



# Time to pregnancyを念頭においた 個別卵巣刺激法

絹谷 正之

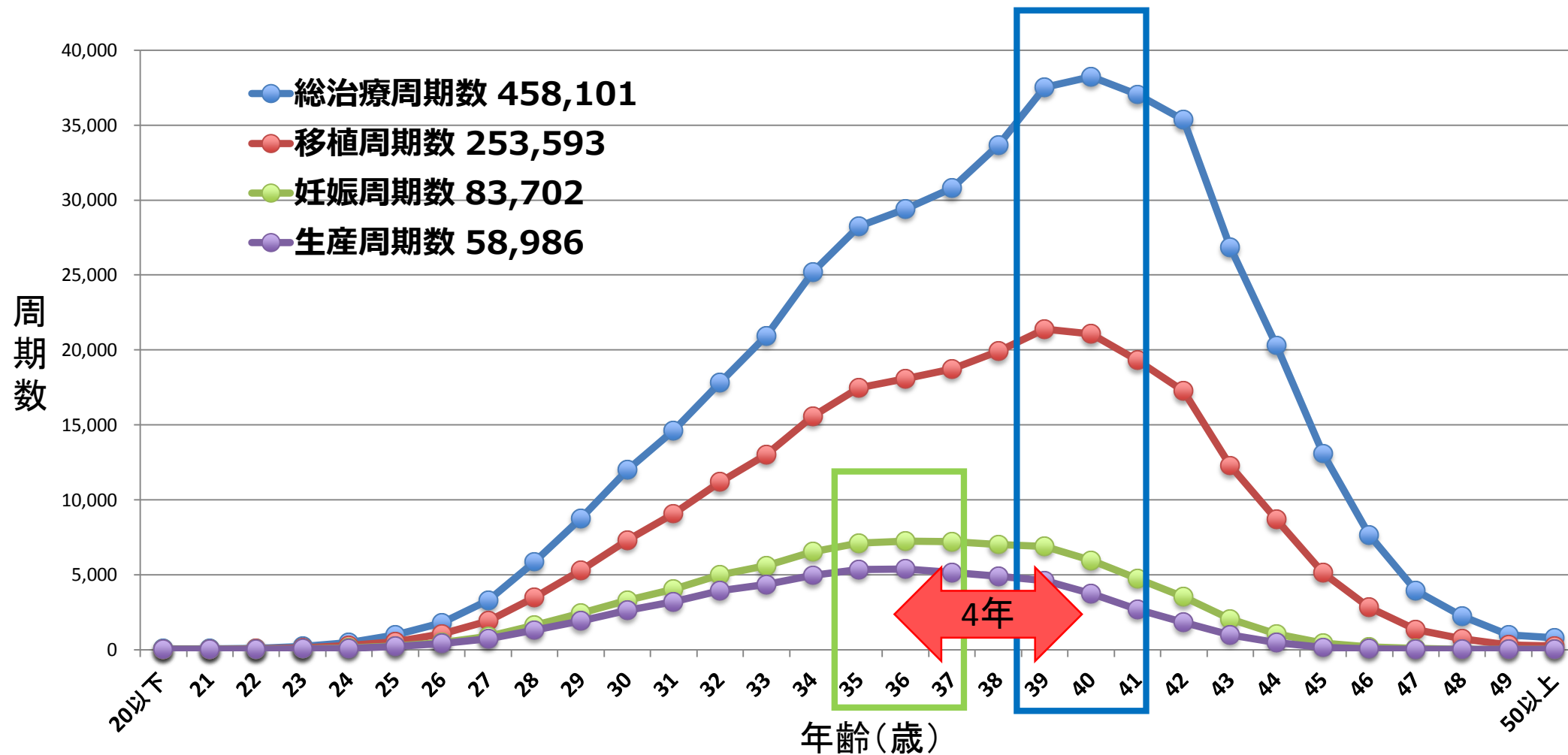
絹谷産婦人科 理事長／院長

第66回日本生殖医学会学術講演会・総会  
ランチョンセミナー1  
利益相反状態の開示

絹谷産婦人科  
絹谷 正之

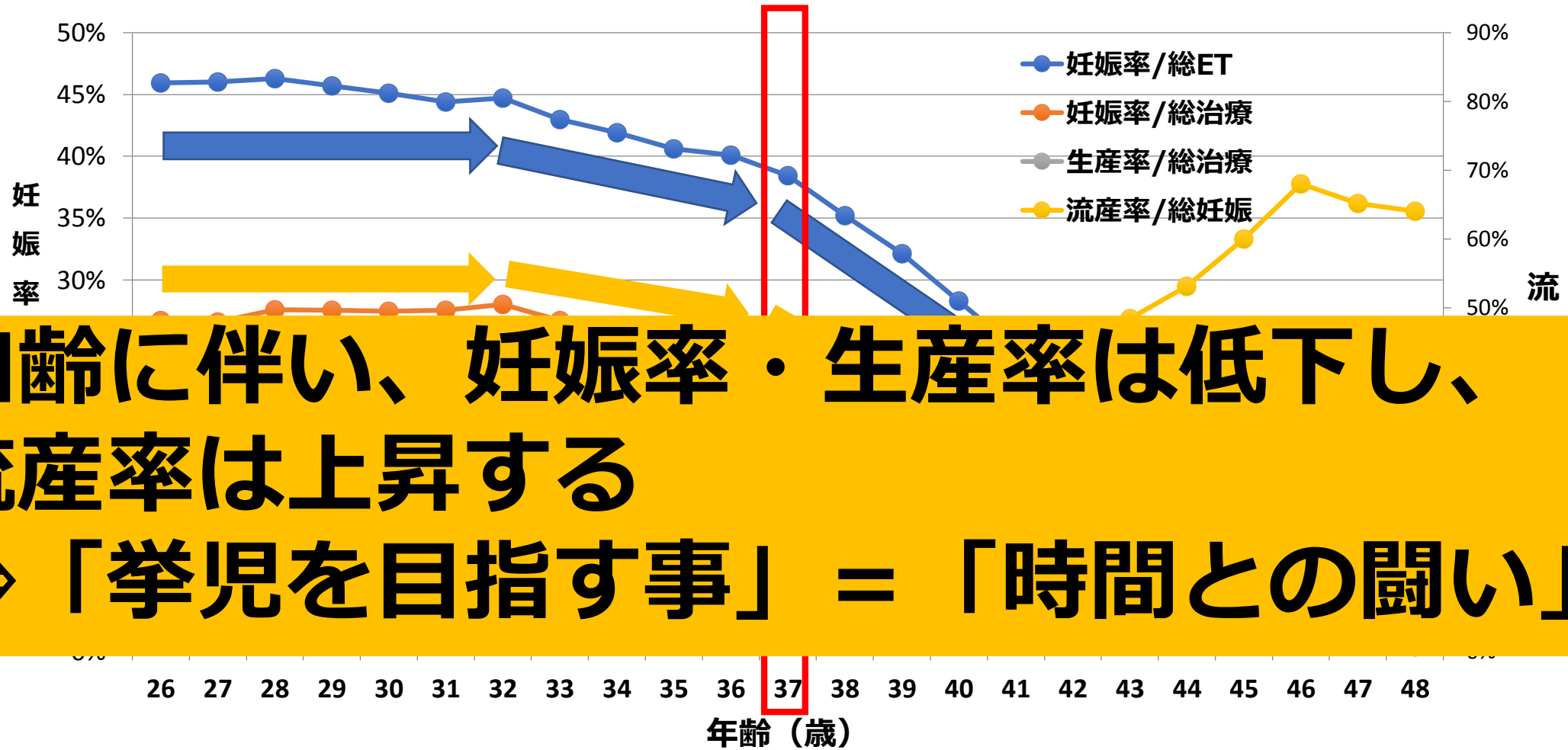
私の今回の発表に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

# ART治療周期数 2019



日本産科婦人科学会令和元年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告  
(2018年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2020年7月における登録施設名)。  
日産婦誌 2021; 73:1089-1110.

# ART妊娠率・生産率・流産率 2019



加齢に伴い、妊娠率・生産率は低下し、  
流産率は上昇する  
⇒「拳児を目指す事」＝「時間との闘い」

FULL LENGTH ARTICLE | [ARTICLES IN PRESS](#)

## Barriers and factors associated with significant delays to initial consultation and treatment for infertile patients and partners to infertile patients.

[Dr. Alice Domar](#)   • [Dr. Rita Vassena](#) • [Dr. Marjorie Dixon](#) • ... [Ms Jillian Guiglotta](#) • [Ms Eva Roitmann](#) •  
[Prof. Jacky Boivin](#) • [Show all authors](#)

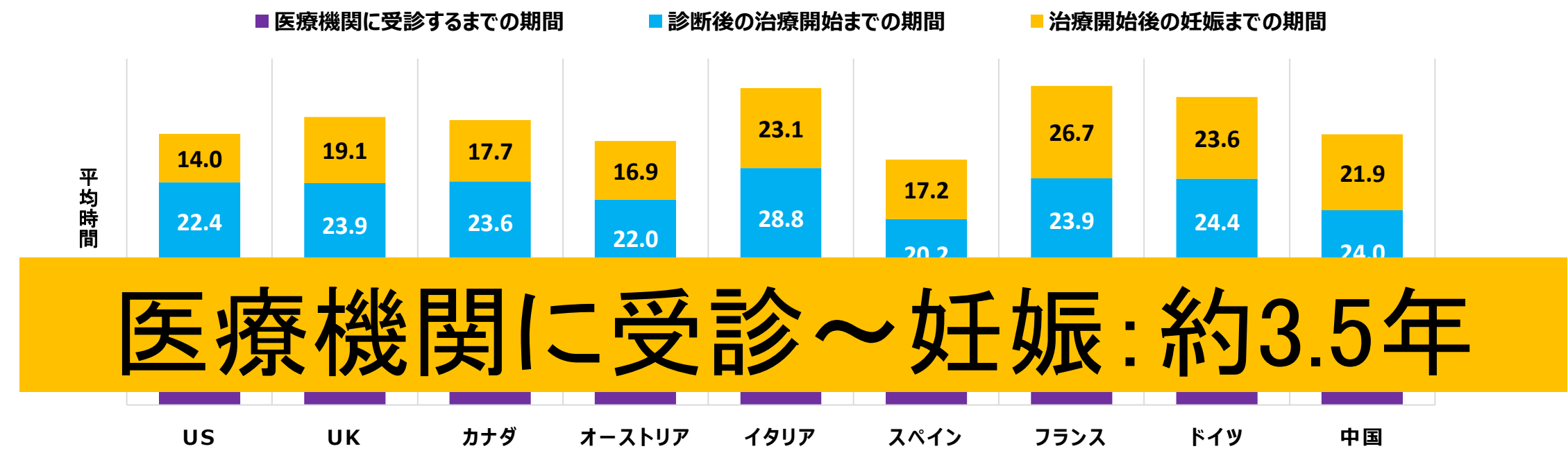
対象と方法：

9か国（US、カナダ、UK、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オーストラリア、中国）における不妊治療カップル（n=1944：女性：1037人、男性907人、平均35.8歳）に対して、定量調査にて不妊治療施設への受診までの期間、不妊症診断後の治療開始までの期間、治療開始後の妊娠に至るまでの期間について調査した。

Reproductive BioMedicine Online, Articles in press on Sep, 2021

**不妊治療の受診患者はどれくらいの期間を経て、治療を開始しているのか？**

# 不妊症カップルの治療開始までの期間／治療開始後-妊娠までの期間



|                 | n    | 平均<br>(ヵ月) | 約3年   | 最大<br>(ヵ月) |
|-----------------|------|------------|-------|------------|
| 医療機関に受診するまでの期間  | 1944 | 38.6       |       | 191        |
| 不妊診断後の治療開始までの期間 |      | 23.6       | 約2年   | 191        |
| 治療開始後-妊娠までの期間   | 591  | 19.6       | 約1.5年 | 145        |

対象と方法：  
9か国（US、カナダ、UK、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オーストラリア、中国）における不妊治療カップル（n=1944：女性：1037人、男性907人、平均35.8歳）に対して、定量調査にて不妊治療施設への受診までの期間、不妊症診断後の治療実施までの期間、治療開始後の妊娠に至るまでの期間について調査した。

## Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study

M.F.G. Verberg<sup>1,4</sup>, M.J.C. Eijkemans<sup>1,2</sup>, E.M.E.W. Heijnen<sup>1</sup>, F.J. Broekmans<sup>1</sup>,  
C. de Klerk<sup>3</sup>, B.C.J.M. Fauser<sup>1</sup> and N.S. Macklon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Reproductive Medicine and Gynaecology, University Medical Centre Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CS Utrecht, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Public Health, Erasmus Medical Centre Rotterdam, Dr Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Medical Psychology and Psychotherapy, Erasmus Medical Centre Rotterdam, Dr Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, The Netherlands

対象：38歳未満のIVF未経験者またはIVFにより健康な出生児を得た経験のある、卵巣刺激法に関する臨床研究に参加予定の夫婦 384組。  
方法：IVF治療における脱落率及び脱落決定要因を調査した。

## Burden of care is the primary reason why insured women terminate in vitro fertilization treatment

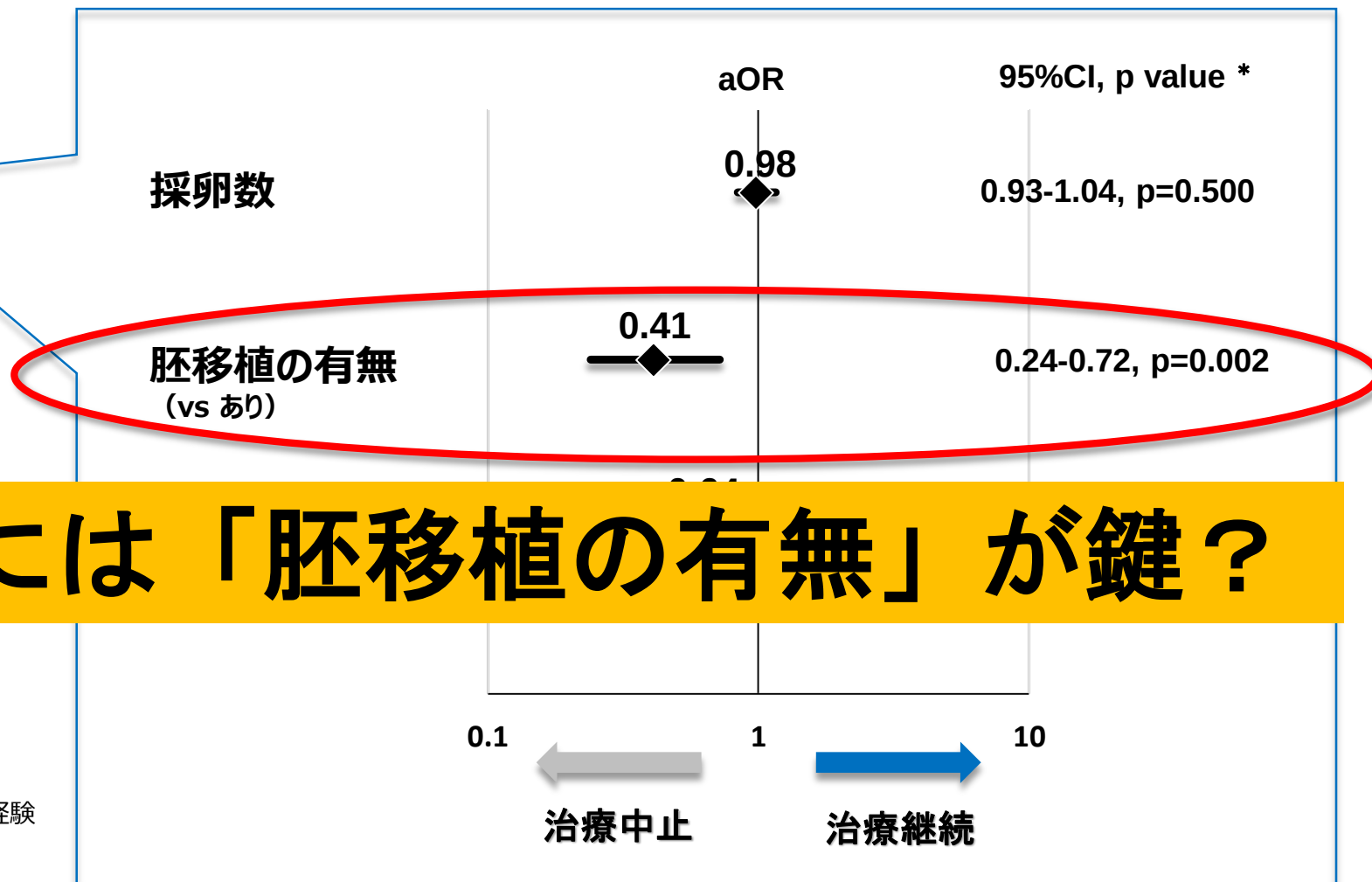
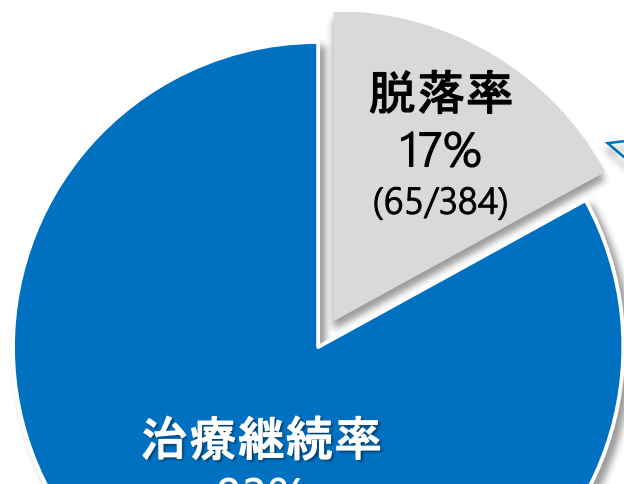
Alice D. Domar, Ph.D.,<sup>a,b,c</sup> Kristin Rooney, B.A.,<sup>a</sup> Michele R. Hacker, Sc.D.,<sup>b,c,d</sup> Denny Sakkas, Ph.D.,<sup>a</sup> and Laura E. Dodge, Sc.D.<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Boston IVF, Waltham, Massachusetts; <sup>b</sup> Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston; <sup>c</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston; and <sup>d</sup> Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts

対象：18歳から42歳のIVF治療不成功であった前治療周期から1年以上治療再開が確認できなかった被保険者の患者312例。  
方法：Eメールによるオンライン調査の協力を依頼し、中止に至った患者のストレスの詳細を調査した。

**不妊治療開始以降、体外受精（ART）を実施した患者において、  
IVF周期の治療失敗後に、治療中止に至った患者の背景は？**

# IVF治療失敗後に治療中止に至った患者の臨床的背景



## ART治療継続には「胚移植の有無」が鍵？

対象：38歳未満のIVF未経験者またはIVFにより健康な出生児を得た経験のある、卵巣刺激法に関する臨床研究に参加予定の夫婦 384組。

方法：IVF治療における脱落率及び脱落決定要因を調査した。

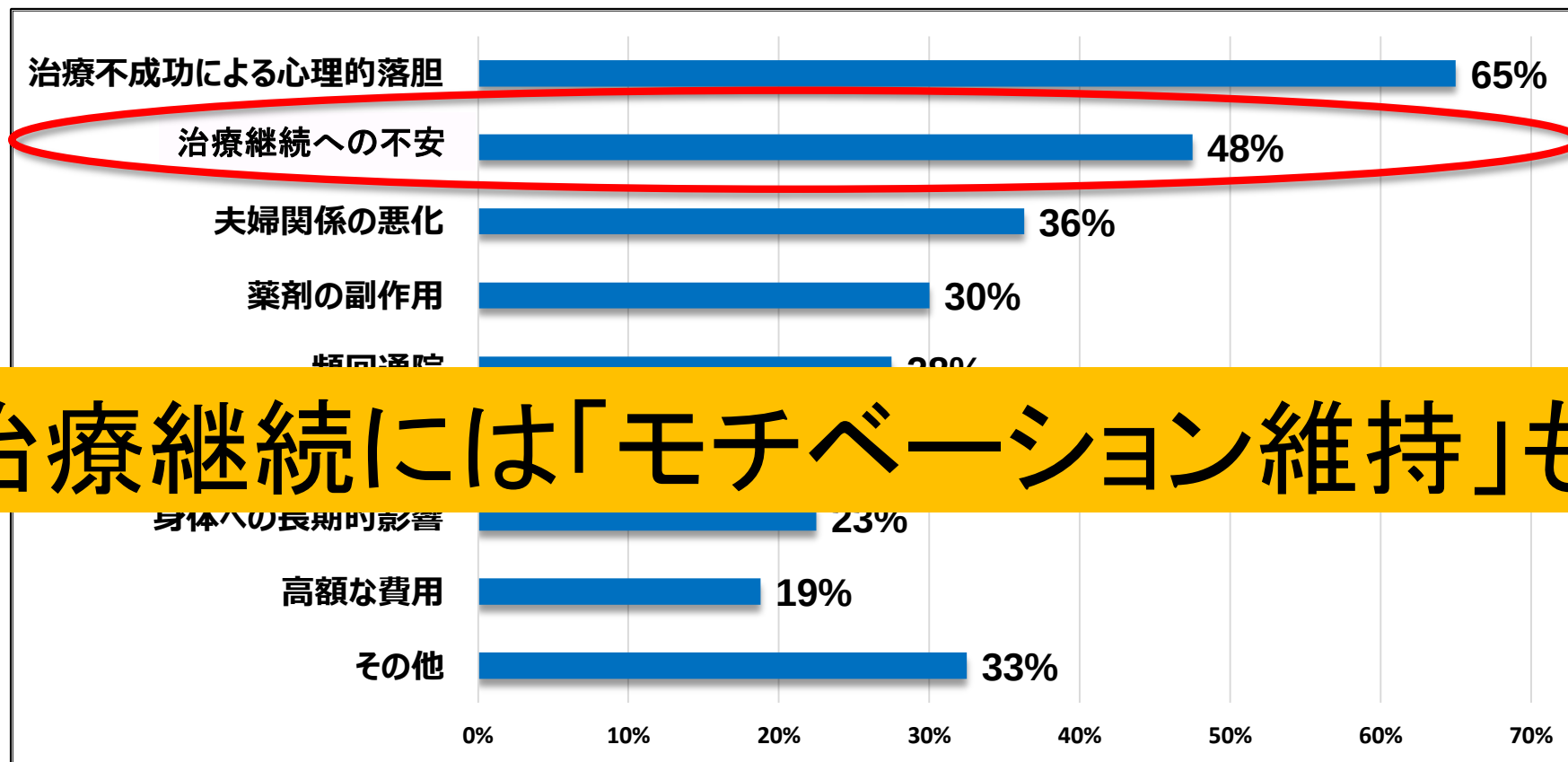
aOR: 調整オッズ比、CI: 信頼区間 \* P値:  $\chi^2$  検定、多変量ロジスティック回帰分析

調整因子: 採卵プロトコル、年齢、不妊期間、治療開始までの遅延期間、妊娠歴、出産歴、前周期の治療方法、うつ・不安の既往症、女性の教育レベル

Verberg, MF. et al.: Hum Reprod. 23(9):2050-2055, (2008) より作成



# IVF治療失敗後に治療中止に至った患者の**心理的背景**



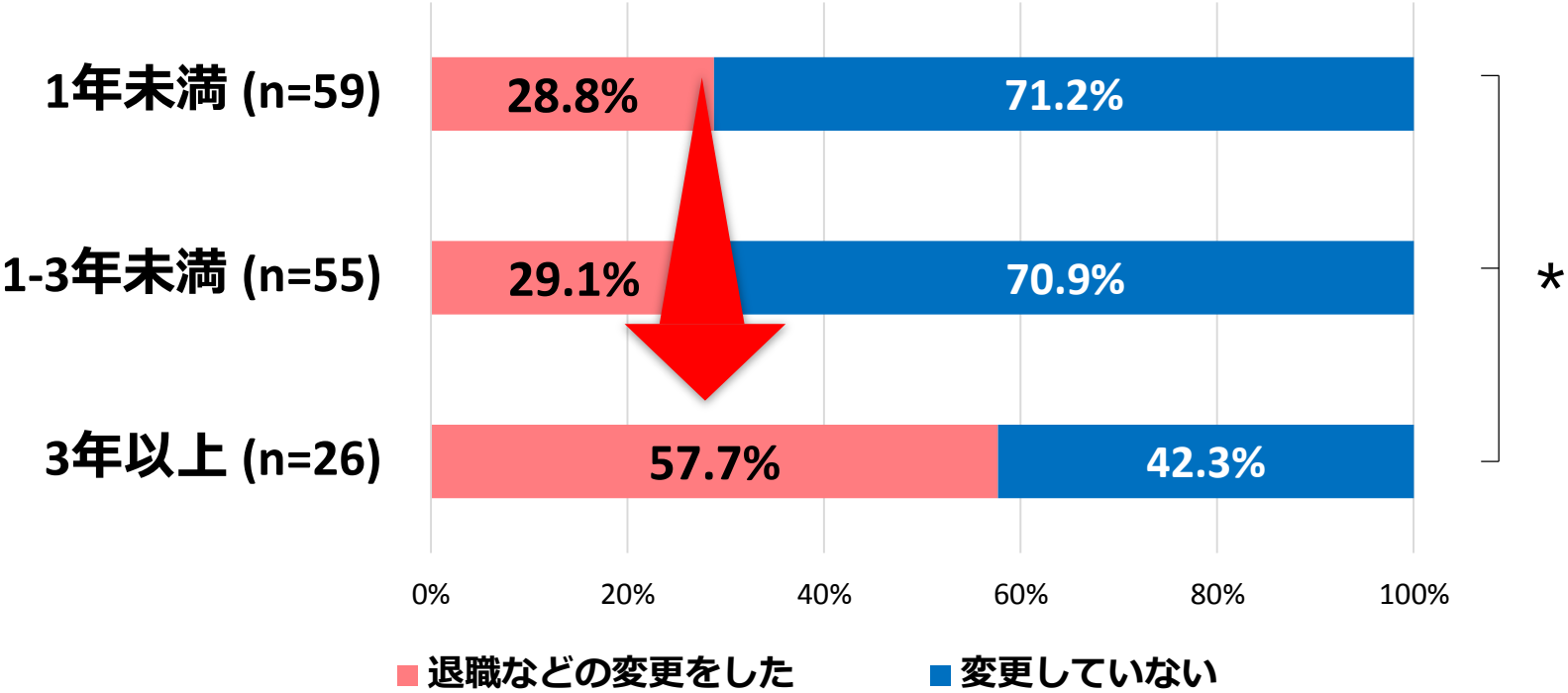
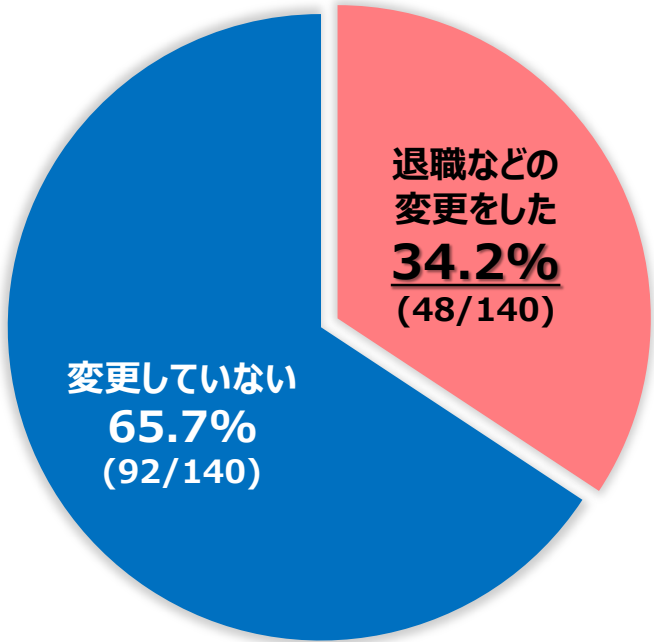
ART治療継続には「モチベーション維持」も重要!?

図：IVF治療中止の理由がストレスであった患者の具体的ストレス要因

対象：18歳から42歳のIVF治療不成功であった前治療周期から1年以上治療再開が確認できなかった被保険者の患者312例。

方法：Eメールによるオンライン調査の協力を依頼し、中止に至った患者のストレスの詳細を調査した。

# 不妊治療期間と働き方の変更の関係



働く女性にとって、仕事との両立という点からも、治療期間の短縮は重要!?

# 小括1/7

- 加齢に伴い、妊娠率・生産率は低下し、流産率は上昇する。
- 医療機関へ受診するまでの期間と診断後に治療開始までの期間の合計が約5年程度あることを踏まえると、晩婚化の現代において、来院時に既に妊娠が期待できる時間が限定的である患者の割合が今後増加することが考えられる。
- IVF後の「治療中止」に、胚移植に進めなかったことや、治療継続による先行きの不安が関与していることから、患者治療モチベーションの維持においては、可能な限り早い段階で移植可能胚を獲得し、胚移植に進むことも重要である。
- 働く女性にとって、仕事との両立という点からも、治療期間の短縮は重要!?



**時間的因子（Time to pregnancy）を考慮した治療戦略について再考する必要がある。**

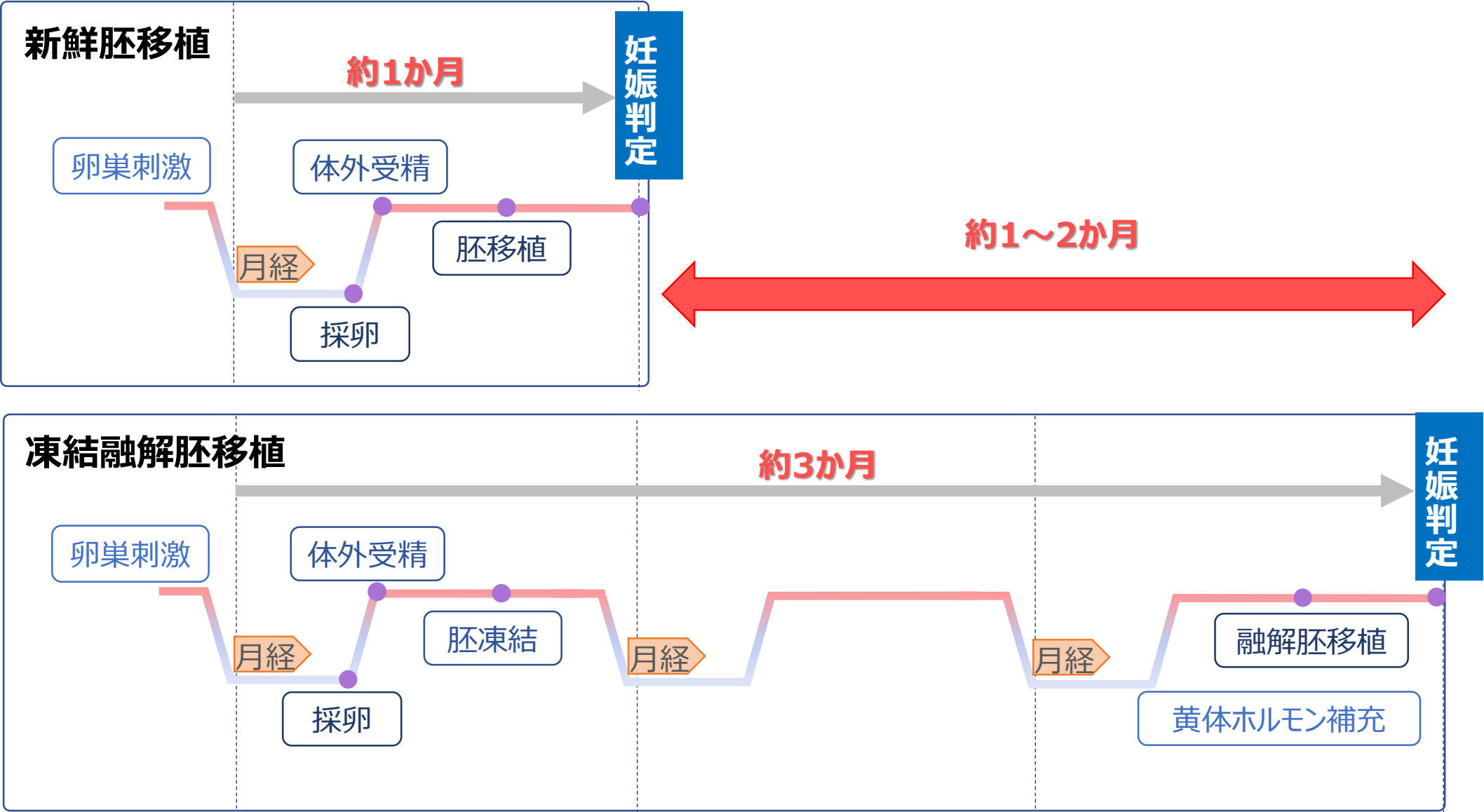
# Time to pregnancyの観点から再考する

1. 新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植
2. 卵巣刺激法（プロトコール）
3. 卵胞発育の予測因子（卵巣予備能の評価）
4. トリガー
5. 採卵

# Time to pregnancyの観点から再考する

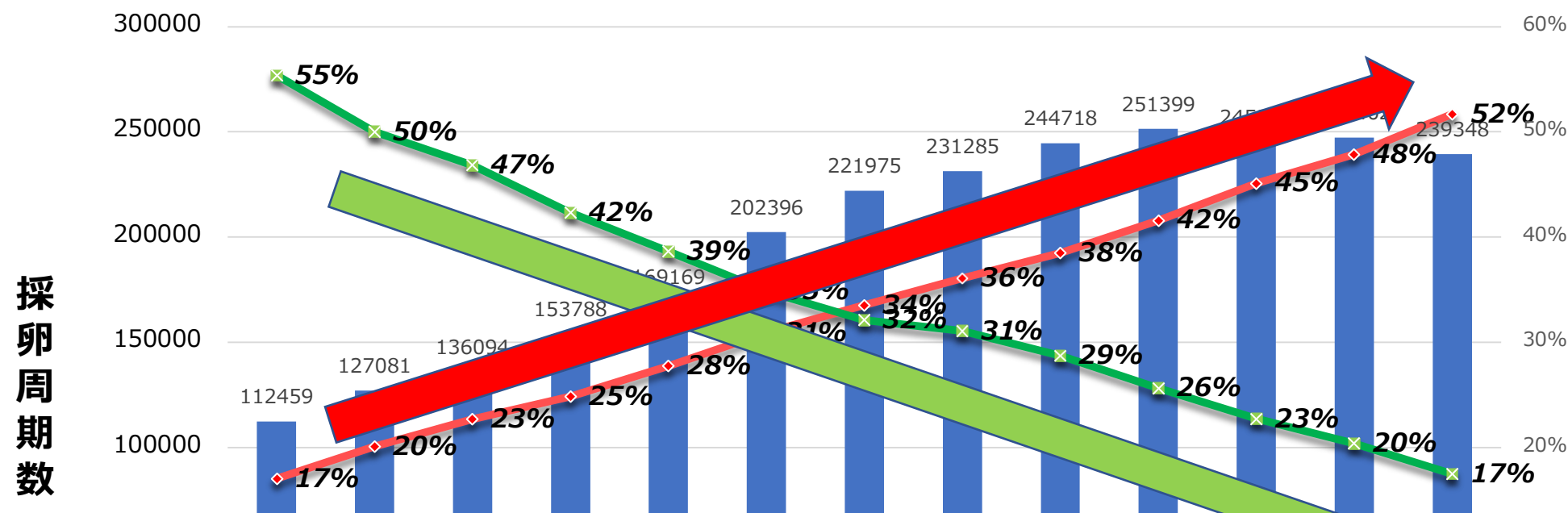
1. 新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植
2. 卵巣刺激法（プロトコール）
3. 卵胞発育の予測因子（卵巣予備能の評価）
4. トリガー
5. 採卵

# 新鮮胚移植と凍結融解胚移植のスケジュール



# 採卵あたりの新鮮ET % vs Freeze all%

(日産婦ARTレジストリ2019)



近年、日本では「全胚凍結」が主流

Y2007 Y2008 Y2009 Y2010 Y2011 Y2012 Y2013 Y2014 Y2015 Y2016 Y2017 Y2018 Y2019

■ 採卵周期

◆ Freeze all%

✕ 新鮮ET%

単一胚移植  
会告

日本産科婦人科学会令和元年度倫理委員会・登録・調査小委員会報告  
(2018 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2020 年 7 月における登録施設名)。  
日産婦誌 2021; 73:1089- 1110.

# - EUの報告 -

Human Reproduction Open, Vol.00, No.0, pp. 1–17, 2021

doi:10.1093/hropen/hoab026

human  
reproduction  
open

ESHRE PAGES

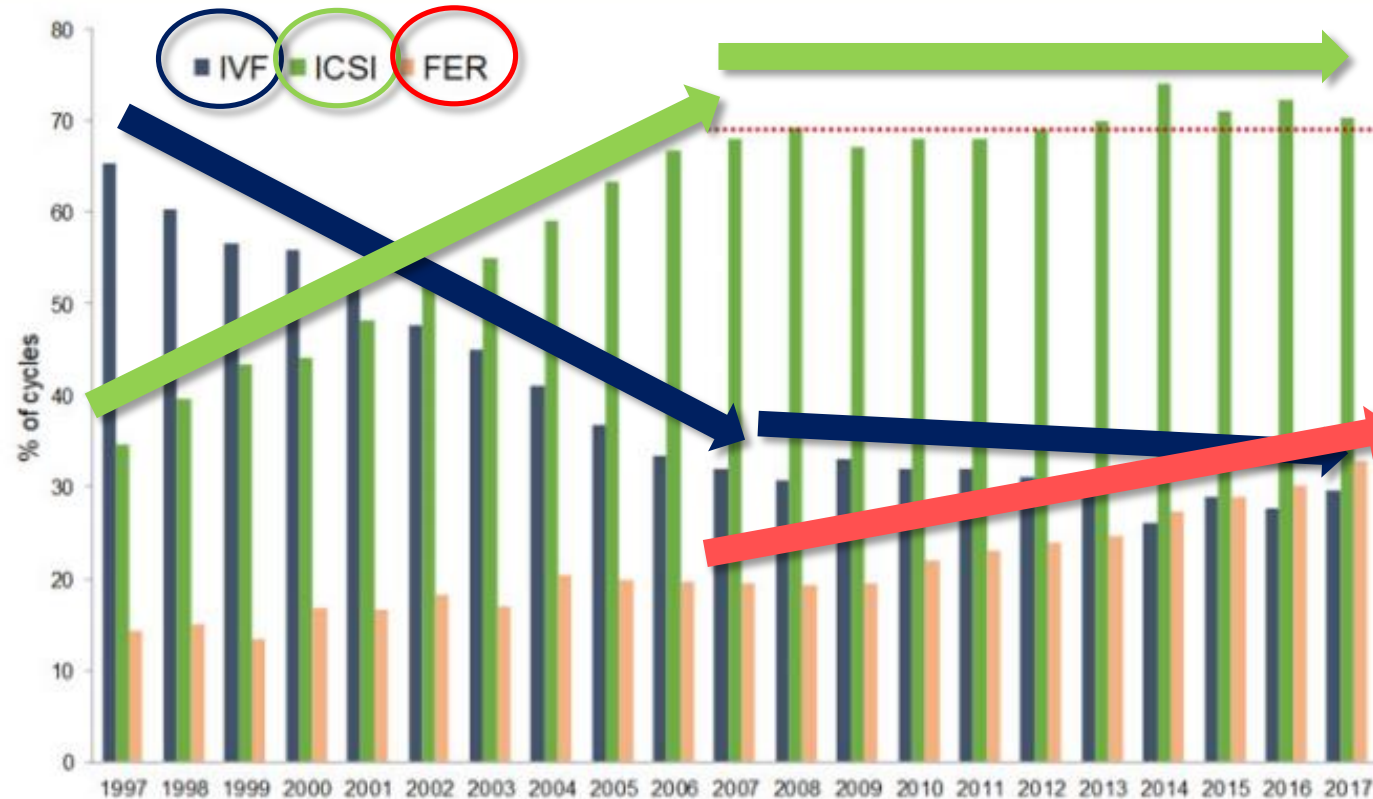
## ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE<sup>†</sup>

The European IVF-Monitoring Consortium (EIM)<sup>‡</sup> for the European  
Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE),

C. Wyns <sup>1,\*</sup>, Ch De Geyter <sup>2</sup>, C. Calhaz-Jorge<sup>3</sup>, M.S. Kupka<sup>4</sup>,  
T. Motrenko<sup>5</sup>, J. Smeenk<sup>6</sup>, C. Bergh<sup>7</sup>, A. Tandler-Schneider<sup>8</sup>,  
I.A. Rugescu <sup>9</sup>, S. Vidakovic<sup>10</sup>, and V. Goossens <sup>11</sup>



# EUにおける凍結融解胚移植の割合の推移



**Figure 1. Proportion of IVF versus ICSI and frozen embryo replacement (FER) in Europe, 1997–2017.**

# 採卵あたりの妊娠率／出生率 融解あたりの妊娠率／出生率

Table III Continued

| Country         | IVF                         |             |                                |                               | ICSI        |                                |                               | FER          |                             |                            | ART infants | ART infants per national births (%) |
|-----------------|-----------------------------|-------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------|-------------|-------------------------------------|
|                 | Initiated Cycles IVF + ICSI | Aspirations | Pregnancies per aspiration (%) | Deliveries per aspiration (%) | Aspirations | Pregnancies per aspiration (%) | Deliveries per aspiration (%) | Thawings FER | Pregnancies per thawing (%) | Deliveries per thawing (%) |             |                                     |
| Slovenia        | 3146                        | 1010        | 30.5                           | 25.0                          | 2047        | 23.4                           | 18.8                          | 1422         | 33.1                        | 24.3                       | 1063        | 5.3                                 |
| The Netherlands | 13 991                      | 5536        | 29.6                           | 21.7                          | 6500        | 33.5                           | 25.8                          |              |                             |                            |             |                                     |
| Ukraine         | 11 753                      | 826         | 35.4                           | 28.1                          | 10 690      | 22.6                           | 17.9                          | 9080         | 48.4                        | 37.8                       | 7728        | 1.9                                 |
| UK              | 43 547                      | 18 409      | 32.0                           | 28.0                          | 22 402      | 33.3                           | 29.2                          | 20 443       | 35.9                        | 31.2                       | 22 047      | 2.9                                 |
| <b>All</b>      | 562 223                     | 151 250     | 26.8                           | 20.5                          | 367 796     | 24.0                           | 17.7                          | 243 302      | 32.2                        | 23.1                       | 198 567     | 3.1                                 |

凍結融解胚移植が妊娠率↑、出生率↑

IVF cycle  
妊娠率: 26.8%  
出生率: 20.5%

ICSI cycle  
妊娠率: 24.0%  
出生率: 17.7%

FET cycle  
妊娠率: 32.2%  
出生率: 23.1%

## - 中国の報告 -

THE LANCET

ARTICLES | VOLUME 393, ISSUE 10178, P1310-1318, MARCH 30, 2019

Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a

m

Dai

Pro

**単一胚盤胞移植での妊娠率：  
凍結融解胚移植＞新鮮胚移植**

Published: February 28, 2019 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32843-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32843-5)

 Check for updates

中国での21施設でのRCT

初回IVF : N=1,650

SET胚盤胞移植妊娠率：凍結融解胚移植群50%、新鮮胚移植群40%

(416 [50%] vs 329 [40%]; relative risk [RR] 1.26, 95% CI 1.14–1.41,  $p < 0.0001$ )

p value, 95%CI: 短変量ロジスティックモデル

## - 中国の報告 -

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

### ORIGINAL ARTICLE

## Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women

Yuhua Shi, M.D., Ph.D., Yun Sun, M.D., Ph.D., Cuifang Hao, M.D., Ph.D.,  
Heping Zhang, Ph.D., Daimin Wei, M.D., Ph.D., Yunshan Zhang, M.D.,  
Yimin Zhu, M.D., Ph.D., Xiaohui Deng, M.D., Xiujuan Qi, M.D., Hong Li, M.D.,  
Xiang Ma, M.D., Ph.D., Haiqin Ren, M.D., Yaqin Wang, M.D., Ph.D.,  
Dan Zhang, M.D., Ph.D., Bo Wang, M.S., Fenghua Liu, M.D.,  
Qiongfang Wu, M.D., Ze Wang, M.S., Haiyan Bai, Ph.D., Yuan Li, M.D., Ph.D.,  
Yi Zhou, M.D., Mei Sun, M.D., Ph.D., Hong Liu, M.D., Ph.D., Jing Li, M.S.,  
Lin Zhang, M.S., Xiaoli Chen, M.D., Ph.D., Songying Zhang, M.D., Ph.D.,  
Xiaoxi Sun, M.D., Ph.D., Richard S. Legro, M.D., and Zi-Jiang Chen, M.D., Ph.D.

多施設RCT  
初回IVF N=2,157

**Table 1.** Characteristics of the Participants at Baseline.\*

| Characteristic                          | Frozen-Embryo Group<br>(N = 1077) |            | Fresh-Embryo Group<br>(N = 1080) |            |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|
|                                         | No. of Patients†                  | Value      | No. of Patients†                 | Value      |
| Age — yr                                |                                   | 28.5±3.0   |                                  | 28.4±3.1   |
| Body-mass index‡                        |                                   | 22.0±3.0   | 1079                             | 22.2±3.1   |
| Blood pressure — mm Hg                  |                                   |            |                                  |            |
| Systolic                                |                                   | 118.6±11.9 |                                  | 118.4±12.4 |
| Diastolic                               |                                   | 73.0±8.3   |                                  | 72.7±8.4   |
| Fertility history                       |                                   |            |                                  |            |
| Duration of attempt to conceive — yr    |                                   | 3.4±2.0    | 1079                             | 3.4±2.1    |
| Previous conception — no. (%)           |                                   | 368 (34.2) |                                  | 399 (36.9) |
| Indications for IVF — no. (%)           |                                   |            |                                  |            |
| Tubal factor                            |                                   | 665 (61.7) |                                  | 660 (61.1) |
| Male factor                             |                                   | 277 (25.7) |                                  | 280 (25.9) |
| Combined factors                        |                                   | 135 (12.5) |                                  | 140 (13.0) |
| Ultrasonographic findings               |                                   |            |                                  |            |
| Antral follicle count in both ovaries   | 1053                              | 15.6±5.2   | 1050                             | 15.4±5.2   |
| Endometrial thickness — mm              | 1039                              | 6.0±2.4    | 1032                             | 5.9±2.3    |
| Laboratory tests                        |                                   |            |                                  |            |
| Follicle-stimulating hormone — IU/liter |                                   | 6.7±1.6    | 1079                             | 6.6±1.5    |
| Luteinizing hormone — IU/liter          | 1076                              | 4.9±1.9    | 1079                             | 4.8±2.1    |
| Estradiol — pg/ml                       | 1070                              | 37.0±17.9  | 1072                             | 36.3±17.5  |
| Total testosterone — ng/ml              | 1038                              | 0.28±0.13  | 1036                             | 0.28±0.14  |
| Prolactin — ng/ml                       | 1054                              | 18.1±7.7   | 1055                             | 17.8±7.8   |



**Table 2. Outcomes of Controlled Ovarian Hyperstimulation.\***

| Characteristic                                                 | Frozen-Embryo Group<br>(N = 1077) |                 | Fresh-Embryo Group<br>(N = 1080) |                 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|
|                                                                | No. of Patients†                  | Value           | No. of Patients†                 | Value           |
| No. of days of ovarian stimulation                             |                                   | 9.6±1.5         |                                  | 9.6±1.5         |
| Gonadotropin dose — IU                                         |                                   | 1509±450        |                                  | 1521±452        |
| Estradiol level on hCG trigger day — pg/ml                     | 1037                              | 3188±1558       | 1053                             | 3110±1525       |
| Progesterone level on hCG trigger day — ng/ml                  | 1073                              | 1.0±0.4         | 1072                             | 1.0±0.5         |
| Endometrial thickness on hCG trigger day — mm                  | 1066                              | 10.8±1.9        | 1064                             | 10.8±1.8        |
| Regimen of endometrial preparation for frozen-embryo transfer‡ |                                   |                 |                                  |                 |
| Cycle — no./total no. (%)                                      |                                   |                 |                                  |                 |
| Natural                                                        |                                   | 680/917 (74.2)  |                                  | NA              |
| Artificial                                                     |                                   | 237/917 (25.8)  |                                  | NA              |
| Endometrial thickness before transfer — mm                     | 924                               | 10.0±1.7        |                                  | NA              |
| No. of oocytes retrieved                                       |                                   | 12.5±5.1        |                                  | 12.3±5.2        |
| No. of good-quality embryos on day 3                           |                                   | 5.0±3.5         |                                  | 4.9±3.5         |
| Timing of embryo transfer — no./total no. (%)§                 |                                   |                 |                                  |                 |
| Day 2                                                          |                                   | 28/1028 (2.7)   |                                  | 35/1048 (3.3)   |
| Day 3                                                          |                                   | 944/1028 (91.8) |                                  | 965/1048 (92.1) |
| Day 5                                                          |                                   | 56/1028 (5.4)   |                                  | 48/1048 (4.6)   |

Table 3. Live Birth, Birth Weight, Pregnancy, and Pregnancy Loss.\*

| Outcome                     | Frozen-Embryo Group<br>(N=1077) | Fresh-Embryo Group<br>(N=1080) | Absolute Difference<br>(95% CI) <sup>†</sup><br><i>percentage points</i> | Rate Ratio for<br>Frozen- vs. Fresh-<br>Embryo Transfer<br>(95% CI) | P Value |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|
| Ongoing pregnancy — no. (%) | 340 (30.1)                      | 373 (33.1)                     | -3.0 (-7.1 to 1.5)                                                       | 0.93 (0.87 to 1.03)                                                 | 0.18    |

P value: chi-squared test.

好条件のARTでは、臨床成績（出生率、着床率、臨床妊娠率、継続妊娠率）は、  
「新鮮胚移植」 ≡ 「凍結融解胚移植」

新鮮胚ET vs 凍結融解胚ET

出生率、化学妊娠率、着床率、臨床妊娠率、継続妊娠率に有意差なし。

# - 2021年コクランレビュー -



**Cochrane  
Library**

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.

Cochrane Database of Systematic Reviews

---

[Intervention Review]

## **Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction**

Tjitske Zaat<sup>1</sup>, Miriam Zagers<sup>1</sup>, Femke Mol<sup>1</sup>, Mariëtte Goddijn<sup>1</sup>, Madelon van Wely<sup>1</sup>, Sebastiaan Mastenbroek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Center for Reproductive Medicine, Amsterdam Reproduction & Development Research Institute, Amsterdam, Netherlands





## ■ 累積妊娠率

累積妊娠率、累積出生率：

「新鮮胚移植」 ≡ 「凍結融解胚移植」

OHSS：

「新鮮胚移植」 > 「凍結融解胚移植」

凍結融解胚移植 < 新鮮胚移植: 有意差あり

OR: 0.26 95%CI 0.17-0.39;  $I^2 = 0\%$ ; 6 RCTs, (n=4478)



## ■ 妊娠高血圧症候群

凍結融解胚移植 > 新鮮胚移植: 有意差あり

OR 2.15, 95% CI 1.42 to 3.25;  $I^2 = 29\%$ ; 3 RCTs, (n=3940)

## ■ LGA(Large for Gestational Age)児

凍結融解胚移植 > 新鮮胚移植: 有意差あり

OR 1.96, 95% CI 1.51 to 2.55;  $I^2 = 0\%$ ; 3 RCTs, (n=3940)

**凍結融解胚移植が、胎児発育や母体の妊娠合併症へ悪影響を及ぼす可能性あり**

## 生殖医療 ガイドライン

### 累積妊娠率、累積出生率：

「新鮮胚移植」 ≡ 「凍結融解胚移植」

一般社団法人 日本生殖医学会 編  
後援 公益社団法人 日本産科婦人科学会  
一般社団法人 日本泌尿器科学会

### CQ.25 新鮮胚移植の有効性は？

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)

1. High responderでは初回の凍結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)

推奨レベル：A「実施することを強く勧められる」、B「勧められる」、C「考慮される」

## 新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植

- 近年、「凍結融解胚移植」は世界的に増加傾向にある。
- しかし、「新鮮胚移植」と「凍結融解胚移植」の累積妊娠率、累積出生率は同等である。
- 凍結融解胚移植が胎児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。
- 我々の使命（ARTの目標）は不妊患者の希望（拳児）を叶えること：  
「安全」、「妊娠率↑」、「着床率↑」、「流産率↓」、「出生率↑」、  
「コスト↓」、「利便性（通院回数↓）」、「早期妊娠」

⇒ 「新鮮胚移植」を治療選択肢として残しておくことは重要

# Time to pregnancyの観点から再考する

1.新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植

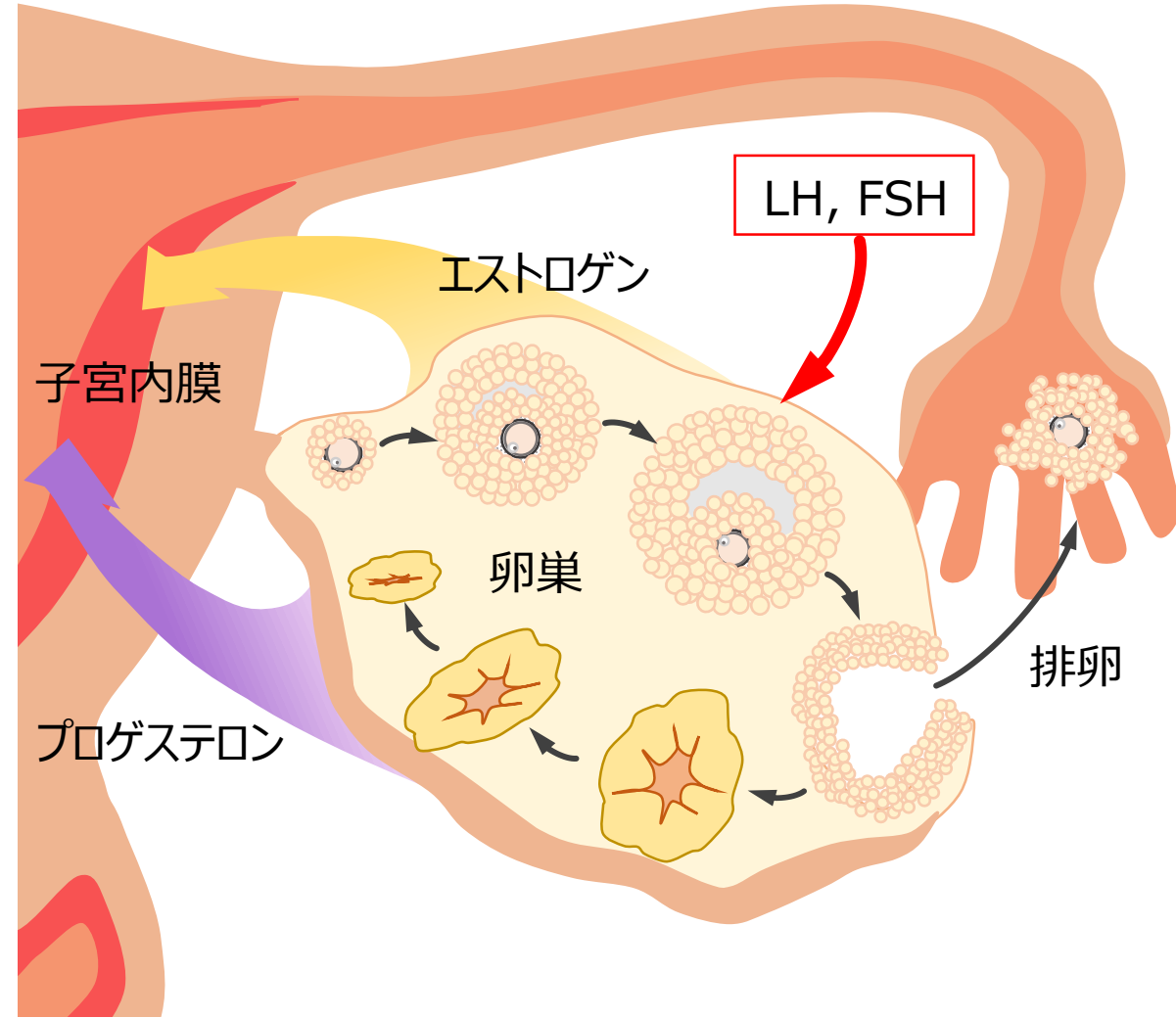
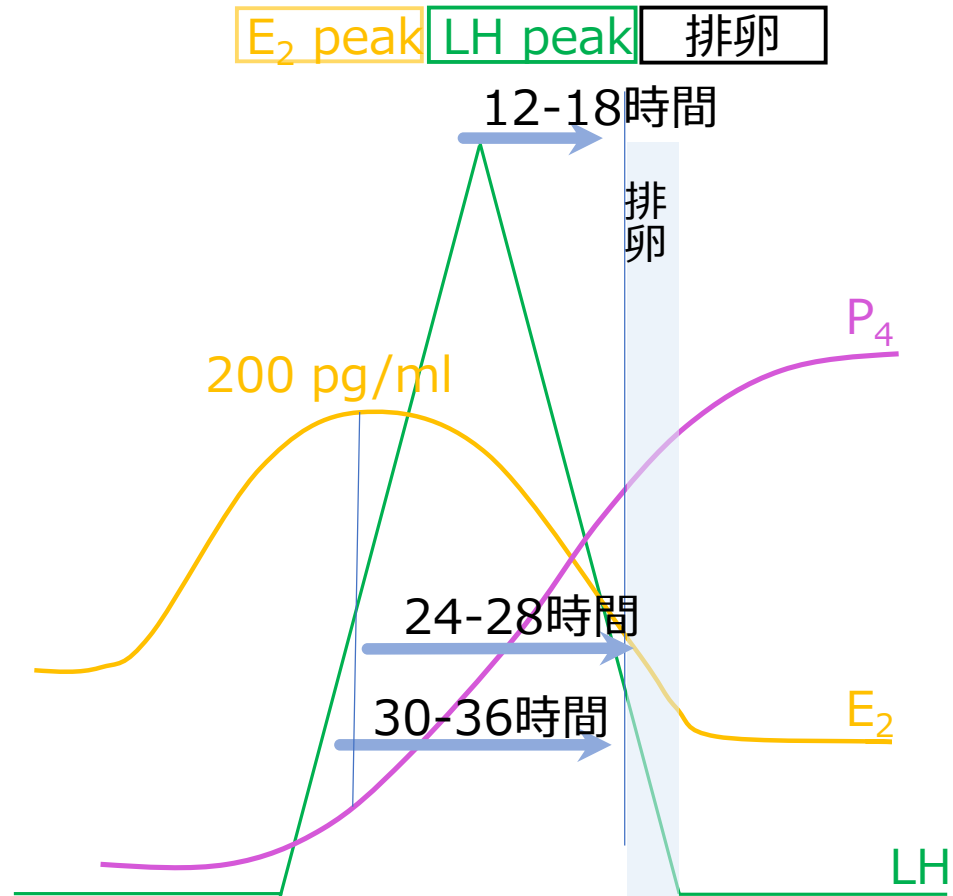
**2.卵巣刺激法（プロトコール）**

3.卵胞発育の予測因子（卵巣予備能の評価）

4.トリガー

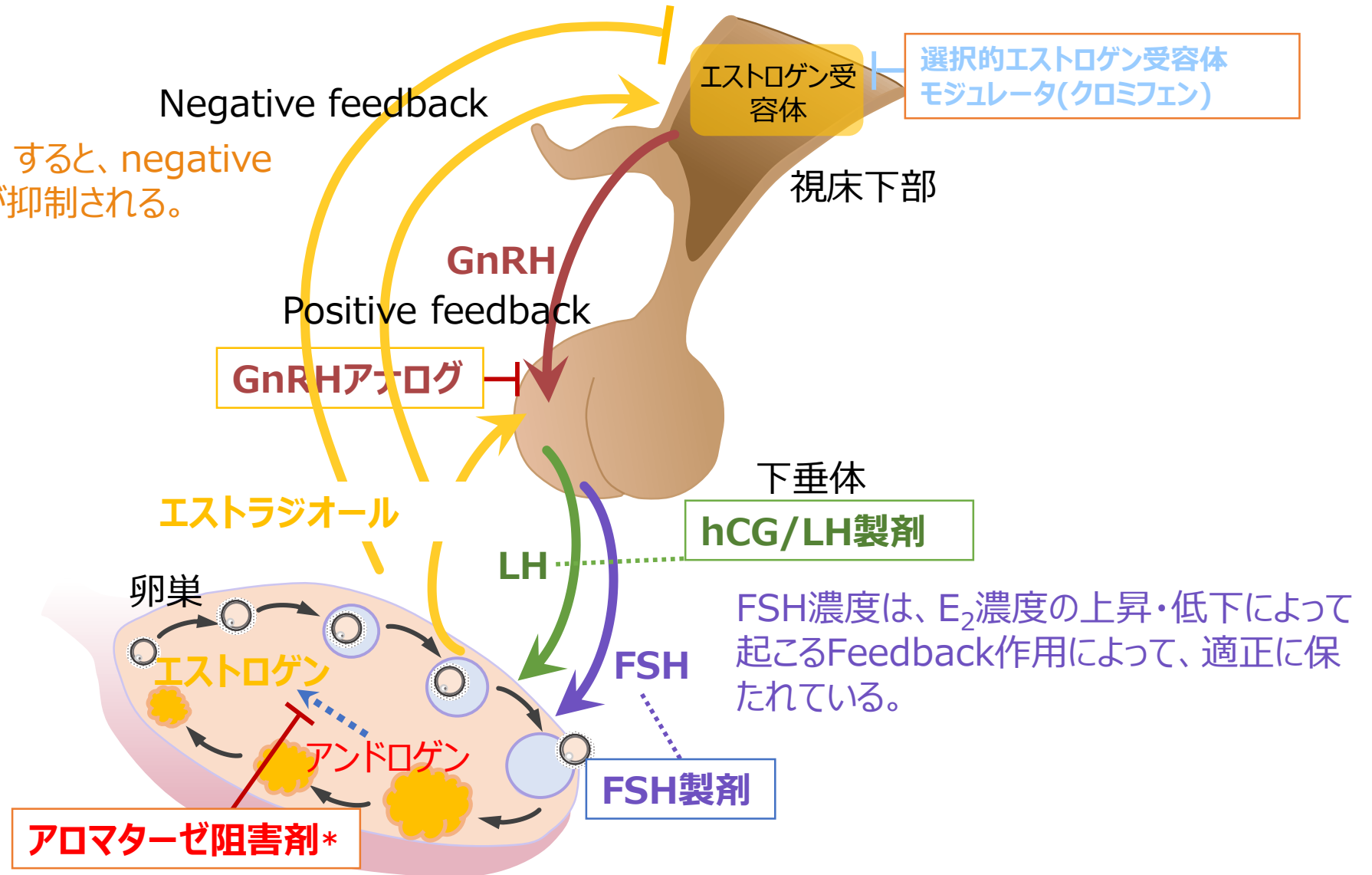
5.採卵

# 排卵の仕組み



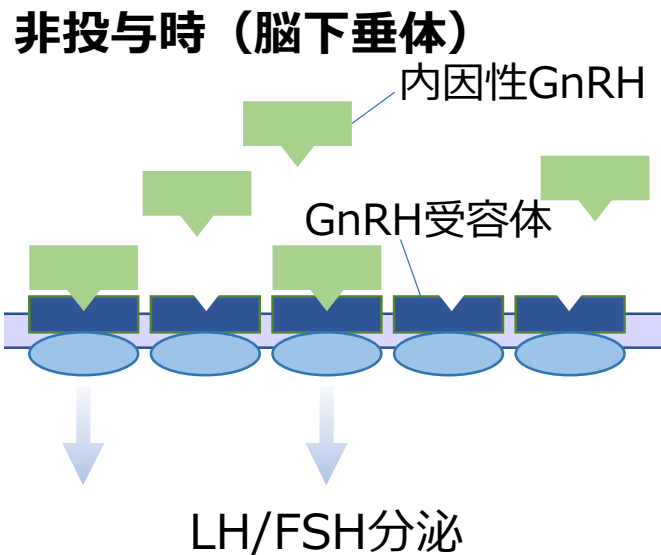
# 視床下部-下垂体-卵巣系のホルモン調節機構と卵巣刺激

E<sub>2</sub>濃度が上昇（卵胞が発育）すると、negative feedbackによりホルモン分泌が抑制される。



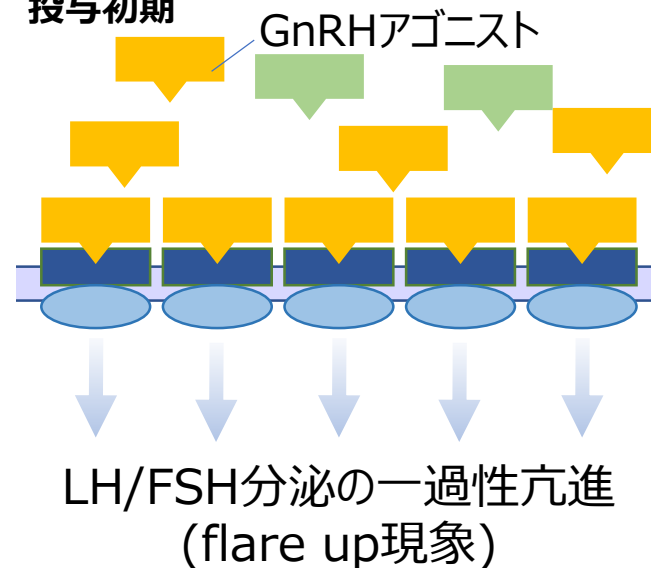
\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと

# GnRHアナログ製剤の作用機序

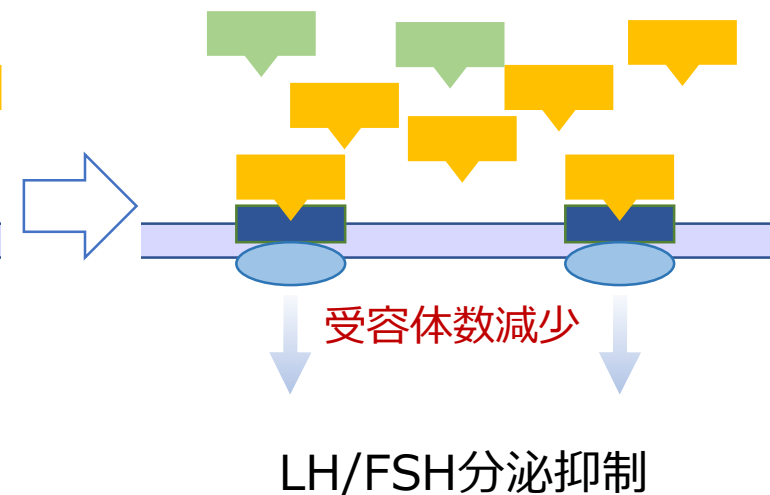


## 1. GnRHアゴニスト\*

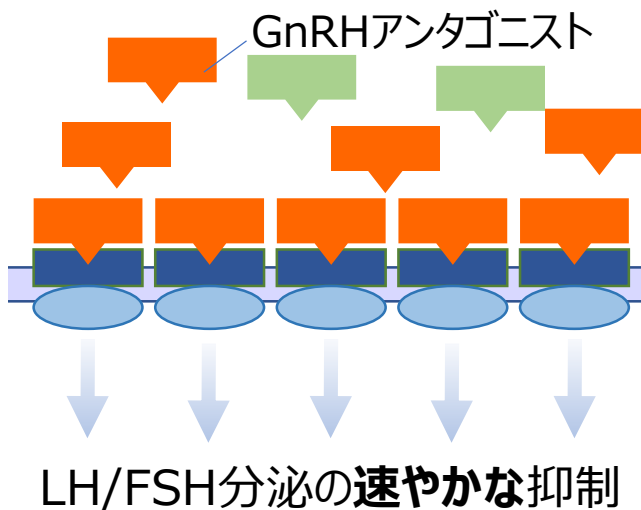
投与初期



連続投与



## 2. GnRHアンタゴニスト



\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては  
製品添付文書を参照のこと



「調節卵巣刺激」とは？

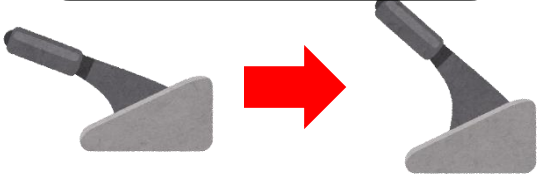
**アクセル**  
(卵巣刺激、卵胞発育)



**ブレーキ**  
(排卵抑制)



**トリガー**  
(排卵誘起、卵子成熟)



FSH  
HMG\*  
CC(間接的)  
AI(間接的)

GnRHアゴニスト\*  
GnRHアンタゴニスト  
プロゲステロン

HCG  
GnRHアゴニスト\*  
(フレアアップ利用)  
HCG + GnRHアゴニスト\*  
(デュアルトリガー)

低刺激

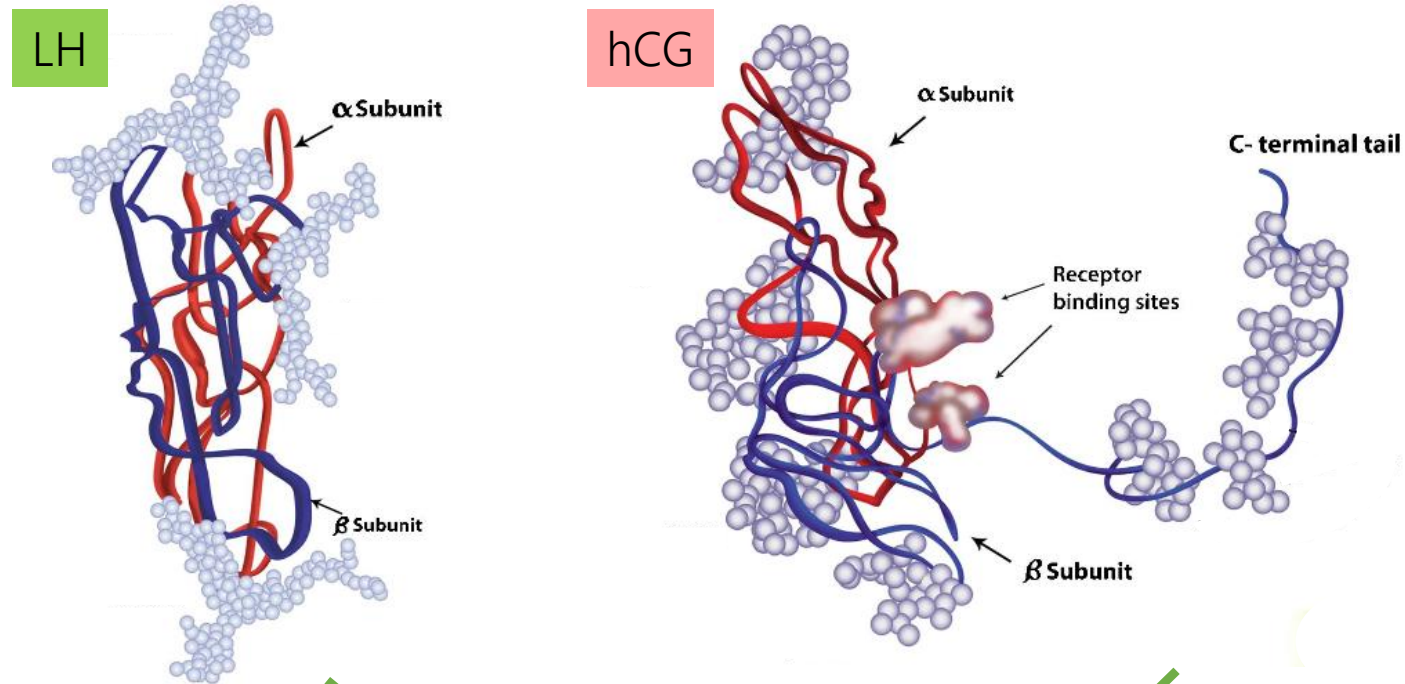
GnRHアゴニスト法\*

GnRHアンタゴニスト法

PPOS法\*

\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと

# LH/hCG分子構造の比較



$\alpha$ サブユニット：同じアミノ酸配列  
 $\beta$ サブユニット：アミノ酸配列は約80%相同

LH/hCG 受容体

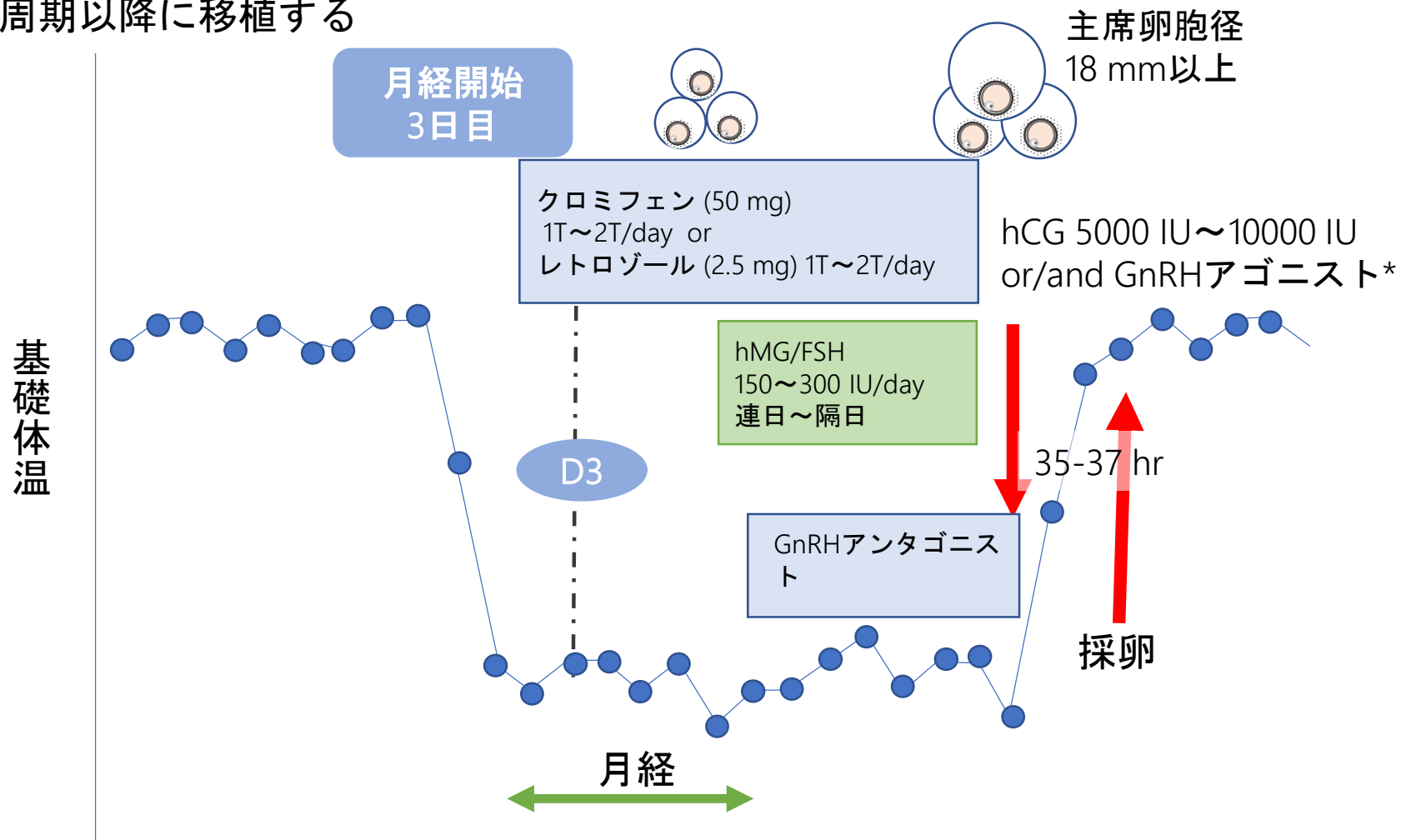
血中半減期： 約2時間

約24時間

# ①クロミフェン\*またはレトロゾール\*

## 特徴

- 卵巣機能が低下した症例で適用（自然生理周期では卵胞発育が不良な場合）
- クロミフェン法では子宮内膜菲薄化が認められる場合があるため、受精卵は凍結し、次周期以降に移植する

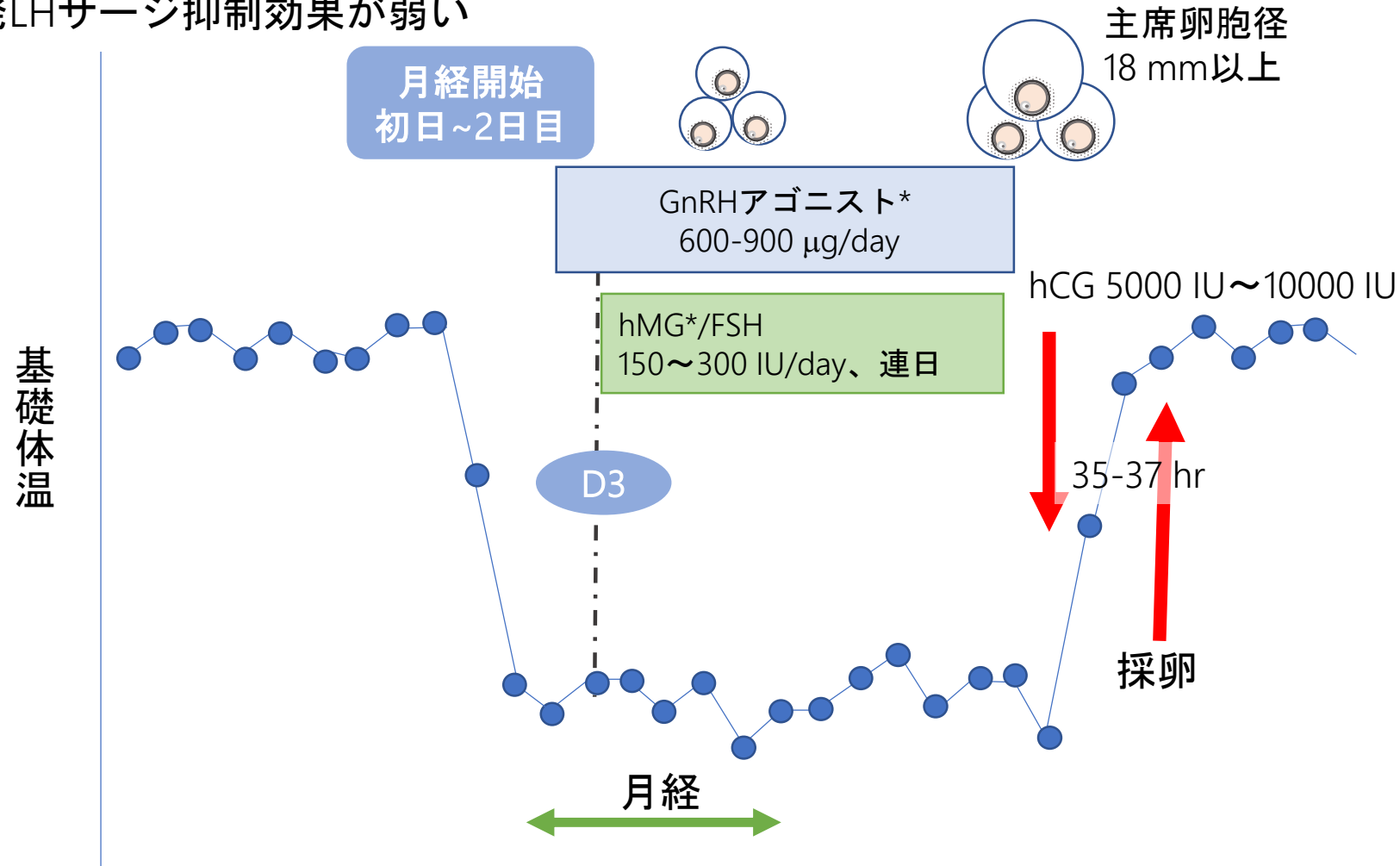


\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと

## ②ショート法

### 特徴

- 卵巣機能が軽度低下した症例で適用（ロング法で卵巣の反応性が低かった症例に適用されることが多い）
- GnRHアゴニスト投与初期のflare up効果により卵胞発育を促進
- 早発LHサージ抑制効果が弱い

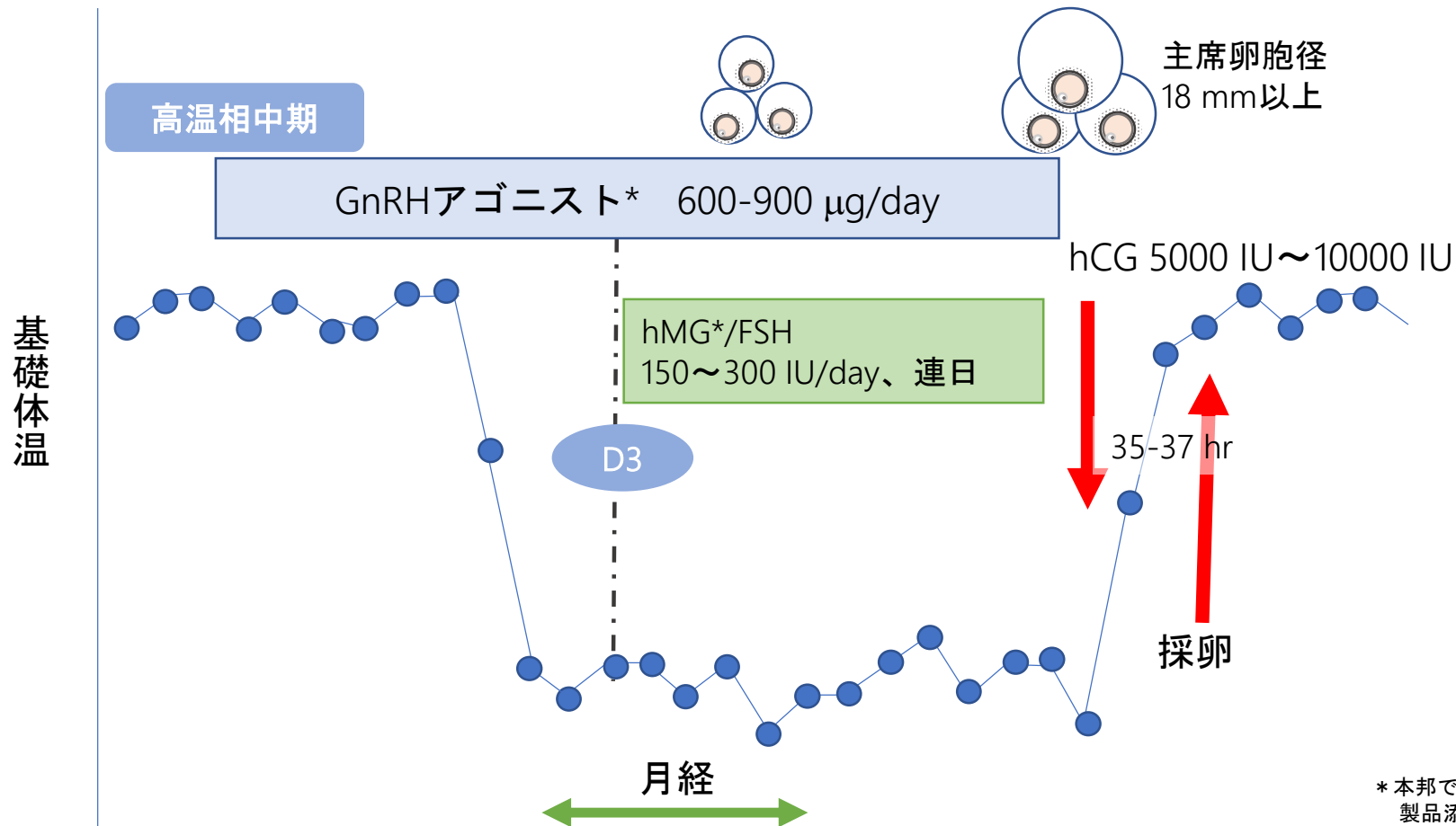


\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては  
製品添付文書を参照のこと

### ③ロング法

#### 特徴

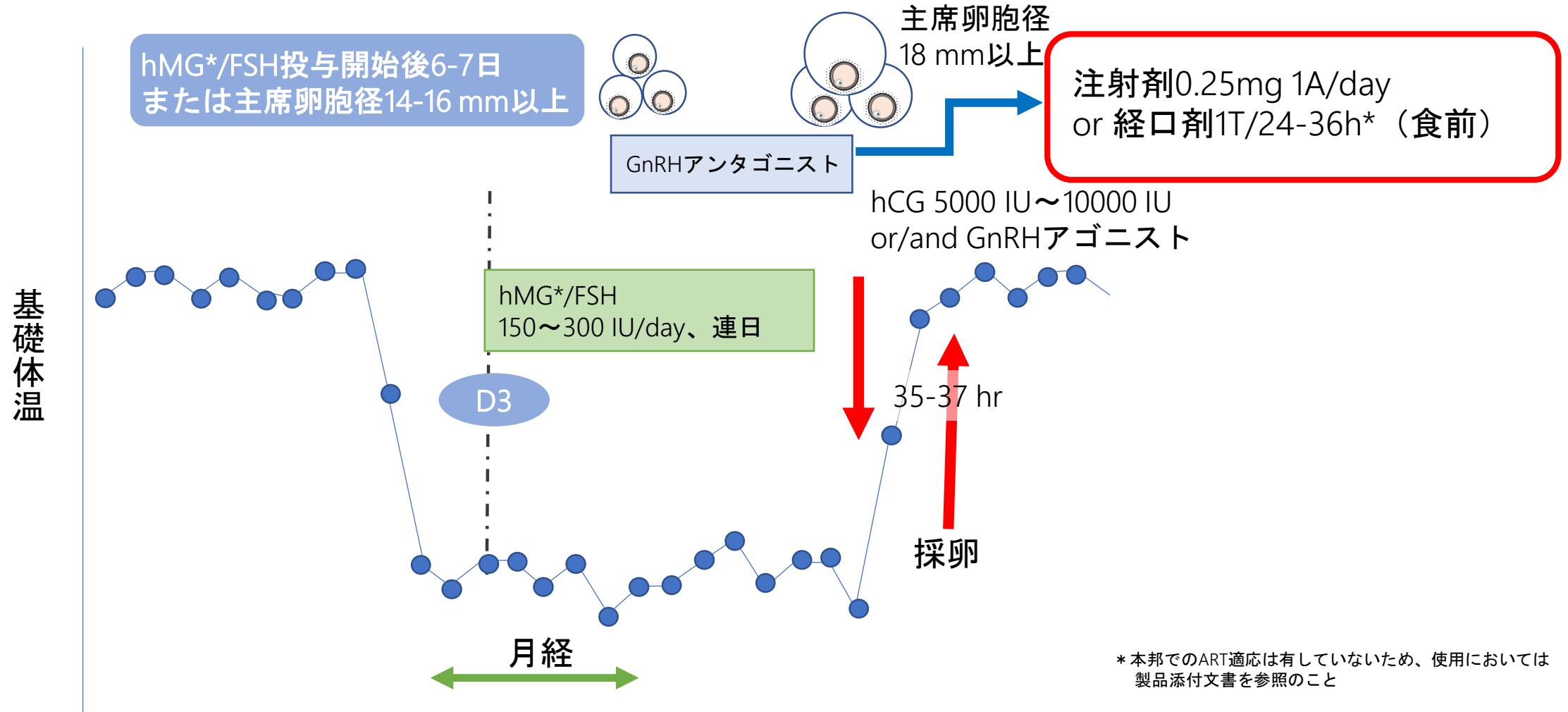
- GnRHアゴニスト法で最も汎用されている方法
- 卵巢予備能が保たれている症例で適用
- 早発LHサージを確実に抑制できる
- hMG製剤の必要量が多い
- OHSSのリスクはショート法より低い
- 下垂体の抑制解除に時間がかかり、黄体機能不全を引き起こすことがある



\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと

## ④GnRHアンタゴニスト法

- 特徴**
- GnRHアンタゴニスト投与後、数時間でLH放出を抑制し、投与中止後2-4日で下垂体機能が回復する  
→GnRHアゴニストのflare up、作用発現の迅速性・調節性に欠けるという点を克服
  - 内因性ゴナドトロピンを活用したい卵巢予備能低下症例での適用が多い
  - 内因性エストロゲンを低下させる作用があるため、OHSSが重症化しにくい

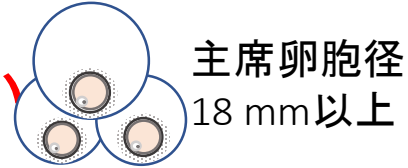


## ⑤PPOS (Progesterin-primed Ovarian Stimulation)法

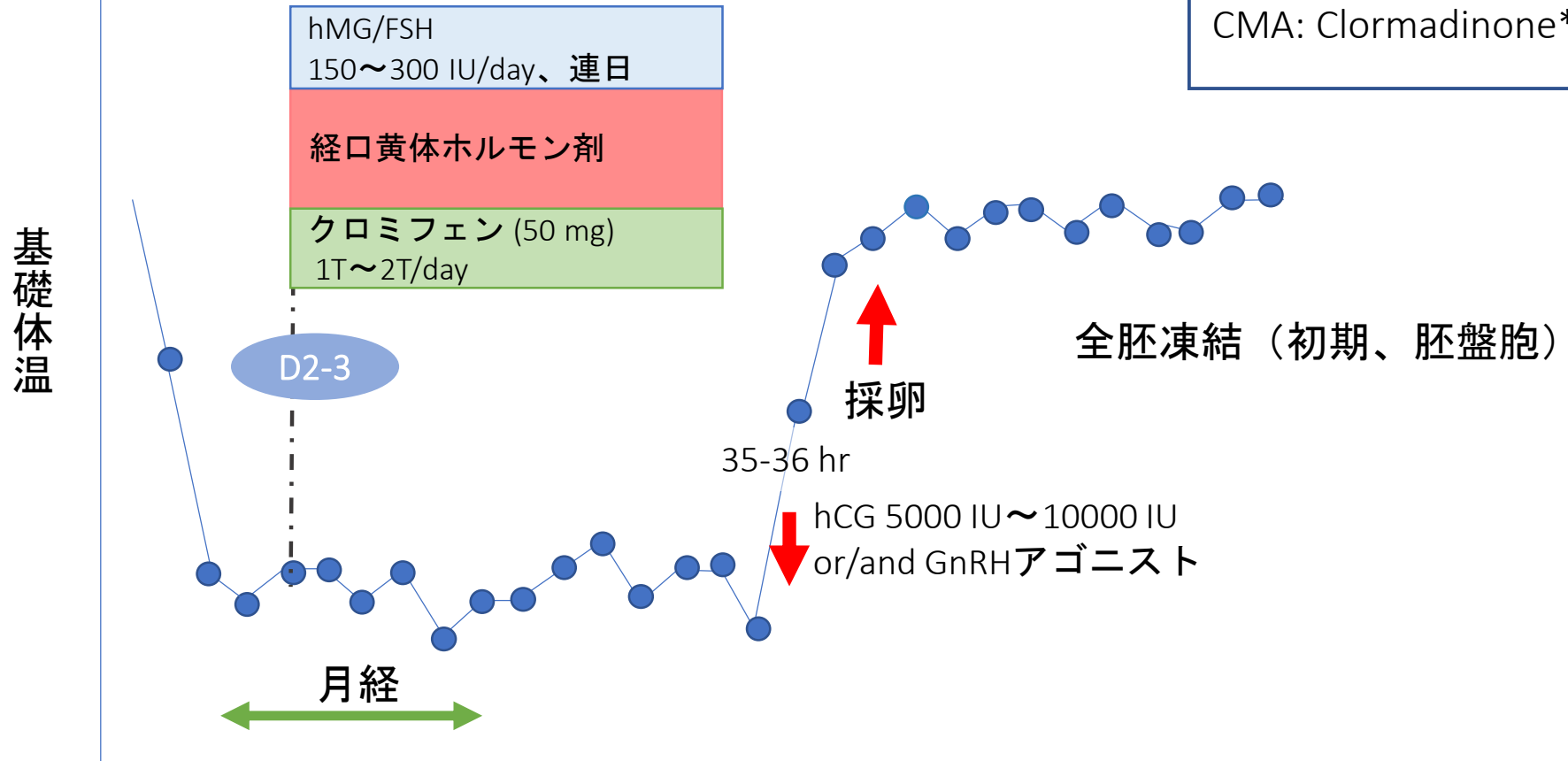
特徴 ○黄体ホルモン製剤 (D3～ or D7～？トリガーまで、MPA 4-10mg/day、DYG 20-30mg/day、CMA 2-12mg/day等) を用いて排卵抑制

○安価

○新鮮胚移植を行うことができない



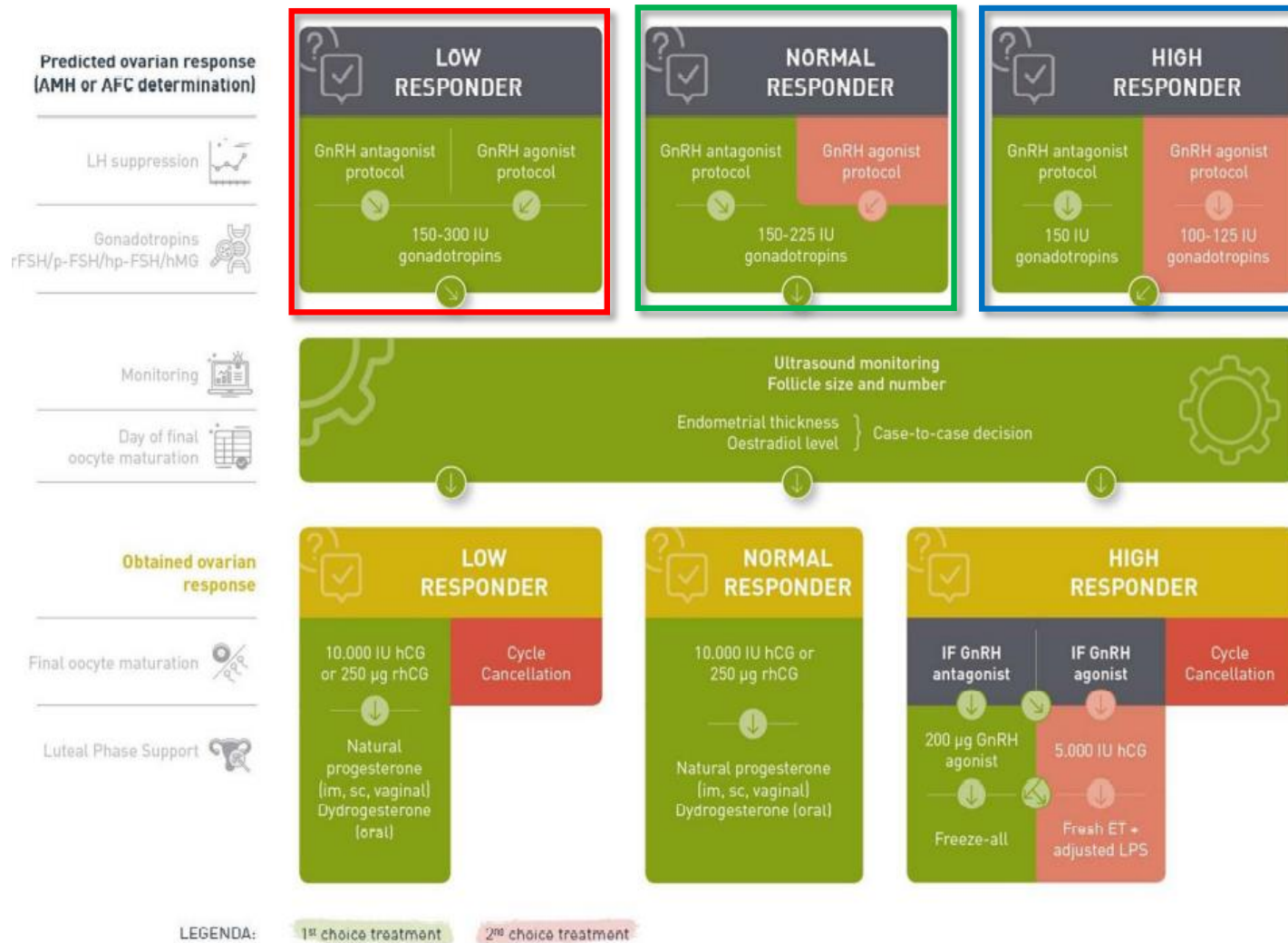
MPA: Medroxyprogesterone\*  
DYG: Dydrogesterone\*  
CMA: Clormadinone\*



\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと



# ESHRE guideline : ovarian stimulation for IVF/ICSI



## ■ ローレスポonder

GnRH antagonist/GnRH agonist\*  
→150-300IU GND\*

## ■ ノーマルレスポonder

GnRH antagonist/GnRH agonist\*  
→150-225IU GND

## ■ ハイレスポonder

GnRH antagonist→150IU GND  
GnRH agonist\* →100-150IU GND

※注 : Low, Normal, High responderの定義については引用された各々の論文における定義を前提としており、AMH、AFC等のマーカーに関する具体的数値については述べられていない。

\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと

# ARTにおける卵巣刺激法の種類と特徴

| 刺激法                 | 意図する採卵数(個) |     |     | 特徴                                                                  |                                                                     |
|---------------------|------------|-----|-----|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                     | 1          | 2～7 | 10～ | 利点                                                                  | 欠点                                                                  |
| 自然周期                | ◎          |     |     | 安価<br>通院が少ない、副作用が少ない                                                | 採卵中止、移植中止が多い<br>周期あたり妊娠率が低い                                         |
| CC*単独               | ◎          | ○   |     | 自然周期と同じ利点がある<br>自然周期より採卵数が多い<br>自然周期より管理が簡単                         | 内膜への負の作用<br>移植中止が多い<br>周期あたり妊娠率が低い                                  |
| FSH単独               | ○          | ○   | △   | CCより採卵数が多い                                                          | 高価<br>周期あたり妊娠率が低い<br>OHSSのリスク                                       |
| CC*+FSH             | ○          | ◎   | ○   | CCより採卵数が多い<br>CCより周期あたり妊娠率が高い                                       | 内膜への負の作用<br><b>採卵中止が多い</b><br>通院回数が多い<br>OHSSのリスク                   |
| FSH+GnRH<br>アゴニスト*  | △          | ○   | ◎   | 固定日採卵が容易<br>採卵数が多い<br><u>最も妊娠率が高い</u>                               | 点鼻が患者にとって煩雑<br><b>治療期間が長い、通院回数が多い</b><br>FSH使用量が多く、より高価<br>OHSSのリスク |
| FSH+GnRH<br>アンタゴニスト | ○          | ◎   | ◎   | 点鼻しなくてよい<br><b>治療期間が短く単純</b><br>FSH使用量がアゴニスト法より少ない<br>採卵数が多い、妊娠率が高い | アンタゴニストが高価<br>通院回数が多い<br>採卵数がアゴニストロング法より少ない<br>OHSSのリスク             |
| PPOS*               | ○          | ◎   | ◎   | 治療期間が短く、経口投与で簡便<br>採卵数が多い、妊娠率が高い<br><b>OHSSのリスクが低い</b>              | <b>新鮮胚移植ができない</b>                                                   |

◎:適している   ○:可能だが、時に困難を伴う   △:困難を伴う

\* 本邦でのART適応は有していないため、使用においては製品添付文書を参照のこと

## 卵巣刺激法（プロトコール）

- プロトコールの選択は患者個々の背景（例：臨床因子、治療歴、OHSSリスク、希望挙児数、治療環境、経済的因子、等）により選択すべき。  
（Ref：生殖医療ガイドライン原案 CQ8-13）

＝「時間的視点でARTを考える」ことも重要

⇒ 「GnRHアンタゴニスト法」は一定数の採卵が期待できると同時に、LHサージの抑制が容易である。  
治療期間が相対的に短く、新鮮胚移植の治療オプションを考慮できる。

# Time to pregnancyの観点から再考する

- 1.新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植
- 2.卵巣刺激法（プロトコール）
- 3.卵胞発育の予測因子（卵巣予備能の評価）**
- 4.トリガー
- 5.採卵

# 卵胞発育の予測因子（候補）：

年齢

AMH（ Anti-Müllerian hormone ）

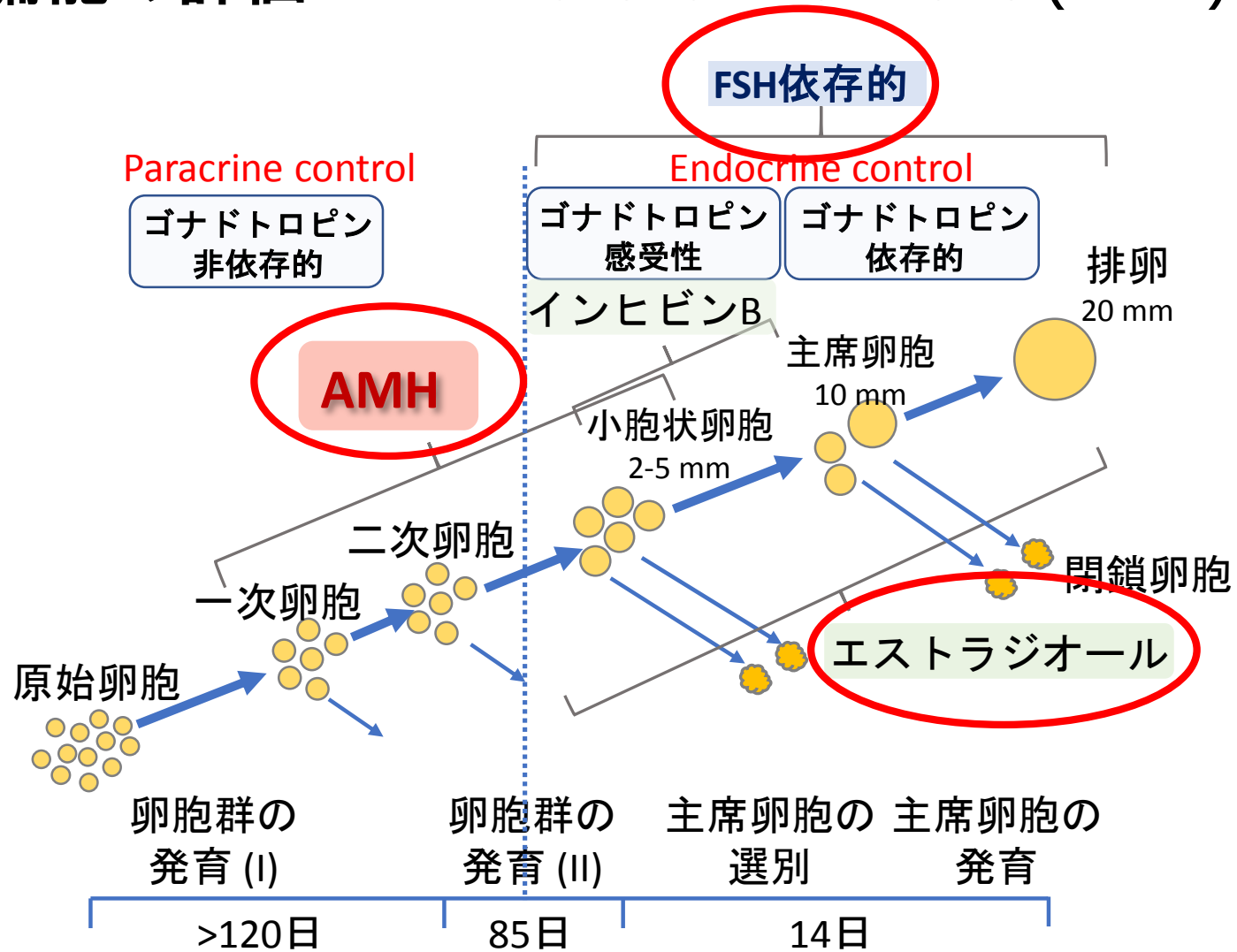
FSH基礎値

E2基礎値

AFC（胞状卵胞数）

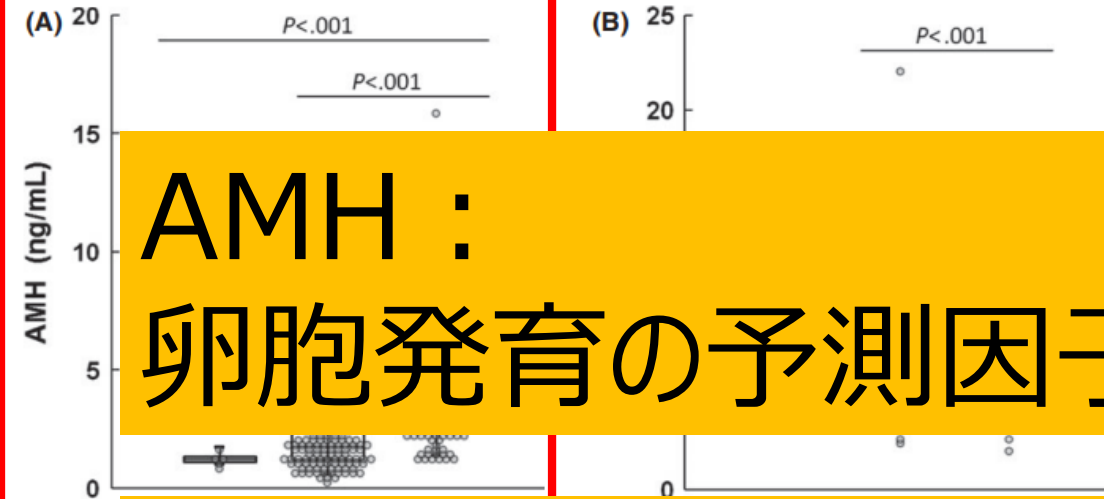
（インヒビンB）

# 卵巣予備能の評価 Anti-Müllerian hormone (AMH)



# 卵巣刺激後の採卵数との関連因子 (1)

- Poorレスポonder群 ≤3個 (n = 5)
- Normalレスポonder群 = 4-14個 (n = 123)



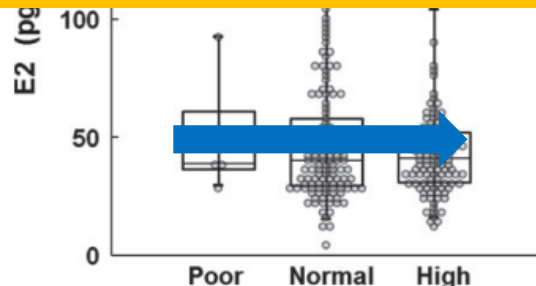
日本人データ (n=236) 2017年

AMH :

卵胞発育の予測因子として有用

FSH基礎値、E2基礎値 :

卵胞発育の予測因子として有用ではない

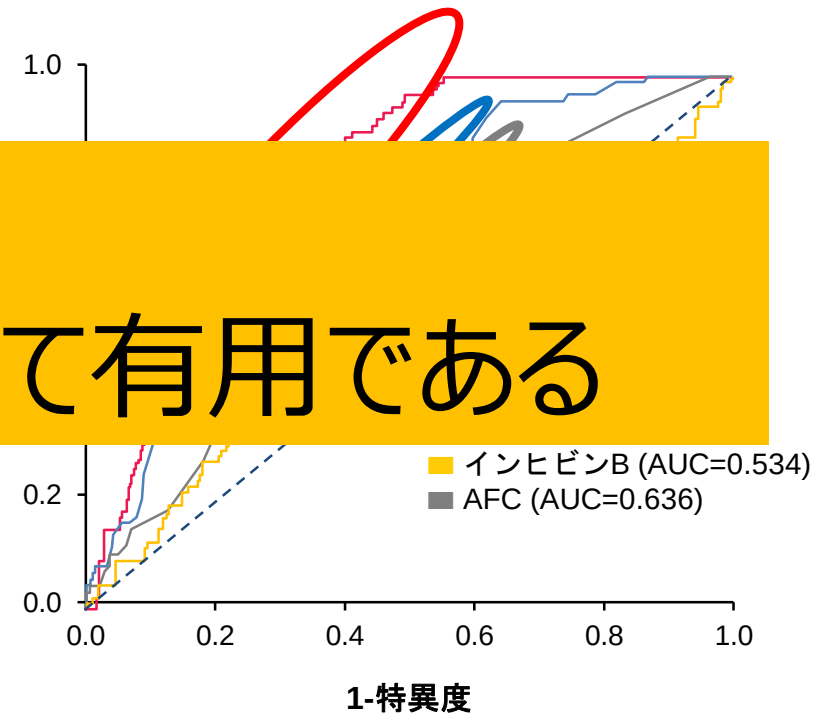
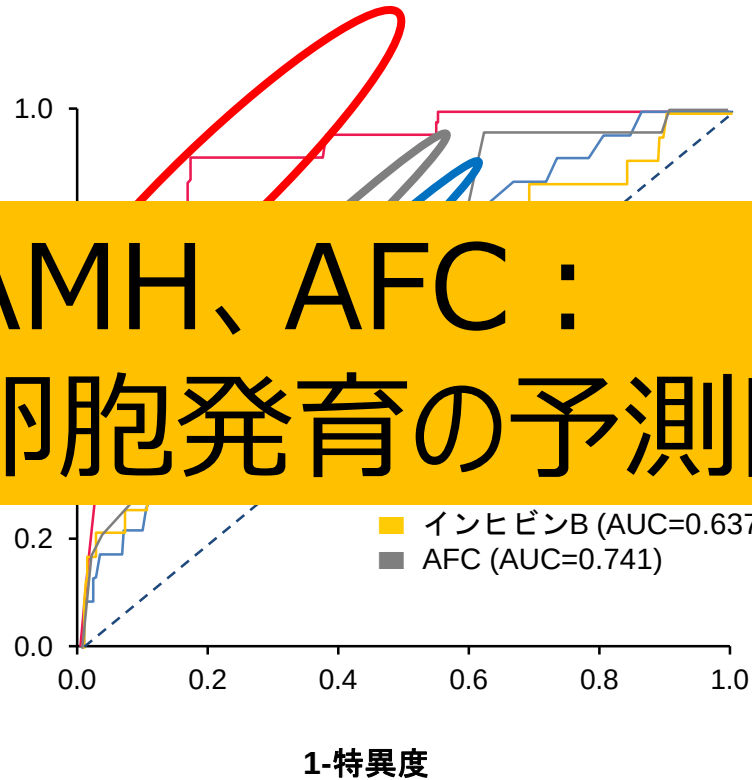


# 卵巣刺激後の採卵数との関連因子（2）

プアレスポonder（採卵数 $\leq 3$ ）

ハイレスポonder（採卵数 $\geq 15$ ）

AMH、AFC：  
卵胞発育の予測因子として有用である



対象：FSH値が1～12 IU/L及びAFCが10以上で、hpmgまたはrFSH（ホリトロピンベータ）によるGnRH antagonist法で卵巣刺激を受けた21～34歳のIVF患者749例  
方法：大規模多施設臨床試験・MERIT trial<sup>®</sup>に参加した患者データを用いて、AMHと卵巣刺激に対する反応との関係について評価、他の卵巣予備能に関するマーカーと比較した。  
評価項目：主要評価項目は刺激開始時でのAMHと卵巣反応及び治療成績との関連性とした。  
安全性：治療期間中の有害事象の発現例数、主な有害事象名、死亡例を含む重篤な有害事象について、本論文に記載無し。



# AFC及びAMHの評価の施設間差

AMH vs 年齢

AFC vs 年齢

AMH：血液検査であり、客観的な評価が可能である

AFC：評価者間のばらつきを考慮する必要がある

データは各施設（全7施設）ごとに異なる色で表示し、Passing-Bablok法にて解析した。箱ひげ図は各施設におけるAFC及びAMH、年齢の分布を表す。

対象：18～44歳の健康女性ボランティアならびにIVF患者451例

方法：AMHを測定する全自動分析法を評価するため、AFCとの関係についてプロスペクティブ観察研究を行った。月経周期2～4日目にAFC及びAMHを測定した。

安全性：治療期間中の有害事象の発現例数、主な有害事象名、死亡例を含む重篤な有害事象について、本論文に記載無し。

Anderson, RA. et al.: Fertil Steril. 103(4):1074-1080, (2015)

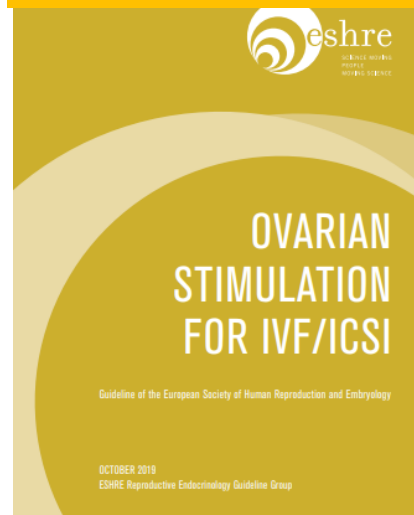
# ガイドラインの取り扱い



## CQ.6 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？

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）。

AMH、AFC：  
卵胞発育の予測因子として有用である



For predicting high and poor response to ovarian stimulation, use of either antral follicle count (AFC) or anti-Müllerian hormone (AMH) is recommended over other ovarian reserve tests.

Strong

⊕○○○

## Time to pregnancy 卵胞発育の予測因子

- AMH、AFCは卵胞発育の予測因子として有用である。
- AFCは評価者間のばらつきを考慮する必要があるが、AMHは血液検査であり、客観的な評価が可能である。

＝「時間的視点でARTを考える」ことも重要

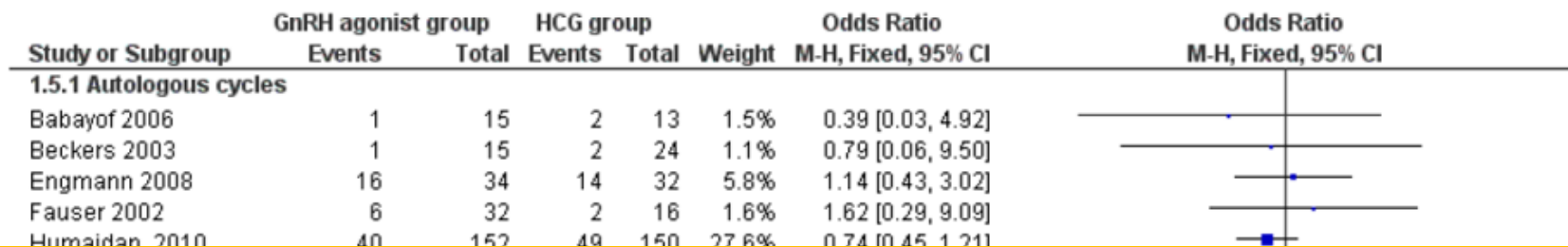
⇒客観性の高いAMHを卵胞発育予測の優先的因子として選択することで、治療アウトカムのばらつきが最小化できる可能性がある。

# Time to pregnancyの観点から再考する

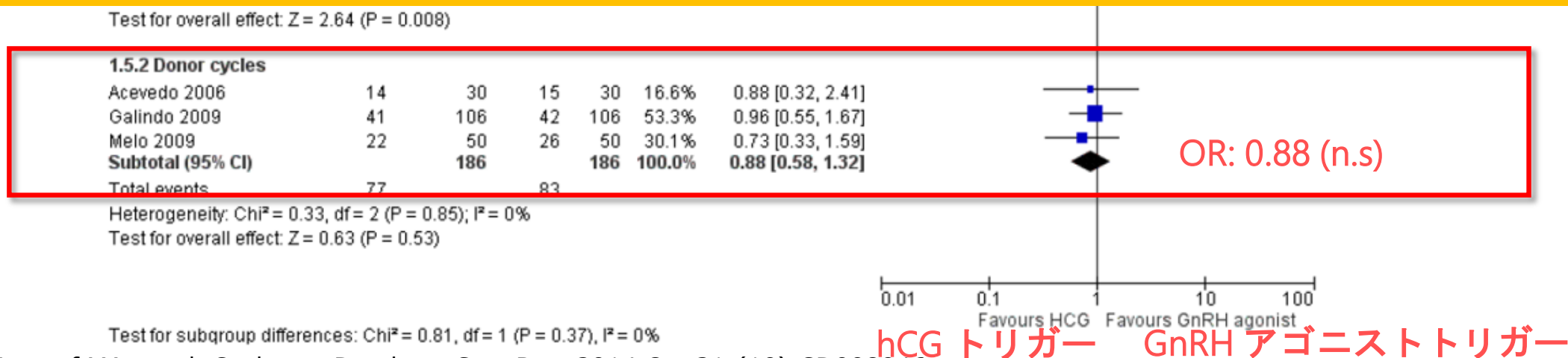
- 1.新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植
- 2.卵巣刺激法（プロトコール）
- 3.卵胞発育の予測因子（卵巣予備能の評価）
- 4.トリガー**
- 5.採卵

# 継続妊娠率：hCGトリガー vs GnRHアゴニストトリガー

Figure 6. GnRH agonist versus HCG for oocyte maturation triggering, outcome: 1.3 Ongoing pregnancy rate per women randomly assigned.



継続妊娠率：  
「hCGトリガー」 ≡ 「GnRHアゴニストトリガー」

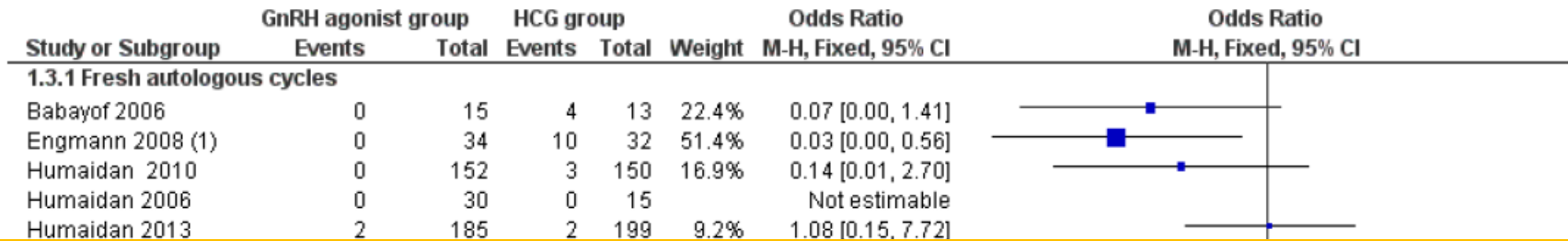


Youssef MA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;(10):CD008046.

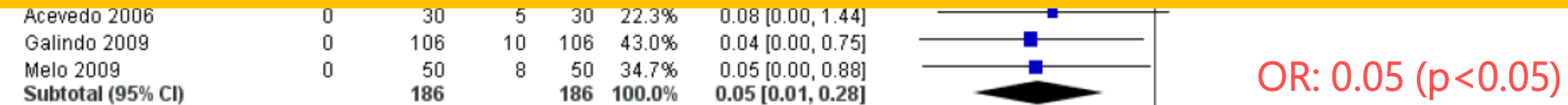
\* GnRHアゴニスト：本邦でのART適応は有していないため、使用においては 製品添付文書を参照のこと

# OHSSリスク：hCGトリガー vs GnRHアゴニストトリガー

Figure 5. GnRH agonist versus HCG for oocyte maturation triggering, outcome: 1.2 OHSS incidence per women randomly assigned.



OHSS発症率：  
「hCGトリガー」 > 「GnRHアゴニストトリガー」



Total events 0 23  
Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 0.08$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P = 0.96$ );  $I^2 = 0\%$   
Test for overall effect:  $Z = 3.46$  ( $P = 0.0005$ )

Test for subgroup differences:  $\text{Chi}^2 = 1.09$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.30$ ),  $I^2 = 8.6\%$

## Footnotes

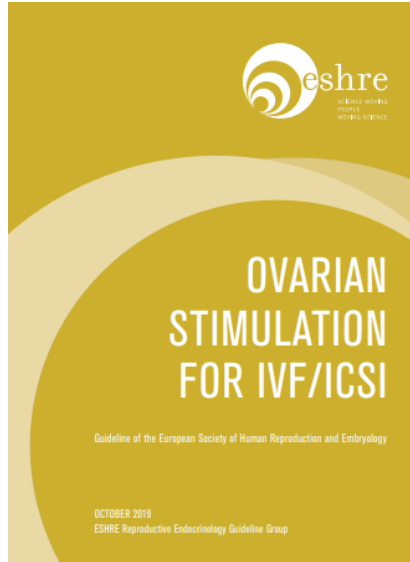
(1) A sensitivity analysis without Engman 2008 (as has high number of events) results in pooled OR (95% CI) 0.28 [0.08, 1.02]

GnRHアゴニストトリガー hCGトリガー

Youssef MA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 31;(10):CD008046.

\* GnRHアゴニスト：本邦でのART適応は有していないため、使用においては 製品添付文書を参照のこと

# トリガー：ESHREガイドラインの取り扱い（1/2）



## Recommendation

The use of recombinant hCG and urinary hCG is equally recommended for triggering final oocyte maturation during ovarian stimulation protocols.

Strong

⊕⊕○○

- ✓ コクランレビューのメタアナリシスでは、**rhCG と uhCG** は有用性、安全性に違いは無く、**卵巣刺激中の最終卵子成熟トリガーとして同等に勧められる（強い推奨）**

A reduced-dose of 5.000 IU urinary hCG for final oocyte maturation is probably recommended over a 10.000 IU dose in GnRH agonist protocols, as it may improve safety.

Conditional

⊕○○○

- ✓ GnRHアゴニスト\*プロトコールの場合、**uhCG 5,000単位**は10,000単位よりもおそらく**安全面で勧められる（条件付き推奨）**

## Recommendation

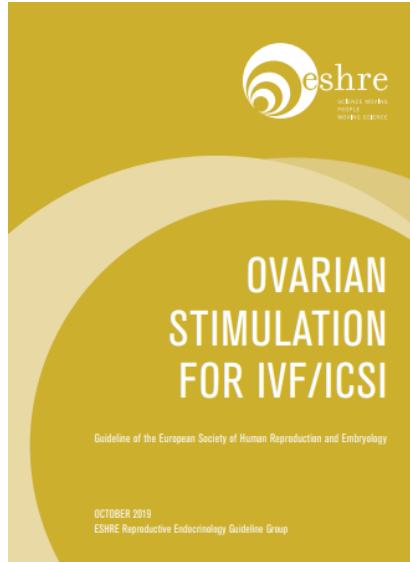
The use of GnRH agonist for final oocyte maturation with conventional luteal phase support and fresh transfer is not recommended in the general IVF/ICSI population.

Strong

⊕⊕○○

- ✓ 一般的な体外受精・顕微授精で、**最終卵子成熟トリガーとしてGnRHアゴニストを使用した場合は、従来の黄体期サポートと新鮮胚移植を行うことは推奨されない（強い推奨）**

# トリガー：ガイドラインの取り扱い（2/2）



## Recommendation

A GnRH agonist trigger is recommended for final oocyte maturation in women at risk of OHSS.

Strong ⊕○○○

- ✓ OHSSのリスクが高い患者に対してはGnRHアゴニストトリガー\*での最終成熟が勧められる（強い推奨）

## Recommendation

If a GnRH agonist trigger with freeze-all strategy is not used in patients at risk of OHSS, it is not clear whether the use of a 5000 IU hCG trigger or GnRH agonist trigger is preferred.

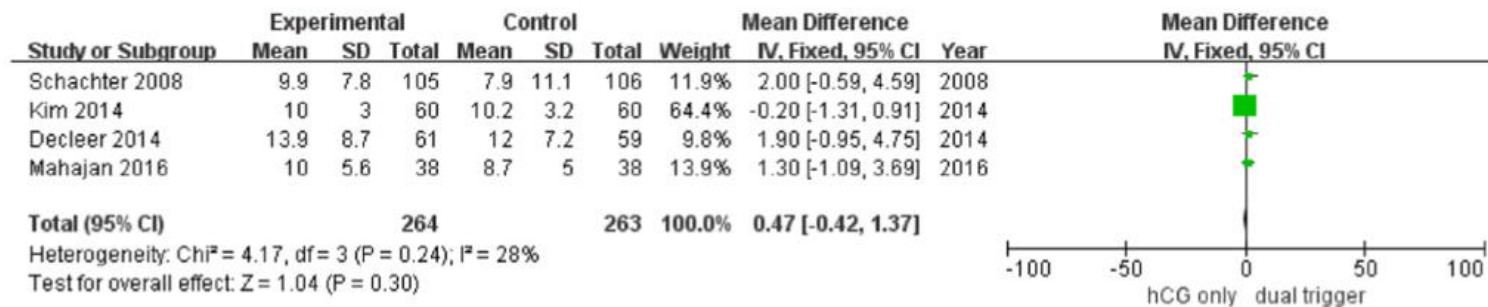
Conditional ⊕○○○

The GnRH agonist trigger should be followed by luteal phase support with LH-activity.

- ✓ OHSSのリスクが高い患者に全胚凍結する場合、HCG5,000単位によるトリガーとGnRHアゴニストトリガー\*のどちらが好ましいかは明らかではない。
- ✓ GnRHアゴニストトリガー後には、LH活性を含んだ黄体期管理を行う必要がある（条件付き推奨）



# 採卵数、MII数、受精率：hCGトリガー vs Dual トリガー



採卵数、成熟卵数、受精率：  
 「hCGトリガー」 ≡ 「Dualトリガー」

Fig. 4. Forest plot of the number of mature oocytes recovered associated with comparing dual trigger with hCG alone for in vitro fertilization.

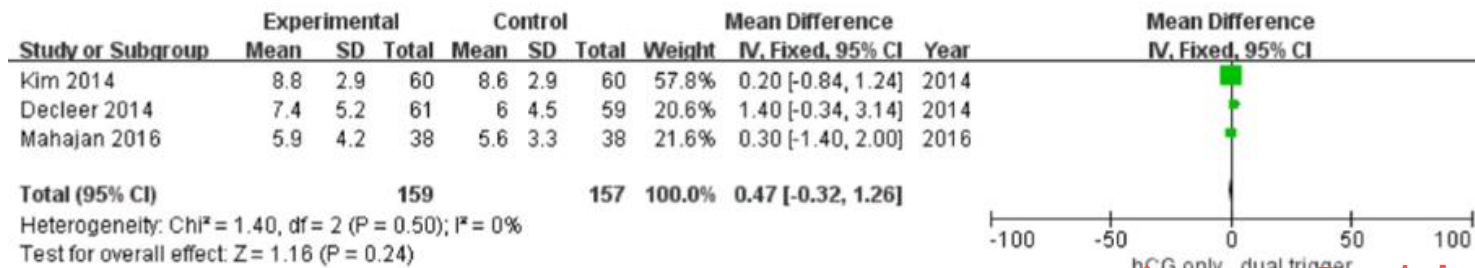


Fig. 5. Forest plot of fertilization rate associated with comparing dual trigger with hCG alone for in vitro fertilization.

## 着床率、妊娠率：hCGトリガー vs Dual トリガー

着床率：

「hCGトリガー」  $\div$  「Dualトリガー」

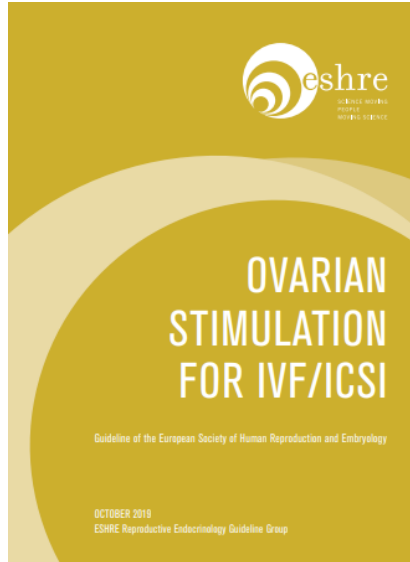
Fig. 7. Forest plot of implantation rate associated with comparing dual trigger with hCG alone for in vitro fertilization.

妊娠率：

「hCGトリガー」 < 「Dualトリガー」

Fig. 8. Forest plot of pregnancy rate associated with comparing dual trigger with hCG alone for in vitro fertilization.

# Dualトリガー：ガイドラインの取り扱い



## Recommendation

The addition of a GnRH agonist to hCG as a dual trigger for final oocyte maturation is probably not recommended for predicted normal responders.

Conditional ⊕⊕○○

- ✓ hCG にGnRHアゴニストを併用するデュアルトリガーは、推定ノーマルレスポonderに対してはあまり勧められない（条件付き推奨）

# hCG/GnRH/Dual トリガー：ガイドラインの取り扱い



## CQ.14 IVF/ICSI周期における卵子成熟とOHSS回避にGnRHアゴニストはhCG製剤と比較して有効か？

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アゴニストの両方を併用する方法は、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)

Dualトリガーは適応を慎重に検討すべきである

## Time to pregnancy トリガー

- hCGトリガーとGnRHアゴニストトリガーにて、継続妊娠率に差は認めない。
- OHSS発症率はGnRHアゴニストトリガーにて低減が可能。
- Dualトリガーは適応を慎重に検討すべきである。

= 「安全性リスク&時間的視点でARTを考える」ことも重要

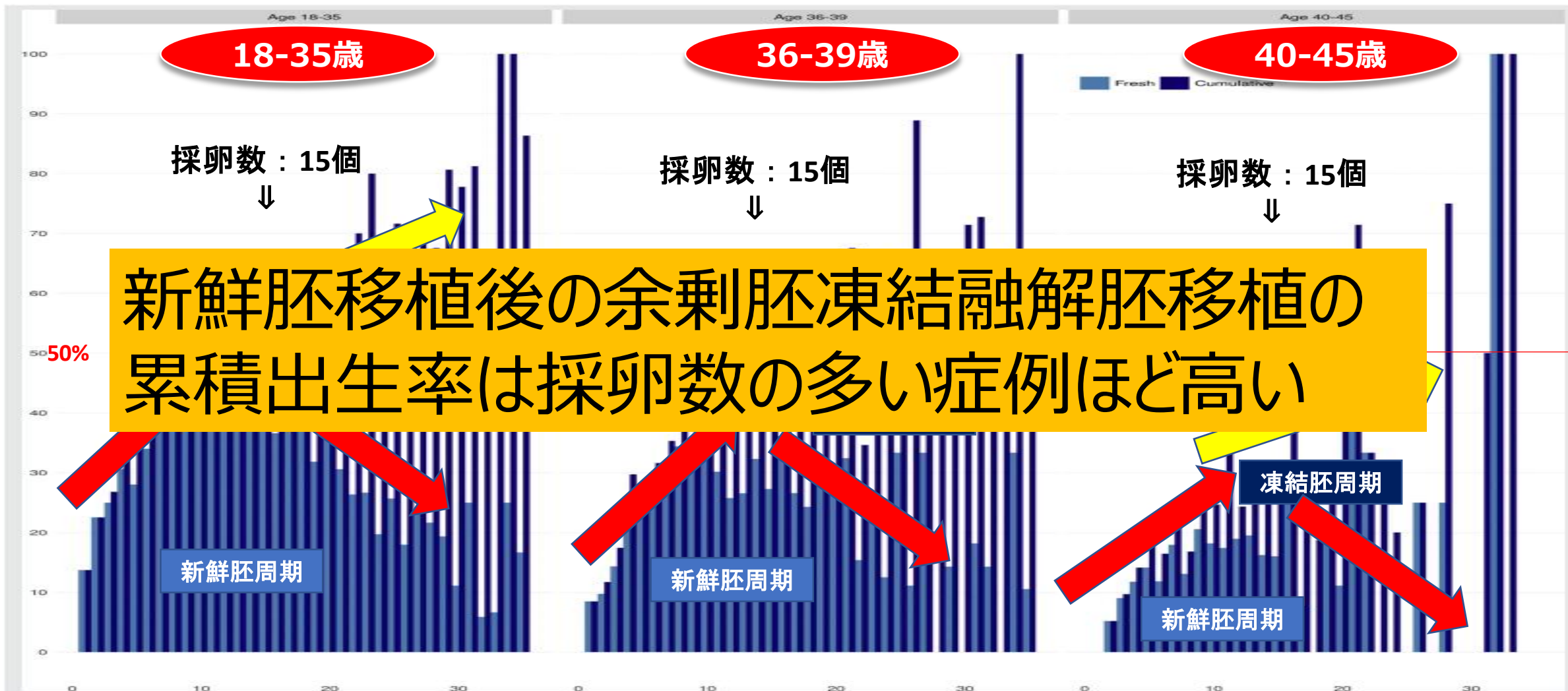
⇒OHSSリスクの最小化により、新鮮胚移植のオプションも考慮し、可能な限り早期に胚移植に進むことを考慮する。

# Time to pregnancyの観点から再考する

- 1.新鮮胚移植 vs 凍結融解胚移植
- 2.卵巣刺激法（プロトコール）
- 3.卵胞発育の予測因子（卵巣予備能の評価）
- 4.トリガー
- 5.採卵**

# SUPPLEMENTAL FIGURE 1

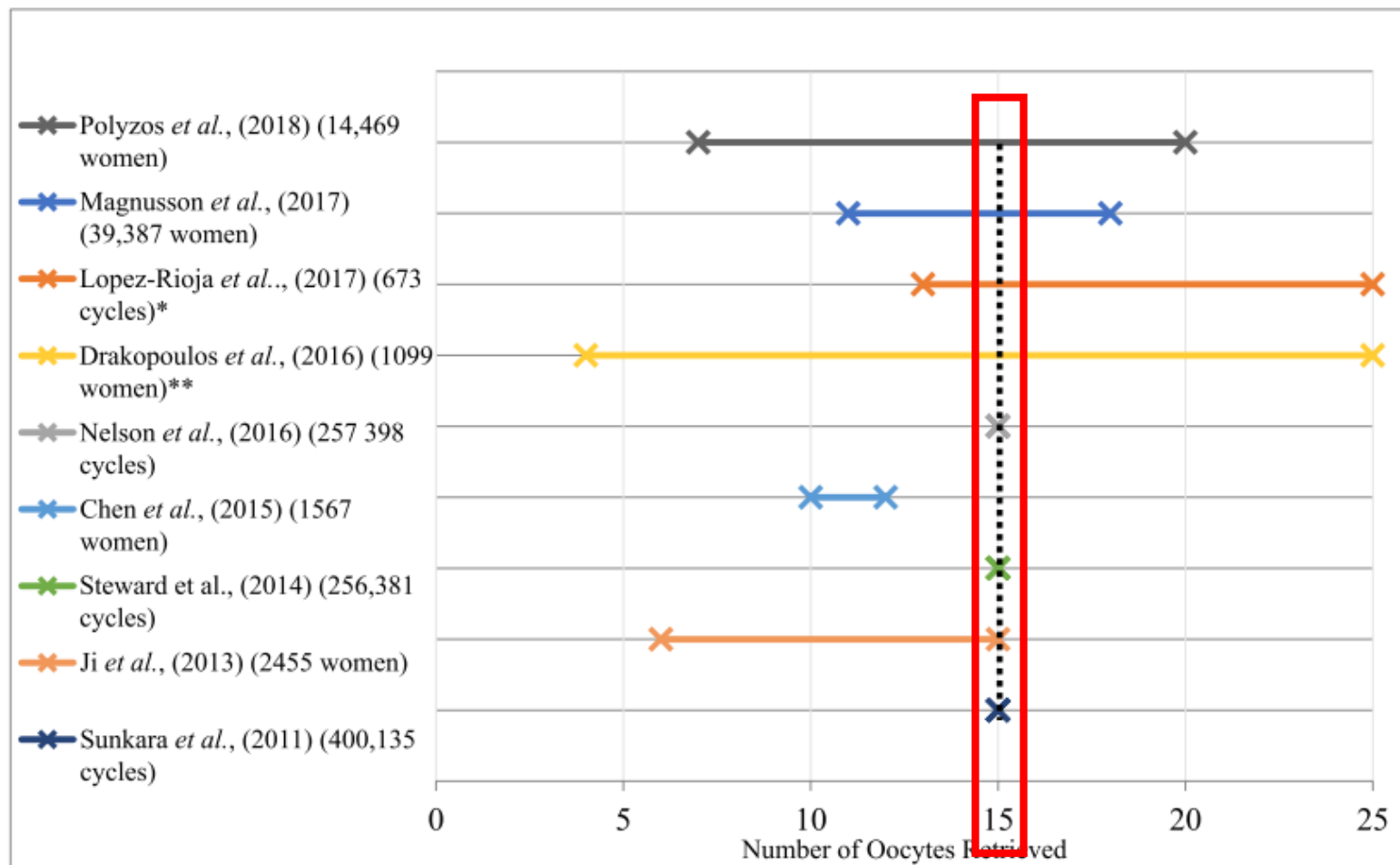
累積出生率%



対象と方法：

2009年から2014年にIVF,ICSIによる体外受精を受けた女性（n=14,469）。

初回採卵周期で得た胚は採卵周期にて新鮮胚移植を行い、余剰胚をガラス化法により凍結保存後、次周期以降に融解胚移植を行った。患者の初回採卵周期あたりの凍結融解胚移植での累積出生率について、採卵数別に層別化を行い、新鮮胚周期・凍結胚周期それぞれで検討を行った。

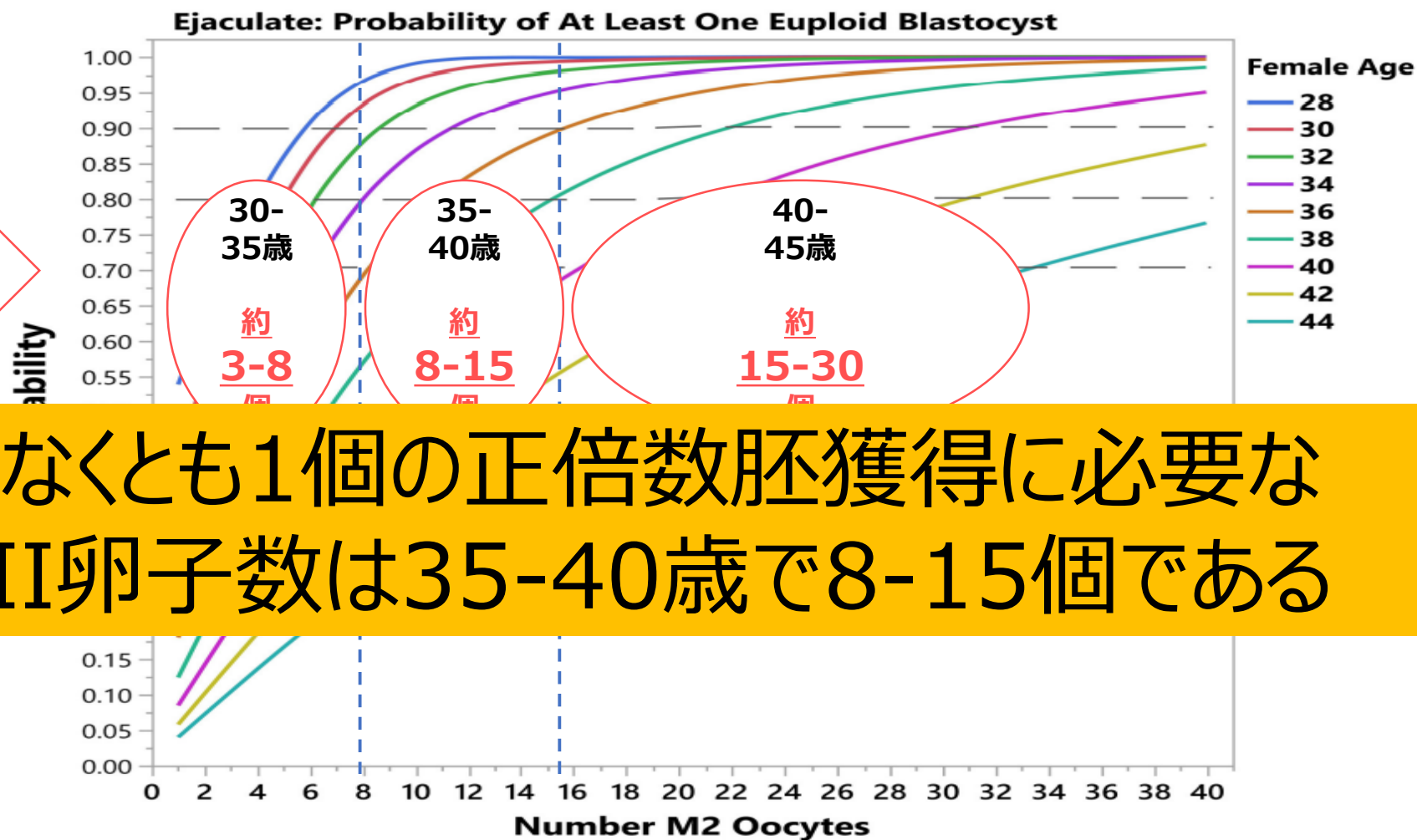


システマティックレビュー2021.

1回の新鮮胚移植当たりの出生児を得る上で最も妥当な採卵数は15個であった。



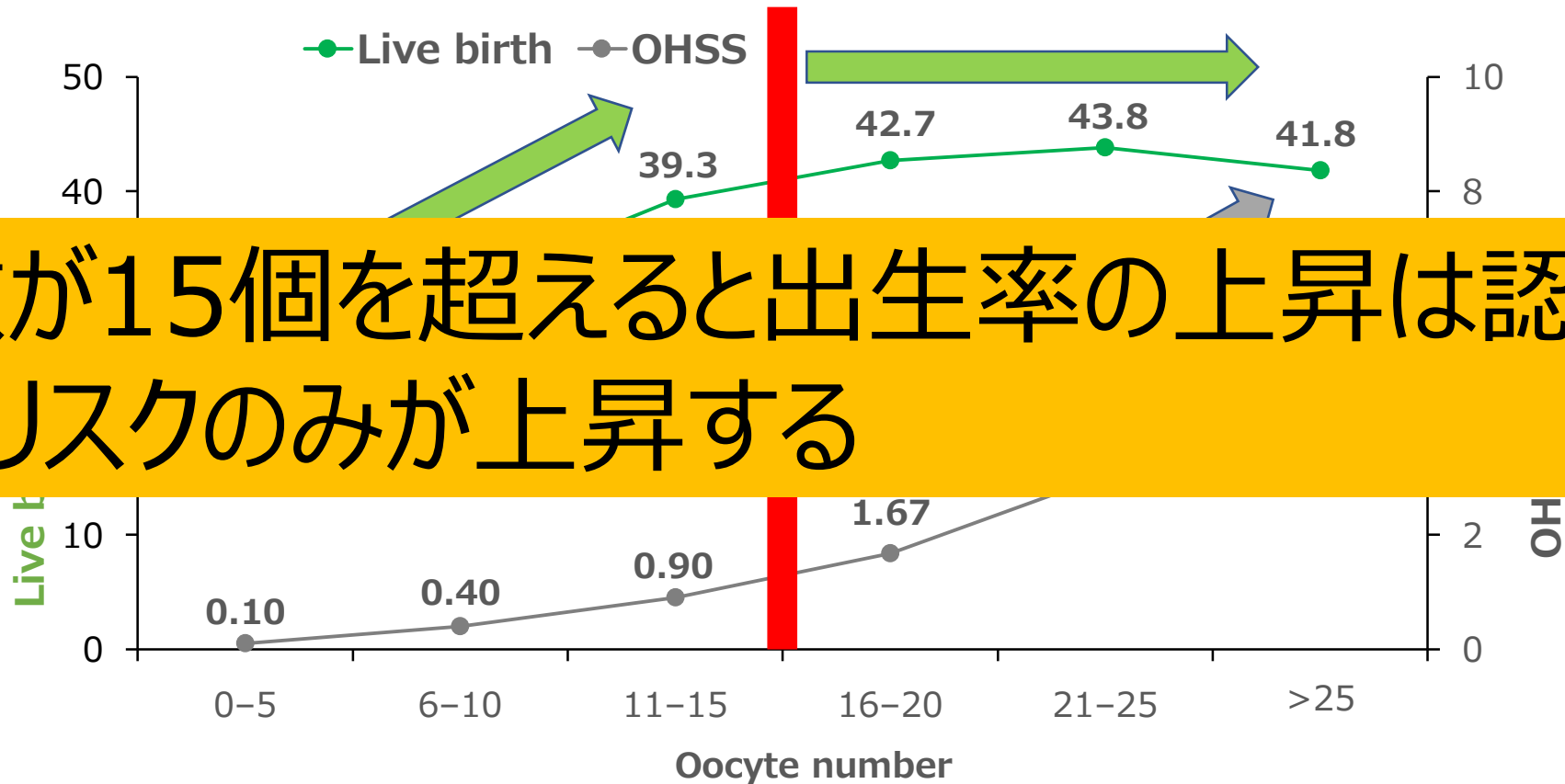
正倍数胚獲得  
の確率 $\geq 70\%$



POSEIDON: ART calculator推計モデル, 2019

少なくとも1個の正倍数胚を得るために必要なMII卵子数

## 採卵数と出生率／OHSS発症率の関係



採卵数が15個を超えると出生率の上昇は認めず、OHSSリスクのみが上昇する

新鮮胚移植周期においては、採卵数15個を境に出生率の上昇は認めないが、OHSS発症率は顕著に増加を認める。

# Appraisal of clinical complications after 23,827 oocyte retrievals in a large assisted reproductive technology program

Paolo Emanuele Levi-Setti, M.D.,<sup>a,b</sup> Federico Cirillo, M.D.,<sup>a</sup> Valeria Scolaro, M.D.,<sup>a</sup> Emanuela Morengi, Ph.D.,<sup>c</sup> Francesca Heilbron, M.D.,<sup>d</sup> Donatella Girardello, M.D.,<sup>e</sup> Elena Zannoni, M.D.,<sup>a</sup> and Pasquale Patrizio, M.D., M.B.E.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Gynecology and Reproductive Medicine, Department of Gynecology, Humanitas Fertility Center, Humanitas University, Milan, Italy; <sup>b</sup> Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale University, School of Medicine, New Haven, Connecticut; <sup>c</sup> Biostatistics Unit, Humanitas University, Milan, Italy; <sup>d</sup> Humanitas University, Milan, Italy; and <sup>e</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care, Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Milan, Italy

## イタリア報告

単一施設研究1996-2016累積データ : N=23,827cycle

**採卵に伴う合併症の要因**（入院 or 外来治療が必要な合併症：腹膜血腫: 0.23%, 骨盤痛: 0.06%, 感染: 0.04%等、OHSSを除外）について検討

# 採卵に伴う合併症の要因（※OHSSを除外）

Baseline characteristics of patients with and without complications.

単変量解析

| Characteristics of patients            | Oocyte retrievals without complications | Oocyte retrievals with complications | Odds ratio (95% CI) | P      |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------|
| Number                                 | 23,731                                  | 96                                   |                     |        |
| Age (y)                                | 36.4 ± 4.1                              | 35.1 ± 3.2                           | 0.93 (0.89–0.96)    | < .001 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )               | 22.2 ± 3.2                              | 21.6 ± 2.6                           | 0.93 (0.87–0.99)    | .033   |
| Duration of infertility (mo)           | 52.6 ± 31.9                             | 51.8 ± 35.2                          | 1.00 (0.99–1.01)    | .844   |
| Oocytes retrieved (no.)                | 9.6 ± 6.0                               | 11.4 ± 6.5                           | 1.04 (1.02–1.07)    | .002   |
| Duration of retrieval (minutes)        | 13.9 ± 5.4                              | 15.5 ± 6.4                           | 1.05 (1.02–1.08)    | .004   |
| Time for single oocyte retrieval (min) | 2.11 ± 1.97                             | 2.29 ± 3.28                          | 1.04 (0.92–1.17)    | .520   |

採卵数  
採卵時間

医師の熟練度に関わらず、採卵数の増加は合併症リスクを上昇させる

る医  
間の

| Multivariate                        | Odd ratio (95% CI) | P value |
|-------------------------------------|--------------------|---------|
| Age (y)                             | 0.94 (0.90–0.98)   | < .002  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 0.93 (0.87–0.99)   | .032    |
| Oocytes retrieved (no.)             | 1.05 (1.02–1.08)   | .002    |
| Duration of retrieval (min)         | —                  |         |
| Mean time to oocyte retrieved (min) | 1.13 (1.03–1.24)   | .011    |
| Expert surgeon                      | 0.63 (0.40–0.99)   | .0472   |

Note: BMI = body mass index; CI = confidence interval.

Levi-Setti. Complication rate after 23,827 oocyte retrievals. Fertil Steril 2018.

延長に伴い有意に合併症の頻度は増加する。

- 採卵数（1個↑）  
aOR: 1.05, 95%CI: 1.02-1.08
- 採卵時間（1min ↑）  
aOR: 1.13, 95%CI: 1.03-1.24

aOR, 95%CI: 多変量ロジスティック回帰分析  
調整因子（年齢、BMI、採卵数、採卵時間、医師の熟練度）

# 調節卵巣刺激時におけるゴナドトロピン投与量と出生率の関係

Low AMH 患者( $AMH \leq 2.1 \text{ ng/ml}$ )

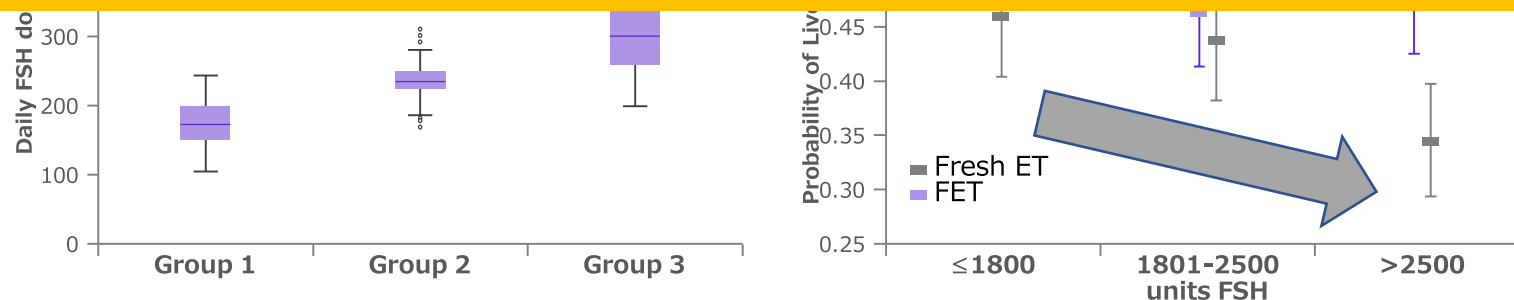
Human Reproduction, Vol.32, No.7 pp. 1402-1409, 2017  
Advanced Access publication on May 3, 2017 doi:10.1093/humrep/dex094

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

High FSH dosing is associated with reduced live birth rate in

AMH低値の患者では、高用量のゴナドトロピンを要した場合は、新鮮胚移植の成績が低下する



Group 1: total FSH dose  $\leq 1800$  units, Group 2: 1801–2500 units, Group 3:  $>2500$  units)

- ✓ 低AMH患者の調節卵巣刺激期間中の高用量ゴナドトロピン製剤の投与は新鮮胚ETにおける出生率を低下させる。

# トリガー時の血中E2値と周産期予後（LBW,PTB）の関係



hCGトリガー日の血中E2値 (pg/mL)

US報告

単胎出産を得た女性 N=4071

✓ hCGトリガー日における血中E2値の高値は低出生体重児の頻度を増加させる。

# トリガー時の血中P4値の上昇と妊娠率の関係

**TABLE 4** | Comparison between women who underwent fresh embryo transfer, both in day 3 (D3) and day 5 (D5) groups, and those who underwent frozen-thawed cycles (independently of D3 or D5 embryos): influence of P levels on clinical pregnancy rate (CPR) and live birth rate (LBR) (OR are corrected by woman age, number of retrieved oocytes, and number of transferred embryos).

|       |       | CPR        |                  | LBR    |            |
|-------|-------|------------|------------------|--------|------------|
| 1-1.5 | 2,145 | 601 (28.0) | 0.92 (0.82-1.03) | 0.144  | 450 (21.0) |
| ≥1.5  | 948   | 226 (23.8) | 0.70 (0.59-0.83) | <0.001 | 175 (18.5) |

トリガー時P4値上昇 ↑ ⇒ 妊娠率 ↓、出生率 ↓

## ブラジル報告

ET cycle N=8034 (Cleaved stage: n=7597, Blastocyst stage: n=437)

新鮮胚移植においてはP4値1.0ng/ml未満群に比べて、 $\geq 1.5$ ng/ml群は有意に臨床妊娠率、出生率が低かった。

## Time to pregnancy 採卵

- 新鮮胚移植後の余剰胚凍結融解胚移植の累積出生率は採卵数の多い症例ほど高い。
- 少なくとも1個の正倍数胚獲得に必要なMII卵子数は35-40歳で8-15個である。
- 15個以上の採卵により、OHSS発症リスクは上昇する。
- 医師の熟練度に関わらず、採卵数の増加は合併症リスクを上昇させる。
- 採卵決定時の血中E2値、P4値の上昇は妊娠率低下、および周産期予後を悪化させる。

＝「時間的視点で目標採卵数を考える」ことも重要

⇒至適採卵数を考慮した卵巣刺激法により、患者の身体的負担を最小化し、可能な限り早期に胚移植に進むことを考慮する。



医薬品リスク管理計画対象製品

遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン (FSH) 製剤

薬価基準未収載

**レコベル<sup>®</sup>** 皮下注  
12 $\mu$ g/36 $\mu$ g/72 $\mu$ gペン

**Rekovelle<sup>®</sup>**

ホリトロピン デルタ  
(遺伝子組換え)

生物由来製品・処方箋医薬品<sup>注)</sup>

<sup>注)</sup> 注意－医師等の処方箋により使用すること

新発売

世界初のヒト由来細胞株をもとに作成した新規リコンビナントFSH製剤  
Time to pregnancyを考慮し、至適目標採卵数（8-14個）を得るための個別  
化投与量アルゴリズムを開発

# レコベル®皮下注 12 $\mu$ g/36 $\mu$ g /72 $\mu$ gペン

## ■ 効能又は効果

生殖補助医療における調節卵巣刺激

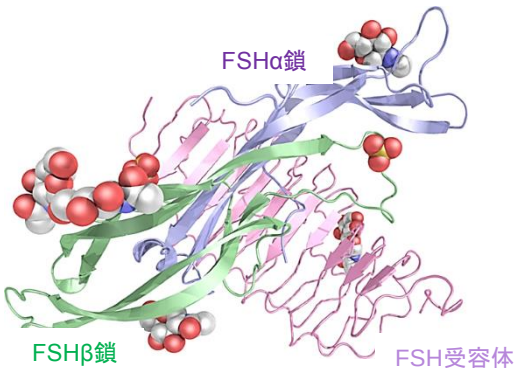


\* 本写真は見本用のペンを使用しています

### 効能又は効果に関連する注意

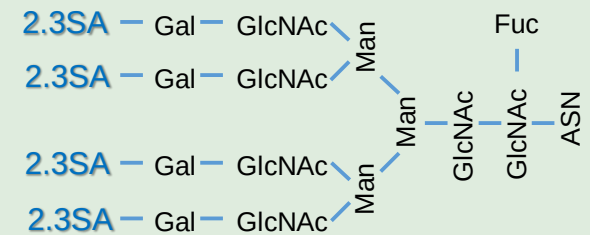
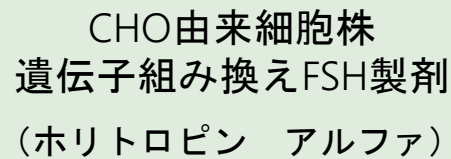
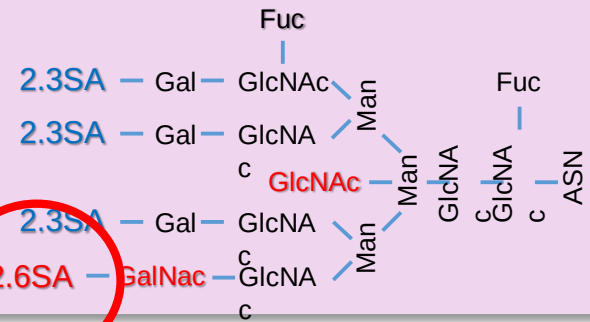
本剤の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本剤を投与しないこと。また、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること

# 遺伝子組み換えFSH製剤の糖鎖構造



ヒト由来細胞  
(PER. C6®)

チャイニーズ  
ハムスター卵巣由来細胞  
(CHO)



SA - シアル酸

GlcNAc - N-アセチルグルコサミン、GalNAc - N-アセチルガラクトサミン（シアル酸転移酵素）

Fuc - フコース、Man - マンノース (糖)

ASN-アスパラギン酸（中性極性側鎖アミノ酸）

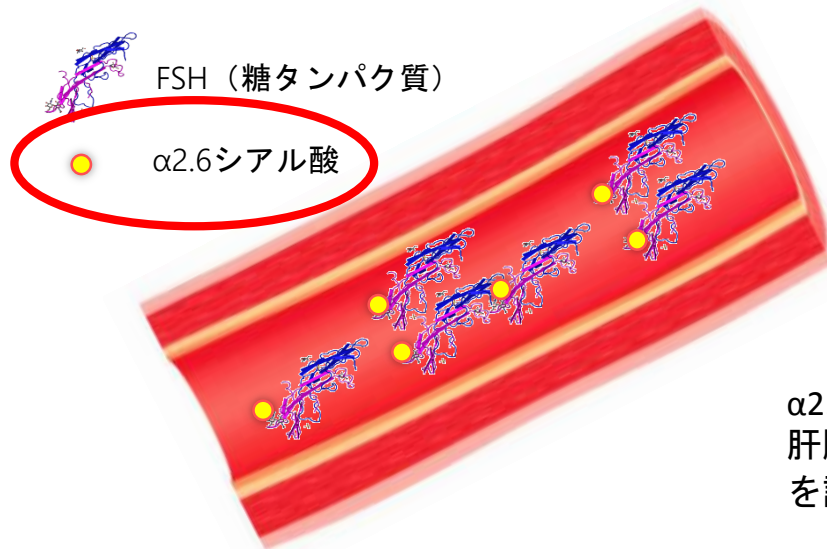
Koechling, W. et al.:Endocr Connect.6:297-305, (2017)

【利益相反】本研究はフェリング・ファーマ株式会社の支援により行われた。

# $\alpha$ 2.6結合シアル酸をもつ糖タンパク質の肝臓への取り込み

$\alpha$ 2.6結合シアル酸を  
糖鎖末端にもつFSH製剤

注: 循環血液中のFSH糖タンパク質のイメージ図



肝臓

アシアロ  
糖タンパク質受容体  
(ASGPR)

$\alpha$ 2.6結合シアル酸の循環濃度により、  
肝臓のASGPRは糖タンパク質の取り込み  
を調節（促進／抑制）している<sup>1,2)</sup>

アシアロ糖タンパク質：  
循環血流中にて糖鎖末端のシアル酸が外れて  
ガラクトースがむき出しの形状となった糖タンパク質

- $\alpha$ 2.6結合シアル酸を糖鎖末端に付加する糖タンパク質は、アシアロ糖タンパク質受容体（ASGPR）の生物学的機能に直接的に影響を及ぼすことで、全身循環中の糖タンパク質濃度の恒常性を維持している<sup>1-3)</sup>。

1. Park, El. et al.: J Biol Chem. 278(7):4597-4602, (2003)
2. Steirer, LM. et al.: J Biol Chem. 284(6):3777-3783, (2009)
3. Olsson H et al. J Clin Pharmacol. ;54(11):1299-307 (2014)

# レコベル群及びホリトロピン アルファ群の血清FSH濃度

## 【海外第Ⅰ相試験】

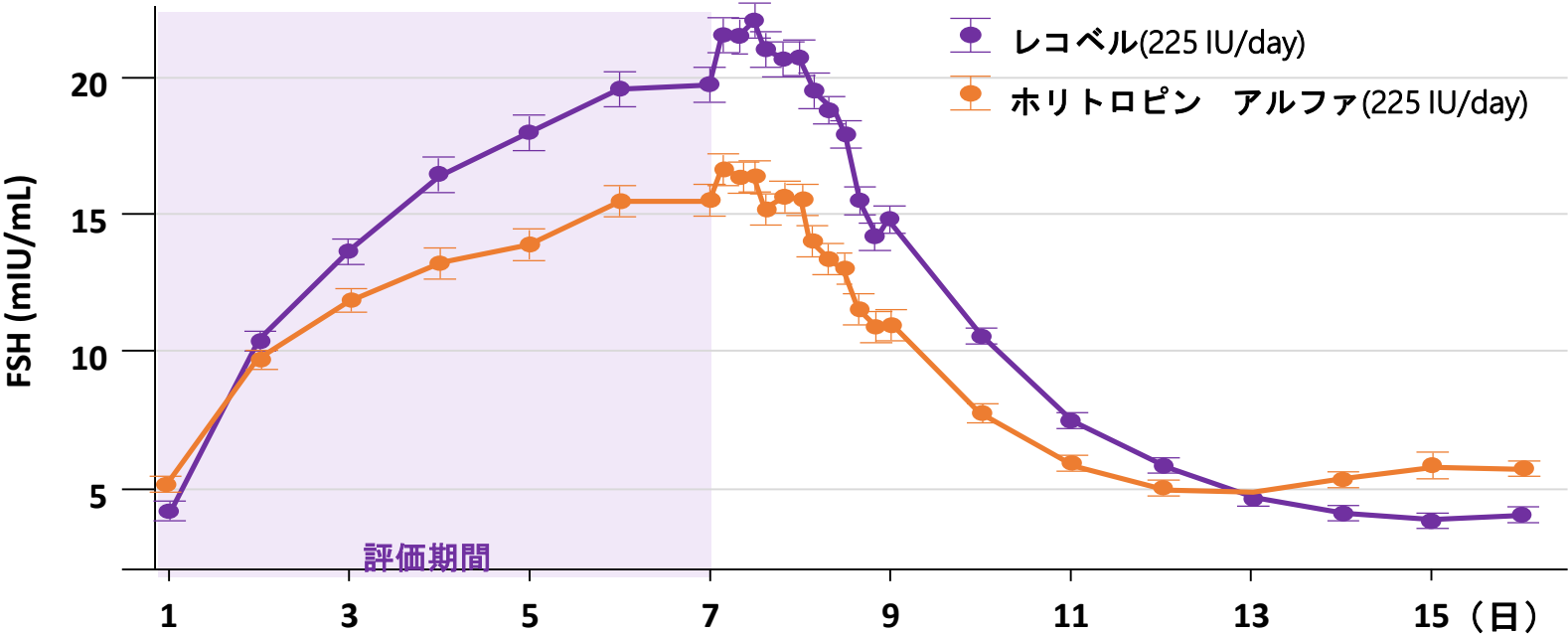


表: 反復皮下投与7日目の薬理学的パラメーター

|                    | レコベル<br>(n=24) | ホリトロピン<br>アルファ (n=24) | 幾何平均比<br>(90%信頼区間)  | Pvalue    |
|--------------------|----------------|-----------------------|---------------------|-----------|
| FSH AUC (mIU*h/mL) | 1225±397       | 804±469               | 1.74<br>(1.37-2.21) | < 0.001 * |
| FSH Cmax (mIU/mL)  | 19.2±4.4       | 12.4±4.5              | 1.60<br>(1.38-1.86) | < 0.001 * |
| FSHクリアランス (L/h)    | 0.58±0.13      | 0.99±0.41             | 0.61<br>(0.53-0.71) | < 0.001 * |

### 安全性

副作用の発現割合はレコベル群50%(12/24例)、ホリトロピン アルファ群24%(6/25例)であり、主な副作用は緊張性頭痛(それぞれ33%(8/24例)、12%(3/25例))、骨盤不快感(レコベル群13%(3/24例))等であった。

中止に至った有害事象はホリトロピン アルファ群で尿路感染が4%(1/25例(尿路感染))に発現した。死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

### 6. 用法及び用量

通常、ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え)として、投与開始前の血清抗ミューラー管ホルモン(AMH)値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6 $\mu$ gを下回る場合は6 $\mu$ gを、12 $\mu$ gを上回る場合は12 $\mu$ gを、1日あたりの投与量とする。

| 血清AMH値<br>(pmol/L) | <15     | 15<br>~<br>16  | 17   | 18   | 19<br>~<br>20 | 21<br>~<br>22 | 23<br>~<br>24 | 25<br>~<br>27 | 28<br>~<br>32 | 33<br>~<br>39 | ≥40  |
|--------------------|---------|----------------|------|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------|
| 1日あたりの<br>投与量      | 12      | 0.19           | 0.18 | 0.17 | 0.16          | 0.15          | 0.14          | 0.13          | 0.12          | 0.11          | 0.10 |
|                    | $\mu$ g | $\mu$ g/kg(体重) |      |      |               |               |               |               |               |               |      |

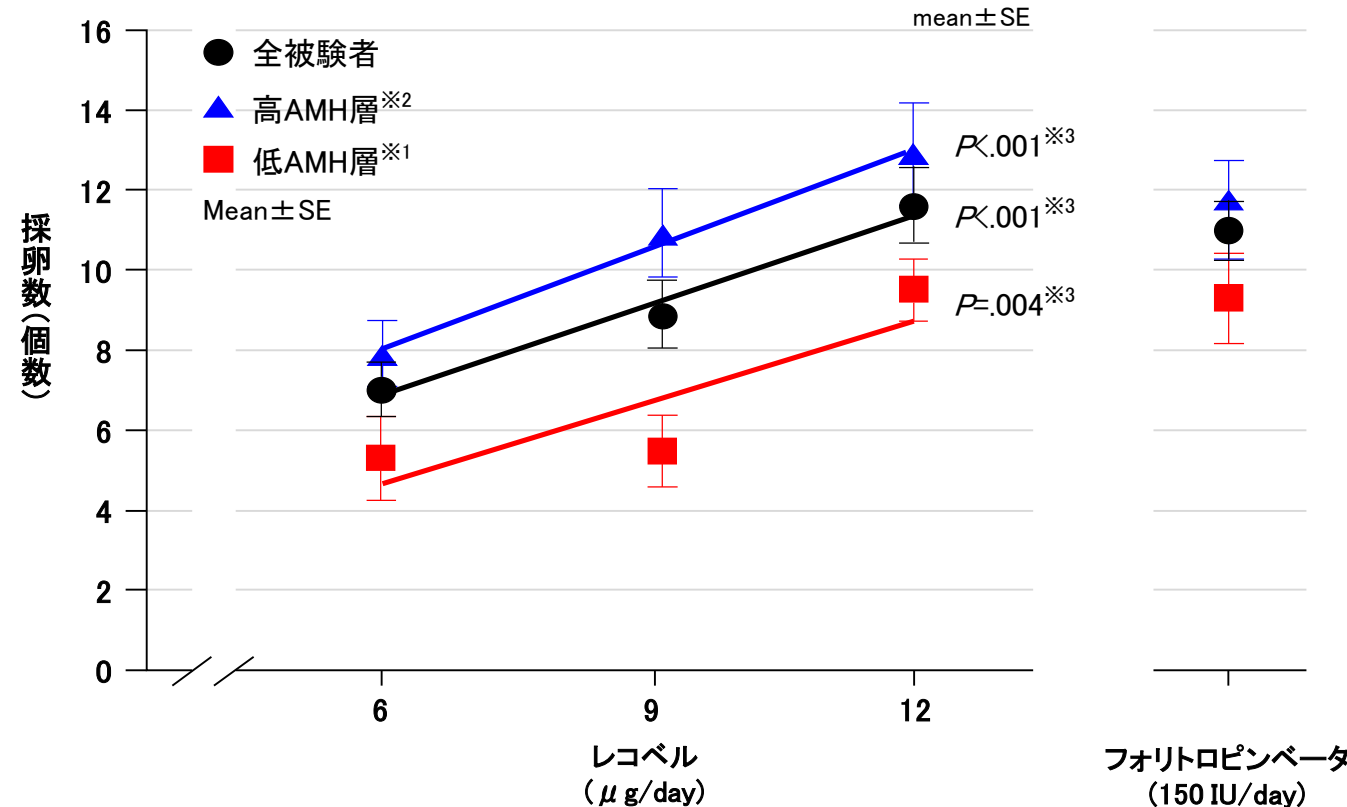
\*  $P < .05$ : ANOVA検定

Olsson, H. et al.: J Clin Pharmacol. 54(11):1299-1307, (2014)  
【利益相反】著者のうち3名はフェリング・ファーマ株式会社の社員である。  
[承認時評価資料] 社内資料: 海外第Ⅰ相試験 (CTD 2.7.6.4)

対 象: 21~39歳の健康女性49例(レコベル群24例, ホリトロピン アルファ群25例)

方 法: レコベル225 IU又はホリトロピンアルファ225IUを腹部へ7日間反復皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価するため、無作為化、二重盲検、実薬対照、反復投与試験を実施した。

# AMH層別採卵数【国内第Ⅱ相試験】



※1: AMHが5.0~14.9 pmol/L (0.7~2.1ng/mL)  
※2: AMHが15.0~44.9 pmol/L (2.1~6.3ng/mL)  
※3: 採卵数を独立(転帰)変数、施設及びAMH層を因子とし、用量を共変量としたANCOVA

## 6. 用法及び用量

通常、ホリトロピン デルタ(遺伝子組換え)として、投与開始前の血清抗ミュラー管ホルモン(AMH)値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6 μgを下回る場合は6 μgを、12 μgを上回る場合は12 μgを、1日あたりの投与量とする。

| 血清AMH値 (pmol/L) | <15 | 15 ~ 16 | 17   | 18   | 19 ~ 20 | 21 ~ 22 | 23 ~ 24 | 25 ~ 27 | 28 ~ 32 | 33 ~ 39 | ≥40  |
|-----------------|-----|---------|------|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|
| 1日あたりの投与量 (μg)  | 12  | 0.19    | 0.18 | 0.17 | 0.16    | 0.15    | 0.14    | 0.13    | 0.12    | 0.11    | 0.10 |
| μg/kg(体重)       |     |         |      |      |         |         |         |         |         |         |      |

図: 総患者及びAMH層別の採卵数  
【主要評価項目、FAS、サブグループ解析】

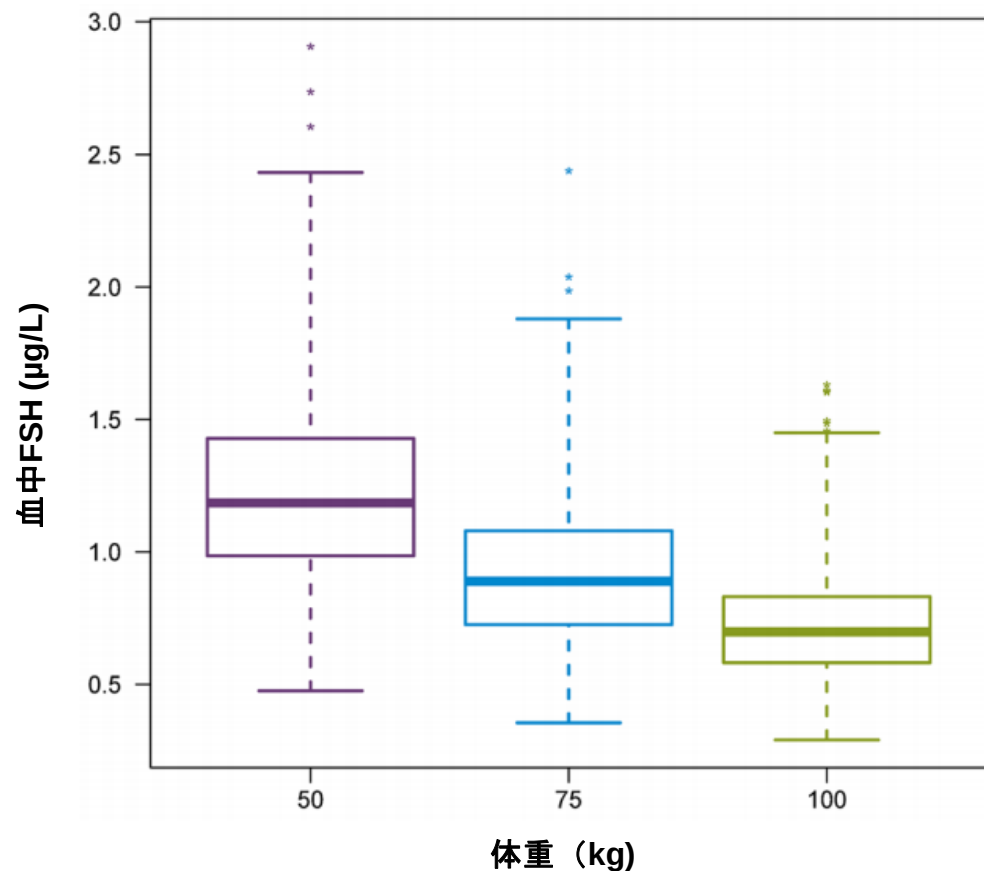
## 安全性

副作用の発現割合は、レコベル6 μg群16.2%(6/37例)、9 μg群15.0%(6/40例)、12 μg群35.0%(14/40例)、フォリトロピンベータ群34.1%(14/41例)であった。主な副作用は卵巣過剰刺激症候群が6 μg群10.8%(4/37例)、9 μg群7.5%(3/40例)、12 μg群17.5%(7/40例)、フォリトロピンベータ群22.0%(9/41例)、卵巣腫大がそれぞれ5.4%(2/37例)、7.5%(3/40例)、7.5%(3/40例)及び2.4%(1/40例)であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は9 μg群で1例(子宮頸部出血)、フォリトロピンベータ群で2例(異所性妊娠、腹膜炎が各1例)に認められた。中止に至った有害事象は6 μg群で4例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)、9 μg群2例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)、12 μg群6例(卵巣過剰刺激症候群3例、プロゲステロン増加3例)、フォリトロピンベータ群5例(いずれも卵巣過剰刺激症候群)に認められた。

対象: IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性158例  
方法: スクリーニング時のAMH値(低AMH層: 5.0~14.9pmol/L及び高AMH層15.0~44.9pmol/L)を層別因子として、月経周期の2~3日目に、レコベル6、9又は12 μg/日群あるいは対照薬のフォリトロピンベータ(遺伝子組換え(以下、フォリトロピンベータ))150IU/日群のいずれかに1:1:1:1で均等に無作為割付した(フォリトロピンベータの1日用量150IUは15 μgに相当する)。各群のゴナドトロピンの1日量は刺激期間を通じ固定し、1日1回腹部へ皮下注射した。卵巣反応に応じて最長16日間投与とし、卵胞最終成熟の誘起の基準に達した時点又は周期が中止された時点で投与を終了することとした。

Ishihara, O. et al.: Fertil Steril. 30(20):32631-5, (2020)  
【利益相反】本研究はフェリング・ファーマ株式会社の支援により行われた。  
[承認時評価資料] 社内資料: 国内第Ⅱ相試験(CTD 2.7.6.5)

## レコベル投与時の体重別血中FSH濃度（推定値）（外国人データ）



### 安全性

治療期間中の有害事象の発現例数、主な有害事象名、死亡例を含む重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、本論文に記載無し。  
安全性情報については添付文書を参照のこと。

対 象：21-~35歳の健康な女性40例。

方 法：レコベル37.5、75、150、225または450IU（各群8例：治療薬群6例、プラセボ群2例）を腹部へ単回皮下投与した際の安全性、忍容性、薬物動態を調査するため、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量逐次漸増単回投与試験を実施した。得られたデータをもとに1コンパートメントモデルによって体重別（50, 75, 100kg）の血中FSH値を推定した。

Rose, TH. et al.: Drugs R D. 16(2):173-80, (2016)

【利益相反】 著者のうち4名はフェリング・ファーマ株式会社の社員又は元社員である。

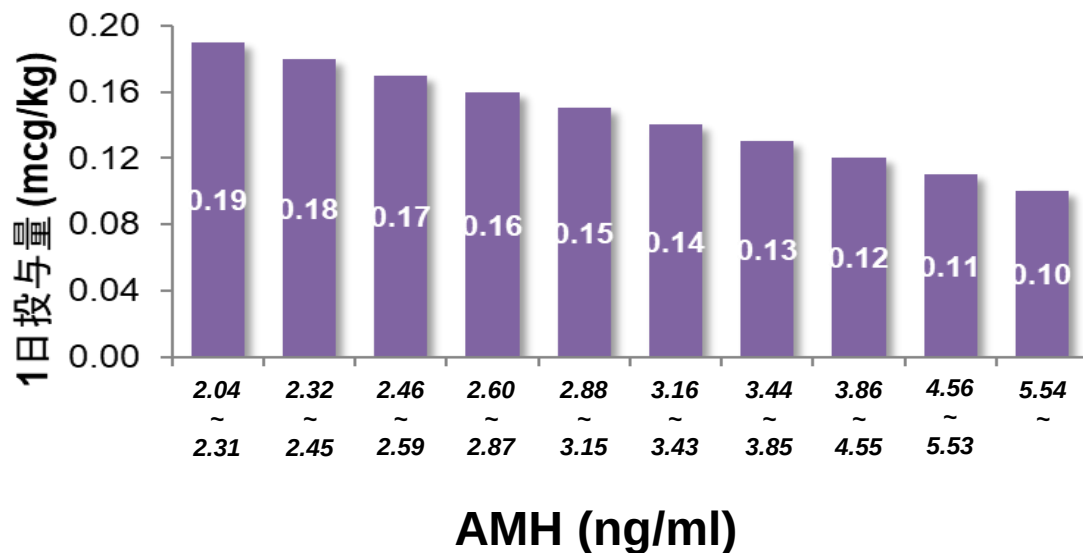


# レコベル個別投与量アルゴリズム (μg/日)

| AMH (pmol/L) | <15   | 15~16        | 17        | 18        | 19~20     | 21~22     | 23~24     | 25~27     | 28~32     | 33~39     | ≥40   |
|--------------|-------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| AMH (ng/mL)  | ~2.03 | 2.04~2.31    | 2.32~2.45 | 2.46~2.59 | 2.60~2.87 | 2.88~3.15 | 3.16~3.43 | 3.44~3.85 | 3.86~4.55 | 4.56~5.53 | 5.54~ |
| 1日あたりの投与量    | 12    | 0.19         | 0.18      | 0.17      | 0.16      | 0.15      | 0.14      | 0.13      | 0.12      | 0.11      | 0.10  |
|              | μg    | μg / kg (体重) |           |           |           |           |           |           |           |           |       |

最大用量: 12μg/day

最小用量: 6μg/day



患者体重  
(kg)



レコベル  
1日投与量  
(μg)

## 6. 用法及び用量

通常、ホリトロピン デルタ（遺伝子組換え）として、投与開始前の血清抗ミュー管ホルモン（AMH）値及び体重に基づき、下表に従い算出した投与量を、月経周期2日目又は3日目から1日1回皮下投与し、卵胞が十分に発育するまで継続する。なお、下表に従い算出した投与量が6μgを下回る場合は6μgを、12μgを上回る場合は12μgを、1日あたりの投与量とする。



# 試験デザイン【国内第Ⅲ相試験（STORK）】



## 評価者盲検下での投与5日目以降の用量調節リクエスト

|                               |    | レコベル<br>(N=170) | フォルトロピン<br>ベータ (N=177) |
|-------------------------------|----|-----------------|------------------------|
| 研究医師からの薬剤増量リクエスト<br>(投与6日目以降) | あり | 77 (45.3%)      | 80 (45.2%)             |
|                               | なし | 93 (54.7%)      | 97 (54.8%)             |
| 研究医師からの薬剤減量リクエスト<br>(投与6日目以降) | あり | 5 (2.9%)        | 4 (2.3%)               |
|                               | なし | 165 (97.1%)     | 173 (97.7%)            |
| 研究医師からの薬剤増量リクエスト回数            | 0回 | 93 (54.7%)      | 97 (54.8%)             |
|                               | 1回 | 46 (27.1%)      | 55 (31.1%)             |
|                               | 2回 | 20 (11.8%)      | 18 (10.2%)             |
|                               | 3回 | 11 (6.5%)       | 7 (4.0%)               |
| 研究医師からの薬剤減量リクエスト回数            | 0回 | 165 (97.1%)     | 173 (97.7%)            |
|                               | 1回 | 5 (2.9%)        | 4 (2.3%)               |
| 投与量調節をおこなった被験者数               |    | 0 (0%)          | 82 (46.3%)             |

# 内分泌ホルモンの変化量【国内第Ⅲ相試験（STORK）】

表示は平均値±SD

| LH(IU/L)     | n   | 刺激1日目   | 刺激6日目   | 刺激最終日   |
|--------------|-----|---------|---------|---------|
| レコベル群        | 170 | 4.0±1.8 | 4.8±5.4 | 2.2±2.9 |
| フォリトロピン ベータ群 | 177 | 4.2±2.3 | 5.0±5.5 | 1.9±1.6 |

| P <sub>4</sub> (ng/mL) | n   | 刺激1日目   | 刺激6日目   | 刺激最終日   |
|------------------------|-----|---------|---------|---------|
| レコベル群                  | 170 | 0.5±0.3 | 0.6±0.3 | 0.9±0.5 |
| フォリトロピン ベータ群           | 177 | 0.6±0.6 | 0.6±0.4 | 1.2±1.0 |

| FSH(IU/L)    | n   | 刺激1日目   | 刺激6日目    | 刺激最終日    |
|--------------|-----|---------|----------|----------|
| レコベル群        | 170 | 8.6±2.6 | 16.3±5.6 | 15.8±5.4 |
| フォリトロピン ベータ群 | 177 | 8.5±2.5 | 15.4±3.7 | 17.6±5.4 |

| E <sub>2</sub> (pg/mL) | n   | 刺激1日目 | 刺激6日目   | 刺激最終日     |
|------------------------|-----|-------|---------|-----------|
| レコベル群                  | 170 | 48±19 | 752±483 | 2085±1318 |
| フォリトロピン ベータ群           | 177 | 47±22 | 957±758 | 2496±1741 |

有効性【国内第Ⅲ相試験（STORK）：主要評価項目、サブグループ解析含む】

値は平均 ± 標準偏差, 中央値 (四分位範囲)、又は%で示す。

|                          | レコベル<br>(N=170)  | フォリトロピン<br>ベータ<br>(N=177) |
|--------------------------|------------------|---------------------------|
| 年齢 (歳)                   | 34.2 ± 3.5       | 34.0 ± 3.4                |
| <35                      | 51.8%            | 52.5%                     |
| 35-37                    | 30.0%            | 31.1%                     |
| 38-40                    | 18.2%            | 16.4%                     |
| 体重 (kg)                  | 54.5±7.5         | 54.3±7.5                  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 21.4±2.7         | 21.6±2.8                  |
| AMH (ng/mL)              | 2.55 (1.54-3.95) | 2.34 (1.58-3.84)          |
| AFC                      | 11.5±6.9         | 11.4±6.9                  |

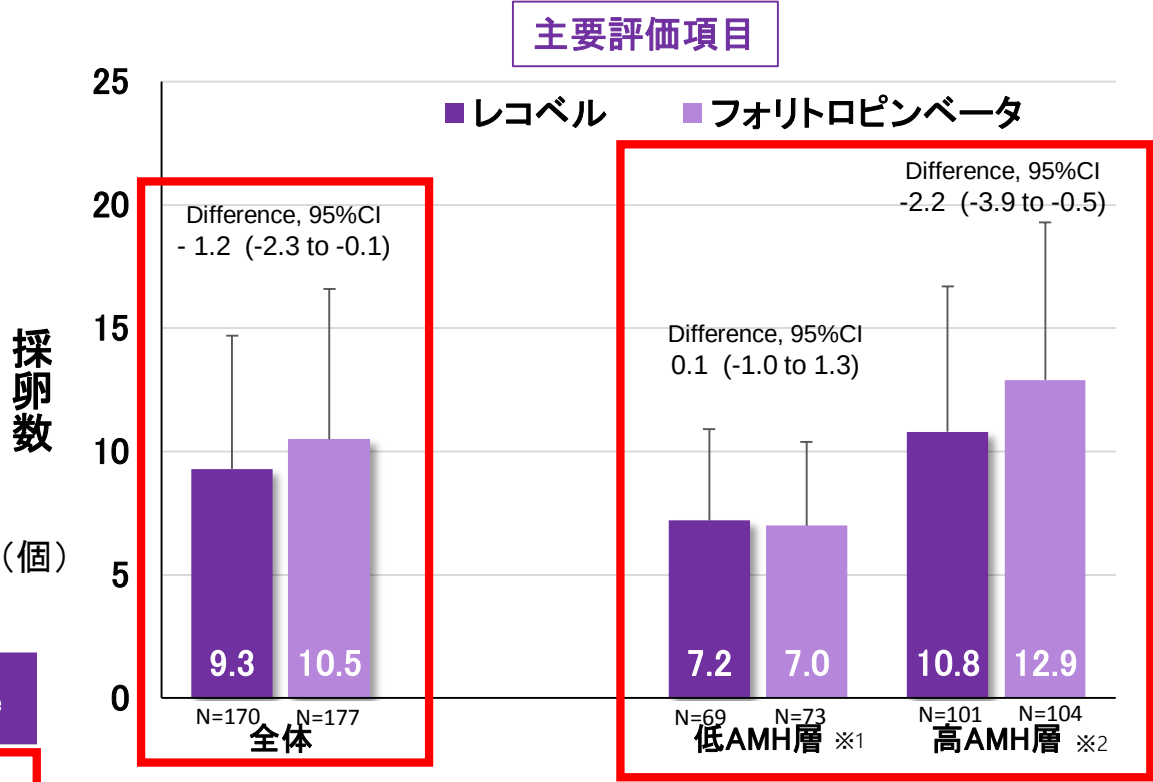
|            | レコベル<br>(n = 170) | ホリトロピン<br>ベータ (n = 177) | P value            |
|------------|-------------------|-------------------------|--------------------|
| 刺激期間 (日)   | 8.9 ± 1.9         | 8.8 ± 1.7               | .694 <sup>a</sup>  |
| 総投与量 (μg)* | 83.5 ± 28.9       | 149.9±51.4              | <.001 <sup>a</sup> |
| 投与量を調整した患者 | 0.0%              | 46.3%                   | <.001 <sup>b</sup> |

ホリトロピン ベータ（質量表記）：10mcg ≡ 100IU

a：年齢で調整したVan Elteren検定, b：χ<sup>2</sup>検定

対 象：IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例

方 法：実施医療機関及びスクリーニング時の血清AMH値（15pmol/L未満及び15pmol/L以上）を層別因子として、月経周期の2〜3日目に、レコベル群又はフォリトロピンベータ群のいずれかに1：1で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。血清AMH値が15pmol/L未満の被験者はレコベルの1日用量を12μg/日とし、15pmol/L以上の被験者は0.19〜0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は12μg/日、最低用量は6μg/日とした。フォリトロピンベータの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を375IUとした（フォリトロピンベータ150IUは15μgに相当する）。レコベル及びフォリトロピンベータの投与期間は最長20日間とした。

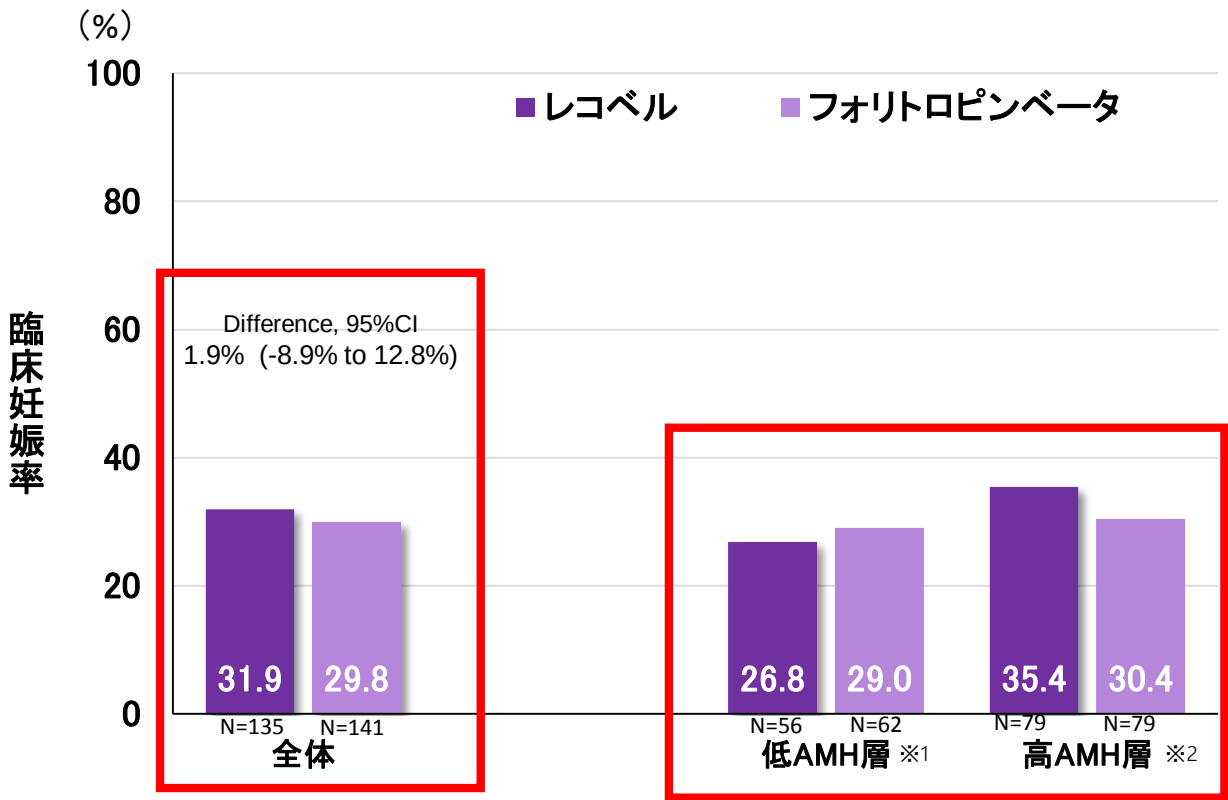
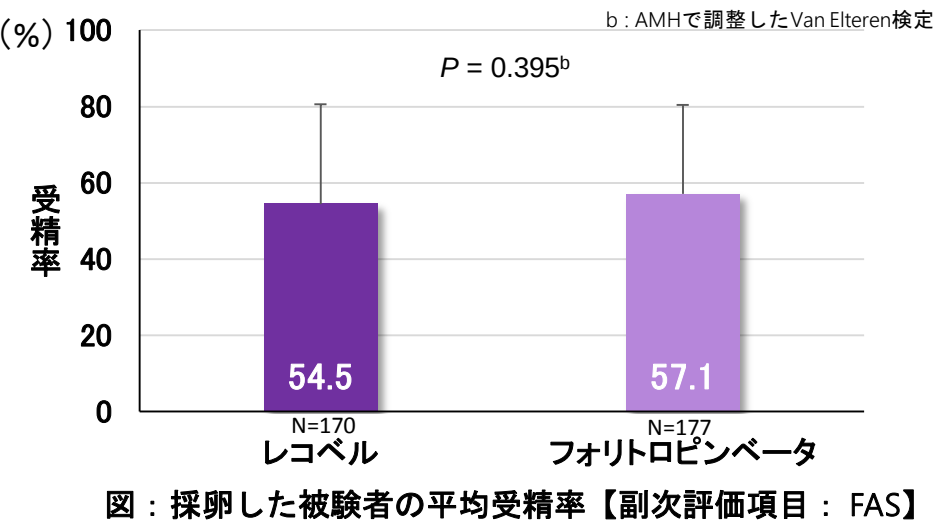
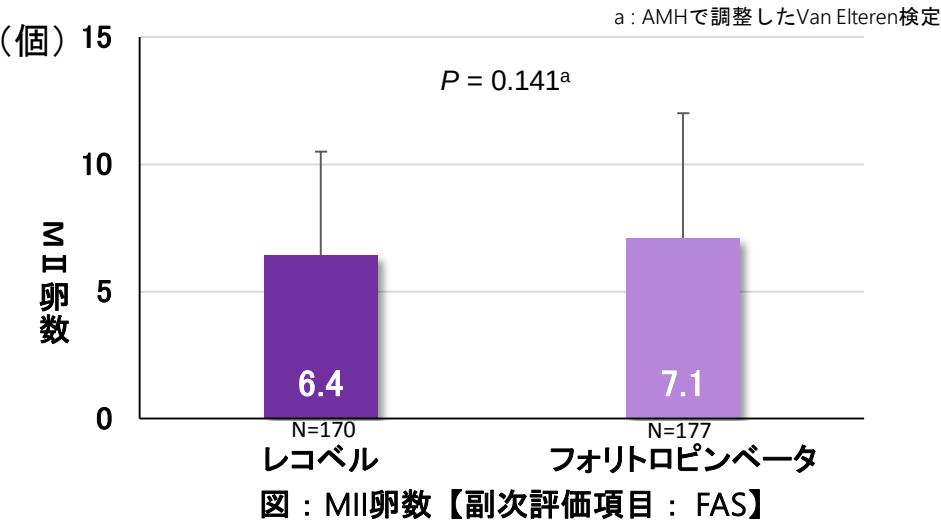


図：採卵数【FAS、サブグループ解析を含む】

※1：AMHが5.0〜14.9 pmol/L ※2：AMHが15.0〜44.9 pmol/L  
※：投与群及びAMH層を固定効果としたANOVA

95%CIの下限値は、事前に規定した非劣性マージンの−3.0個を上回り、採卵数についてレコベルのフォリトロピンベータに対する非劣性が検証されました。

# 有効性【国内第Ⅲ相試験（STORK）、サブグループ解析含む】



※1 : AMHが<sup>g</sup>5.0~14.9 pmol/l ※2 : AMHが<sup>g</sup>15.0~44.9 pmol/l  
※ : AMHを因子としたマンテルヘンツェル検定

対 象 : IVF/CSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例  
方 法 : 実施医療機関及びスクリーニング時の血清AMH値 (15pmol/L未満及び15pmol/L以上) を層別因子として、月経周期の2~3日目に、レコベル群又はフォリトロピンベータ群のいずれかに1:1で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。  
血清AMH値が15pmol/L未満の被験者はレコベルの1日用量を12μg/日とし、15pmol/L以上の被験者は0.19~0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は12μg/日、最低用量は6μg/日とした。フォリトロピンベータの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を375IUとした（フォリトロピンベータ150IUは15μgに相当する）。レコベル及びフォリトロピンベータの投与期間は最長20日間とした。  
[承認時評価資料] 社内資料：国内第Ⅲ相試験（CTD 2.7.6.7）

有害事象の発現割合【国内第Ⅲ相試験（STORK）】

|              | レコベル<br>(N=170) |       | フォリトロピン<br>ベータ<br>(N=177) |       |
|--------------|-----------------|-------|---------------------------|-------|
|              | N               | %     | N                         | %     |
| 副作用発現割合（全体）  | 32              | 18.8% | 45                        | 25.4% |
| 主な副作用（2%以上）  |                 |       |                           |       |
| 卵巣過剰刺激症候群*   | 18              | 10.6% | 34                        | 19.2% |
| 卵巣腫大         | 5               | 2.9%  | 4                         | 2.3%  |
| 骨盤液貯留        | 4               | 2.4%  | 3                         | 1.7%  |
| 死亡           | 0               | 0%    | 0                         | 0%    |
| 重篤な有害事象※1    | 0               | 0%    | 2                         | 1.1%  |
| 中止に至った有害事象※2 | 13              | 7.6%  | 18                        | 10.2% |

\* p <0.05: Chi-squared test.

※1：治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象。フォリトロピンベータ群2例（いずれも卵巣過剰刺激症候群）に認められた。

※2：中止に至った有害事象は、レコベル群13例（卵巣過剰刺激症候群8例、プロゲステロン増加3例、インフルエンザ、ウイルス性上気道感染各1例）に、フォリトロピンベータ群18例（卵巣過剰刺激症候群14例、卵巣腫大2例、プロゲステロン増加、卵管水腫各1例）に認められ

た。象：IVF/ICSIのための調節卵巣刺激を受ける日本人女性347例

方 法：実施医療機関及びスクリーニング時の血清AMH値（15pmol/L未満及び15pmol/L以上）を層別因子として、月経周期の2～3日目に、レコベル群又はフォリトロピンベータ群のいずれかに1：1で均等に無作為割付し、卵巣刺激を開始した。

血清AMH値が15pmol/L未満の被験者はレコベルの1日用量を12μg/日とし、15pmol/L以上の被験者は0.19～0.10μg/kgの範囲の連続変数に基づき、血清AMH値及び体重によりレコベルの1日用量を決定した。1日用量は刺激期間を通じて固定し、最高用量は12μg/日、最低用量は6μg/日とした。フォリトロピンベータの1日用量は投与開始から刺激5日目まで150IUで固定し、以降は卵巣反応に応じて75IU単位で調節可能としたうえで最高1日用量を375IUとした（フォリトロピンベータ150IUは15μgに相当する）。レコベル及びフォリトロピンベータの投与期間は最長20日間とした。

| 軽度卵巣過剰刺激症候群  |                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------|
| グレード1        | 腹部膨満及び腹部不快感。                                       |
| グレード2        | グレード1の症状に加え、悪心、嘔吐又は下痢を伴う。卵巣が5～12cmに腫大。             |
| 中等度卵巣過剰刺激症候群 |                                                    |
| グレード3        | 軽度卵巣過剰刺激症候群の症状に加え、超音波検査で腹水を認める。                    |
| 重度卵巣過剰刺激症候群  |                                                    |
| グレード4        | 中等度卵巣過剰刺激症候群の症状に加え、腹水又は胸水症の臨床所見を認める、又は呼吸困難を伴う。     |
| グレード5        | 上記の全てに加え、血液量の変化、血液濃縮による血液粘度増加、血液凝固の異常、腎灌流及び腎機能の低下。 |

表 Golan分類：軽度、中等度及び重度卵巣過剰刺激症候群の分類※）【参照】

※：Golan, A. et al.: Obstet Gynecol Survey.44(6): 430-40, (1989)

〔承認時評価資料〕社内資料：国内第Ⅲ相試験（CTD 2.7.6.7）

## レコベル皮下注ペン

- 主治医の判断による用量調節ではなく、AMHおよび体重の投与量アルゴリズムに基づく個別化用量調節
- 採卵数8-14個の獲得を目標とした1日投与量
- 投与初日の用量設定後は基本的に用量変更は行わない
- OHSSリスク低減の期待

＝「Time to pregnancy」を重視した個別卵巣刺激法

⇒ 至適採卵数獲得のためのアルゴリズムにより、患者の身体的負担を最小化し、可能な限り早期に胚移植に進むことに貢献

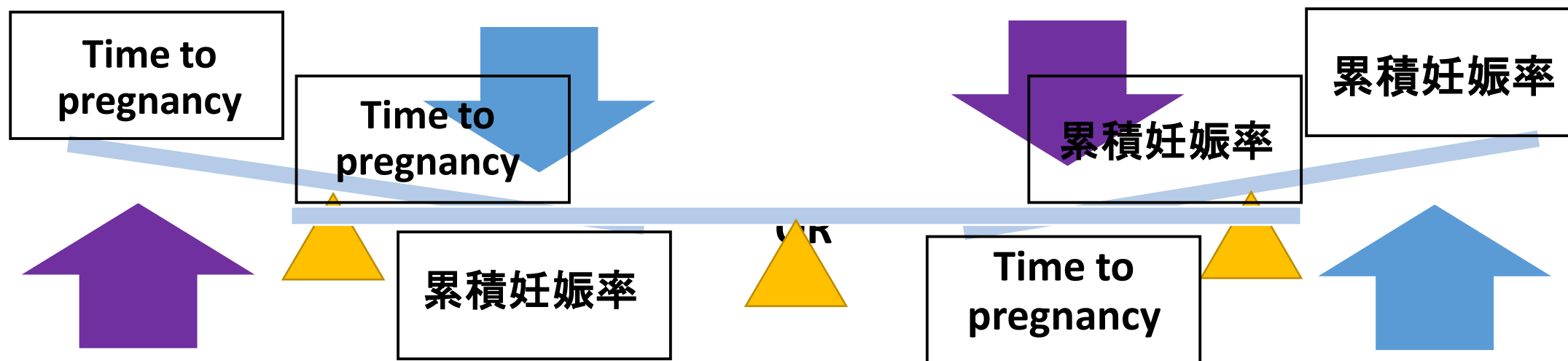
# 総括1/2

## Time to pregnancyを念頭においた治療戦略

|       | 全胚凍結                  | 新鮮胚移植                 |
|-------|-----------------------|-----------------------|
| メリット  | OHSS↓                 | 早期の妊娠成立               |
|       | 子宮内環境を整えて胚移植が行える      | 凍結・融解のリスク(－)、AHA不要(?) |
|       | PGT実施可能               | ホルモン補充周期(薬剤の使用)不要     |
| デメリット | 胚移植時期が遅れる             | OHSS↑                 |
|       | 凍結・融解のリスク(＋)、AHA必要(?) | 子宮内環境が非生理的            |
|       | ホルモン補充周期(薬剤の使用)必要     | PGT実施不可能              |



# 累積妊娠率 v s 妊娠成立までの時間



患者タイプによって治療アプローチを再考する必要性？

# 謝 辞

座長の労をおとりくださいました、京野ARTクリニック  
理事長の京野廣一先生、又、講演の機会を与えてい  
ただきましたフェリング・ファーマ社に深謝いたします。

ご清聴、誠にありがとうございました。