) Kuang Y, et al. : Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015 ; 104 : 62—70 e63. PMID : 25956370 (II)
- 2) Cui L, et al. : Effectiveness of progesterone-primed ovarian stimulation in assisted reproductive technology : a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2021 ; 303 : 615—30. PMID : 33433705 (I)
- 3) Ata B, et al. : Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART : a comprehensive and systematic review including meta-analyses. Hum Reprod Update. 2021 ; 27 : 48—66, 2021. PMID : 33016316 (I)
- 4) Alexandru P, et al. : Progestins versus GnRH analogues for pituitary suppression during ovarian stimulation for assisted reproductive technology : a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020 ; 40 : 894—903. PMID : 32327297 (I)
- 5) Cai R, et al. : A meta-analysis of the efficacy of progestin-primed ovarian stimulation with medroxyprogesterone acetate in ovulation induction in poor ovarian responders. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020 ; 50 : 102049. PMID : 33387677 (I)
- 6) Yu S, et al. : New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF : a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. Hum Reprod. 2018 ; 33 : 229—37. PMID : 29300975 (I)
- 7) Huang J, et al. : Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization : A Retrospective Cohort Study. Drug Des Devel Ther. 2019 ; 13 : 4461—70. PMID : 32099323 (II)
- 8) Ovarian Stimulation TEGGO : ESHRE guideline : ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020 : hoaa009. PMID : 32395637 (Guideline)
- 9) Zolfaroli I, et al. : Impact of progestin ovarian stimulation on newborn outcomes : a meta-analysis. J Assist Reprod Genet. 2020 ; 37 : 1203—12. PMID : 32215824 (II)
- 10) 瀬尾百ほか : 黄体ホルモン併用卵巣刺激におけるジドロゲステロン (デュファストン) の至適投与量の検討. 日本受精着床学会雑誌 2020 ; 37 : 177—82 (II)

20. エストラジオール経口錠

期待される効能・効果	凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期
適当と考えられる用法・用量	月経 1-5 日目からエストラジオール経口錠を 11~36 日間連続投与し (1 日 0.5~6mg を連日投与), 内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠が成立した後は, 最長で妊娠 12 週までエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤の投与を継続する。

<p>用法・用量の設定根拠</p>	<p>凍結融解胚移植における移植方法として、natural modified 周期とホルモン調整周期があるが、RCT 研究によれば凍結融解単一胚盤胞移植の場合、臨床的な妊娠率、着床率、流産率については、プロトコル間で有意な差は認められず、同等の効果があると報告されている (Greco et al., J Assist Reprod Genet 2016 PMID 27221477)。Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では上記報告を含めて 6 つの研究 (Agha-Hosseini 2018 ; Child 2013 ; Greco 2016 ; Groenewoud 2016 ; Lee 2008 ; Sheikhi 2018) を用いて、自然周期の女性 830 人に排卵誘発のためヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 注射 (10000IU) を行った natural modified 周期と、860 人に子宮内膜の厚さが不十分な場合に 2mg/日～8mg/日のエストラジオールの経口投与 (ホルモン調整周期) を行った場合とを比較し、出生率に有意差は認められなかった (OR 0.97、95%CI 0.74～1.28、1285 人、非常に質の低い evidence)。</p> <p>ホルモン調整周期のエストロゲン製剤の併用における用法について、胚移植前のエストロゲン投与期間が臨床転帰に影響するかどうかを検討した後方視的検討がある (Sekhon et al., Fertil Sterile 2019 PMID: 31079819)。凍結胚移植前のエストロゲン投与期間 (平均: 17.5±2.9 日、範囲: 10～36 日) は、着床率 (オッズ比 [OR] 0.99、95%信頼区間 [CI]、0.95～1.03)、臨床的妊娠率 (OR 0.98、95%CI、0.94～1.01)、流産率 (OR 1.03、95%CI、0.95～1.12)、出生率 (OR 0.99、95%CI、0.95～1.03) に影響を及ぼさなかった。エストロゲンの投与期間は、乳児の出生体重 (グラム) ($\beta = 10.65 \pm 8.91$) や低出生体重児の確率 (OR 0.87、95%CI、0.68-1.13) には影響しなかった。</p> <p>Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では、3 件の研究 (Davar 2016 100 µg 17 beta-estradiol transdermal patch vs 6mg oral estradiol valerate; Kahraman 2018 3.9 mg estradiol transdermal patch vs estradiol tablets 6mg 分 3; Tehraninejad 2018 estradiol valerate tablet 8mg/day Progynova vs estradiol gel 6mg/day) を用いて、エストロゲン製剤の投与経路の違い (経皮 vs 内服) による臨床的妊娠率および流産率について解析している。エストロゲンの投与経路は臨床的妊娠率に有意差を認めず (OR 0.86、95%CI 0.59～1.14、504 人の女性、低質エビデンス)、流産率においても同様であった (OR 0.55、95%CI 0.27～1.09、414 人の女性、低質 evidence)。</p> <p>一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会による日本生殖医学会医師会員を対象とした記名式質問紙調査 (1 次調査) (報告書: 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査. 2021 年 7 月 25 日) によれば、凍結融解胚移植のエストロゲン剤としての使用薬剤は 7 薬剤 (エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) 167 名、エストラジオール経口錠 (ジュリナ錠) 89 名、結合型エストロゲン経口錠 (プレマリン錠) 72 名、エストラジオールゲル剤 (ル・エストロジェル) 46 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (ペラニンデポー筋注) 22 名、エストラジオールゲル剤 (ディビゲル) 17 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (プロギノン・デポー筋注) 8 名) が挙げられた。エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) を使用する施設が大半を占めるが、同薬剤では十分な子宮内膜厚を得られない症例や、かぶれなどの原因で使用できない症例も存在し、他薬剤の使用・あるいは併用をすることが多くある。実態調査に基づいたエストラジオール経口錠 (ジュリナ錠) の代表的な使用方法として、月経 1-5 日目からエストラジオール経口錠 (ジュリナ錠) を連続投与する。1 日 0.5-4.5mg で投与する。プロゲステロン腔剤開始後も 1 日 0.5-4.0mg を妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8-10 週まで継続する。</p>
	<p>妊娠率を最大限に高めるためには、凍結胚移植周期において子宮内膜に対する十分なホルモンの準備が何よりも重要と考えられている。胚移植の成功率を高めるために、多くの研究者によって多くの薬剤や様々な投与方法が試みられている。刺激周期 (内因性エストラジオールの生成)、プログラム周期 (外因性エストラジオールの投与)、自然周期 (刺激せずに卵巣がエストラジオールを生成する) などの選択肢がある。</p> <p>欧米および国内のエビデンスとして、エストラジオール製剤はホルモン調整周期における凍結融解胚移植に有効 (Glujovsky et al., Cochrane systematic review 2020) であり、国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、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と判断した。</p>

2 1. エストラジオール吉草酸エステル注射剤

期待される効能・効果	凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期
適当と考えられる用法・用量	<p>月経発来後からエストラジオール吉草酸エステル注射剤を週 1-2 回 11~21 日間投与し (1 回 5-10mg), 内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠が成立した後は, 最長で妊娠 12 週までエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤の投与を継続する。</p>
用法・用量の設定根拠	<p>凍結融解胚移植における移植方法として、natural modified 周期とホルモン調整周期があるが、RCT 研究によれば凍結融解単一胚盤胞移植の場合、臨床的な妊娠率、着床率、流産率については、プロトコル間で有意な差は認められず、同等の効果があると報告されている (Greco et al., J Assist Reprod Genet 2016 PMID 27221477)。Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では上記報告を含めて 6 つの研究 (Agha-Hosseini 2018 ; Child 2013 ; Greco 2016 ; Groenewoud 2016 ; Lee 2008 ; Sheikhi 2018) を用いて、自然周期の女性 830 人に排卵誘発のためヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 注射 (10000IU) を行った natural modified 周期と、860 人に子宮内膜の厚さが不十分な場合に 2mg/日~8mg/日のエストラジオールの経口投与 (ホルモン調整周期) を行った場合とを比較し、出生率に有意差は認められなかった (OR 0.97, 95%CI 0.74~1.28, 1285 人、非常に質の低い evidence)。</p> <p>エストロゲンには、経口または膈内投与の錠剤、経皮吸収型パッチ、皮下または筋肉内投与の注射剤があるが、ホルモン調整周期の治療成績に大きな違いはないと報告されている。ホルモン調整周期のエストロゲン製剤の併用における用法について、2014 年に行われた 35 カ国 161 名の不妊治療専門家を対象とした国際調査によると、86%の参加者が経口投与を行っており、次いで経皮投与 (8%)、膈投与 (3%)、筋肉内投与 (2%)、その他 (1%) となっている。</p> <p>胚移植前のエストロゲン投与期間が臨床転帰に影響するかどうかを検討した後方視的検討がある (Sekhon et al., Fertil Sterile 2019 PMID: 31079819)。凍結胚移植前のエストロゲン投与期間 (平均: 17.5±2.9 日、範囲: 10~36 日) は、着床率 (オッズ比 [OR] 0.99, 95%信頼区間 [CI], 0.95~1.03)、臨床的妊娠率 (OR 0.98, 95%CI, 0.94~1.01)、流産率 (OR 1.03, 95%CI, 0.95~1.12)、出生率 (OR 0.99, 95%CI, 0.95~1.03) に影響を及ぼさなかった。エストロゲンの投与期間は、乳児の出生体重 (グラム) ($\beta = 10.65 \pm 8.91$) や低出生体重児の確率 (OR 0.87, 95%CI, 0.68-1.13) には影響しなかった。</p> <p>Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では、3 件の研究 (Davar 2016 100 µg 17 beta-estradiol transdermal patch vs 6mg oral estradiol valerate; Kahraman 2018 3.9 mg estradiol transdermal patch vs estradiol tablets 6mg 分 3; Tehraninejad 2018 estradiol valerate tablet 8mg/day Progynova vs estradiol gel 6mg/day) を用いて、エストロゲン製剤の投与経路の違い (経皮 vs 内服) による臨床的妊娠率および流産率について解析している。エストロゲンの投与経路は臨床的妊娠率に有意差を認めず (OR 0.86, 95%CI 0.59~1.14, 504 人の女性、低質エビデンス)、流産率においても同様であった (OR 0.55, 95%CI 0.27~1.09, 414 人の女性、低質 evidence)。</p> <p>エストラジオール吉草酸エステル注射剤を使用した実態に関する上記報告を除き、妊娠成績に関する比較検討をした報告は検索する範囲では見つからなかったが、一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会による日本生殖医学会医師会員を対象とした記名式質問紙調査 (1 次調査) (報告書: 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査. 2021 年 7 月 25 日) によれば、凍結融解胚移植のエストロゲン剤としての使用薬剤は 7 薬剤 (エストラジオール貼付剤 (エストラナーテープ) 167 名、エストラジオール経口錠 (ジュリナ錠) 89 名、結合型エストロゲン経口錠 (プレマリン錠) 72 名、エストラジオールゲル剤 (ル・エストロジェル) 46 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (ペラニンデポー筋注) 22 名、エストラジオールゲル剤 (ディビゲル) 17 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (プロギノン・デポー筋注) 8 名) が挙げられた (図 13)。エストラジオール貼付剤 (エストラナーテープ) を使用する施設が大半を占めるが、同薬剤では十分な子宮内膜厚を得られない症例や、かぶれなどの原因で使用できない症例も存在し、他薬剤の使用・あるいは併用をすることが多くある。</p>

妊娠率を最大限に高めるためには、凍結胚移植周期において子宮内膜に対する十分なホルモンの準備が何よりも重要と考えられている。胚移植の成功率を高めるために、多くの研究者によって多くの薬剤や様々な投与方法が試みられている。刺激周期（内因性エストラジオールの生成）、プログラム周期（外因性エストラジオールの投与）、自然周期（刺激せずに卵巣がエストラジオールを生成する）などの選択肢がある。

欧米および国内のエビデンスとして、エストラジオール製剤はホルモン調整周期における凍結融解胚移植に有効（Glujovsky et al., Cochrane systematic review 2020）であり、国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、欧米等において標準的療法に位置付けられており、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と判断した。

実態調査に基づいたエストラジオール吉草酸エステル注射剤（プロギノン・デポー、ペラニンデポー筋注）の代表的な使用方法を各薬剤ごとに a, b に分けて記載する。

a. プロギノン・デポー：月経 2-3 日目からエストラジオール吉草酸エステル注射剤（プロギノン・デポー）10mg 1A を 2 回/週で用いる。プロゲステロン腔剤開始後も同量で継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8-10 週まで継続する。

b. ペラニンデポー筋注：エストラジオール吉草酸エステル（ペラニンデポー）の代表的な使用方法として、月経周期 1-5 日目からペラニンデポー10 mg筋注を 7 日毎に筋肉注射して子宮内膜の調整を行う。プロゲステロン腔剤開始後はエストラジオール貼付剤（エストラーナテープ）を 1.44-2.88mg の隔日を行い、妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合にはプロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8-10 週まで継続する。

2.2. エストラジオールゲル剤

期待される効能・効果	凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期
適当と考えられる用法・用量	<p>エストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル 0.06%）は、月経 1-5 日目から 1 回 3 プッシュ（2.7g、エストラジオールとして 1.62mg 含有）から開始する。子宮内膜の肥厚が得られない場合には 6-10 プッシュと増量し、継続する。プロゲステロン腔剤開始後も 3-6 プッシュを妊娠判定まで継続する。</p> <p>エストラジオールゲル剤（ディビゲル 1mg）は、月経 1-5 日目から 1 回 2-4 包（1 回 2-4mg）を 1 日 2 回（1 日 4-8mg）連日塗布する。プロゲステロン腔剤開始後も同量で妊娠判定まで継続する。</p> <p>いずれも、妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8-12 週まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8-12 週まで継続する。</p>
用法・用量の設定根拠	<p>凍結融解胚移植における移植方法として、natural modified 周期とホルモン調整周期があるが、RCT 研究によれば凍結融解単一胚盤胞移植の場合、臨床的な妊娠率、着床率、流産率については、プロトコル間で有意な差は認められず、同等の効果があると報告されている（Greco et al., J Assist Reprod Genet 2016 PMID 27221477）。Cochrane systematic review 2020（Glujovsky et al）では上記報告を含めて 6 つの研究（Agha-Hosseini 2018 ; Child 2013 ; Greco 2016 ; Groenewoud 2016 ; Lee 2008 ; Sheikhi 2018）を用いて、自然周期の女性 830 人に排卵誘発のためヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）注射（10000IU）を行った natural modified 周期と、860 人に子宮内膜の厚さが不十分な場合に 2mg/日～8mg/日のエストラジオールの経口投与（ホルモン調整周期）を行った場合とを比較し、出生率に有意差は認められなかった（OR 0.97, 95%CI 0.74～1.28, 1285 人、非常に質の低い evidence）。</p> <p>ホルモン調整周期のエストロゲン製剤の併用における用法について、胚移植前のエストロゲン投与期間が臨床転帰に影響するかどうかを検討した後方視的検討がある（Sekhon et al., Fertil Sterile 2019 PMID: 31079819）。凍結胚移植前のエストロゲン投与期間（平均：17.5±2.9 日、範囲：10～36 日）は、着床率（オッズ比[OR]0.99, 95%信頼区間[CI], 0.95～1.03）、臨床的妊娠率（OR0.98, 95%CI, 0.94～1.01）、流産率（OR1.03, 95%CI, 0.95～1.12）、出生率（OR0.99, 95%CI, 0.95～1.03）に影響を及ぼさなかった。エストロゲンの投与期間は、乳児の出生体重（グラム）（β=-10.65±8.91）や低出生体重児の確率（OR 0.87, 95%CI, 0.68-1.13）には影響しなかった。</p> <p>Cochrane systematic review 2020（Glujovsky et al）では、3 件の研究（Davarr 2016 100 µg 17 beta-estradiol transdermal patch vs 6mg oral estradiol valerate; Kahraman 2018 3.9 mg estradiol transdermal patch vs estradiol tablets 6mg 分 3; Tehraninejad 2018 estradiol valerate tablet 8mg/day Progynova vs estradiol</p>

	<p>gel 6mg/day) を用いて、エストロゲン製剤の投与経路の違い（経皮 vs 内服）による臨床的妊娠率および流産率について解析している。エストロゲンの投与経路は臨床的妊娠率に有意差を認めず (OR 0.86、95%CI 0.59~1.14、504 人の女性、低質エビデンス)、流産率においても同様であった (OR 0.55、95%CI 0.27~1.09、414 人の女性、低質 evidence)。</p>
	<p>妊娠率を最大限に高めるためには、凍結胚移植周期において子宮内膜に対する十分なホルモンの準備が何よりも重要と考えられている。胚移植の成功率を高めるために、多くの研究者によって多くの薬剤や様々な投与方法が試みられている。刺激周期（内因性エストラジオールの生成）、プログラム周期（外因性エストラジオールの投与）、自然周期（刺激せずに卵巣がエストラジオールを生成する）などの選択肢がある。</p> <p>欧米および国内のエビデンスとして、エストラジオール（ジュリナ）・エストラジオール吉草酸エステル注射剤・エストラジオールゲル剤・結合型エストロゲンを含むエストラジオール製剤はホルモン調整周期における凍結融解胚移植に有効 (Glujovsky et al., Cochrane systematic review 2020) であり、国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、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と判断した。</p> <p>一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会による日本生殖医学会医師会員を対象とした記名式質問紙調査（1次調査）（報告書：生殖医療に係る医薬品の使用実態調査、2021年7月25日）によれば、凍結融解胚移植のエストロゲン剤としての使用薬剤は7薬剤（エストラジオール貼付剤（エストラーナテープ）167名、エストラジオール経口錠（ジュリナ錠）89名、結合型エストロゲン経口錠（プレマリン錠）72名、エストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル）46名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤（ペラニンデポー筋注）22名、エストラジオールゲル剤（ディビゲル）17名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤（プロギノン・デポー筋注）8名）が挙げられた（図13）。エストラジオール貼付剤（エストラーナテープ）を使用する施設が大半を占めるが、同薬剤では十分な子宮内膜厚を得られない症例や、かぶれなどの原因で使用できない症例も存在し、他薬剤の使用・あるいは併用をすることが多くある。</p> <p>実態調査に基づいたエストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル、ディビゲル）の代表的な使用方法を各薬剤ごとに a, b に分けて記載する。主だった使用方法として、ル・エストロジェル1または2プッシュ（1.8g、エストラジオールとして0.54mgまたは1.08mg含有）を1日1回、両腕の手首から肩までの広い範囲に塗擦する、または、ディビゲル1mg（エストラジオールとして1mg含有）1包（1.0g）を1日1回左右いずれかの大腿部もしくは下腹部に、約400cm²の範囲に塗布する、が挙げられた。</p> <p>a. エストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル）：月経1-5日目からエストラジオールゲル剤（ル・エストロジェル）を連日で用いる。3プッシュ（2.7g、エストラジオールとして1.62mg含有）から開始し、6-10プッシュと増量し、継続する。プロゲステロン腔剤開始後も6プッシュを妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠8-10週まで継続する。</p> <p>b. エストラジオールゲル剤（ディビゲル）：月経1-5日目から1回2-4包を1日2回毎日塗布する。プロゲステロン腔剤開始後も同量で妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠8-10週まで継続する。</p>

2.3. エストラジオール貼付剤

期待される効能・効果	凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期
適当と考えられる用法・用量	1回1.44-5.76mg、隔日1回、内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠が成立した後は、最長で妊娠12週までエストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤の投与を継続する。
用法・用量の設定根拠	<p>凍結融解胚移植における移植方法として、natural modified 周期とホルモン調整周期があるが、RCT 研究によれば凍結融解単一胚盤胞移植の場合、臨床的な妊娠率、着床率、流産率については、プロトコル間で有意な差は認められず、同等の効果があると報告されている (Greco et al., J Assist Reprod Genet 2016 PMID 27221477)。Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では上記報告を含めて6つの研究 (Agha-Hosseini 2018 ; Child 2013 ; Greco 2016 ; Groenewoud 2016 ; Lee 2008 ; Sheikhi 2018) を用いて、自然周期の女性830人に排卵誘発のためヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 注射 (10000IU) を行った natural modified 周期と、860人に子宮内膜の厚さが不十分な場合に2mg/日~8mg/日のエストラジオールの経口投与 (ホルモン調整周期) を行った場合とを比較し、出生率に有意差は認められなかった (OR 0.97、95%CI 0.74~1.28、1285人、非常に質の低い evidence)。</p> <p>ホルモン調整周期のエストロゲン製剤の併用における用法について、胚移植前のエストロゲン投与期間が臨床転帰に影響するかどうかを検討した後方視的検討がある</p>

	<p>(Sekhon et al., Fertil Sterile 2019 PMID: 31079819)。凍結胚移植前のエストロゲン投与期間 (平均: 17.5±2.9 日、範囲: 10~36 日) は、着床率 (オッズ比[OR]0.99、95%信頼区間[CI]、0.95~1.03)、臨床的妊娠率 (OR0.98、95%CI、0.94~1.01)、流産率 (OR1.03、95%CI、0.95~1.12)、出生率 (OR0.99、95%CI、0.95~1.03) に影響を及ぼさなかった。エストロゲンの投与期間は、乳児の出生体重 (グラム) ($\beta=10.65\pm 8.91$) や低出生体重児の確率 (OR 0.87, 95%CI, 0.68-1.13) には影響しなかった。</p> <p>Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では、3 件の研究 (Davar 2016 100 µg 17 beta-estradiol transdermal patch vs 6mg oral estradiol valerate; Kahraman 2018 3.9 mg estradiol transdermal patch vs estradiol tablets 6mg 分 3; Tehraninejad 2018 estradiol valerate tablet 8mg/day Progynova vs estradiol gel 6mg/day) を用いて、エストロゲン製剤の投与経路の違い (経皮 vs 内服) による臨床的妊娠率および流産率について解析している。エストロゲンの投与経路は臨床的妊娠率に有意差を認めず (OR 0.86, 95%CI 0.59~1.14, 504 人の女性、低質エビデンス)、流産率においても同様であった (OR 0.55, 95%CI 0.27~1.09, 414 人の女性、低質 evidence)。</p> <p>一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会による日本生殖医学会医師会を対象とした記名式質問紙調査 (1 次調査) (報告書: 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査. 2021 年 7 月 25 日) によれば、凍結融解胚移植のエストロゲン剤としての使用薬剤は 7 薬剤 (エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) 167 名、エストラジオール経口錠 (ジュリナ錠) 89 名、結合型エストロゲン経口錠 (プレマリン錠) 72 名、エストラジオールゲル剤 (ル・エストロジェル) 46 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (ペラニンデポー筋注) 22 名、エストラジオールゲル剤 (ディビゲル) 17 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (プロギノン・デポー筋注) 8 名) が挙げられた。エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) を使用する施設が大半を占めるが、同薬剤では十分な子宮内膜厚を得られない症例や、かぶれなどの原因で使用できない症例も存在し、他薬剤の使用・あるいは併用をすることが多くある。</p> <p>実態調査に基づいたエストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) の代表的な使用方法を以下に記載する。</p> <p>エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) : 月経 1-5 日目からエストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) を隔日で用いる。0.72mg/枚を 2-3 枚から開始し、4-8 枚と増量し、以後 2-4 枚を継続する。day8 から 10 で血中エストラジオール値を測定し、その値と子宮内膜の状況でエストラーナ増量もしくは他薬剤を追加する。プロゲステロン腔剤開始後も 2-4 枚を妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、プロゲステロン腔剤と併用のうえで妊娠 8-10 週まで継続する。子宮内膜の十分な肥厚が得られない場合には他薬剤の併用を行うことがある。</p>
<p>妊娠率を最大限に高めるためには、凍結胚移植周期において子宮内膜に対する十分なホルモンの準備が何よりも重要と考えられている。胚移植の成功率を高めるために、多くの研究者によって多くの薬剤や様々な投与方法が試みられている。刺激周期 (内因性エストラジオールの生成)、プログラム周期 (外因性エストラジオールの投与)、自然周期 (刺激せずに卵巣がエストラジオールを生成する) などの選択肢がある。</p> <p>欧米および国内のエビデンスとして、エストラジオール (ジュリナ)・エストラジオール吉草酸エステル注射剤・エストラジオールゲル剤・結合型エストロゲンを含むエストラジオール製剤はホルモン調整周期における凍結融解胚移植に有効 (Glujovsky et al., Cochrane systematic review 2020) であり、国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、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と判断した。</p>	

2.4. 結合型エストロゲン

期待される効能・効果	凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期
適当と考えられる用法・用量	月経 1-5 日目から 1.25-6.25mg/日 を連日投与し、月経 10-12 日目で子宮内膜厚を計測し、不十分なら 7.5mg/日に増量して連日投与する。黄体ホルモン製剤開始後は 5mg/日として妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合には、黄体ホルモン製剤と併用の上で妊娠 6 週から漸減し妊娠 8-12 週まで継続する。

<p>用法・用量の設定根拠</p>	<p>凍結融解胚移植における移植方法として、natural modified 周期とホルモン調整周期があるが、RCT 研究によれば凍結融解単一胚盤胞移植の場合、臨床的な妊娠率、着床率、流産率については、プロトコル間で有意な差は認められず、同等の効果があると報告されている (Greco et al., J Assist Reprod Genet 2016 PMID 27221477)。Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では上記報告を含めて 6 つの研究 (Agha-Hosseini 2018 ; Child 2013 ; Greco 2016 ; Groenewoud 2016 ; Lee 2008 ; Sheikhi 2018) を用いて、自然周期の女性 830 人に排卵誘発のためヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 注射 (10000IU) を行った natural modified 周期と、860 人に子宮内膜の厚さが不十分な場合に 2mg/日～8mg/日のエストラジオールの経口投与 (ホルモン調整周期) を行った場合とを比較し、出生率に有意差は認められなかった (OR 0.97、95%CI 0.74～1.28、1285 人、非常に質の低い evidence)。</p> <p>ホルモン調整周期のエストロゲン製剤の併用における用法について、胚移植前のエストロゲン投与期間が臨床転帰に影響するかどうかを検討した後方視的検討がある (Sekhon et al., Fertil Sterile 2019 PMID: 31079819)。凍結胚移植前のエストロゲン投与期間 (平均: 17.5±2.9 日、範囲: 10～36 日) は、着床率 (オッズ比 [OR] 0.99、95%信頼区間 [CI]、0.95～1.03)、臨床的妊娠率 (OR 0.98、95%CI、0.94～1.01)、流産率 (OR 1.03、95%CI、0.95～1.12)、出生率 (OR 0.99、95%CI、0.95～1.03) に影響を及ぼさなかった。エストロゲンの投与期間は、乳児の出生体重 (グラム) ($\beta = 10.65 \pm 8.91$) や低出生体重児の確率 (OR 0.87、95%CI、0.68-1.13) には影響しなかった。</p> <p>Cochrane systematic review 2020 (Glujovsky et al) では、3 件の研究 (Davar 2016 100 µg 17 beta-estradiol transdermal patch vs 6mg oral estradiol valerate; Kahraman 2018 3.9 mg estradiol transdermal patch vs estradiol tablets 6mg 分 3; Tehraninejad 2018 estradiol valerate tablet 8mg/day Progynova vs estradiol gel 6mg/day) を用いて、エストロゲン製剤の投与経路の違い (経皮 vs 内服) による臨床的妊娠率および流産率について解析している。エストロゲンの投与経路は臨床的妊娠率に有意差を認めず (OR 0.86、95%CI 0.59～1.14、504 人の女性、低質エビデンス)、流産率においても同様であった (OR 0.55、95%CI 0.27～1.09、414 人の女性、低質 evidence)。</p> <p>子宮内膜症患者の子宮内膜に対するエストラジオールの膣クリーム 20µg/day と結合型エストロゲンの膣クリーム 1.25mg/day を比較した無作為化臨床試験 (60 名) では、エストラジオール群の子宮内膜は結合型エストロゲン群の子宮内膜よりも有意に厚かった (5.93±0.38 vs. 6.74±0.32; p<0.001)。</p> <p>一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会による日本生殖医学会医師会を対象とした記名式質問紙調査 (1 次調査) (報告書: 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査. 2021 年 7 月 25 日) によれば、凍結融解胚移植のエストロゲン剤としての使用薬剤は 7 薬剤 (エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) 167 名、エストラジオール経口錠 (ジュリナ錠) 89 名、結合型エストロゲン経口錠 (プレマリン錠) 72 名、エストラジオールゲル剤 (ル・エストロジェル) 46 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (ペラニンデポー筋注) 22 名、エストラジオールゲル剤 (ディビゲル) 17 名、エストラジオール吉草酸エステル注射剤 (プロギノン・デポー筋注) 8 名) が挙げられた。エストラジオール貼付剤 (エストラーナテープ) を使用する施設が大半を占めるが、同薬剤では十分な子宮内膜厚を得られない症例や、かぶれなどの原因で使用できない症例も存在し、他薬剤の使用・あるいは併用をすることが多くある。</p> <p>結合型エストロゲンを使用した妊娠成績に関する比較検討をした報告は検索する範囲では見つからなかった実態調査に基づいた結合型エストロゲン経口錠 (プレマリン錠) の代表的な使用方法を以下に記載する。</p> <p>結合型エストロゲン経口錠 (プレマリン錠) 月経 1-5 日目から 5-6.25mg/日を連日投与し、月経 10-12 日目で子宮内膜厚を計測し、不十分なら 7.5mg/日に増量して連日投与する。黄体ホルモン製剤開始後は 5mg/日として妊娠判定まで継続する。妊娠判定陽性の場合、黄体ホルモン製剤と併用の上で妊娠 6 週から漸減し妊娠 8-10 週まで継続する。</p>
-------------------	---

妊娠率を最大限に高めるためには、凍結胚移植周期において子宮内膜に対する十分なホルモンの準備が何よりも重要と考えられている。胚移植の成功率を高めるために、多くの研究者によって多くの薬剤や様々な投与方法が試みられている。刺激周期（内因性エストラジオールの生成）、プログラム周期（外因性エストラジオールの投与）、自然周期（刺激せずに卵巣がエストラジオールを生成する）などの選択肢がある。

欧米および国内のエビデンスとして、エストラジオール（ジュリナ）・エストラジオール吉草酸エステル注射剤・エストラジオールゲル剤・結合型エストロゲンを含むエストラジオール製剤はホルモン調整周期における凍結融解胚移植に有効（Glujovsky et al., Cochrane systematic review 2020）であり、国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、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と判断した。

凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期のための20～24の医薬品についての情報

生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援）

CQ24 黄体補充は？（新鮮胚移植）新鮮胚移植における黄体補充は生殖補助医療の成績向上に有効か？

Answer

1. 新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効である。（B）
2. 黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与経路は経口，経腔，筋肉注射のいずれも用いることができる。（B）
3. 黄体補充は採卵日以降から，少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。（B）
4. 黄体補充として薬剤を使用する場合には，本CQの表1に記載された薬剤および投与量を参考にする。（B）

解説

1. 体外受精では卵巣刺激により，下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）分泌は低下し，黄体期間は短縮するため体外受精成績の低下につながる。そのため，新鮮胚移植を行う場合，プロゲステロン製剤を用いた適切な黄体補充を行うことは一般的である。2015年のコクランレビューのメタアナリシスでは94件のランダム化比較試験（RCT）が解析され黄体補充の有用性が評価された1）。同メタアナリシスでは新鮮胚移植の黄体補充としてプロゲステロン投与群とプラセボ，非投与群が比較され，プロゲステロン投与群で出生率もしくは継続妊娠率が1.77倍（95%信頼区間1.09-2.86）と有意に向上することが示された。2017年のNICEガイドラインにおいても黄体補充においてプロゲステロン製剤が推奨されている2）。2019年に報告された82件の研究に対するメタアナリシスでは，プロゲステロン製剤の各投与経路の成績が無治療群と比較され，臨床的妊娠率は無治療群14.7%に対し，筋肉注射44.0%，経腔投与36.4%，経口投与30.7%と有意に黄体補充群で成績が向上することが示された3）。2020年のESHREガイドラインにおいても，新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充が強く推奨されている4）。上記の結果を踏まえると，新鮮胚移植におけるプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効であり投与が推奨される。

2. プロゲステロン製剤投与経路は，経腔投与の報告が増加しているが，最も効果的な投与経路については結論が出ていない。

1) 上述のコクランレビューのメタアナリシスでは45件のRCTにより，経口投与，経腔（経直腸）投与，筋肉注射が比較され，出生率もしくは継続妊娠率に有意差を認めない1）。ESHREガイドラインではコクランレビューのメタアナリシスにRCT1件が追加され，経腔投与，筋肉注射，皮下注射のいずれにおいても臨床的妊娠率に差を認めないことから，それぞれ黄体補充として推奨されている。同ガイドラインにおいて推奨されている投与量は，50mg 筋肉注射1日1回，25mg 皮下注射1日1回，90mg 腔用ゲル1日1回，200mg 腔用カプセル1日3回，100mg 腔錠1日2-3回，400mg 腔坐剤1日2回となっている4）。

2) プロゲステロン経口剤はRCT5件を含むコクランレビューのメタアナリシスにおいてクロルマジノン酢酸エステル（合成黄体ホルモン製剤）およびジドロゲステロン（レトロ・プロゲステロン製剤）が，筋肉注射および経腔剤と比較された。同メタアナリシスにおいて，各投与経路間の体外受精成績に有意差は認められなかった。ジドロゲステロンはESHREガイドラインにおいても，経腔投与と比較したRCT9件において出生率，継続妊娠率に有意差を認めないことから，黄体補充として推奨されている。2020年には新鮮胚移植における黄体補充としてジドロゲステロン（20-40mg/日）および腔用カプセル（600-800mg/日）を比較したRCT9件のメタアナリシスが報告され，ジドロゲステロン群において12週までの継続妊娠率が1.16倍（95%信頼区間1.01-1.34），出生率が1.19倍（95%信頼区間1.03-1.38）と有意に高い結果が示された5）。ESHREガイドラインおよび2020年のメタアナリシスを考慮すると，新鮮胚移植における黄体補充としてジドロゲステロンは他のプロゲステロン投与経路と同等に推奨される。一方，ジドロゲステロンは合成プロゲステロン製剤であり，胎児および出生児への長期的な評価を必要とするという点において，ESHREのガイドラインではジドロゲステロンは条件付き推奨となっている。また，クロルマジノン酢酸エステルについてはコクランレビューのメタアナリシスにおいて，12mg/日の内服と，筋肉注射（25-50mg/日）と比較したRCT1件が検討されている6）。同RCTにおいてクロルマジノ

ン酢酸エステル内服群と筋肉注射群で臨床的妊娠率に有意差は認められておらず、クロルマジノン酢酸エステルについても黄体補充として使用が考慮される。

3) 2020年に黄体補充における筋肉注射と経腔投与を比較したRCT 15件に対するメタアナリシスでは、患者満足度は経腔投与で有意に高い結果であった7)。筋肉注射では反復投与による疼痛、アレルギー反応、感染などの副作用の顕在化に注意する必要がある。一方で経腔投与においても膣びらん、性器出血および膣内細菌叢に与える影響も今後さらに検討する必要がある、患者背景を考慮した薬剤選択が必要である。

3. 新鮮胚移植における黄体補充開始のタイミングは採卵前、採卵日、採卵後から移植日前、および移植日以降など施設や報告により異なる。投与期間についても妊娠判定までの2-3週間、妊娠成立後8-9週まで、妊娠12週までとするなど様々である1)。

1) NICEガイドラインでは妊娠8週を超えての黄体補充に関しては明らかなエビデンスを認めないと記載している2)。ESHREガイドラインでは、RCT 6件およびそれらのRCTに対するメタアナリシス結果を踏まえ、プロゲステロン投与は採卵日夕方から採卵3日目までの間に開始し、少なくとも妊娠判定日まで継続することをGood Practice Pointとして推奨している4)。

2) 黄体補充開始のタイミングは2019年のメタアナリシスによりさらに詳細に検討されている3)。黄体補充を採卵日から開始する群、採卵日から移植日までの間に開始する群で比較され、採卵日から移植日までの間に開始する群で臨床的妊娠率が1.31倍(95%

信頼区間1.10-1.58)と有意に高い結果であった。また、採卵翌日、採卵2日目、採卵3日目それぞれに開始した場合の比較では、採卵翌日から開始した群で1.25倍(95%信頼区間1.02-1.54)と有意に臨床的妊娠率が高い結果であった。一方で出生率には有意差は認めなかった。また、採卵前から黄体補充を開始した群と、無治療群の間には臨床的妊娠率に有意差を認めなかった。

3) 2020年に報告された新鮮胚移植における黄体補充を検討したRCT 7件に対するメタアナリシスでは、黄体補充を妊娠4-7週の妊娠判定陽性までとした短期投与群と、妊娠6-12週まで継続した長期投与群が比較された8)。臨床的妊娠率、出生率、継続妊娠率、流産率は2群間に有意差を認めず、同結果を踏まえると長期的な黄体補充は必ずしも必要とされないことが示唆された。しかし、反復流産症例や性器出血など症状を有する患者に対する適切な投与期間の検討は今後必要である。

上記結果を踏まえると、黄体補充は採卵日以降から開始し、少なくとも妊娠判定までは継続することが推奨されるが、何週まで継続するべきかという明確なエビデンスは確立しておらず今後の検討が必要である。

4. ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)をトリガーとする場合、黄体補充として使用される薬剤は上記のようにプロゲステロン製剤が一般的である。一方で、プロゲステロン製剤以外の薬剤を黄体補充において併用する試みも報告されている。

1) 近年は体外受精において卵成熟を促すトリガーとして、hCG以外にGnRHアゴニスト(GnRH-a)が用いられることも多い。GnRH-aをトリガーとして用いた場合は、上記に記載した通常黄体補充法と変更する試みも報告されているが、適切な黄体補充プロトコルは確立していない。通常黄体補充ではトリガーをGnRH-aとした群の臨床的妊娠率がhCGトリガー群に比して0.21倍と有意に低下したことを報告した2005年のメタアナリシスの結果を踏まえ、ESHREガイドラインでは、GnRH-aをトリガーとした場合、通常黄体補充による新鮮胚移植は行わないように強く推奨している4)。

一方で2017年の5件のRCTに対するメタアナリシスでは、新鮮胚移植においてGnRH-aおよびhCGのトリガーの違いによる成績が比較され、出生率(GnRH-aトリガー群26.1%、hCGトリガー群28.8%)、OHSS発生率、流産率において有意差は認められていない9)。このメタアナリシスではGnRH-aトリガー群において、通常黄体補充にhCGが追加投与される黄体補充変法が用いられている。そのほか、GnRH-aをトリガーとした場合はプロゲステロンのほかにエストラジオール(E2)を補充する黄体補充変法も試みられているが、どちらも大規模なRCTでは評価されておらず、ESHREガイドラインにおいてはGnRH-aをトリガーとした場合、黄体補充変法を用いて新鮮胚移植を施行することは一般的に推奨されないとしている。GnRH-aをトリガーとした採卵周期では一般的にfreeze-all(全胚凍結)が選択されることも多いが、新鮮胚移植が選択される場合には上記のような黄体補充変法が試みられることが多い。適切な黄体補充法については今後の検討が必要である。

2) hCGはプロゲステロン製剤同様に単独でも黄体補充として使用される。2015年のコクランレビューのメタアナリシスでも、黄体補充としてhCGを使用した場合とプラセボや無治療の場合を比較したRCT 5件により、出生率、継続妊娠率がhCG投与群において1.76倍(95%信頼区間1.08-2.76)と有意な上昇が認められた。また同メタアナリシスにおけるhCGとプロゲステロン製剤の比較において体外受精成績に有意差を認めおらず、黄体補充としての有効性が示された。一方OHSSの頻度はプロゲステロン製剤がhCG投与に比して0.46倍(95%信頼区間0.30-0.71)と有意に少ない一方で、hCG投与ではプラセボや無治療群に比して4.28倍(95%信頼区間1.91-9.6)に増加することも報告されている1)。このような結果からNICEガイドラインでは黄体補充においてプロゲステロン製剤の使用が推奨されている2)。

3) 黄体補充におけるE2についてはコクランレビューにおける、プロゲステロン製剤単独とE2併用を比較したRCT 16件のメタアナリシスによって、出生率、継続妊娠率に有意差が認められていない1)。またESHREガイドラインではコクランレビューにおけるメタアナリシスおよびRCT 1件にて体外受精成績に向上を認めない

ことから E2 の併用は推奨されていない 4)。一方で、RCT 15 件から freeze-all 群と非 freeze-all 群の累積出生率を比較し、2 群間に有意差を認めないことを報告した 2021 年のコクランレビューにおけるメタアナリシスでは、黄体補充としてプロゲステロン製剤に E2 を併用した RCT が含まれている 10)。一般的な黄体補充に E2 製剤内服 (2-4mg/日) を併用する黄体補充変法は、hCG 投与 (1,500IU/回など) を併用する手法などとともに検討が行われているが 9)、有効性については明らかになっていない。

4) GnRH-a を黄体補充として用いる場合、採卵日および採卵 6 日目にトリプトレリン 0.1-0.2mg 皮下注射を行う方法などが報告されている。2015 年のコクランレビューにおけるメタアナリシスにおいてプロゲステロン製剤単独群と、GnRH-a 併用群の体外受精

成績を比較した RCT 9 件において、GnRH-a 併用群で出生率、継続妊娠率が有意に高かったと報告された 1)。一方、同メタアナリシスでは統計学的異質性が大きく、GnRH-a 投与量、投与期間が RCT により異なる点に注意が必要である。ESHRE ガイドラインにおいてもコクランレビューにおけるメタアナリシスと RCT 2 件、後ろ向きコホート研究 1 件から、出生率、継続妊娠率、もしくは臨床的妊娠率が 1.6-3.4 倍と有意に向上することが示されている。一方、同ガイドラインでは、RCT の質および GnRH-a 使用の長期的な安全性の検討が乏しいことから、黄体補充における GnRH-a 使用は臨床研究目的のみの推奨にとどまっている 4)。黄体補充における GnRH-a の使用に関しては、高いエビデンスは構築されておらず、今後の検討が必要である。

実態

1) 日本においても新鮮胚移植の黄体補充として上述のプロゲステロン製剤が、筋肉注射、経腔剤、経口剤それぞれが使用されている。また、筋肉注射としてヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステルも黄体補充として使用されており、有用性については今後の RCT などによる評価が必要である。また、2016 年のメタアナリシスで、90mg 腔用ゲルと同等の成績を示したプロゲステロン皮下注射製剤 11) は海外で 2014 年に販売されているが、2021 年現在までに日本では販売されていない。hCG 製剤としてはヒト尿由来の hCG が筋肉注射として単回もしくは複数回投与される場合がある。また、エストロゲン製剤としてはエストラジオール製剤として錠剤、貼付剤、ゲル剤の他、エストラジオール吉草酸エステル筋肉注射、結合型エストロゲン錠剤がそれぞれプロゲステロン製剤とともに使用される場合がある。エストロゲン製剤の使用については上述のようにエビデンスが明らかではないことが多く、今後の RCT などによる評価が必要である。GnRH-a 製剤はリュープロレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、ナファレリン酢酸塩が使用されている。各メタアナリシス、ガイドラインにおいて言及されるトリプトレリン酢酸塩は日本において販売されていない。GnRH-a 製剤を新鮮胚移植の黄体補充に用いている施設は日本では現在多くはないが、有効性については上記のように今後の検討が必要である。

2) 日本において新鮮胚移植で使用される各薬剤について、投与時に考慮される用法用量を表 1 に示した。プロゲステロン製剤については上記解説のようにエビデンスが構築されている薬剤が多く、ESHRE ガイドラインで推奨されており、日本においても推奨される。一方で、hCG 製剤およびエストロゲン製剤については、国内外の各施設によって用法用量および投与経路の選択が異なっており、適応や用法用量について今後の更なる検討が必要である。表 1 には現時点で投与時に考慮される用法・用量を示した。黄体補充における適切な薬剤の選択については、トリガーとして使用される薬剤の違いや、薬剤を併用した際の有用性評価を踏まえた、今後のさらなる検討が必要である。

薬剤の使用法

プロゲステロン製剤を採卵日から投与開始とし妊娠成立 (妊娠 4-7 週) まで継続する。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤 (腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル) が第一選択薬である。必要に応じて hCG 投与を行う。エストロゲン製剤はプロゲステロン製剤と併用する場合にはその使用が許容される。妊娠判定以降でエストロゲン製剤を使用する場合にはエストラジオール製剤を使用する。プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、hCG 製剤にはさまざまな剤型や投与方法があり、患者ごとに適切な剤型や投与方法を使い分ける。

表 1 新鮮胚移植における黄体補充で使用される薬剤および用法・用量

薬剤種類	一般名	投与経路	用法用量
天然型プロゲステロン製剤	プロゲステロン	筋肉注射	1 回 50mg, 1 日 1 回
		皮下注射	1 回 25mg, 1 日 1 回
		腔錠	1 回 100mg, 1 日 2-3 回
		腔用カプセル	1 回 200-400mg, 1 日 2-3 回
		腔用坐剤	1 回 400mg, 1 日 2 回
		腔用ゲル	1 回 90mg, 1 日 1 回
合成プロゲステロン製剤	ジドロゲステロン	錠剤	1 回 10mg, 1 日 3 回

	クロルマジノン酸酢酸エステル	錠剤	1回6mg, 1日2回
	ヒドロキシprogesteronカプロン酸エステル	筋肉注射	1回125mg, 週1回
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(ヒト尿由来)	筋肉注射	1回1500-3000単位, 1-3回
エストロゲン製剤	エストラジオール	錠剤	1回1-2mg, 1日2-3回
		貼付剤	1回1.44-5.76mg, 隔日1回
		ゲル剤	1回1.08-2.16mg, 1日2回 (0.54mg/プッシュ製剤) 1回2-3mg, 1日1-2回 (1mg/包装剤)
	エストラジオール吉草酸エステル 結合型エストロゲン	筋肉注射 錠剤	1回5-10mg, 週1回 1回0.625-2.5mg, 1日2回

検索キーワード : (PubMed) luteal phase support, fresh, hCG, GnRH agonist

文献

- 1) van der Linden M, et al. : Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015 : CD009154. PMID : 26148507 (I)
- 2) Fertility : Assessment and treatment for people with fertility problems (2013) NICE guidelines (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549>) (I)
- 3) Mohammed A, et al. : Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2019 ; 112 : 491-502. e3. PMID : 31200970 (I)
- 4) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation : ESHRE guideline : ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020 : hoaa009. PMID : 32395637 (I)
- 5) Griesinger G, et al. : Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support : A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020 ; 15 : e0241044. PMID : 33147288 (I)
- 6) Iwase A, et al. : Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment : a prospective randomized study. Arch Gynecol Obstet. 2008 ; 277 : 319-24. PMID : 17938943 (I)
- 7) Abdelhakim AM, et al. : Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2020 ; 36 : 389-97. PMID : 32054365 (I)
- 8) Watters M, et al. : Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles : a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2020 ; 40 : 143-50. PMID : 31864902 (I)
- 9) Haahr T, et al. : GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis. Front Endocrinol. 2017 ; 8 : 116. PMID : 28638367 (I)
- 10) Zaat T, et al. : Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2021 ; 2 : CD011184. PMID : 33539543 (I)
- 11) Doblinger J, et al. : Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF : An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. PLoS One. 2016 ; 11 : e0151388. PMID : 26991890 (I)

CQ26 凍結胚移植の効果・安全性は？ 凍結融解胚移植は新鮮胚移植と比較して有効か？

Answer

1. high responder では初回の凍結融解胚移植において、新鮮胚移植に比べて出生率を高める可能性がある。(B)
2. 凍結融解胚移植が胎児の発育や母体の妊娠合併症の発症率に影響を及ぼす可能性が指摘されている。(B)
3. 全胚凍結法は、本法の実施が有益であると考えられる症例に対して実施する。(A)

解説

胚の凍結保存技術の進歩により、凍結融解後の胚の生存率は格段に向上している。現在では、胚凍結は余剰胚の保存だけでなく、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の回避や妊娠成績の向上を目的として行われることも多く、日本における凍結融解胚移植 (frozen/thawed embryo transfer, FET) の実施件数は増加傾向にある 1)。FET の有効性を検討するには、全胚凍結法と従来の IVF/ICSI 法 (1 回の新鮮胚移植, または新鮮胚移植と 1 回以上の凍結融解胚移植を追加する治療法を意味する) の成績の比較, および FET (新鮮胚移植不成功後に実施されたものを含む) と新鮮胚移植の成績の比較という 2 つの視点からの検討が必要となる。

全胚凍結法の妊娠成績について、8 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、全胚凍結法は従来の IVF/ICSI 法と比べて累積出生率 (出生率または全ての胚を使い切るまでの出生率) を向上させないと結論づけている 2)。また、5 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいても、全胚凍結法は従来の IVF/ICSI 法と比べて 12 ヶ月間の累積出生率を向上させないとされている 3)。一方、これらの検討では妊娠成立までの期間については比較されておらず、凍結法や移植時の胚の状態 (初期胚または胚盤胞) についても統一はされていない。

全胚凍結法が OHSS の発症に及ぼす影響について、2 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、全胚凍結法は従来の IVF/ICSI 法 (新鮮胚移植周期) と比べて中等症および重症 OHSS の発症率を低下させると結論づけている 2)。この結果は 7 件の RCT を基にしたメタアナリシス 3)、2 件の RCT を基にしたメタアナリシス 4)、および 3 件の RCT を基にしたメタアナリシスの結果とも一致しており 5)、副作用予防の観点から全胚凍結法は OHSS のハイリスク症例に対して有効と考えられる。

1. FET が新鮮胚移植に比べて妊娠率・出生率を向上させるか否かについては一定の見解が得られていない。9 件の RCT を基にしたメタアナリシスと 6 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高いことが示されている 3, 5)。一方、統一されたプロトコールに沿って行われた 2 報の RCT では、全胚凍結後の初回 FET と新鮮胚移植で、妊娠率および出生率は同等であったとされている 6, 7)。臨床および基礎研究から、卵巣刺激に伴う内分泌環境の変化が子宮内膜の周期性変化や遺伝子転写に影響を与え、子宮内膜受容能を低下させる可能性が指摘されている 8, 9)。卵巣の反応性が高い症例ではこのような変化が生じやすく、これらの症例では全胚凍結法を選択し、新鮮胚移植を回避することで妊娠成績が向上すると考えられている。これに関して、3 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、high responder では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高いこと、および normal responder ではこのような差を認めないことが示されている 4)。なお、low responder については信頼性の高い RCT が存在せず解析がなされていない。同様に、3-4 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、high responder/PCOS では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高いこと、および normal responder/非 PCOS ではこのような差を認めないことが示されている 5)。さらに、後ろ向きコホート研究において、35 歳未満では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて出生率が高い一方で、35-38 歳および 39 歳以上ではこのような差を認めないことが示されている 10)。なお、サブグループ解析の結果から、初期胚移植では新鮮胚移植と FET で出生率に差を認めず、胚盤胞移植では FET において出生率が高かったことが示されている 3)。このように、high responder に対して全胚凍結および FET を実施することは、OHSS の発症率を低下させるだけでなく妊娠成績の向上にも寄与する可能性がある。ただし、これらの報告では卵巣刺激法やトリガーの方法、および凍結法が統一されておらず、high responder および normal responder の定義が明確でない点が問題とされている。また、コストパフォーマンスや生児獲得までに要する期間に関する検討は少なく、これらについては今後のデータの蓄積が期待される。FET が流産率に及ぼす影響について、4 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて流産率が低いことが示されている 2)。また、2-3 件の RCT を基にしたメタアナリシスにおいて、high responder では全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて流産率が低いこと、および normal responder ではこのよう

な差を認めないことが示されている 4)。一方、8 件の RCT を基にしたメタアナリシスでは、両法において流産率に差はないとされている 3)。同様に、統一されたプロトコールに沿って行われた RCT では、全胚凍結後の初回 FET と新鮮胚移植で流産率に差を認めなかったとされている 6)。

2. FET が胎児の発育や母体の妊娠合併症の発症率に影響を及ぼす可能性が指摘されている。2 件の RCT を基にしたコクランレビューでは、全胚凍結後の初回 FET は新鮮胚移植に比べて、妊娠合併症の発症率が高まると結論づけられている 2)。ただし、この報告では、異所性妊娠や早産、妊娠高血圧症候群など、複数の合併症を一括りにして解析しており、個々の発症率については解析されていない。一方、個々の母体および胎児合併症に着目した複数のメタアナリシスの結果から、FET は児の出生体重を増加させ、large for gestational age と妊娠高血圧症候群の発症リスクを高めることが明らかにされている 11~14)。また、これらの報告において、FET は早産や small for gestational age, および常位胎盤早期剥離の発症リスクを低下させる可能性が指摘されている。なお、母体および胎児合併症に関するこれらの傾向は、日本における生殖補助医療の登録データを基にした解析においても確認されている 15)。また、1 報のメタアナリシスにおいて、FET が癒着胎盤の発症リスクを高めることが指摘されている 11)。これに関して、日本における生殖補助医療の登録データの解析から、ホルモン補充による FET が癒着胎盤の発症リスクを高める可能性が指摘されている 16)。

3. このように、FET による治療成績の向上が期待される一方で、母体・胎児合併症のリスクが高まることが危惧されている。そのため、全胚凍結法は全ての症例に対して適応するのではなく、本法が有益であると考えられる症例に対して実施することが推奨される。

実態

- 1) 一部の施設では、OHSS 予防と妊娠率向上を目的として、全ての症例に対して全胚凍結法が実施されている。
- 2) FET の有効性や母体・胎児に対する影響については結論が得られておらず、全ての症例に全胚凍結を適応することを疑問視する声もある。
- 3) low responder, 重度の卵巣機能不全患者に対して、移植前に複数個の胚を確保することを目的として全胚凍結保存を選択する施設がある。

薬剤の使用法

自然排卵周期で凍結融解胚移植を行う場合：

成熟卵胞を認めた時点で hCG (尿中由来製剤では 5000-10000 単位, 遺伝子組換え hCG 製剤では 250 μ g) もしくは GnRH アゴニスト製剤 (プセレリン酢酸塩 (点鼻) 300-600 μ g, ナファレリン酢酸塩水和物 (点鼻) 200-400 μ g) を投与する。必要に応じて hCG (尿中由来製剤を 1 回 1500-3000 単位, 3 回まで) もしくは黄体ホルモン製剤を投与して黄体支持を行う。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤 (腔錠, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル) が第一選択薬である。

ホルモン調整周期で凍結融解胚移植を行う場合：

月経開始後からエストラジオール製剤を投与し、内膜の肥厚が得られた時点で黄体ホルモン製剤の併用を開始する。妊娠が成立した後は、最長で妊娠 12 週まで黄体ホルモン製剤の投与を継続する。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤 (腔錠, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル) が第一選択薬である。なお、必要に応じて、前周期から黄体ホルモン製剤を開始するまでの期間中、点鼻 GnRH アゴニスト製剤を併用する。

検索キーワード: (PubMed) freeze, fresh, review, meta-analysis, embryo, obstetrics, outcome, cumulative, live, birth, cryopreserved, endometrial, preparation, strategy, age, reproductive, Japan, maternal, blastocyst transfer, frozen-thawed

文献

- 1) Ishihara O, et al. 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 ; 20 : 3—12. PMID : 33488278 (I)
- 2) Zaat T, et al. : Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 ; 2 : CD011184. PMID : 33539543 (I)
- 3) Roque M, et al. : Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles : a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update.* 2019 ; 25 : 2—14. PMID : 30388233 (I)
- 4) Bosdou JK, et al. : Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer : a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2019 ; 34 : 491—505. PMID : 30689865 (I)
- 5) Zhang W, et al. : Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following in vitro fertilization : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 ; 298 : 259—72. PMID : 29881888 (I)
- 6) Stormlund S, et al. : Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilization in women with regular menstrual cycles : multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 ; 370 : m2519. PMID : 32759285 (II)
- 7) Santos-Ribeiro S, et al. : The freeze-all strategy versus agonist triggering with low-dose hCG for luteal phase support in IVF/ICSI for high responders : a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2020 ; 35 : 2808—18. PMID : 32964939 (II)
- 8) Kolibianakis E, et al. : Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril.* 2002 ; 78 : 1025—9. PMID : 12413988 (III)
- 9) Haouzi D, et al. : Gene expression profile of human endometrial receptivity : comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod.* 2009 ; 24 : 1436—45. PMID : 19246470 (III)

- 10) Lattes K, et al. : A freeze-all strategy does not increase live birth rates in women of advanced reproductive age. J Assist Reprod Genet. 2020 ; 37 : 2443—51. PMID : 32876800 (II)
- 11) Roque M, et al. : Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers : A systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod. 2018 ; 22 : 253—60. PMID : 29782139 (II)
- 12) Maheshwari A, et al. : Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? Hum Reprod Update. 2018 ; 24 : 35—58. PMID : 29155965 (I)
- 13) Sha T, et al. : Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization : a meta-analysis. Fertil Steril. 2018 ; 109 : 330—42. PMID : 29331236 (I)
- 14) Conforti A, et al. : Perinatal and obstetric outcomes in singleton pregnancies following fresh versus cryopreserved blastocyst transfer : a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2021 ; 42 : 401—12. PMID : 33234401 (II)
- 15) Ishihara O, et al. : Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome : an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. Fertil Steril. 2014 ; 101 : 128—33. PMID : 24268706 (II)
- 16) Saito K, et al. : Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accrete, and gestational diabetes mellitus. Hum Reprod. 2019 ; 34 : 1567—75. PMID : 31299081 (II)

CQ27 凍結胚移植におけるホルモン調整周期は自然周期に比べ優れているか？凍結融解胚移植におけるホルモン調整周期は、自然周期と比較して有効か？

Answer

1. ホルモン調整周期は自然周期と妊娠率、出生率において同等の有効性をもつ。(A)
2. ホルモン調整周期ではエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤の投与経路、投与方法、投与量を適切に設定する。(B)

解説

2018 年の日本産科婦人科学会生殖補助医療登録施設の臨床実施成績データでは、年々生殖補助医療による出生児数は増加しており、特に凍結融解胚移植 (frozen/thawed embryo transfer, FET) による出生児が 86.7% と大きな割合を占めている。FET の一般的なプロトコールとしては、自然周期とホルモン調整周期があり、自然周期では、卵胞発育後の LH サージによる排卵を確認して移植を行う自然周期 (natural cycle, NC) と hCG をトリガーとして投与して排卵を誘発する自然周期 (modified NC, mNC) がある。ホルモン調整周期には、エストロゲンとプロゲステロンによるホルモン補充周期 (hormone therapy, HT) に GnRH アゴニストを併用すること (HT+GnRH-a) があり、大きく分けると 4 つのプロトコールがある。

1. 2017 年のコクランレビューでは、ランダム化比較試験 (RCT) 18 件の 3815 症例の解析から、自然周期 (NC, mNC) とホルモン調整周期 (HT, HT+GnRHa) において出生率、多胎率、流産率のいずれにも有意差を認めないと結論づけている 1)。2014 年の日本産科婦人科学会生殖補助医療登録施設の生殖補助医療の成績からは、29,760 周期の NC-FET と 75,474 周期の HT-FET の比較から、妊娠率 (36.1% vs 32.1%)、出生率 (71.9% vs 67.1%)、流産率 (25.0% vs 28.7%) といずれも自然周期の方がわずかに良好であった 2)。しかし、ホルモン調整周期では自然排卵の有無にかかわらず施行でき、スケジュールが組みやすく、休日の業務や受診回数を軽減できるベネフィットもある。一方で、自然周期では内服や注射など薬剤使用が少なく、副作用やコスト軽減の観点から選択しやすい。2017 年のコクランレビューでは、2 つの RCT から NC と mNC の成績を比較し、妊娠率、出生率は両者に差はないが、継続妊娠率は (1 RCT, 168 例, オッズ比 2.44, 95% 信頼区間 1.03-5.76) については NC がわずかに高いとしている 1)。hCG トリガーによる排卵では、黄体期初期のプロゲステロン上昇は自然排卵より早く上昇濃度も高いことから、子宮内膜の成熟も生理的な変化とは異なる。一方で、NC 周期では LH サージを検出するため、頻回の尿検査や来院回数の増加が問題となる。
2. 自然周期の FET における黄体補充の有効性についてのメタアナリシスでは、1 つの RCT (435 例) と 3 つの後方視研究 (3,033 例) の解析から、プロゲステロン腔用剤による黄体補充は臨床的妊娠率を (オッズ比 0.96, 95% 信頼区間 0.60-1.55) 向上させないとしている 3)。ただし、出生率については、プロゲステロン腔用剤投与群において黄体補充なし群と比較して有意に高く、プロゲステロン腔用剤による黄体補充は流産率を低下させることで、出生率を向上させる可能性がある。自然周期における黄体補充の有効性についてはさらなる検討が必要である。ホルモン調整周期では卵胞発育やホルモン分泌を抑制する目的で GnRH アゴニストを前周期より併用する方法 (HT+GnRHa) がある。2017 年のコクランレビューでは、出生率は HT+GnRHa 周期が HT 周期に比較してやや高く (1 RCT, 75 例, オッズ比 0.10, 95% 信頼区間 0.04-0.30, 低質のエビデンス)、流産率や継続妊娠率は有意差を認めないとしている 1)。一方で、200 例を対象とした RCT では、GnRH アゴニスト併用の有無で臨床的

妊娠率、流産率、継続妊娠率に差を認めず 4)、副作用の問題、受診回数の増加、コスト面などから GnRH アゴニスト併用の有効性に否定的な考えもある。ホルモン調整周期で使用するエストロゲン製剤では、投与経路（経口、経皮、経腔）、投与量、投与方法（固定法、漸増法）といった問題がある。290 例を対象とした RCT では、経口 E2 錠（6mg）と経皮 E2 パッチ（3.9mg）を比較して、臨床的妊娠率（69.9% vs 61%）、流産率（19.3% vs 14.6%）、継続妊娠率（56.4% vs 52.1%）いずれも有意差を認めていない 5)。経皮 E2 パッチと経腔 E2 錠とを比較した前向きコホート研究（318 例）でも出生率（18% vs 19%, P=0.1）に差を認めていない 6)。また、経口 E2 錠の固定法（6mg/日）と漸増法（2-6mg/日）、および経皮 E2 パッチの固定法（150 μg/3 日毎）と漸増法（75-150 μg/3 日毎）を比較した後方視的研究（8,362 例）では、投与経路も投与方法も出生率に影響を与えなかった 7)。プロゲステロン製剤についても、経口のジドロゲステロンとプロゲステロン腔カプセルを比較した 9 つの RCT のメタアナリシスでは、臨床的妊娠率、流産率、出生率（8 RCT, 3,386 例、リスク比 1.08, 95% 信頼区間 0.92-1.26）に有意差を認めず 8)、プロゲステロン腔用剤と筋注の比較においても同等の出生率が報告されている 9)。プロゲステロン製剤の増量や多剤の併用が妊娠率を向上させるかについては、十分なエビデンスはない。プロゲステロン腔用剤には複数の剤型（錠剤、カプセル剤、坐剤、ゲル剤）があるが、同等の臨床成績が得られている 10)。プロゲステロン腔用剤では、腔から標的臓器である子宮へ直接移送（first uterine pass effect）される経路もあり、子宮内膜の局所濃度が高くなるため、血中プロゲステロン濃度の測定は臨床的指標として有用でないという考えがある。一方で、プロゲステロン腔用錠を用いた前方視的研究（244 例）では、胚移植日の血中プロゲステロン値が 9.2ng/mL 未満では、9.2ng/mL 以上と比較して継続妊娠率が有意に低い（オッズ比 0.297, 95% 信頼区間 0.113-0.779, P=0.013）と報告されている 11)。

実態

- 1) 排卵周期の FET では自然排卵周期を有する症例が対象となる。成熟卵胞発育が得られた後、LH サージによる排卵を確認するか、hCG 製剤（5000-10000IU）をトリガーとして排卵を確認する。黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与を行う施設が多く、プロゲステロン腔用剤（錠剤、坐剤、ゲル、カプセル）が主に使用されているが、経口薬や注射薬も使用されている。
- 2) ホルモン調整周期の FET では、エストロゲン製剤の投与により子宮内膜が十分厚くなった時点からプロゲステロン製剤を投与開始、継続する。エストロゲン製剤では経皮貼付剤が主に使用されているが、経口剤や経腔剤も使用されている。プロゲステロン製剤については、1) と同様な製剤が使用されている。

薬剤の使用法

天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、天然型プロゲステロンの腔用製剤（腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル）が第一選択薬である。プロゲステロン製剤、エストロゲン製剤、hCG 製剤にはさまざまな剤型や投与方法があり、患者ごとに適切な剤型や投与方法を使い分ける。

表 1 凍結融解胚移植で使用される薬剤および用法・用量

<p>自然周期で凍結融解胚移植</p>	<p>① GnRH アゴニスト, hCG 製剤 (トリガー)</p> <p>(1) GnRH アゴニスト製剤 酢酸ブセレリン (点鼻) 300-600 μg, 酢酸ナファレリン (点鼻) 200-400 μg</p> <p>(2) hCG 製剤 尿由来 hCG (筋注) 5000-10000 単位, 遺伝子組換え hCG (皮下注) 250 μg</p> <p>②プロゲステロン製剤</p> <p>(1) 天然型プロゲステロン製剤 筋肉注射 1 回 50mg, 1 日 1 回, 皮下注射 1 回 25mg, 1 日 1 回, 腔錠 1 回 100mg, 1 日 2-3 回, 腔用カプセル 1 回 200-400mg, 1 日 2-3 回, 腔用坐剤 1 回 400mg, 1 日 2 回, 腔用ゲル 1 回 90mg, 1 日 1 回</p> <p>(2) 合成プロゲステロン製剤 ジドロゲステロン錠 (内服) 1 回 10mg, 1 日 3 回, クロルマジノン酢酸エステル錠 (内服) 1 回 6mg, 1 日 1-2 回, ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル 筋肉注射 1 回 125mg, 週 1 回</p> <p>③hCG 製剤 (ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン) ヒト尿由来 hCG 製剤 筋肉注射 1 回 1500-3000 単位, 1-3 回</p>	<p>成熟卵胞を認めた時点で hCG もしくは GnRH アゴニスト製剤を投与し排卵を誘導する。</p> <p>プロゲステロン製剤を採卵日から投与開始とし妊娠成立（妊娠 4~7 週）まで継続する。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、腔用製剤（腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル）が第一選択薬である。必要に応じて hCG 投与を行う。エストロゲン製剤はプロゲステロン製剤と併用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され、その場合はエストラジオール製剤を使用する。</p>
---------------------	--	--

	<p>④エストロゲン製剤</p> <p>(1) エストラジオール製剤 錠剤（内服） 1回 1-2mg, 1日 2-3回, 貼付剤1回 1.44-5.76mg, 隔日1回, ゲル剤（0.54mg/プッシュの製剤） 1回 1.08-2.16mg, 1日2回, (1mg/包の製剤） 1回 2-3mg, 1日1-2回</p> <p>(2) エストラジオール吉草酸エステル（筋肉注射） 1回 5-10mg, 週1回</p> <p>(3) 結合型エストロゲン錠（内服） 1回 0.625-2.5mg, 1日2回</p>	
<p>ホルモン調整周期で凍結融解胚移植</p>	<p>① GnRH アゴニスト製剤（卵胞発育抑制） 酢酸ブセレリン（点鼻） 900μg, 酢酸ナファレリン（点鼻） 400μg</p> <p>②プロゲスチン製剤</p> <p>(1) 天然型プロゲステロン製剤 筋肉注射 1回 50mg, 1日1回, 皮下注射 1回 25mg, 1日1回, 腔錠 1回 100mg, 1日2-3回, 腔用カプセル 1回 200-400mg, 1日2-3回, 腔用坐剤 1回 400mg, 1日2回, 腔用ゲル 1回 90mg, 1日1回</p> <p>(2) 合成プロゲスチン製剤 ジドロゲステロン錠（内服） 1回 10mg, 1日3回, クロルマジノン酢酸エステル錠（内服） 1回 6mg, 1日1-2回, ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル 筋肉注射 1回 125mg, 週1回</p> <p>③エストロゲン製剤</p> <p>(1) エストラジオール製剤 錠剤（内服） 1回 1-2mg, 1日 2-3回, 貼付剤1回 1.44-5.76mg, 隔日1回, ゲル剤（0.54mg/プッシュの製剤） 1回 1.08-2.16mg, 1日2回, (1mg/包の製剤） 1回 2-3mg, 1日1-2回</p> <p>(2) エストラジオール吉草酸エステル（筋肉注射） 1回 5-10mg, 週1回</p> <p>(3) 結合型エストロゲン錠（内服） 1回 0.625-2.5mg, 1日2回</p>	<p>必要に応じて前周期からプロゲスチン製剤を開始するまでの期間中GnRH アゴニスト製剤を併用する（胚移植周期での卵胞発育抑制）。月経開始後からエストロゲン製剤を投与し子宮内膜の肥厚が得られた時点でプロゲスチン製剤の併用を開始する。プロゲスチン製剤投与は妊娠成立～最長妊娠12週まで継続する。天然型および合成プロゲスチン製剤の使用において、腔用製剤（腔錠, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル）が第一選択薬である。エストロゲン製剤はプロゲスチン製剤と併用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され, その場合はエストラジオール製剤を使用する。</p>

検索キーワード: (PubMed) freeze, fresh, review, meta-analysis, embryo, obstetrics, outcome, cumulative, live, birth, cryopreserved, endometrial, preparation, strategy, age, reproductive, Japan, maternal, blastocyst transfer, frozen-thawed

文献

- 1) Ghobara T, et al. : Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; CD003414. PMID : 28675921 (I)
- 2) Saito K, et al. : Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. Hum Reprod. 2019 ; 34 : 1567—75. PMID : 31299081 (I)
- 3) Seol A, et al. : Effect of luteal phase support with vaginal progesterone on pregnancy outcomes in natural frozen embryo transfer cycles : A meta-analysis. Clin Exp Reprod Med. 2020 ; 47 : 147—52. PMID : 32316709 (I)
- 4) Samsami A, et al. : Frozen thawed embryo transfer cycles ; A comparison of pregnancy outcomes with and without prior pituitary suppression by GnRH agonists : An RCT. Int J Reprod Biomed. 2018 ; 16 : 587—94. PMID : 30643866 (II)
- 5) Kahraman S, et al. : Transdermal versus oral estrogen : clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRH α suppression, a prospective randomized clinical trial. J Assist Reprod Genet. 2019 ; 36 : 453—9. PMID : 30519898 (II)
- 6) Corroenne R, et al. : Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle : transdermal versus vaginal estrogen. Sci Rep. 2020 ; 10 : 985. PMID : 31969591 (III)

- 7) Madero S, et al. : Endometrial preparation : effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. Hum Reprod. 2016 ; 31 : 1755—64. PMID : 27141040 (III)
- 8) Barbosa MWP, et al. : Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer : a systematic review and meta-analysis. JBRA Assist Reprod. 2018 ; 22 : 148—56. PMID : 29488367 (I)
- 9) Liu Y, et al. : Progesterone Intramuscularly or Vaginally Administration May Not Change Live Birth Rate or Neonatal Outcomes in Artificial Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. Front Endocrinol. 2020 ; 11 : 539427. PMID : 33343505 (III)
- 10) Shiba R, et al. : Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles : A randomized clinical trial. Reprod Med Biol. 2019 ; 19 : 42—9. PMID : 31956284 (III)
- 11) Labarta E, et al. : Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation : a prospective study. Hum Reprod. 2017 ; 32 : 2437—42. PMID : 29040638 (II)

25. ジクロフェナクナトリウム

期待される効能・効果	生殖補助医療における早発排卵防止
適当と考えられる用法・用量	hCG、GnRH アゴニストなどによる LH サージの誘起以降、採卵日の朝まで一回 25-50mg を数回、直腸内挿入（通常一日 2 回）
用法・用量の設定根拠	杉本ら（2015）によれば、GnRH アゴニストなどによる LH サージの誘起以降、採卵日の朝まで一回 25mg を 5-8 時間おきに直腸内挿入し、1-2 個を使用した群に比べて 3 個以上使用した群では、有意に正常受精率低下と異常受精率上昇が見られた。西ら（2014）は GnRH アゴニストなどによる LH サージの誘起以降、採卵 14 時間、11 時間前にそれぞれ一回 25mg を直腸内挿入し、40 歳以上で排卵率が有意に高いことを報告している。

欧米等では、インドメタシンの調節卵巣刺激下における早発排卵の防止法として有効性が報告され一定のエビデンスがある (Rijken-ZijlstraTM 2013, Schwartz ASK 2020)。一方、本邦では、ジクロフェナクを含む NSAIDs は調節卵巣刺激下における早発排卵の防止法としての有効性を示した報告があり、これまで使用されてきた実態がある (西弥生 2014, 杉本岳 2015) さらに、インドメタシンの製造販売は国内で終了しており、入手することができない。

以上から、欧米等で NSAIDs が標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示していることから、国内における有用性が期待できると考えられると判断した。

生殖医療ガイドライン（一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援）

CQ11 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査）自然周期・mild ovarian stimulation は有効か？

Answer

1. natural cycle IVF (nIVF) または modified natural cycle IVF (mnIVF) と調節卵巣刺激に基づく IVF とでは、出生率に差がない。(C)
2. mnIVF, あるいは中等量までの FSH 製剤と GnRH アンタゴニストの投与に基づく mild ovarian stimulation IVF (mild IVF) において、排卵抑制のための NSAIDs を使用する。(B)
3. 正常卵巣反応の患者群を対象とする mild IVF は、調節卵巣刺激に基づく IVF と同等に有効である。(A)
4. 正常または高卵巣反応の患者群に対して、クロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤を併用した mild IVF の実施を推奨する十分なエビデンスはない。(C)
5. 低卵巣反応患者の患者群に対して、クロミフェンクエン酸塩単独またはクロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤の併用に基づく mild IVF の実施は、調節卵巣刺激に基づく IVF と有効性は同等である。(A)

解説

広義の自然周期採卵は、採卵に至るまでに排卵誘発剤を使用しない natural cycle IVF (nIVF), LH サージを制御する薬剤のみの使用を許容する modified natural cycle IVF (mnIVF), クロミフェンクエン酸塩 (CC) 等の内服薬を中心とする mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF) の 3 つに分類される。International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction (ISMAAR) および International Committee for

Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) により、高用量のゴナドトロピン療法に基づく従来法の IVF (本項では以下、調節卵巣刺激に基づく IVF) に対して定義されたこれらの“緩刺激法”に基づく IVF の用語は、現在までに先行する関連研究の結果を解釈する上で有用である 1, 2)

現在の生殖補助医療では、卵子成熟と採卵のタイミングを固定するために、トリガーとして hCG 等が投与されないことはほとんどなく、いかなる薬剤も使用しない“完全自然周期採卵” (nIVF) は一般的ではない。nIVF の最大の問題点は、premature LH サージにより採卵に至るまでのキャンセル率の高さにある。Paulson らは、hCG によるトリガーのみを用いた nIVF を 101 周期に実施し、その 23%程度にキャンセル周期が観察されたことを報告している 3)。この問題を克服するものが mnIVF である。2007 年の ISMAAR によれば、mnIVF は、最終的な卵子成熟を促すこと・内因性の LH サージを抑えるため目的のために、少量の薬剤を投与する IVF と定義される。しかしながら、文献によっては hCG 等のトリガーのみを用いた周期を nIVF に、さらに GnRH アンタゴニストやその add-back のために中-高用量の FSH/hMG を連日投与する周期を conventional IVF に分類するものもあり、注意を要する。

IVF の成功と周期あたりの獲得卵子数との間には、ある程度までは正の相関があることが示されている 4, 5)。したがってこれらの緩刺激法に基づく IVF は、ゴナドトロピン製剤を用いた卵巣刺激により複数の卵子を獲得することができる患者群のための第一選択とはならない可能性がある。また、自然周期で発育する主席卵胞から得られる卵子には生産に至る潜在的能力が高いとする仮説に対しても、着床前診断技術により自然周期と調節卵巣刺激周期とで得られる胚における異数性の割合には差がないことが示されている 6)。

nIVF・mnIVF・mild IVF の主な目的は、薬剤にかかる費用と卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) のリスクを抑制することにある。その一方で、これらの卵巣刺激法が妊娠に関連するアウトカムを損なうことはないのかまたこれらは汎用性の高いプロトコルであるのか、あるいは特定の患者群に対してのみ有用となるのか議論となる。特に高用量のゴナドトロピン療法の実施にもかかわらず、卵胞発育が 1-2 つ程度に留まる患者群にとって、これは合理的な選択肢となり得る。

1. natural cycle IVF (nIVF) および modified natural cycle IVF (mnIVF)

自然周期採卵と、調節卵巣刺激周期採卵に基づく IVF とを比較した 6 つの RCT からなるコクランレビューがある。これは 5 つの hCG のみを用いた mnIVF (この論文では hCG のみを用いるものを nIVF と定義) および 1 つの GnRH アンタゴニストを用いた mnIVF を含む自然周期採卵に関する RCT のメタアナリシスであり、CC や GnRH アゴニストおよびゴナドトロピン療法を組み合わせた調節卵巣刺激周期 IVF における出生率が 53%に対して mnIVF 群では 34~53%で、両者に有意差がないことを報告している 7)。しかし周期のキャンセル率のみならず OHSS 発生率にも有意差を認めておらず、このメタアナリシスに関する全ての知見が不明確であると結論づけられている。費用対効果に関する検討は 6 つの RCT 中の 2 つにのみなされているが、いずれも妊娠・出産に至るまでの総費用には言及していない。

MnIVF の良い適応は、例えば WHO group II の無月経患者等の、高い卵巣予備能を持つ女性の事例かもしれない。しかし現時点で利用可能な質の高い RCT の報告はなく、ESHRE ガイドラインでは nIVF/mnIVF の実施には妥当性がないと結論している 8)。また Morgia らの検討を根拠として、low responder における mnIVF の実施も推奨していない 9)。

2. 排卵抑制のための NSAIDs の使用

排卵を制御するための選択肢として、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) が用いられることがある。NSAIDs はアラキドン酸カスケードにおけるプロスタグランジンの合成を触媒するシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、LH サージに引き続く卵胞壁の破壊を抑制すると考えられており、これは黄体化未破裂囊胞の発生の原因の一つとも考えられている。この機序による早発排卵を原因とするキャンセル周期の減少の試みがなされている。低用量のゴナドトロピンおよび GnRH アンタゴニストを採用した mnIVF 周期において、インドメタシン併用の有無により早発排卵によるキャンセル周期が減少するかを調べた RCT がある 10)。27-36 歳の女性の 120 名を対象としており、インドメタシン使用群とプラセボを用いた群間とで、早発排卵の発生率に有意な差がなかったと結論している。サブグループ解析では、早発 LH サージが観察される以前にインドメタシンが投与された群において、早発排卵率を有意に減少させたと報告している。したがって、採卵に先立って LH サージが検出されていないことを前提として、各種の NSAIDs の使用が考慮される。また 111 名を対象とする mnIVF に

関する観察研究があり、イブプロフェン使用群 (63 人) と非使用群 (48 人) との比較では、回収された成熟卵子の割合と着床率に差がなかった 11)。このことからイブプロフェン等の NSAIDs の使用は、IVF で採取される卵子数や発生する胚の質にネガティブな影響を及ぼさないものと考えられる。

3. mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF)

mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF) は、CC やレトロゾール (LTZ) 等の内服薬や 150 IU 程度までの低用量 FSH/hMG 製剤 (あるいは低用量の hCG) の投与を基本技術とする 12)。IVF の臨床応用の当初は、CC 周期における腹腔鏡下手術により少数の卵子獲得をすることを前提としていた。以降、GnRH アゴニストおよ

びゴナドトロピン療法を用いたプロトコールの登場により、これらの自然周期採卵は廃れつつあったが、現在の超音波ガイド下採卵術の時代に至ると、mild IVF は侵襲性の少ない合理的な選択肢の 1 つとして、再びクローズアップされるに至っている。

いわゆる normal responder を対象として、卵胞期後期の FSH 製剤・GnRH アンタゴニスト投与に基づく mild IVF に関するオランダのグループによる報告がある。これは治療開始後 1 年の累積妊娠率を intention to treat 解析を用いて検討しており、アンタゴニスト法のロング法による IVF に対して有意な差が無いことを示している 13)。近年実施された 394 人の low responder を対象とした多施設共同無作為化非劣性試験でも、150 IU の hMG 投与を条件とする mild IVF 群と 450 IU の hMG を採用したロング法による高刺激群とで、10-12 週までの継続妊娠率に有意差を認めていない 14)。ただし本研究は凍結融解胚移植による累積妊娠率の検討がなく、真の有用性の解釈が容易ではない。これらの 2 つの報告における周期のキャンセル率の高い傾向にあるにも関わらず、いずれも mild IVF の非劣性を示していることは、高刺激群においても最終的な良好胚の獲得数に差がないこと・あるいは高用量ゴナドトロピン投与によるプロゲステロンの早期上昇がもたらす、新鮮胚移植周期における子宮内膜受容性に対する negative な影響と関連している可能性があるが、後者は全胚凍結・融解胚移植の実施により理論上は克服可能となる。

4-5. クロミフェンクエン酸塩等の内服薬を採用した mild IVF

先述の ISMAAR の提案によれば、mild IVF は最大 7 つまでの卵子獲得を目指すものと定義されるが、CC 周期での獲得卵子数の実際は 1.5-2.5 程度に留まる。その一方で CC 周期には、先述の nIVF/mnIVF で頻繁に観察されるキャンセル率の低減にも寄与する可能性がある。CC 周期に関する日本のグループによる後向き研究によれば、早発排卵は約 2.8% まで制御可能となる 15)。採卵に先立つトリガーの使用の当日（ないし前日）まで使用することにより、高額な GnRH アンタゴニストを回避し、早発 LH サージの予防を可能とするプロトコールの提案が可能となる。日本で実施数の上で主流となっている CC 等による内服薬を採用した mild IVF と、調節卵巣刺激に基づく IVF との比較を報告するコクランレビューがある 16)。27 の RCT のメタアナリシスであり、うち 4 つ RCT が出生率について検討しており、CC-hMG 療法による mild IVF 群と GnRH アゴニストプロトコール群とで有意な差がないことを報告している。また 5 つの RCT により、CC 周期群または LTZ 周期群における、GnRH アゴニスト/アンタゴニストプロトコール群に対する OHSS の有意なリスク減少が観察された。また 9 つの RCT のメタアナリシスにより、secondary outcome としての GnRH 製剤を用いた調節卵巣刺激周期に対する CC 周期での高いキャンセル周期率が示されている。出生率あるいは継続妊娠率に関して、CC および CC-hMG プロトコールに基づく mild IVF と、GnRH アゴニストまたはアンタゴニストを用いた調節卵巣刺激に基づく IVF との間に差は認められなかったが、CC/LTZ の使用により、ゴナドトロピン使用量と OHSS の発生率が減少すると結論づけられている。このコクランレビューによる報告では、low responder における検討もなされている。出生率の検討では、CC-hMG-アンタゴニスト群と GnRH アゴニスト群とで差が無かった。LTZ 群のみを検討したサブグループ解析では、調節卵巣刺激周期（アンタゴニスト周期）に比して有意差は認めなかったものの、出生率が低い傾向にあった。近年報告された CC による mild IVF に関する 22 の RCT のシステマティックレビューでは、low responder を対象とする CC による mild IVF で、高刺激 IVF 群と同程度の出生率が得られることが示されている。また normal responder および high responder を含む、その他の患者群における検討では、CC 群で獲得卵子数が有意に減少するが、出生率は同程度であり、さらに OHSS のリスクが有意に減少することを示している 17)。この報告を根拠とし、ESHRE ガイドラインは CC 単独および CC-FSH/hMG による mild IVF は、いずれも low responder 群に対する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 患者等を含む high responder 群のみを対象とした CC による mild IVF の RCT の報告はなく、現在までその実施を推奨するエビデンスは存在しない 7)。

実態

1) 世界各国の IVF の実施状況を報告する ICMART による近年のレポート等に基づき、「他のどの国よりも IVF が広く行われているが、成功率はどの国よりも低い」という見方があり、その理由を日本では mild IVF が実施される割合が諸外国に比して高いためであるとする意見がある。しかしこの ICMART 統計は新鮮胚移植での妊娠に限定した集計であることに注意する必要がある。生殖補助医療の全妊娠の 8 割以上を占める凍結融解胚移植に限れば、その出生率は 30%以上、単一胚移植に限った妊娠率も 30% 以上と、諸外国のデータと全く遜色がない。

2) 現在まで、いかなる患者群に対して nIVF/mnIVF が有効となるのかを示すエビデンスは十分とは言えない。さらに、早発 LH サージによりキャンセル周期に至った事例や、高額な医療費のために治療を継続し得なかった事例を反映した真の有用性の評価のために、採卵あたりの妊娠率の比較に替えて、一定の観察期間内における患者あたりの累積妊娠率を intention to treat 解析により比較することが提案される。

検索キーワード: (PubMed) IVF, j in vitro fert embryo transf, natural, cycle, modified, mild, poor responder, clomiphene, oral agent, NSAIDS, LH surge

文献

- 1) Nargund G, et al. : The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod. 2007 ; 22 : 2801—4. PMID : 17855409 (I)
- 2) Zegers-Hochschild F, et al. : The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017 ; 108 : 393—406. PMID : 28760517 (III)
- 3) Paulson RJ, et al. : In vitro fertilization in unstimulated cycles : the University of Southern California experience. Fertil Steril. 1992 ; 57 : 290—3. PMID : 1735477 (III)
- 4) Sunkara SK, et al. : Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment : an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod. 2011 ; 26 : 1768—74. PMID : 21558332 (III)
- 5) Ji J, et al. : The optimum number of oocytes in IVF treatment : an analysis of 2455 cycles in China. Hum Reprod. 2013 ; 28 : 2728—34. PMID : 23887075 (III)
- 6) Labarta E, et al. : Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : E1987—94. PMID : 22865900 (III)
- 7) Allersma T, et al. : Natural cycle in vitro fertilisation for subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev. 2013, CD010550. PMID : 23990351 (I)
- 8) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation : ESHRE guideline : ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020 : hoaa009. PMID : 32395637 (III)
- 9) Morgia F, et al. : A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2004 ; 81 : 1542—7. PMID : 15193474 (I)
- 10) Rijken-Zijlstra TM, et al. : Effectiveness of indometacin to prevent ovulation in modified natural-cycle IVF : a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2013 ; 27 : 297—304. PMID : 23876971 (I)
- 11) Kohl Schwartz AS, et al. Short-term application of ibuprofen before ovulation. Facts Views Vis Obgyn. 2020 ; 12 : 179—84. PMID : 33123693 (III)
- 12) Blockeel C, et al. : Can 200 IU of hCG replace recombinant FSH in the late follicular phase in a GnRH-antagonist cycle? A pilot study. Hum Reprod. 2009 ; 24 : 2910—6. PMID : 19617207 (III)
- 13) Heijnen EM, et al. : A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation : a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2007 ; 369 : 743—9. PMID : 17336650 (I)
- 14) Youssef MA, et al. : A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF : a multicenter randomized non-inferiority trial. Hum Reprod. 2017 ; 32 : 112—8. PMID : 27836979 (I)
- 15) Kawachiya S, et al. The effectiveness of clomiphene citrate in suppressing the LH surge in the minimal stimulation IVF protocol. Fertil Steril. 2006 ; 86, supplement : S412, P-751 (III)
- 16) Kamath MS, et al. : Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 11 : CD008528. PMID : 29096046 (I)
- 17) 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)

(その他の文献)

- 1) 西弥生、他。ARTにおける非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) の排卵抑制効果と着床に及ぼす影響についての検討。産婦の実際 2014;63(8):1153-1156
- 2) 杉本岳、他。排卵抑制の目的で使用する NSAIDs の胚発育へ与える影響。産婦の実際 2015;64(4):569-574.

26. レトロゾール

期待される効能・効果	生殖補助医療における調節卵巣刺激
適当と考えられる用法・用量	レトロゾール 2.5mg (1錠) を月経周期 3日目から 5日間投与する。効果をみながら 1日投与量を 5.0mg (2錠) に増量する。
用法・用量の設定根拠	患者に優しい (patient-friendly) ART への関心が高まり、レトロゾールを用いた低卵巣刺激法 (mild stimulation) が、卵巣予備能が低下した患者 (poor ovarian reserve; POR) のみならず通常の卵巣予備能の患者にも選択されることは少なくない。Cochrane Database Syst Rev 2017 に引用された欧米のエビデンスとして、卵巣刺激におけるレトロゾール (月経 2-6日目から 2.5mg/day を内

	<p>服開始, 5日間)の併用はゴナドトロピン製剤の使用量を減少させ、nRHアナログ製剤を用いた過剰刺激法に比べて卵巣過剰症候群を減少させるというメタ解析による報告がある (Peto オッズ比 0.21, 95%信頼区間 0.11-0.41; 5 RCTs; I2 = 0%; 総症例数 1067)。しかしながら、生児出生率の差異に関する明確なエビデンスは得られていない (リスク比 0.92, 95%信頼区間 0.62-1.27; 4 RCTs; I2 = 0%; 総症例数 493) (Kamath et al., Fertil Steril 2010)。Zarei らはクエン酸クロミフェン抵抗性症例を対象に、レトロゾール (月経 8 日目から 5mg/day を内服開始, hCG トリガー日まで) を Placebo と比較して臨床的妊娠率が有意な改善を認めたと報告している (リスク比 2.85, 95%信頼区間 1.02-7.95; 1 RCT) (Zarei et al., Galen Medical Journal 2015)。POR を対象とした ART でも、継続妊娠率の差異に関する明確なエビデンスは得られていない (リスク比 0.90, 95%信頼区間 0.63-1.27; 3 RCTs; I2 = 0%; 総症例数 895) (Youssef et al., Fertil Steril 2018)。ネットワークメタ解析を用いて POR を対象とした ART で有効な補助療法を探索した最近の報告でも、LTZ の併用は対照群に比べてゴナドトロピン製剤の使用量を減少させるが (加重平均の差 -1110.17, 95%信頼区間 -1753.37--466.96; 3 RCTs; I2 = 99.1%; 総症例数 N.A.)、対照群や CC 群と比べて臨床的妊娠率の差異に関する明確なエビデンスは得られていない (対照群と比べてオッズ比 1.12, 95%信頼区間 0.50-2.51; 2 RCTs; I2 N.A.; 総症例数 68; CC 群と比べてオッズ比 1.87, 95%信頼区間 0.41-8.46; 2 RCTs; I2 N.A.; 総症例数 68) (Zhang et al., Hum Reprod Update 2020)。</p> <p>一般社団法人日本生殖医学会 学術委員会による日本生殖医学会医師会を対象とした記名式質問紙調査 (1 次調査) (報告書: 生殖医療に係る医薬品の使用実態調査. 2021 年 7 月 25 日) によれば、産婦人科医 172 名のうち 140 名 (81%) がレトロゾールを使用、42 名 (24%) がシクロフェニルを使用、41 名 (24%) が両方を使用、30 名 (17%) が両方とも使用していない、という回答を得た。実態調査に基づいたレトロゾールの代表的な使用方法を以下に記載する。</p> <p>レトロゾールの用法: 月経 2-3 日目から投与開始とするものが多い (118/120=98%)。内服期間は 5 日間とするものがほとんどだが、長い場合は採卵決定日まで内服すると回答していた。レトロゾールの用量: 1 日投与量は 2.5-7.5mg と回答された。2.5mg から開始し (のべ人数 122/177=69%)、卵巣発育の効果不良と判断される場合には次周期より 5.0mg から最大 7.5mg へ増量すると回答された。レトロゾールを増量しても卵巣発育不良の場合は HMG/FSH 製剤を追加することとする回答を得た。</p>
<p>このようにレトロゾールは低卵巣刺激法として国内外でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、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と判断した。</p>	

27. シクロフェニル

期待される効能・効果	生殖補助医療における調節卵巣刺激
適当と考えられる用法・用量	シクロフェニル 200-600mg/日を月経周期 3 日目から投与開始し、卵巣が十分発育するまで継続する。
用法・用量の設定根拠	<p>抗エストロゲン薬は、エストロゲンによるネガティブフィードバック機構を抑制することによる排卵誘発作用を期待して用いられ、クロミフェン、シクロフェニル、アロマターゼ阻害薬が使用されている。シクロフェニルは、視床下部もしくは下垂体前葉に作用し、ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone: GnRH) および、ゴナドトロピンの分泌を促進する作用が動物実験で認められている (Sato et al., Fertil Steril 1969)。また、卵巣においてゴナドトロピンの反応性を増強させ、排卵能、ステロイド産生能を高める作用もあるとされている (東條ほか., ホルモンと臨床 1973)。機能性不妊に対するシクロフェニルの有効性に関する報告が少ないが、自然排卵周期を有する機能性不妊で 3 ヶ月の待機療法で妊娠しなかった症例を対象とした場合、自然周期での妊娠率が 1.1%であったのに対し、クエン酸クロミフェン内服の妊娠率は 3.3%で有意差を認めなかったが、シクロフェニル内服周期では 4.4%と妊娠率は有意に上昇を認めた (Goto et al., Fertil Steril 2001)。月経周期ま</p>

	<p>たは消退出血 3～5 日目より 5～10 日間, 400～600mg/日を内服し、8mm 以上の卵胞が認められればタイミング指導を行うとしている(森宗ほか., 薬局 2017)。シクロフェニルを使用した生殖補助医療の妊娠成績に関する比較検討をした報告は検索する範囲では見つからなかったが、国内産婦人科医を対象とした使用実態に関するアンケート調査では 172 名から回答でシクロフェニルが使用されている。使用方法として、「月経 2-3 日目から投与開始するとするものが多い(118/120)。</p> <p>内服期間は 5 日間とするものがほとんどだが、長い場合は採卵決定日まで内服すると回答していた。」としている。</p>
<p>このようにシクロフェニルはクエン酸クロミフェンと同様に低卵巣刺激法として国内でこれまでその目的で用いられてきた実態がある。nIVF・mnIVF・mild IVF の主な目的は、薬剤にかかる費用と卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクを抑制することにある。その一方で、これらの卵巣刺激法が妊娠に関連するアウトカムを損なうことはないのかまたこれらは汎用性の高いプロトコールであるのか、あるいは特定の患者群に対してのみ有用となるのか議論となる。特に高用量のゴナドトロピン療法の実施にもかかわらず、卵胞発育が 1-2 つ程度に留まる患者群にとって、これは合理的な選択肢となり得る。このことは、欧米等で標準的療法に位置付けられていること、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できることを示している。以上のことから、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と判断した。</p>	

<p>生殖補助医療における調節卵巣刺激のための 26、27 の医薬品についての情報</p>	
<p>生殖医療ガイドライン(一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援)</p>	
<p>CQ11 体外受精法の卵巣刺激における注意点は?(卵巣刺激法・LH サージ抑制法・検査)自然周期・mild ovarian stimulation は有効か?</p>	
<p>Answer</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. natural cycle IVF (nIVF) または modified natural cycle IVF (mnIVF) と調節卵巣刺激に基づく IVF とでは、出生率に差がない。(C) 2. mnIVF, あるいは中等量までの FSH 製剤と GnRH アンタゴニストの投与に基づく mild ovarian stimulation IVF (mild IVF) において、排卵抑制のための NSAIDs を使用する。(B) 3. 正常卵巣反応の患者群を対象とする mild IVF は、調節卵巣刺激に基づく IVF と同等に有効である。(A) 4. 正常または高卵巣反応の患者群に対して、クロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤を併用した mild IVF の実施を推奨する十分なエビデンスはない。(C) 5. 低卵巣反応患者の患者群に対して、クロミフェンクエン酸塩単独またはクロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤の併用に基づく mild IVF の実施は、調節卵巣刺激に基づく IVF と有効性は同等である。(A) 	
<p>解説</p>	
<p>広義の自然周期採卵は、採卵に至るまでに排卵誘発剤を使用しない natural cycle IVF (nIVF), LH サージを制御する薬剤のみの使用を許容する modified natural cycle IVF (mnIVF), クロミフェンクエン酸塩 (CC) 等の内服薬を中心とする mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF) の 3 つに分類される。International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction (ISMAAR) および International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) により、高用量のゴナドトロピン療法に基づく従来法の IVF (本項では以下、調節卵巣刺激に基づく IVF) に対して定義されたこれらの“緩刺激法”に基づく IVF の用語は、現在までに先行する関連研究の結果を解釈する上で有用である 1, 2)</p>	
<p>現在の生殖補助医療では、卵子成熟と採卵のタイミングを固定するために、トリガーとして hCG 等が投与されないことはほとんどなく、いかなる薬剤も使用しない“完全自然周期採卵”(nIVF) は一般的ではない。nIVF の最大の問題点は、premature LH サージにより採卵に至るまでのキャンセル率の高さにある。Paulson らは、hCG によるトリガーのみを用いた nIVF を 101 周期に実施し、その 23%程度にキャンセル周期が観察されたことを報告している 3)。この問題を克服するものが mnIVF である。2007 年の ISMAAR によれば、mnIVF は、最終的な卵子成熟を促すこと・内因性の LH サージを抑えるため目的のために、少量の薬剤を投与する IVF と定義される。しかしながら、文献によっては hCG 等のトリガーのみを用いた周期を nIVF に、さらに GnRH アンタゴニストやその add-back のために中-高用量の FSH/hMG を連日投与する周期を conventional IVF に分類するものもあり、注意を要する。</p>	

IVF の成功と周期あたりの獲得卵子数との間には、ある程度までは正の相関があることが示されている 4, 5)。したがってこれらの緩刺激法に基づく IVF は、ゴナドトロピン製剤を用いた卵巣刺激により複数の卵子を獲得することができる患者群のための第一選択とはならない可能性がある。また、自然周期で発育する主席卵胞から得られる卵子には生産に至る潜在的能力が高いとする仮説に対しても、着床前診断技術により自然周期と調節卵巣刺激周期とで得られる胚における異数性の割合には差がないことが示されている 6)。

nIVF・mnIVF・mild IVF の主な目的は、薬剤にかかる費用と卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) のリスクを抑制することにある。その一方で、これらの卵巣刺激法が妊娠に関連するアウトカムを損なうことはないのかまたこれらは汎用性の高いプロトコールであるのか、あるいは特定の患者群に対してのみ有用となるのかが議論となる。特に高用量のゴナドトロピン療法の実施にもかかわらず、卵胞発育が 1-2 つ程度に留まる患者群にとって、これは合理的な選択肢となり得る。

1. natural cycle IVF (nIVF) および modified natural cycle IVF (mnIVF)

自然周期採卵と、調節卵巣刺激周期採卵に基づく IVF とを比較した 6 つの RCT からなるコクランレビューがある。これは 5 つの hCG のみを用いた mnIVF (この論文では hCG のみを用いるものを nIVF と定義) および 1 つの GnRH アンタゴニストを用いた mnIVF を含む自然周期採卵に関する RCT のメタアナリシスであり、CC や GnRH アゴニストおよびゴナドトロピン療法を組み合わせた調節卵巣刺激周期 IVF における出生率が 53% に対して mnIVF 群では 34~53% で、両者に有意差がないことを報告している 7)。しかし周期のキャンセル率のみならず OHSS 発生率にも有意差を認めておらず、このメタアナリシスに関する全ての知見が不明確であると結論づけられている。費用対効果に関する検討は 6 つの RCT 中の 2 つにのみなされているが、いずれも妊娠・出産に至るまでの総費用には言及していない。

MnIVF の良い適応は、例えば WHO group II の無月経患者等の、高い卵巣予備能を持つ女性の事例かもしれない。しかし現時点で利用可能な質の高い RCT の報告はなく、ESHRE ガイドラインでは nIVF/mnIVF の実施には妥当性がないと結論している 8)。また Morgia らの検討を根拠として、low responder における mnIVF の実施も推奨していない 9)。

2. 排卵抑制のための NSAIDs の使用

排卵を制御するための選択肢として、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) が用いられることがある。NSAIDs はアラキドン酸カスケードにおけるプロスタグランジンの合成を触媒するシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、LH サージに引き続く卵胞壁の破壊を抑制すると考えられており、これは黄体化未破裂嚢胞の発生の原因の一つとも考えられている。この機序による早発排卵を原因とするキャンセル周期の減少の試みがなされている。低用量のゴナドトロピンおよび GnRH アンタゴニストを採用した mnIVF 周期において、インドメタシン併用の有無により早発排卵によるキャンセル周期が減少するかを調べた RCT がある 10)。27-36 歳の女性の 120 名を対象としており、インドメタシン使用群とプラセボを用いた群間とで、早発排卵の発生率に有意な差がなかったと結論している。サブグループ解析では、早発 LH サージが観察される以前にインドメタシンが投与された群において、早発排卵率を有意に減少させたと報告している。したがって、採卵に先立って LH サージが検出されていないことを前提として、各種の NSAIDs の使用が考慮される。また 111 名を対象とする mnIVF に

関する観察研究があり、イブプロフェン使用群 (63 人) と非使用群 (48 人) との比較では、回収された成熟卵子の割合と着床率に差がなかった 11)。このことからイブプロフェン等の NSAIDs の使用は、IVF で採取される卵子数や発生する胚の質にネガティブな影響を及ぼさないものと考えられる。

3. mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF)

mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF) は、CC やレトロゾール (LTZ) 等の内服薬や 150 IU 程度までの低用量 FSH/HMG 製剤 (あるいは低用量の hCG) の投与を基本技術とする 12)。IVF の臨床応用の当初は、CC 周期における腹腔鏡下手術により少数の卵子獲得をすることを前提としていた。以降、GnRH アゴニストおよびゴナドトロピン療法を用いたプロトコールの登場により、これらの自然周期採卵は廃れつつあったが、現在の超音波ガイド下採卵術の時代に至ると、mild IVF は侵襲性の少ない合理的な選択肢の 1 つとして、再びクローズアップされるに至っている。

いわゆる normal responder を対象として、卵胞期後期の FSH 製剤・GnRH アンタゴニスト投与に基づく mild IVF に関するオランダのグループによる報告がある。これは治療開始後 1 年の累積妊娠率を intention to treat 解析を用いて検討しており、アンタゴニスト法のロング法による IVF に対して有意な差が無いことを示している 13)。近年実施された 394 人の low responder を対象とした多施設共同無作為化非劣性試験でも、150 IU の hMG 投与を条件とする mild IVF 群と 450 IU の hMG を採用したロング法による高刺激群とで、10-12 週までの継続妊娠率に有意差を認めていない 14)。ただし本研究は凍結融解胚移植による累積妊娠率の検討がなく、真の有用性の解釈が容易ではない。これらの 2 つの報告における周期のキャンセル率は高い傾向にあるにも関わらず、いずれも mild IVF の非劣性を示していることは、高刺激群においても最終的な良好胚の獲得数に差がないこと・あるいは高用量ゴナドトロピン投与によるプロゲステロンの早期上昇がもたらす、新鮮胚移植周期における子宮内膜受容性に対する negative な影響と関連している可能性があるが、後者は全胚凍結・融解胚移植の実施により理論上は克服可能となる。

4-5. クロミフェンクエン酸塩等の内服薬を採用した mild IVF

先述の ISMAAR の提案によれば, mild IVF は最大 7 つまでの卵子獲得を目指すものと定義されるが, CC 周期での獲得卵子数の実際は 1.5-2.5 程度に留まる. その一方で CC 周期には, 先述の nIVF/mnIVF で頻繁に観察されるキャンセル率の低減にも寄与する可能性がある. CC 周期に関する日本のグループによる後向き研究によれば, 早発排卵は約 2.8% まで制御可能となる (15). 採卵に先立つトリガーの使用の当日 (ないし前日) まで使用することにより, 高額な GnRH アンタゴニストを回避し, 早発 LH サージの予防を可能とするプロトコルの提案が可能となる. 日本で実施数の上で主流となっている CC 等による内服薬を採用した mild IVF と, 調節卵巣刺激に基づく IVF との比較を報告するコクランレビューがある (16). 27 の RCT のメタアナリシスであり, うち 4 つ RCT が出生率について検討しており, CC-hMG 療法による mild IVF 群と GnRH アゴニストプロトコル群とで有意な差がないことを報告している. また 5 つの RCT により, CC 周期群または LTZ 周期群における, GnRH アゴニスト/アンタゴニストプロトコル群に対する OHSS の有意なリスク減少が観察された. また 9 つの RCT のメタアナリシスにより, secondary outcome としての GnRH 製剤を用いた調節卵巣刺激周期に対する CC 周期での高いキャンセル周期率が示されている. 出生率あるいは継続妊娠率に関して, CC および CC-hMG プロトコルに基づく mild IVF と, GnRH アゴニストまたはアンタゴニストを用いた調節卵巣刺激に基づく IVF との間に差は認められなかったが, CC/LTZ の使用により, ギナドトロピン使用量と OHSS の発生率が減少すると結論づけられている. このコクランレビューによる報告では, low responder における検討もなされている. 出生率の検討では, CC-hMG-アンタゴニスト群と GnRH アゴニスト群とで差が無かった. LTZ 群のみを検討したサブグループ解析では, 調節卵巣刺激周期 (アンタゴニスト周期) に比して有意差は認めなかったものの, 出生率が低い傾向にあった. 近年報告された CC による mild IVF に関する 22 の RCT のシステマティックレビューでは, low responder を対象とする CC による mild IVF で, 高刺激 IVF 群と同程度の出生率が得られることが示されている. また normal responder および high responder を含む, その他の患者群における検討では, CC 群で獲得卵子数が有意に減少するが, 出生率は同程度であり, さらに OHSS のリスクが有意に減少することを示している (17). この報告を根拠とし, ESHRE ガイドラインは CC 単独および CC-FSH/hMG による mild IVF は, いずれも low responder 群に対する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 患者等を含む high responder 群のみを対象とした CC による mild IVF の RCT の報告はなく, 現在までその実施を推奨するエビデンスは存在しない (7).

実態

- 1) 世界各国の IVF の実施状況を報告する ICMART による近年のレポート等に基づき, 「他のどの国よりも IVF が広く行われているが, 成功率はどの国よりも低い」という見方があり, その理由を日本では mild IVF が実施される割合が諸外国に比して高いためであるとする意見がある. しかしこの ICMART 統計は新鮮胚移植での妊娠に限定した集計であることに注意する必要がある. 生殖補助医療の全妊娠の 8 割以上を占める凍結融解胚移植に限れば, その出生率は 30%以上, 単一胚移植に限った妊娠率も 30% 以上と, 諸外国のデータと全く遜色がない.
- 2) 現在まで, いかなる患者群に対して nIVF/mnIVF が有効となるのかを示すエビデンスは十分とは言えない. さらに, 早発 LH サージによりキャンセル周期に至った事例や, 高額な医療費のために治療を継続し得なかった事例を反映した真の有用性の評価のために, 採卵あたりの妊娠率の比較に替えて, 一定の観察期間内における患者あたりの累積妊娠率を intention to treat 解析により比較することが提案される.

検索キーワード: (PubMed) IVF, j in vitro fert embryo transf, natural, cycle, modified, mild, poor responder, clomiphene, oral agent, NSAIDS, LH surge

文献

- 1) Nargund G, et al. : The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod. 2007 ; 22 : 2801—4. PMID : 17855409 (I)
- 2) Zegers-Hochschild F, et al. : The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017 ; 108 : 393—406. PMID : 28760517 (III)
- 3) Paulson RJ, et al. : In vitro fertilization in unstimulated cycles : the University of Southern California experience. Fertil Steril. 1992 ; 57 : 290—3. PMID : 1735477 (III)
- 4) Sunkara SK, et al. : Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment : an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod. 2011 ; 26 : 1768—74. PMID : 21558332 (III)
- 5) Ji J, et al. : The optimum number of oocytes in IVF treatment : an analysis of 2455 cycles in China. Hum Reprod. 2013 ; 28 : 2728—34. PMID : 23887075 (III)
- 6) Labarta E, et al. : Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : E1987—94. PMID : 22865900 (III)

- 7) Allersma T, et al. : Natural cycle in vitro fertilisation for subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev. 2013, CD010550. PMID : 23990351 (I)
- 8) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation:ESHRE guideline:ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020 : hoaa009. PMID : 32395637 (III)
- 9) Morgia F, et al. : A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2004 ; 81 : 1542—7. PMID : 15193474 (I)
- 10) Rijken-Zijlstra TM, et al. : Effectiveness of indometacin to prevent ovulation in modified natural-cycle IVF : a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2013 ; 27 : 297—304. PMID : 23876971 (I)
- 11) Kohl Schwartz AS, et al. Short-term application of ibuprofen before ovulation. Facts Views Vis Obgyn. 2020 ; 12 : 179—84. PMID : 33123693 (III)
- 12) Blockeel C, et al. : Can 200 IU of hCG replace recombinant FSH in the late follicular phase in a GnRH-antagonist cycle? A pilot study. Hum Reprod. 2009 ; 24 : 2910—6. PMID : 19617207 (III)
- 13) Heijnen EM, et al. : A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation : a randomised non-inferiority trial. Lancet. 2007 ; 369 : 743—9. PMID : 17336650 (I)
- 14) Youssef MA, et al. : A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF : a multicenter randomized non-inferiority trial. Hum Reprod. 2017 ; 32 : 112—8. PMID : 27836979 (I)
- 15) Kawachiya S, et al. The effectiveness of clomiphene citrate in suppressing the LH surge in the minimal stimulation IVF protocol. Fertil Steril. 2006 ; 86, supplement : S412, P-751 (III)
- 16) Kamath MS, et al. : Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017 ; 11 : CD008528. PMID : 29096046 (I)
- 17) 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)

28. ナファレリン酢酸塩水和物

期待される効能・効果	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
適当と考えられる用法・用量	採卵のおよそ 34～36 時間前にナファレリン 200 μg～800 μgを投与する。
用法・用量の設定根拠	調査結果より、体外受精/顕微授精において採卵前の卵子成熟のトリガーのために、全例で採卵 34-36 時間前に 400 μg～800 μgを用いていた。
<p>第一減数分裂前期で停止していた卵子の減数分裂を再開させ、最終成熟を促す LH サージを代用するトリガーとして、hCG 製剤と GnRH アゴニストが用いられる。アンタゴニスト法では、トリガーとして hCG 製剤と GnRH アゴニストを用いることができる。8 件のランダム化比較試験 (RCT) に基づくコクランレビューでは、新鮮胚移植周期において、GnRH アゴニスト投与 (triptorelin あるいは buserelin の皮下投与 : 日本では販売されていない) は hCG 製剤投与に比べ OHSS 発症の予防に有効であることが示されている 2)。ESHRE ガイドラインでも、OHSS リスクのある場合には、GnRH アゴニストによるトリガーが推奨されている。特に全胚凍結など新鮮周期胚移植を行わない症例において GnRH アゴニスト投与は有益であると上記のコクランレビューでは結論づけている。日本における実態調査においても、92%の施設において、採卵のトリガーのために GnRH アゴニストを用いている実態もある。エビデンスとして採卵前のトリガーとしての有用性が認められ、日本における臨床実態においても高率に用いられていることから、日本における体外受精・顕微授精を行う際に GnRH アゴニストは必要である。</p>	

29. ブセレリン酢酸塩

期待される効能・効果	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
適当と考えられる用法・用量	採卵のおよそ 34～36 時間前にブセレリン 300 μg～900 μgを投与する。
用法・用量の設定根拠	調査結果より、採卵のおよそ 34～36 時間前にブセレリンを 300～900 μg投与していた。600 μgを用いる施設が最も多かった。生殖医学の必修知識 2020 においても、600 μg を噴霧すると記載されていることから、妥当な用量と考える。

第一減数分裂前期で停止していた卵子の減数分裂を再開させ、最終成熟を促す LH サージを代用するトリガーとして、hCG 製剤と GnRH アゴニストが用いられる。アンタゴニスト法では、トリガーとして hCG 製剤と GnRH アゴニストを用いることができる。8 件のランダム化比較試験 (RCT) に基づくコクランレビューでは、新鮮胚移植周期において、GnRH アゴニスト投与 (triptorelin あるいは buserelin の皮下投与：日本では販売されていない) は hCG 製剤投与に比べ OHSS 発症の予防に有効であることが示されている 2)。ESHRE ガイドラインでも、OHSS リスクのある場合には、GnRH アゴニストによるトリガーが推奨されている。特に全胚凍結など新鮮周期胚移植を行わない症例において GnRH アゴニスト投与は有益であると上記のコクランレビューでは結論づけている。日本における実態調査においても、92%の施設において、採卵のトリガーのために GnRH アゴニストを用いている実態もある。エビデンスとして採卵前のトリガーとしての有用性が認められ、日本における臨床実態においても高率に用いられていることから、日本における体外受精・顕微授精を行う際に GnRH アゴニストは必要である。

生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化のための 28、29 の医薬品についての情報

生殖医療ガイドライン (一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援)

CQ14 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？ (トリガー) IVF/ICSI 周期における卵子成熟と OHSS 回避には GnRH アゴニストは hCG と比較して有効か？

Answer

1. GnRH アンタゴニスト周期において、hCG 製剤よりも GnRH アゴニストによるトリガーが OHSS の発症と重症化の予防に有効である。(A)
2. GnRH アゴニスト周期では、hCG 製剤のみをトリガーとして用いることができる。(A)
3. トリガーとして hCG 製剤と GnRH アゴニストの両者を併用する方法は、受精率が低いあるいは未熟卵が多い既往がある場合に選択できる。(C)

解説

1. 第一減数分裂前期で停止していた卵子の減数分裂を再開させ、最終成熟を促す LH サージを代用するトリガーとして、hCG 製剤と GnRH アゴニストが用いられる。卵巣刺激の方法により、トリガーに用いる薬剤は異なる。海外のガイドラインでは、high responder や多嚢胞性卵巣症候群患者に対しては、OHSS の発症とその重症化を防止するためにアンタゴニスト法での卵巣刺激が推奨されている 1)。

アンタゴニスト法では、トリガーとして hCG 製剤と GnRH アゴニストを用いることができる。8 件のランダム化比較試験 (RCT) に基づくコクランレビューでは、新鮮胚移植周期において、GnRH アゴニスト投与 (triptorelin あるいは buserelin の皮下投与：日本では販売されていない) は hCG 製剤投与に比べ OHSS 発症の予防に有効であることが示さ

れている 2)。ESHRE ガイドラインでも、OHSS リスクのある場合には、GnRH アゴニストによるトリガーが推奨されている 3)。一方、GnRH アゴニスト投与群では、新鮮胚移植周期における出生率および妊娠 12 週以降の継続妊娠率が hCG 投与群と比較して有意に低く、逆に流産率が高いため、新鮮周期胚移植を行う症例に対しては GnRH アゴニストをトリガーに使用することは推奨されていない 2)。ESHRE のガイドラインでも、通常の黄体補充を行う新鮮胚移植周期においては、最終の卵子成熟目的に GnRH アゴニストを投与することは推奨されない 4)。

他方、全胚凍結など新鮮周期胚移植を行わない症例において GnRH アゴニスト投与は有益であると上記のコクランレビューでは結論づけている。ESHRE のガイドラインでは、OHSS リスクがあり新鮮周期胚移植を行わない場合には、トリガーとして hCG 製剤よりも GnRH アゴニストを用いることを条件つきで推奨している 3)。日本では、卵巣の反応性にかかわらずクロミフェンクエン酸塩などを用いた mild stimulation を用いる場合も多くみられるが、アゴニスト法やアンタゴニスト法と比べて OHSS の発症頻度はオッズ比 0.21 (95%信頼区間 0.11-0.41) と有意に減少することが 5 件の RCT に基づくコクランレビューで報告されている 5)。これら 5 件の RCT ではいずれもトリガーには hCG 製剤が投与されており、mild stimulation のトリガーに hCG 製剤と GnRH アゴニストを投与してその効果を比較した RCT は存在しない。low responder (アゴニスト法あるいはアンタゴニスト法を用いた以前の採卵で回収卵数が 3 個以下の症例) に対して、クロミフェンクエン酸塩及びクロミフェンクエン酸塩と hMG 製剤を併用した卵巣刺激を行い、トリガーにヒト尿由来の hCG 製剤 (u-hCG) 5,000 単位投与 (89 周期) あるいは酢酸ブセレリン 300-600 μ g 投与 (73 周期) した症例対照研究では、採卵あたりの回収卵数や成熟卵の割合、受精率に両群間で有意差は確認されなかった 6)。

2. アゴニスト法では、トリガーとして用いることができるのは hCG 製剤のみである。コクランレビューでは、11 件の RCT を基にしたロング法での検討によると、遺伝子組換え hCG 製剤 (r-hCG) 投与群と u-hCG 投与群で回収卵数に有意差はなく、また OHSS の発症頻度についても両群間で有意差は認められていない 7)。ESHRE のガイドラインでも、卵子の最終成熟の目的に u-hCG と r-hCG は同等に推奨されている 3)。hCG 製剤投与時の OHSS のリスク因子に該当する場合には、OHSS の発症予防法として u-hCG 投与量の減量 (10,000 単位 \rightarrow 5,000 単

位) や延期 (coasting 法) が産婦人科診療ガイドラインで挙げられている 8)。ロング法でトリガーとして u-hCG 10,000 単位と 5,000 単位を使用した前向き RCT において、回収卵数・成熟卵数・受精率・妊娠率に両群間に有意差はなく、OHSS 発症率は u-hCG 10,000 単位投与群で 8.3% (4/48) に対して、u-hCG 5,000 単位投与群では 2% (1/50) と低い傾向にあった。この結果より、トリガーとして u-hCG 5,000 単位投与は 10,000 単位投与と同等の効果を持つと結論づけている 9)。一方、coasting 法の OHSS 予防効果については、十分なエビデンスがないと ASRM のガイドラインで示されている 1)。OHSS 予防における coasting 法の効果については CQ15 を参照のこと。

3. hCG 製剤と GnRH アゴニストの両者の併用トリガーの有効性は、4 件の RCT を基にしたメタ解析において hCG 単独投与と比較して回収卵数、成熟卵数、受精率、day3 有効胚数、着床率において認められていない 10)。2 件の RCT を基に妊娠率のみ dual トリガー投与群で有意に高い (リスク比 1.55, 95%信頼区間 1.17-2.06) とされている 10)。ESHRE ガイドラインでは、上記 RCT は low quality であると述べられており、normal responder と予想される症例には併用トリガーは推奨しないと記述されている 4)。low responder や受精率は低かった症例、未熟卵の割合が多かった症例に対して併用トリガーが有効であると示している観察研究は存在するものの、卵子の成熟率や受精率の評価が報告ごとに異なり、また出生率や OHSS の発症率が示されていないために、これらの症例に対しても併用トリガーの使用は推奨されていない 4)。

実態

hCG 製剤として、ヒト尿由来の hCG 製剤 (u-hCG) と遺伝子組換え hCG 製剤 (r-hCG) が販売されている。いずれの u-hCG 製剤も、トリガーの適応を有していない一方、r-hCG は生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化の効能・効果を有しており、また適切な在宅自己注射教育を受けた患者・家族は自己注射が可能とされているため利便性においても有用である。トリガーとして用いる際には、u-hCG は採卵の約 35 時間前に 5,000-10,000 単位を筋注 11)、r-hCG 製剤は 250 μ g を皮下投与する。

GnRH アゴニストは、子宮内膜症や子宮筋腫の治療薬として用いられているが、投与初期のフレアーアップ作用をトリガーとして利用することができる。日本で販売されている GnRH アゴニストには注射製剤と点鼻液が存在するが、いずれもトリガーの適応は有していない。注射製剤はすべて徐放性製剤であるため用量が多くトリガー目的としては適当ではなく、点鼻液であるブセレリン酢酸塩やナファレリン酢酸塩水和物が使用されている。生殖医学の必修知識 2020 には GnRH アゴニスト点鼻薬 600 μ g を噴霧すると記載されている 11)。ブセレリン酢酸塩を採卵の約 36 時間前および 35 時間前に両鼻 1 回ずつ噴霧 (合計 600 μ g) している施設が多いようである。

薬剤の使用法

<p>尿由来 hCG 製剤 遺伝子組換え hCG 製剤 GnRH アゴニスト ブセレリン酢酸塩点鼻液 ナファレリン酢酸塩水和物点鼻液</p>	<p>採卵のおよそ 34-36 時間前に (1) hCG 投与 ①尿由来 hCG (u-hCG) 5000-10000 単位を筋注 ②遺伝子組換え hCG (r-hCG) 250 μg を皮下注 (2) GnRH アゴニスト投与 ①ブセレリン酢酸塩 300-600 μg 点鼻 ②ナファレリン酢酸塩水和物 200-400 μg 点鼻 (3) hCG と GnRH アゴニストの併用 上記 hCG と GnRH アゴニストを投与</p>
--	--

検索キーワード: (PubMed) IVF, ICSI, chorionic gonadotropin, gonadotropin-releasing hormone, ovarian hyperstimulation syndrome, (医中誌) 体外受精, 卵細胞質内精子注入法, トリガー, 成熟, hCG, GnRH アゴニスト

文献

- 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;106:1634-47. PMID: 27678032 (I)
- 2) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD008046. PMID:25358904 (I)
- 3) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 17. GnRH agonist triggering: 2019:116-20 (Guideline)

- 4) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology : OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 15. Triggering of final oocyte maturation : 2019 : 100—5. (Guideline)
- 5) Kamath MS, et al. : Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017 : CD008528. PMID : 29096046 (I)
- 6) 吉村由香理、他 : クエン酸クロミフェンまたはクエン酸クロミフェン+hMG 採卵周期における hCG 投与と酢酸ブセレリン投与の治療成績の比較 J Mamm Ova Res. 2007 ; 24 : 61—4. 医中誌 : 2010331782 (II)
- 7) Youssef MA, et al. : Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2016 : CD003719 (I)
- 8) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020 ; CQ327 : 156—8 (Guideline)
- 9) Shaltout A, et al. : Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? Middle East Fertility Society Journal. 2006 ; 11 : 99—103 (I)
- 10) Ding N, et al. : Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization : A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 ; 218 : 92—8. PMID : 28957685 (I)
- 11) 日本生殖医学会 : 生殖医療の必修知識 2020, 東京 2020 ; 320—5 (III)

30. クロミフェンクエン酸塩

期待される効能・効果	男性不妊症に対する造精機能の改善
適当と考えられる用法・用量	50 mg、1日1回、隔日投与
用法・用量の設定根拠	海外の文献で多く記載があるものは、25mg、1日1回の連日投与である (J Sex Med. 2015 ; 12 : 1761-1769, Fertil Steril. 1983 ; 40 : 358-365)。本学会で実施した実態調査においては、日本で承認されている50mg錠の1日1回、隔日投与がされていることが明らかとなっている。さらに、クロミッドの半減期は5-7日の長いこと、また海外において50mg錠の1日1回、隔日投与の報告もあるため (Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2019:238:104-9)。

クロミフェンクエン酸塩 (以下、クロミフェン) は合成エストロゲン製剤であるスチルベストロールと類似した構造を有しており、視床下部のステロイド受容体において内因性エストロゲンと競合的に結合し、エストラジオールによるネガティブフィードバックを抑制することから、視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモンの分泌を亢進させる。その結果、下垂体からの黄体化ホルモン (LH) や卵胞刺激ホルモン (FSH) といった内因性ゴナドトロピンの分泌を促進し、精子形成を促進させることが以前から推測されてきた。海外でのデータもその効果を示している。

男性不妊症の80%以上が精子形成に異常を来す造精機能障害であり、さらにその半数以上は特発性である。現状、特発性造精機能障害に有用な薬剤はなく、あくまでもゴナドトロピン値が高値ではない (概ねFSH 7IU/L未滿) 症例における治療選択肢として重要なものとなり得ると考えられる。

生殖医療ガイドライン (一般社団法人日本生殖医学会編、公益社団法人日本産科婦人科学会後援、一般社団法人日本泌尿器科学会後援)

CQ39 男性不妊に対するクロミフェンは有効か?

Answer

1. ゴナドトロピンおよびテストステロン値が低い乏精子症症例においては精子濃度および運動率改善が期待できる。(B)

解説

クロミフェンクエン酸塩 (以下、クロミフェン) は合成エストロゲン製剤であるスチルベストロールと類似した構造を有しており、視床下部のステロイド受容体において内因性エストロゲンと競合的に結合し、エストラジオールによるネガティブフィードバックを抑制、つまり視床下部よりのゴナドトロピン放出ホルモンの分泌を亢進させる。その結果、下垂体からの黄体化ホルモン (LH) や卵胞刺激ホルモン (FSH) といった内因性ゴナドトロピンの分泌を促進し、ライディッシュ細胞からのテストステロン分泌およびセルトリ細胞の刺激による精子形成を促進させる。女性においては選択的エストロゲン受容体調整薬 (selective estrogen receptor modulator, SERM) であるクロミフェンやシクロフェニルはしばしば卵胞発育の促進および排卵誘発目的にて使用されているが、男性においてはSERMとしてクロミフェンが使用される機会が多い。

1. クロミフェン投与による血清テストステロン上昇は大部分の症例において認められるものの、精液所見の改善については十分な根拠がなく、実際的には女性側の治療のステップアップにて対応されることが多い。クロミフェンの妊娠率に及ぼす初めてのプラセボ対象ランダム化比較試験 (RCT) はWHOからの1992年の報告であり、

プラセボ群 71 例とクロミフェン群 70 例 (25mg 連日投与, 6 か月間) との比較で, 妊娠率はそれぞれ 7.9 および 9.7% と有意差は認められなかった 1). その後の生殖補助医療の普及により自然妊娠や精液所見の改善をエンドポイントとしたクロミフェンに関する RCT は極めて稀となった. 血清テストステロン値が 350ng/dL 未満の 13 例を対象とした HeLo らの報告によると, クロミフェン 25 mg 連日 12 週間の投与で血清テストステロン値の有意な上昇は認められたものの精子濃度 3200 万/mL から 4100 万/mL および運動率は 27% から 41% と有意な改善を認めなかったと報告している 2). WHO の報告では精液所見に関するデータがなく, エンドポイントが自然妊娠であるため人工授精や生殖補助医療を前提とした現代の生殖医療の実情にはそぐわず, また対象患者の血清テストステロン値は 479ng/dL と正常であった. HeLo らの報告においても症例数の増加や観察期間の延長により造精機能への影響が期待可能である.

一方でクロミフェンの精液所見の改善効果を示す RCT も存在する. Wang らはクロミフェン 25mg 連日 6 か月の投与を行った 18 例について精子濃度が 880 万/mL から 1220 万/mL と有意に改善し, 妊娠率は 22.2% でプラセボ群の 0% より良好であったことを報告している 3). Ghanem らは 30 例についてクロミフェン 25mg 連日 6 か月およびビタミン E 400mg の併用投与にてプラセボ群と比較し妊娠率 (36.7% vs 13.3%, $p < 0.05$) および精子濃度 (1800 万/mL vs 1200 万/mL, $p < 0.01$) の有意な改善を報告している 4). Moradi らはクロミフェン 25mg 連日 12 週間の投与で精子濃度 (2038 万/mL から 4251 万/mL, $p < 0.05$), 運動率 (23.8% から 43.4%, $p < 0.05$) および正常形態率 (45.1% から 58.4%, $p < 0.05$) の改善を認めたと報告している 5). 最近の ElSheikh らの RCT においてはクロミフェン 25mg 連日単剤 6 か月またはビタミン E 400mg の併用にてクロミフェンを含んだレジメンにおいて精子濃度と運動率に有意な改善を報告している 6). 日本からは平成 27 年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業の我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究では 275 例中 138 例 (50.2%) で有効であった. クロミフェンの造精機能および妊娠率に関してのメタアナリシスにおいて, Bridges らは 2 つの RCT および 1 つの前向き試験を抽出し 115 例のクロミフェン 25 mg 連日 3 か月投与群およびプラセボ群 82 例において, 平均 770 万/mL の精子濃度の上昇を認めたと報告している 7). 一方でクロミフェン投与による一時的な精液所見の悪化も報告されている. これはクロミフェンの精細胞への直接的な作用や, 同時に上昇するエストラジオールの作用であると推定されているが, 詳細は不明である. 11 論文を抽出した Gundewar らのシステマティックレビューにおいては一時的な濃度低下を 21%, 運動率低下を 17% の症例に認め, 17% はクロミフェンの投与を中止しても改善を認めず, 50mg 連日投与にてそのような悪化が生じる傾向があると報告している 8). クロミフェンはさまざまな投与量および投与期間 (3-24 か月) で臨床試験が行われてきたが, 現在では 25mg 連日または 50mg 隔日の少量投与の成績が良好であるとする報告が多いが, 投与期間については結論が出ていない. クロミフェンが無効とする報告においては治療前の血清テストステロン値が低値ではなかったり, FSH 値が高値であったりする報告が多い. クロミフェンの作用機序を考慮すればゴナドトロピンや血清テストステロンが低値の症例において効果が期待できる. 血清テストステロン値が低く, ゴナドトロピン値が高値ではない症例を対象とした Surbone らの報告において治療前平均血清テストステロン値 259ng/dL, FSH 4.8IU/L の 18 例についてクロミフェン 50mg 隔日投与 3 ヶ月にて精子濃度は平均 700 万/mL から 1750 万/mL へと有意に改善したと報国されている 9). 最近報告されたアメリカ泌尿器科学科・生殖医学会のガイドラインにおいても SERM の使用は血清テストステロンが低値の症例が望ましいとの記載がある 10). つまり血清テストステロン値が低く (概ね 350ng/dL 前後), ゴナドトロピン値が高値ではない (概ね FSH 7IU/L 未満) 症例においてはクロミフェンの投与により精子濃度および運動率の改善が多いに期待できる. 当然のことながら精索静脈瘤や性機能障害および他疾患の合併や服薬状況なども考慮する必要がある.

2. クロミフェンの通常の内服投与では重篤な副作用は極めて少ない. 女性における副作用で最も頻度の高い情動不安は男性においては極めて稀であり, 霧視, 顔面紅潮, 頭痛, 口渇, 食欲不振, 肝機能障害, 女性化乳房, ざ瘡などが報告されており, 症状の程度により内服を中止する.

実態

1) 男性不妊症に対する内分泌療法としてアロマターゼ阻害剤やゴナドトロピン製剤が使用されるが, SERM であるクロミフェンは血清テストステロン値の上昇は大部分の症例で認められ, 保険外診療ではあるが比較的廉価であり副作用が稀であることからしばしば使用される.

2) プラセボ対象 RCT は非常に少なくかつ生殖補助医療以前の論文であることが多いためエンドポイントが自然妊娠であり, クロミフェンの有用性が示されにくい状況であった. 生殖補助医療の台頭および不妊治療の迅速性が要求されるようになり, クロミフェンによる精液所見の改善の意義が薄れてきたことがクロミフェンの有用性を解析する臨床試験を阻む理由の 1 つと考えられる. しかし実臨床においてはクロミフェンによる生殖補助医療から人工授精やタイミング法への down grading が可能である症例はしばしば認められる. また精子濃度や運動率が良好であるほど生殖補助医療の治療成績が向上しうる状況を考慮すればクロミフェンによる生殖補助医療への影響といった観点からも検討が必要である.

3) ゴナドトロピンおよびテストステロン値が低い症例においてはクロミフェンの効果は期待でき, 生殖補助医療を含めた RCT が必要とされている. また非閉塞性無精子症にクロミフェンを投与することで, 射出精子の出

現や顕微鏡下精巣内精子採取術時の精子採取率の向上を認めうる報告が散見されるが、エビデンスレベルは低く今後さらなる検討を要する。

薬剤の使用法

乏精子症または/および精子無力症：血清テストステロン値を観察しながら、クロミフェンクエン酸塩 25mg（連日）または 50mg（隔日）を 3-6 か月投与する。

検索キーワード：(PubMed) clomiphene, semen examination, gonadotropin, testosterone, (医中誌) クロミフェン, 精液所見, ゴナドトロピン, テストステロン

文献

- 1) WHO : A double-blind trial of clomiphene for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl.* 1992 ; 15 : 299—307. PMID : 1516979 (II)
- 2) Helo S, et al. : A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med.* 2015 ; 12 : 1761—9. PMID : 26176805 (II)
- 3) Wang, et al. : Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril.* 1983 ; 40 : 358—65. PMID : 6411497 (II)
- 4) Ghanem et al. : Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility : a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010 ; 93 : 2232—5. PMID : 19268928 (II)
- 5) Moradi M et al. : Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility : a comparative study. *Urol J.* 2010 ; 7 : 188—93. PMID : 20845296 (III)
- 6) ElSheikh MG, et al. : Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia : a prospective, randomized trial. *Andrology.* 2015 ; 3 : 864—7. PMID : 26235968 (II)
- 7) Bridges, et al. : Male factor infertility and clomiphene citrate : A meta-analysis—The effect of clomiphene citrate on oligospermia. *Urology Practice.* 2015 ; 2 : 199—205. (II)
- 8) Gundewar T, et al. : A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate : A systematic review. *Andrologia.* 2020 ; 53 : e13848. PMID : 33108678 (II)
- 9) Surbone A, et al. : Clomiphene citrate effect on testosterone level and semen parameters in 18 infertile men with low testosterone level and normal/low gonadotropines level. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2019 ; 238 : 104—9. PMID : 31128532 (III)
- 10) Schlegel PN, et al. : Diagnosis and treatment of infertility in men : AUA/ASRM Guideline Part II. *J Urol.* 2021 ; 205 ; 44—51. PMID : 33295258 (Guideline)