

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	富士製薬工業株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-125
	成分名 (一般名)	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
	販売名	HMG 筋注用 75 単位「F」、同 150 単位「F」
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国にお ける承認取得〕 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬	
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	月経周期 3 日目ごろから通常 1 日投与量 150~300IU を投与す る。患者の反応に応じて 1 日 450IU を超えない範囲で適宜用量 を調節し,卵胞が十分に発育するまで継続する。
	備考	(特記事項等)
	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)	

<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>約 _____ 人          &lt;推定方法&gt;          ※患者一人当たりの周期数が不明なため推定不能である。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中          { <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      }    <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない          { <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      }          (特記事項等)       </p>
<p>意思 企業としての開発の</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり              <input type="checkbox"/>なし            (開発が困難とする場合、その特段の理由)          公知申請として開発する意思あり。       </p>

<p style="writing-mode: vertical-rl;">(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> <p style="writing-mode: vertical-rl;">「医療上の必要性に係る基準」への該当性</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（致命的な疾患）</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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症夫婦の精神的・身体的負担や社会的影響は大きく、日常生活に著しい影響を及ぼすと考え「ウ」を選択した。</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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>（上記に分類した根拠）</p> <p>ゴナドトロピン製剤は閉経後女性尿由来の下垂体性性腺刺激ホルモン（hMG 製剤）、hMG を精製して得た精製下垂体性性腺刺激ホルモン（uFSH 製剤）、遺伝子組換えヒト FSH（rFSH 製剤）の3種に分類される。LH の含有量において3種の製剤は差があり、hMG 製剤、uFSH 製剤は LH を含有し、含有量は hMG 製剤の方が多い。一方、rFSH 製剤は LH を含有しない。rFSH 製剤を用いた周期と尿由来製剤（hMG あるいは uFSH）を用いた周期を比較したシステマティック・レビュー（Cochrane Database Syst Rev. 2011; CD005354. PMID: 21328276.）において、生児獲得率に有意差を認めなかった。また安全性の比較においても、卵巣過剰刺激症候群発症率に有意差を認めなかった。ESHRE のガイドラインにおいて hMG 製剤の rFSH 製剤に対する優位性は認められないと結論づけられた。国内でも生殖補助医療における調節卵巣刺激に hMG 製剤が用いられている実態がある。以上のことから欧米及び国内では hMG 製剤を用いた生殖補助医療における調節卵巣刺激が標準的治療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。</p> <p>以上のことから、「ウ」に該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪州</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪州	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪州	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>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)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・)</td> <td></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・)																																																		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																																																									
米国	ガイドライン名																																																									
	効能・効果 (または効能・)																																																									

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		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	
	英国	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	
	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	
	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、②の方法で文献収集を行い、要望効能効果に係る文献 23 報を以下に

示す。

①公表文献を検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式及び制限条件で検索した（検索実施日：2021年4月17日）。

【検索方法】

検索式：“Menotropins” AND “in vitro fertilization”

制限条件：Randomized Controlled Trial、10 years

検索結果：24 件

②これまで企業で集積した文献

<海外における臨床試験等>

企業-1) Panagiotis Drakopoulos, Thi Ngoc Lan Vuong, Ngoc Anh Vu Ho, Alberto Vaiarelli, Manh Tuong Ho, Christophe Blockeel, Michel Camus, Anh Tuan Lam, Arne van de Vijver, Peter Humaidan, Herman Tournaye, Nikolaos P Polyzos; Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial. *Human Reproduction*. 2017;32(11):2225-2233

【研究の目的・種類】 コリフォリトロピン α (CFA) + 精製 hMG 製剤 (hp-hMG) と rFSH での妊娠効果、低反応患者への影響をランダム化比較試験により検討した。

【例数】 合計 152 例 (40 歳未満)

グループ A (CFA + hp-hMG) : 77 例

グループ B (rFSH) : 75 例 (うち 5 例除外)

【用法・用量】 グループ A : 月経 2 日目から 10 日目まで CFA 150µg/日 皮下注、11 日目から hp-hMG 300IU/日、グループ B : rFSH 300IU/日。グループ A・B ともに月経 8 日目からガニレリクス 0.25mg/日皮下注。

【hMG の投与経路】 皮下注

【有効性】 妊娠率はグループ A (14.3%)、グループ B (15.7%) に有意差はなく、出生率や卵巣回収数も同等であった。凍結保存胚数は、グループ A の方が多かった。

【安全性】 被験者のキャンセル率はアジア人の方が、ヨーロッパ人に比べて低かった。

企業-2) Charles E Miller, Edward Zbella, Bobby W Webster, Kevin J Doody, Mark R Bush, Michael G Collins; Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. *J Reprod Med*. 2013;58(3-4):153-60

【研究の目的・種類】 GnRH アンタゴニストプロトコールで体外受精 (IVF) 治療を受けている患者に対し、卵巣刺激 (精製 hMG 製剤 (hp-hMG) 又は rFSH) 及び黄体補充 (プロゲステロン経膈製剤 (PVI) 又はプロゲステロン筋注製

剤 (PVO)) で用いられる薬剤の有効性、安全性及び忍容性をランダム化比較試験により比較した。

【例数】 合計 165 例 (18~42 歳の女性患者)、卵巣刺激 (hp-hMG 群 : 84 例、rFSH 群 : 81 例)、黄体補充 (PVI 群 84 例、PIO 群 : 81 例)

【用法・用量】 hp-hMG 群 : 最低 5 日間 hp-hMG 225IU/日、rFSH 群 : 最低 5 日間 225IU/日、PVI 群 : PVI 100mg を 1 日 2~3 回、PIO 群 : PIO 50mg/日筋注

【hMG の投与経路】 皮下注

【有効性】 hp-hMG と rFSH、PVI と PIO では、妊娠率が同等であり、結果に有意な差は認められなかった。また、安全性及び忍容性も同等であった。

【安全性】 軽度な副作用は認められたものの、重度な副作用は認められなかった。

企業-3) Iman Abdel Mohsen, Rasha Ezz El Din; Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. *Gynecological Endocrinology*, 2013;29(2): 105-108

【研究の目的・種類】 低反応患者に対して、ランダム化比較試験により、レトロゾール/GnRH アンタゴニストと GnRH アゴニストにおける IVF 結果を比較する。

【例数】 グループ 1 (レトロゾール+精製 hMG 製剤 (hp-hMG) +GnRH アンタゴニスト) : 30 例、グループ 2 (GnRH アゴニスト+hp-hMG) : 30 例

【用法・用量】 グループ 1 : 2 日目から 6 日目までレトロゾール 2.5mg/2 日、7 日目から卵胞が成熟するまで hMG 150IU/日投与、グループ 2 : 2 日目にリュープロレリン酢酸塩 40mg 投与後、3 日目から卵胞が成熟するまで hMG 300IU/日投与、グループ 1・2 とともに必要に応じてゴナドトロピン投与量を調整する。

【hMG の投与経路】 皮下注

【有効性】 妊娠率はグループ 1 (13.3%) とグループ 2 (16.6%) と有意差は認められなかった。ゴナドトロピン投与量及び日数は、グループ 1 で有意に低かった。E2 のピークレベル、子宮内膜の厚さ、卵胞細胞回収数、受精卵母細胞数、移植胚数、キャンセル率はグループ間で差はなかった。

企業-4) Hong Ye, Guoning Huang, Li Pei, Pinghong Zeng, Xiu Luo; Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 2012;28(7):540-544

【研究の目的・種類】 下垂体ダウンレギュレーションされた女性に対して、ランダム化比較試験により、精製 hMG 製剤 (hp-hMG) と rFSH について、卵巣反応及び妊娠率を比較する。

【例数】 合計 127 例 (hp-hMG 群 : 63 例、rFSH 群 : 64 例)

【用法・用量】 (IVF サイクル前の 21 日目から hCG 投与までトリプトレリン酢酸塩 0.05mg/日により下垂体ダウンレギュレーション後、) HP-hMG 群 : 5 日間 hp-hMG 225IU/日、rFSH 群 : 5 日間 rFSH 225IU/日投与。

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 rFSH に対する hp-hMG の優位性は認められなかった。

【安全性】 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)、採卵なし、生存胚なし、卵巣刺激に対する低反応により、hp-hMG 群で 4 例、rFSH 群で 7 例キャンセルとなった。

企業-5) Vivian Chi Yan Lee, Carina Chi Wai Chan, Ernest Hung Yu Ng, William Shu Biu Yeung, Pak Chung Ho; Sequential use of letrozole and gonadotrophin in women with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23:380-388

【研究の目的・種類】 体外受精 (IVF) 治療を受けている低反応患者に対して、レトロゾール+hMG 併用投与 (レトロゾール群) と hMG 単独投与 (hMG 群) による有効性をランダム化比較試験により比較する。

【例数】 合計 53 例 (レトロゾール群 : 26 例、hMG 群 : 27 例)

【用法・用量】 レトロゾール群 : 2 日目から 6 日目レトロゾール 2.5mg/日、7 日目から hMG 225IU/日筋注、hMG 群 : 3 日目から hMG 225IU/日筋注。両群 6 日目以降に卵巣反応をモニタリングし、主要卵胞が直径 12mm の時にガニレリクス 0.25mg 投与し、少なくとも 1 つの卵胞が直径 18mm の時に hCG 10,000IU 投与する。

【hMG の投与経路】 筋注

【有効性】 出生率はレトロゾール群 (19.2%)、hMG 群 (7.4%) であり、流産率はレトロゾール群 (0%)、hMG 群 (60%) であった。レトロゾール群において、hMG 総投与量が大幅に減少し、持続時間が短くなったため、卵胞ホルモン環境が改善されたと考えられる。

企業-6) Yun Wang, Qiuju Chen, NingLing Wang, Hong Chen, Qifeng Lyu, Yanping Kuang; Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)* 2016;95 (9) :e2939

【研究の目的・種類】 : 多嚢胞性卵巣症候群患者においてショート法と hMG+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) 法で卵巣調節刺激を行い、凍結胚移植後の継続妊娠率と OHSS 発症率をランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】 hMG+MPA:60 例、ショート法:60 例

【用法・用量】 hMG+MPA:月経 3 日目から MPA10mg/日+hMG150-225IU/日投与。ショート法:月経 2 日目から GnRH アゴニスト (デカペプチル) 0.1mg/

日+月経3日目から hMG150-225IU/日投与

【hMGの投与経路】筋注

【有効性】hMG+MPAはショート法よりも受精率(hMG+MPA:77.69±16.59%、ショート法:70.54±19.23%)、継続妊娠率(58.67%、42.86%)が有意に高くなった。両群間でOHSS発症率に有意な差は認めらなかった。

【安全性】中等度から重度の卵巣過剰刺激症候群(OHSS)発症率は、hMG+MPA群で0%、ショート法で3.33%であった。

企業-7) Krzysztof Lukaszuk, Joanna Liss, Michal Kunicki, Waldemar Kuczynski, Ewa Pastuszek, Grzegorz Jakiel, Lukasz Plociennik, Krzysztof Zielinski, Judyta Zabielska; Estradiol Valerate Pretreatment in Short Protocol GnRH-Agonist Cycles versus Combined Pretreatment with Oral Contraceptive Pills in Long Protocol GnRH-Agonist Cycles: A Randomised Controlled Trial. Biomed Res Int 2015; (2015)

【研究の目的・種類】ショート法+エストラジオール前処置とロング法+経口避妊薬前処置で卵巣調節刺激を行い、妊娠率及び着床率、流産率をランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】ロング法+経口避妊薬前処置:154例、ショート法+エストラジオール前処置:144例

【用法・用量】ロング法+経口避妊薬前処置群:月経2~4日目から経口避妊薬投与+月経14日目からGnRHアゴニスト(トリプトレリン)0.1mg/2日で2週間投与し、次の周期の月経2~4日目からhCG投与日までhMG150-225IU/日+トリプトレリン0.1mg/日投与。ショート法+エストラジオール前処置群:月経20日目から次の周期の1~4日目までエストラジオール4mg/日経口投与し、エストラジオール投与終了の2日後からhCG投与日までhMG150-225IU/日+GnRHアゴニスト(トリプトレリン)0.1mg/日投与。

【hMGの投与経路】不明

【有効性】妊娠率(ロング法+経口避妊薬前処置群58.4%、ショート法+エストラジオール前処置群40.3%)、着床率(37.8%、28.0%)、流産率(15.0%、20.4%)。

企業-8) Angeline N Beltsos, Mark D Sanchez, Kevin J Doody, Mark R Bush, Alice D Domar, Michael G Collins; Patients' administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone for Luteal phase support. Reprod Health 2014;11 (78)

【研究の目的・種類】:黄体補充としてプロゲステロン筋注かプロゲステロン経膣投与かどちらが利便性など優れているか新鮮胚移植した患者を対象にランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】プロゲステロン経膣投与群:53例、プロゲステロン筋注群:57例

【用法・用量】全員に前処置として経口避妊薬を前周期に服用させ、GnRH（リユープロレリン）でダウンレギュレーションさせた。hMG 225IU/日皮下注射もしくは rFSH225IU/日で少なくとも 5 日間卵巣調節刺激を行った。黄体補充として採卵日から妊娠 10 週までプロゲステロンを 200～300mg/日経膈投与、もしくは 50mg/日筋注した。

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】両群間で有効性に有意な差は認められなかった。利便性が良いと感じた割合は経膈群 82.6%、筋注群 44.9%であった。

【安全性】有害事象（経膈群 30.2%、筋注群 31.6%）。ほとんどは軽度～中等度の有害事象だった。腹部膨満感、腹痛、悪心、OHSS が両群で認められた。

企業-9) Joan-Carles Arce, Bjarke M Klein, Antonio La Marca; The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol* 2014;30 (6) :444-50

【研究の目的・種類】：アンチミュラーリアンホルモン値が 5.2ng/mL より高い患者において、ロング法もしくはアンタゴニスト法で卵巣調節刺激を行う際、メノトロピンか rFSH かどちらを用いたほうが体外受精時の有効性が高いか 2 つのランダム化比較臨床試験を集計して検討した。

【例数】ロング法（メノトロピン）76 例、ロング法（rFSH）79 例、アンタゴニスト法（メノトロピン）87 例、アンタゴニスト法（rFSH）101 例

【用法・用量】ロング法：GnRH アゴニスト（トリプトレリン）0.1mg/日でダウンレギュレーション後、メノトロピンもしくは rFSH 225IU/日で 5 日間投与し、その後投与量を調節した。アンタゴニスト法：メノトロピンもしくはリコンビナント 150IU/日で 5 日間投与し、6 日目から GnRH アンタゴニスト（ガニレリクス）0.25mg/日投与。

【有効性】採卵数 15 個以上の割合は rFSH 投与群が有意に高かった（ロング法：メノトロピン群 33%、rFSH 群 51%、アンタゴニスト法：31%、49%）。生産率はメノトロピン群のほうが有意に高かった（ロング法：33%、20%、アンタゴニスト法：34%、23%、全体：34%、22%）。

【hMG の投与経路】 不明

【安全性】中等度から重度の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）発症率は、ロング法：メノトロピン群 4%、rFSH 群：5%、アンタゴニスト法：3%であった。

企業-10) C Alviggi, G E Cognigni, G Morgante, B Cometti, A Ranieri, I Strina, M Filicori, V De Leo, G De Placido; A prospective, randomised, investigator-blind, controlled, clinical study on the clinical efficacy and tolerability of two highly purified hMG preparations administered subcutaneously in women undergoing IVF. *Gynecol Endocrinol* 2013;29 (7) :895-9

【研究の目的・種類】2 つの hp-hMG 製剤を用いて卵巣調節刺激を行い、それ

ぞれ体外受精した際の有効性をランダム化比較臨床試験で検討した。

【例数】 hMG (Merional) 皮下注 : 78 例、hMG (Menopur) 皮下注 : 79 例

【用法・用量】 ロング法: GnRH アゴニスト (トリプトレリン) 0.1mg/日皮下注でダウンレギュレーション後、hMG 225IU/日を 4~5 日間皮下注し、その後投与量を調節した。

【hMG の投与経路】 皮下注

【有効性】 採卵数は同程度だった (Merional 群 :  $8.8 \pm 3.9$  個、Menopur 群 :  $8.4 \pm 3.8$  個)。成熟卵子獲得率は Merional 群のほうが有意に高かった (78.3%、71.4%)。総ゴナドトロピン使用量は Merional 群のほうが有意に少なかった ( $2,556 \pm 636$  IU、 $2,969 \pm 855$  IU)。受精率、初期胚到達率、着床率、hCG 陽性率は両群間で有意な差は認められなかった。

【安全性】 軽度卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 2 例、卵巣嚢胞 1 例

企業-11) Wim Decler, Frank Comhaire, Jonas Balduyck, Alice Ameye, Kaan Osmanagaoglu, Paul Devroey; Replacing HMG/FSH by low-dose HCG to complete corifollitropin alfa stimulation reduces cost per clinical pregnancy: a randomized pragmatic trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;40(3):468-474

【研究の目的・種類】 低用量 hCG を用いたプロトコールと FSH を用いたプロトコールを比較する。

【例数】 hCG 群 : 50 例、FSH 群 : 55 例

【用法・用量】 月経 2 日目にコリフォリトロピンアルファ  $100 \sim 150 \mu\text{g}$  投与。6 日目から hCG 投与日まで GnRH アンタゴニスト (ガニレリクス) 投与。7 日目から hCG 群は hCG 150IU/日投与、FSH 群は hMG 225IU/日を投与する。3 つ以上の卵母細胞が平均 17 mm に達したらすぐに、hCG 5000IU を投与する。

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 妊娠率は hCG 群で 30%、FSH 群で 21.8%であった。

【安全性】 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) は両群ともに 1 例も認められなかった。

企業-12) Charalampos Theofanakis, Vasilios Athanasiou, Emmanouela Liokari, Sofoklis Stavrou, Maria Sakellariou, Antonia-Iliana Athanassiou, Adamantios Athanassiou, Petros Drakakis, Dimitris Loutradis; The impact of HCG in IVF Treatment: Does it depend on age or on protocol? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(5): 341-345

【研究の目的・種類】 卵巣調節刺激中の卵胞期初期に、低用量の hCG を hMG へ加えることの影響を評価すること。

【例数】 グループ 1 : 124 例、グループ 2 : 116 例

【用法・用量】 Group1 (ショート法) : 月経 2 日目から hCG 投与日まで GnRH

アゴニスト（ブセレリン）0.5mg 投与。月経 3 日目から hCG 投与日まで hMG200IU/日（毎日の卵巣の反応によって用量調整）+hCG100IU/日筋注。  
Group2（GnRH アンタゴニスト群）：月経 5 日目から hCG 投与日まで GnRH アンタゴニスト（ガニレリクス）投与。月経 3 日目から hCG 投与日まで hMG200IU/日（毎日の卵巣の反応によって用量調整）投与+月経 2 日目から hCG 投与日まで hCG100IU/日筋注。

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 卵胞の数はグループ 1 で 2.8 個、グループ 2 で 2 個であった。卵母細胞の数はグループ 1 で 2.2 個、グループ 2 で 2 個であった。胚の数はグループ 1 で 1.4 個、グループ 2 で 1 個であった。妊娠率はグループ 1 で 12.1%、グループ 2 で 26.7%であった。

企業-13) Roser Taronger, Susana Martínez-Cuenca, Inmaculada Ferreros, José M Rubio, Pedro J Fernández-Colom, M Luisa Martínez-Triguero, Antonio Pellicer; Ovarian stimulation with corifollitropin alfa followed by hp-hMG compared to hp-hMG in patients at risk of poor ovarian response undergoing ICSI: A randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;231:192-197

【研究の目的・種類】 卵巣反応の弱いリスクのある患者に対し、アンタゴニスト法でコリフォリトロピン α (CFA) に続いて精製 hMG 製剤 (hp-hMG) を投与して卵巣調節刺激する方法と、hp-hMG の連日投与で卵巣調節刺激をする 2 つの方法で比較する。

【例数】 CFA 群：112 例、hp-hMG 群：109 例

【用法・用量】 CFA 群：CFA150μg を単回投与、8 日目から排卵を誘発させるまで hp-hMG 300IU/日、hp-hMG 群：hp-hMG 300IU/日

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 出生率について、CFA 群（15.2%）と hp-hMG 群（20.2%）の間に差は認められなかった。

企業-14) Sha Yu, Hui Long, Hannah Ya-Ning Chang, Yali Liu, Hongyuan Gao, Jing Zhu, Xinxin Quan, Qifeng Lyu, Yanping Kuang, Ai Ai; 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. Hum Reprod. 2018;33(2): 229-237

【研究の目的・種類】 プロゲステロンによる早期排卵抑制プロトコルの代替としてジドロゲステロン (DYG) は使用できるか検討する。

【例数】 hMG+DYG 群：260 例、hMG+メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA) 群：256 例

【用法・用量】 hMG+DYG 群：月経 3 日目から hMG225IU（用量調整可能）+ DYG20mg/日

hMG+MPA 群：月経 3 日目から hMG 225IU（用量調整可能）+MPA 10mg/日

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 hMG+DYG 群及び hMG+MPA 群の間で採卵数（ $10.8 \pm 6.3$  vs  $11.1 \pm 5.8$ ）、採卵率（ $74.3 \pm 19.6\%$  vs  $75.0 \pm 19.5\%$ ）に差は認められなかった。移植可能な胚の割合は両群間で差は認められなかった（ $37.4\%$  vs  $35.6\%$ ）。妊娠率にも両群間で差は認められなかった（ $57.6\%$  vs  $62.3\%$ ）

【安全性】 中等度から重度の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）を発症した患者はいなかった。

企業-15) Xiuxian Zhu, Hongjuan Ye, Yonglun Fu; Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a "freeze all" strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. Fertil Steril. 2017;107(2): 379-386

【研究の目的・種類】 体外受精（IVF）又は顕微授精（ICSI）治療実施中の正常に排卵できる女性に対し、ウトロゲスタン+hMG 法において異なる用量のウトロゲスタンを使用した際の臨床上的特徴を比較する。

【例数】 200 mg/日ウトロゲスタン+hMG 群：75 サイクル、100 mg/日ウトロゲスタン+hMG 群：75 サイクル

【用法・用量】月経 3 日目から hCG 投与日まで hMG 及びウトロゲスタン 200mg/日又は 100mg/日

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 採卵数は 200mg 投与群と 100mg 投与群の間に差は認められなかった（ $10.25 \pm 5.43$  個 vs  $9.87 \pm 5.77$  個）。成熟卵子数、移植可能な胚の数、妊娠率、着床率についても差は認められなかった。キャンセル率にも差は認められなかった（ $9.1\%$  vs  $6.5\%$ ）。

【安全性】 中等度から重度の卵巣過剰刺激症候群（OHSS）を発症した患者はいなかった。

企業-16) Rong Yu, Hao Jin, Xuefeng Huang, Jinju Lin, Peiyu Wang ;Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve. J Int Med Res. 2018;466 : 2327-2337

【研究の目的・種類】：体外受精（IVF）治療中に卵巣予備能が低下した患者の卵巣刺激に対する 3 つのプロトコールの有効性を比較する。

【例数】 ロング法：54 例、レトロゾール法：52 例、アンタゴニスト法：60 例

【用法・用量】ロング法：月経 3 日目からトリプトレリン  $0.04\text{mg/kg/日} \sim 3.75\text{mg/日}$  筋注、出血がおさまったら GnRH アゴニスト投与 28 日後から hMG225 (60kg 以内)  $\sim 300$  (60kg より重い)  $\pm 75\text{IU/日}$ 、レトロゾール法：月経 3 日目から

レトロゾール 5mg/日で 5 日間投与、翌日から hMG75±75IU/日筋注、アンタゴニスト法：月経 3 日目から hMG150±75IU/日筋注。

【hMG の投与経路】筋注

【有効性】修正した GnRH アゴニストプロトコールは、マイルドな刺激プロトコール及びアンタゴニストプロトコールと同等の妊娠率を達成し、一方で中止率及び早期流産率は低かった。

企業-17) Xiuxian Zhu, Hongjuan Ye, Yonglun Fu; Duphaston and human menopausal gonadotropin protocol in normally ovulatory women undergoing controlled ovarian hyperstimulation during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with embryo cryopreservation. Fertil Steril. 2017;1083 : 505-512

【研究の目的・種類】体外受精 (IVF) / 顕微授精 (ICSI) と凍結融解胚移植 (FET) を組み合わせた治療において、ジドロゲステロンと hMG プロトコールを用いてコントロールされた卵巣過剰刺激 (COH) を受けた正常排卵期の患者の内分泌特性と臨床転帰を、ウトロゲスタンと hMG プロトコールを受けた患者の特性と転帰と比較して評価する。

【例数】ジドロゲステロン+hMG 群：125 例、プロゲステロン+hMG 群：150 例

【用法・用量】ジドロゲステロン+hMG 群：月経 3 日目からジドロゲステロン 20mg/日+hMG 150-225IU/日を投与、プロゲステロン+hMG 群：月経 3 日目からプロゲステロン 100mg/日+hMG 150-225IU/日を投与

【hMG の投与経路】不明

【有効性】COH 中に一貫した LH 抑制効果が得られた。早発の LH サージを経験した被験者はいなかった。採取された卵子の数は両グループ間で同程度であった。成熟卵子数、受精卵数、生存胚数には、グループ間の有意差は認められなかった。さらに、女性 1 人当たりの臨床的妊娠率、初期流産率、着床率、累積妊娠率も同様であった。

【安全性】中等度又は重度の OHSS の発生は、すべての IVF で 1~14% と報告されている。今回の研究では、中等度又は重度の OHSS を経験した被験者はいなかった。この結果は、「フリーズ・オール」戦略と GnRH アゴニストのトリガーに起因するものと思われる。

企業-18) Twy Yeung, J Chai, Rhw Li, Vcy Lee, P C Ho, Ehy Ng; A double-blind randomised controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve markers, ovarian response and number of oocytes in anticipated normal ovarian responders. BJOG. 2016;1237 : 1097-105

【研究の目的・種類】デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) が、体外受精を受ける正常な反応を示すと予想される患者の、前頭葉卵胞数 (AFC)、標

準的な低用量のゴナドトロフィン刺激に対する卵巢反応、及び卵子数に及ぼす影響を評価する。

【例数】 DHEA 群：36 例、コントロール群：36 例

【用法・用量】 DHEA 群：月経 3 日目から hMG (150-225IU) を投与しデュファストン (20mg/日) を hCG 投与日まで経口投与、コントロール群：月経 3 日目から hMG (150-225IU) を投与しプロゲステロン (100mg/日) を経口投与

【hMG の投与経路】 不明

【有効性】 COH 中に一貫した LH 抑制効果が得られた。早発の LH サージを経験した被験者はいなかった。採取された卵子の数は両グループ間で同程度であった。成熟卵子数、受精卵数、生存胚数には、グループ間の有意差は認められなかった。さらに、女性 1 人当たりの臨床的妊娠率、初期流産率、着床率、累積妊娠率も同様であった。

【安全性】 中等度又は重度の OHSS の発生は、すべての IVF で 1~14% と報告されている。今回の研究では、中等度又は重度の卵巢過剰刺激症候群 (OHSS) を発症した被験者はいなかった。この結果は、「フリーズ・オール」方針と GnRH アゴニストのトリガーに起因するものと思われる。

企業-19) Dina M R Dakhly, Yomna A Bayoumi, Sherine H Gad Allah; Which is the best IVF/ICSI protocol to be used in poor responders receiving growth hormone as an adjuvant treatment? A prospective randomized trial. Gynecol Endocrinol. 2016;322 : 116-9

【研究の目的・種類】 この非盲検無作為化試験は、反応性の低い患者に成長ホルモンを投与する際の最適なプロトコルを定義することを目的とし、最も良いサイクル結果をもたらすプロトコルを比較検討した。

【例数】 287 例：ロング法：74 例、ショート法：74 例、マイクロフレア法：71 例、アンタゴニスト法：68 例

【用法・用量】 ロング法：前周期の月経 21 日目からトリプトレリン 0.1mg/日、月経 2 日目から hMG 投与、ショート法：月経 1 日目からトリプトレリン 0.05mg/日皮下注、月経 2~3 日目から hMG 75IU/日筋注、マイクロフレア法：経口避妊薬 28 日服用後 2 日間休薬。その後トリプトレリン 0.05mg/日皮下注射し、その 3 日後から hMG 75IU/日筋注、アンタゴニスト法：月経 2 日目から hMG75IU/日筋注

【hMG の投与経路】 筋注

【有効性】 ショート法では、ロング法、アンタゴニスト法、マイクロフレア法と比較して、平均卵子数が有意に少なかった。受精卵の数を考えると、ロング法はショート法及びアンタゴニスト法よりも有意に高いレベルを示した。主な欠点は、有意に高い hMG 用量と長い刺激時間を必要とした。採取した卵子と受精した卵子の数に関しては、3 つのプロトコルと比較してロング

法が優れていた。しかし、臨床的な妊娠率を考慮すると、ロング法に有利な差があったが、統計的に有意な値には達しなかった。

企業-20) Jessica Lefebvre, Roland Antaki, Isaac-Jacques Kadoch, Nicola L Dean, Camille Sylvestre, François Bissonnette, Joanne Benoit, Sylvain Ménard, Louise Lapensée;450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2015;1046 : 1419-25

【研究の目的・種類】 卵巣反応不良のリスクがある女性において、1日450IUと600IUのゴナドトロピンを用いたコントロール卵巣刺激／体外受精サイクルの結果を比較する。

【例数】 287例：hMG 450IU/日群：176例、hMG 600IU/日群：180例

【用法・用量】 ショート法：卵巣刺激として、450群：メノプール 225IU/日とブラベル 225IU/日、600群ではメノプール 300IU/日とブラベル 300IU/日

【hMGの投与経路】 不明

【有効性】 両群は、年齢、卵巣予備能、不妊原因、刺激期間、周期中止率において類似していた。450IU群と600IU群の間で、メタフェースIIの卵子の回収数、受精率、生化学的妊娠率、臨床的妊娠率、着床率には、それぞれ有意な差はなかった。

企業-21) Tracy Wing Yee Yeung, Joyce Chai, Raymond Hang Wun Li, Vivian Chi Yan Lee, Pak Chung Ho, Ernest Hung Yu Ng;A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. Fertil Steril. 2014;1021 : 108-115

【研究の目的・種類】 前処理としてデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) を補充することにより、反応性の低い患者の卵巣反応マーカー、標準的な低用量ゴナドトロピン刺激に対する卵巣反応、体外受精 (IVF) の結果が改善するかどうかを評価すること。

【例数】 DHEA群：16例、コントロール群：16例

【用法・用量】 アンタゴニスト法：DHEA 25mgを1日3回、又はプラセボを投与

【hMGの投与経路】 不明

【有効性】 DHEAの補給により、血清DHEA-S、遊離アンドロゲン指数、卵巣DHEA-Sレベルが統計的に有意に上昇した。卵巣反応マーカー (AFC、AMH、FSH)、標準用量のゴナドトロピン刺激に対する卵巣反応、及び体外受精の結果には、両群間で統計的に有意な差は認められなかった。

【安全性】 試験期間中、大きな副作用は報告されなかった。DHEA投与群の1名が、ニキビの増加を訴えて4週目までに中止した。月1回の肝機能及び血液検査では異常は認められなかった。

企業-22) Ariel Weissman, Amir Ravhon, Zohar Steinfeld, Hana Nahum, Abraham Golan, David Levran; Controlled ovarian stimulation using a long gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a proof of concept and feasibility study. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;762 : 113-8

【研究の目的・種類】下垂体及び卵巣抑制に用いられる GnRH アゴニストを用いて、体外受精及び胚移植に先立ち、コントロールされた卵巣刺激の長期プロトコールの実現可能性を評価すること。

【例数】標準プロトコール群：16 例、長期プロトコール群：14 例

【用法・用量】標準プロトコール群：月経 3 日目から卵巣刺激として rFSH を 1 日 225IU で 5 日間投与したのち hMG を 1 日 3 アンプル投与し直径 13-14mm 以上の卵胞が出現した時点からセトロレリクスを 1 日 0.25mg の用量で hCG 投与日まで投与、長期プロトコール群：月経初日にセトロレリクスを 1 日 0.25mg の用量で hCG 投与日まで投与

【hMG の投与経路】不明

【有効性】両群のベースライン特性は同程度であり、下垂体抑制と卵巣抑制は、試験グループの 12/14 人の患者で効果的であった。

企業-23) Carlo Alviggi, Alberto Revelli, Paola Anserini, Antonio Ranieri, Luigi Fedele, Ida Strina, Marco Massobrio, Nicola Ragni, Giuseppe De Placido; A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF). *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5 (45)

【研究の目的・種類】hp-hMG 製剤を皮下注又は筋注で卵巣調節刺激を行い、それぞれ体外受精した際の有効性をランダム化比較臨床試験で検討した。

【例数】hMG 皮下注群：85 例、hMG 筋注群：83 例

【用法・用量】ロング法：GnRH アゴニスト（トリプトレリン）0.1mg/日で前周期の月経 21 日目から皮下投与。ダウンレギュレーション確認後、hMG をそれぞれ 150IU/日（35 歳未満）、225IU/日（35～38 歳）、300IU/日（38～40 歳）±～150IU/日で調節して皮下注又は筋注投与。

【hMG の投与経路】皮下注又は筋注

【有効性】採卵数（皮下注群:7.46±4.24 個、筋注群:7.86±4.28 個）及び妊娠率は同程度だった。

【安全性】頭痛や腹痛といった有害事象（2.4%、3.7%）や OHSS 発症率（2.4%、2.5%）も両群間で同程度だった。筋注群の 13.9%に投与部位の疼痛が認められた。

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

1)

※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

1)

(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>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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

1)

(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>

本薬の現承認効能・効果は「間脳性（視床下部性）無月経・下垂体性無月経の排卵誘発」であるが、生殖補助医療で本薬単独又は他剤との併用により調節卵巣刺激の使用に関して海外での承認、国内外のガイドライン、国内外の教科書、文献情報等エビデンスはあることから、要望効能・効果は妥当であると考え。

<要望用法・用量について>

現承認用法・用量は「1日卵胞刺激ホルモンとして75～150単位を添付の溶解液で溶解して連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300mm<sup>3</sup>以上、羊歯状形成（結晶化）が第3度の所見を呈する時期を指標として（4～20日間、通常5～10日間）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンに切り換える。」であるが、海外の同成分薬剤が生殖補助医療における効能・効果で、要望用量と同様の用量かつ皮下注射の投与経路で海外での承認を受けている。本薬と同成分の薬剤は海外で皮下注射の投与経路が承認されており複数の文献において皮下注射の投与が確認されていることから本薬の皮下注射の投与経路についての要望用法は妥当であ

り、国内外のガイドラインの記載、文献報告からも要望用量・用法は妥当ではあると考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望書に記載されている通り、生殖補助医療時の調節卵巣刺激のゴナドトロピン療法にヒト下垂体性性腺刺激ホルモンが適応外で使用されている。本適応が追加されることによって患者負担が減ることになる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) ヒト下垂体性性腺刺激ホルモンは国内外の不妊治療の医療現場にて標準的に使用されており、使用実績があることから臨床試験の実施は不要であると考ええる。

#### 5. 備考

<その他>

1) 海外の同成分の薬剤は生殖補助医療における効能・効果において、皮下注の投与経路が承認されている。

#### 6. 参考文献一覧

企業-1) Panagiotis Drakopoulos, Thi Ngoc Lan Vuong, Ngoc Anh Vu Ho, Alberto Vaiarelli, Manh Tuong Ho, Christophe Blockeel, Michel Camus, Anh Tuan Lam, Arne van de Vijver, Peter Humaidan, Herman Tournaye, Nikolaos P Polyzos; Corifollitropin alfa followed by highly purified HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders: a multicentre randomized controlled clinical trial. Human Reproduction. 2017;32(11):2225-2233

企業-2) Charles E Miller, Edward Zbella, Bobby W Webster, Kevin J Doody, Mark R Bush, Michael G Collins; Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. J Reprod Med. 2013;58(3-4):153-60

企業-3) Iman Abdel Mohsen, Rasha Ezz El Din; Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI. Gynecological Endocrinology, 2013;29(2): 105-108

企業-4) Hong Ye, Guoning Huang, Li Pei, Pinghong Zeng, Xiu Luo; Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective,

randomized and controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 2012;28(7):540-544

企業-5) Vivian Chi Yan Lee, Carina Chi Wai Chan, Ernest Hung Yu Ng, William Shu Biu Yeung, Pak Chung Ho; Sequential use of letrozole and gonadotrophin in women with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23:380-388

企業-6) Yun Wang, Qiuju Chen, NingLing Wang, Hong Chen, Qifeng Lyu, Yanping Kuang; Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial. *Medicine (Baltimore)* 2016;95 (9) :e2939

企業-7) Krzysztof Lukaszuk, Joanna Liss, Michal Kunicki, Waldemar Kuczynski, Ewa Pastuszek, Grzegorz Jakiel, Lukasz Plociennik, Krzysztof Zielinski, Judyta Zabielska; Estradiol Valerate Pretreatment in Short Protocol GnRH-Agonist Cycles versus Combined Pretreatment with Oral Contraceptive Pills in Long Protocol GnRH-Agonist Cycles: A Randomised Controlled Trial. *Biomed Res Int* 2015; (2015)

企業-8) Angeline N Beltsos, Mark D Sanchez, Kevin J Doody, Mark R Bush, Alice D Domar, Michael G Collins; Patients' administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone for Luteal phase support. *Reprod Health* 2014;11 (78)

企業-9) Joan-Carles Arce, Bjarke M Klein, Antonio La Marca; The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin. *Gynecol Endocrinol* 2014;30 (6) :444-50

企業-10) C Alviggi, G E Cognigni, G Morgante, B Cometti, A Ranieri, I Strina, M Filicori, V De Leo, G De Placido; A prospective, randomised, investigator-blind, controlled, clinical study on the clinical efficacy and tolerability of two highly purified hMG preparations administered subcutaneously in women undergoing IVF. *Gynecol Endocrinol* 2013;29 (7) :895-9

企業-11) Wim Decler, Frank Comhaire, Jonas Balduyck, Alice Ameye, Kaan Osmanagaoglu, Paul Devroey; Replacing HMG/FSH by low-dose HCG to complete corifollitropin alfa stimulation reduces cost per clinical pregnancy: a randomized pragmatic trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;40(3):468-474

- 企業-12) Charalampos Theofanakis, Vasilios Athanasiou, Emmanouela Liokari, Sofoklis Stavrou, Maria Sakellariou, Antonia-Iliana Athanassiou, Adamantios Athanassiou, Petros Drakakis, Dimitris Loutradis; The impact of HCG in IVF Treatment: Does it depend on age or on protocol? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(5): 341-345
- 企業-13) Roser Taronger, Susana Martínez-Cuenca, Inmaculada Ferreros, José M Rubio, Pedro J Fernández-Colom, M Luisa Martínez-Triguero, Antonio Pellicer; Ovarian stimulation with corifollitropin alfa followed by hp-hMG compared to hp-hMG in patients at risk of poor ovarian response undergoing ICSI: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:192-197
- 企業-14) Sha Yu, Hui Long, Hannah Ya-Ning Chang, Yali Liu, Hongyuan Gao, Jing Zhu, Xinxin Quan, Qifeng Lyu, Yanping Kuang, Ai Ai; 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. *Hum Reprod.* 2018;33(2): 229-237
- 企業-15) Xiuxian Zhu, Hongjuan Ye, Yonglun Fu; Use of Utrogestan during controlled ovarian hyperstimulation in normally ovulating women undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with a "freeze all" strategy: a randomized controlled dose-finding study of 100 mg versus 200 mg. *Fertil Steril.* 2017;107(2): 379-386
- 企業-16) Rong Yu, Hao Jin, Xuefeng Huang, Jinju Lin, Peiyu Wang ;Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve. *J Int Med Res.* 2018;466 : 2327-2337
- 企業-17) Xiuxian Zhu, Hongjuan Ye, Yonglun Fu; Duphaston and human menopausal gonadotropin protocol in normally ovulatory women undergoing controlled ovarian hyperstimulation during in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatments in combination with embryo cryopreservation. *Fertil Steril.* 2017;1083 : 505-512
- 企業-18) Twy Yeung, J Chai, Rhw Li, Vcy Lee, P C Ho, Ehy Ng; A double-blind randomised controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve markers, ovarian response and number of oocytes in anticipated normal ovarian responders. *BJOG.* 2016;1237 : 1097-105

企業-19) Dina M R Dakhly, Yomna A Bayoumi, Sherine H Gad Allah; Which is the best IVF/ICSI protocol to be used in poor responders receiving growth hormone as an adjuvant treatment? A prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016;322 : 116-9

企業-20) Jessica Lefebvre, Roland Antaki, Isaac-Jacques Kadoch, Nicola L Dean, Camille Sylvestre, François Bissonnette, Joanne Benoit, Sylvain Ménard, Louise Lapensée; 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2015;1046 : 1419-25

企業-21) Tracy Wing Yee Yeung, Joyce Chai, Raymond Hang Wun Li, Vivian Chi Yan Lee, Pak Chung Ho, Ernest Hung Yu Ng; A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril.* 2014;1021 : 108-115

企業-22) Ariel Weissman, Amir Ravhon, Zohar Steinfeld, Hana Nahum, Abraham Golan, David Levran; Controlled ovarian stimulation using a long gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol: a proof of concept and feasibility study. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;762 : 113-8

企業-23) Carlo Alviggi, Alberto Revelli, Paola Anserini, Antonio Ranieri, Luigi Fedele, Ida Strina, Marco Massobrio, Nicola Ragni, Giuseppe De Placido; A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of Merional (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus Merional administered intramuscularly in women undergoing multifollicular ovarian stimulation in an ART programme (IVF) . *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5 (45)