

\*本資料は医療関係者から求めに応じて提供するものであり、企業が積極的に提供する資料ではありません。本資料はフェリング・ファーマ株式会社が企画・作成しています。掲載されている論文は第三者である生殖医療の専門家が選定しています。なお、一部、国内での承認外の情報を含んでおりますが、本資料はこれを推奨するものではありません。薬剤の使用にあたっては最新の電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

## 自然周期凍結融解胚移植でのプロゲステロン投与の周産期転帰：無作為化比較試験2件からの知見

Perinatal outcomes of progesterone in natural frozen-thawed embryo transfer pregnancies: insights from 2 randomized controlled trials  
Elenis E, Joelsson LS, Stavreus-Evers A, Wångren K  
Fertil Steril,124(1):104-112,2025

現在、自然周期凍結融解胚移植(NC-FET)のほとんどにプロゲステロン(P<sub>4</sub>)の黄体補充が行われ、臨床妊娠率および生産率に対し中立的以上の効果が報告されている。しかし、妊娠初期や後期におけるP<sub>4</sub>の安全性、特に産科・新生児転帰に関する研究は少ない。本研究では、NC-FETにおける黄体期や妊娠初期のP<sub>4</sub>補充が周産期転帰に及ぼす影響を検討するため、2008~2011年、2013~2018年にスウェーデンの2施設で実施された無作為化比較試験2件の二次解析を行った。NC-FETを受けた女性923例(22~42歳)のうち、244例が妊娠22週以降に生児を出産し、このうち単胎妊娠227例(P<sub>4</sub>補充群136例、非補充群91例)を解析対象とした。P<sub>4</sub>補充群では56例に微粒子化P<sub>4</sub>腔坐薬(400mg、1日2回)、80例にP<sub>4</sub>腔錠(100mg、1日2回)を胚移植日から妊娠8週目まで投与していた。カテゴリ変数または名義変数の比較にはカイ二乗検定またはFisherの正確検定、数値変数の比較に

はMann-Whitney U検定を用いた。P<sub>4</sub>補充群は非補充群と比べて母体年齢がやや高かったものの(35±5歳 vs 34±6歳、p=0.020)、不妊原因、受精法、胚の発育段階、移植胚数は概ね同様であった。母体死亡、死産、新生児死亡の報告はなかった。P<sub>4</sub>補充群では出生体重が2500~3999gの正常範囲内にあった児の割合が高く(82.4% vs 70.3%、p=0.033)、妊娠高血圧症候群の発現率が低かった(4.4% vs 11.0%、p=0.058)。母体年齢、BMI、出産回数、慢性疾患、ニコチンの使用、受精法、胚の発育段階、治療期間、精子提供で調整したロジスティック回帰分析でも、P<sub>4</sub>補充群は妊娠高血圧症候群の発現率が低かった(調整オッズ比0.28、95%信頼区間0.09~0.88)。その他の産科・新生児転帰に群間差はみられなかった。以上の結果から、NC-FETにおける黄体期や妊娠初期の腔内P<sub>4</sub>補充は、母体や胎児に対して周産期の有害な影響がないと考えられた。

## 早期~中期の血清E<sub>2</sub>値とホルモン補充周期凍結融解胚移植の転帰との関連：システマティックレビューとメタアナリシス

Association of early-to-mid-luteal serum estradiol levels with the outcomes of hormone replacement therapy-frozen embryo transfer: a systematic review and meta-analysis

Tarafdari A, Keikha F, Ahmadi S, Hadizadeh A, Barkhordariioon A, Parsaei M  
Reprod Sci,32(9):2903-2921,2025

新鮮胚移植周期の血清E<sub>2</sub>値が上昇すると、着床に不適な環境となり、不良な妊娠転帰に至ると考えられている。一方、子宮内膜調整を行う凍結融解胚移植(FET)周期の血清E<sub>2</sub>値を測定する必要性については見解が分かれている。本研究では、ホルモン補充(HRT)周期FETの転帰と黄体期早期~中期の血清E<sub>2</sub>値との関連を明らかにするため、2024年9月までに公表された文献のうち、HRT-FETでの妊娠例と非妊娠例の血清E<sub>2</sub>値を比較した研究のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。解析対象の計12件(4,941サイクル)の内訳は、後方視的研究9件、前方視的コホート研究2件、無作為化比較試験1件であった。血清E<sub>2</sub>値の測定時期は、黄体期早期(P<sub>4</sub>投与開始日)が6件、黄体期中期(胚移植日)が4件、早期と中期の両方が2件であった。報告された転帰の内訳は、生化学的妊娠が2件、臨床妊娠が6件、継続妊娠が2件、生産が4件

であった。臨床妊娠に至った女性は、至らなかった女性と比べ、黄体期早期~中期の血清E<sub>2</sub>値が有意に低かった(6件、2,178サイクル、Hedges's g=-0.151、95%信頼区間-0.289~-0.013、p=0.032)。生産に至った女性は、至らなかった女性と比べ、黄体期早期~中期の血清E<sub>2</sub>値が有意に低かった(3件、2,169サイクル、-0.235、-0.330~-0.141、p<0.001)。統合データを用いてHRT-FETにおける臨床妊娠のための適切な血清E<sub>2</sub>値を算出したところ、黄体期早期の血清E<sub>2</sub>値は324.8~385.7pg/mL、黄体期中期の血清E<sub>2</sub>値は360.4~431.7pg/mLであった。以上の結果から、胚移植前の超生理的な血清E<sub>2</sub>値は着床および臨床妊娠率に悪影響を及ぼすことが示唆された。HRT周期では、血清E<sub>2</sub>値のモニタリングにより、妊娠転帰の改善において適切な濃度範囲を維持するようE<sub>2</sub>の補充を最適化できると考えられた。

## 排卵機能を有する女性の凍結融解胚移植の子宮内膜調整における自然周期とホルモン補充周期との比較：非盲検無作為化比較試験

Natural cycle versus hormone replacement therapy as endometrial preparation in ovulatory women undergoing frozen-thawed embryo transfer: the compete open-label randomized controlled trial

Liu X, Li W, Wen W, Wang T, Wang T, Sun T, Zhang N, Pan D, Xie J, Liu X, Cai H, Li X, Shi Z, Wang R, Lu N, Bai H, Pan R, Tian L, Meng B, Mu X, Jia H, Zhou H, Cao X, Liu T, Qu P, Liu D, Mol BW, Shi J  
PLoS Med,22(6):e1004630,2025

凍結融解胚移植(FET)の成功には子宮内膜調整が重要であるが、最適な方法は決定されていない。本研究では、2020年12月～2022年12月に中国の1施設を受診した排卵機能を有する不妊女性902例を対象とした非盲検無作為化比較試験(COMPETE)を行い、FETの子宮内膜調整法としての自然周期(NC)とホルモン補充周期(HRT)を比較した。NC群では主席卵胞が14mmに到達した時点で血清LH値を測定し、LHサージが確認された場合はFETの予定を入れた。LHサージが確認されなかった場合は、トリガーのhCG 10,000IUを投与した。Day 10に主席卵胞の発育が認められなかった場合は、HRTとしてエストラジオール(E<sub>2</sub>)6mgを10日間経口投与した。排卵日から黄体補充として微粒子化P<sub>4</sub> 200mgを1日3回経腔投与した。HRT群では、月経周期のDay 5からE<sub>2</sub> 6mg/日の経口投与を開始し、5日後の子宮内膜厚に応じて8mg/日に増量した。E<sub>2</sub>の投与開始から10～12日後、子宮内膜厚が7mm以上、血清P<sub>4</sub>値が1.5ng/mL未満の時点で、黄体補充としてP<sub>4</sub> 200mgを1日3回経腔

投与し、胚移植日からジドロゲステロン10mgを1日3回経口投与した。臨床妊娠の確認後にE<sub>2</sub>を漸減中止し、黄体補充は妊娠10週まで継続した。胚凍結時の平均年齢はNC群(448例)が30.73歳、HRT群(454例)が31.32歳であった。NC群の101例が無排卵のためHRTを受け、HRT群の29例で自然排卵が認められた。リスク比と95%信頼区間は、ポアソン分布、logリンク関数を用いた一般化線形モデルおよびロバスト分散推定により算出した。ITT解析の結果、主要評価項目の生産率は、NC群が54.0% (242/448例)、HRT群が43.0% (195/454例)であった(リスク比1.26、95%信頼区間1.10～1.44)。また、NC群はHRT群と比べて流産率(0.61、0.41～0.89)、分娩前出血率(0.63、0.42～0.93)が低かったが、その他の産科転帰および新生児転帰に群間で有意差はみられなかった。以上の結果から、NC(HRTへの切替可)はHRT(NCへの切替可)と比べてFETの妊娠転帰が良好であることが示された。

## ホルモン補充周期凍結融解胚移植においてプロゲステロン投与前の血清LH値は妊娠転帰に有意な影響を及ぼす

Serum LH levels before progesterone administration significantly affect pregnancy outcomes in hormone replacement therapy-frozen-thawed embryo transfer cycles

Han X, Liu C, Wang J, Zheng Y, Wang H, Sun M, Li X  
J Ovarian Res,18(1):158,2025

ホルモン補充周期凍結融解胚移植(HRT-FET)において、エストロゲン(E<sub>2</sub>)の補充による子宮内膜増殖の促進に伴い、LH値の上昇を認めることがある。しかし、そのメカニズムや妊娠転帰との関連は明らかにされていない。本研究では、HRT-FETにおけるプロゲステロン(P<sub>4</sub>)投与前の血清LH値と生産率との関連を検討するため、2015年1月～2022年1月に中国の1施設でHRT-FETを受けた女性13,720サイクルを対象とした後方視的コホート研究を行った。一部の女性にはHRT開始の約4～5週前からGnRHアゴニスト3.75mgを投与して下垂体抑制を行った。全例とも、月経開始3日以内に経腔超音波検査を実施後、E<sub>2</sub> 4mg/日を5日間、6mg/日に増量して5日間投与し、子宮内膜厚と血清E<sub>2</sub>値に応じてE<sub>2</sub>は最大8mg/日の継続投与またはP<sub>4</sub>の補充を行った。子宮内膜厚が6.5mm以上に到達した時点で黄体補充としてジドロゲステロン40mg/日の経口投与とP<sub>4</sub> 200mg/日の投与を開始し、5日後にFETを施行した。P<sub>4</sub>投与前の血清LH値の四分

位数で層別化した患者群の多変量ロジスティック回帰分析において、LH値 $\leq$ 25th群と比べて有意差がみられた妊娠転帰は、51～75th群の生産率(調整オッズ比1.153、95%信頼区間1.035～1.285)、流産率(0.734、0.595～0.905)、 $>$ 75th群の生化学的妊娠率(1.146、1.020～1.288)であった。下垂体抑制を施行しなかった女性において、 $\leq$ 25th群と比べて有意差がみられた妊娠転帰は、26～50th群の流産率(0.779、0.625～0.970)、51～75th群の生産率(1.166、1.039～1.308)、流産率(0.719、0.575～0.899)であった。下垂体抑制を施行した女性では、 $\leq$ 25th群と比べて $>$ 75th群の生化学的妊娠率(1.378、1.008～1.884)に有意差がみられたが、血清LH値と他の妊娠転帰に有意な関連はみられず、GnRHアゴニストによる内因性LHの分泌抑制が妊娠転帰の群間差を縮小していると考えられた。以上の結果から、HRT-FETにおいてP<sub>4</sub>投与前の血清LH低値は不良な妊娠転帰と関連する可能性が示された。

## 排卵機能を有する患者のホルモン補充周期および修正自然周期の凍結融解胚移植における黄体補充追加：傾向スコアマッチング研究

Intensive luteal phase support in hormone replacement and modified natural cycle frozen embryo transfers in ovulatory patients: a propensity score-matched study

Nguyen HTL, Le TD, Hoang LB, Phi ATT, Nguyen HP, Luu QQ, Tran TT, Nguyen TTT, Nguyen HT, Giap PTM, Nguyen TL, Cao AT, Hoang HQ, Nguyen HT, Do TV, Hugues JN, Le H  
PLoS One,20(7):e0327470,2025

凍結融解胚移植(FET)の子宮内膜調整には様々なレジメンと黄体補充法があり、研究ごとの結果が異なるため、最適な方法の結論は得られていない。近年、血清P<sub>4</sub>値が低い女性にP<sub>4</sub>の追加補充を行うことで妊娠率が改善したと報告されている。本研究では、黄体補充を追加した場合、ホルモン補充周期(HRT)と修正自然周期(mNC)の間で臨床効果に差異があるかを検討するため、2022年1月～2023年9月にベトナムの1施設でFETおよび黄体補充追加を受けた20～45歳の排卵機能を有する女性2,365サイクル(mNC 473サイクル、HRT 1,892サイクル)を対象とした後方視的コホート研究を行った。mNC群では、主席卵胞が16mm以上、子宮内膜厚が7mm以上、血清P<sub>4</sub>値が1.5ng/mL未満の時点でトリガーのhCG 5,000IUを投与し、翌日からP<sub>4</sub>補充を開始した。HRT群では、月経周期のDay 2～4からエストラジオール(E<sub>2</sub>)6mg/日を経口投与し、Day 10の子宮内膜厚に応じて投与量を調節した。Day 14に子宮内膜厚が7mm以上の場合にP<sub>4</sub>補充を開始した。E<sub>2</sub>は妊娠7週まで投与を継続した。

両群とも、黄体補充追加レジメンとして微粒化P<sub>4</sub> 800mg/日の経腔投与、ジドロゲステロン30mg/日の経口投与を併用し、妊娠12週まで継続した。年齢、BMI、帝王切開歴、胚移植の不成功率、不妊期間、不妊の種類、移植胚数、胚のステージ、胚の質に関する傾向スコアでマッチングしたmNC 473サイクル、HRT 1,419サイクルにおける主要評価項目の生産率(mNC : 34.7% vs HRT : 34.8%、p=1.000)は同程度であった。副次評価項目のhCG陽性率(54.3% vs 51.3%、p=0.276)、臨床妊娠率(42.9% vs 42.0%、p=0.768)、継続妊娠率(35.5% vs 35.7%、p=1.000)、着床率(35.6% vs 35.2%、p=0.859)、生化学的妊娠率(11.4% vs 9.3%、p=0.212)、流産率(7.8% vs 7.1%、p=0.683)、多胎妊娠率(4.0% vs 2.7%、p=0.218)も群間で有意差はみられなかった。以上の結果から、FETの際に黄体補充追加を受けた女性において、HRTとmNCの臨床効果は同程度であることが示唆された。

## 多嚢胞性卵巣症候群の女性における凍結融解胚移植のためのレトロゾールを用いた排卵誘発法：多施設無作為化比較試験

Letrozole ovulation regimen for frozen-thawed embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: a multi-centre randomised controlled trial

Xie Y, Li P, Hao G, Deng W, Zhao J, Gao S, Deng B, Li Y, Deng M, Yuan Y, Fan Q, Zhang N, Zhao Z, Shi Y  
Reprod Biol Endocrinol,23(1):103,2025

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の女性における凍結融解胚移植の子宮内膜調整法として、アロマターゼ阻害薬レトロゾールの使用はホルモン補充(HRT)と比べて臨床妊娠率と生産率を改善したことが複数の後方視的研究で報告されている。本研究では、レトロゾールによる排卵誘発法の妊娠転帰などを前方視的に評価するため、2022年9月～2024年2月に中国の6施設を受診した38歳未満のPCOSの女性155例を対象とした非盲検無作為化比較試験を行った。レトロゾール群ではレトロゾール2.5mg/日または5.0mg/日を5日間投与し、主席卵胞が未確認の場合はhMG 37.5～150IU/日を投与し、主席卵胞が17mm以上、子宮内膜が7mm以上に到達した時点でトリガーのhCGを筋肉内投与した。HRT群ではE<sub>2</sub> 4～8mg/日を月経から3日以内に投与を開始した。凍結融解胚移植は移植胚数を最大2個として施行し、妊娠確認後から妊娠7～8週まで黄体補充とE<sub>2</sub>を投与後、漸減中止した。黄体補充では、ジドロゲステロン20mg 1日2回経口投与、P<sub>4</sub> 200mg 1日2回経腔投与、P<sub>4</sub> 90mg 1日

1回経腔投与、P<sub>4</sub> 40mg 1日1回筋注を単独または併用で使用した。レトロゾール群の81例中78例、HRT群74例中72例が試験を完遂した。連続変数の比較にはStudent's t検定またはWilcoxon rank-sum検定、カテゴリ変数の比較にはカイ二乗検定またはFisherの正確検定を用いた。レトロゾール群はHRT群と比べて臨床妊娠率[62.96% (51/81例) vs 60.81% (45/74例)、p=0.783]、生産率[53.09% (43/81例) vs 50.00% (37/74例)、p=0.701]、流産率[11.76% (6/51例) vs 17.78% (8/45例)、p=0.405]、妊娠高血圧症候群[1.96% (1/51例) vs 4.44% (2/45例)、p=0.598]、妊娠糖尿病[11.76% (6/51例) vs 2.22% (1/45例)、p=0.116]、早産率[13.95% (6/43例) vs 13.51% (5/37例)、p=0.955]、出生体重(3.10kg vs 3.25kg、p=0.309)に有意差がみられなかった。以上の結果から、PCOSの女性における凍結融解胚移植では、レトロゾールを用いた排卵誘発法が子宮内膜調整の代替法として期待できることが示唆された。

## 〈その他の関連文献〉

- 1) **hCGトリガー投与日の主席卵胞サイズによる修正自然周期凍結融解胚移植後の妊娠および周産期転帰**  
Pregnancy and perinatal outcomes after modified natural cycle-frozen embryo transfers according to size of the dominant follicle on the hCG trigger day  
Zhang J, Qiu S, Gao H, Mao X, Guo Y, Wu L  
Hum Reprod Open,2025(3):hoaf047,2025
- 2) **腔および子宮内膜の細菌叢とホルモン補充周期凍結融解胚移植転帰との関連性**  
The relationship between vaginal and endometrial microbiota and the outcome of Frozen-Thawed embryo transfer during hormone replacement cycles  
Chen L, Ke Y, Guo H, Wu B, Liu L  
BMC Microbiol,25(1):494,2025
- 3) **トリガー併用または非併用での排卵周期凍結融解胚移植 (FET) と非排卵周期FETにおける妊娠転帰の比較：後方視的研究**  
Comparison of pregnancy outcomes in ovulatory frozen transfer cycles with or without trigger and non-ovulatory FET cycles: a retrospective study  
Shirani K, Faghih M, Deniz S, Amin S, Karnis M, Neal MS  
J Obstet Gynaecol Can,47(7):102926,2025
- 4) **韓国における卵巣過剰刺激症候群と周産期での有害事象との関連：全国規模の医療保険データベース研究**  
Association between ovarian hyperstimulation syndrome and adverse obstetric and neonatal outcomes in Korea: a nationwide health insurance database study  
Park Y, Jeong H, Shin JH, Cho GJ, Kim YJ  
J Assist Reprod Genet,42(7):2351-2361,2025
- 5) **先天異常の報告とジドロゲステロンの使用：WHO (世界保健機関) 医薬品安全性監視データベース (VigiBase) の不均衡分析**  
Birth defects reporting and the use of dydrogesterone: a disproportionality analysis from the World Health Organization pharmacovigilance database (VigiBase)  
Henry A, Santulli P, Bourdon M, Maignien C, Chapron C, Treluyer JM, Guibourdenche J, Chouchana L  
Hum Reprod Open,2025(1):hoae072,2025
- 6) **IVFのために投与するFSH製剤の種類は採卵に影響する：システマティックレビューとメタアナリシス**  
The type of follicle-stimulating hormone medication given for in vitro fertilization impacts oocyte retrieval: a systematic review and meta-analysis  
Michael TJF, Kirubakaran R, Parab T, Wang R, Grosser M, Vollenhoven BJ, Smith V, Stocker SL; LIFE Consortium  
Clin Pharmacol Ther,118(4):790-802,2025
- 7) **PPOS法とGnRHアンタゴニスト法におけるホリトロピン デルタに対する卵巣反応とIVF転帰**  
Ovarian responses and outcomes of in vitro fertilization following progesterone-primed ovarian stimulation and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocols using follitropin delta  
Hanaoka M, Hanaoka K, Yamada M  
Cureus,17(6):e85341,2025
- 8) **2種類のrFSHをクロスオーバー投与した同一患者内のART転帰の評価**  
Evaluation of assisted reproductive technology outcomes using crossover administration of two recombinant follicle-stimulating hormones in the same patients  
Kokeguchi S, Okamoto E, Mizusawa Y, Shibahara H, Yamagami K, Furuhashi K, Shiotani M  
Cureus,17(6):e85312,2025

URL : <https://www.ferring.co.jp>  
〈文献請求先〉  
くすり相談室 TEL : 0120-093-168



**フェリング・ファーマ株式会社**  
〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目10番4号