

# IV-123

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会 )	
	<input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; )	
		<input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
	販売名	注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」 HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位 ゴナトロピン筋注用 5000 単位
	会社名	富士製薬工業、持田製薬、あすか製薬
	国内関連学会	日本産科婦人科学会、日本泌尿科学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会のため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	採卵のおよそ 34~36 時間前に 5,000~10,000 単位を筋注または皮下投与する
	備 考	(特記事項等) 特記事項なし
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

# IV-123

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>該当なし</p> <p>約 _____ 人</p> <p>&lt;推定方法&gt;</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果 無排卵症(無月経、無排卵周期症、不妊症)、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症)、思春期遅発症、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、睾丸・卵巣の機能検査</p> <p>用法・用量 本剤は添付の生理食塩液 1mL で溶解し、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、下記のとおり筋肉内注射する。なお、本剤の用法・用量は症例、適応によって異なるので、使用に際しては厳密な経過観察が必要である。</p> <p>無排卵症 通常、1日 3,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>機能性子宮出血、黄体機能不全症 通常、1日 1,000～3,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産 通常、1日 1,000～5,000 単位を筋肉内注射する。</p> <p>停留睾丸 通常、1回 300～1,000 単位、1週 1～3回を 4～10 週まで、または 1回 3,000～5,000 単位を 3 日間連続筋肉内注射する。</p> <p>造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症)、思春期遅発症 通常、1日 500～5,000 単位を週 2～3 回筋肉内注射する。</p>

# IV-123

	<p>辜丸機能検査 10,000 単位を 1 回または 3,000～5,000 単位を 3～5 日間筋肉内注射し、1～2 時間後の血中テストステロン値を投与前値と比較する。</p> <p>卵巣機能検査 1,000～5,000 単位を単独または FSH 製剤と併用投与して卵巣の反応性をみる。</p> <p>黄体機能検査 3,000～5,000 単位を高温期に 3～5 回、隔日に投与し、尿中ステロイド排泄量の変化をみる。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>生殖補助医療における卵胞成熟および黄体化 (トリガー) の目的では、一般に GnRH アゴニストと hCG が用いられる。Cochrane Database of Systematic Reviews では、11 件の RCT を基にしたロング法での検討によると、遺伝子組換え hCG 製剤 (r-hCG) 投与群とヒト尿由来の hCG 製剤 (u-hCG) 投与群で回収卵数に有意差はなく、また OHSS の発症頻度についても両群間で有意差は認められていない。ESHRE のガイドラインでも、卵子の最終成熟の目的に u-hCG と r-hCG は同等に推奨されている。hCG 投与時の OHSS のリスク因子に該当する場合には、OHSS の発症予防法として u-hCG 投与量の減量 (10,000 単位→5,000 単位) や延期 (coasting 法) が産婦人科診療ガイドラインで挙げられている。ロング法で trigger として u-hCG 10,000 単位と 5,000 単位を使用した前向き RCT において、回収</p>

# IV-123

	<p>卵数・成熟卵数・受精率・妊娠率に両群間に有意差はなく、OHSS 発症率は u-hCG 10,000 単位投与群で 8.3%(4/48) に対して、u-hCG 5,000 単位投与群では 2%(1/50)と低い傾向にあった。この結果より、trigger として u-hCG 5,000 単位投与は 10,000 単位投与と同等の効果を持つと結論づけている。</p> <p>以上のことから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input type="checkbox"/> 可                      <input checked="" type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	特記事項なし

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)	BREVACTID®5000IE (Ferring)	
	効能・効果	女性 ● 排卵誘発 ● 生殖補助医療 (体外受精) における排卵誘発 男性	

# IV-123

		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 睾丸機能検査</li> <li>小児</li> <li>● 思春期遅発症</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>排卵誘発</b>  <b>生殖補助医療（体外受精）における排卵誘発</b>  <u>1回 5,000～10,000IU を筋肉内注射する。</u></p> <p><b>睾丸機能検査</b>  1回 5,000IU を筋肉内注射する。</p> <p><b>思春期遅発症</b>  1回 5,000IU を週 1回 3 ヶ月間筋肉内注射する。</p>
	備考	<p>筋肉内投与にて使用される。  添付文書は以下のサイトを参照。  <a href="https://www.ferring-fertilitaet.de/fileadmin/user_upload/gebrauchsinformationen/29_03_2017_32081681_Brevactid_5000.pdf">https://www.ferring-fertilitaet.de/fileadmin/user_upload/gebrauchsinformationen/29_03_2017_32081681_Brevactid_5000.pdf</a></p>
仏国	販売名（企業名）	GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/ 1 mL (MSD FRANCE)
	効能・効果	<p>女性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 無排卵又は排卵不全による不妊症の治療</li> <li>● 生殖補助医療（体外受精）における排卵誘発</li> </ul> <p>男性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● FSH 又は HMG と組み合わせた精子形成障害による不妊症の治療、特に性腺機能低下症</li> <li>● 精巣のライディッヒ細胞機能を調査するための HCG テスト</li> </ul>
	用法・用量	<p><b>無排卵又は排卵不全による不妊症の治療</b>  <b>生殖補助医療（体外受精）における排卵誘発</b>  <u>HMG 最後の注射から 24～48 時間後、3,000～10,000IU 筋肉内投注射する。</u></p> <p><b>FSH 又は HMG と組み合わせた精子形成の欠損による不妊症の治療、特に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症</b>  1回 1,500～3,000IU を週 2回、6～18 ヶ月間筋肉内注射する。  停留精巣、解剖学的障害がない場合：3～4 週間、4 日ごとに 100IU/kg 筋肉内注射する。  <b>精巣のライディッヒ細胞機能を調査するため</b></p>

# IV-123

			<p>の HCG テスト</p> <p>小児の場合：通常、2～3 日ごとに 1 日 1 回 1,500IU を 6～7 回筋肉内注射する。</p> <p>成人の場合：通常、2～3 日ごとに 1 日 1 回 5,000 IU を 6～7 回注射筋肉内注射する。</p>
		備考	<p>筋肉内投与にて使用される。</p> <p>添付文書は以下のサイトを参照。</p> <p><a href="http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69672961&amp;typedoc=R&amp;ref=R0361412.htm">http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69672961&amp;typedoc=R&amp;ref=R0361412.htm</a></p>
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況

（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国     英国     独国     仏国     加国     豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国	ガイドライ ン名	<b>ASRM</b>
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	<p>排卵誘発</p> <p>卵胞成熟の最終段階と放出は、hCG の注射によって誘発することができる。</p>
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	<p>トリガー注射は、5,000-10,000 IU の尿由来 hCG もしくは尿由来 hCG 6,000-7,000 IU に相当する遺伝子組み換え hCG 250 µg で行える。</p> <p>【投与経路についての記載なし】</p>
	ガイドライン の根拠論文	<p>Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. <i>Drugs</i> 2004;64:297-322.</p> <p>Burgues S, Spanish Collaborative Group on Female Hypogonadotrophic H. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular</p>

# IV-123

		development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. Hum Reprod 2001;16:2525-32. 【尿由来 hCG の皮下注射の記載有り】
	備考	
英国	ガイドライ ン名	ESHRE
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	卵胞の最終成熟のトリガー 卵巣刺激プロトコールにおける卵胞の最終成熟 のトリガーとして遺伝子組み換え hCG と尿由来 hCG の使用は同じように推奨される。
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	安全性を向上させる可能性があるため、GnRH アゴニストプロトコールでは、最終的な卵胞成 熟のための尿由来 hCG は 10,000 IU よりも 5,000 IU への減量がおそらく推奨される。 【投与経路についての記載なし】
	ガイドライン の根拠論文	Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. The Cochrane database of systematic reviews 2016;4: Cd003719. 【筋肉注射及び皮下注射での投与】
	備考	
独国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ	

# IV-123

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) ①の方法で文献収集を行い、要望効能効果に係る文献 12 報を以下に示す。

①国外の公表文献を検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式で検索した（検索実施日：2021年5月21日）。

検索式："urinary hCG" AND "in vitro fertilization" 及び "human chorionic gonadotropin " AND "in vitro fertilization"

# IV-123

検索結果： 28 件

<海外における臨床試験等>

1) R Hoyos L, Khan S, Dai J, Singh M, P Diamond M, E Puscheck E, O Awonuga A. Low-Dose Urinary Human Chorionic Gonadotropin Is Effective for Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization/ Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles Independent of Body Mass. *Int J Fertil Steril*. 2017; 11(1): 7-14

【研究の目的・種類】 体外受精 (IVF) 及び顕微授精 (ICSI) におけるトリガーとしての尿由来 hCG (u-hCG) 投与量を BMI に関わらず調節した場合、卵胞発育に効果的であるかコホート研究により確認する。

【例数】 u-hCG5,000IU : 39 例、u-hCG10,000IU : 193 例、u-hCG 15,000IU : 63 例、合計 295 例 (467 周期)。

【用法・用量】 成熟卵胞の数や E2 濃度によって u-hCG5,000IU、10,000IU 又は 15,000IU を筋肉注射により投与

【hCG の投与経路】 筋注

【有効性】 u-hCG5,000IU は IVF の卵胞発育にも効果的であり、BMI25 を下回る群、25 以上 30 を下回る群及び 30 以上群の 3 群において、臨床妊娠率 (44.9% vs 41.7% vs 37.3%) 及び出生率 (39.7% vs 37.0% vs 32.0%) に差が認められなかった。

【安全性】 重度の卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) は合計 3 例に認められ、それらはみな 10,000IU 投与群であった。

2) Lin H, Wang W, Li Y, Chen X, Yang D, Zhang Q; Triggering final oocyte maturation with reduced doses of hCG in IVF/ICSI: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):143-7.

【研究の目的・種類】 IVF 及び ICSI 患者に対して、最終的な卵胞成熟のために使用する u-hCG の投与量 (グループ A : 4,000IU、グループ B : 6,000IU) による、有効性を比較した。

【例数】 合計 164 例 (グループ A : 83 例、グループ B : 81 例)

【用法・用量】 グループ A・B とともにゴナドトロピン 75~300 IU/日で 3 日から 5 日間卵巣刺激後、グループ A : u-hCG 4,000IU、グループ B : u-hCG 6,000IU 投与。

【hCG の投与経路】 不明

【有効性】 受精率・妊娠率ともにグループ A の方が有意に低かった。一方で、BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> のサブグループにおいては、受精率はグループ B の方が有意に高かった (70.92% vs 82.40%、P = 0.017) が、妊娠率に差は見られなかった。また、BMI 20-25kg/m<sup>2</sup> のサブグループにおいても、受精率はグループ B の方が有意に高かった (35.0% vs 65.3%、P = 0.004) が、妊娠率に差は見られなかった。hCG 投与量を減らすことにより、妊娠率に差は見られたが、OHSS 発症率に影響はなかった。

# IV-123

【安全性】 重度 OHSS 発症率は、グループ A : 2 例、グループ B : 4 例。

3) Zeke J, Kanyó K, Zeke H, Cseh A, Vásárhelyi B, Szilágyi A, Konc J; Pregnancy rates with recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization: an observational study. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1781-7

【研究の目的・種類】 ランダム化臨床試験 (RCT) により、IVF における u-hCG 及びリコンビナント hCG (r-hCG) の有効性を比較した。

【例数】 合計 487 例

r-hCG 群 : 391 例 (GnRH アゴニスト : 159 例、GnRH アンタゴニスト : 232 例) (r-hCG 6,500IU : 100 例、r-hCG 9,750IU : 253 例、r-hCG 13,000IU : 38 例)、u-hCG10,000 群 : 96 例

【用法・用量】 r-hCG 群 : GnRH アゴニスト 0.1mg/日で 10~12 日間投与後に rFSH 225IU/日、又は GnRH アンタゴニスト 225IU/日で 5 日間投与する。

その後、患者の BMI 及び E2 濃度に合わせて、r-hCG 6,500IU、9,750IU 又は 13,000IU 投与する。u-hCG 群 : 10,000IU

【hCG の投与経路】 不明

【有効性】 妊娠率は r-hCG 群の方が、u-hCG 群より有意に高かった (43% vs 30%)。

4) Kovacs P, Kovats T, Bernard A, Zadori J, Szmatoana G, Kaali SG; Comparison of serum and follicular fluid hormone levels with recombinant and urinary human chorionic gonadotropin during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008 ;90(6):2133-7

【研究の目的・種類】 前向き臨床研究により、IVF 治療の最後の卵胞成熟において、r-hCG 250µg 又は u-hCG 7,500IU 使用時の有効性を比較した。

【例数】 合計 60 例 (r-hCG 群 : 30 例、u-hCG 群 : 30 例)

【用法・用量】 10~12 日間 GnRH アゴニスト投与後、rFSH 150IU/日。卵胞成熟期に r-hCG 群 : r-hCG 250µg、u-hCG 群 : u-hCG 7,500IU 投与。

【hCG の投与経路】 r-hCG : 皮下注、u-hCG : 筋注

【有効性】 両群の結果に差は見られなかった。

5) Mak SM, Wong WY, Chung HS, Chung PW, Kong GW, Li TC, Cheung LP; Effect of mid-follicular phase recombinant LH versus urinary HCG supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF - a prospective double-blinded randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):258-266

【研究の目的・種類】 二重盲検ランダム化比較試験により、IVF 治療における GnRH アンタゴニスト使用時の卵胞期中期の、リコンビナント LH (rLH) 又は u-hCG の有効性を比較した。

【例数】 合計 49 例 (rLH 群 : 25 例、u-hCG 群 : 24 例)

# IV-123

【用法・用量】両群共通：3 日目 rFSH 450IU 投与、6 日目から排卵誘発まで GnRH アンタゴニスト（セトロタイド）0.25mg/日投与。

rLH 群：6 日目から hCG 投与日まで 150IU/日投与。u-hCG 群：6 日目から hCG 投与日まで u-hCG 150IU/日投与。

【hCG の投与経路】トリガーとしての hCG は筋注

【有効性】採卵数、受精率、胚数、着床率、妊娠率、出生率に有意な差は認められなかったが、サイクル毎の出生率は u-hCG 群が 29.2%であり、rLH 群（8.0%）の 3.6 倍であった。

6) Papanikolaou EG, Bourgain C, Fatemi H, Verpoest W, Polyzos NP, De Brabanter A, Kolibianakis E, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H; Endometrial advancement after triggering with recombinant or urinary HCG: a randomized controlled pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(1):50-5

【研究の目的・種類】ランダム化比較試験により、IVF 治療において、トリガーとして r-hCG と u-hCG を使用したときの子宮内膜に対する影響を比較した。

【例数】合計 27 例（r-hCG 群：13 例、u-hCG 群：14 例）

【用法・用量】GnRH アンタゴニスト法（月経 2 日目から rFSH187.5IU/日＋セトロレリクス 0.25mg/日）で卵巣調節刺激を行い、少なくとも 17mm 以上の卵胞が 3 つ以上ある時にトリガーとして r-hCG 250 $\mu$ g もしくは u-hCG 10,000IU 投与した。

【hCG の投与経路】不明

【有効性】採卵日に子宮内膜細胞診を行った結果、r-hCG 群では u-hCG 群より、3 日未満の進行した子宮内膜の形態を示す患者が多かった（69% vs 43%）。また、出生率は有意な差はないものの、r-hCG 群の方が u-hCG 群より若干高かった（38.5% vs 28.6%）。

7) The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group; Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil steril* 2001;75(6):1111-1118

【研究の目的・種類】20~38 歳の無排卵患者を対象に、リコンビナント FSH（r-FSH）で卵巣調節刺激を行い、r-hCG もしくは u-hCG を皮下注射した場合で有効性を比較した。

【例数】r-hCG99 例、u-hCG99 例。

【hCG 投与経路】皮下注射

【用法・用量】月経もしくは消退出血 3~5 日目から r-FSH75IU/日皮下注で 14 日間卵巣調節刺激を行った。卵胞径 18mm 以上の卵胞が 1 個、16mm 以上の

## IV-123

卵胞が 3 個未満、11~15mm の卵胞が 4 個未満、E2 値が 5500pmol/L (1500pg/mL) 未満であれば r-hCG250  $\mu$ g 又は u-hCG5,000IU を皮下注した。

【有効性】両群間で排卵率 (r-hCG95.3%、u-hCG88.0%) は同等だった。

【安全性】局所反応は u-hCG のほうが r-hCG よりも有意に多かった (18 件 16 例、50 件 34 例)。投与部位の痛みを訴える人も u-hCG のほうが r-hCG よりも有意に多かった (9 件 8 例、20 件 17 例)。投与部位の炎症を生じた人も u-hCG のほうが r-hCG よりも有意に多かった (2 例、15 例)。

8) James R. Stelling, Emily T. Chapman, David Frankfurter, Doria H. Harris, Selwyn P. Oskowitz, and Richard H. Reindollar.; Subcutaneous versus intramuscular administration of human chorionic gonadotropin during an in vitro fertilization cycle. Fertil steril 2003;79(4):881-885

【研究の目的・種類】hCG10,000IU を筋注もしくは皮下注したときの血清濃度と卵胞液中の濃度を調査した。

【例数】皮下注群 23 例、筋注群 17 例。

【hCG 投与経路】皮下注射及び筋注

【用法・用量】r-FSH で卵巣調節刺激を行い、少なくとも 3 個の卵胞径の平均が 16mm を超えたら hCG10,000IU を皮下注もしくは筋注した。hCG 投与 36 時間後採卵した。

【有効性】血清 hCG 濃度は皮下注群のほうが筋注群よりも有意に高かった (皮下注群  $348.6 \pm 98$  IU/L、筋注群  $259.0 \pm 115$  IU/L)。卵胞液中の hCG 濃度も皮下注群のほうが筋注群よりも有意に高かった ( $233.5 \pm 85$  IU/L、 $143.4 \pm 134$  IU/L)。

9) [Peter Humaidan](#), [Lars Grabow Westergaard](#), [Anne Lis Mikkelsen](#), [Misao Fukuda](#), [Claus Yding Andersen](#); Levels of the epidermal growth factor-like peptide amphiregulin in follicular fluid reflect the mode of triggering ovulation: a comparison between gonadotrophin-releasing hormone agonist and urinary human chorionic gonadotrophin. Fertil steril 2011;95(6):2034-8

【研究の目的・種類】トリガーとして hCG もしくは GnRH アゴニストを使用した時の卵胞液中のアンフィレギュリン濃度を比較した。

【例数】GnRH アゴニスト群 48 例、hCG 群 48 例。

【hCG 投与経路】皮下注射

【用法・用量】アンタゴニスト法で卵巣調節刺激を行い、少なくとも 2 個の卵胞径が 17mm に達したら hCG10,000IU を皮下注もしくは GnRH アゴニスト (ブセレリン) 0.5mg を皮下注した。hCG もしくは GnRH アゴニスト投与 34 時間後採卵した。

【有効性】卵胞液中のアンフィレギュリン濃度は GnRH アゴニスト群のほうが hCG 群よりも有意に低かった ( $51 \pm 3.5$  ng/mL、 $71 \pm 6.0$  ng/mL)。卵胞液中の

## IV-123

プロゲステロン濃度も GnRH アゴニスト群のほうが hCG 群よりも有意に低かった ( $11758 \pm 629 \text{ ng/mL}$ 、 $14835 \pm 647 \text{ ng/mL}$ )。

10) Marina Bellavia, Christian de Geyter, Isabelle Streuli, Victoria Ibecheole, Martin H Birkhäuser, Barbara P S Cometti, Dominique de Ziegler; Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(2):93-7

【研究の目的・種類】 トリガーとして精製 hCG もしくは r-hCG を使用した時の有効性を比較した。

【例数】 精製 hCG 群 72 例、r-hCG 群 75 例。

【hCG 投与経路】 皮下注射

【用法・用量】 ロング法（精製 FSH150~300IU/日）で卵巣調節刺激を行い、hCG10,000IU を皮下注もしくは r-hCG0.250mg を皮下注した。

【有効性】 採卵数は r-hCG 群と比較して精製 hCG 群は非劣性だった（精製 hCG 群  $13.3 \pm 6.8$  個、r-hCG 群  $12.5 \pm 5.8$  個）。受精率、移植可能な胚数、凍結胚数、着床率、妊娠率、生産率も両群間で有意な差は認められなかった。

【安全性】 有害事象発生率は両群間で有意な差は認められなかった（11.1%、18.7%）。中等度～重度卵巣過剰刺激症候群は精製 hCG 群に 2 例、r-hCG 群に 3 例認められた。

11) M Wikland, J Borg, A S Forsberg, A H Jakobsson, P Svalander, U Waldenström; Human chorionic gonadotrophin self-administered by the subcutaneous route to induce oocyte maturation in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* . 1995;10(7):1667-70.

【研究の目的・種類】 体外受精時トリガーとして hCG を皮下注もしくは筋注した時の有効性を比較した。

【例数】 hCG5,000IU 皮下注 22 例、hCG5,000IU 筋注、hCG10,000IU 皮下注 30 例、hCG 筋注 30 例。

【hCG 投与経路】 皮下注、筋注。

【用法・用量】 ロング法（ブセレリン点鼻  $900 \mu \text{ g/日}$ 、月経 21 日目から 2 週間投与してダウンレギュレーション後）で卵巣調節刺激（精製 FSH225IU/日自己皮下注）を行い、卵胞径が 18mm 以上のものが 2 個以上あれば hCG5,000 又は 10,000IU を皮下注又は筋注した。

【有効性】 hCG5000IU 投与 12 時間後及び 36 時間後の血中濃度は筋注のほうが皮下注時よりも有意に高くなった（12 時間後：5,000IU 筋注  $157 \pm 73 \text{ IU/L}$ 、5,000IU 皮下注  $121 \pm 40 \text{ IU/L}$ 。36 時間後：126 ± 47 IU/L、94 ± 35 IU/L）が、10,000IU では有意な差は認められなかった。成熟卵子採卵数、臨床的有用性は hCG5,000IU 皮下注/筋注、hCG10,000IU 皮下注/筋注でいずれの間にも有意な差は認められなかった。

# IV-123

【安全性】発赤と圧痛が hCG 皮下注を受けた 2 例と筋注を受けた 6 例に認められた。

1 2) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group; Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment--recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. Hum Reprod 2000;15(7):1446-51

【研究の目的・種類】体外受精時トリガーとして u-hCG もしくは r-hCG を使用した時の有効性を比較した。

【例数】 r-hCG 群 88 例、u-hCG 群 84 例。

【hCG 投与経路】皮下注射

【用法・用量】ロング法（ブセレリン 400  $\mu$ g/日点鼻噴霧 10～25 日間行いダウンレギュレーション後、リコンビナント FSH150～450IU/日皮下注射で卵胞発育）で卵巣調節刺激を行い、少なくとも 1 個の平均卵胞径が 18mm 以上、かつ他に 16mm 以上の卵胞が少なくとも 2 個以上に達し、発育卵胞 1 個あたり 150pg/mL 未満の血中 E2 値であれば、hCG5,000IU を皮下注もしくは r-hCG250  $\mu$ g を皮下注した。hCG 投与 34～38 時間後採卵した。

【有効性】採卵数は両群間で有意な差は認められなかった（r-hCG 群 11.6 個、u-hCG 群 10.6 個）。成熟卵胞数は r-hCG 群のほうが u-hCG 群よりも有意に多かった（9.4 個、7.1 個）。臨床的妊娠率（33%、25%）及び生産率（27%、23%）は r-hCG 群のほうが u-hCG 群よりも有意差はないが高い傾向にあった。

【安全性】有害事象発生率は r-hCG 群のほうが u-hCG 群よりも有意に低かった（22.7%、45.1%）。注射部位に関連した有害事象も r-hCG 群のほうが u-hCG 群よりも有意に低かった（7.2%、30.1%）。重篤な有害事象が r-hCG 群で 6 例、u-hCG 群で 5 例に認められた。卵巣過剰刺激症候群は r-hCG 群で 7 例、u-hCG 群で 6 例に認められた。発赤は r-hCG 群で 13%、u-hCG 群で 38%に認められた。

<日本における臨床試験等※>

なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

# IV-123

記載なし。

<日本における教科書等>

1) 生殖と医療の必修知識 2020 の第 5 章生殖補助医療 5.調節卵巣刺激法 1) GnRH agonist 法には、“投与 7 日目ごろから経膈超音波検査や血中ホルモン検査を行い、主席卵胞径が 18mm に達したら Gn を終了し、翌日以降に hCG5000～10000 単位を投与して約 35 時間後に採卵する。”と記載されている。

3) CC-Gn 法には、“十分な卵胞発育が見られたら CC を終了して hCG5000～10000 単位を投与し、約 35 時間後に採卵する。”と記載されている。

## (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<日本におけるガイドライン等>

生殖医療ガイドライン (作成中)

1. アンタゴニスト周期では、OHSS の発症と重症化の予防には hCG よりも GnRH アゴニストによる trigger が有効である。(A)
2. アゴニスト周期では、hCG のみが trigger として用いることができる。(A)
3. hCG とアゴニストの両者を併用する dual trigger は、受精率が低いあるいは未熟卵が多い既往がある場合に選択できる。(C)

### 解説

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

アンタゴニスト法では、trigger として hCG と GnRH アゴニストを用いることができる。8 件のランダム化比較試験 (RCT) を基にした Cochrane Database of Systematic Reviews では、新鮮胚移植周期において、アゴニスト投与 (triptorelin あるいは buserelin の皮下投与: 我が国では販売されていない) は hCG 投与に比べ OHSS 発症の予防に有効であることが示されている 2)。ESHRE のガイドラインでも、OHSS リスクのある場合には、GnRH アゴニストによる trigger が推奨されている 3)。一方、GnRH アゴニスト投与群では、新鮮胚移植周期における生産率および妊娠 12 週以降の妊娠継続率が hCG 投与群と比較して有意に低く、逆に流産率が高いため、新鮮周期胚移植を行う症例に対しては GnRH アゴニストを trigger に使用することは推奨されていない 2)。ESHRE のガイドラインでも、通常の黄体補充を行う新鮮胚移植周期においては、最終の卵子成熟目的に GnRH アゴニストを投与することは推奨されない 4)。他方、全胚凍結など新鮮周期胚移植を行わない症例において GnRH アゴニスト投与は有益であると上記の Cochrane Database of Systematic Reviews では結論づけている。ESHRE のガイドラインでは、OHSS リスクがあり新鮮周期胚

移植を行わない場合では、trigger として hCG よりも GnRH アゴニストを用いることを条件つきで推奨している 3)。

わが国では、卵巣の反応性にかかわらずクロミフェンなどを用いた mild-stimulation を用いる場合も多くみられるが、アゴニスト法やアンタゴニスト法と比べて OHSS の発症頻度はオッズ比 0.21 (95%信頼区間 0.11-0.41) と有意に減少することが 5 件の RCT を基にした Cochrane Database of Systematic Reviews で報告されている 5)。これら 5 件の RCT ではいずれも trigger には hCG が投与されており、mild-stimulation の trigger に hCG と GnRH アゴニストを投与してその効果を比較した RCT は存在しない。poor responder (アゴニスト法あるいはアンタゴニスト法を用いた以前の採卵で回収卵数が 3 個以下の症例) に対して、クロミフェン及びクロミフェンと hMG 製剤を併用した卵巣刺激を行い、trigger にヒト尿由来の hCG 製剤 (u-hCG) 5,000 単位投与 (89 周期) あるいは酢酸ブセレリン 300~600  $\mu$ g 投与 (73 周期) した症例対照研究では、採卵あたりの回収卵数や成熟卵の割合、受精率に両群間で有意差は確認されなかった 6)。

2. アゴニスト法では、trigger として用いることができるのは hCG のみである。Cochrane Database of Systematic Reviews では、11 件の RCT を基にしたロング法での検討によると、遺伝子組換え hCG 製剤 (r-hCG) 投与群と u-hCG 投与群で回収卵数に有意差はなく、また OHSS の発症頻度についても両群間で有意差は認められていない 7)。ESHRE のガイドラインでも、卵子の最終成熟の目的に u-hCG と r-hCG は同等に推奨されている 3)。hCG 投与時の OHSS のリスク因子に該当する場合には、OHSS の発症予防法として u-hCG 投与量の減量 (10,000 単位→5,000 単位) や延期 (coasting 法) が産婦人科診療ガイドラインで挙げられている 8)。ロング法で trigger として u-hCG 10,000 単位と 5,000 単位を使用した前向き RCT において、回収卵数・成熟卵数・受精率・妊娠率に両群間に有意差はなく、OHSS 発症率は u-hCG 10,000 単位投与群で 8.3%(4/48) に対して、u-hCG 5,000 単位投与群では 2%(1/50) と低い傾向にあった。この結果より、trigger として u-hCG 5,000 単位投与は 10,000 単位投与と同等の効果を持つと結論づけている 9)。一方、coasting 法の OHSS 予防効果については、十分なエビデンスがないと ASRM のガイドラインで示されている 1)。

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

# IV-123

trigger の使用は推奨されていない 4)。

## 用法・用量

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

## 実態

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

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

## 文献

- 1) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. Fertil Steril. 2016; 106: 1634-47. PMID: 27678032 (I)
- 2) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD008046. PMID: 25358904 (I)
- 3) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 17. GnRH agonist triggering: 2019: 116-20.

# IV-123

(Guideline)

- 4) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 15. Triggering of final oocyte maturation: 2019: 100-5. (Guideline)
- 5) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 6) 吉村由香理ら: クエン酸クロミフェンまたはクエン酸クロミフェン+hMG 採卵周期における hCG 投与と酢酸ブセレリン投与の治療成績の比較 J Mamm Ova Res. 2007; 24: 61-4. 医中誌:2010331782 (II)
- 7) Youssef MA, et al.: Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2016: CD003719. (I)
- 8) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020; CQ327: 156-8. (Guideline)
- 9) Shaltout A, et al.: Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? Middle East Fertility Society Journal. 2006; 11: 99-103. (I)
- 10) Ding N, et al.: Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 218: 92-8. PMID: 28957685 (I)
- 11) 一般社団法人日本生殖医学会: 生殖医療の必修知識 2020, 東京 2020; 320-5. (III)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 提示した海外のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

<要望用法・用量について>

1) 提示した海外のエビデンスやガイドライン、国内の実態から妥当といえる。

<臨床的位置づけについて>

1) ヒト尿由来の hCG は生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化のために用いられていた実態はあったが適応を有していなかった。海外のエビデンスやガイドライン記載の状況から、この目的での保険適用の必要性が高い。

# IV-123

## 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

## 5. 備考

## 6. 参考文献一覧

- 1) R Hoyos L, Khan S, Dai J, Singh M, P Diamond M, E Puscheck E, O Awonuga A. Low-Dose Urinary Human Chorionic Gonadotropin Is Effective for Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization/ Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles Independent of Body Mass. *Int J Fertil Steril*. 2017; 11(1): 7-14
- 2) Lin H, Wang W, Li Y, Chen X, Yang D, Zhang Q; Triggering final oocyte maturation with reduced doses of hCG in IVF/ICSI: a prospective, randomized and controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(1):143-7.
- 3) Zeke J, Kanyó K, Zeke H, Cseh A, Vásárhelyi B, Szilágyi A, Konc J; Pregnancy rates with recombinant versus urinary human chorionic gonadotropin in in vitro fertilization: an observational study. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1781-7
- 4) Kovacs P, Kovats T, Bernard A, Zadori J, Szmatoana G, Kaali SG; Comparison of serum and follicular fluid hormone levels with recombinant and urinary human chorionic gonadotropin during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008 ;90(6):2133-7
- 5) Mak SM, Wong WY, Chung HS, Chung PW, Kong GW, Li TC, Cheung LP; Effect of mid-follicular phase recombinant LH versus urinary HCG supplementation in poor ovarian responders undergoing IVF - a prospective double-blinded randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):258-266
- 6) Papanikolaou EG, Bourgain C, Fatemi H, Verpoest W, Polyzos NP, De Brabanter A, Kolibianakis E, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H; Endometrial advancement after triggering with recombinant or urinary HCG: a randomized controlled pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(1):50-5
- 7) The International Recombinant Human Chorionic Gonadotropin Study Group; Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG. *Fertil Steril* 2001;75(6):1111-1118
- 8) James R. Stelling, Emily T. Chapman, David Frankfurter, Doria H. Harris, Selwyn P. Oskowitz, and Richard H. Reindollar.; Subcutaneous versus intramuscular administration of human chorionic gonadotropin during an in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 2003;79(4):881-885

# IV-123

- 9) Peter Humaidan, Lars Grabow Westergaard, Anne Lis Mikkelsen, Misao Fukuda, Claus Yding Andersen; Levels of the epidermal growth factor-like peptide amphiregulin in follicular fluid reflect the mode of triggering ovulation: a comparison between gonadotrophin-releasing hormone agonist and urinary human chorionic gonadotrophin. *Fertil Steril* 2011;95(6):2034-8
- 10) Marina Bellavia, Christian de Geyter, Isabelle Streuli, Victoria Ibecheole, Martin H Birkhäuser, Barbara P S Cometti, Dominique de Ziegler; Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(2):93-7
- 11) M Wikland, J Borg, A S Forsberg, A H Jakobsson, P Svalander, U Waldenström; Human chorionic gonadotrophin self-administered by the subcutaneous route to induce oocyte maturation in an in-vitro fertilization and embryo transfer programme. *Hum Reprod* . 1995;10(7):1667-70.
- 12) The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group; Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment--recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group. *Hum Reprod* 2000;15(7):1446-51
- 13) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016; 106: 1634-47. PMID: 27678032 (I)
- 14) Youssef MA, et al.: Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD008046. PMID: 25358904 (I)
- 15) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 17. GnRH agonist triggering: 2019: 116-20. (Guideline)
- 16) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology: OVARIAN STIMULATION FOR IVF/ICSI, 15. Triggering of final oocyte maturation: 2019: 100-5. (Guideline)
- 17) Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017: CD008528. PMID: 29096046 (I)
- 18) 吉村由香理ら: クエン酸クロミフェンまたはクエン酸クロミフェン+hMG 採卵周期における hCG 投与と酢酸ブセレリン投与の治療成績の比較 *J Mamm Ova Res*. 2007; 24: 61-4. 医中誌:2010331782 (II)
- 19) Youssef MA, et al.: Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane*

# IV-123

Database Syst Rev. 2016: CD003719. (I)

- 20) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会：産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020; CQ327: 156-8. (Guideline)
- 21) Shaltout A, et al.: Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? Middle East Fertility Society Journal. 2006; 11: 99-103. (I)
- 22) Ding N, et al.: Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 218: 92-8. PMID: 28957685 (I)
- 23) 一般社団法人日本生殖医学会：生殖医療の必修知識 2020, 東京 2020; 320-5. (III)