

Journal Seminar 2021

Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/ or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles

Reprod Biomed Online. 2019 Apr;38(4):528-537.

「フォリトロピンデルタの初期投与量を個別化することによって、OHSS 発症リスクと、発症リスクの予防的介入の必要性を低減させる」

Abstract

Research question

フォリトロピンデルタ投与量の個別化戦略は、どのような患者に対して OHSS 発症リスクを低下させ、予防的介入も不要にさせるかを検討する。

Design

最大 3 周期とする IVF/ICSI 卵巣刺激周期 (2 つの遺伝子組み換え FSH 製剤を比較した評価者盲検試験) の二次的な解析を行った。初回周期には 1326 名の患者に対して、2 周期目は 513 名、3 周期目は 188 名に対して卵巣刺激を行った。2 周期目以降は前の刺激周期の卵巣反応性によって投与量を維持または調整した。

Results

フォリトロピンデルタ投与量の個別化は、従来型のフォリトロピンアルファ (ゴナール F) 投与量設定よりも有意に中等度～高度の OHSS 発症を予防し、予防的な介入の頻度も低下させた。また、最もその効果が高かったのは、AMH 値の上位 1/4 のグループであった。

Conclusion

フォリトロピンデルタ投与量の個別化は、中等度～高度の OHSS 発症および予防的介入を低減させることが示唆され、AMH が高いほどその意義も大きい。

《 INTRODUCTION 》

卵巣刺激を行う上で生命を脅かす可能性もある OHSS を予防する事は最も重要な使命である。そのために、パラメーターとして AMH を用いた遺伝子組み換え製剤の投与量を規定する数々のアルゴリズムが開発されてきた。フォリトロピンデルタはヒト胎児の網膜細胞由来とする遺伝子組み換え製剤であり、AMH と患者体重を用いたアルゴリズムの研究がなされている。チャイニーズハムスター由来のフォリトロピンアルファで使用されている従来型のアルゴリズムと比較して、OHSS 発症予防に寄与するかどうかを解析した。

《 MATERIALS AND METHODS 》

多国、多施設による無作為抽出試験であり、参加する患者(18-40 歳)の卵巣刺激周期を 3 周期までを対象とした。1 周期目で妊娠継続しなかった患者が 2 周期目にチャレンジし、2 周期目でも妊娠継続しなかった患者が 3 周期目にチャレンジした。対象患者は、月経周期が整順な卵管性不妊、原因不明不妊、内膜症(stage I / II)、男性不妊とした。移植は胚盤胞のみで、凍結した胚盤胞は、自然周期での融解胚移植とした。また、重症の OHSS 発症者は、以後の周期から除外した。使用する製剤は、フォリトロピンデルタとフォリトロピンアルファのみのアンタゴニスト周期とし、評価者(治療医)には製剤を知らせずに、Day2-3 から刺激開始。Day6 から セトロタイド 0.25mg/日で連日投与。17 mm以上の卵胞が 3 個以上でトリガー投与(①12mm 以上が 25 個未満でオビトレル 250 µg →新鮮胚盤胞移植 ②12 mm以上が 25-35 個未満で GnRH agonist 0.2mg 投与(アゴニストブースト) →全胚凍結 か キャンセル)のうえ、36±2 hrs.で採卵実施。採卵翌日からルティナス 100 mgを 1 日 3 回投与で移植後 13-15 日目に妊娠判定。継続妊娠の評価は妊娠 5-6 週と妊娠 10-11 週に超音波検査で確認。

※12 mm以上が 35 個以上の場合、17 mm以上が刺激 Day20 までで 3 個以下の場合は周期キャンセル(トリガー非投与)とした

【移植個数】

[1 周期目]

①37 歳以下 または 38 歳以上で 3BB 以上の良好胚盤胞の場合 1 個

②38 歳以上で良好胚盤胞がない場合 2 個

[2 周期目]

①良好胚盤胞あり 1 個

②良好胚盤胞なし 2 個

[3 周期目] 年齢と胚盤胞のグレードによって 1 個または 2 個を選択

【OHSS】

Golan 分類

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

①Early OHSS :採卵後1週間以内に発症

②Late OHSS :採卵後8日目以降に発症

【OHSS 予防策(予防介入)】

①12 mm以上卵胞が35個以上で トリガー非投与

②12 mm以上卵胞が25-35個未満で アゴニストブースト+全胚凍結 またはトリガー非投与

③12 mm以上卵胞が20個以上では カバサール投与

【遺伝子組み換え FSH 製剤の投与量】

[1 周期目] 15 pmol/l \div 2.1 ng/ml(15/7.14)

(1)フォリトロピन्दelta 投与量/日

AMH<15 pmol/l:12 μ g AMH \geq 15 pmol/l:0.1-0.19 μ g/kg (max 12 μ g)

(2)フォリトロピンalpha 投与量/日

150 IUで5日間 その後 75IU ずつ増減で max 450 IU

[2-3 周期目]

(1)フォリトロピन्दelta

①1 周期目で適切な反応であった場合(採卵数が8-14個)は 同じ量で維持

②採卵数<4個 :50%増量(max 18 μ g / 24 μ g)

③採卵数:4-7個 :25%増量

④採卵数:15-19個 :20%減量

⑤採卵数:20個以上 :33%減量

(2) フォリトロピンアルファ

① 1 周期目で適切な反応であった場合(採卵数が 8-14 個)は 同じ量で維持

② 採卵数 < 4 個 : 75 IU 増量(初期 max 225 IU / 300 IU 以後 450 IU)

③ 採卵数: 4-7 個 : 37.5 IU 増量

④ 採卵数: 15-19 個 : 37.5 IU 減量

⑤ 採卵数: 20 個以上 : 75 IU 減量

《 Result 》

Table 1 ESTHER-1 and ESTHER-2 patient flow, including frozen cycles

Series of events ^a	Follitropin delta in individualized dosing regimen	Follitropin alfa in conventional dosing regimen	Total
	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Total starting cycle 1	665	661	1326
Cycle 1 only	298	281	579
Cycle 1 and frozen cycle(s) only	115	119	234
Cycle 1, frozen cycles, starting cycle 2	46	50	96
Cycle 1, starting cycle 2 directly	206	211	417
Total starting cycle 2	252	261	513
Cycle 2 only	114	124	238
Cycle 2 and frozen cycle(s) only	43	44	87
Cycle 2, frozen cycles, starting cycle 3	13	10	23
Cycle 2, starting cycle 3 directly	82	83	165
Total starting cycle 3	95	93	188
Cycle 3 only	66	72	138
Cycle 3 and frozen cycle(s)	29	21	50

a One patient could undergo more than one frozen cycle.

(1) フォリトロピンデルタ群 (2 周期目 n=252 3 周期目 n=95)

・2 周期目 減量開始 13.5% / 増量開始 45.6%

・3 周期目 減量開始 10.5% / 増量開始 46.3%

(2) フォリトロピンアルファ群 (2 周期目 n=261 3 周期目 n=93)

・2 周期目 減量開始 15.3% / 増量開始 51.0%

・3 周期目 減量開始 7.5% / 増量開始 50.5%

【OHSS 発症有無別にみた患者背景】

Table 2 Demographics, ovarian response and endocrine profile at end of stimulation in patients by OHSS characteristics

Parameter	No OHSS or preventive interventions	Early OHSS and no preventive interventions	Preventive interventions and no early OHSS	Preventive interventions and early OHSS	Late OHSS
	(n = 1937)	(n = 18)	(n = 50)	(n = 5)	(n = 17)
Age, years	33.5 (3.9)	32.6 (4.5)	31.6 (3.7) ^a	34.0 (2.9)	32.5 (4.0)
Body weight, kg	64.5 (10.6)	64.3 (9.2)	61.4 (9.0) ^c	66.1 (16.6)	64.4 (12.6)
Anti-Müllerian hormone, pmol/l	17.6 (13.1)	36.3 (29.6) ^a	40.2 (20.7) ^a	42.9 (20.2) ^b	26.8 (13.5) ^b
Follicles ≥12 mm	10.0 (4.8)	16.9 (2.5) ^a	26.4 (4.8) ^a	24.4 (3.0) ^a	14.8 (3.5) ^a
Oestradiol, pmol/l	5810.8 (3267.7)	13650 (9346.3) ^a	11646 (6998.1) ^a	16660 (9361.0) ^b	8006.1 (3645.1) ^b
Inhibin B, pg/ml	811.0 (533.1)	2076.6 (1013.8) ^a	2193.1 (749.4) ^a	2633.2 (815.4) ^a	1484.5 (613.3) ^a
Inhibin A, ng/ml	346.1 (182.8)	755.0 (467.3) ^a	715.7 (322.6) ^a	838.5 (184.3) ^a	474.1 (189.6) ^b
Oocytes retrieved	8.9 (5.3)	16.3 (6.3) ^a	20.4 (8.5) ^a	22.8 (7.5) ^a	15.2 (6.8) ^a

Data are mean (SD); both treatment arms combined. Groups are compared pairwise using Wilcoxon's test.

a $P < 0.001$ versus the 'no moderate/severe OHSS or preventive interventions' population.

b $P < 0.01$ versus the 'no moderate/severe OHSS or preventive interventions' population.

c $P < 0.05$ versus the 'no moderate/severe OHSS or preventive interventions' population.

OHSS 発症に関連する因子として、AMH、採卵数、12 mm以上の卵胞数、各種ホルモン値(エストラジオール、インヒビンA、インヒビンB)が挙げられた。

また、中等度～高度の OHSS 発症および予防介入の頻度は、1～3 周期のいずれにおいても フォリトロピンドelta群でフォリトロピンアルファ群よりも有意に少なく、フォリトロピンドelta群では、2 周期目以降の中等度～高度の OHSS 発症は無かった。

Supplementary Table 1 Cases of OHSS, incidence of moderate/severe OHSS and preventive interventions in each ovarian stimulation cycle

	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
	Follitropin delta n = 665 n (%)	Follitropin alfa n = 661 n (%)	Follitropin delta n = 252 n (%)	Follitropin alfa n = 261 n (%)	Follitropin delta n = 95 n (%)	Follitropin alfa n = 93 n (%)
Any OHSS (grade 1-5)	23 (3.5)	32 (4.8)	3 (1.2)	8 (3.1)	2 (2.1)	1 (1.1)
Moderate OHSS (grade 3)	7 (1.1)	12 (1.8)	0	3 (1.2)	0	0
Severe OHSS (grade 4-5)	7 (1.1)	7 (1.1)	0	4 (1.5)	0	1 (1.1)
Moderate/severe OHSS	14 (2.1)	19 (2.9)	0	7 (2.7)	0	1 (1.1)
Preventive interventions	15 (2.3)	30 (4.5)	4 (1.6)	5 (1.9)	0	1 (1.1)
Moderate/severe OHSS and/or preventive interventions	29 (4.4)	44 (6.7)	4 (1.6)	11 (4.2)	0	2 (2.2)

OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome.

また、実際に 3 周期を総合して検討してみた結果、フォリトロピンドelta群とフォリトロピンアルファ群での中等度～高度 OHSS 発症率、予防的介入率を比較すると、フォリトロピンドelta群で有意に低かった (Table.3)

Table 3 Cumulative incidence of moderate/severe OHSS and preventive interventions across three ovarian stimulation cycles

Parameter	Follitropin delta in individualized dosing regimen	Follitropin alfa in conventional dosing regimen	Treatment difference	
	(n = 665), n (%)	(n = 661), n (%)	OR (95% CI)	P-value
Moderate/severe OHSS	14 (2.1)	27 (4.1)	0.50 (0.26-0.97)	0.036
Preventive interventions	19 (2.9)	33 (5.0)	0.56 (0.31-0.99)	0.044
Moderate/severe OHSS and/or preventive interventions	33 (5.0)	54 (8.2)	0.59 (0.38-0.92)	0.018

OR = odds ratio; 95% CI = two-sided 95% Wald confidence interval P-value based on likelihood ratio test.

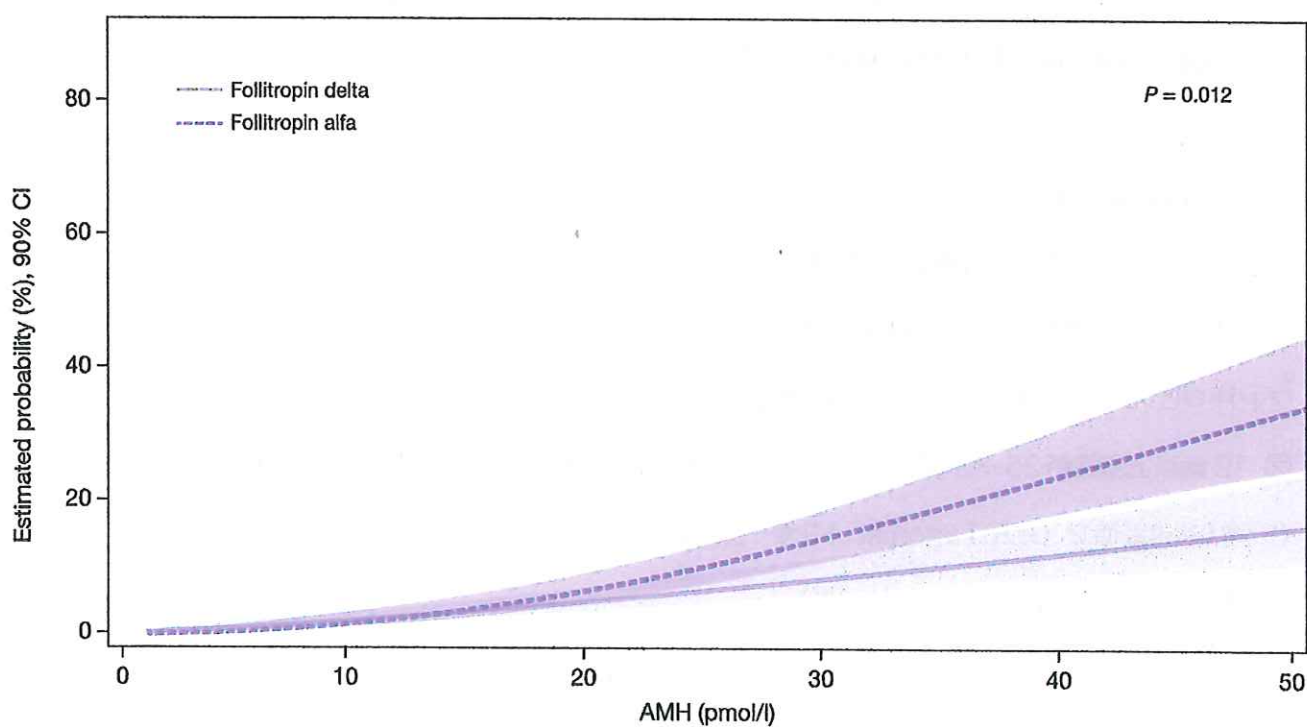
ただし、3 周期の累積生産率は両群とも 43.9%と 44.5%と有意な差を認めなかった。

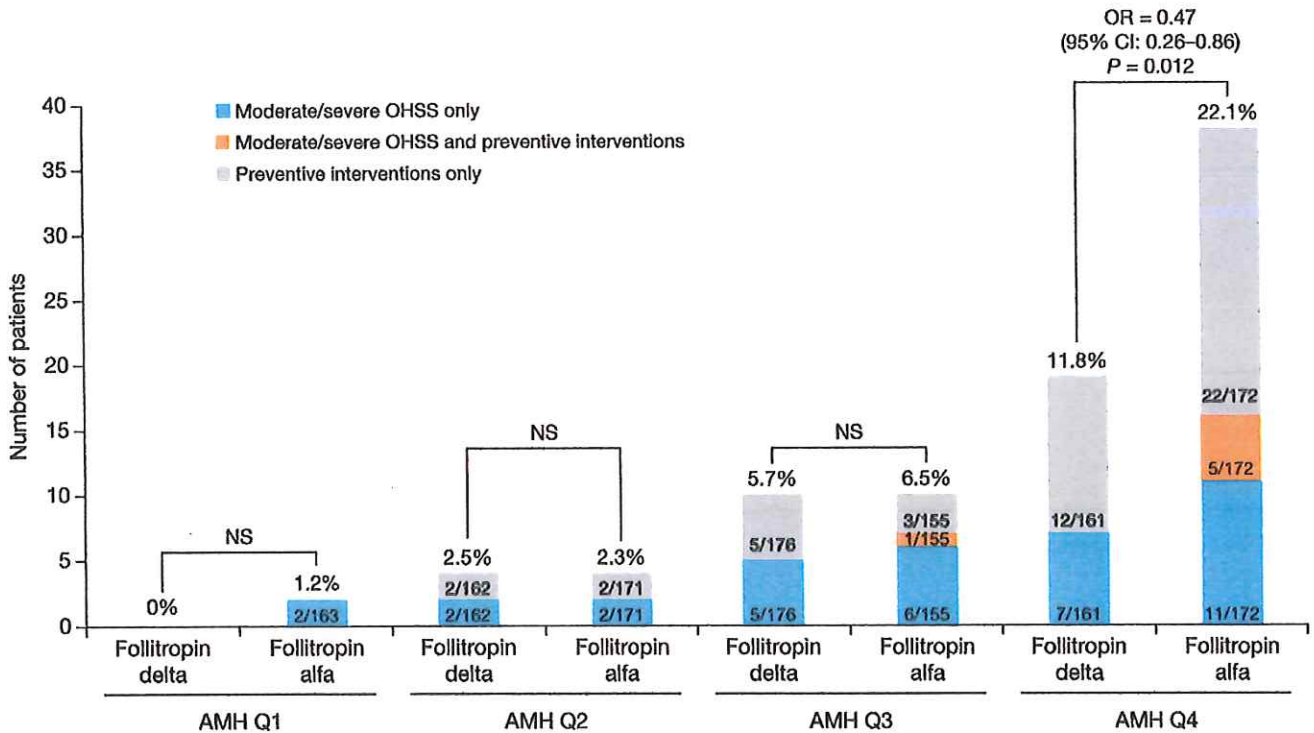
Supplementary Table 2 Ongoing pregnancy and live birth rates in each ovarian stimulation cycle

	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3	
	Follitropin delta	Follitropin alfa	Follitropin delta	Follitropin alfa	Follitropin delta	Follitropin alfa
	<i>n</i> = 665	<i>n</i> = 661	<i>n</i> = 252	<i>n</i> = 261	<i>n</i> = 95	<i>n</i> = 93
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Ongoing pregnancy	204 (30.7)	209 (31.6)	70 (27.8)	67 (25.7)	26 (27.4)	26 (28.0)
Live birth	198 (29.8)	203 (30.7)	69 (27.4)	66 (25.3)	25 (26.3)	25 (26.9)

OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome.

また、AMH 別にみた 3 周期の中等度～高度 OHSS 発症率も、Figure1 に示すようにフォリトロピンデルタ群で明らかに低く、最も大きな差は AMH 値の上位 1/4 (25.35 pmol/l ≒ 3.55 ng/ml) 以上で認められた (11.8 % versus 22.1 %)。ちなみに四分位の平均採卵数は、5.5 (1.26 ng/ml 未満)、8.9 (1.26-2.26 ng/ml)、11.3 (2.26-3.55 ng/ml)、12.3 (3.55 ng/ml 以上) であった。





【OHSSによる入院者数】

- ・フォリトロピンドelta群 : 1 周期目 2 名 2 周期目以降は無し(平均入院期間 4 日間)
- ・フォリトロピンアルファ群 : 1 周期目 6 名 2-3 周期目 各 1 名(平均入院期間 8.4 日間)

※ 入院者の累積入院期間: 8 日間 versus 57 日間

【GnRH agonist トリガー】

① Moderate OHSS 5 例(11%; 46 例)

フォリトロピンドelta群 : 1/15 (6.7%)

フォリトロピンアルファ群 : 4/31 (12.9%)

② 12 mm 以上卵胞が 25-35 個未満の基準で GnRH agonist トリガーを使用した 37 例では (9 例は独自基準で GnRH agonist トリガーを使用)

フォリトロピンドelta群 : 0/11 (0%)

フォリトロピンアルファ群 : 4/26 (15.4%) (p=0.022)

と有意にフォリトロピンドelta群で OHSS 発症率の低下を認めた

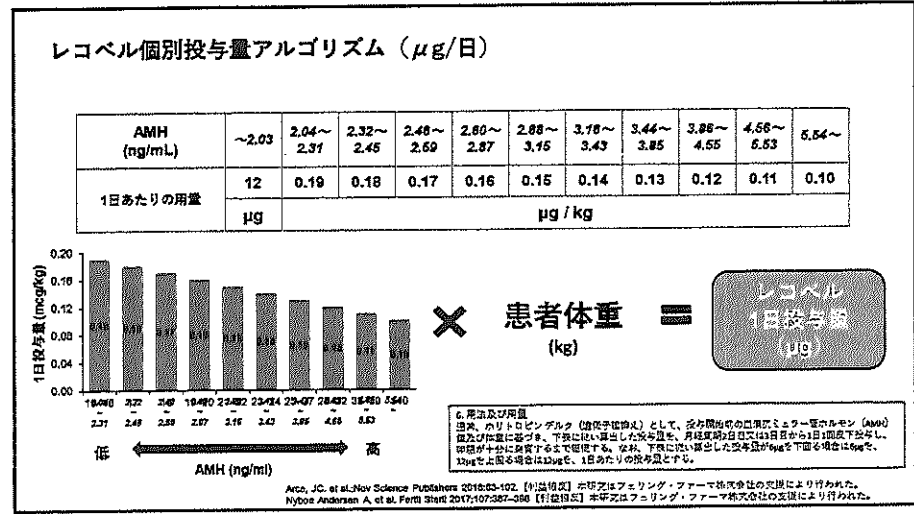
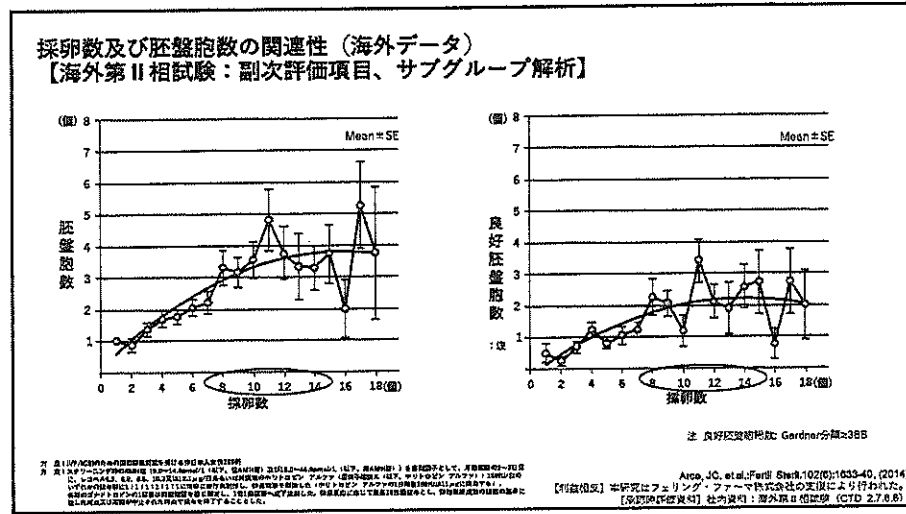
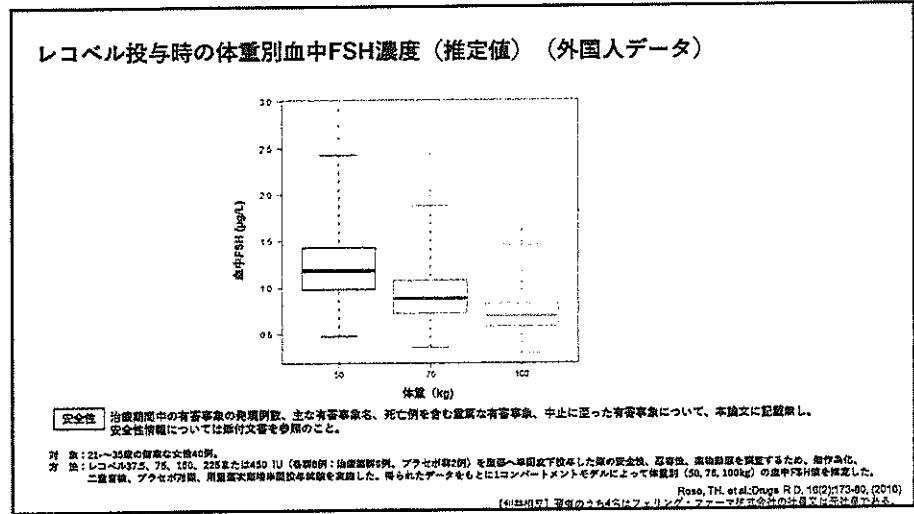
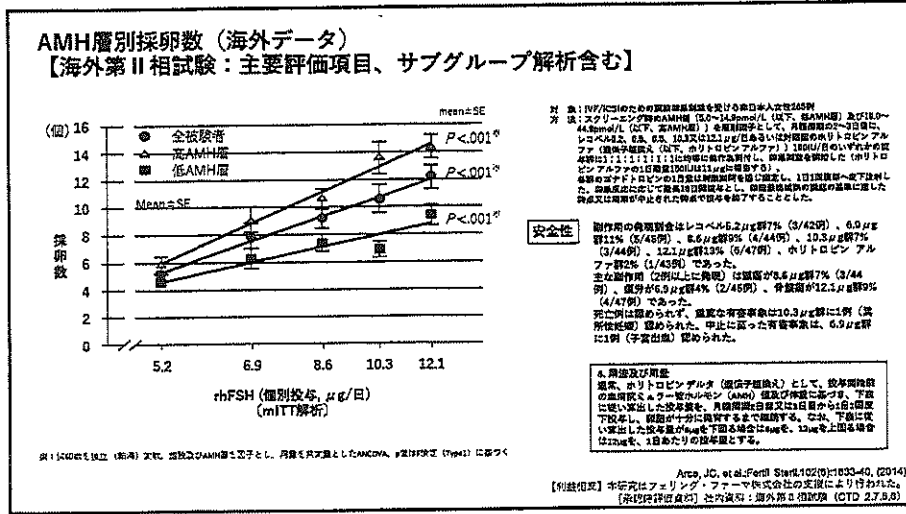
《 DISCUSSION 》

フォリトロピンドelta投与量の個別化によるOHSSリスク低減について、1周期だけに限定された報告はあったが、今回はフォリトロピンアルファの従来型の容量設定法と3周期にわたり、データを累積したうえで解析を行った点で意義深いと考える。また、OHSSのグレードや発症時期に分けて解析を行ったことで、フォリトロピン刺激に対する過剰な卵巣反応性を評価できたのではないかと考える。また、OHSS発症予防介入もエンドポイントに含めた点で、より正確に卵巣過剰刺激の発生頻度を比較検討できたものとする。卵巣反応性には周期性の変動があることが知られているが、3周期もにわたり観察を続けた点でも本研究の意義は深い。

AMH値の四分位でOHSS発症リスクを検討したのだが、最高の四分位症例におけるOHSS発症率はフォリトロピンドeltaの方がフォリトロピンアルファよりも有意に低かった(4.3% versus 9.3%)。発症予防介入を含めても、有意に低い(11.8% versus 22.1%)。また、最低の四分位例においては、フォリトロピンドeltaを最大24 μ gまで増量したにも関わらず、OHSS発症も予防的介入も認めなかったことは興味深い。

GnRH agonistによるトリガーは、OHSS回避の目的で実施されるが、それでもOHSSの発症は100%予防することはできない。本研究ではGnRH agonistによるトリガーでも11%の中等度OHSS発症を認め、従来の報告よりも多いという印象だが、症例をよく見ると超音波検査で少量の腹水を認めただけであった。いずれにせよ、GnRH agonistによるトリガーでもOHSS予防効果は限定的だが、GnRH agonistによるトリガー症例を減らせれば、新鮮胚移植の機会も増えるため、不妊期間の短縮に寄与できるものとする。

今回の検討では、前周期の卵巣反応性を評価して次周期の投与量を決定したのだが、これにより入院が必要な重症のOHSSを減少させることができたと考えている。特にフォリトロピンドelta群では、2周期目以降でのOHSS発症例がなかったことは大きな意義がある。AMHと体重を使用したアルゴリズムの有用性は今回の検討で十分示されたが、今回使用したフォリトロピンドeltaのアルゴリズムは、他のFSH製剤でも応用ができるとは限らない点には注意が必要である。



遺伝子組み換えFSH製剤の糖鎖構造

ヒト由来細胞 (PER, C6®)

CHO由来細胞株
遺伝子組み換えFSH製剤
(ホリトロピン アルファ)

レコベル®
(ホリトロピン デルタ)

2,3SA - Gal - GlcNAc - Fuc
2,3SA - Gal - GlcNAc - Man
2,3SA - Gal - GlcNAc - Man
2,6SA - GaNAc - GlcNAc

SA - シアル酸
GlcNAc - N-アセチルグルコサミン、GalNAc - N-アセチルガラクトサミン (シアル酸転移酵素)
Fuc - フコース、Man - マンノース (糖)
ASN - アスパラギン酸 (中核糖鎖鎖頭アミノ酸)

Xuechong, W. et al. Endocr Connect. 6:297-305, (2017)
【利益相反】本研究はフレリング・ファーマ株式会社の実験により行われた。

α2.6結合シアル酸をもつ糖タンパク質の肝臓への取り込み

α2.6結合シアル酸をもつFSH製剤

注: 循環血液中のFSH糖タンパク質のイメージ図

肝臓

アシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR)

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

α2.6結合シアル酸の循環濃度により、肝臓のASGPRは糖タンパク質の取り込みを調節 (促進/抑制) している^{1,2)}

■ α2.6結合シアル酸を糖鎖末端に付加する糖タンパク質は、アシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) の生物学的機能に直接的に影響を及ぼすことで、全身循環中の糖タンパク質濃度の恒常性を維持している^{1,3)}。

1. Park, E. et al. J Biol Chem. 278(7):4507-4502, (2003)
2. Sletter, L.M. et al. J Biol Chem. 264(10):3777-3783, (2000)
3. Olsson H et al. J Clin Pharmacol. 54(11):1299-307 (2014)

レコベル群及びホリトロピン アルファ群の血清FSH濃度 (外国人データ) 【海外第1相試験】

表: 反復皮下投与7日目の薬理学的パラメータ

パラメータ	レコベル群 (n=24)	ホリトロピン アルファ群 (n=25)	対照群 (n=25)	P値
FSH AUC (mIU*h/mL)	1225 ± 397	804 ± 409	1.74 (1.37-2.21)	< 0.001 *
FSH Cmax (mIU/mL)	19.2 ± 4.4	12.4 ± 4.5	1.69 (1.35-1.89)	< 0.001 *
FSHクリアランス (L/h)	0.58 ± 0.13	0.99 ± 0.41	0.51 (0.33-0.71)	< 0.001 *

* P < .05; ANOVA検定

Olsson, H. et al. J Clin Pharmacol. 54(11):1299-1307, (2014)
【利益相反】 研究会のうち3名はフレリング・ファーマ株式会社の社員である。
【利益相反】 研究会のメンバーは社内員/海外第1相試験 (CTD 2.7.6.4)

レコベル群及びホリトロピン アルファ群のエストラジオール濃度 (外国人データ) 【海外第1相試験】

表: 反復皮下投与7日目の薬理学的パラメータ

パラメータ	レコベル群 (n=24)	ホリトロピン アルファ群 (n=25)	対照群 (n=25)	P値
Estradiol AUC (ng/mL days)	9.55 ± 11.5	4.17 ± 4.76	2.26 (1.30-3.92)	0.017 *
Estradiol Cmax (ng/mL)	2.03 ± 2.18	1.02 ± 1.12	2.10 (1.24-3.57)	0.023 *

Olsson, H. et al. J Clin Pharmacol. 54(11):1299-1307, (2014)
【利益相反】 研究会のうち3名はフレリング・ファーマ株式会社の社員である。
【利益相反】 研究会のメンバーは社内員/海外第1相試験 (CTD 2.7.6.4)