

(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-126
	成分名 (一般名)	精製下垂体性性腺刺激ホルモン
	販売名	フォリルモン P 注 75、同注 150
	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。)	通常 150 又は 225IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下投与する。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。本剤の最終投与後、卵胞最終成熟を誘発する。
	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;">「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、分類した根拠について記載する。)</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 (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 (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 uFSH 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 uFSH 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 uFSH 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付けられており、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

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。)	■米国    ■英国    □独国    ■仏国    ■加国    □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の下線) 要望製剤 (販売名) は当該国にて承認されていない。 要望成分 (一般名) で当該国にて承認されている販売名は下記の通りである	
	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)	承認なし
		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)	<b>BRAVELLE (FERRING PHARMACEUTICALS)</b>
効能・効果		・多発性卵胞発生 (調節卵巣刺激) ・ <u>下垂体抑制のある女性における卵胞の発育。生殖補助医療 (ART) を含む。</u>	
用法・用量		<b>多発性卵胞発生 (調節卵巣刺激)</b> 初回推奨用量は、治療開始後 5 日間、1 日 150IU である。臨床モニタリング (卵巣超音波検査単独又はエストラジオール値の測定との併用を含む) に基づき患者の反応に応じて調整すること。投与量の調整は 2 日に 1 回を超えない頻度で行い、1 回の調整で 75~150IU を超えないこと。1 日の最大投与量は 450IU を超えないこと。12 日を超えての投与	

		<p>はしないこと。</p> <p>本剤による十分な効果が得られた場合最終投与の翌日に hCG (5,000~10,000USP 単位) を投与する。血清エストラジオールが 2,000pg/mL 以上の場合、卵巣が異常に肥大している場合、腹痛がある場合は hCG の投与を控え、患者には性交を控えるように指導すること。これらの予防措置は、卵巣過剰刺激症候群及び多胎妊娠のリスクを低減する。</p> <p>hCG 投与後、少なくとも 2 週間は注意深く患者を観察すること。卵胞の発育が不十分の場合、排卵があっても妊娠が見られない場合には、治療を繰り返すことができる。hCG 投与の前日から、黄体ホルモン測定による排卵が確認されるまで、夫婦は毎日性交すること。</p> <p><u>下垂体抑制のある女性における卵胞の発育。生殖補助医療 (ART) を含む</u></p> <p><u>GnRH アゴニスト又はアンタゴニストにより下垂体抑制されている患者には、治療開始から 5 日間は 225IU の投与が推奨されている。</u></p> <p><u>臨床モニタリング (血清エストラジオール値や陰超音波検査の結果を含む) に基づき、その後の投与量は患者の反応に応じて調整すること。投与量の調整は 2 日に 1 回以上の頻度で行わないこと。また、1 回の調整につき 75~150IU を超えないこと。本剤の 1 日最大投与量は 450IU である。12 日を超えての投与は推奨されない。</u></p> <p><u>十分な効果が得られた場合、卵子採取に備えて最終的な卵胞成熟を誘導するために hCG hCG (5,000~10,000USP 単位) を単回注射すること。治療の最終日に卵巣が異常に肥大している場合は、hCG の投与を控えること。</u></p>
	備考	<p>筋肉内投与又は皮下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="https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00005018.PDF">https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00005018.PDF</a></p>
豪国	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。)	<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			
	[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		
		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		
	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) 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）。検索された文献から要望効能効果に係る文献9報を以下に示す。

##### 【検索方法】

検索式："Urofollitropin/therapeutic use"[Mesh]

制限条件：Clinical Trial

検索結果：10件

<海外における臨床試験等>

企業-1) Buendgen NK, Schultze-Mosgau A, Cordes T, Diedrich K, Griesinger G; Initiation of ovarian stimulation independent of the menstrual cycle: a case-control study. Arch Gynecol Obstet (2013) 288:901-904

【研究の目的・種類】黄体期に GnRH アンタゴニスト投与することにより、排卵誘発する可能性を前向き臨床研究で検討した。

【例数】合計40例（GnRH アンタゴニスト投与群：10例、対照群：30例）

【用法・用量】月経周期19～20日目に uFSH 300IU/日 + GnRH アンタゴニスト 0.25mg/日

【有効性】GnRH アンタゴニスト投与群・対照群のそれぞれの結果につき、受精率は63.55%、61.30%、妊娠率は10%、30%であった。また、発育中の卵胞 C10mm あたりのピークエストロジオールは、GnRH アンタゴニスト投与群の方が低かった。

企業-2) Di Stefano AF, Rusca A, Radicioni MM, Loprete L, Binelli D, Caccia G, Cometti B; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Women Receiving Single and Multiple Doses of Highly Purified Human Menotrophin and Urofollitrophin. Clin Drug Investig 2016;36 (12) :1031-1044

【研究の目的・種類】hp-hMG（メノトロピン）と uFSH（ウロフォリトロピン）を皮下注又は筋注したときの薬物動態を検討した。

【例数】 メノトロピン 300IU 単回皮下注/筋注：18 例、メノトロピン 300IU 単回皮下注：18 例、ウロフォリトロピン 300IU 単回皮下注：18 例、ウロフォリトロピン 300IU 単回皮下注：28 例、ウロフォリトロピン 225/445IU 単回皮下注：26 例、ウロフォリトロピン 225IU 反復皮下注：13 例

【用法・用量】 ギナドトロピン投与前に経口避妊薬を約 20 日間服用させて、内因性ギナドトロピンを抑制した人にそれぞれの用量を投与した。試験間隔は 14～28 日間以上空けた。

【有効性】 メノトロピン皮下注と筋注で薬物動態パラメータは同等だった。

【安全性】 投与時に痛みは生じるが全ての試験において忍容性は高かった。

企業-3) Zhang M, Tong G, Liu Y, Mu Y, Weng J, Xue Y, Luo Z, Xue Y, Shi L, Wu X, Sun S, Zhu Y, Cao Y, Zhang J, Huang H, Niu B, Li H, Guo Q, Gao Y, Li Z, Ning G, Zhu D, Li X, HHIS Study Group; Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2015;100 (6) :2449-55

【研究の目的・種類】 特発性低ギナドトロピン性性腺機能低下症の男性に uFSH (ウロフォリトロピン) と hCG を連続又は間歇使用したときの効果を検討した。

【例数】 グループ A：33 例、グループ B：34 例

【用法・用量】 グループ A：hCG2000IU を週に 2 回 18 ヶ月間投与+ウロフォリトロピン 75IU を週に 3 回治療開始 6 ヶ月目から筋注。グループ B：hCG2000IU を週に 2 回 18 ヶ月間投与+治療開始 6 ヶ月目から 3 ヶ月に 1 回ウロフォリトロピン 75IU を週に 3 回筋注。

【有効性】 精子濃度  $1.0 \times 10^6/\text{mL}$  を達成した割合はグループ A で 51.5%、グループ B で 55.9%となり、グループ B は A と比較して非劣性だった。

企業-4) Aboulghar M, Saber W, Amin Y, Aboulghar M, Mansour R, Serour G; Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2010;94 (6) :2332-4

【研究の目的・種類】 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 患者に uFSH (Fostimon) 又は rFSH (Gonal F) で卵巣調節刺激して体外受精したときの有効性をランダム化比較臨床試験で検討した。

【例数】 Fostimon 群：42 例、Gonal F 群：42 例

【用法・用量】 ロング法:ギナドトロピン 2～3 アンプル/日+メトホルミン 1000mg/日で投与。

【有効性】 Fostimon 群のほうが Gonal F 群よりも受精率 (Fostimon 群  $74.5 \pm 20.14\%$ 、Gonal F 群  $62.96 \pm 24.26\%$ ) 及び凍結胚が得られた割合 (66.7%、

33.3%) が有意に高く、受精卵数 (9.52±6.78、6.76±5.44 個)、質の良い胚数 (2.79±0.55 個、2.18±0.95 個) が有意に多かった。

【安全性】 中等度の卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) 1 例

企業-5) Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, Yankov VI; Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2009;91 (4) :1012-7

【研究の目的・種類】 体外受精-新鮮胚移植時の黄体補充として、経膈プロゲステロン発泡錠 (Endometrin) の有効性をランダム化比較臨床試験で検討した。

【例数】 Endometrin200mg/日群 : 404 例、Endometrin 300mg/日群 : 404 例、クリノン 90mg/日群 : 403 例

【用法・用量】 ロング法:hMG/ウロフォリトロピンで卵巣調節刺激後、採卵日の翌日から Endometrin 200mg/日、Endometrin 300mg/日、クリノン 90mg/日で黄体補充を行った。

【有効性】 妊娠率及び生産率、有害事象は各群間で同程度であった。

【安全性】 有害事象発生率 (Endometrin200mg/日群 : 53%、Endometrin 300mg/日群 : 54%、クリノン 90mg/日群 : 52%)。採卵後痛 : 26%、腹痛 : 12%、悪心 : 8%、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) : 7%

企業-6) Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Tranquilli D, Espinola SM, Aragona C; Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. Fertil Steril 2006;85(5):1398-403

【研究の目的・種類】 高齢女性に対する rFSH 及び uFSH の有効性を評価する。

【例数】 rFSH : 121 例、uFSH : 120 例

【用法・用量】 GnRH アゴニスト 0.4mg/日。血中 E2 濃度<30pg/mL かつ直径 12mm 以上の卵胞が認められなかった場合、月経 2 日目から rFSH 又は uFSH 300IU/日。月経 9 日目から FSH の投与量は患者によって調節される。

【有効性】 uFSH にて治療した患者は rFSH で治療された患者よりも使用した FSH の量が少なかった。回収された卵母細胞の数は rFSH 群 (6.8±3.2) 及び uFSH 群 (6.2±2.8) 間で差が認められなかった。

企業-7) Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M; Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2006;18(4):38

【研究の目的・種類】 rFSH と uFSH の有効性とコストを評価する。

【例数】 rFSH130 例、uFSH130 例

【用法・用量】月経3日目から rFSH 又は uFSH 75IU/日。投与2週間後に排卵が認められなかった場合、150IU/日へ増量する。投与28日後まで排卵が認められなかった場合、卵巣刺激を中止する。

【有効性】排卵が認められるために必要な FSH 用量は、uFSH にて治療した患者と比較して rFSH で治療された患者で少なかった。排卵率は uFSH 群（66.9%）と rFSH 群（70.0%）で差は認められず、キャンセル率も uFSH 群（20.8%）と rFSH 群（17.7%）で差は認められなかった。

【安全性】複数排卵が認められた割合は uFSH 群（12.3%）と rFSH 群（12.3%）で差は認められなかった。両群ともに良い忍容性を示した。uFSH を投与した1症例のみに紅斑が認められたが、重篤な有害事象（SAE）や卵巣過剰刺激症候群（OHSS）は認められなかった。

企業-8) 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こと。

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

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

【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。hMG 450IU群とhMG 600IU群の間で、メタフェーズ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。

<日本における臨床試験等※>

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) ESHRE、ASRM、NICE ガイドラインに本薬使用に関する記載あり。

<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>

1) 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（多のう胞性卵巣症候群の場合を含む。）[本剤は女性不妊症のうち視床下部－下垂体系の不全に起因するもので、無月経、稀発月経、又は他の周期不順を伴うもの、すなわち尿中ゴナドトロピン分泌が正常か、それより低い症例で他の内分泌器官（副腎、甲状腺など）に異常のないものに用いられる。]」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、要望された効能・効果は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 現承認用法・用量は、「1日卵胞成熟ホルモンとして、75～150単位を添付の日局生理食塩液で溶解して連続皮下又は連続筋肉内投与し、頸管粘液量が約300i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、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。本剤の用法・用量は症例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。」であるが、海外の同成分薬剤が生殖補助医療における調節卵巣刺激の効能効果、要望の用法・用量で海外での承認を受けている。また、国内外のガイドラインの記載、文献報告からも要望された用法・用量は妥当ではある。

<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精製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) 精製下垂体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)

## 6. 参考文献一覧

企業-1) Buendgen NK, Schultze-Mosgau A, Cordes T, Diedrich K, Griesinger G; Initiation of ovarian stimulation independent of the menstrual cycle: a case-control study. Arch Gynecol Obstet (2013) 288:901–904

企業-2) Di Stefano AF, Rusca A, Radicioni MM, Loprete L, Binelli D, Caccia G, Cometti B; Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Follicle-Stimulating Hormone in Healthy Women Receiving Single and Multiple Doses of Highly Purified Human Menotrophin and Urofollitrophin. Clin Drug Investig 2016;36 (12) :1031-1044

企業-3) Zhang M, Tong G, Liu Y, Mu Y, Weng J, Xue Y, Luo Z, Xue Y, Shi L, Wu X, Sun S, Zhu Y, Cao Y, Zhang J, Huang H, Niu B, Li H, Guo Q, Gao Y, Li Z, Ning G, Zhu D, Li X, HHIS Study Group; Sequential Versus Continual Purified Urinary FSH/hCG in Men With Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 2015;100 (6) :2449-55

企業-4) Aboulghar M, Saber W, Amin Y, Aboulghar M, Mansour R, Serour G; Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2010;94 (6) :2332-4

企業-5) Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, Yankov VI; Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, open-label, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 2009;91 (4) :1012-7

企業-6) Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Tranquilli D, Espinola SM, Aragona C; Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study.

Fertil Steril 2006;85(5):1398-403

企業-7) Revelli A, Poso F, Gennarelli G, Moffa F, Grassi G, Massobrio M; Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;18(4):38

企業-8) 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