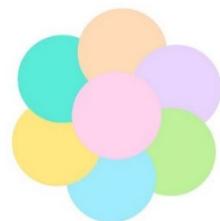


【メルクバイオフィーマ Webinar11/24】
(2022/11/24 19:00～ Zoom)

「ART保険適用」後の「ART」を考える ～文献的考察を中心に～



医療法人 絹谷産婦人科
理事長/院長 絹谷 正之

**【メルクバイオフーマWebinar11/24】
利益相反状態の開示**

**絹谷産婦人科
絹谷 正之**

私の今回の講演に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

略 歴

絹谷 正之 (キヌタニ マサユキ、1963年生まれ)

- 1978年** 世界初の体外受精児誕生
- 学歴 1982/3 修道高校卒業
- 1989/3 愛媛大学医学部医学科卒業
- 職歴 1989/4 広島大学医学部附属病院産婦人科研修医
- 1982年** 世界初のICSIによる児が誕生
- 1995/6 県立広島病院産婦人科
- 1996年頃** 胚盤胞培養が広まる
- 1997/2 山王病院リプロダクションセンター
- 1997/6 広島大学医学部産科婦人科学教室助手
- 1999/8 McGill大学医学部産婦人科 (カナダ、モントリオール)
- 2000/4 絹谷産婦人科副院長
- 2002/5 絹谷産婦人科院長
- 2004年頃** 胚の超急速ガラス化保存が広まる
- 2017/12 絹谷産婦人科理事長
- 2019年** PGT-A臨床研究開始
- 2022/4** ART保険化開始
- 資格 2000/6 医学博士 (広島大学)

日本産科婦人科学会認定産婦人科専門医、日本生殖医学会認定生殖医療専門医、日本受精着床学会会員、日本IVF学会会員、日本卵子学会評議員、アメリカ生殖医学会会員、ヨーロッパ生殖医学会会員、JISART副理事長



沿革（絹谷産婦人科）

- 1981/1 広島市中区大手町に絹谷一雄（現顧問）が不妊診療専門クリニックとして「絹谷産婦人科」を開設
- 2000/4 絹谷正之（現院長/理事長）が副院長に就任し、ARTを開始
- 2002/3 医療法人化
- 2007/9 広島市中区本通へ移転
- 2010/10 ISO9001認証取得
- 2011/2 JISART認証取得
- 2011/4 日本生殖医学会生殖医療専門医制度研修施設認定
- 2016/5 院内倫理委員会設置
- 2017/10 医学的適応による未受精卵子、胚（受精卵）の凍結・保存実施施設認定
- 2019/3 着床前診断実施施設認定



2007年9月～



(2022/11現在：医師 4名、看護部 14名、事務部 6名、培養部 6名、その他 5名)

不妊治療の保険適用に係る政府方針

少子化社会対策大綱（令和2年5月29日閣議決定）（抄）

（不妊治療等への支援）

○ 不妊治療に係る **経済的負担の軽減等**

- 不妊治療の経済的負担の軽減を図るため、高額な医療費がかかる不妊治療（体外受精、顕微授精）に要する費用に対する助成を行うとともに、適応症と効果が明らかな治療には広く医療保険の適用を検討し、支援を拡充する。そのため、まずは2020年度に調査研究等を通じて不妊治療に関する実態把握を行うとともに、効果的な治療に対する医療保険の適用の在り方を含め、不妊治療の経済的負担の軽減を図る方策等についての検討のための調査研究を行う。あわせて、不妊治療における安全管理のための体制の確保

不妊治療保険適用拡大の目的：

- ① 患者の経済的負担の軽減
- ② 少子化対策

度）中に詳細を決定し、**令和4年度（2022年度）当初から保険適用を実施する**こととし、工程表に基づき、保険適用までの作業を進める。保険適用までの間、現行の不妊治療の助成制度について、所得制限の撤廃や助成額の増額（1回30万円）等、対象拡大を前提に大幅な拡充を行い、経済的負担の軽減を図る。また、不育症の検査やがん治療に伴う不妊についても、新たな支援を行う。

	2020(R2)年度				2021(R3)年度				2022(R4)年度～
	12	1	2	3	4～6	7～9	10～12	1～3	
助成金									
保険適用									
	<small>※厚生労働科学研究費により助成</small>				<small>保険外併用の仕組みの手続き</small>				

<https://www.mhlw.go.jp/content/20220801zentai.pdf>

健康保険法

(目的)

第一条 この法律は、労働者又はその被扶養者の業務災害（労働者災害補償保険法（昭和二十二年法律第五十号）第七条第一項第一号に規定する業務災害をいう。）

国民の生活の安定と福祉の向上に寄与することが目的

第二条 健康保険制度については、これが医療保険制度の基本をなすものであることにかんがみ、高齢化の進展、疾病構造の変化、社会経済情勢の変化等に対応し、その他の医療保険制度と併せてその在り方について検討し、密接に関連する制度に基づき、医療保険の運営の効率化、給付の内容及び費用の負担の適正化並びに国民が受ける医療の質の向上を総合的に図りつつ、実施されなければならない。

政府	厚生労働省	日本生殖医学会	JISART
2020.5.29閣議決定 少子化社会対策大綱 保険適用検討開始	2020.6.16 自民党 野田議員ら 「不妊治療の支援拡充を目指す議員連盟」発足 2020.8~2021.3 野村総合研究所 「不妊治療の実態に関する調査研究」		2021.3 「要望書」 自民党議員連盟へ手渡し 日本生殖医学会 大須賀理事長に提出 厚生労働省へ手渡し
2020.9.16閣議決定 菅内閣の基本方針 保険適用の実現	2020.10.14 社会保障審議会医療保険部会 不妊治療と保険適用について		2021.5.12 IVF学会/A-PART/JISART合同要望書 菅内閣総理大臣らへ手渡し
2020.10.26所信表明 不妊治療への保険適用 助成措置拡大	2021.1.13 中医協総会 医療保険部会「議論の整理」の報告		2021.6-7 厚生労働大臣らへ「要望書」提出
2020.12.15閣議決定 2022年度保険適用開始 助成制度拡充	2021.3 厚生労働科学研究費補助金に係る研究班 不妊治療のガイドライン原案を作成（苛原先生）		2021.7.13 「先進医療希望項目」調査結果 厚生労働省に提出
2021.1.18施政方針 保険適用4月開始 助成措置拡大	2021.4.14 中医協総会 「不妊治療の実態に関する調査研究」の報告 2021.7.21 中医協総会 不妊治療の保険適用に向けた検討の方向性 「生殖医療ガイドライン」の報告	2021.4~ 生殖医療ガイドライン作成 2021.6 総会 生殖医療ガイドライン承認	2021.10 厚生労働省保険局とのWeb会議（蔵本理事長） JISART保険適用に関する検討会 2021.11.5 厚生労働省保険局とのWeb会議 2021.11.15 厚生労働省保険局とのWeb会議
保険適用開始 (2022年4月～)	2021.11.17 中医協総会 関係学会等からのヒアリング 保険適用の対象となる医療技術等の範囲 保険適用の運用に係る課題 2021.12.15 中医協総会 保険適用の対象となる医療技術等の範囲 保険適用の運用に係る課題等に関する 2022.1-2 中医協総会 個別改訂項目整理 2022.3.23 中医協総会 先進医療会議進捗報告	2021.11 生殖医療ガイドライン 刊行	2021.11.17 中医協総会出席（蔵本理事長） 要望:保険適用について懸念されること 2022.2.1 厚生労働省保険局とのWeb会議 JISART先進医療に関する会議 2022.2.3 先進医療会議出席 2022.2.10 厚生労働省保険局 「不妊治療の保険適用について説明会」 2022.2.25 厚生労働省保険局とのWeb会議

療養の給付・費用の負担の流れ

中医協（中央社会保険医療協議会）

先進医療会議

厚労省

保険局

厚生局

学会

（日産婦、生殖等）

外保連

内保連

ガイドライン
作成委員会

日本産婦人科医会

JISART, A-PART等

医療費の大部分は保険に基づく

診断・治療

患者

（被保険者）

税

国・市町村

事業所

一部負担金

負担金

保険料

保険料

（例）3割

（例）7割

保険医療機関

審査支払機関

保
険
者

診療報酬請求

診療報酬支払/査定

2021年11月
生殖医療ガイドライン刊行

生殖医療 ガイドライン



一般社団法人日本生殖医学会
Japan Society for Reproductive Medicine

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

- 1 採卵室・培養室の備えるべき条件は？……………★
- 2 責任医師の資格等は？ 医師以外の人員は？……………★
- 3 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？……………★
- 4 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？……………★
- 5 testicular sperm extraction (TESE) の適応は？
TESE は生殖補助医療に有効か？……………★
- 6 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？……………★
- 7 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？……………★
- 8 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アンタゴニストはアゴニストと比較して有効か？……………★
- 9 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に有効か？……………★
- 10 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？……………★
- 11 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？……………★

- 12 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？ LTZ 併用ゴナドトロピン療法はクロミフェン (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？……………★
- 13 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？……………★
- 14 体外受精法の卵巣刺激における注意点は？（トリガー）
IVF/ICSI cycle 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？……………★
- 15 生殖補助医療に伴う OHSS の発症や重症化の予防は？
介入治療は OHSS の予防に有効か？……………★
- 16 胚培養は妊娠成立に有効か？……………★
- 17 in vitro maturation (IVM) の適応と効果は？
IVM は PCOS の患者の妊娠成立に有効か？……………★

CQ : 1 ~ 40

- 20 適切な移植胚数は？
単一胚移植 (single embryo transfer, SET) は多胎妊娠抑制に有用か？……………★
- 21 assisted hatching は有効か？
assisted hatching は生殖補助医療に有効か？……………★
- 22 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？……………★
- 23 人為的卵活性化処理の安全性は？
人為的卵活性化処理は生殖補助医療に有効か？……………★
- 24 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？……………★
- 25 新鮮胚移植の有効性
新鮮胚移植の有効性は？……………★
- 26 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？……………★
- 27 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？……………★
- 28 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？……………★

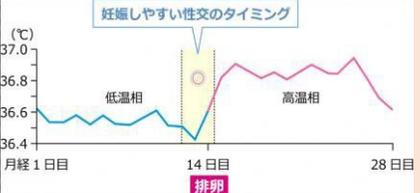
- 29 反復着床不全に子宮内膜胚受容能検査は推奨されるか？
子宮内膜胚受容能検査は不妊治療に有効か？……………★
- 30 子宮内細菌叢検査
子宮内細菌叢検査は生殖補助医療の成績向上に有効か？……………★
- 31 反復着床不全に SEET 法は？
SEET 法は不妊治療に有効か？（反復着床不全に限らない場合）……………★
- 32 反復着床不全に Th1/Th2 測定は推奨されるか？……………★
- 33 反復着床不全に高濃度ヒアルロン酸含有培養液は？
高濃度ヒアルロン酸を含む胚移植用培地は不妊治療に有効か？……………★
- 34 子宮内膜スクラッチ 子宮内膜スクラッチは生殖補助医療の成績向上に有効か？……………★
- 35 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 等是不妊治療に有効か？……………★
- 36 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患者夫婦の心理、社会的アセスメント・サポート（支援）に有効か？……………★
- 37 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？……………★
- 38 勃起障害を伴う男性不妊症に対しホスホジエステラゼ (PDE) 5 阻害薬は有効か？……………★
- 39 男性不妊に対するクロミフェンは有効か？……………★
- 40 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？……………★

不妊治療の診療の流れと保険適用の範囲 (令和4年4月以降)

一般不妊治療

【新たに保険適用】

タイミング法 ※管理料で包括評価



人工授精 ※評価を新設

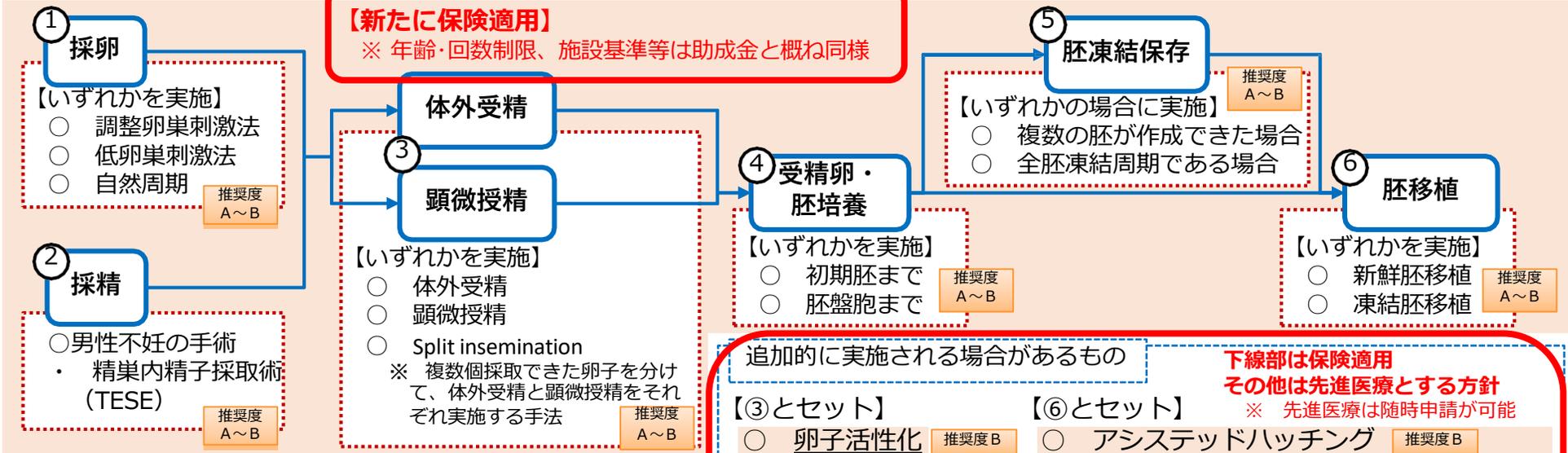


＜「生殖補助医療」の補足＞

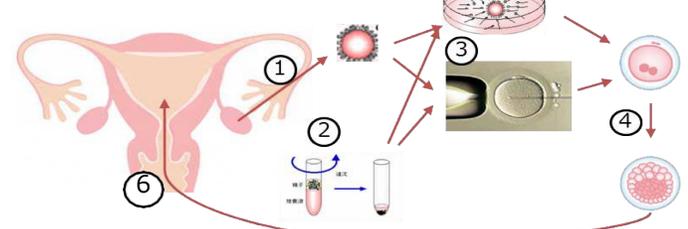
- 下記診療の流れは、生殖医療ガイドラインに記載されている医療技術等について整理したもの。
- 推奨度ごとの考え方は、以下のとおり。

推奨度 A：実施を強く推奨
推奨度 B：実施を推奨
推奨度 C：実施を考慮

生殖補助医療



生殖補助医療のイメージ図



追加的に実施される場合があるもの

下線部は保険適用
その他は先進医療とする方針
 ※ 先進医療は随時申請が可能

【③とセット】

- 卵子活性化 推奨度 B
- IMSI 推奨度 C
- PICSI 推奨度 C

【④とセット】

- タイムラプス 推奨度 C

【⑥とセット】

- アシステッドハッチング 推奨度 B
- 高濃度ヒアルロン酸含有培養液 推奨度 B
- 子宮内膜受容能検査 推奨度 C
- 子宮内細菌叢検査 推奨度 C
- SEET法 推奨度 C
- 子宮内膜スクラッチ 推奨度 C
- PGT 推奨度 B
- 反復着床不全に対する投薬 推奨度 C

管理料

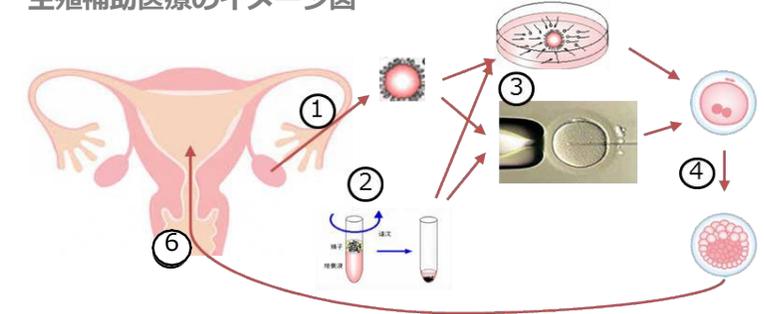
手術

不妊治療の診療の流れと診療報酬点数 (令和4年4月以降)

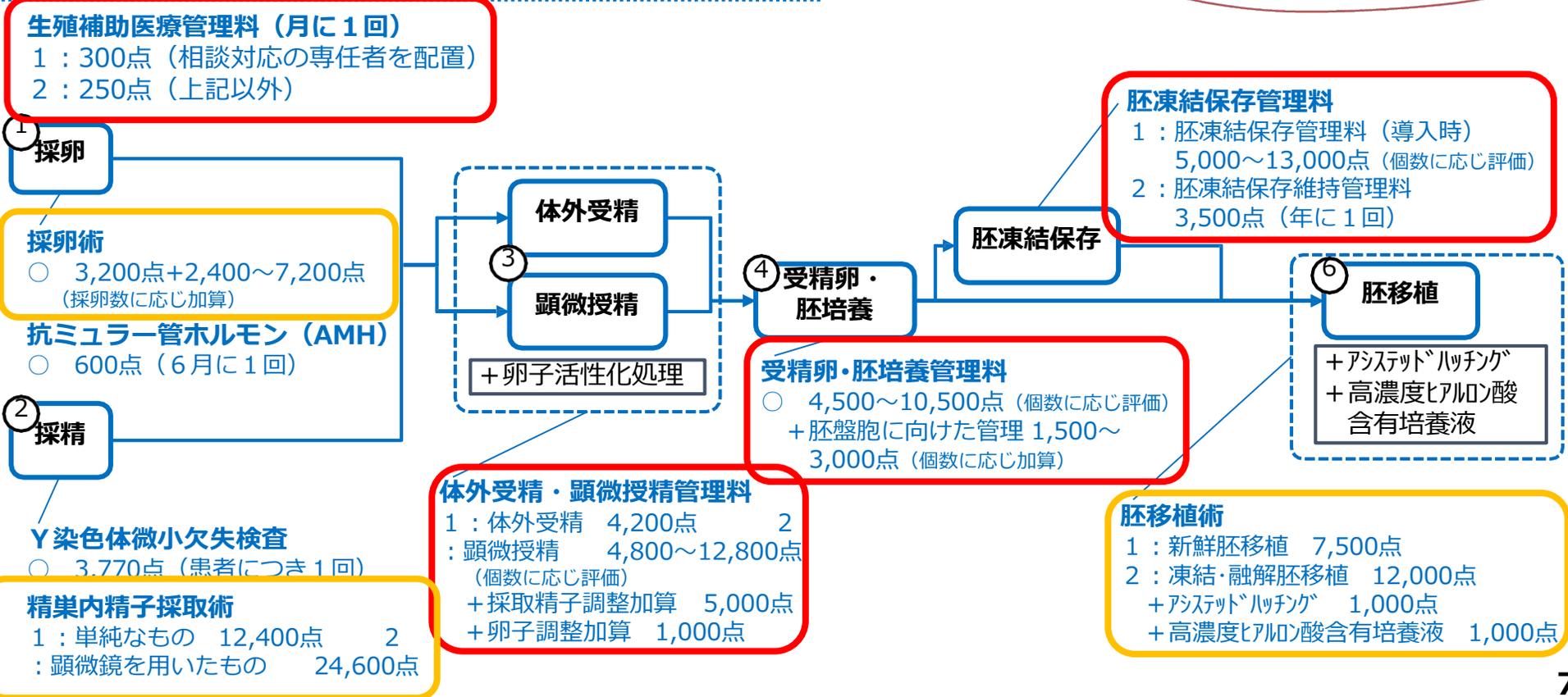
一般不妊治療



生殖補助医療のイメージ図



生殖補助医療



「ART保険適用」の中身からの我々へのメッセージ

- 「治療計画作成」、「カップルの同意」、「計画の定期的な見直し」を必須
- 年齢制限、回数制限が「移植回数」で設けられた
- 全ての手技（採卵、顕微授精、培養、凍結）で個数MAXが10個～
- 先進医療が、保険と併用可能な**先進医療A**（タイムラプス、PICSI, SEET, 2-step, 内膜スクラッチ、IMSI、ERA, EMMA/ALICE等）と併用不可の**先進医療B**（PGT-A, タクロリムス*）に分けられた
- 薬剤はこれまでの**添付文書通りの用法・用量しか原則認められず**、
CCは5日間しか処方認められない
GnRHアンタゴニスト（経口）*は排卵抑制やOHSS予防目的で使用できない
PPOS法でCMA製剤*、一部のMPA製剤*が使用できない

* 「精子凍結」はその後の「体外受精」「顕微授精」に「包括」

* 「管理料」が設定された（心理士、社会福祉士等「医療」以外のケアも重要視）

生殖補助医療

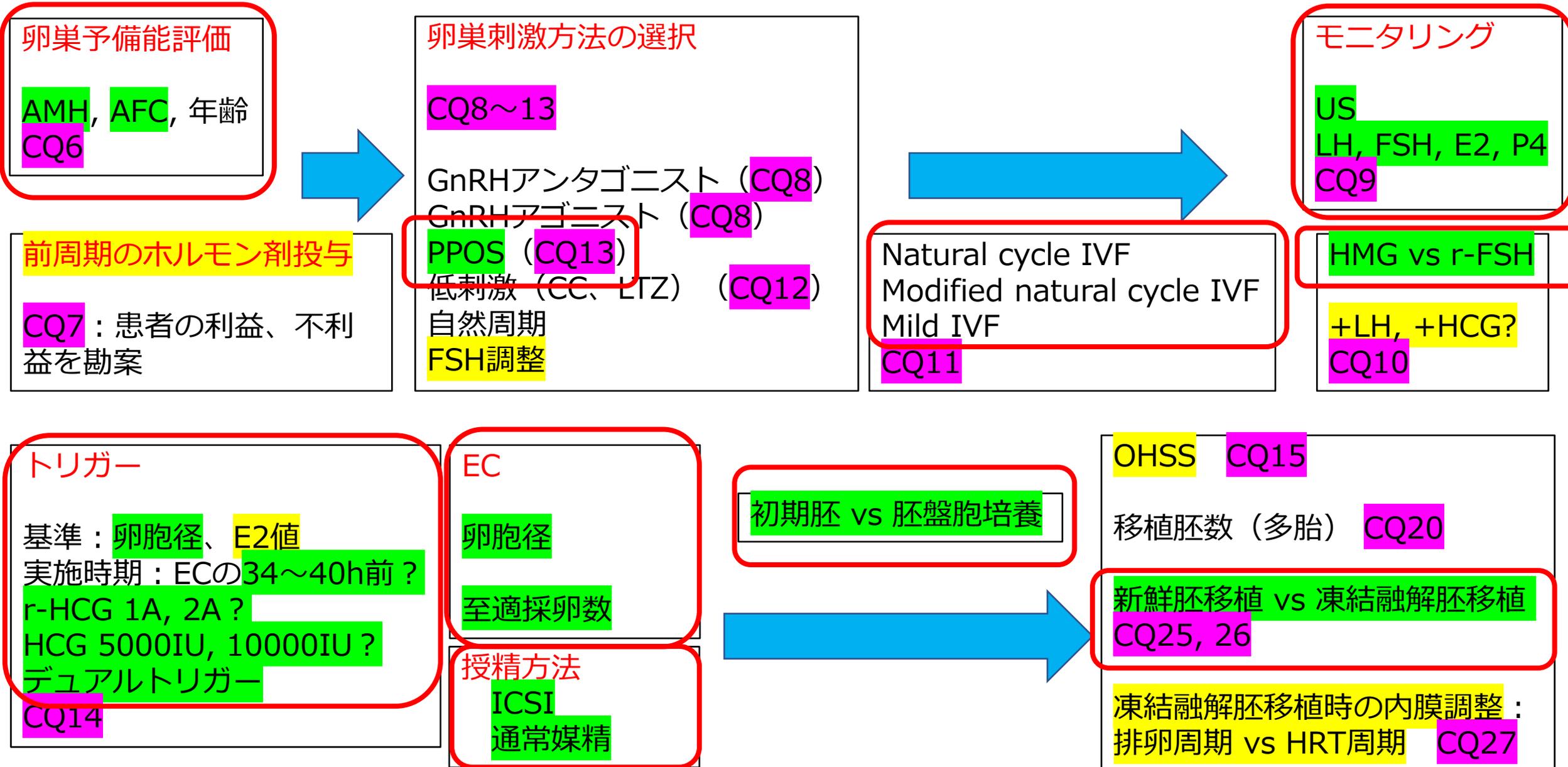
**Assisted reproductive technology
(ART)**

体外受精-胚移植の流れ

高温
↑
基礎体温
↓
低温



「ART」一連の流れ (有効性、安全性の観点からの「再考」)



- 1. 卵巣予備能評価**
- 2. モニタリング**
- 3. 卵巣刺激法**
- 4. rFSH vs. hMG**
- 5. PPOS法**
- 6. トリガー**
- 7. 卵胞径**
- 8. Conventional IVF vs. ICSI**
- 9. 至適採卵数**
- 10. 初期胚 VS. 胚盤胞**
- 11. 凍結融解胚移植 VS. 新鮮胚移植**
- 12. 胚盤胞形態的評価、日齢と倍数性**
- 13. データ分析**

1. 卵巢予備能評価

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）

ガイドラインの取り扱い

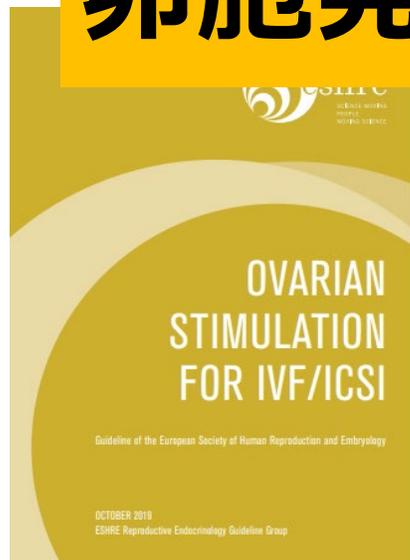


CQ.6 卵巣予備能の評価は卵巣刺激における ゴナドトロピン製剤の量の選択に有効か？

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）。

一般社団法人 日本生殖医学会編「生殖医療ガイドライン」2021

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.

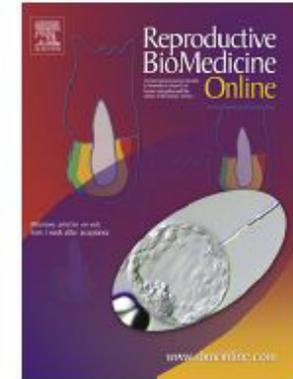
Strong ⊕○○○

ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. 2019



ELSEVIER

www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



ARTICLE

Anti-Müllerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH

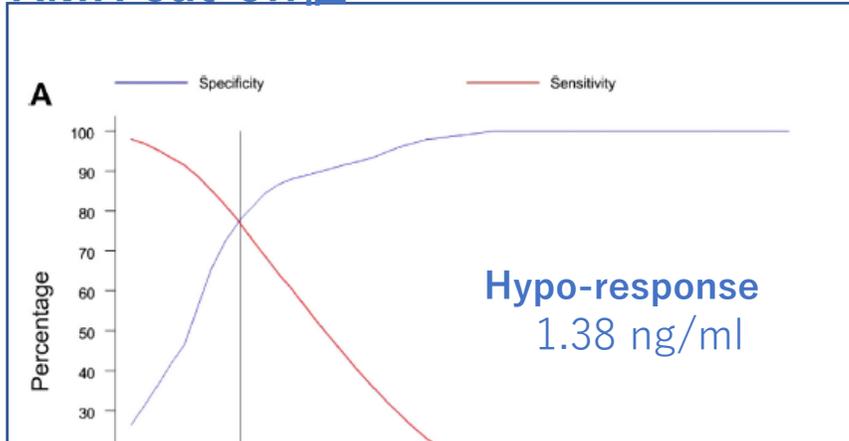
Vuong Thi Ngoc Lan ^{a,*}, Nguyen Khanh Linh ^b, Ho Manh Tuong ^c, PC Wong ^d,
Colin M Howles ^e

^a Department of OB/GYN, University of Medicine and Pharmacy of Ho Chi Minh City, Ho Chi Minh City, Viet Nam; ^b IVFAS, An Sinh Hospital, Ho Chi Minh City, Viet Nam; ^c Research Center for Genetics and Reproductive Health, School of Medicine, Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Viet Nam; ^d Department of OB/GYN, National University Hospital, Singapore; ^e ARIES Consulting, Geneva, Switzerland

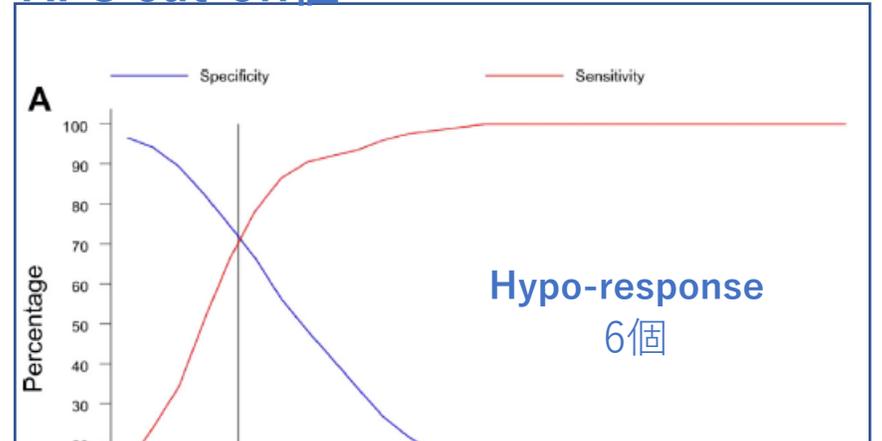
* Corresponding author. E-mail address: drlan@yahoo.com.vn (VTN Lan).

卵巢予備能評価

AMH cut-off値



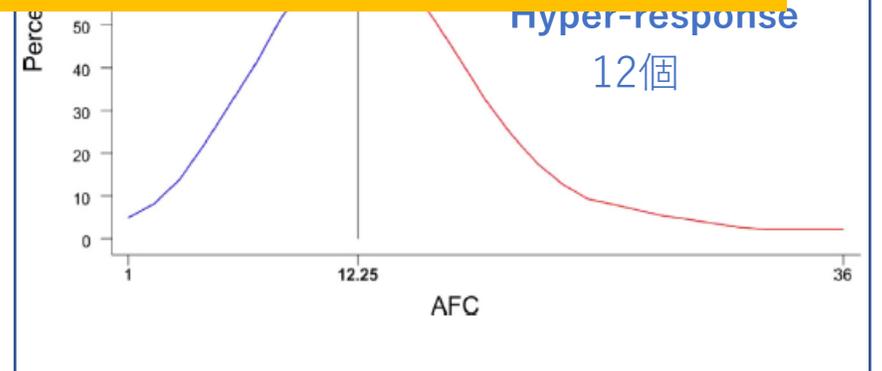
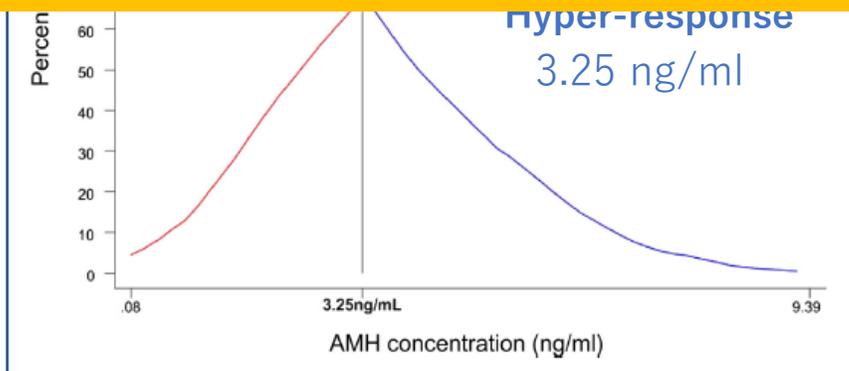
AFC cut-off値



対象:348人 (ベトナム)
40歳未満
BMI <28 kg/m²
FSH基礎値 ≤ 12 IU/L
Long法, rFSH使用
Hypo:採卵数 ≤ 3個
Hyper:採卵数 > 20個

AMHカットオフ値 : ≤ 1.38、3.25 ≤

AFCカットオフ値 : ≤ 6個、12個 ≤



2. モニタリングについて

CQ

9

Clinical Question

A

Answer

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？

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)



Cochrane
Library

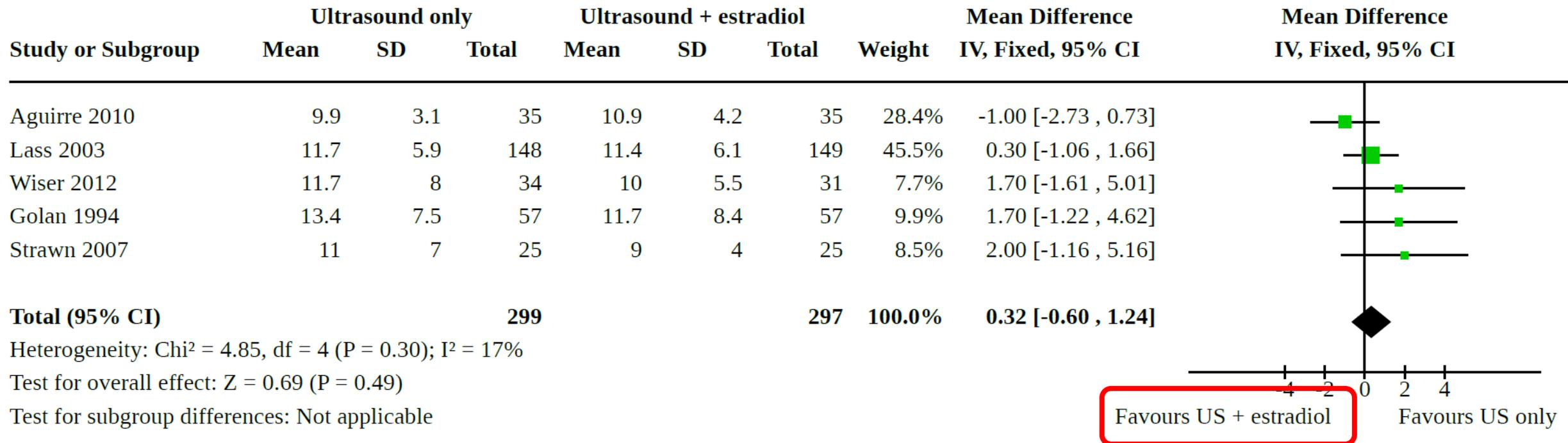
Cochrane Database of Systematic Reviews

Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI) (Review)

Kwan I, Bhattacharya S, Woolner A

卵巣刺激中のモニタリング効果～採卵数（症例あたり）

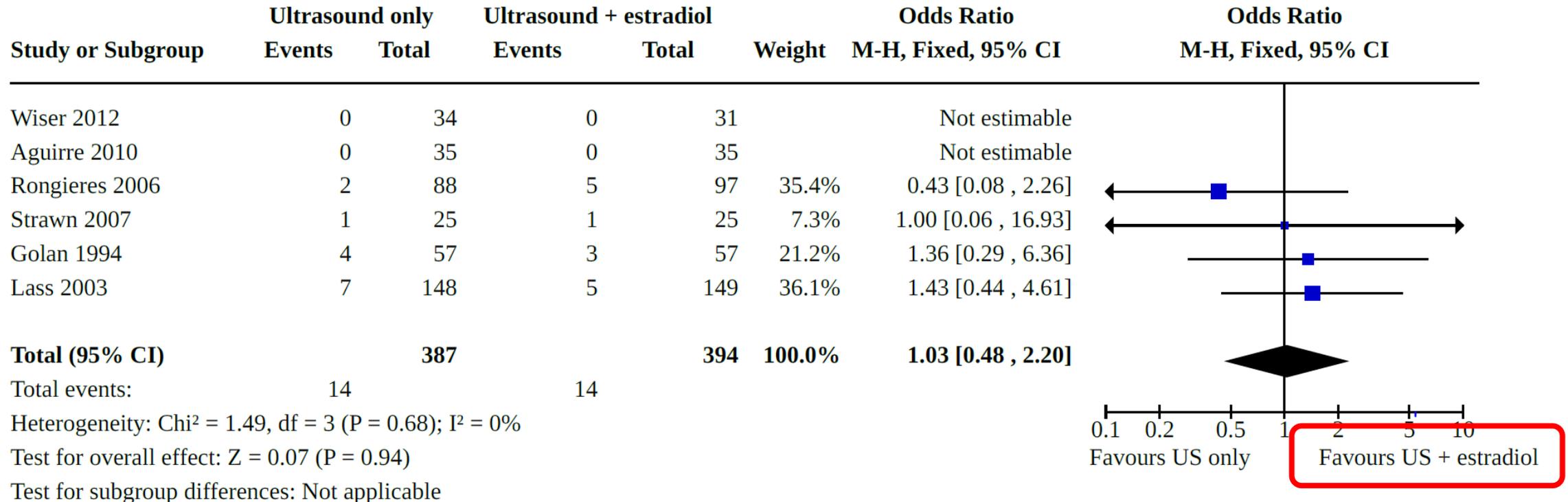
経膈超音波のみ vs. 経膈超音波 + 血清エストラジオール値



採卵数：有意差なし

卵巣刺激中のモニタリング効果～OHSS (症例あたり)

経膈超音波のみ vs. 経膈超音波 + 血清エストラジオール値



OHSS : 有意差なし

卵巣刺激中のモニタリング効果～採卵キャンセル率（症例あたり）

経膈超音波のみ vs. 経膈超音波 + 血清エストラジオール値



通常の場合、
E2モニタリング：不要!?

3. 卵巣刺激法について (Mild vs. 高刺激)

CQ

11

Clinical Question

A

Answer

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？

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)

ISMAAR 2007による用語の定義

(広義の「自然周期採卵」 : natural cycle IVF/modified natural cycle/ IVF(mnIVF) mild IVF)

ガイドライン評価	用語	目標とする採卵数	方法
C	natural cycle IVF(nIVF)	1	いかなる薬剤も用いずに採卵を実施するIVF
C	modified natural cycle IVF(mnIVF)	1	1) 最終的な卵子成熟 (hCG投与) かつ/または 2) 内因性LHサーージ抑制 (GnRHアンタゴニストとadd-backとしての少量のゴナドトロピン)の目的で少量の薬剤投与を行うIVF
低～正常反応患者へ同等の有効性 : A 正～高反応患者へ推奨 : C	mild IVF	2～7	ゴナドトロピンまたはその他の薬剤を用いて卵巣刺激を実施し採取する卵子が7未満となるIVF

Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis

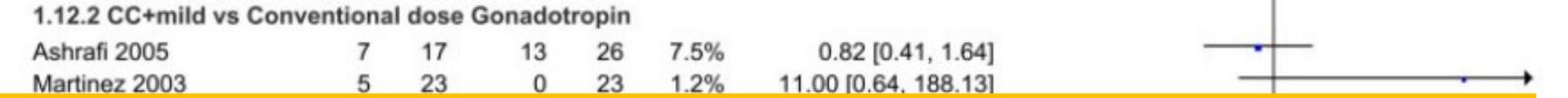
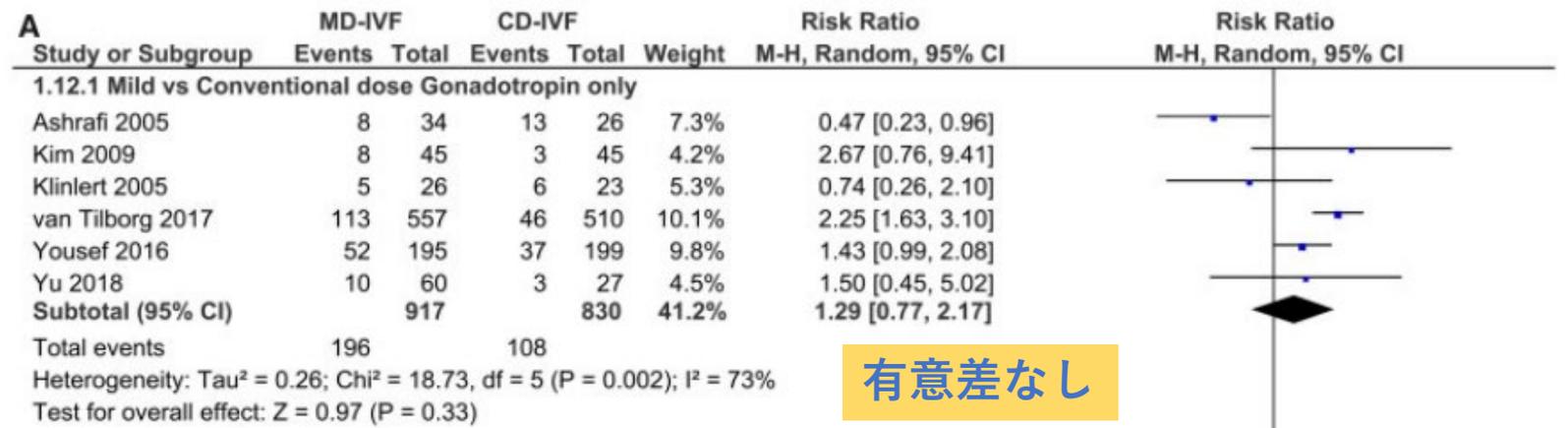
Adrija Kumar Datta ^{1,*}, Abha Maheshwari ², Nirmal Felix¹,
Stuart Campbell^{3,4}, and Geeta Nargund^{4,5}

¹Create Fertility, Birmingham, UK ²Aberdeen Fertility Centre and NHS Grampian, Aberdeen, UK ³St George's University of London, London, UK ⁴Create Fertility, London, UK ⁵St Georges University Hospitals NHS Trust London, London, UK

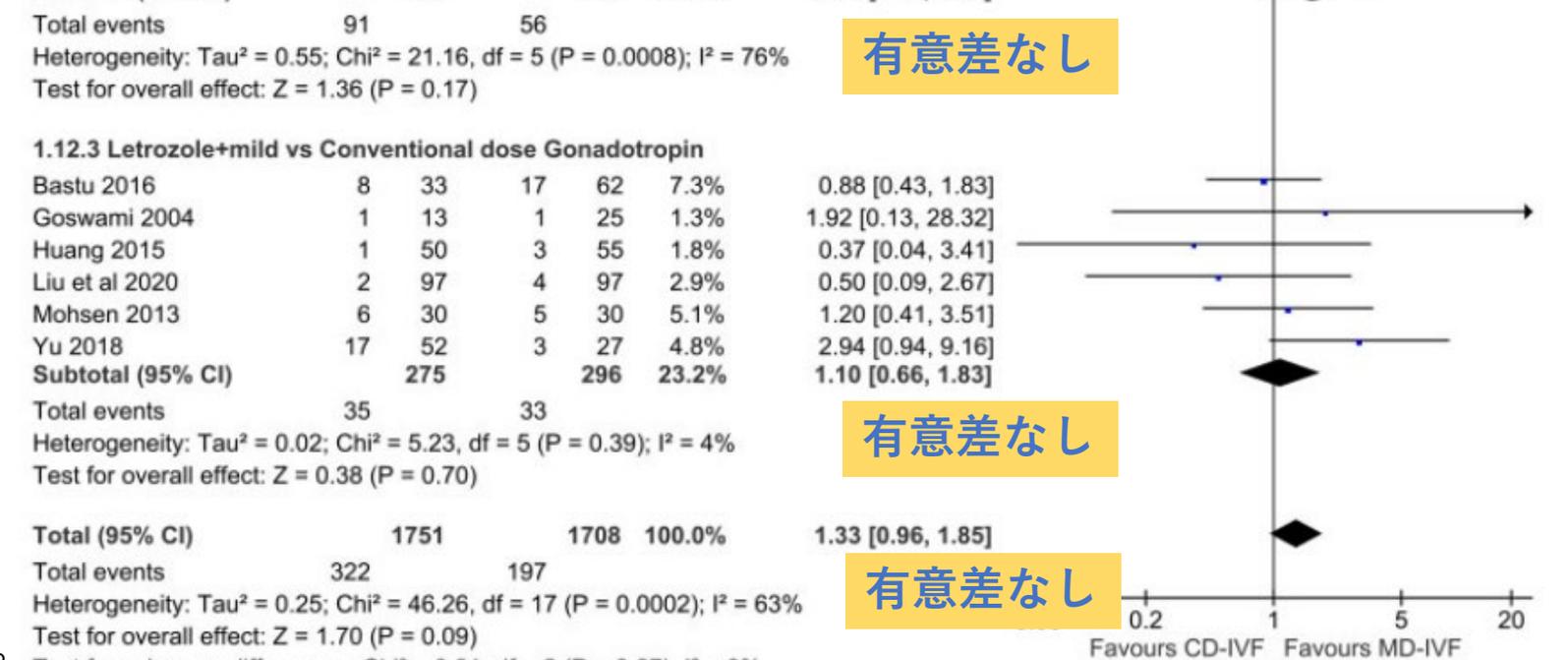
Mild vs.
Conventional stimulation

刺激開始周期あたりの

キャンセル率
Poor responder



キャンセル率 : Mild ≒ Conventional



刺激開始周期あたりの Mild vs. Conventional stimulation

キャンセル率
Normal responder

Study or Subgroup	MD-IVF		CD-IVF		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.13.1 Mild vs Conventional dose Gonadotropin only							
Baart E et al 2007	1	41	7	63	3.5%	0.22 [0.03, 1.72]	
Blockeel 2011	5	39	3	33	6.9%	1.41 [0.36, 5.46]	
Heijnen et al 2007	80	444	27	325	21.9%	2.17 [1.44, 3.27]	
Uebachs et al 2002	12	48	4	33	10.5%	1.56 [0.57, 4.25]	

キャンセル率(CCなし): Mild ≐ Conventional

Total events 108 52
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 5.24, df = 4 (P = 0.26); I² = 24%
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)

有意差なし

キャンセル率(CCあり): Mild > Conventional

Tummon et al 1992	70	229	18	179	20.3%	3.04 [1.88, 4.91]
Subtotal (95% CI)		611		613	51.1%	2.87 [1.46, 5.64]
Total events	116		39			
Heterogeneity: Tau ² = 0.27; Chi ² = 7.76, df = 3 (P = 0.05); I ² = 61%						
Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)						
Total (95% CI)		1441		1213	100.0%	2.08 [1.38, 3.14]
Total events	224		91			
Heterogeneity: Tau ² = 0.16; Chi ² = 15.26, df = 8 (P = 0.05); I ² = 48%						
Test for overall effect: Z = 3.50 (P = 0.0005)						
Test for subgroup differences: Chi ² = 1.81, df = 1 (P = 0.18), I ² = 44.8%						

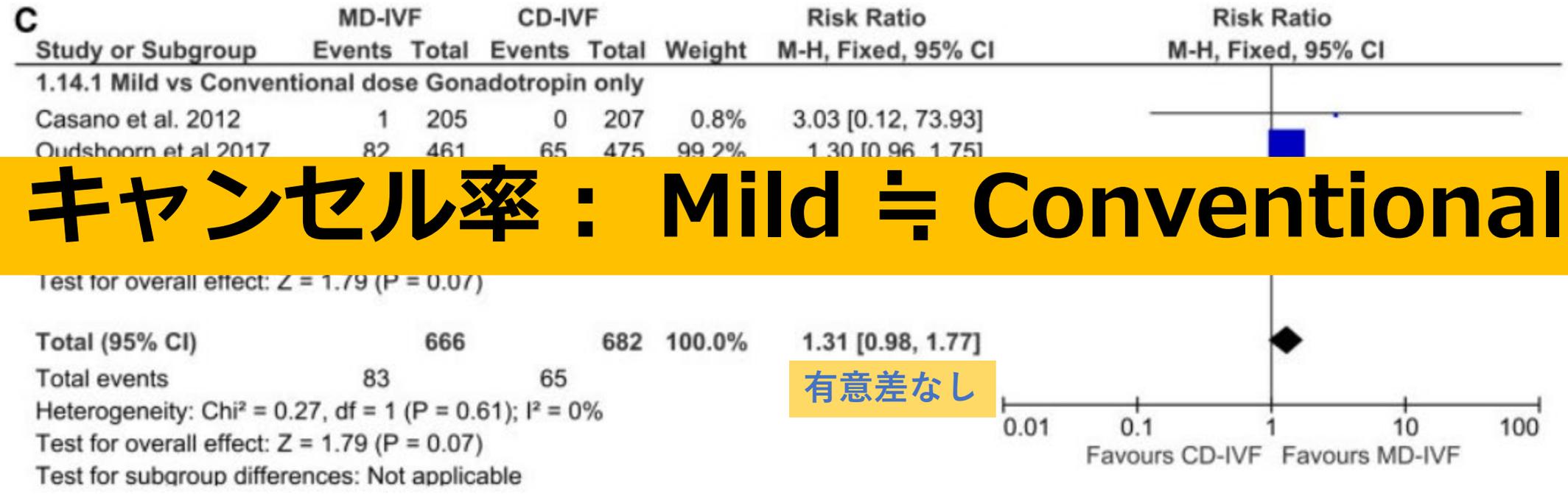
2.08 [1.38, 3.14]



刺激開始周期あたりの

キャンセル率
Hyper-responder

Mild vs. Conventional stimulation

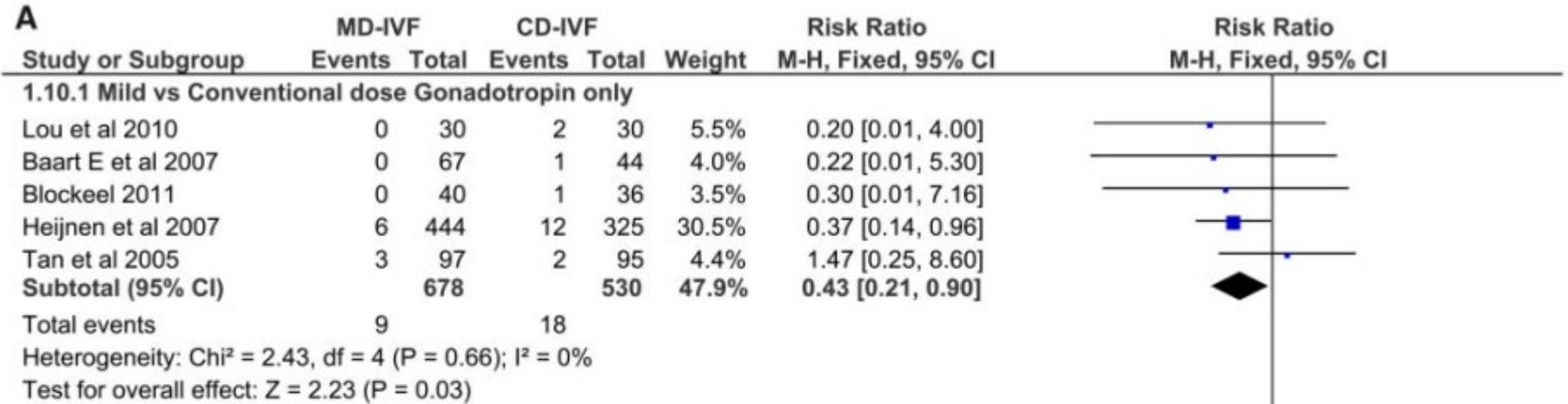


キャンセル率 : Mild ≒ Conventional

有意差なし

Mild vs. Conventional stimulation

OHSS risk
Normal responder



1.10.2 CC+mild vs Conventional dose Gonadotropin

OHSSリスク : Mild < Conventional

Total events 1 16
Heterogeneity: Chi² = 1.07, df = 2 (P = 0.59); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.88 (P = 0.004)

1.10.3 Letrozole+mild vs Conventional dose Gonadotropin

Mukherjee et al 2012	0	42	7	52	14.8%	0.08 [0.00, 1.40]	
Subtotal (95% CI)		42		52	14.8%	0.08 [0.00, 1.40]	

Total events 0 7
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)

Total (95% CI) 1031 894 100.0% **0.26 [0.14, 0.49]**

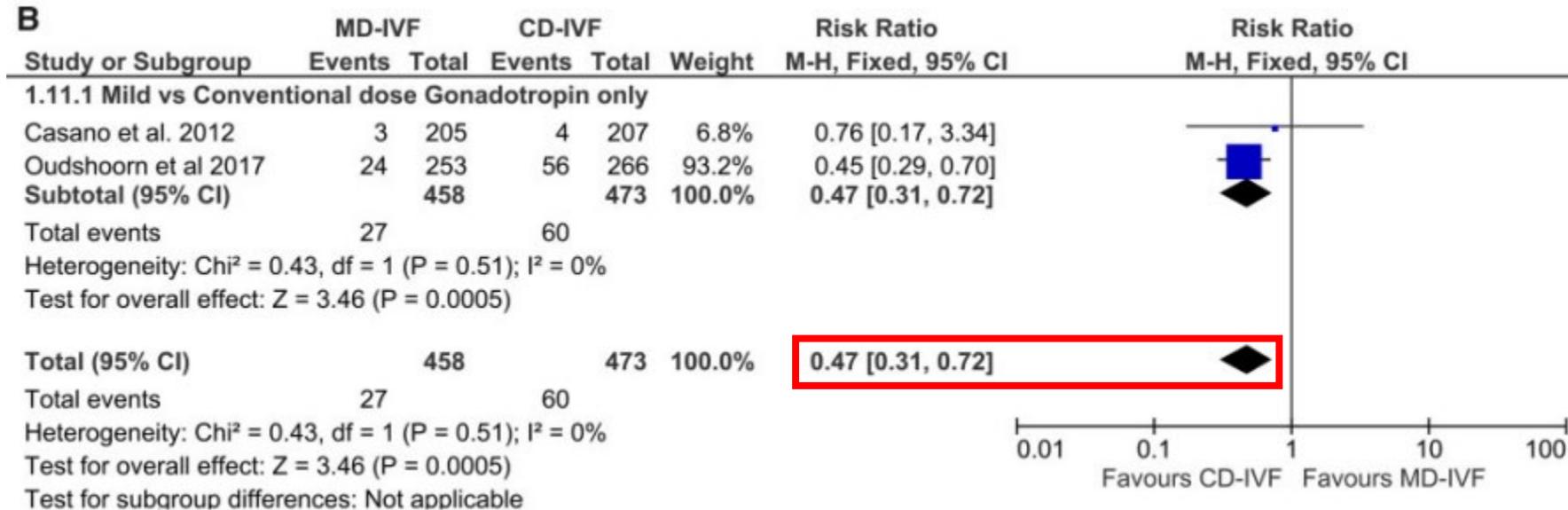
Total events 10 41
Heterogeneity: Chi² = 6.41, df = 8 (P = 0.60); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.18 (P < 0.0001)

Test for subgroup differences: Chi² = 3.32, df = 2 (P = 0.19), I² = 39.8%



OHSS risk
Hyper-responder

Mild vs. Conventional stimulation



OHSSリスク : Mild < Conventional

累積生産率

Mild vs. Conventional stimulation

Hyper

累積生産率 : Mild ≒ Conventional

Study or Subgroup	MD-IVF Events	Total	CD-IVF Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio	M-H, Fixed, 95% CI
Subtotal (95% CI)	458	458	473	473	41.7%	0.94 [0.78, 1.12]		
Total events	151	151	167	167				

Normal re

**Normal-responder, Mild+CCで
キャンセル率↑**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: $Z = 1.28$ ($P = 0.20$)

Pool

OHSSリスク: Mild < Conventional

van Hobborg 2017	117	261	106	250	27.5%	1.06 [0.87, 1.29]
Subtotal (95% CI)	358	358	344	344	31.9%	1.06 [0.88, 1.28]

**Mild、Conventional stimulation
使い分けが重要!?**

Test for overall effect: $Z = 0.73$ ($P = 0.46$)
Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 1.94$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.38$), $I^2 = 0\%$

0.5 0.7 1 1.5 2
Favours CD-IVF Favours MD-IVF

4. hMG vs. rFSH

CQ
10

Clinical Question

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？

A

Answer

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)



REVIEW

Open Access

Recombinant human follicle-stimulating hormone produces more oocytes with a lower total dose per cycle in assisted reproductive technologies compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: a meta-analysis

Philippe Lehert¹, Joan C Schertz², Diego Ezcurra^{3*}

hMG vs. rFSH

総投与量（周期あたり）

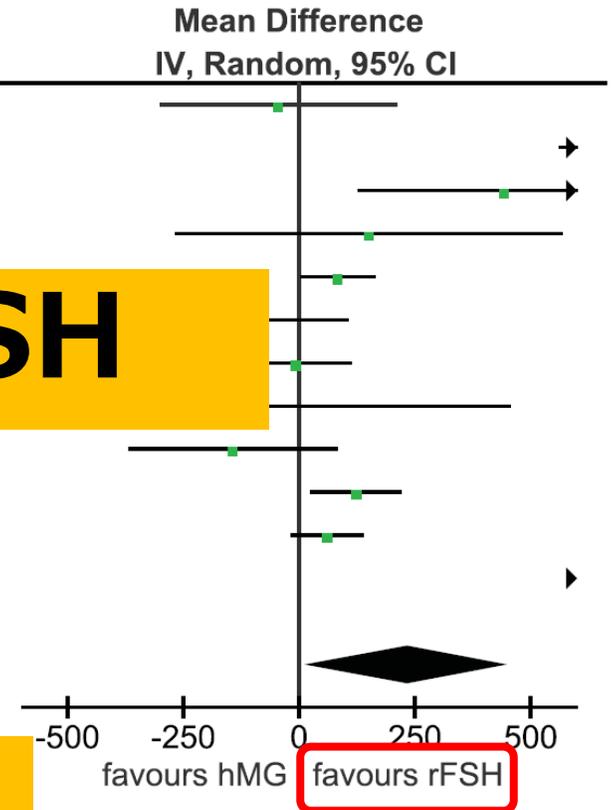
Study or Subgroup	hMG			rFSH			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total				
Jansen-98	1,365	600	35	1,410	600	54	8.4%	-45.00 [-300.19, 210.19]	1998	
Kornilov-99	2,273	250	40	1,590	250	28	9.2%	683.00 [562.26, 803.74]	1999	
Serhal-00	3,660	560	144	3,217	1,500	94	7.9%	443.00 [126.27, 759.73]	2000	
Ng-01	1,800	690	20	1,650	657	20	7.0%	150.00 [-267.56, 567.56]	2001	
Westergaard-01										
Gordon-01										
Diedrich-02										
Rashidi-05										
Bosch-05	2,481	994	122	2,624	801	126	8.6%	-143.00 [-368.10, 82.10]	2005	
Andersen-06	2,508	729	363	2,385	622	368	9.3%	123.00 [24.70, 221.30]	2006	
Hompes-07	1,821	500	312	1,760	500	317	9.3%	61.00 [-17.15, 139.15]	2007	
Ruvolo-09	3,499	300	10	1,808	300	19	8.6%	1691.00 [1461.28, 1920.72]	2009	
Total (95% CI)			1651			1621	100.0%	235.46 [16.62, 454.30]		

総投与量 : hMG > rFSH

Heterogeneity: Tau² = 131906.73; Chi² = 278.21, df = 11 (P < 0.00001); I² = 96%

Test for overall effect: Z = 2.11 (P = 0.03)

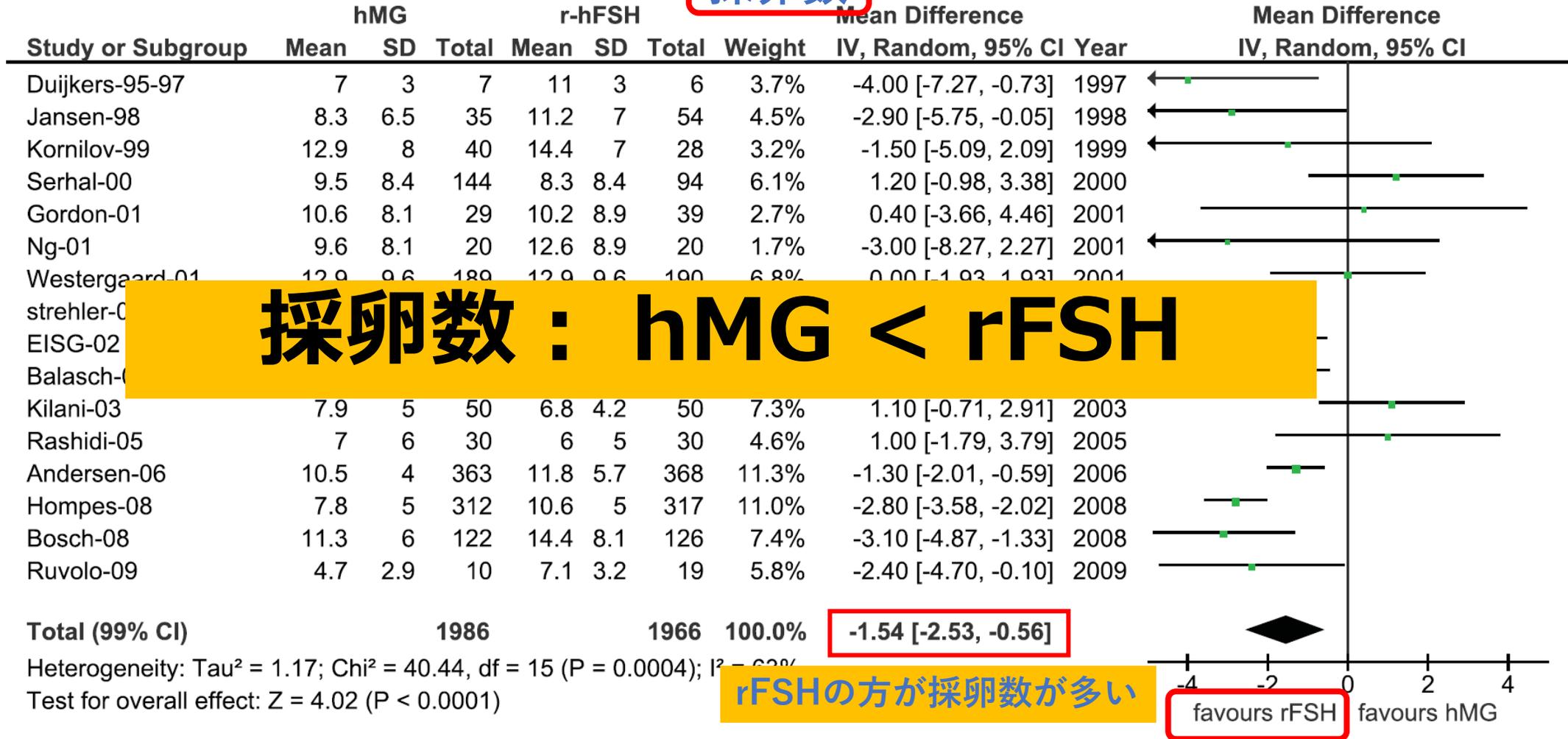
rFSHの方が総投与量少ない



Fixed dose studyは除外

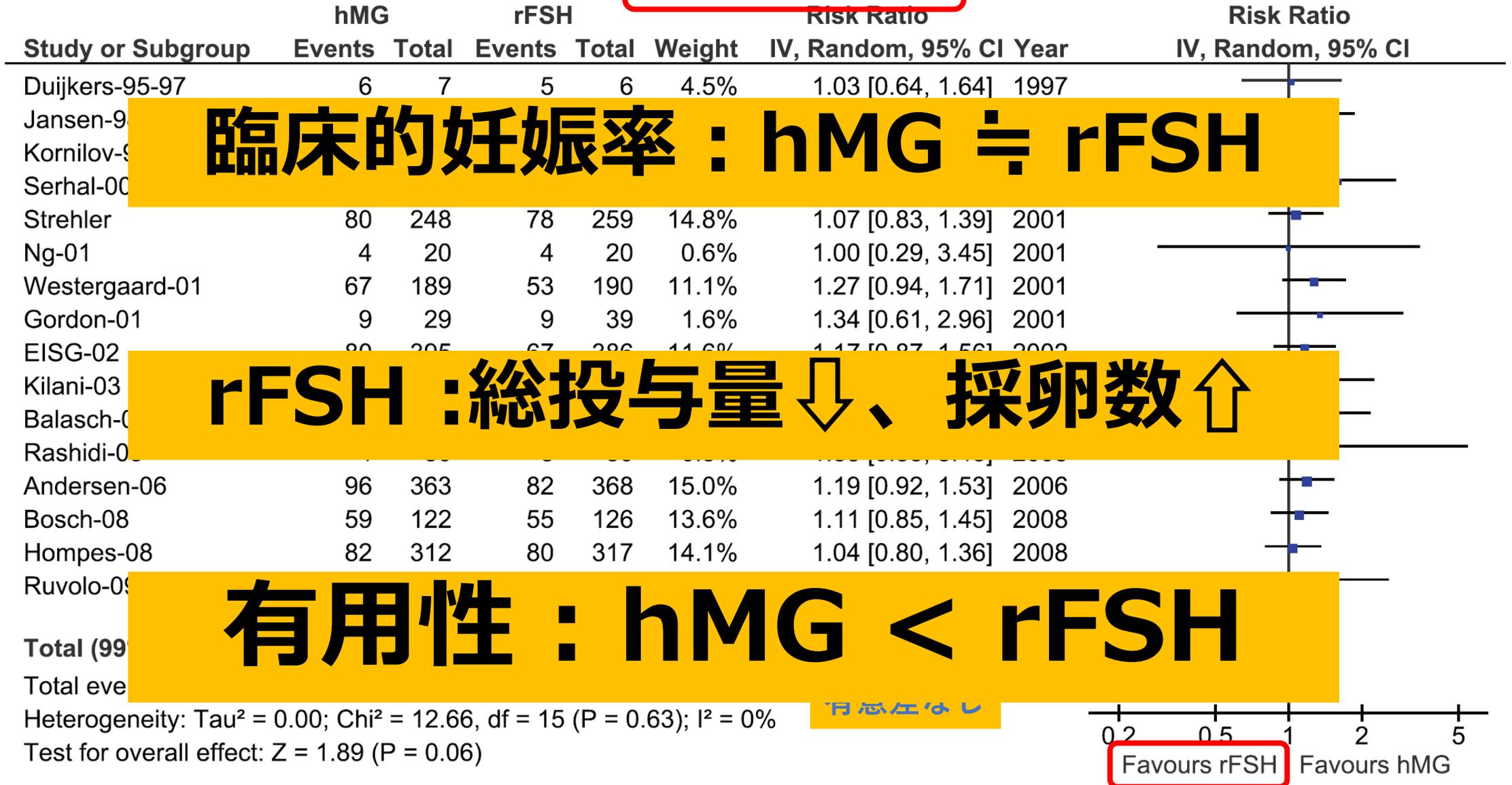
hMG vs. rFSH

採卵数



hMG vs. r-FSH

臨床的妊娠率



臨床的妊娠率 : hMG ≐ rFSH

rFSH : 総投与量 ↓、採卵数 ↑

有用性 : hMG < rFSH

Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis

E.M. Bordewijk , **F. Mol**, **F. van der Veen**, and
M. Van Wely ,*

Academic Medical Center, Center for Reproductive Medicine, Amsterdam, The Netherlands

*Correspondence address. Center for Reproductive Medicine, Q3-119 Academic Medical Center, Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands. E-mail: m.vanwely@amc.nl  <https://orcid.org/0000-0001-8263-213X>

Submitted on August 14, 2018; resubmitted on February 7, 2019; editorial decision on February 27, 2019

hMG vs. rFSH

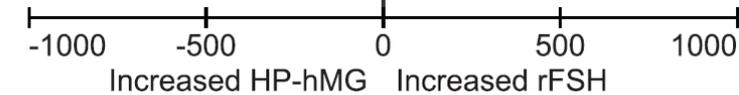
生産あたりの
総投与量

Study or Subgroup	rFSH			HP-hMG			Weight	Mean Difference		Year	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	Year		
EISG 2002	2,775	810	354	2,768	817	373	15.5%	7.00	[-111.30, 125.30]	2002	
Kilani 2003	2,025	795	50	1,680	530	50	6.4%	345.00	[80.16, 609.84]	2003	
Andersen 2006	2,385	622	368	2,508	729	363	17.5%	-123.00	[-221.30, -24.70]	2006	
Bosch 2008	2,624	801	140	2,481	994	140	8.7%	143.00	[-68.46, 354.46]	2008	
Hompes 2008	1,781	468	256	1,932	628	250	17.6%	-151.00	[-247.68, -54.32]	2008	

総投与量（生産あたり）：hMG ≐ rFSH

Heterogeneity: Tau² = 6518.17; Chi² = 18.95, df = 6 (P = 0.004); I² = 68%
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)

有意差なし



臨床的妊娠率

Study or Subgroup	rFSH		HP-hMG		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	Year		
EISG 2002	78	386	98	395	18.8%	0.81	[0.63, 1.06]	2002	
Kilani 2003	28	50	30	50	5.8%	0.93	[0.67, 1.30]	2003	
Ye 2012	33	64	36	63	7.0%	0.90	[0.66, 1.24]	2012	
Devroey 2012	106	375	116	374	22.5%	0.91	[0.73, 1.14]	2012	
Total (95% CI)		1700		1697	100.0%	0.90	[0.81, 1.00]		
Total events	464		515						

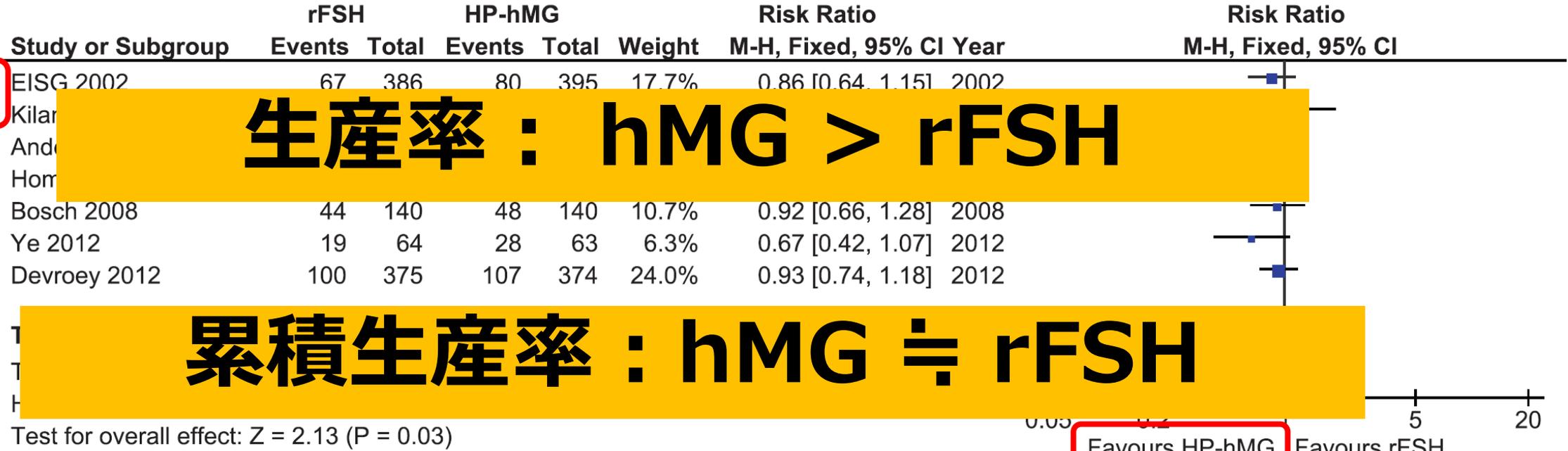
臨床的妊娠率：hMG > rFSH

Heterogeneity: Chi² = 1.35, df = 6 (P = 0.97); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.02 (P = 0.04)

hMGでやや高い



生産率



生産率 : hMG > rFSH

累積生産率 : hMG ≒ rFSH

累積生産率



有用性 : hMG > rFSH

hMG, rFSH : 使い分けが重要!?

5. PPOS法

CQ

13

Clinical Question

A

Answer

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？

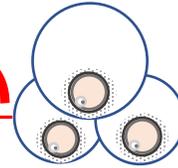
1. PPOS (progesterin-primed ovarian stimulation) は、凍結融解胚移植を前提にした卵巣刺激法として、GnRH アゴニスト法や GnRH アンタゴニスト法と比較し、採卵数、臨床的妊娠率、出生率において同等に有効である。(A)
2. PPOS では、GnRH アゴニスト法やアンタゴニスト法に比較して、有意に OHSS の発症リスクが低い。(A)
3. PPOS で生まれた児と GnRH アゴニスト法で生まれた児の間に、先天異常の有無、低出生体重、早産率において有意差はみられなかった。(B)

PPOS (Prog_estin-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) を用いて排卵抑制

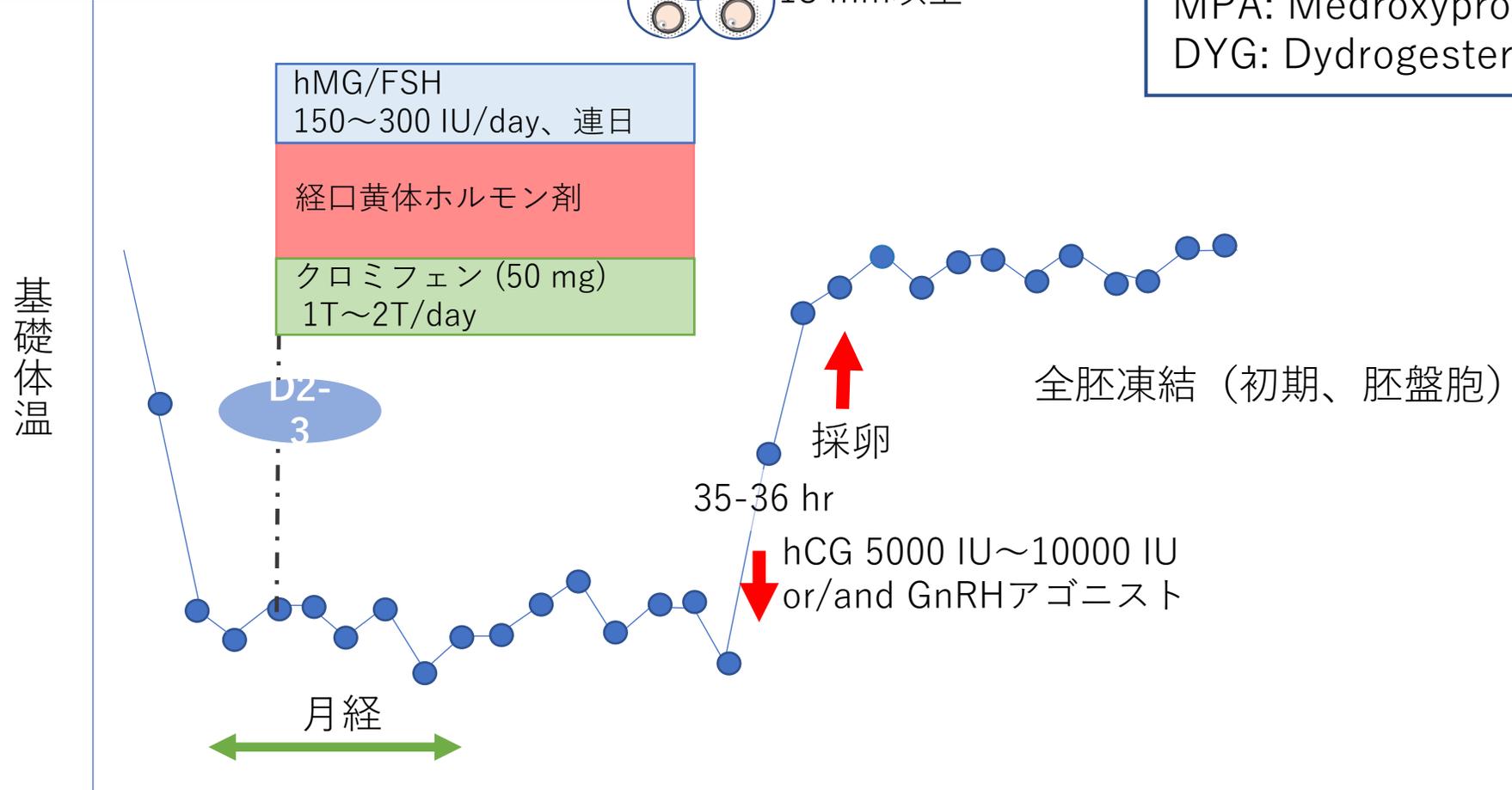
○安価

○**新鮮胚移植を行うことができない**



主席卵胞径
18 mm以上

MPA: Medroxyprogesterone*
DYG: Dydrogesterone*



*一部の薬剤は本邦での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

5.1 PPOS vs. conventional



Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for Patients in Assisted Reproductive Technology: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

OPEN ACCESS

Shaogen Guan^{1†}, Yuezhi Feng^{1†}, Yonghan Huang¹ and Jia Huang^{2*}

Edited by:
Qiuju Chen,
Shanghai Jiao Tong University, China

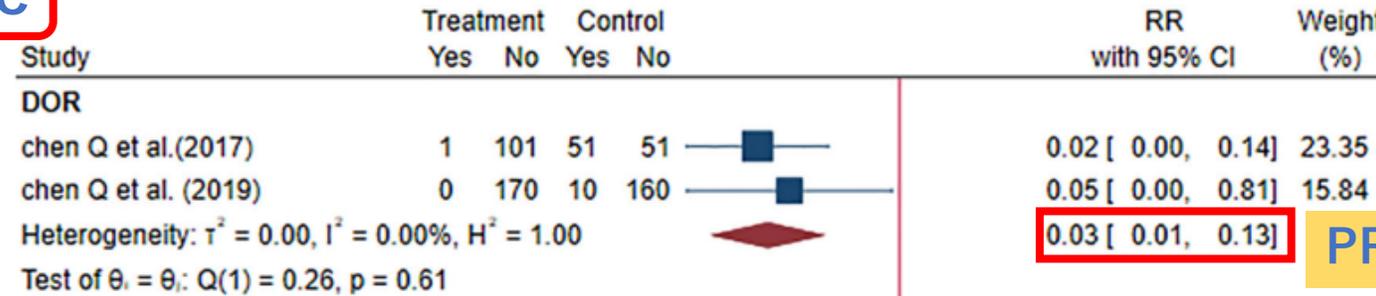
¹ Reproductive Medicine Center, The First People's Hospital of Foshan, Foshan, China, ² Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China

PPOS vs. Conventional stimulation*

*Antagonist, Short, GnRHa long protocol

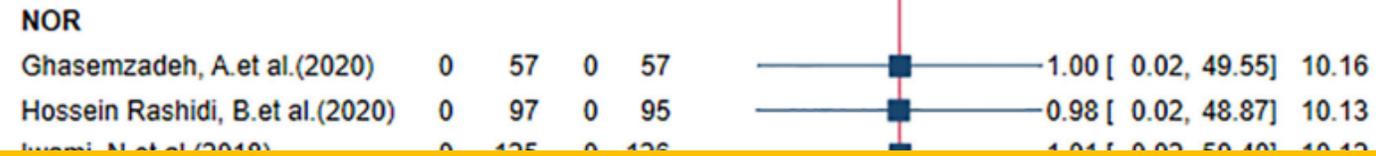
Premature LH surge

Diminished ovarian reserve women



PPOSで有意に少ない

Normal ovarian reserve women



**早発LHサージ：
卵巣予備能低下群：PPOS < Conventional**



Overall
Heterogeneity: $\tau^2 = 1.28$, $I^2 = 30.98\%$, $H^2 = 1.45$
Test of $\theta_1 = \theta_2$: $Q(7) = 10.14$, $p = 0.18$
Test of group differences: $Q_s(2) = 9.89$, $p = 0.01$

0.25 [0.06, 1.03]

有意差なし

Ovarian reserve:
年齢, AFC, FSH, AMH,
またはBologna criteriaにより分類

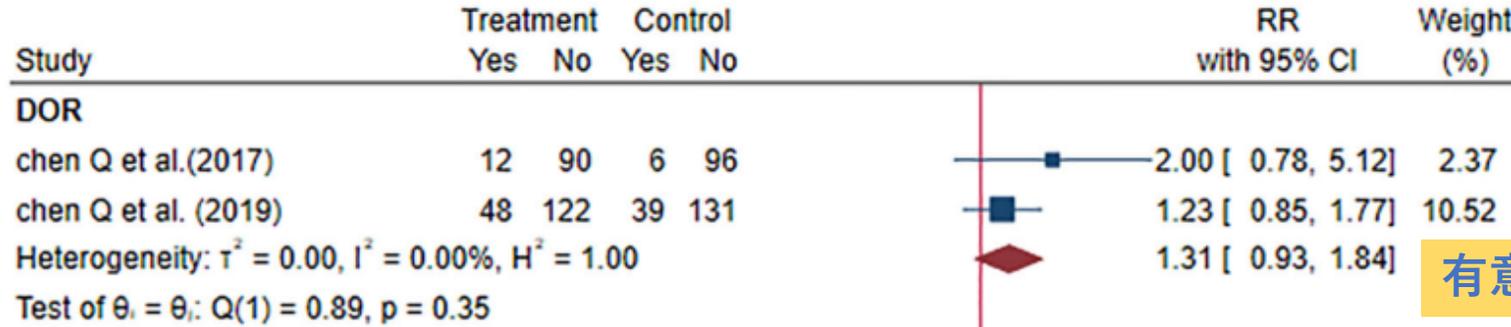
Random-effects DerSimonian-Laird model

1/256 1/16 1 16

臨床的妊娠率 (症例あたり)

PPOS vs. Conventional stimulation

Diminished ovarian
reserve women



有意差なし

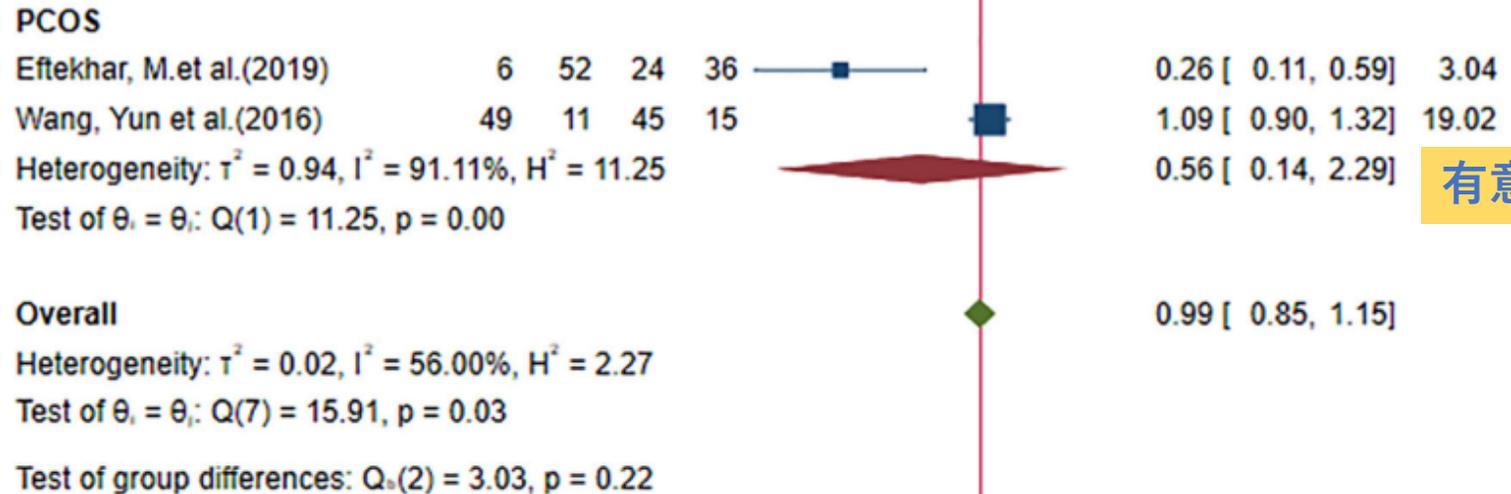
Normal ovarian
reserve women



有意差なし

臨床的妊娠率 : PPOS ≒ Conventional

PCOS

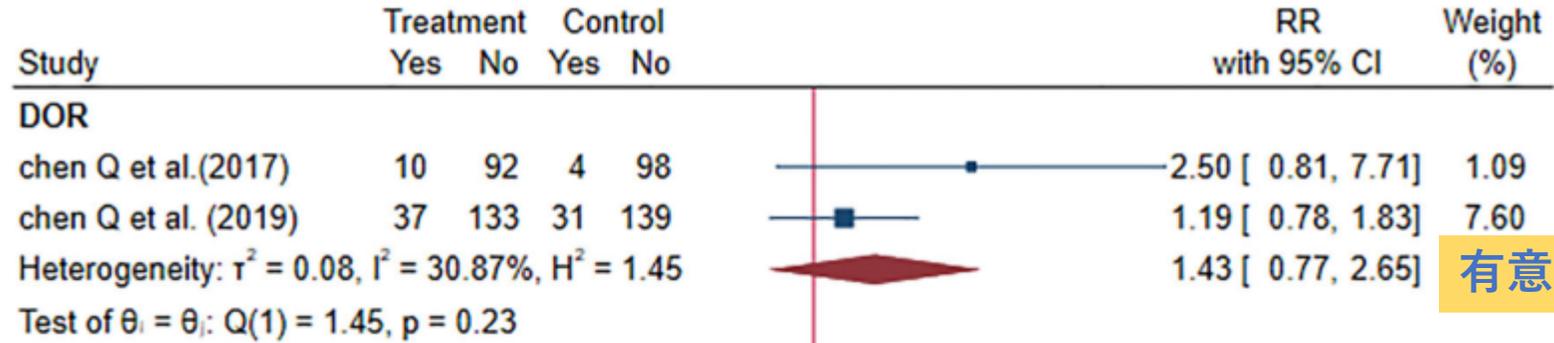


有意差なし

**生産/継続妊娠率
(症例あたり)**

PPOS vs. Conventional stimulation

Diminished ovarian reserve women



有意差なし

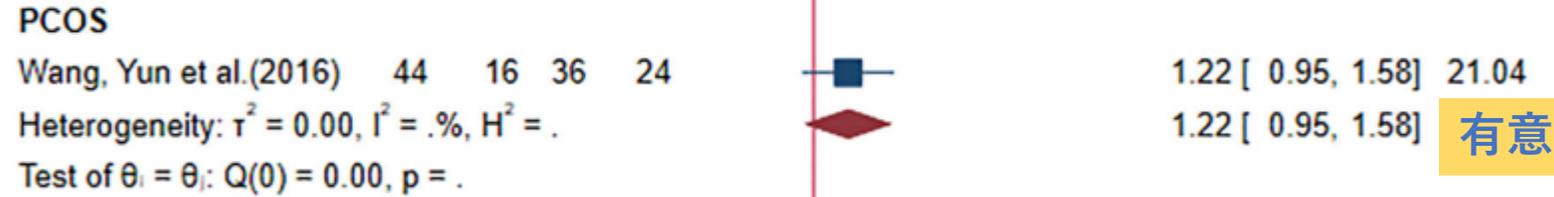
Normal ovarian



生産/継続妊娠率 : PPOS ≒ Conventional

Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(2) = 0.22$, $p = 0.89$

PCOS



有意差なし



OHSS

PPOS vs. Conventional stimulation

Normal ovarian
reserve women

Study	Treatment		Control		RR with 95% CI	Weight (%)
	Yes	No	Yes	No		
NOR Hossein Rashidi, B.et al.(2020)	0	97	0	95	0.98 [0.02, 48.87]	0.89

OHSS(PCOS) : PPOS < Conventional

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$
 Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(3) = 1.19$, $p = 0.76$



有意差なし

PCOS

Study	Treatment		Control		RR with 95% CI	Weight (%)
	Yes	No	Yes	No		
PCOS Eftekhari, M.et al.(2019)	21	37	41	19	0.53 [0.36, 0.78]	93.35
Wang, Yun et al.(2016)	0	60	2	58	0.20 [0.01, 4.08]	1.50
Overall					0.52 [0.36, 0.76]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$
 Test of $\theta_i = \theta_j$: $Q(1) = 0.39$, $p = 0.53$



PPOSで有意に少ない

PPOSはARTの卵巣刺激法で有用な方法!?



Random-effects DerSimonian-Laird model

5.2 DYG vs. MPA

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

**Sha Yu^{1,†}, Hui Long^{1,†}, Hannah Ya-ning Chang^{1,†}, Yali Liu¹,
Hongyuan Gao¹, Jing Zhu¹, Xinxin Quan¹, Qifeng Lyu¹,
Yanping Kuang^{1,2,*}, and Ai Ai^{1,*}**

¹Department of Assisted Reproduction, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Zhizaoju Road No. 639, Huangpu District, Shanghai 200011, People's Republic of China ²Shanghai Key Laboratory of Reproductive Medicine, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, South Chongqing Road No. 280, Huangpu District, Shanghai 200025, People's Republic of China

PPOS: ジドメグステロン (DYG) vs. メドキシプロメグステロン酢酸エステル (MPA)

卵巣刺激と採卵・培養結果比較

Characteristics	hMG + DYG (n = 260)	hMG + MPA (n = 256)	P value*
Days of stimulation, mean (SD)	8.5 (1.1)	8.7 (1.1)	0.06
Total hMG dose (IU), mean (SD)	1912.2 (242.1) ↓	1959.1 (236.4)	0.04
Number of oocytes retrieved, mean (SD)	10.8 (6.3)	11.1 (5.8)	0.33
Number of metaphase II oocytes, mean (SD)	9.4 (5.5)	9.7 (5.5)	0.37
Number of fertilized oocytes, mean (SD)	7.0 (4.5)	7.2 (4.6)	0.52
Number of cleaved embryos, mean (SD)	6.9 (4.4)	7.0 (4.5)	0.80
Number of...			0.45
Number of...			0.10
Number of all cryopreserved embryos, mean (SD)	4.0 (2.9)	3.9 (2.9)	0.69
Oocyte retrieval rate (%), mean (SD)	74.3 (19.6)	75.0 (19.5)	0.69
Mature oocyte rate (%), mean (SD)	87.8 (15.4)	87.0 (17.4)	0.89
Fertilization rate (%), mean (SD)	75.1 (22.0)	72.0 (24.4)	0.21
Cleavage rate (%), mean (SD)	96.4 (15.5) ↑	92.6 (23.2)	0.05
Viable embryo rate per oocyte retrieved, n (%)	1052/2815 (37.4)	1009/2837 (35.6)	0.16
Cancellation rate, n (%) (ET cancel)	18/260 (6.9)	26/256 (10.2)	0.19

臨床的有用性 : DYG > MPA !?

10 mg DYG/日でトライアル実施 (53名)
 → 3名で早発LHサージ, 2名でトリガー後早期に排卵あり (34-36 hrs.).
 20 mg DYG/日が最少量と考えている。

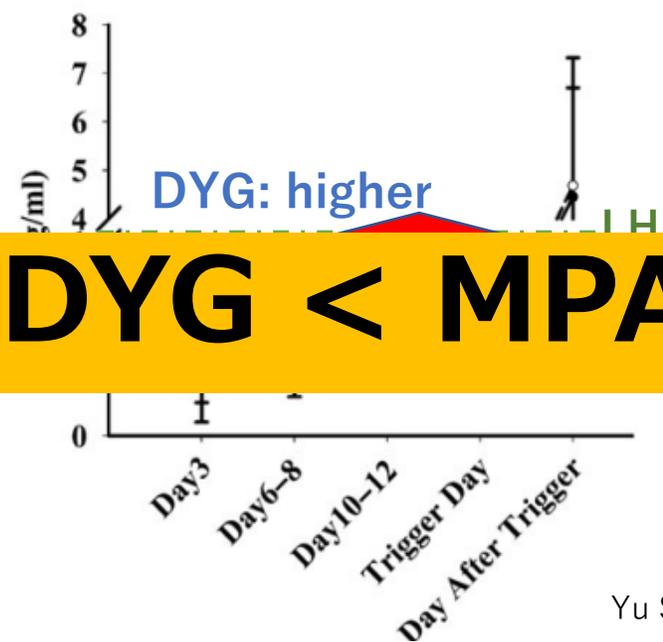
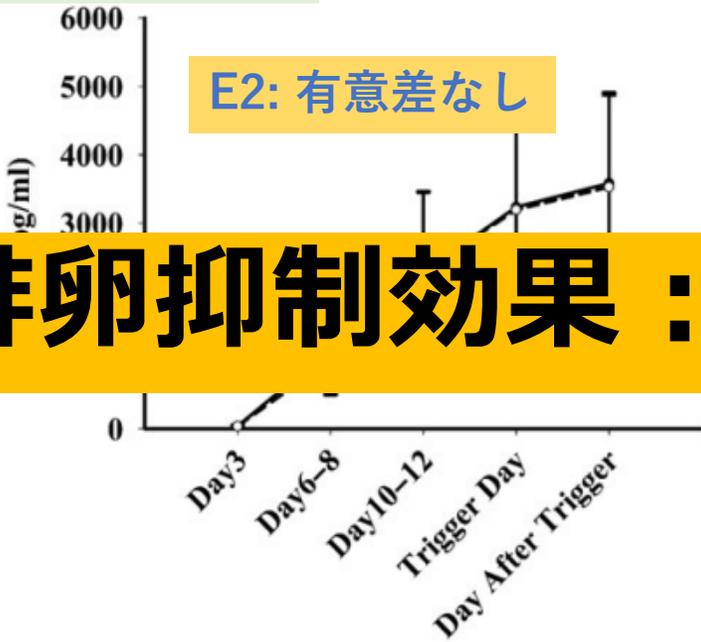
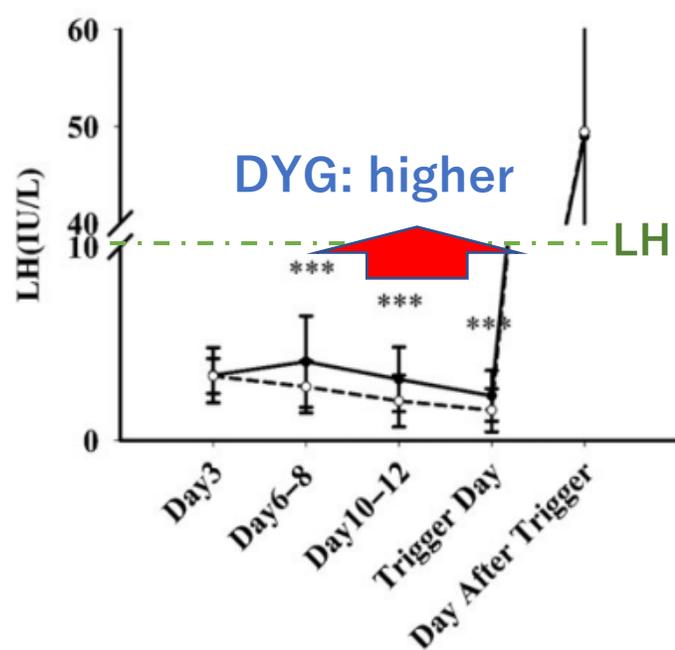
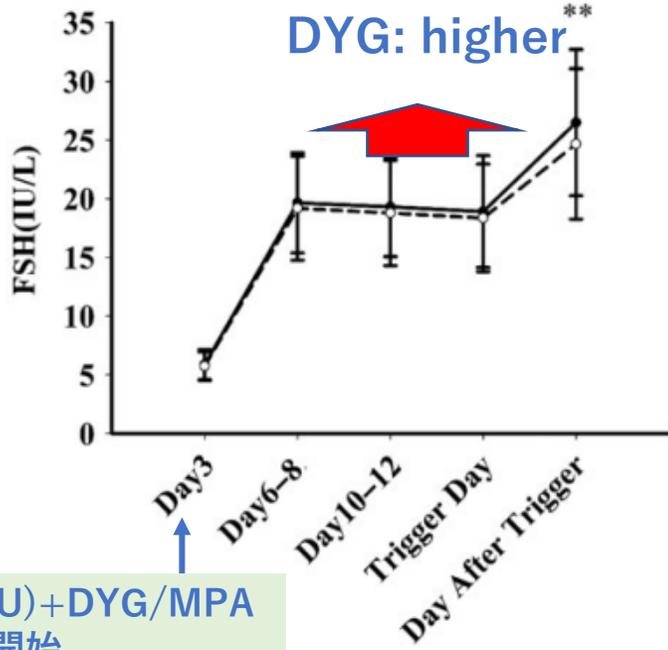
DYG: 20 mg/d
MPA: 10 mg/d

血中ホルモン動態比較 (hMG+DYG vs. hMG+MPA)

10 mg DYG/日でトライアル実施 (53名)
 → 3名で早発LHサージ, 2名でトリガー後早期に排卵あり (34-36 hrs.).
 20 mg DYG/日が最少量と考えている。

DYG: 20 mg/d
MPA: 10 mg/d

hMG (225 IU)+DYG/MPA
 開始



DYGはMPAと比較して
 プロゲステロン受容体
 への結合親和性が低い。
 ↓
 DYGはMPAより
 GnRH抑制効果
 弱い可能性あり

排卵抑制効果 : DYG < MPA !?

** P < 0.01
 *** P < 0.001

5.3 Fixed vs. Flexible



The Comparison of Fixed and Flexible Progestin Primed Ovarian Stimulation on Mature Oocyte Yield in Women at Risk of Premature Ovarian Insufficiency

Erkan Kalafat^{1,2}, Merve Dizdar³, Engin Turkgeldi¹, Sule Yildiz¹, Ipek Keles¹ and Baris Ata^{1,4}*

Fixed PPOS法 vs. Flexible PPOS法 卵巣刺激結果

Variables	Fixed PPOS Cycles (n = 30)	Flexible PPOS Cycles (n = 60)	RR (95% CI)	P
Duration of stimulation in days	8 (7 – 9)	8 (7 – 10)	0.97 (0.89 – 1.05)	.48
Total gonadotropin consumption in IU	2400 (2100 – 2700)	2400 (2100 – 3000)	0.97 (0.89 – 1.05)	.48
LH surge (>10) prior to hCG	4 (13.3%)	12 (20.0%)	1.47 (0.51 – 5.27)	.50
Follicle count >14mm on hCG day	4.0 (2.25 – 5.0)	4.0 (2.0 – 7.0)	1.17 (0.95 – 1.45)	.14
Number of MII oocytes	4.5 (2.25 – 7.75)	4.0 (2.0 – 7.0)	0.94 (0.78 – 1.14)	.56
No oocyte retrieved	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	–

mean (SD)またはmean (%)

Fixed PPOS: rFSH 投与開始と同時にMPA 10 mg/daily経口投与(トリガー日まで継続).

Flexible PPOS: 主席卵胞が14 mm以上またはE2 >200 ng/mLのうち、いずれか早い日よりMPA 10 mg/d 経口投与開始(トリガー日まで継続).

*いずれもrFSHをfixed dose (300 IU/daily)で投与.

*採卵キャンセルは各群1名ずつ (Fixed:卵巣刺激18日で16 mmを越える卵胞とE2値上昇なくキャンセル, Flexible:排卵のためキャンセル)

PPOS (MPA 10 mg) : Fixed ≐ Flexible

主に不妊治療に用いられる医薬品

①

【令和4年4月時点】

一般名	関係する効能・効果
エストラジオール(経口)0.5mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整 凍結融解胚移植におけるホルモン補充周期
エストラジオール(貼付)0.72mg	
エストラジオール(ゲル)1mg	
エストラジオール(ゲル)0.06%	
ジドロゲステロン(経口)5mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整 調節卵巣刺激下における早発排卵の防止 生殖補助医療における黄体補充
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(経口)5mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整 調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
クロルマジノン酢酸エステル(経口)2mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整 生殖補助医療における黄体補充
ノルエチステロン(経口)5mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整
ノルゲストレルエチニルエストラジオール(経口)	
レボノルゲストレルエチニルエストラジオール(経口)	
ノルエチステロンエチニルエストラジオール(経口)	
ドロスピレノンエチニルエストラジオール ベータデクス(経口)	
ブセレリン酢酸塩(点鼻)0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止 生殖補助医療における卵胞成熟
ナファレリン酢酸塩水和物(点鼻)0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止

ジドロゲステロン(経口)5mg

処方箋医薬品

照合元データ

使用**,*6. 用法及び用量

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流産、習慣性流産〉

ジドロゲステロンとして、通常成人1日5～15mgを1～3回に分割経口投与する。子宮内膜症には1日5～20mgを経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

ジドロゲステロンとして、通常、月経周期2～5日目より1日20mgを1又は2回に分割経口投与する。

〈生殖補助医療における黄体補充〉

ジドロゲステロンとして、通常、1回10mgを1日3回経口投与する。

二

2. 注意（次の患者には投与しないこと）

▼3. 組成・性状

3.1 組成

▼デュファストン錠5mg

（構成）

3.2 製剤の性状

▼デュファストン錠5mg

（構成）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

- * 5.1 妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む黄体ホルモン剤と卵巣ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。[\[15.1 参照\]](#)

（調節卵巣刺激下における早発排卵の防止）

- ・ 自然周期での凍結融解胚移植の場合は、本剤を排卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）まで投与する。
- ・ ホルモン補充周期での凍結融解胚移植の場合は、本剤を、卵巣ホルモン剤の投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から最長妊娠12週まで投与する。

**,*8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止、生殖補助医療における黄体補充〉

本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(経口)5mg

処方箋医薬品

照合元データ

使用上の注意
適用上/取扱い上

作成又は改訂年
日本標準商品分
薬効分類名

▼承認等
▼ヒスロン錠5
販売名コー
販売名英語
承認番号等
販売開始年
貯法・有効
規制区分

一般的名称
2. 禁忌 (次の患

▼3. 組成・性状
3.1 組成

▼ヒスロン錠
(構成)

3.2 製剤の性状

▼ヒスロン錠5
(構成)

4. 効能又は効果

5. 効能又は効果に関連する注意

6. 用法及び用量

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

* 5.3 新鮮胚移植を予定していない場合のみに用いること。

** 6. 用法及び用量

〈無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、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、切迫流早産、習慣性流早産〉

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を1～3回に分割経口投与する。

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

メドロキシプロゲステロン酢酸エステルとして、通常、月経周期2～5日目より1日10mgを1又は2回に分割経口投与する。患者の状態により1日5mgまで減量できる。

* 7. 用法及び用量に関連する注意

〈調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

本剤の投与は卵胞成熟の誘発当日まで継続すること。

重量 (g)	0.10
色調 剤皮	白色 素錠

** 4. 効能又は効果

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、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、切迫流早産、習慣性流早産、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止

こと。また、妊

卵巣刺激の開
する可能性があ
慮して慎重に判

期の調整、月経
性流早産）
る。

に分割経口投与

本剤の投与は卵胞成熟の誘発当日まで継続すること。

** 8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症、調節卵巣刺激下における早発排卵の防止〉

本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

クロルマジノン酢酸エステル(経口)2mg

処方箋医薬品

作成又は改訂年月

日本標準商品分類

薬効分類名

▼承認等

▼ルトラル錠2mg

販売名コード

販売名英語表記

販売名ひらがな

承認番号等

販売開始年月

貯法・有効期間

規制区分

一般的名称

2. 禁忌 (次の患者)

▼3. 組成・性状

3.1 組成

▼ルトラル錠2mg

(構成)

3.2 製剤の性状

* 4. 効能又は効果

無月経、月経周期異常（稀発月経、多発月経）又は生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、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又は生殖補助医療における黄体補充

* 5. 効能又は効果に関連する注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整〉

妊娠率や生産率の報告を踏まえると、本剤を含む黄体ホルモン剤と卵胞ホルモン剤の併用で調節卵巣刺激の開始時期の調整を行った場合は、開始時期の調整を行わない場合と比べて、妊娠率や生産率が低下する可能性があるため、このことを患者に説明した上で、本剤の投与の要否は、患者ごとに治療上の必要性を考慮して慎重に判断すること。 [15.1 参照]

の調整、月経量異常、不妊症又は生殖補

卵巣刺激の開始時期、可能性があるので慎重に判断する

* 6. 用法及び用量

クロルマジノン酢酸エステルとして、通常成人1日2～12mgを1～3回に分割経口投与する。生殖補助医療における黄体補充で用いる場合、本剤の投与期間は、新鮮胚移植の場合は採卵後から胚移植日まで、凍結融解胚移植の場合は子宮内膜が十分に厚くなった時点から胚移植日までとし、他の黄体補充法と組み合わせて用いる。

助医療における黄体補充の場合は子

* 8. 重要な基本的注意

〈生殖補助医療における調節卵巣刺激の開始時期の調整、黄体機能不全による不妊症、生殖補助医療における黄体補充〉

本剤は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。

医療における黄体

*本邦適応外

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(経口)2mg

色調等	だいたい色・割線入り素錠
-----	--------------

4. 効能又は効果
 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

処方箋医薬品

照合元データ

使用上の注意
適用上/取扱い上

4. 効能又は効果

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

た、妊娠状

現在、日本で「PPOS」で保険適応で使用可能な黄体ホルモン製剤：「ジドロゲステロン(経口)5mg」、 「MPA(経口)5mg」のみ

販売開始年
貯法・有効
規制区分

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回に分割経口投与する。

一般的名称

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

CMA(経口)2mg*、MPA(経口)2mg*は「不可」

*本邦適応外

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(経口)2mg 添付文書

P4製剤まとめ(2022.11.8)

	一般名	使用方法	黄体機能不全 (保険適応)	胚移植 (保険適応)	PPOS (保険適用)	状況	
合成製剤	ジドロゲステロン(経口)5mg (後発) なし	1回10mg 1日3回内服	○	○ (30mg/day)	○	供給不安定	
	クロルマジノン酢酸エステル(経口) 2mg* (後発) 前立腺癌での病名適応	1回6mg 1日1-2回内服	○	△移植日まで (6mg/day)	×	供給安定	
	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(経口) 5mg (後発) MPA 5mg	1日10mg を1-2回内服	○	×	○	供給安定	
	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(経口) 2.5mg (後発) MPA 2.5mg	1日2.5~15mg (1-6T) を1-3回内服	○	×	×	供給安定	
	注射薬 ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル (筋注)125mg*	筋肉注射-1回125mg -週に1回	○	×	×	販売中止 (在庫分のみ) / 販売中止予定 (入荷OK)	
天然型	腔剤 プロゲステロン(経腔)100mg プロゲステロン(経腔)400mg プロゲステロン(経腔)200mg ワンクリノン90mg-メルクバイオファーマ	1日1-3回	×	○	×	供給不安定	
	注射薬	プロゲステロン(筋注)50mg*	筋肉注射 -1回50mg 1日1回	○	×	×	販売中止 (在庫分のみ)
		プロゲステロン(筋注)25mg*	皮下注射 -1回25mg 1日1回				販売中止 (在庫分のみ) 筋肉内注射のみに使用
	プロゲステロン(筋注)10mg、25mg*	1日10-50mg を1~2回に分けて筋肉内注射	○	×	×	入手不可?	

*本邦適応外

6. トリガー

CQ

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

日本のガイドライン：

OHSS予防でアゴニストトリガー：「A」

デュアルトリガー：「C」

***これ以外に「トリガー」に関する記載なし**

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)

トリガー：ESHREガイドラインの取り扱い（1/2）

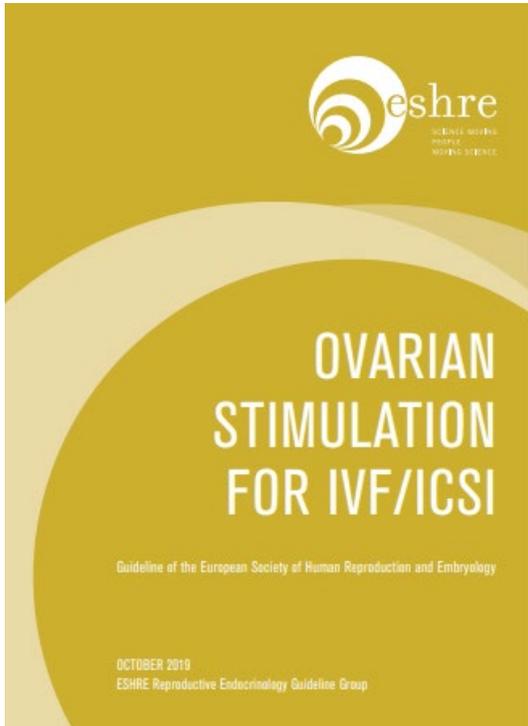
Recommendation

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

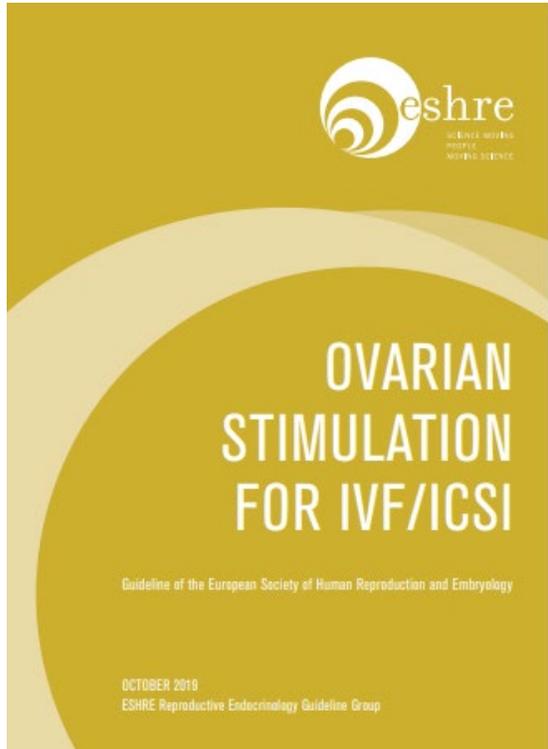
- ✓ コクランレビューのメタアナリシスでは、**rhCG** と **uhCG** は有用性、安全性に違いは無く、**卵巣刺激中の最終卵子成熟トリガーとして同等に勧められる（強い推奨）**

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）**



トリガー：ESHRE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. The GnRH agonist trigger should be followed by luteal phase support with LH-activity.

Conditional ⊕○○○

- ✓ **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）**

6.1 rhCG vs. uhCG



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles (Review)

Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS

Recombinant hCG versus urinary hCG

OHSS (症例あたり)

中等症～重症

Study or Subgroup	rhCG		uhCG		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.2.1 Moderate to severe OHSS							
Bellavia 2013	3	75	2	72	79.8%	1.46 [0.24, 8.99]	
Chang 2001 (1)	1	94	0	92	20.2%	2.97 [0.12, 73.80]	
Driscoll 2000	0	44	0	40		Not estimable	
Subtotal (95% CI)		213		204	100.0%	1.76 [0.37, 8.45]	

OHSS発症率：

rhCGトリガー ≒ uhCGトリガー

Total events 6 9
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)

有意差なし

軽症～中等症

1.2.3 Mild to moderate OHSS							
Eftekhar 2012	7	100	8	100	72.7%	0.87 [0.30, 2.48]	
Madani 2013 (2)	4	60	3	60	27.3%	1.36 [0.29, 6.34]	
Subtotal (95% CI)		160		160	100.0%	1.00 [0.42, 2.38]	
Total events	11		11				
Heterogeneity: Chi ² = 0.22, df = 1 (P = 0.64); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)							

有意差なし

Recombinant hCG vs. urinary hCG

継続妊娠率・生産率（症例あたり）

Long法

Study or Subgroup	rhCG		uhCG		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.1.1 Long GnRH agonist protocol							
Abdelmassih 2005 (1)	23	50	19	50	9.5%	1.39 [0.63, 3.08]	

**継続妊娠率・生産率（アンタゴニスト法）：
rhCGトリガー > uhCGトリガー**

Heterogeneity: Chi² = 1.73, df = 5 (P = 0.88); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)

Antagonist法

1.1.2 GnRH antagonist protocol

有用性：rhCG > uhCG

Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05)

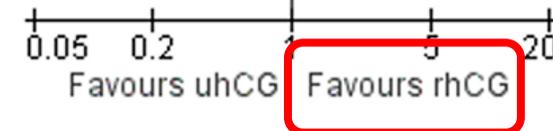
Total (95% CI) 521 615 100.0% 1.15 [0.89, 1.49]

Total events 184 225

Heterogeneity: Chi² = 4.70, df = 6 (P = 0.58); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)

Test for subgroup differences: Chi² = 2.96, df = 1 (P = 0.09), I² = 66.3%



- Footnotes
- (1) Ongoing pregnancy
 - (2) Live birth
 - (3) Live birth
 - (4) Ongoing pregnancy
 - (5) Ongoing pregnancy
 - (6) Ongoing pregnancy
 - (7) Live birth

6.2 デュアルトリガー

CQ

14

Clinical Question

A

Answer

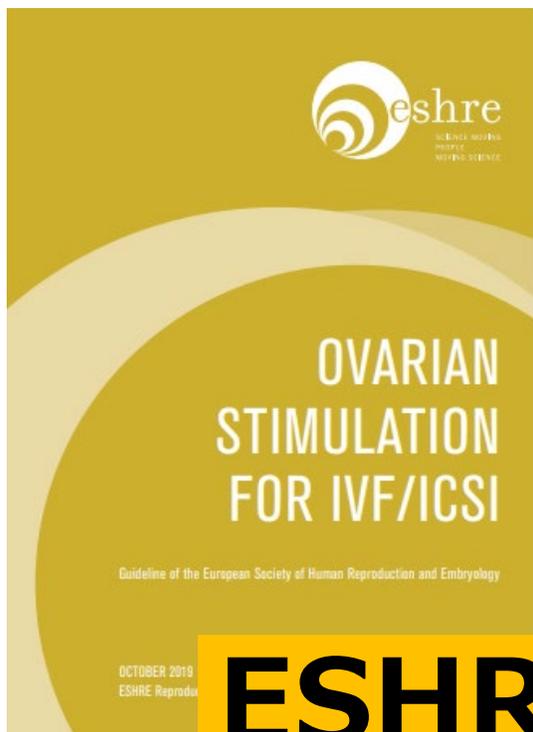
体外受精法の卵巣刺激における注意点は？
(トリガー)

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

**日本のガイドライン：
デュアルトリガー：「C」**

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)

デュアルトリガー：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）

ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. 2019

**ESHREガイドライン：
デュアルトリガー：「条件付き推奨」**

Ovulation triggering with hCG alone, GnRH agonist alone or in combination? A randomized controlled trial in advanced-age women undergoing IVF/ICSI cycles

Chengliang Zhou^{1,2,3,†}, Xinyue Yang^{1,2,3,†}, Yong Wang^{1,2,3,†}, Ji Xi¹, Hong Pan¹, Min Wang¹, Yuzhong Zhou¹, and Yu Xiao ^{1,2,3,*}

¹Reproductive Medical Center, International Peace Maternity and Child Health Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, China ²Shanghai Key Laboratory of Embryo Original Diseases, Shanghai, China ³Shanghai Municipal Key Clinical Speciality, Shanghai, China

hCG alone vs. GnRHa alone vs. hCG+GnRHa (デュアルトリガー)

RCT, ≥35歳

	hCG	GnRH agonist	Dual trigger	P-value		
				hCG vs GnRH agonist	hCG vs Dual trigger	GnRH agonist vs Dual trigger
Number of mature oocytes ^a	2.78 ± 2.10	3.15 ± 2.95	3.54 ± 2.51	0.376	0.061	0.353
Mature oocyte rate ^a	85.4	81.1	87.3	0.181	0.501	0.041
Number of 2PN embryos	2.77 ± 2.30	2.79 ± 2.53	3.04 ± 2.24	0.944	0.302	0.337
Fertilization rate	62 (50.0)	68 (41.5)	71 (41.0)			634
IVF						
ICSI						
Fertilization rate						
IVF	81.8	78.9	76.7	0.350	0.096	0.457
ICSI	83.3	80.8	82.1	0.494	0.711	0.733
Number of cleaved embryos	2.70 ± 2.27	2.71 ± 2.48	2.93 ± 2.23	0.942	0.350	0.388
Cleavage rate	97.1				0.558	0.546
Number of good-quality embryos	1.19 ± 1.45	1.20 ± 1.67	1.74 ± 1.90	0.362	0.016	0.003
Good-quality embryo rate	44.1	44.3	59.2	0.964	<0.001	<0.001
Number of viable embryos	1.56 ± 1.66	1.45 ± 1.75	2.19 ± 2.11	0.277	0.008	0.001
Viable embryo rate	57.9	53.5	74.6	0.184	<0.001	<0.001

デュアルトリガーは「胚質」 ↑!?

良好胚、Dual triggerで有意に多い



Data are expressed as mean ± SD or n (%).

hCG alone: 6,000 IU, Dual trigger; トリプルトリガー + hCG 2,000 IU Antagonist法, Mild protocol, Natural protocolのいずれかで卵巣刺激

6.3 トリガーから採卵までの「時間」

In vivo maturation of oocytes by extending the interval between human chorionic gonadotropin administration and oocyte retrieval

Arieh Raziel, M.D., Morey Schachter, M.D., Deborah Strassburger, Ph.D., Esti Kasterstein, M.Sc., Raphael Ron-El, M.D., and Shevach Friedler, M.D.

Infertility and IVF Unit, Assaf Harofeh Medical Center, Tel Aviv University, Zerifin, Israel

hCG triggerから採卵までの時間と採卵転帰

Group A
(未熟卵子率47%以上)

Group B +4時間⇒ Group C
34.5~36時間 38.5~40時間

Parameter	Group B (n = 36)	Group C (n = 36)	P value	Group A (n = 72)
No. of gonadotropin ampules	34.4 ± 10.6	36.1 ± 9.9	NS ^b	37.8 ± 10.1
No. of gonadotropin days	12 ± 2.3	12 ± 2.3	NS ^b	12 ± 2.8
hCG to OPU interval (h)	35.3 ± 0.7	38.6 ± 1.2	.01 ^b	35.4 ± 0.8
E ₂ on hCG day (pg/mL)	2,618 ± 1,760	2,835 ± 1,522	NS ^b	2,182 ± 1,689
P on hCG day (pg/mL)	0.9 ± 0.9	0.9 ± 0.9	NS ^b	0.9 ± 0.9
No. of follicles	6.6 ± 2.8	6.6 ± 2.8	NS ^b	6.6 ± 2.8
No. of aspirated follicles	7.6 ± 2.8	7.6 ± 2.8	NS ^b	7.6 ± 2.8
No. of embryos	2.8 ± 1.0	2.8 ± 1.0	NS ^b	2.8 ± 1.0
Grade I	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	NS ^c	0.7 ± 0.3
Grade II	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	NS ^c	0.7 ± 0.3
Grade III, III-IV (%)	4	2	NS ^c	3
M II, II (%)	248 (50)	434 (72)	<.0001	334 (33)
M I, n (%)	78 (16)	70 (12) ^a	.06	151 (15)
GV, n (%)	106 (21)	50 (8) ^a	<.0001	222 (22)
Degenerated, n (%)	65 (13)	50 (8) ^a	.02	101 (10)

**トリガーから採卵までの時間：
38.5~40時間で卵子成熟率↑**

38.5~40時間で採卵時排卵後は「0」

Group Aの患者をGroup B (hCG投与時間変更せず) とGroup C (hCG投与時間を早めた) にID順で振り分けて検討。
COH変更せず, hCG 5,000 IU投与。

Data: mean ± SE, a: Group B vs. C, カイ二乗検定, b: Student's t test, c: カイ二乗検定



Article

Effect of Interval between Human Chorionic Gonadotropin Priming and Ovum Pick-up on the Euploid Probabilities of Blastocyst

Chun-I Lee ^{1,2,3,†}, Hsiu-Hui Chen ^{1,†}, Chun-Chia Huang ¹, Chien-Hong Chen ¹ ,
En-Hui Cheng ¹, Jing Yang Huang ⁴, Maw-Sheng Lee ^{1,2,3} and Tsung-Hsien Lee ^{1,2,3,*} 

hCG triggerから採卵までの時間と正倍数性BL率

Groups	Euploidy Rates (%)					Cochran-Armitage Trend Test	
	hCG-OPU Intervals	34-35 h	35-36 h	36-37 h	37-38 h	38-39 h	p Values
Overall		27.8 (45/162) ↓	35.2 (144/409)	39.9 (241/604)	37.4 (187/500)	40.9 (70/171) ↑	0.019
Women age ≥ 38 years		13.2 (5/38) ↓	22.3 (35/157)	25.1 (46/195)	23.1 (60/181)	24.1 (13/54) ↑	0.020

トリガーから採卵までの時間 ↑ ⇒ 正倍数性胚率 ↑

対象：n=511(胚盤胞1869個)

過去1回以上のART不成功があり,PGT-A, FET予定の患者. PGT-A: BL4以上, AB, BA, BBのみ対象, NGS.

Normal responders: 採卵数5-20個, Excessive responders:採卵数20個以上

Trigger: 250 µg r-hCG, hCG投与後39時間までに排卵した患者はいなかった.

トリガーから採卵までの時間は38~39Hが有用!?

7. 卵胞径について

The effect of ovarian follicle size on oocyte and embryology outcomes

Bruce S. Shapiro, M.D., Ph.D.,^{a,b} Melody A. Rasouli, M.D., M.B.A.,^b Kajal Verma, M.D.,^b Ankita Raman, M.D.,^b Forest C. Garner, M.Sc.,^{a,b} Martha Aguirre, Ph.D.,^c Leah Kaye, M.D.,^{a,b} and Carrie Bedient, M.D.^{a,b}

^a Fertility Center of Las Vegas, Las Vegas, Nevada; ^b Kirk Kerkorian School of Medicine, Las Vegas, Nevada; and ^c Ovation Fertility, Las Vegas, Nevada

どのくらいの卵胞径から採卵するのがよいか？

卵胞径のサイズと培養成績

2017~2018年 157採卵周期
4539個の卵胞を穿刺
M II 率 = M II 卵子 / 採卵数
2PN率 = 2PN / M II 卵子
良好胚盤胞率 = 良好胚盤胞 / M II 卵子

卵胞径(mm)	≥28	25-27.5	22-24.5	19-21.5	16-18.5	13-15.5	10-12.5	≤9.5
穿刺卵胞数	131	239	527	751	895	771	730	495
採卵数	70	124	301	467	510	395	329	152
M II 率	83%	82%	89%	85%	81%	71%	56%	45%
2PN率	60%	70%	67%	69%	72%	76%	77%	65%
良好胚盤胞率	60%	54%	51%	52%	43%	43%	32%	24%
穿刺卵胞あたり 良好胚盤胞率	16%	16%	18%	19%	15%	12%	6%	2%
胚盤胞正倍数胚 の割合	53%	67%	40%	52%	59%	57%	53%	41%

小さな卵胞でも穿刺の価値あり!?

8. Conventional IVF vs. ICSI

RESEARCH ARTICLE

Marginal differences in preimplantation morphokinetics between conventional IVF and ICSI in patients with preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): A sibling oocyte study

Neelke De Munck^{1*}, Aşina Bayram¹, Ibrahim Elkhatib¹, Andrea Abdala¹, Ahmed El-Damen¹, Ana Arnanz¹, Laura Melado¹, Barbara Lawrenz^{1,2}, Human Mousavi Fatemi¹

1 ART Fertility Clinics, Abu Dhabi, United Arab Emirates, **2** Obstetrical Department, Women's University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany

* neelkedemunck@gmail.com

Human Reproduction, Vol.35, No.2, pp. 317–327, 2020

Advance Access Publication on February 22, 2020 doi:10.1093/humrep/deaa002

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Embryology*

Intracytoplasmic sperm injection is not superior to conventional IVF in couples with non-male factor infertility and preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A)

Neelke De Munck^{1,*}, Ibrahim El Khatib¹, Andrea Abdala¹, Ahmed El-Damen¹, Aşina Bayram¹, Ana Arnanz¹, Laura Melado¹, Barbara Lawrenz^{1,2}, and Human M. Fatemi¹

¹IVIRMA Middle East Fertility Clinic, IVF laboratory, Abu Dhabi, United Arab Emirates ²Obstetrical Department, Women's University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany

De Munck N. et al., PLoS One. 17(4), 2022, e0267241.

De Munck N. et al., Hum Reprod. 35(2), 2020, 317-27.



IVF vs. ICSI

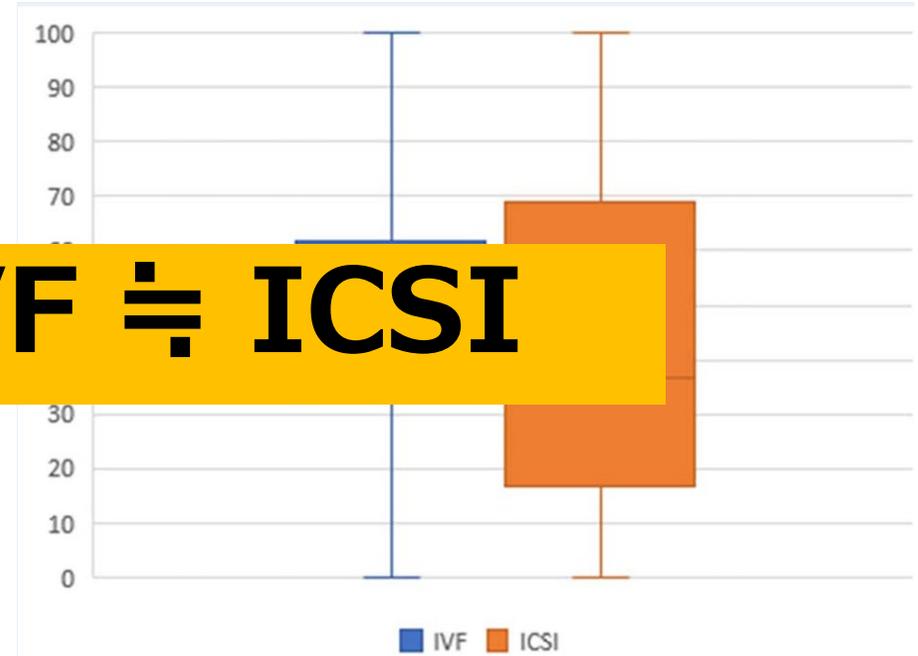
受精率, 正倍数性胚率

	IVF		ICSI		<i>p</i> value
	n (%)	mean ± SD	n (%)	mean ± SD	
Number of COCs assigned	283	9.4 ± 4.0	285	9.5 ± 4.1	0.645
Number of mature oocytes	244 (86.2)	8.1 ± 3.7	235 (82.5)	7.8 ± 3.8	0.349
Normal fertilization	183 (64.7)	6.1 ± 3.8	190 (66.7)	6.3 ± 3.5	0.609
Blastocyst biopsy					
Day 5	80				
Day 6	38				
Day 7	2 (1.1)	0.07 ± 0.3	1 (0.5)	0.03 ± 0.2	NA
Total	120 (65.6)	4.0 ± 2.8	116 (61.1)	3.9 ± 2.5	0.774
Euploid blastocysts					
Day 5	43 (53.8)	1.4 ± 1.7	44 (55.7)	1.5 ± 1.4	0.923
Day 6	16 (42.1)	0.53 ± 0.7	12 (33.3)	0.4 ± 0.6	0.425
Day 7	0 (0.0)	0.0 ± 0.0	0 (0.0)	0.0 ± 0.0	NA
Total	59 (49.2)	2.0 ± 1.8	56 (48.3)	1.9 ± 1.7	0.808

正倍数性胚率 : IVF ≒ ICSI

有意差なし

平均正倍数性胚率



採卵30周期, sibling oocytes (ICSI/IVF)

RCT, 対象 : 18~40歳, 採卵数10個以上, BMI ≤ 30, 新鮮射出精子 PGT-A: BL-TE, NGS sibling oocytes (ICSI/IVF)

De Munck N. et al., PLoS One. 17(4), 2022, e0267241.
De Munck N. et al., Hum Reprod. 35(2), 2020, 317-27.

The risk of birth defects with conception by ART

**Barbara Luke^{1,*}, Morton B. Brown², Ethan Wantman³,
Nina E. Forestieri⁴, Marilyn L. Browne⁵, Sarah C. Fisher⁵,
Mahsa M. Yazdy⁶, Mary K. Ethen⁷, Mark A. Canfield⁷,
Stephanie Watkins⁸, Hazel B. Nichols⁹, Leslie V. Farland¹⁰,
Sergio Oehninger¹¹, Kevin J. Doody¹², Michael L. Eisenberg¹³, and
Valerie L. Baker¹⁴**

¹Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, MI, USA ²Department of Biostatistics, School of Public Health, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA ³Redshift Technologies, Inc., New York, NY, USA ⁴North Carolina Department of Health and Human Services, Birth Defects Monitoring Program, State Center for Health Statistics, Raleigh, NC, USA ⁵New York State Department of Health, Birth Defects Research Section, Albany, NY, USA ⁶Massachusetts Department of Public Health, Massachusetts Center for Birth Defects Research and Prevention, Boston, MA, USA ⁷Texas Department of State Health Services, Birth Defects Epidemiology and Surveillance Branch, Austin, TX, USA ⁸Novo Nordisk Inc., Durham, NC, USA ⁹Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA ¹⁰Department of Epidemiology and Biostatistics, Mel and Enid Zuckerman College of Public Health, University of Arizona, Tucson, AZ, USA ¹¹Virginia Beach, VA, USA ¹²Center for Assisted Reproduction, Bedford, TX, USA ¹³Division of Male Reproductive Medicine and Surgery, Department of Urology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA ¹⁴Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

自然妊娠と比較して, ICSI胚で
Major birth defects 30-42%増加

自然妊娠 vs. ART, IVF, ICSI 先天異常率

Group***	Major birth defect**		Blastogenesis		Cardiovascular		Musculoskeletal		Genitourinary-male		Chromosomal		Any birth defect	
	AOR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI	AOR	95% CI
Naturally conceived	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
OI/IUI conceived	1.16	0.97, 1.38	1.11	0.66, 1.85	0.96	0.74, 1.24	1.29	0.86, 1.94	1.25	0.90, 1.73	1.00	0.60, 1.68	1.12	0.99, 1.26
ART siblings	1.08	0.98, 1.19	1.19	0.90, 1.58	1.10	0.96, 1.26	1.32	1.04, 1.67	0.96	0.78, 1.19	0.94	0.69, 1.27	1.15	1.08, 1.23
ART-auto-fresh, no ICSI	1.18	1.05, 1.32	0.99	0.69, 1.42	1.20	1.03, 1.40	1.19	0.89, 1.57	1.11	0.88, 1.41	0.65	0.44, 0.95	1.18	1.09, 1.27
ART-auto-fresh, yes ICSI-no MF	1.30	1.16, 1.45	1.49	1.08, 2.05	1.28	1.10, 1.48	1.34	1.01, 1.78	1.09	0.85, 1.39	0.89	0.63, 1.26	1.22	1.13, 1.32
ART-auto-fresh, yes ICSI-yes MF	1.42	1.28, 1.57	1.56	1.17, 2.08	1.45	1.27, 1.66	1.25	0.96, 1.64	1.33	1.08, 1.65	0.93	0.66, 1.33	1.38	1.29, 1.48

*Models adjusted for all factors listed above, as well as maternal race and ethnicity, education, parity, and State and year of birth. ART births limited to autologous-fresh with partner ejaculated sperm. Bolded values are significantly increased.

**Major defects are limited to nonchromosomal only.

***Group (n, children): naturally conceived (1 066 652); OI/IUI conceived (6899); non-ART siblings (22 821); ART-auto-fresh, no ICSI (all infertility diagnoses, no ICSI: 16 433); ART-auto-fresh, yes ICSI-no MF (yes ICSI, no male factor diagnosis: 14 071); ART-auto-fresh, yes ICSI-yes MF (yes ICSI, yes male factor diagnosis: 16 629). AOR, adjusted odds ratio.

Cohort study, SART CORS data, 自然妊娠群, 排卵誘発/IUI群, ART群, ART兄弟児(自然妊娠)群で比較 (米国)

先天異常率 :

自然妊娠 < IUI < ART(IVF) < ICSI < ICSI+MF

Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non–male factor indications: a committee opinion

Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology

American Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology, Birmingham, Alabama

Non-male factorに対するICSIの効果について ASRM/SART committee opinion (2020)

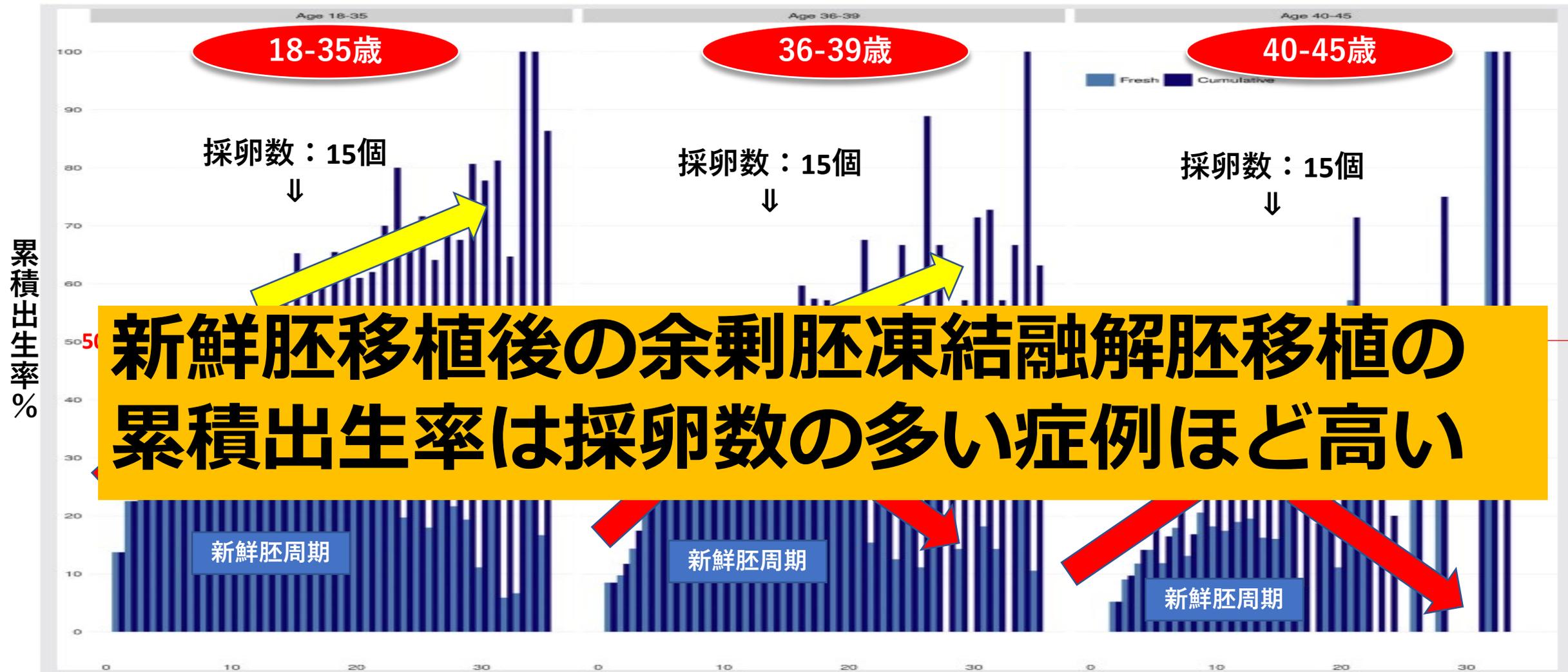
- 原因不明不妊例のICSIは受精率上昇と未受精リスクを低減させるが、生産に対する改善効果は示されていない。
- 質不良の卵子でICSIが生産率を改善するという報告はない。
- 卵子回収率が低く、母体年齢が高い症例に対するICSIは、生産に対する改善効果はない。
- 過去 **不必要なICSI実施は控えるべき!?** た症
- 男性因子、または過去に受精障害がない場合、すべての卵子に対する日常的なICSIの使用はエビデンスがない。
- 凍結卵子の授精方法は、ICSIが好ましい。ただしデータが限定的。
- 未受精の発生を減少させるために男性不妊でない症例に対してICSIを考慮する場合、未受精1症例を予防するために30症例以上の不要なICSIが必要。

9. 至適採卵数について

Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women

Nikolaos P. Polyzos, M.D., Ph.D.,^{a,b,c} Panagiotis Drakopoulos, M.D., Ph.D.,^{b,d,e} Jose Parra,^f Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^g Samuel Santos-Ribeiro, M.D., Ph.D.,^{b,d,h} Herman Tournaye, M.D., Ph.D.,^{b,d} Ernesto Bosch, M.D., Ph.D.,ⁱ and Juan Garcia-Velasco, M.D., Ph.D.^{j,k}

^a Department of Reproductive Medicine, Dexeus University Hospital, Barcelona, Spain; ^b Faculty of Medicine and Pharmacy, Department of Surgical and Clinical Science, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium; ^c Department of Clinical Medicine, Faculty of Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ^d Center for Reproductive Medicine, UZ Brussel, Brussels; ^e Department of Reproductive medicine, University of Liège, Liège; and ^f CleanicData, Leuven, Belgium; ^g Instituto Valenciano de Infertilidad, IVI-RMA Roma, Rome, Italy; ^h Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, Santa Maria University Hospital, Lisbon, Portugal; ⁱ Instituto Valenciano de Infertilidad, IVI-RMA Valencia, Valencia; ^j Instituto Valenciano de Infertilidad, IVI-RMA Madrid, Madrid; and ^k Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain



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

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。



A Novel Predictive Model to Estimate the Number of Mature Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: The ART Calculator

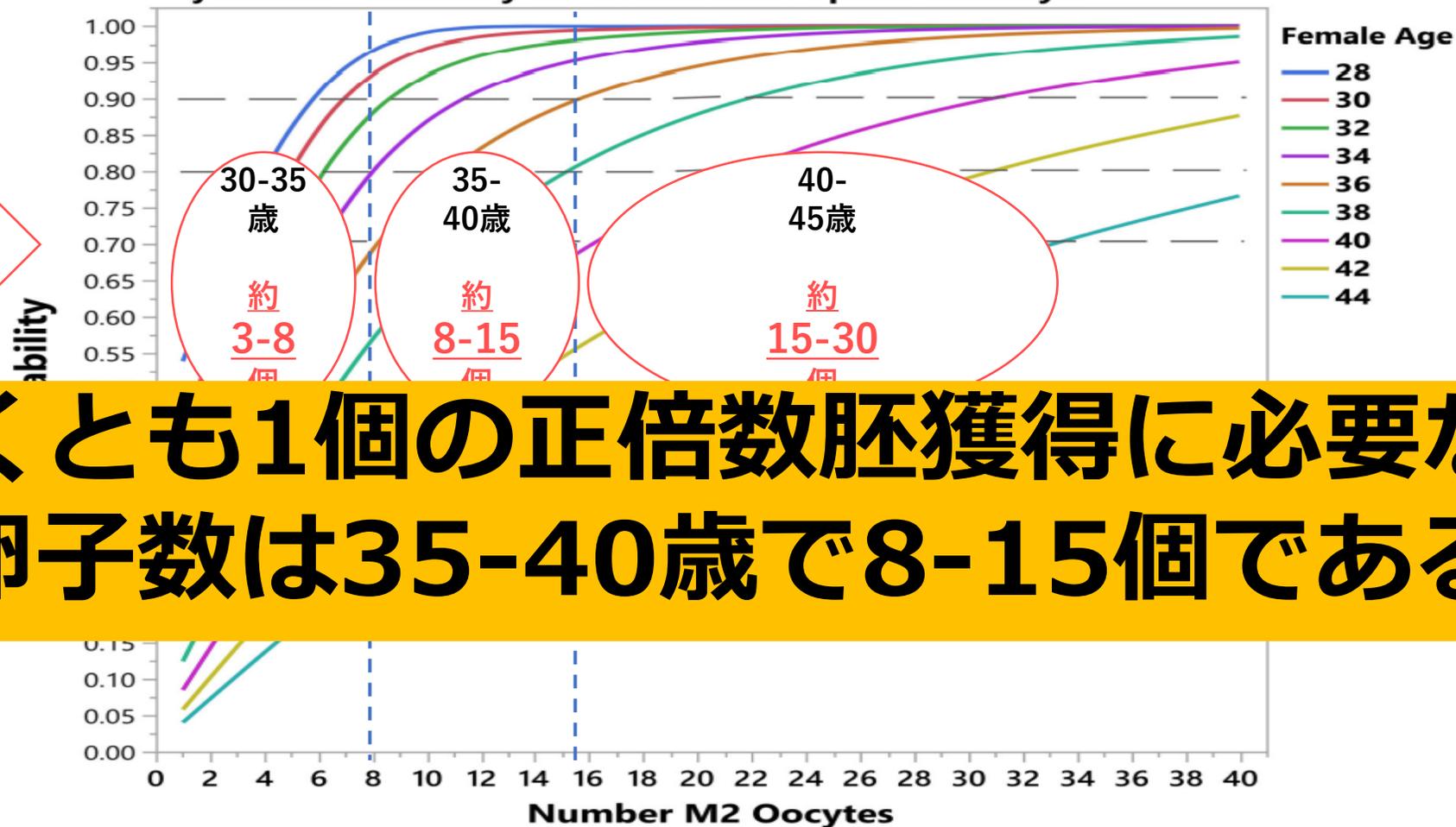
Sandro C. Esteves^{1*}, José F. Carvalho², Fabiola C. Bento¹ and Jonathan Santos^{1,3} on behalf of The POSEIDON Group

¹ ANDROFERT, Andrology and Human Reproduction Clinic, Campinas, Brazil, ² Statistika Consulting, Campinas, Brazil,

³ CliniSYS, Tecnologia e Sistemas de Saúde, Campinas, Brazil

OPEN ACCESS

Ejaculate: Probability of At Least One Euploid Blastocyst



正倍数胚獲得
の確率 $\geq 70\%$

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

POSEIDON: ART calculator推計モデル, 2019

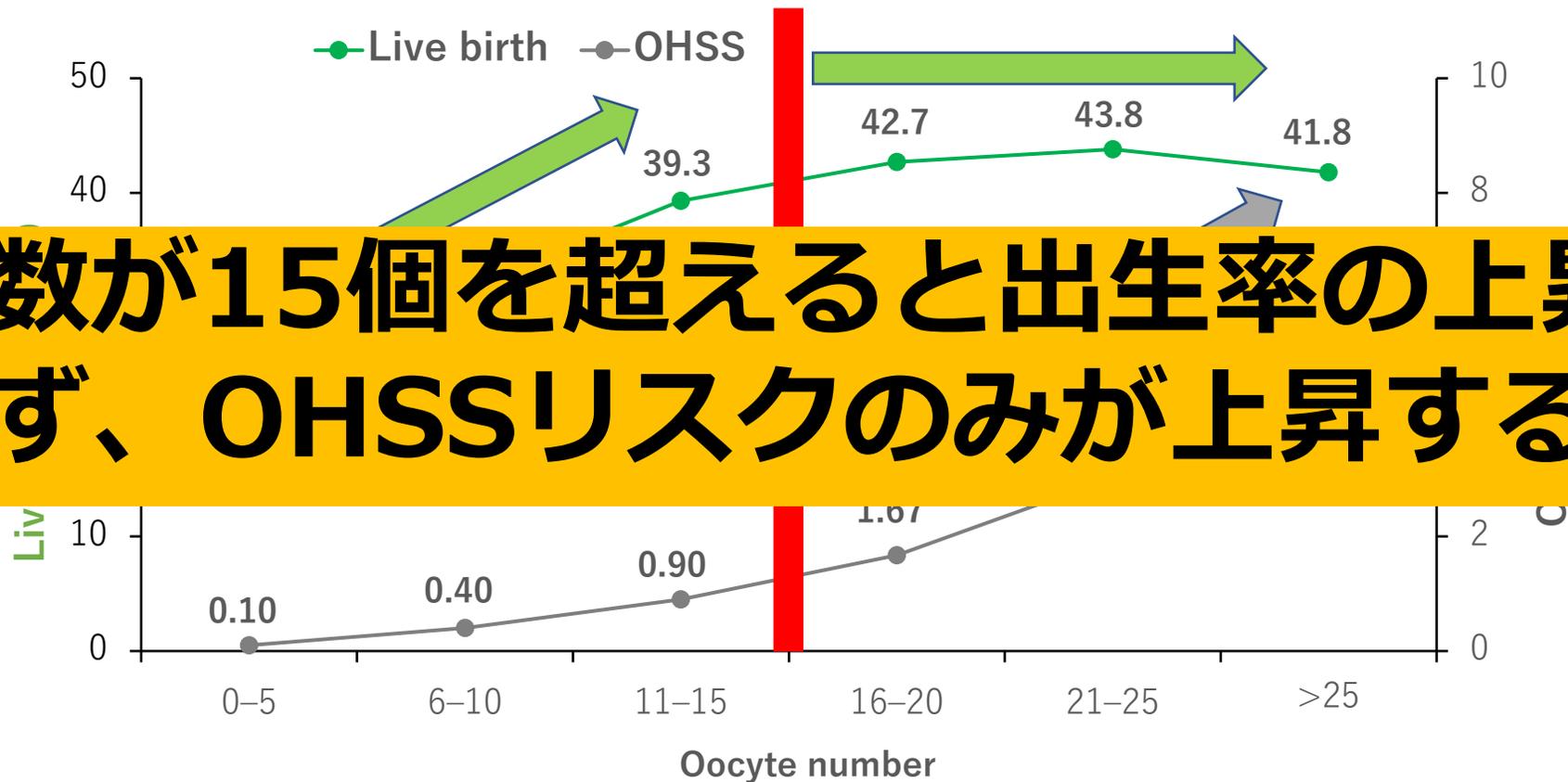
少なくとも1個の正倍数胚を得るために必要なMII卵子数

Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles

Ryan G. Steward, M.D.,^a Lan Lan, Ph.D.,^b Anish A. Shah, M.D., M.H.S.,^a Jason S. Yeh, M.D.,^a Thomas M. Price, M.D.,^a James M. Goldfarb, M.D.,^c and Suheil J. Muasher, M.D.^a

^a Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ^b Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University, Durham, North Carolina; and ^c University Hospitals Fertility Center, Beachwood, Ohio

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。

10. 初期胚 VS. 胚盤胞

Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis

**W.P. Martins¹, C.O. Nastri², L. Rienzi³, S.Z. van der Poel⁴,
C.R. Gracia⁵, and C. Racowsky^{6,*}**

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre, Ribeirao Preto - SP, 14049-900, Brazil ²SMEAR fertilidade, Reproductive Medicine, Av. Aurea Aparecida Bragheto Machado, 220 - City Ribeirao, Ribeirao Preto - SP, 14021-570, Brazil ³GENERA Centre for Reproductive Medicine, Clinica Valle Giulia, via de Notaris 2b, Rome, Italy ⁴HRP (UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction), Avenue Appia 20, 1211 Geneva, Switzerland (at the time of the study); Population Council, Reproductive Health Programme, Center for Biomedical Research, 1230 York Ave, New York, NY 10065, USA ⁵Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, 3701 Market Street, Suite 800, Philadelphia, PA 19104, USA ⁶Division of Reproductive Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA

初期胚移植 vs. 胚盤胞移植

早産

< 37週

Study or Subgroup	D5-6		D2-3		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Chambers et al. (2015)	2594	28615	1431	15337	12.1%	0.97 [0.91, 1.03]	
Dar et al. (2013)	548	3194	1335	9442	11.3%	1.21 [1.11, 1.33]	
De Vos et al. (2015)	79	864	134	1234	6.1%	0.84 [0.65, 1.10]	
Fernando et al. (2012)	185	1716	228	2486	8.4%	1.18 [0.98, 1.41]	
Ginström Ernstad et al. (2016) fresh	235	3026	1423	19745	10.0%	1.08 [0.94, 1.23]	
Ginström Ernstad et al. (2016) thawed	116	1793	344	6002	7.8%	1.13 [0.92, 1.38]	
Ishihara et al. (2014) fresh	403	5981	661	10928	10.4%	1.11 [0.99, 1.26]	
Ishihara et al. (2014) thawed	1656	27408	210	3841	9.8%	1.11 [0.96, 1.27]	
Kalra et al. (2012)	3157	14743	5359	32351	12.5%	1.29 [1.24, 1.34]	
Martin et al. (2012)	42	433	64	750	4.1%	1.14 [0.78, 1.65]	
Maxwell et al. (2015)	160	1484	32	377	4.2%	1.27 [0.88, 1.82]	
Oron et al. (2014a)	49	279	12	94	2.0%	1.38 [0.77, 2.47]	
Schwarzler et al. (2004)	19	173	10	100	1.4%	1.10 [0.53, 2.27]	

早産：初期胚移植 < 胚盤胞移植

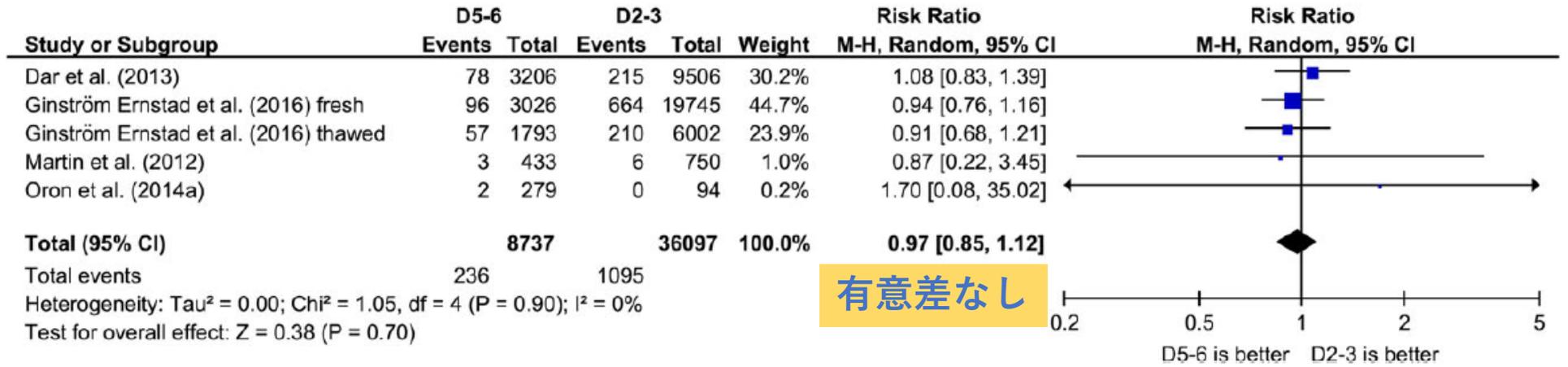
< 32週

Dar et al. (2013)	95	3194	251	9442	14.8%	1.12 [0.89, 1.41]	
De Vos et al. (2015)	17	864	17	1234	1.6%	1.43 [0.73, 2.78]	
Fernando et al. (2012)	37	1716	58	2486	5.5%	0.92 [0.61, 1.39]	
Ginström Ernstad et al. (2016) fresh	41	3026	250	19745	7.7%	1.07 [0.77, 1.49]	
Ginström Ernstad et al. (2016) thawed	13	1793	71	6002	3.8%	0.61 [0.34, 1.10]	
Ishihara et al. (2014) fresh	42	5981	78	10928	6.4%	0.98 [0.68, 1.43]	
Ishihara et al. (2014) thawed	196	27408	32	3841	6.5%	0.86 [0.59, 1.25]	
Kalra et al. (2012)	414	14743	714	32351	52.1%	1.27 [1.13, 1.43]	
Maxwell et al. (2015)	12	1484	6	377	1.1%	0.51 [0.19, 1.34]	
Oron et al. (2014a)	5	279	2	94	0.3%	0.84 [0.17, 4.27]	
Total (95% CI)		60488		86500	100.0%	1.14 [1.04, 1.24]	
Total events		872		1479			
Heterogeneity: Chi ² = 14.75, df = 9 (P = 0.10); I ² = 39%							
Test for overall effect: Z = 2.81 (P = 0.005)							

BL ETで高い

初期胚移植 vs. 胚盤胞移植

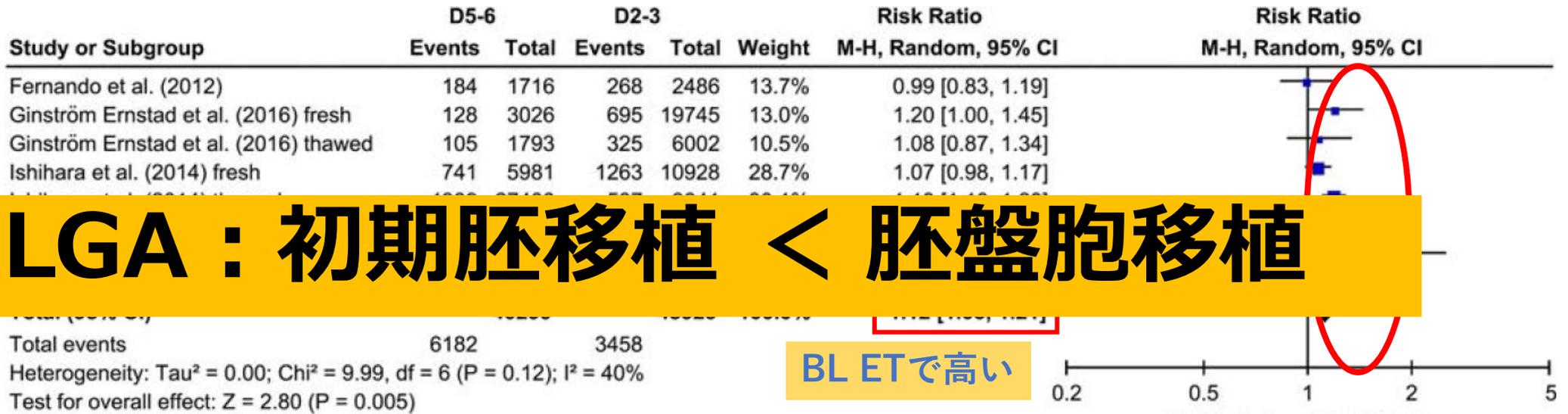
先天異常



先天異常：初期胚移植 ≒ 胚盤胞移植

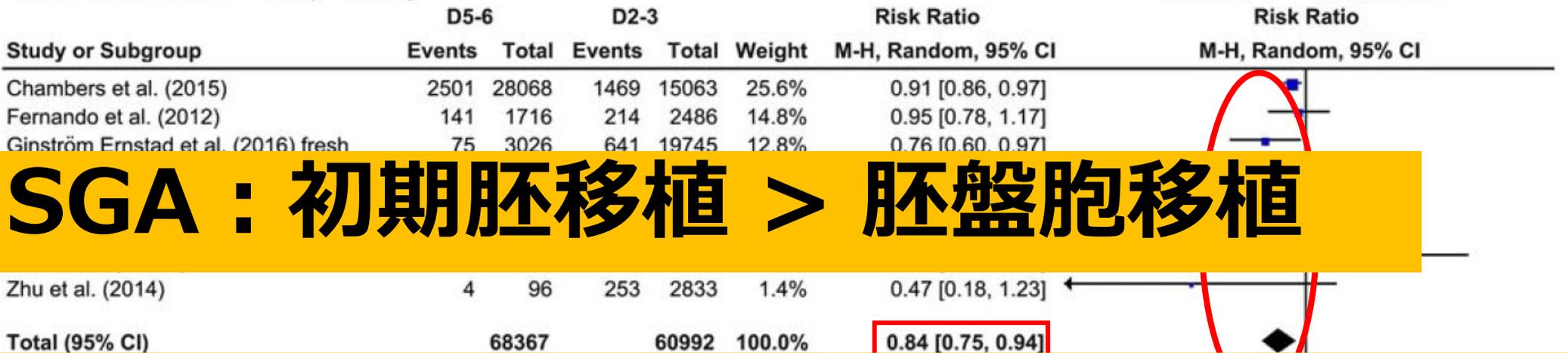
初期胚移植 vs. 胚盤胞移植

LGA



LGA : 初期胚移植 < 胚盤胞移植

SGA



SGA : 初期胚移植 > 胚盤胞移植

今後も継続してフォローしていくことが重要!?

LGA: 出生時体重 > 90パーセンタイルまたは > +2SD)
 SGA: 出生時体重 < 10パーセンタイルまたは < -2SD)

Prevalence and risk factors of zygotic splitting after 937 848 single embryo transfer cycles

Y. Ikemoto¹, K. Kuroda^{1,2,*}, A. Ochiai¹, S. Yamashita^{1,3}, S. Ikuma¹, S. Nojiri^{4,5}, A. Itakura¹, and S. Takeda¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Faculty of Medicine, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

²Center for Reproductive Medicine and Implantation Research, Sugiyama Clinic Shinjuku, Nishi-shinjuku 1-19-6, Shinjuku-ku, Tokyo 116-0023, Japan ³Department of Obstetrics and Gynecology, Oita University, Faculty of Medicine, Idaigaoka 1-1, Hasama-machi, Yufu-shi, Oita 879-5593, Japan ⁴Medical Technology Innovation Center, Juntendo University, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan ⁵Clinical

Research and Trial Center, Juntendo University Hospital, Hongo 2-1-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

Zygotic splittingのリスク因子

凍結融解胚移植・胚盤胞培養・AHA

All embryo transfer cycles from 2010 to 2014	True singleton n = 191 585	True zygotic splitting n = 1508	Odds ratio (95% CI) ^b
Age (per year)	35.5 ± 4.0	35.2 ± 4.0	0.98 (0.97–0.99)
Fresh or frozen embryo			
Fresh	49 802 (26.0)	367 (24.3)	Reference
Frozen-warmed	141 783 (74.0)	1141 (75.7) ↑	1.34 (1.16–1.55)
Assisted hatching			
No	92 544 (48.3)	645 (42.8)	Reference
Yes	99 041 (51.7)	863 (57.2) ↑	1.21 (1.08–1.35)

一卵性多胎発生リスク因子：

孵化補助(×1.2) < 凍結融解(×1.3) < 胚盤胞培養(×1.8)

Fresh ET, Frozen-warmed ET, SET後の単胎妊娠と多胎妊娠.

Zygotic splittingは胎児数がGS数を超えた妊娠と定義.

(考察)

胚分裂のリスク因子としてはAHA, ICSI, 胚生検などの透明帯操作が考えられ, BL拡大中のヘルニア化の可能性が指摘されている.

特にBL培養がリスク因子として大きい. 長時間の培養により, ICMの細胞結合が弱まり, 受精卵の分裂につながると考えられている.

11. 凍結融解胚移植 VS. 新鮮胚移植

CQ 25

Clinical Question

A

Answer

新鮮胚移植の有効性 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)

CQ
26

Clinical Question

A

Answer

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)



Cochrane
Library

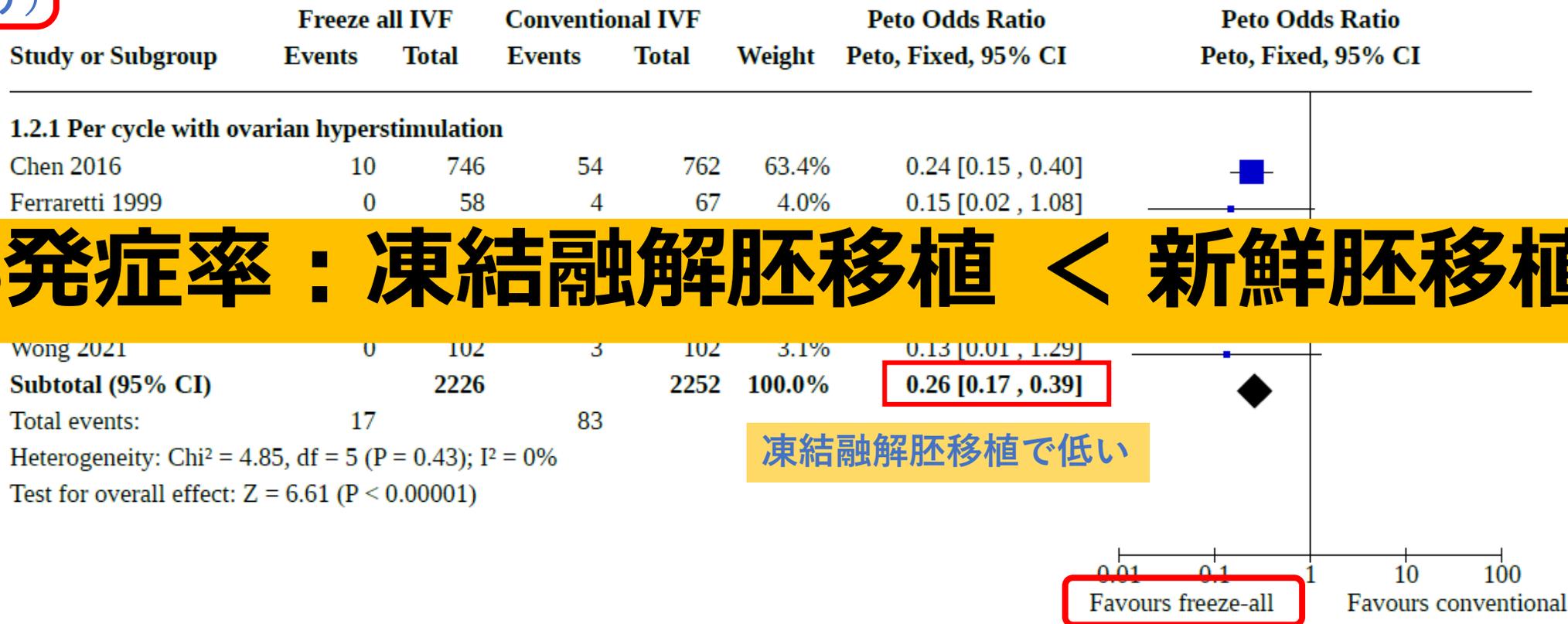
Cochrane Database of Systematic Reviews

Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction (Review)

Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S

凍結融解胚移植 vs. 新鮮胚移植

OHSS
(症例あたり)

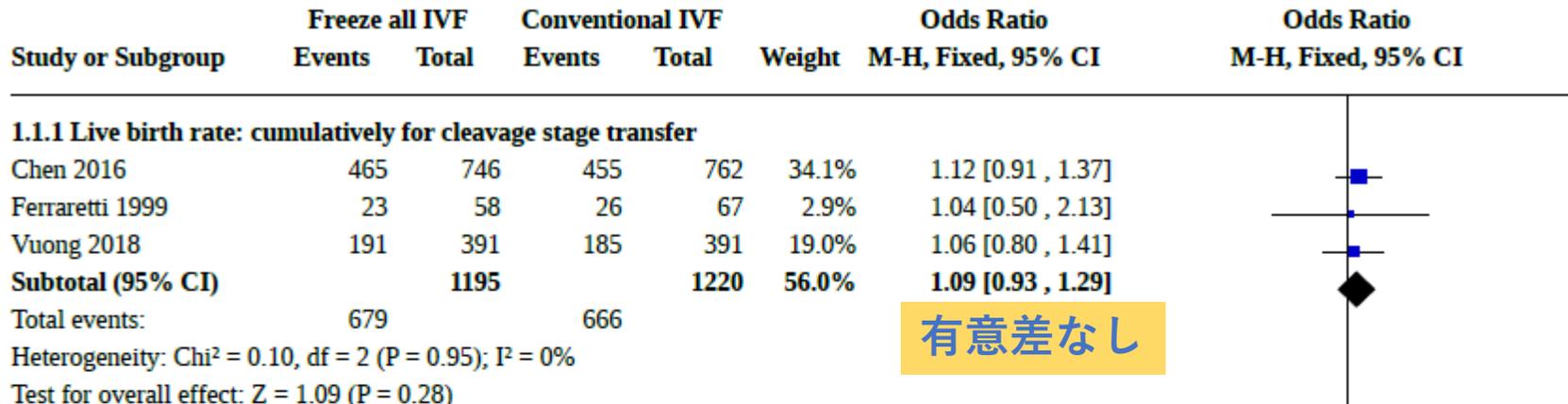


OHSS発症率：凍結融解胚移植 < 新鮮胚移植

凍結融解胚移植 vs. 新鮮胚移植

累積生産率
(症例あたり)

初期胚移植



有意差なし

累積生産率：凍結融解胚移植 ≒ 新鮮胚移植

胚盤胞移植



有意差なし

0.2 0.5 1 2 5
Favours conventional Favours freeze-all

凍結融解胚移植 vs. 新鮮胚移植

妊娠高血圧症
(症例あたり)

累積

Study or Subgroup	Freeze-all IVF		Conventional IVF		Weight	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI	Peto Odds Ratio Peto, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.9.1 Hypertensive disorders of pregnancy: cumulatively							
Vuong 2018	7	391	10	391	15.6%	0.70 [0.27, 1.82]	
Subtotal (95% CI)		391		391	15.6%	0.70 [0.27, 1.82]	
Total events:	7		10				
Heterogeneity: Not applicable							

妊娠高血圧症：凍結融解胚移植 > 新鮮胚移植

Vuong 2018	5	391	6	391	10.2%	0.83 [0.25, 2.73]	
Wei 2019	29	825	12	825	37.6%	2.34 [1.26, 4.35]	
Subtotal (95% CI)		1962		1978	84.4%	2.15 [1.42, 3.25]	
Total events:	63		29				
Heterogeneity: Chi ² = 2.84, df = 2 (P = 0.24); I ² = 29%							
Test for overall effect: Z = 3.63 (P = 0.0003)							
Total (95% CI)		2353		2369	100.0%	1.80 [1.23, 2.64]	
Total events:	70		39				
Heterogeneity: Chi ² = 7.30, df = 3 (P = 0.06); I ² = 59%							
Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)							
Test for subgroup differences: Chi ² = 4.46, df = 1 (P = 0.03), I ² = 77.6%							

凍結融解胚移植が多い

Favours Freeze-all IVF

Favours Conventional IVF

凍結融解胚移植 vs. 新鮮胚移植

出生時体重
(症例あたり)

単胎妊娠

Study or Subgroup	Freeze all IVF			Conventional IVF			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
1.16.1 Birth weight of singletons									
Wong 2021	3528	518	18	3283	704	29	2.1%	245.00 [-105.59, 595.59]	
Shapiro 2016	3242	701	41	3076	511	36	3.4%	166.00 [-105.85, 437.85]	
Vuong 2018	3151.3	434.5	142	3048.5	466.8	134	22.3%	102.80 [-3.76, 209.36]	
Chen 2016	3511.2	593.6	250	3349.4	553.2	212	23.1%	161.80 [57.11, 266.49]	
Wei 2019	3407.9	476.2	416	3293.1	513.5	329	49.0%	114.80 [42.88, 186.72]	
Subtotal (95% CI)			867			740	100.0%	127.44 [77.08, 177.80]	
Heterogeneity: Chi ² = 1.25, df = 4 (P = 0.87); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 4.96 (P < 0.00001)									

凍結融解胚移植で重い

多胎妊娠

Study or Subgroup	Freeze all IVF			Conventional IVF			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
1.16.2 Birth weight of multiples									
Wei 2019	2544.8	468.9	23	2523.8	472.7	12	4.6%	21.00 [-308.02, 350.02]	
Shapiro 2016	2410	611	67	2227	516	49	11.8%	183.00 [-22.62, 388.62]	

出生時体重：凍結融解胚移植 > 新鮮胚移植

Heterogeneity: Chi² = 5.63, df = 1 (P = 0.02), I² = 77%

Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)

Test for subgroup differences: Chi² = 3.10, df = 1 (P = 0.08), I² = 67.8%

-200 -100 0 100 200
Higher with Conventional Higher with Freeze-all



OPEN

Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis

Shinya Matsuzaki^{1,2,5} , Yoshikazu Nagase^{1,5}, Tsuyoshi Takiuchi¹, Aiko Kakigano³, Kazuya Mimura¹, Misooja Lee¹, Satoko Matsuzaki¹, Yutaka Ueda¹, Takuji Tomimatsu¹, Masayuki Endo^{1,4} & Tadashi Kimura¹

癒着胎盤と胚移植法

Frozen ET vs. Fresh ET, HRT vs. Natural

IVF-ET vs. 自然妊娠

Study	log [Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio		Year	Odds Ratio	
				IV, Fixed, 95% CI	Year		IV, Fixed, 95% CI	Year
Hayashi	0.983	0.3226	10.0%	2.67 [1.42, 5.03]	2012			
Zhu	0.868	0.1074	90.0%	2.38 [1.93, 2.94]	2016			

癒着胎盤：
自然妊娠 < ART
新鮮胚移植 < 凍結融解胚移植
自然周期下 < HRT周期下

凍結融解
vs. 新

HRT vs. 自然周期

Study	log [Odds Ratio]	SE	Weight	Odds Ratio		Year	Odds Ratio	
				IV, Fixed, 95% CI	Year		IV, Fixed, 95% CI	Year
Saito	1.7512	0.313	100.0%	5.76 [3.12, 10.64]	2019			

今後も継続してフォローしていくことが重要!?

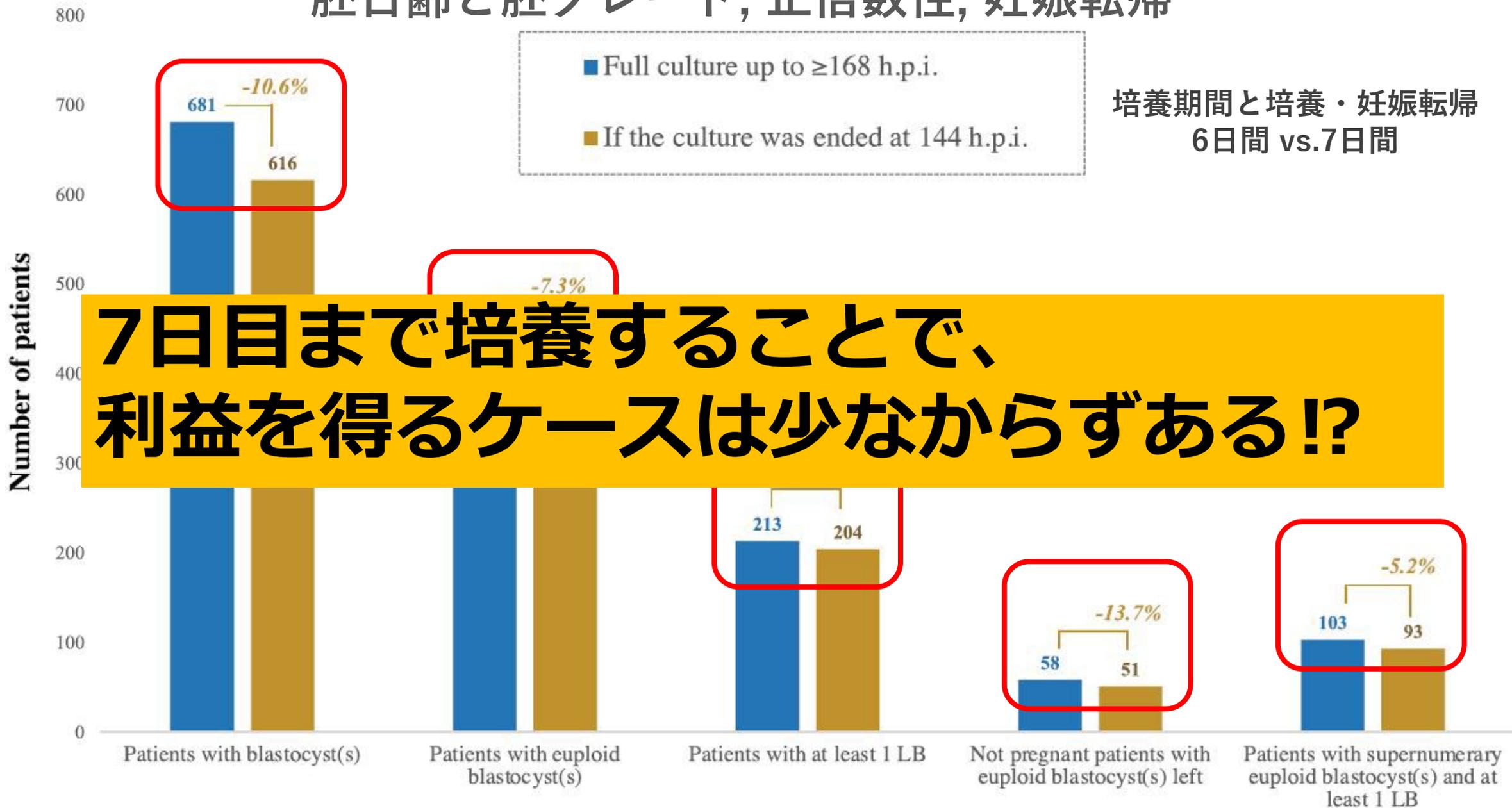
12. 胚盤胞形態的評價、日齡と倍数性

How slow is too slow? A comprehensive portrait of Day 7 blastocysts and their clinical value standardized through artificial intelligence

Danilo Cimadomo ^{1,*}, Daria Soscia¹, Valentina Casciani¹, Federica Innocenti¹, Samuele Trio¹, Viviana Chiappetta¹, Laura Albricci¹, Roberta Maggiulli¹, Itay Erlich^{2,3}, Assaf Ben-Meir^{3,4}, Iris Har-Vardi ^{3,5}, Alberto Vaiarelli ¹, Filippo Maria Ubaldi ¹, and Laura Rienzi ^{1,6}

¹Clinica Valle Giulia, GeneralLife IVF, Rome, Italy ²The Alexander Grass Center for Bioengineering, School of Computer Science and Engineering, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel ³Fairtilty Ltd, Tel Aviv, Israel ⁴IVF Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Organization and Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel ⁵Fertility and IVF Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center and the Faculty of Health Sciences Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel ⁶Department of Biomolecular Sciences, University of Urbino “Carlo Bo”, Urbino, Italy

胚日齢と胚グレード, 正倍数性, 妊娠転帰



Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study

**Maria Giulia Minasi^{1,*}, Alessandro Colasante¹, Teresa Riccio¹,
Alessandra Ruberti¹, Valentina Casciani¹, Filomena Scarselli¹,
Francesca Spinella², Francesco Fiorentino², Maria Teresa Varricchio¹,
and Ermanno Greco¹**

¹Centre for Reproductive Medicine, European Hospital, Via Portuense 700, Rome 00149, Italy ²Molecular Genetics Laboratory, "GENOMA", Via di Castel Giubileo 11, Rome 00138, Italy

形態学的評価と倍数性の関連

	Euploid blastocysts (N = 603)	Aneuploid blastocysts (N = 1127)	OR	95% CI	P ^c	OR adj ^b	95% CI	P ^d
Day 3 Grade A embryos	474 (78.6%)	863 (76.6%)	1 ^a					
Day 3 Grade B embryos	114 (18.9%)	244 (21.7%)	1.2	0.9–1.5	0.207	1.2	0.9–1.5	0.224
Day 3 Grade C embryos	15 (2.5%)	20 (1.8%)	0.8	0.4–1.6	0.456	0.7	0.3–1.4	0.339
Day 4 biopsy	9 (1.5%)	10 (0.9%)	0.4	0.1–1.3	0.124	0.4	0.1–1.3	0.130
Day 5 biopsy	402 (66.7%)	731 (64.9%)	0.6	0.3–1.1	0.092	0.6	0.3–1.2	0.165
Day 6 biopsy	178 (29.5%)	343 (30.4%)	0.6	0.3–1.2	0.144	0.7	0.3–1.3	0.229
Day 7 biopsy	14 (2.3%)	43 (3.8%)	1 ^a					

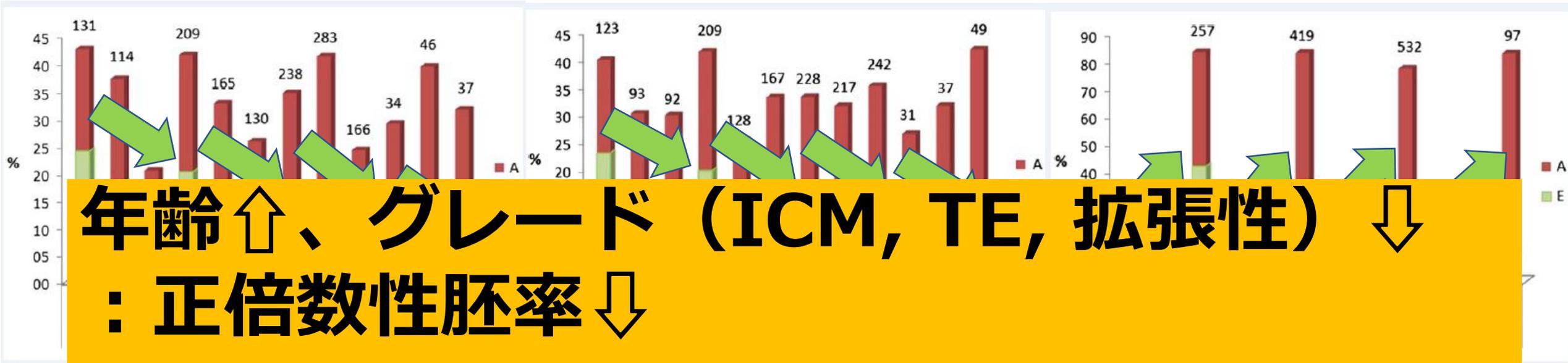
**年齢↑、グレード (ICM, TE, 拡張性) ↓
: 正倍数性胚率 ↓**

Grade B TE	154 (26.9%)	321 (30.7%)	1.8	1.3–2.3	<0.001	1.7	1.3–2.2	<0.001
Grade C TE	152 (26.6%)	398 (38.1%)	2.2	1.7–2.9	<0.001	2.1	1.6–2.7	<0.001
Not evaluable TE quality	31	83						
EXP 1–2	31 (5.1%)	83 (7.4%)	1 ^a					
EXP 3–4	83 (13.8%)	228 (20.2%)	1.0	0.6–1.7	0.894	1.0	0.6–1.6	0.879
EXP 5–6	489 (81.1%)	816 (72.4%)	0.6	0.4–0.9	0.026	0.6	0.4–0.9	0.021
Female age			1.1	1.1–1.2	<0.001			

PGT-A: BL (D5~7) TE biopsy, aCGH. D3胚 Grade A: ≧7細胞, ≦20% frag, Grade B: 20-50% frag, Grade C: >50% frag.

BL形態評価: Gardner分類, Fresh or Frozen ET.

胚盤胞の形態的評価と異数性の割合（年齢別）



**年齢↑、グレード（ICM, TE, 拡張性）↓
 : 正倍数性胚率↓**

ただし、低グレードでも正倍数性胚あり

発育速度と倍数性の関連

Kinetic parameter	Euploid blastocysts (N = 294)			Aneuploid blastocysts (N = 634)			P ^a
	N	Mean	95% CI	N	Mean	95% CI	
tPB2	294	3.9	3.7–4.0	634	4.0	3.8–4.1	0.390
tPNa							0.468
tPNf							0.095
t2							0.110
t3	99	37.4	36.3–38.4	250	37.2	36.5–37.9	0.798
t4 4細胞到達時間	270	40.0	39.3–40.6	570	41.1	40.6–41.6	0.002
t5	134	50.4	49.1–51.8	282	50.6	49.6–51.6	0.823
t6							0.069
t7							0.065
t8							0.053
9+							0.069
cc2							0.087
s2 3-4細胞分割時間	88	2.8	1.7–3.5	214	4.2	3.8–4.8	0.004
tM	273	94.4	93.0–95.7	607	95.3	94.1–96.4	0.177
tSB 胞胚腔形成開始時間	266	103.4	102.2–104.6	598	105.0	104.0–106.0	0.007
tB 完全胚盤胞到達時間	263	110.2	108.8–111.5	593	112.8	111.7–113.9	<0.001
tEB 拡張胚盤胞到達時間	222	118.7	117.0–120.5	493	122.1	120.7–123.4	<0.001
tHB 孵化胚盤胞到達時間	174	133.2	131.2–135.2	328	137.4	135.7–139.1	<0.001

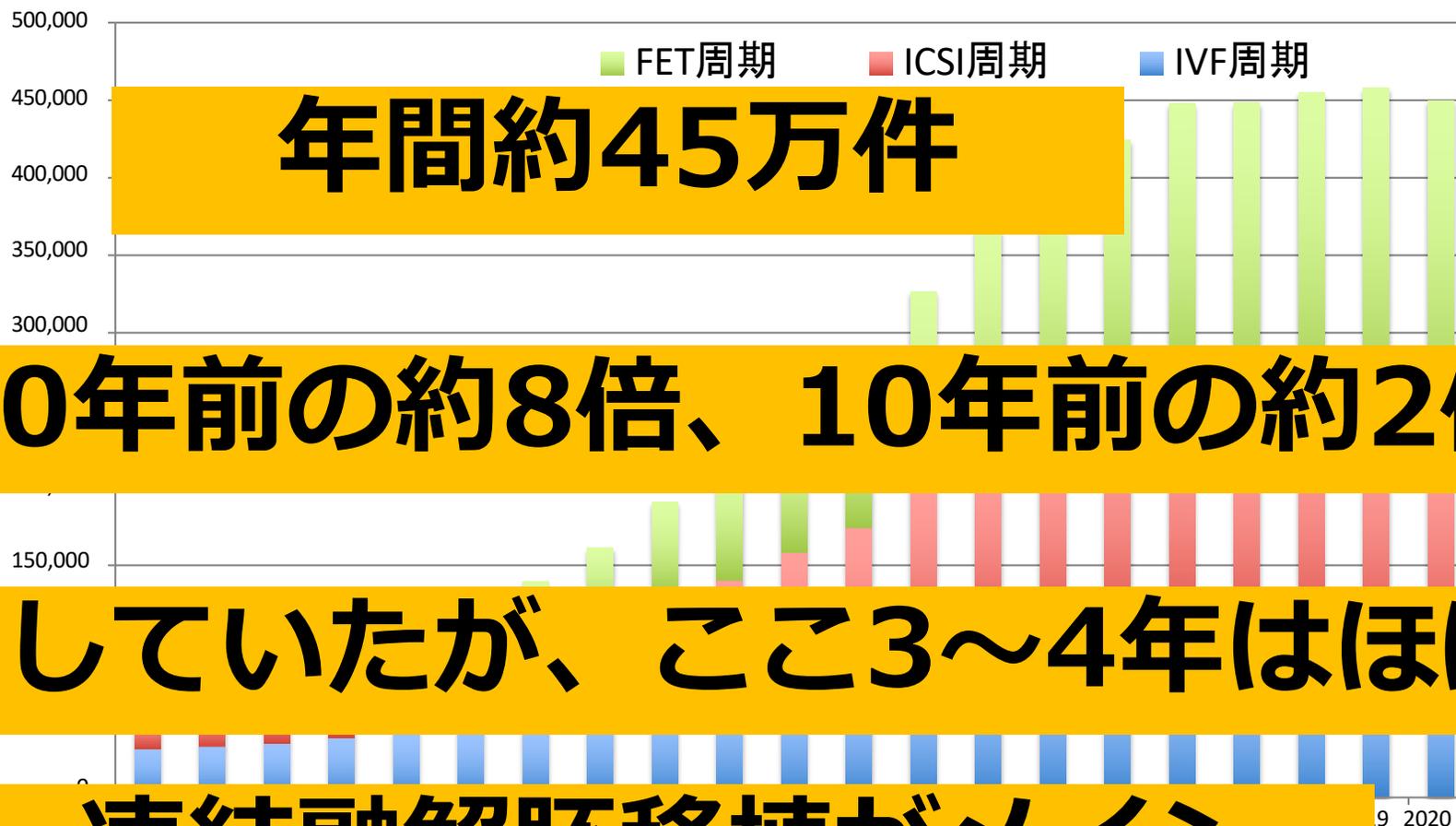
胚発育速度 ↑ ⇒ 正倍数性胚率 ↑

形態的、動態的胚評価で
ある程度は「PGT-Aの代用」も可能!?

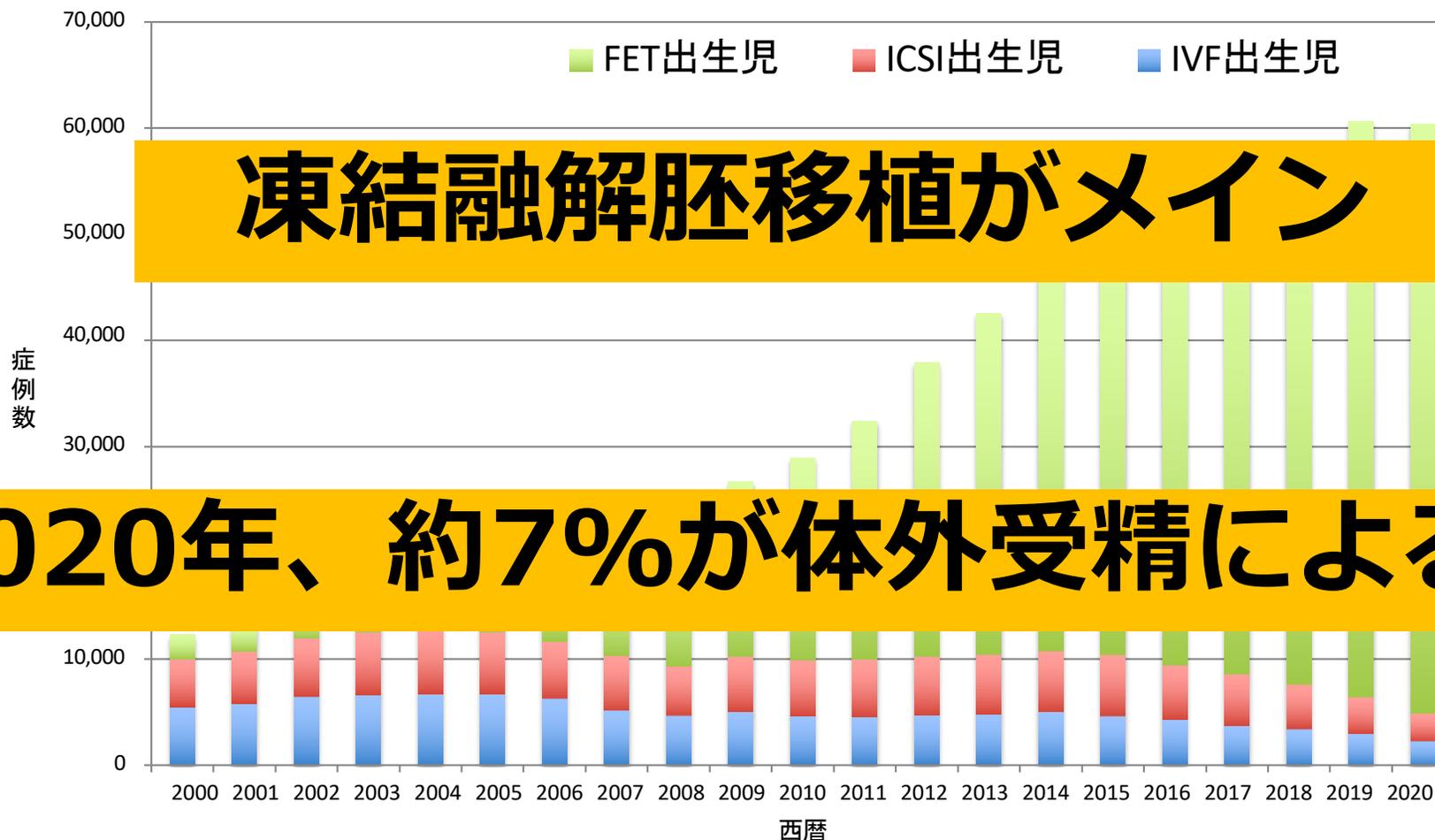
13. データ分析

「日本のART」

年別 治療周期数



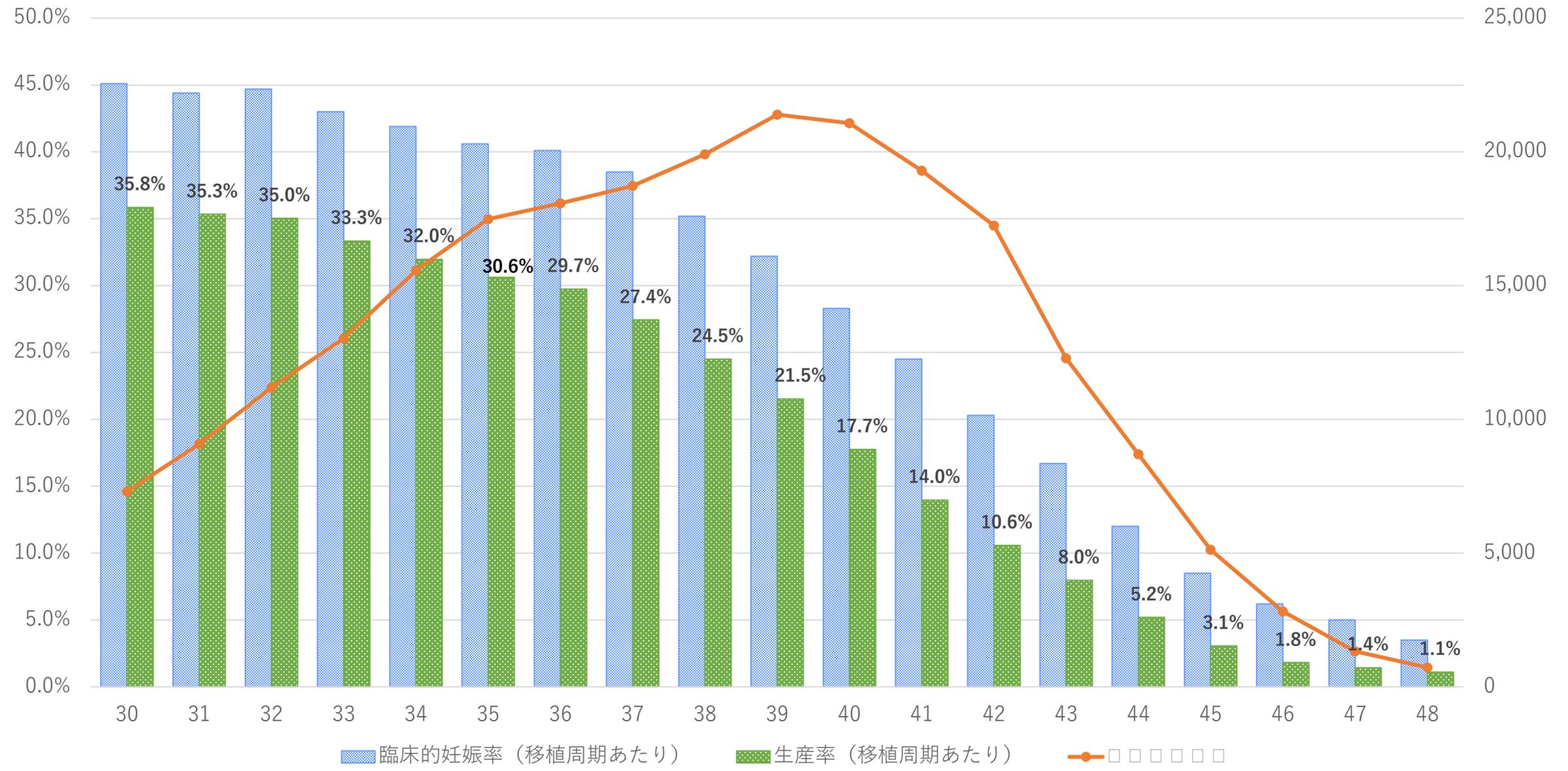
年別 出生児数



2020年の総出生児数は840,832人：14人に1人が体外受精によって生まれています。

「日本のART」

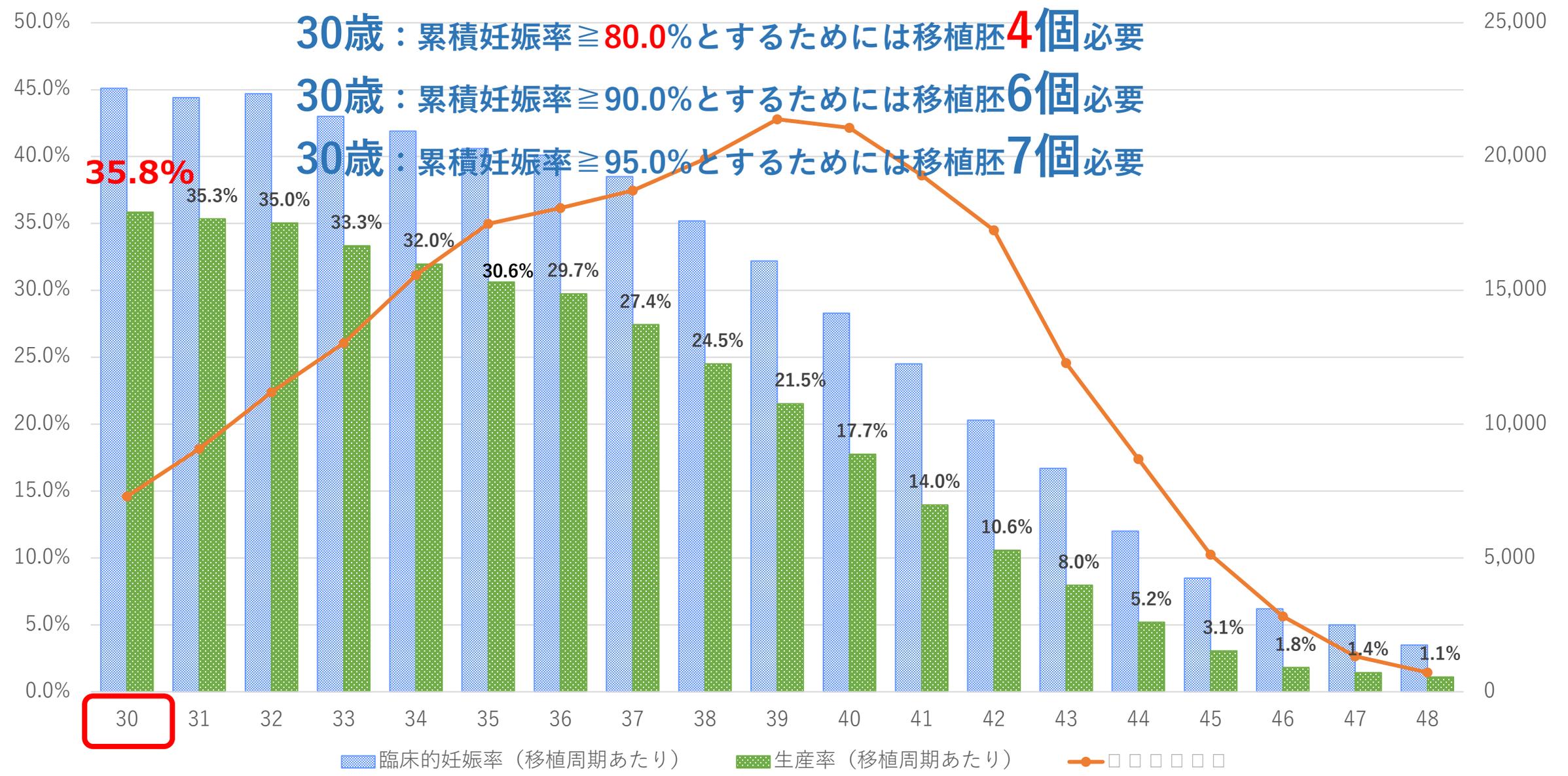
年齢別 胚移植後 妊娠率/生産率(日本:2019年)



Katagiri Y et al., RMB, 21(1), 2021, e12434をもとに作成

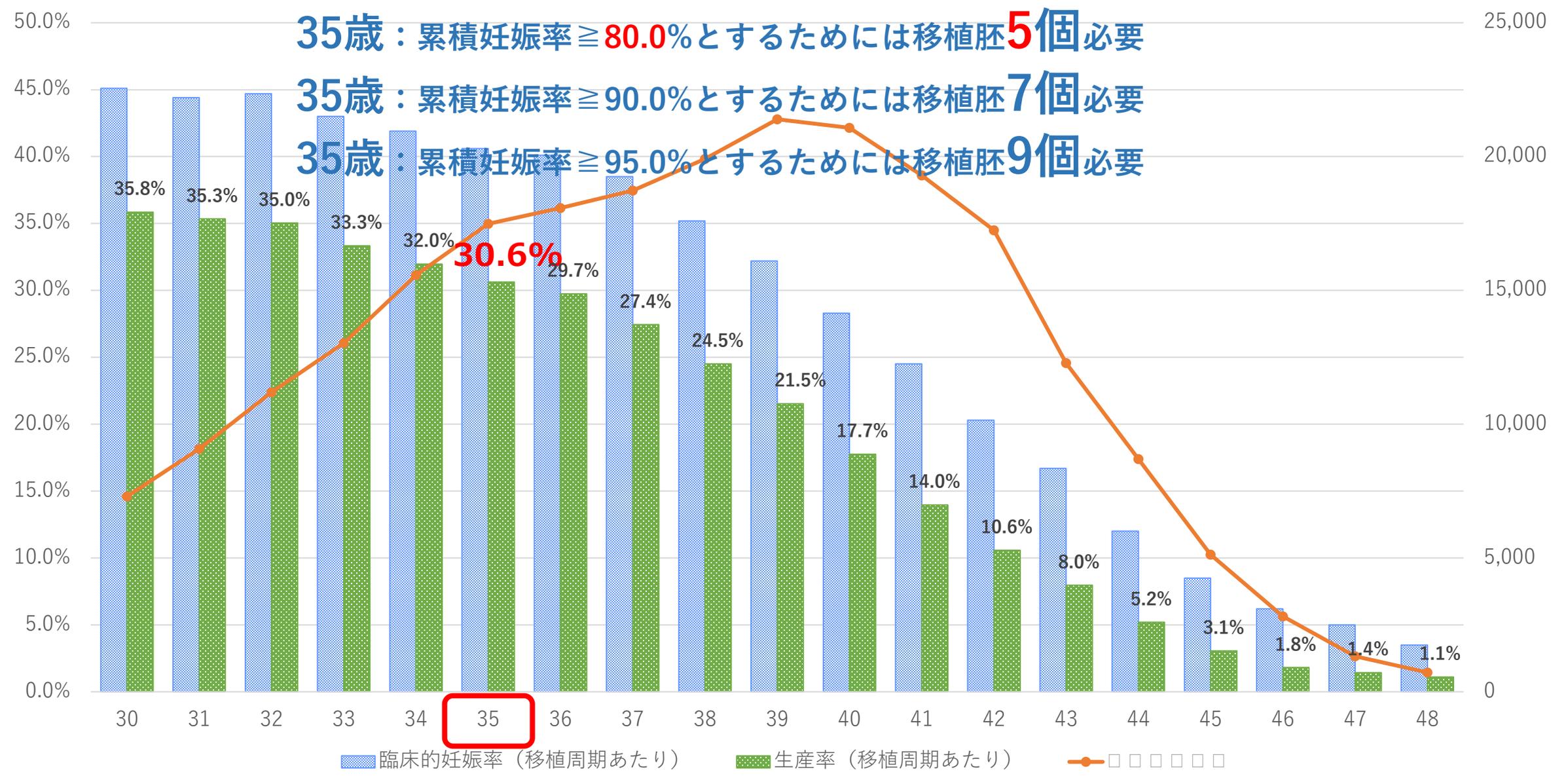
「日本のART」

年齢別 胚移植後 妊娠率/生産率(日本:2019年)



「日本のART」

年齢別 胚移植後 妊娠率/生産率(日本:2019年)

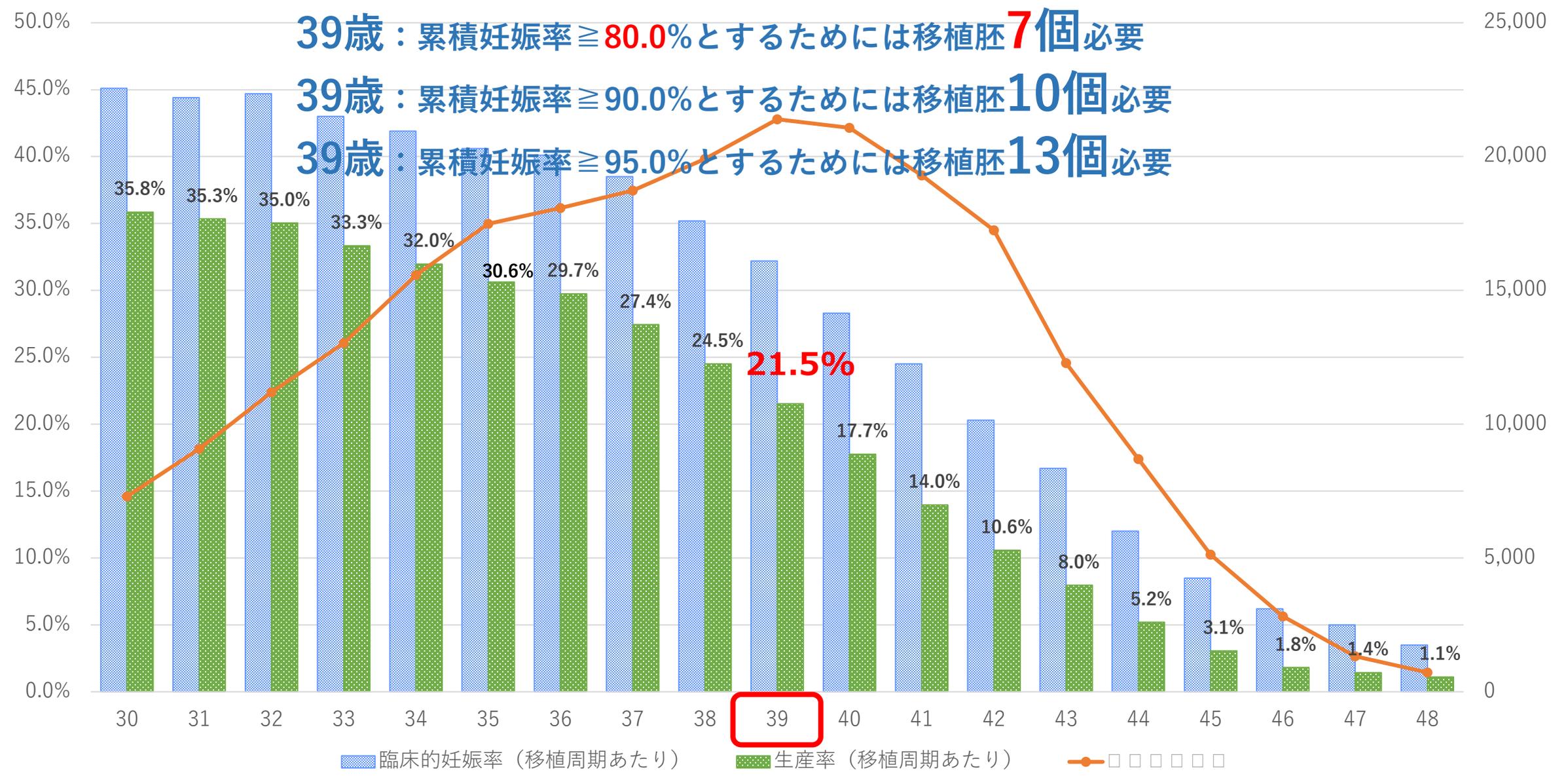


35歳：累積妊娠率 $\geq 80.0\%$ とするためには移植胚 **5個** 必要
35歳：累積妊娠率 $\geq 90.0\%$ とするためには移植胚 **7個** 必要
35歳：累積妊娠率 $\geq 95.0\%$ とするためには移植胚 **9個** 必要

■ 臨床的妊娠率 (移植周期あたり) ■ 生産率 (移植周期あたり) —●—

「日本のART」

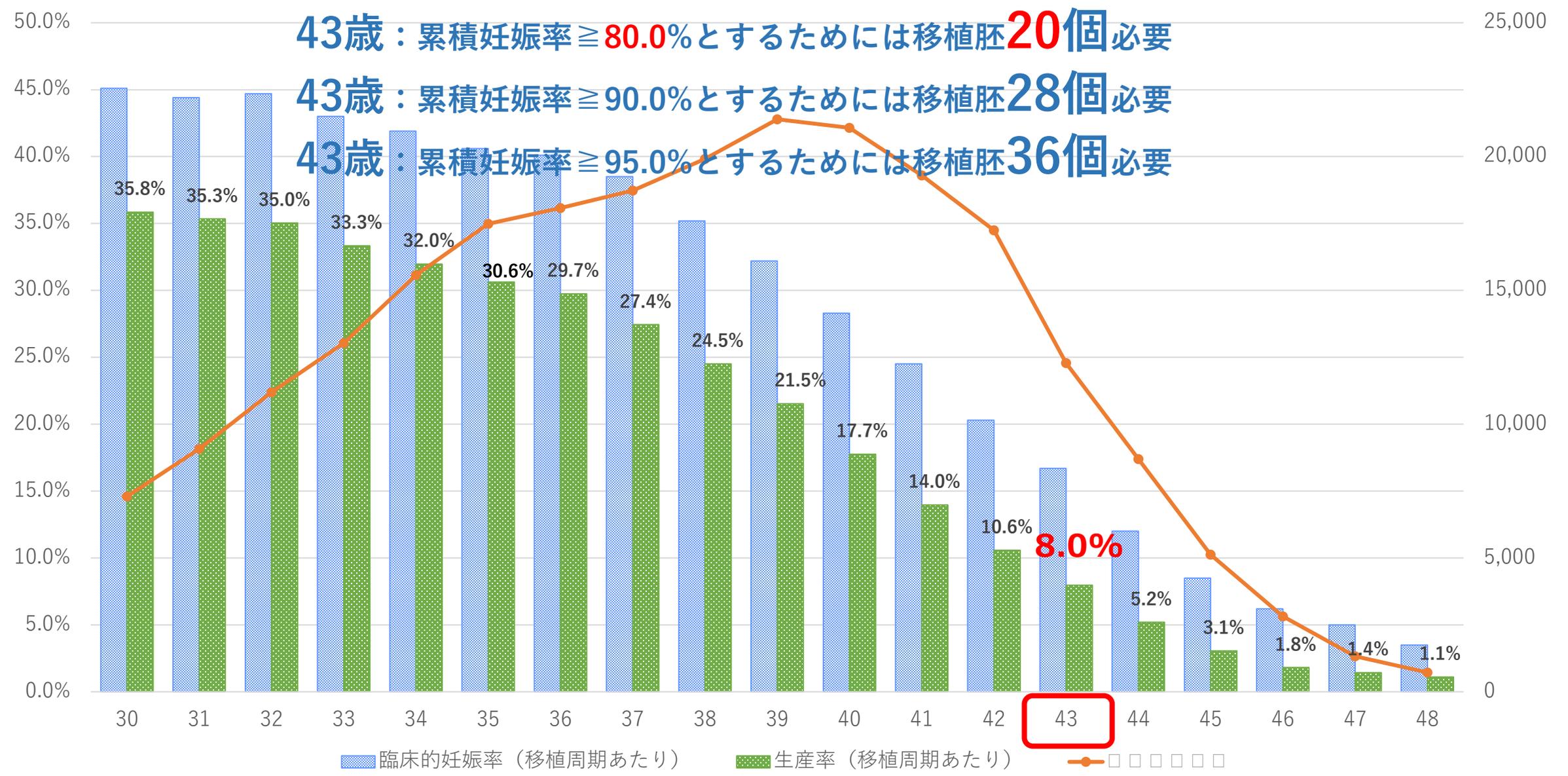
年齢別 胚移植後 妊娠率/生産率(日本:2019年)



39歳：累積妊娠率 $\geq 80.0\%$ とするためには移植胚 **7個** 必要
39歳：累積妊娠率 $\geq 90.0\%$ とするためには移植胚 **10個** 必要
39歳：累積妊娠率 $\geq 95.0\%$ とするためには移植胚 **13個** 必要

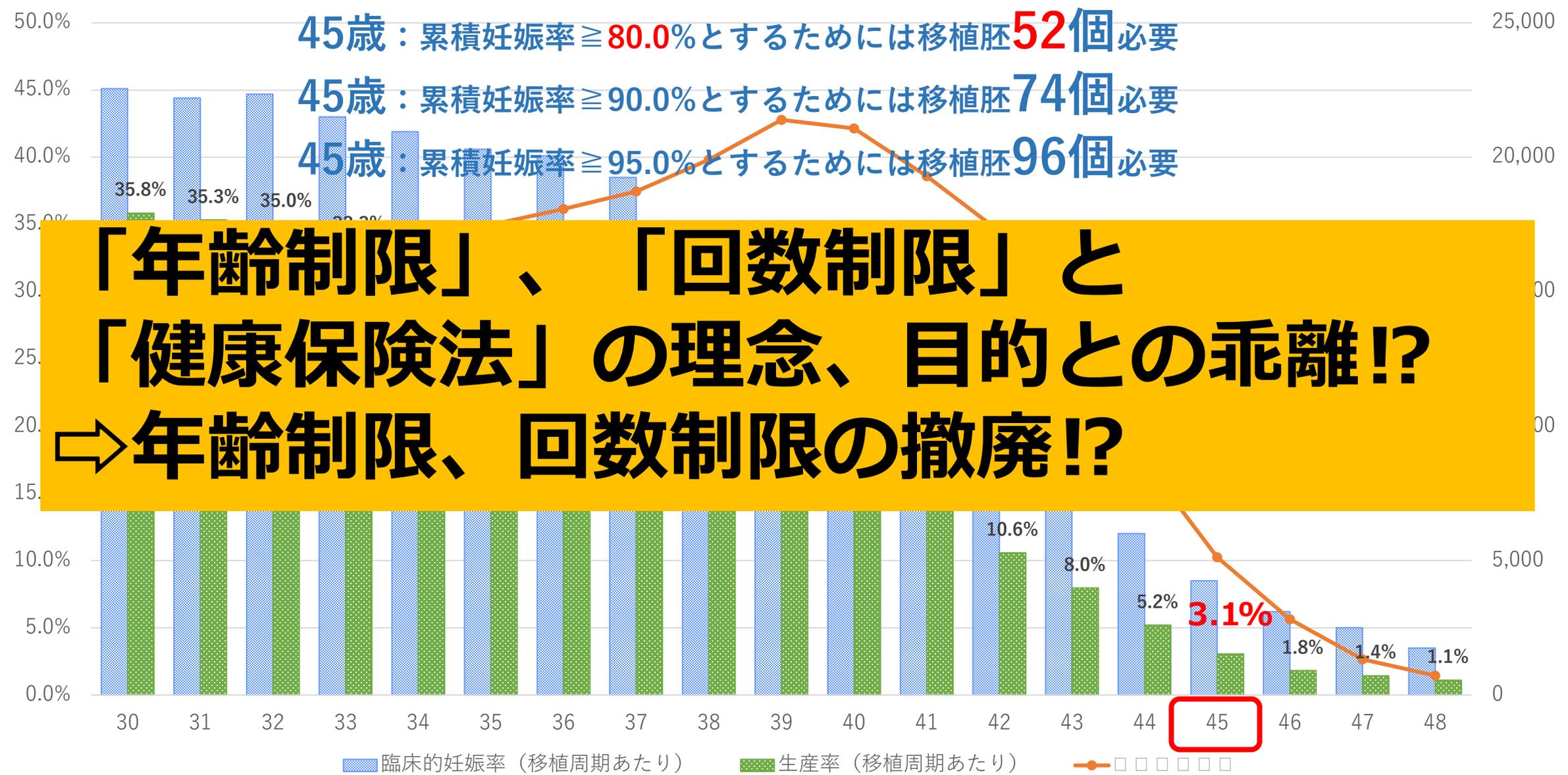
「日本のART」

年齢別 胚移植後 妊娠率/生産率(日本:2019年)

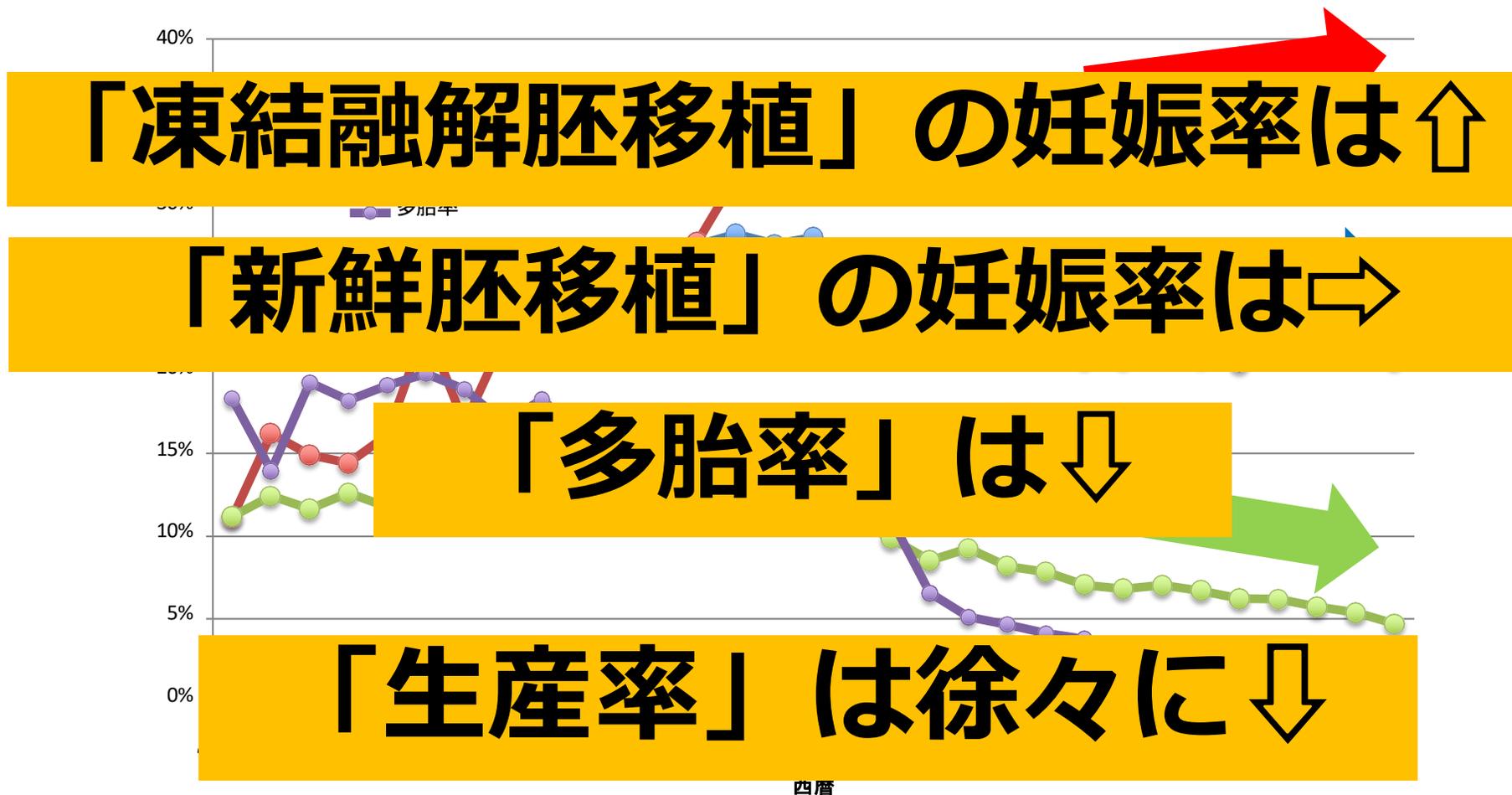


「日本のART」

年齢別 胚移植後 妊娠率/生産率(日本:2019年)



年別 妊娠率・生産率・多胎率



* 2007年以降は全胚凍結周期を除いて表示

Optimal individualization of patient-oriented ovarian stimulation in Japanese assisted reproductive technology clinics, a review for unique setting with advanced-age patients

Keiji Kuroda^{1,2} , Yukiko Katagiri³ and Osamu Ishihara⁴

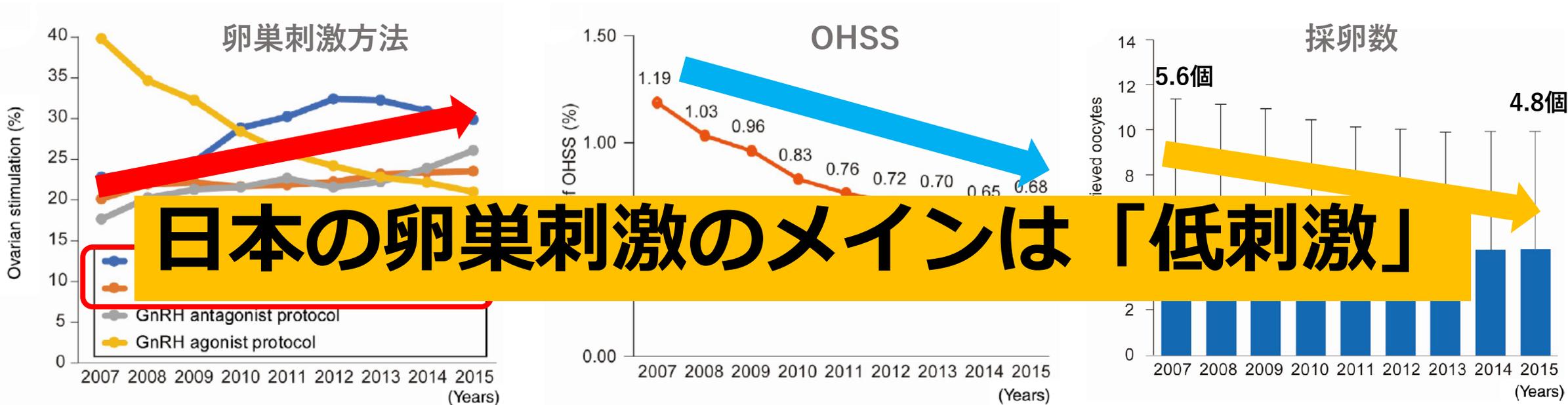
¹*Center for Reproductive Medicine and Implantation Research, Sugiyama Clinic Shinjuku, Tokyo, Japan*

²*Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan*

³*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan*

⁴*Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical University, Saitama, Japan*

日本の卵巣刺激方法、OHSS頻度、採卵数の年次推移 (2007~2015年)



Kuroda K. et al., J. Obstet. Gynaecol. Res. 2022, 48(3): 521-32.

アメリカ(2014-2015): 卵巣刺激周期のうちminimalおよびnatural stimulationは約3%
イギリス(1991-2011): 卵巣刺激周期のうちNatural stimulationは約1%

日本 vs. 世界

ICMART PRELIMINARY WORLD REPORT **2018**

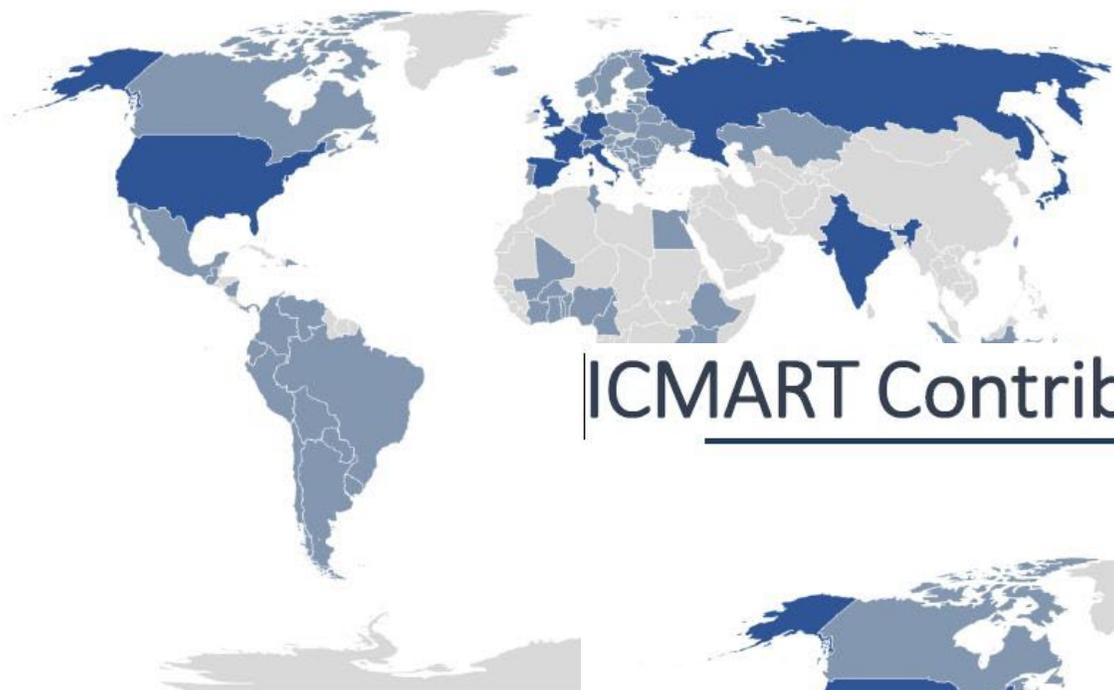
ESHRE, Milan, Italy
July 3 – July 6, 2022



ICMART is a non-State actor in
official relations with the
World Health Organization.

David Adamson: USA/Canada
Fernando Zegers-Hochschild: Chile
Silke Dyer: South Africa
Georgina Chambers: Australia
Jacques de Mouzon: France
Osamu Ishihara: Japan
Markus Kupka: Germany
Manish Banker: India
Seung Chik Jwa: Japan
Eman Elgindy: Egypt
Valerie Baker: USA

ICMART Contributors 2017: 79 Countries



Top 10¹

Japan	445 380
USA	180 462
Russia	135 068
Spain	119 460
France	107 248
Germany	99 466

ICMART Contributors 2018: 79 Countries, 2971 Clinics



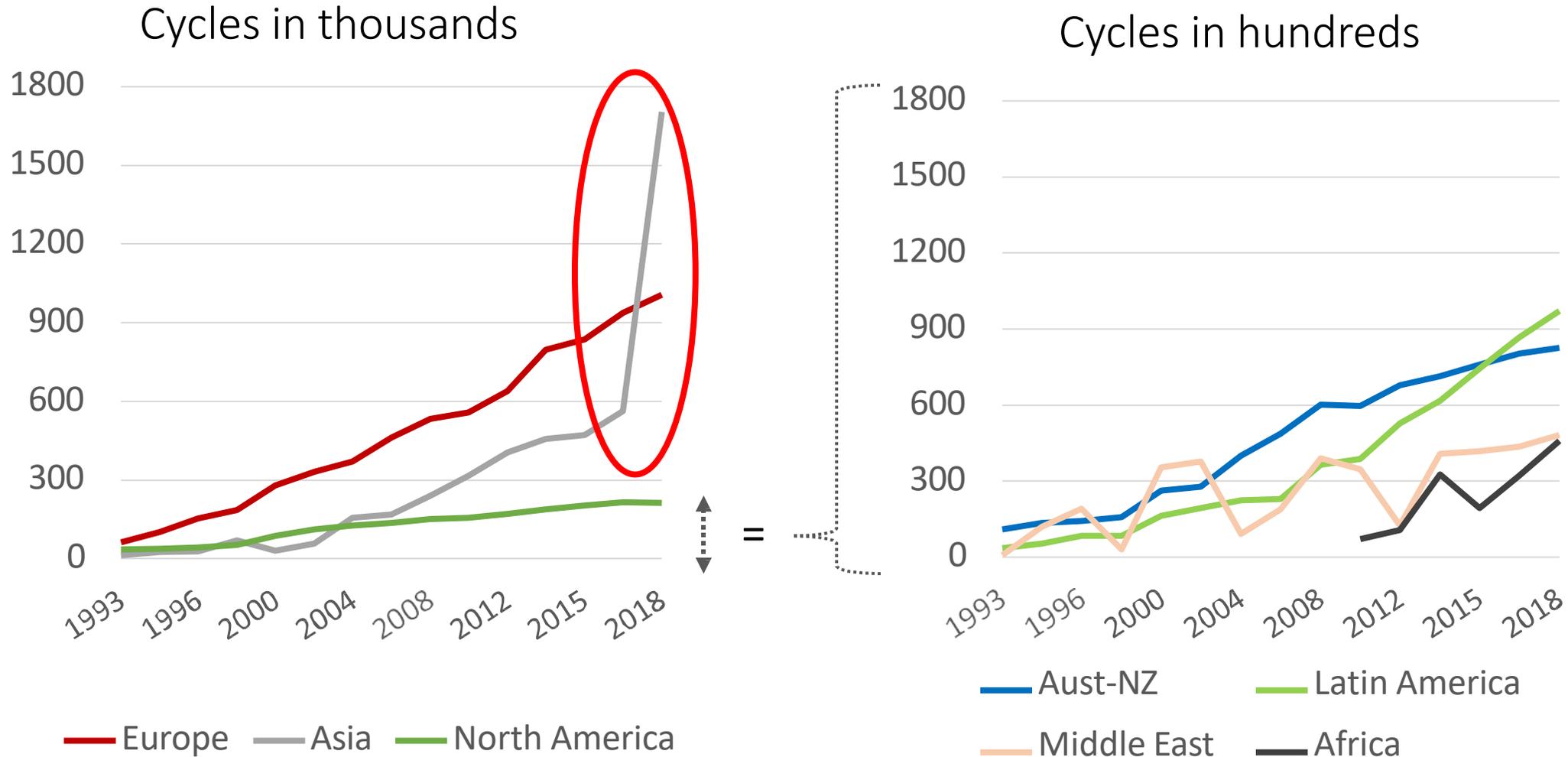
Top 10 Cycles

China	1 075 788
Japan	452 210
USA	180 406
Russia	152 272
Spain	137 701
France	114 674
Germany	105 328
Italy	81 419
Australia	75 195
UK	67 849

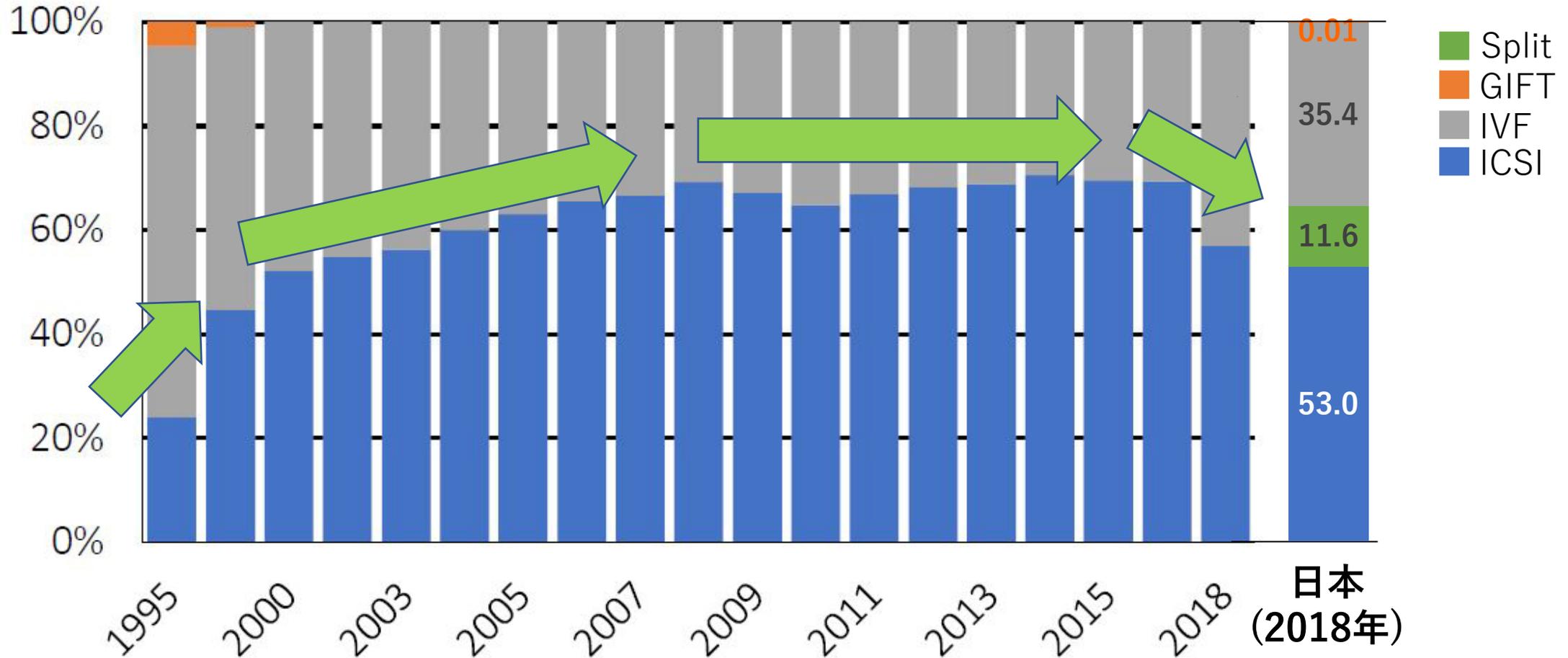
人口 : 中国 14.2億人 ⇨ 76周期/10万人
日本 1.2億人 ⇨ 377周期/10万人
アメリカ 3.4億人 ⇨ 53周期/10万人

76.4%
of cycles

ICMART World Registry: Growth by Region



Trends: Conventional IVF vs. ICSI



「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）」



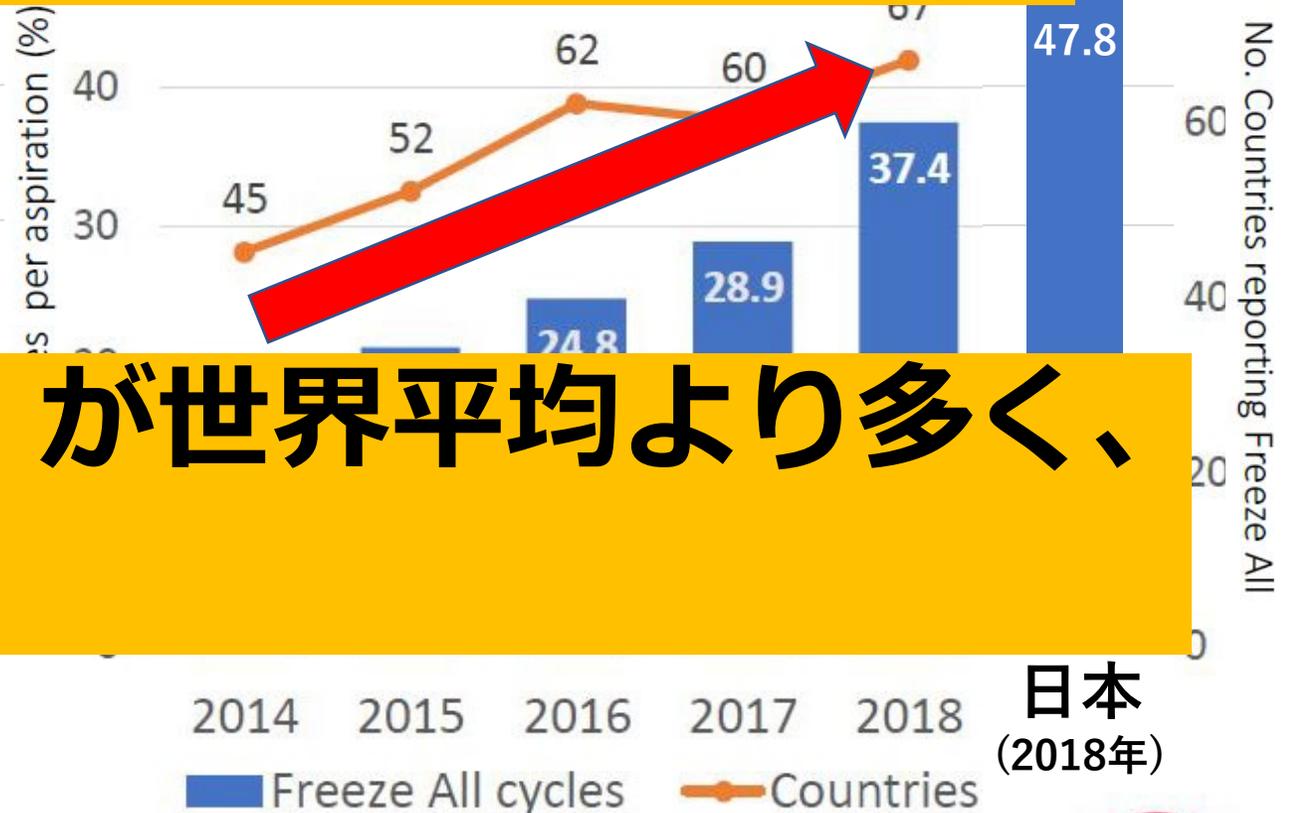
5-year trends: autologous cryopreservation

Fresh ET versus FET

日本は凍結融解胚移植がメイン



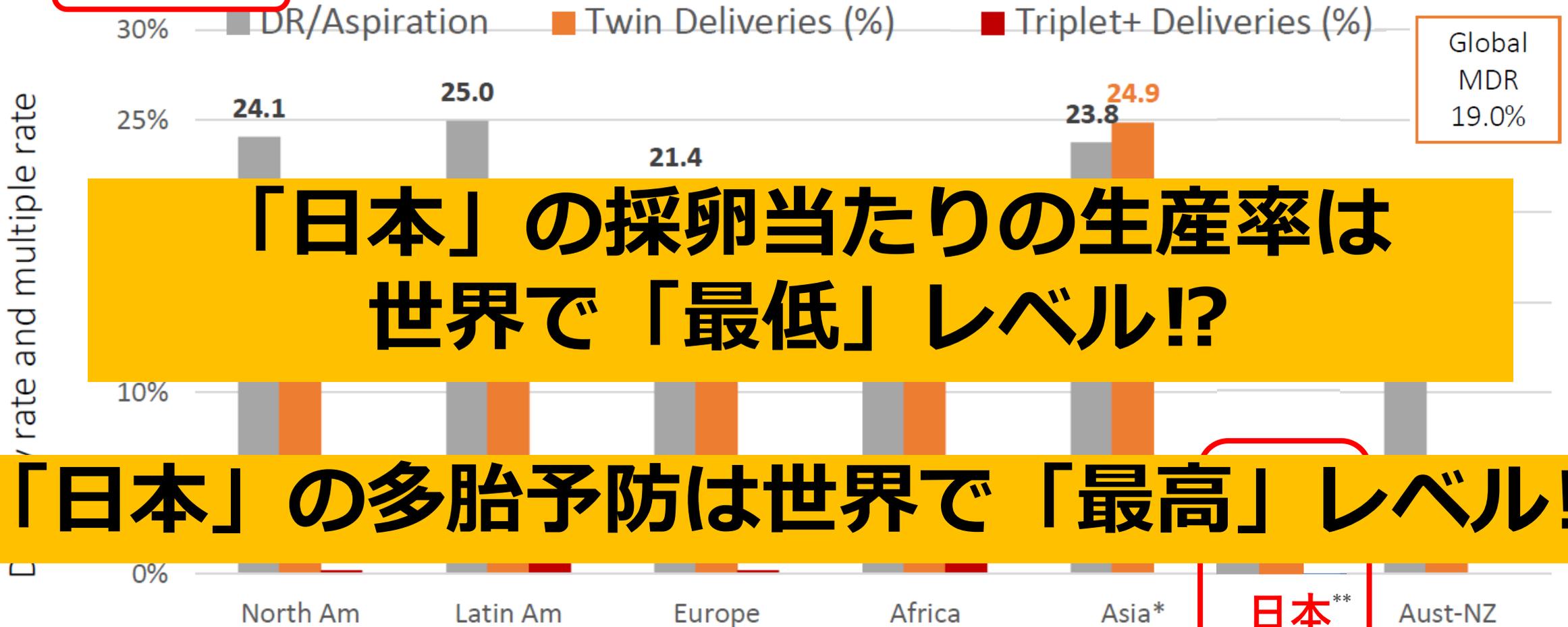
Freeze all cycles



日本は「全胚凍結」が世界平均より多く、約50%

Autologous ART: Fresh DR/asp and Multiple Rates

【2018年】



「日本」の採卵当たりの生産率は
世界で「最低」レベル!?

「日本」の多胎予防は世界で「最高」レベル!?

* China ≥ Twins

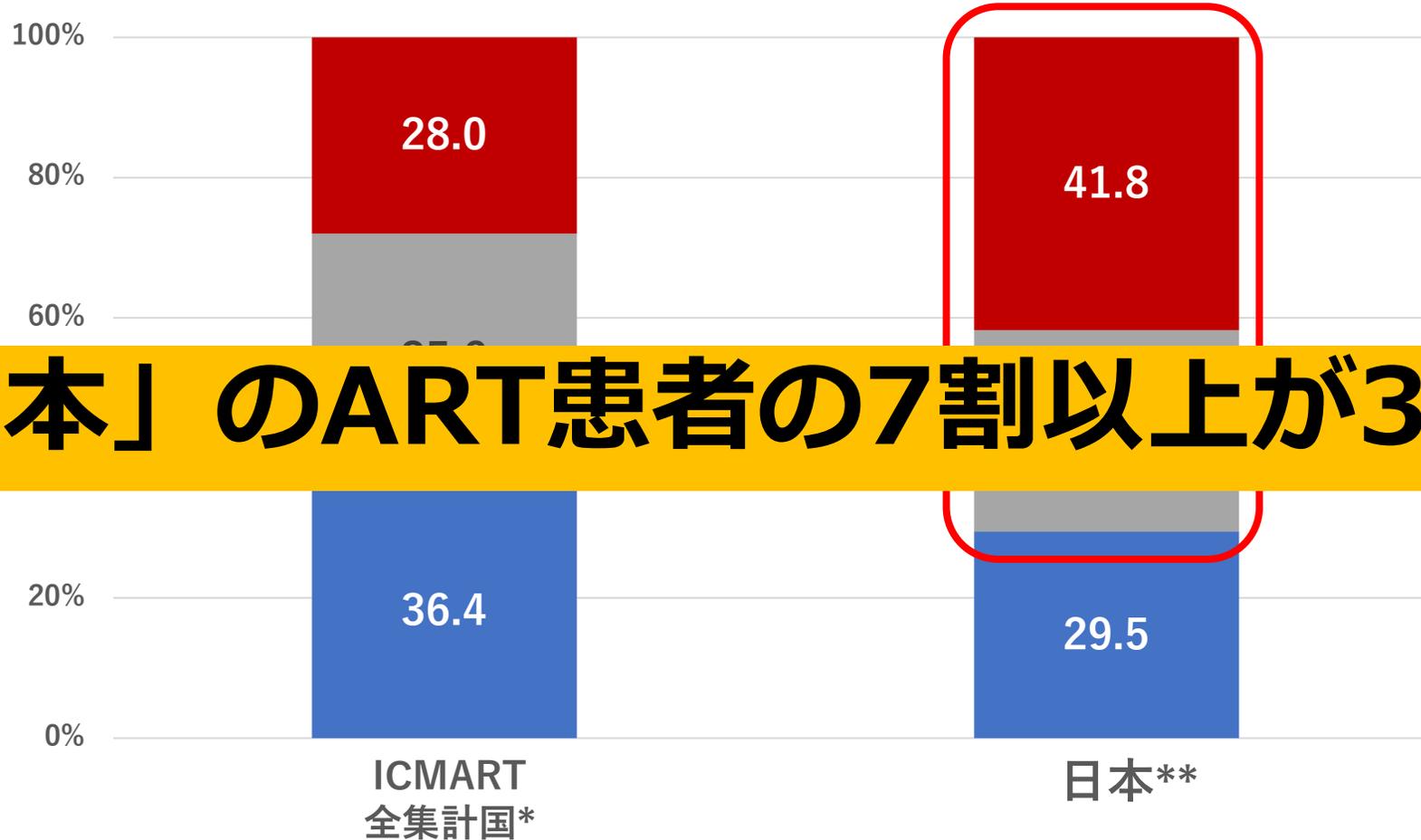
** 生産あたり多胎率

ICMART PRELIMINARY WORLD REPORT 2018をもとに作成
Ishihara O. et al., Reprod Med Biol. 20, 3–12, 2021.

【2018年】

治療周期の年齢分布（2018年）

■ 35歳以下 ■ 36-39歳 ■ 40歳以上

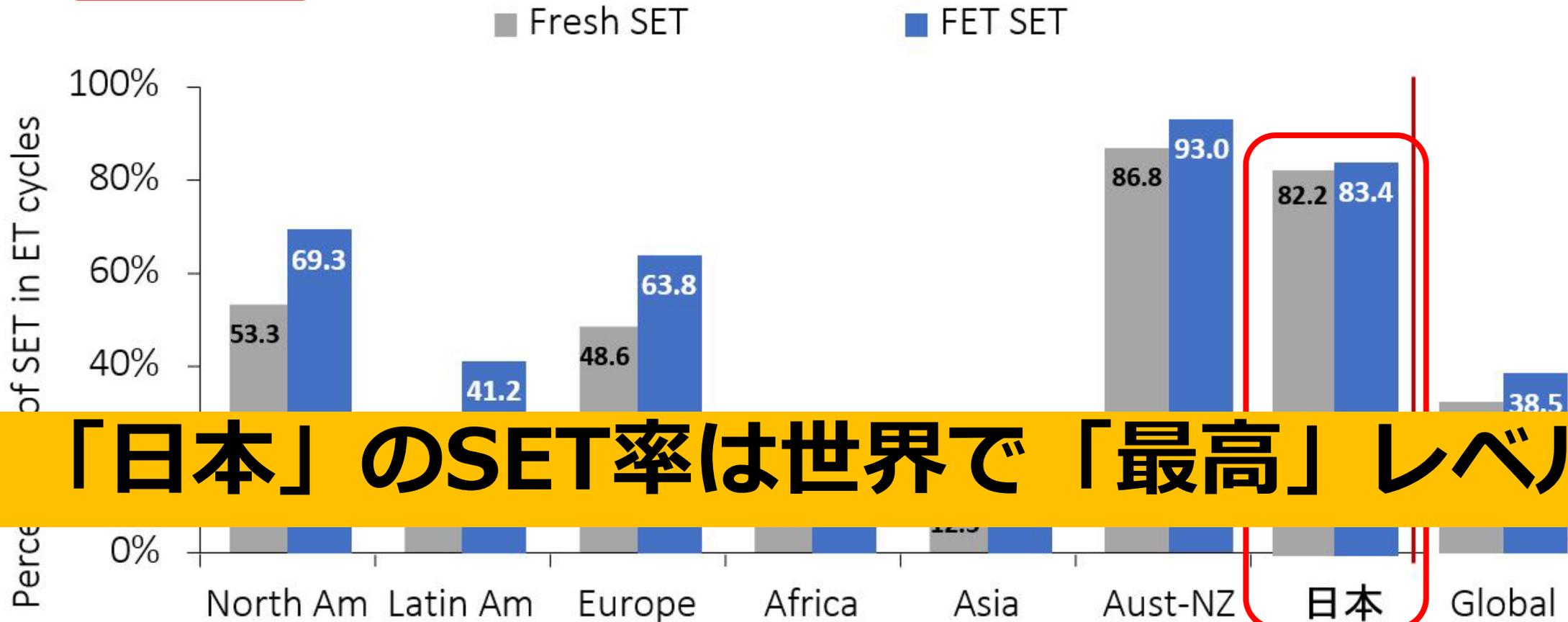


「日本」のART患者の7割以上が36歳超

*採卵周期あたり
**治療開始周期あたり

Autologous ART: SET in fresh vs frozen cycles

【2018年】



「日本」のSET率は世界で「最高」レベル!?

SET, Single embryo transfer



単一胚移植周期の推移（日本）

新鮮胚移植を用いたSET周期

凍結胚を用いたSET周期

日本のSET率は近年も「最高」レベルで推移

採卵当たりの生産率へ影響する因子：
「年齢」、「移植胚数」（「採卵数」）!?

日本のARTの今後：

「卵巣刺激法の選択」、「移植胚数」を再考!?

CQ
20

Clinical Question

A

Answer

適切な移植胚数は？
単一胚移植 (single embryo transfer, SET)
は多胎妊娠抑制に有用か？

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)

2007年3月



日本生殖医学会：

原則SET(3個以内)

35歳未満、初回：原則1個（良好胚盤胞は必ず1個）

**35～40歳未満、35歳未満の2回目～：2個可
（良好胚盤胞は必ず2個以下）**

⇒ 35～40歳未満は初回～：2個可

40歳以上は初回～：3個可

3. 前項に含まれない40歳未満の治療周期では、移植胚数を原則として2個以下とする。
なお良好胚盤胞を移植する場合は、必ず2個以下とする。
4. 移植胚数の制限に伴い、治療を受けるカップルに対しては、移植しない胚を凍結する
選択肢について、各クリニックにおいて必ず提示することを求める。

日本産科婦人科学会：

原則SET

35歳～、または3回目～：2個OK

生殖補助医療の胚移植において、移植する胚は原則として単一とする。ただし、35歳以上の

日本生殖医学会：

原則SET(3個以内)

35歳未満、初回：原則1個（良好胚盤胞は必ず1個）

35～40歳未満、35歳未満の2回目～：2個可

（良好胚盤胞は必ず2個以下）

⇒ **35～40歳未満は初回～：2個可**

40歳以上は初回～：3個可

「ガイドライン」、「見解」前後のSET率、多胎率

**「ガイドライン・見解」遵守で、
日本の「多胎率」は劇的に改善**

**一方で、「日本」の採卵当たりの生産率は
世界で「最低」レベル!?**

**「移植胚数」について、二つの学会で異なるルールが
存在**

**⇒生産率、多胎率、SET率等を再検討し、新たな「統
一された日本の移植胚数ルール」を決める必要!?**

外国の「移植胚数」に関するルール

イギリス（2013年、NICEガイドライン、推奨）：

37歳未満 SET

37歳以上 SETまたはDET

アメリカ（2017年、ASRMガイドライン、推奨）：

PGT-Aで正数性はSET（全年齢）

37歳以下 SET

38～40歳 初期胚3個以下、胚盤胞2個以下

41～42歳 初期胚4個以下、胚盤胞3個以下

ベルギー（2003年～、法律）：

36歳未満 SET

36～39歳 SETまたはDET

40歳以上 制限なし

健康保険法

(目的)

第一条 この法律は、労働者又はその被扶養者の業務災害（労働者災害補償保険法（昭和二十二年法律第五十号）第七条第一項第一号に規定する業務災害をいう。）

国民の生活の安定と福祉の向上に寄与することが目的

第二条 健康保険制度については、これが医療保険制度の基本をなすものであることにかんがみ、高齢化の進展、疾病構造の変化、社会経済情勢の変化等に対応し、その他の医療保険制度と併せてその在り方について検討し、密接に関連する制度に基づき、医療保険の運営の効率化、給付の内容及び費用の負担の適正化並びに国民が受ける医療の質の向上を総合的に図りつつ、実施されなければならない。

まとめ

1. 卵巣予備能評価 : AMHカットオフ値 : ≤ 1.38 、 $3.25 \leq$
AFCカットオフ値 : ≤ 6 個、 $12 \leq$

⇒ 反応不良、過剰反応を予測し、適切な卵巣刺激法を選択

2. モニタリング : E2モニタリング不要!?

⇒ 反応良好な症例では不必要なホルモンモニタリングは控える!?

3. 卵巣刺激法 : Mild $> \sim \doteq$ Conventional stimulation !?

⇒ 「万能な卵巣刺激」はなく、個別化が重要!?

4. rFSH vs. hMG : rFSH \doteq hMG!?, 使い分けが重要!?

⇒ 患者利便性 (rFSH=ペン型) を考慮すると、rFSHがメイン!?

5. PPOS法 : PPOS法はARTの卵巣刺激法として有用!?

⇒新鮮胚移植をしない場合は、「PPOS法」が第一選択!?

6. トリガー : rhCG 500 μ g、デュアルトリガー、トリガーから採卵までの時間は38~39Hが有用!?

⇒次回保険改定ではrhCG 500 μ g、デュアルトリガーを保険適用に!?

7. 卵胞径 : 小さい卵胞も穿刺する必要性あり!?

⇒可能な限り小さな卵胞も穿刺!?

8. Conventional IVF vs. ICSI : ICSIの「安全性」 ?

⇒不要なICSIは避ける!?

9. 至適採卵数 : 10-15個

⇒基本的には10-15個を目標に卵巣刺激を選択!?

10. 移植方法：初期胚 VS. 胚盤胞：長期培養の「安全性」？（早産、出生時体重、一卵性双胎）⇒「リスク」も踏まえて選択!?

11. 移植方法：凍結融解胚移植 VS. 新鮮胚移植：凍結・融解の「安全性」？（妊娠高血圧症、出生時体重、癒着胎盤）⇒「リスク」も踏まえて選択!?

12. 胚盤胞形態的評価、日齢と倍数性：形態的動態的胚評価は胚倍数性と相関（but 低グレード、6-7日目胚でも妊娠の可能性あり!？）⇒一律な培養方針（ex:低グレード、6-7日目胚は全て廃棄）は患者の妊娠の可能性を奪う危険性？⇒個別の対応が重要!?

13. データ分析：日本の採卵当たりの生産率は世界的に最低レベル⇒卵巣刺激法、移植時期、移植胚数をより「個別化」すべき!?

「ART保険化」のメリット、デメリット

	患者側	医療者側
メリット	費用↓↓↓↓	広く社会的に認知された治療となった
	広く社会的に認知された治療となった (職場、家族、友人等の周囲との関係性がよくなった!?)	患者「数」↑↑?
デメリット	保険適用、先進医療にならなかった治療、 技術が原則受けられない (受ける場合は「全て自費」となり、助成 金がない場合は費用↑↑↑)	収入↓↓↓?
	回数制限、年齢制限が設けられた	「保険」「自費」患者が混在し、事務的仕事が ↑↑↑⇒スタッフの負担↑↑ (ミスが増加?)
	認知度が上がったがために、「不妊治療を 受けない」との選択がし難くなった?	「医療の原則：全力を尽くす」が行えない?

「ART保険適用」下の「ART治療戦略」（私見）

- ✓ 治療の「有効性」だけでなく「安全性」も重視
- ✓ 過剰な過排卵は避け、個々で適切な卵巣刺激法を選択（十分な卵子数を確保+OHSSリスク↓）
- ✓ 患者の利便性↑、スタッフの負担↓も考慮⇒自己注射専用の薬剤を選択？
- ✓ 通常媒精？ICSI？⇒リスクを十分考慮し、ICした上で決定
- ✓ 初期胚？胚盤胞？⇒リスクを十分考慮し、ICした上で決定
- ✓ 新鮮胚？凍結胚？⇒リスクを十分考慮し、ICした上で決定
- ✓ 良好な胚のみ凍結？⇒不良胚を含めて2～3個ETもあり？
- ✓ TRIO（ERA, EMMA, ALICE）、HF等実施し、子宮内環境を十分整えてからET？
- ✓ 「移植胚数」ルールの見直し!?

謝 辞

講演の機会を与えていただきましたメルクバイ
オファーマ株式会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。