

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
 生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①注射用 HCG5,000 単位「F」、同 10,000 単位「F」 ②HCG モチダ筋注用 5 千単位、同 1 万単位 ③ゴナトロピン筋注用 5000 単位	
	会社名：①富士製薬工業株式会社 ②持田製薬株式会社 ③あすか製薬株式会社	
要望者名	日本生殖医学会	
要望内容	効能・効果	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化
	用法・用量	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
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間^{注1)}、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合であり¹⁾、挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼすことを踏まえ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）は、適応疾病は、「ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

注 1) 一定期間は 1 年というのが一般的であるが、妊娠のために医学的介入が必要な場合はその期間を問わないとされている。

(2) 医療上の有用性についての該当性

尿由来ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (u-hCG、以下、「本薬」) は、英国、独国及び仏国において、生殖補助医療 (以下、「ART」) における卵胞成熟及び黄体化に係る効能・効果で筋肉内投与での要望用量の承認がなされており、欧米の診療ガイドラインの記載内容^{2) 3)}等から、皮下投与を含め、要望内容が欧米等において標準的療法に位置付けられていると判断できる。

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020 CQ327⁴⁾ 及び生殖医療の必修知識 2020⁵⁾ の記載内容から、本邦でも、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的とした本薬の投与が一般的に行われていると判断できる。

以上を踏まえ、検討会議は、要望内容は、「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。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国：①Novarel (Ferring Pharmaceuticals Inc.) ⁶⁾ 、②Pregnyl (Organon USA Inc.) ⁷⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または米国における開発の有無)	① 1974 年 1 月 ② 1976 年 10 月
備考	要望内容に関する承認はない (2021 年 11 月現在)
2) 英国：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd) ⁸⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) 体外受精 (以下、「IVF」) 等の ART における卵胞刺激後の最終的な卵胞の成熟と黄体形成の誘発
用法・用量	(該当部分抜粋) 卵胞刺激ホルモン (以下、「FSH」) 又はヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (以下、「hMG」) の最終投与、すなわち卵胞発育の最適な刺激が達成された時点から 24~48 時間後に、1 バイアル (5000 単位) 又は 2 バイアル (10000 単位) を筋肉内投与する。
承認年月 (または英国における開発の有無)	2016 年 3 月
備考	

3) 独国: ①BREVACTID 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring Arzneimittel) ⁹⁾ 、②Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD) ¹⁰⁾	
効能・効果	① (該当部分抜粋) ART (IVF) における卵胞成熟 ② (該当部分抜粋) ART における卵胞刺激後の最終的な卵胞成熟と黄体形成
用法・用量	① (該当部分抜粋) 5000 又は 10000 単位を筋肉内に単回投与する。 ② (該当部分抜粋) 卵胞発育の最適な刺激が達成された時点から 24~48 時間後に、5000 又は 10000 単位を筋肉内に単回投与する。
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	① 2008 年 3 月 ② 2005 年 12 月
備考	
4) 仏国: GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 mL, poudre et solvant pour solution injectable (ORGANON FRANCE) ¹¹⁾	
効能・効果	(該当部分抜粋) FSH 又は hMG との併用: ART における卵胞成熟
用法・用量	(該当部分抜粋) hMG の最終投与から 24~48 時間後に、3000~10000 単位を筋肉内 投与する。
承認年月 (または仏 国における開発の有 無)	1997 年 11 月
備考	
5) 加国: ①PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.) ¹²⁾ 、②Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd) ¹³⁾	
効能・効果	

用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	① 2010年10月 ② 2020年4月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）
6) 豪州：PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited) ¹⁴⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	1991年9月
備考	要望内容に関する承認はない（2021年11月現在）

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<ul style="list-style-type: none"> ARTにおいて、最終的な卵胞成熟を目的としたヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（以下、「hCG」）の投与は標準的な治療法となっている。 卵巣過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）発症のリスクを低減させるために、最終的な卵胞成熟を目的としたhCGの投与量を減らすことを推奨するためのエビデンスは、小規模な無作為化比較試験が1報あるのみであり、十分ではない。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	① ESHRE guideline: Ovarian stimulation for IVF/ICSI ¹⁵⁾ ② Fertility problems: assessment and treatment ¹⁶⁾

<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>① IVF 又は卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」) における最終的な卵胞成熟 卵巣刺激法での最終的な卵胞成熟の誘発のために、本薬と遺伝子組換えヒト絨毛性腺刺激ホルモン (以下、「r-hCG」) の使用が等しく推奨される。</p> <p>② IVF における卵胞成熟に本薬又は r-hCG を使用する。</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>① ギナドトロピン放出ホルモン (以下、「GnRH」) アゴニスト法では、安全性の観点から、最終的な卵胞成熟のための本薬を 10000 単位から 5000 単位に減量して投与することが推奨される。</p> <p>② 記載なし</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>①</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Cochrane Database Syst Rev 2016: CD003719.¹⁷⁾ ・ Middle East Fertility Society Journal 2006; 11: 99-103.¹⁸⁾ ・ Fertility and sterility 2007; 88: 1382-8.¹⁹⁾ <p>② 記載なし</p>
<p>備考</p>	
<p>3) 独国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>英国の項に記載した①</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	
<p>備考</p>	
<p>4) 仏国</p>	
<p>ガイドライン名</p>	<p>英国の項に記載した①</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	

備考	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. (Hum Reprod 2000; 15: 1446-51) ²⁰⁾

IVF-胚移植（以下、「ET」）を実施予定の20歳以上38歳以下の女性を対象に、卵胞成熟における本薬と r-hCG の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。無作為化された205例のうち、190例に本薬又は r-hCG が投与され（本薬群93例、r-hCG 群97例）、そのうち治験実施計画書からの重大な逸脱例を除いた172例（本薬群84例、r-hCG 群88例）が評価可能集団とされた。

ナファレリンによる下垂体脱感作及び遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「r-hFSH」）による卵巣刺激を行い、主席卵胞径が18mm以上、かつ主席卵胞以外に16mm以上の卵胞が2個以上であり、血清エストラジオール値が卵胞1個あたり150pg/mL未満であった場合に、ナファレリン及び r-hFSH 最終投与後24時間以内に本薬5000単位又は r-hCG 250µg を単回皮下投与し、投与34～38時間後に採卵することとされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数（平均値±標準偏差）は、評価可能集団の本薬群及び r-hCG 群（以下、同順）でそれぞれ10.6±5.9個及び11.6±6.5個であった。採卵数の群間差の90%信頼区間（以下、「CI」）[-0.841, 1.515]は、事前に設定された同等性の基準（±3個）の範囲内であり、本薬群と r-hCG 群の同等性が示された。副次評価項目とされた生化学的妊娠率は7.5%（7/93例）及び4.1%（4/97例）、臨床妊娠率は24.7%（23/93例）及び33.0%（32/97例）、生産率は22.6%（21/93例）及び26.8%（26/97例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は45.1%（42/93例）及び22.7%（22/97例）、重篤な有害事象の発現割合は5.4%（5/93例）及び6.2%（6/97例）であり、重度のOHSSは各群に1例認められた。

2) Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. (Gynecol Endocrinol 2013; 29: 93-7) ²¹⁾

IVF又はICSIを実施予定の18歳以上39歳以下の女性を対象に、卵胞成熟における本薬と r-hCG の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化評価者盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群72例、r-hCG 群75例）。

GnRHアゴニストロング法による調節卵巣刺激（以下、「COS」）を行い、本薬10000単位又は r-hCG 250µg を単回皮下投与し、採卵することとされた。

有効性について、主要評価項目である採卵数（平均値±標準偏差）は、本薬群及び r-hCG 群（以下、同順）でそれぞれ13.3±6.8個及び12.5±5.8個であった。採卵数の群間差の95%CIの下限值は-1.34であり、事前に規定された非劣性マージン（r-hCG 群の平均値の20%：-2.51）を上回ったことから、本薬の r-hCG に対する非劣性が示された。副次評価項目とされた臨床妊娠率は31.9%（23/72例）及び26.7%（20/75例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は11.1%（8/72例）及び18.7%（14/75例）であり、

中等度から重度の OHSS は本薬群に 2 例、r-hCG 群に 3 例認められた。

3) Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? (Middle East Fertility Society Journal 2006; 11: 99-103) ¹⁸⁾

ICSI を実施予定の 35 歳未満の女性を対象に、卵胞成熟における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された (5000 単位群 50 例、10000 単位群 48 例)。

Triptorelin による下垂体脱感作及び hMG による卵巣刺激を行い、卵胞発育基準 (主席卵胞径が 18 mm 以上、かつ主席卵胞以外に 16 mm 以上の卵胞が 2 個以上、血清エストラジオール値が卵胞 1 個あたり約 150 pg/mL) を満たした場合に、本薬 5000 又は 10000 単位を単回筋肉内投与し、投与 36 時間後に採卵することとされた。

有効性について、採卵数 (平均値±標準偏差) は、5000 単位群及び 10000 単位群 (以下、同順) でそれぞれ 7.0 ± 3.5 個及び 7.4 ± 3.0 個、妊娠率は 33.3% 及び 35.4% であった。

安全性について、OHSS の発現割合は、2.0% (1/50 例) 及び 8.33% (4/48 例) であり、いずれも軽度であった。

4) 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: 1667-70) ²²⁾

IVF-ET を実施予定の 39 歳以下の女性を対象に、卵胞成熟における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化並行群間比較試験が実施された (5000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群各 22 例、10000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群各 30 例)。

ブセレリンによる下垂体脱感作及び FSH による卵巣刺激を行い、FSH による卵巣刺激 9 日目の経膈超音波検査で 18 mm 以上の卵胞が 2 個以上確認された場合に、本薬を 5000 若しくは 10000 単位で単回皮下又は筋肉内投与し、本薬投与 36~38 時間後に採卵することとされた。FSH による卵巣刺激 9 日目に上記の基準を満たしていなかった場合は、算出した 24 時間あたりの卵胞成長率に基づき本薬の投与時期が決定された。

有効性について、採卵数 (平均値) は、5000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群、並びに 10000 単位皮下投与群及び筋肉内投与群 (以下、同順) でそれぞれ 9.2 個、10.2 個、8.6 個及び 6.2 個、臨床妊娠率は 36% (8/22 例)、32% (7/22 例)、40% (12/30 例) 及び 33% (10/30 例) であった。

安全性について、本薬を皮下投与された 52 例のうち 2 例、及び本薬を筋肉内投与された 52 例のうち 6 例に注射部位の発赤や圧痛等の有害事象が認められた。

5) Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-

releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. (Fertil Steril 2007; 88: 1382-8) ¹⁹⁾

IVF を実施予定の 39 歳未満の多嚢胞性卵巣症候群（以下、「PCOS」）患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化並行群間比較試験が実施された。無作為化された 80 例のうち、75 例に本薬が投与された（2500 単位群 23 例、5000 単位群 26 例、10000 単位群 26 例）。

r-hFSH による卵巣刺激を行い、早期の黄体化ホルモン（以下、「LH」）サージを防止するために卵巣刺激 6 日目からガニレリクスが投与された。17 mm 以上の卵胞が 3 個以上確認された場合に、本薬 2500、5000 又は 10000 単位を単回投与し（投与経路不明）、投与 36 時間後に採卵することとされた。

有効性について、継続妊娠率は、2500 単位群、5000 単位群及び 10000 単位群でそれぞれ 34.8%（8/23 例）、30.8%（8/26 例）及び 26.9%（7/26 例）であった。

安全性について、重度の OHSS が 5000 単位群及び 10000 単位群に 1 例ずつ認められた。

6) A randomizes three-way cross over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl[®]) after intramuscular and subcutaneous administration. (Hum Reprod 1998; 13: 1461-4) ²³⁾

18 歳以上 35 歳以下の健康女性 18 例を対象に、本薬 10000 単位を単回皮下投与、並びに本薬 5000 及び 10000 単位を単回筋肉内投与したときの薬物動態を比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 10000 単位皮下投与時の、本薬の投与量で補正した最高血清中濃度（以下、「 nC_{max} 」）及び投与 0 時間から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $nAUC_{0-\infty}$ 」）の幾何平均の比 [90%CI] はそれぞれ 1.123 [0.972, 1.297] 及び 1.092 [0.999, 1.193] であった。また、本薬 10000 単位筋肉内投与時に対する本薬 5000 単位筋肉内投与時の、hCG の nC_{max} 及び $nAUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比 [90%CI] はそれぞれ 1.022 [0.885, 1.180] 及び 0.977 [0.894, 1.067] であった。いずれの用法・用量で本薬を投与した場合においても、hCG の最高血清中濃度到達時間は約 20~21 時間、消失半減期は約 32~33 時間であった。

安全性について、注射部位疼痛の発現割合は 31.5%（17/54 回、9/18 例）であり、重篤な有害事象は認められなかった。

<国内における臨床試験等>

本薬の有用性を検討した国内臨床試験の成績ではないが、ART における COS に用いる薬剤の国内臨床試験において、最終的な卵胞成熟及び黄体化を目的として、本薬 5000 単位が採卵の 34~38 時間前に単回投与されている ²⁴⁾。

また、本薬投与後の手技が、ART ではなく一般不妊治療（体内での受精を目的とした不

妊治療であり本薬投与後に採卵せず排卵させる)であった報告ではあるが、本薬の皮下投与と筋肉内投与を比較した臨床試験が次のとおり報告されている。

1) SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討 筋肉内投与法との比較 (産科と婦人科 1992; 59: 1274-7) ²⁵⁾

25 歳以上 40 歳以下の排卵誘発の必要な不妊症の女性 22 例を対象に、排卵誘発における本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。

消退出血又は月経 3~5 日目から FSH を連日投与し、経膈超音波検査で 19 mm 以上の卵胞径が得られた時点で本薬 5000 又は 10000 単位を皮下又は筋肉内投与することとされた。

有効性について、本薬皮下投与時 (21 例^{註2)}) 及び筋肉内投与時 (21 例^{註2)}) のいずれの投与経路においても全ての症例で排卵が認められた。また、妊娠は各投与経路で 2 例ずつ認められ、皮下投与時の 1 例は多胎であった。流産は各投与経路で 1 例ずつ認められた。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与時 (以下、同順) にそれぞれ、硬結 19.0% (4/21 周期) 及び 28.6% (6/21 周期)、圧痛 23.8% (5/21 周期) 及び 28.6% (6/21 周期)、掻痒 4.8% (1/21 周期) 及び 4.8% (1/21 周期)、発赤 4.8% (1/21 周期) 及び 4.8% (1/21 周期) であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS 28.6% (6/21 周期) 及び 23.8% (5/21 周期)、悪心・嘔吐 19.0% (4/21 周期) 及び 0% (0/21 周期)、腹痛 19.0% (4/21 周期) 及び 23.8% (5/21 周期)、腹部膨満感 28.6% (6/21 周期) 及び 23.8% (5/21 周期) であった。

注 2) 被験者は皮下投与先行群と筋肉内投与先行群の 2 群に割り付けられ、各群で 1 例ずつ先行する投与周期で妊娠となった。

2) 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討 (薬理と治療 1992; 20: 419-24) ²⁶⁾

24 歳以上 38 歳以下の PCOS、無月経、無排卵等による不妊症の女性 32 例を対象に、本薬の皮下投与の有効性及び安全性を筋肉内投与と比較する目的で、無作為化クロスオーバー試験が実施された。除外・脱落基準 (妊娠含む) のため、解析対象集団は本薬皮下投与時が 27 例、筋肉内投与時が 26 例とされ、安全性の評価集団は皮下投与時が 27 例、筋肉内投与時が 27 例とされた。

FSH による卵巣刺激を行い、経膈超音波検査で 19 mm 以上の卵胞径が得られた時点で本薬 5000 又は 10000 単位を皮下又は筋肉内を投与することとされた。

有効性について、排卵率は、本薬皮下投与時及び筋肉内投与後時 (以下、同順) でそれぞれ、100% (27/27 例) 及び 96% (25/26 例) であり、妊娠は 11.1% (3/27 例) 及び 7.7% (2/26 例) であった。

安全性について、注射部位の有害事象の発現割合は、硬結 14.8% (4/27 例) 及び 11.1%

(3/27 例)、圧痛 29.6% (8/27 例) 及び 22.2% (6/27 例) であった。また、注射部位以外の有害事象の発現割合は、OHSS 18.5% (5/27 例) 及び 11.1% (3/27 例)、悪心・嘔吐 14.8% (4/27 例) 及び 11.1% (3/27 例)、腹痛 25.9% (7/27 例) 及び 37.0% (10/27 例)、腹部膨満感 37.0% (10/27 例) 及び 37.0% (10/27 例) であった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. (Cochrane Database Syst Rev 2016: CD003719) ¹⁷⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の不妊症患者を対象に、最終的な卵胞成熟の誘発に関する本薬の筋肉内投与又は皮下投与と r-hCG の皮下投与の有効性及び安全性を評価した臨床試験に基づく検討の結果として、以下のような記載がある。

- ・ 本薬群と r-hCG 群で継続妊娠率又は生産率、及び臨床妊娠率に差は認められなかった (オッズ比 (以下、「OR」) [95%CI] は、それぞれ 1.15 [0.89, 1.49] 及び 1.06 [0.87, 1.29])。
- ・ 本薬群と r-hCG 群で OHSS の発現割合に差は認められなかった (OR [95%CI] は、1.76 [0.37, 8.45])。

(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) Textbook of Assisted Reproduction²⁷⁾

IVF では、採卵前の最終的な卵胞成熟の誘発のために本薬 5000～10000 単位が標準的に使用されている旨記載されている。

2) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition²⁸⁾

ART 周期では自発的な LH サージが抑制されるため、最終的な卵胞成熟を誘発するために hCG が使用される旨記載されている。

<国内における教科書等>

1) 生殖医療の必修知識 2020⁵⁾

以下のように記載されている。

- ・ GnRH アゴニスト法：投与 7 日目頃から経膈超音波検査や血中ホルモン検査を行い、主席卵胞径が約 18 mm に達したらゴナドトロピン (以下、「Gn」) を終了し、翌日以降に本薬 5000～10000 単位を投与して約 35 時間後に採卵する。

- GnRH アンタゴニスト法：主席卵胞径が約 18 mm に達したら Gn を終了し、本薬 5000～10000 単位を投与して約 35 時間後に採卵するが、本薬投与前 30 時間以内に GnRH アンタゴニストを最終投与する必要がある。
- クロミフェンクエン酸塩（以下、「CC」）-Gn 法：十分な卵胞発育が得られたら CC を終了して本薬 5000～10000 単位を投与し、その約 35 時間後に採卵する。

2) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版²⁹⁾

ART での採卵法において、3 個以上の平均卵胞径が 18 mm を超え、血中エストラジオール値が 1 卵胞あたり 200～300 pg/mL になった日に本薬 2500～10000 単位を投与し、34～36 時間後に採卵を実施する旨記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. (Fertil Steril 2016; 106: 1634-47)²⁾

以下のように記載されている。

- ART において、最終的な卵胞成熟を目的とした hCG の投与は標準的な治療法となっている。
- OHSS 発症のリスクを低減させるために、最終的な卵胞成熟を目的とした hCG の投与量を減らすことを推奨するためのエビデンスは、小規模な無作為化比較試験が 1 報あるのみであり、十分ではない。

2) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009)¹⁵⁾

IVF/ICSI における最終的な卵胞成熟のために使用する薬剤について、以下のような記載がある。

- 卵巣刺激法での最終的な卵胞成熟の誘発のために、本薬と r-hCG の使用が等しく推奨される。
- GnRH アゴニスト法では、安全性の観点から、最終的な卵胞成熟のための本薬を 10000 単位から 5000 単位に減量して投与することが推奨される。

3) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline. 2013. (2017 年 9 月 6 日最終更新)¹⁶⁾

IVF では、卵胞成熟のために本薬又は r-hCG の投与が推奨される旨記載されている。

<国内におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン³⁰⁾

以下のような記載がある。

- GnRH アンタゴニスト周期において、hCG 製剤よりも GnRH アゴニストによるトリガー^{注3)}が OHSS の発症と重症化の予防に有効である。
- GnRH アゴニスト周期では、hCG 製剤のみをトリガーとして用いることができる。

薬剤の使用方法

尿由来 hCG 製剤	採卵のおよそ 34~36 時間前に
遺伝子組換え hCG 製剤	(1) hCG 投与
	①尿由来 hCG (uhCG) 5000~10000 単位を筋注
	②遺伝子組換え hCG (r-hCG) 250 µg を皮下注

注 3) 最終的な卵胞成熟の誘発

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

(2) 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について

要望内容に係る本薬の使用実態として、以下のような報告がある。

要望内容に係る本邦での臨床使用実態に関する文献報告のうち、ART における卵胞成熟及び黄体化に用いた本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は、表 1 のとおりであった。これらの文献において、本薬の投与による副作用の発現に関する記載はない。

表 1 ART における本邦での本薬の使用実態

文献番号	症例数・周期数	用法・用量
31)	30 例	5000 単位
32)	439 周期	3000~5000 単位
33)	86 例	10000 単位
34)	76 例 (95 周期)	5000 単位、筋肉内投与
35)	84 例 (87 周期)	5000 単位、皮下投与
36)	143 例	10000 単位

また、企業が収集した国内副作用報告において、ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の用量の情報があった報告の用量はそれぞれ以下のとおりであった。

- 注射用 HCG 「F」: 6 例のうち、5 例で 5000 単位、1 例で 10000 単位が投与されていた (2021 年 8 月 31 日時点)。

- HCG モチダ筋注用：11 例のうち、10 例で 5000～10000 単位が投与されていた（2021 年 8 月 31 日時点）。

その他、以下のような報告がある。

- 1) 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会（日本産科婦人科学会雑誌. 2011; 63: 1294-301）³⁷⁾

日本産科婦人科学会の ART の実施登録施設 600 施設に対してアンケート調査を実施した結果、372 施設から回答が得られ、2009 年～2010 年の期間において 77 施設で ART 又は一般不妊治療に本薬の自己注射^{注 4)}を導入していた。

注 4) 投与経路は明記されていないものの、要望学会は、皮下投与が一定数含まれると説明している。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

通常、月経周期においては、卵胞期後期の血中エストロゲン濃度上昇に続いて起こる LH サージにより最終的な卵胞成熟、排卵、黄体化が誘発される。hCG は LH 受容体を介した LH 様作用を示すことから、ART における COS において本薬を投与することで最終的な卵胞成熟及び黄体化が可能と考えられている。

IVF 等の ART を実施予定の患者を対象とした海外臨床試験では、本邦で ART における卵胞成熟及び黄体化に係る効能・効果で承認された r-hCG と本薬が同等の有効性を有することが確認されている（5. (1) 参照）。また、英国、仏国及び独国では ART における卵胞成熟に係る効能・効果で承認されている（3. (1) 参照）。加えて、海外のガイドラインや教科書の記載内容から、本薬は、ART における卵胞成熟及び黄体化のために標準的に用いられていると判断できる（5. (3) 及び (4) 参照）。

本邦では、本薬の有用性を検討した臨床試験は確認できなかったが、ART における COS に用いる薬剤の国内臨床試験において、最終的な卵胞成熟及び黄体化を目的として本薬が投与されている（5. (1) 参照）。また、国内のガイドラインや教科書の記載内容及び国内の使用実態からも、本邦の医療現場では、海外と同様、ART における最終的な卵胞成熟及び黄体化を目的として本薬が標準的に用いられていると判断できる（5. (3)、(4) 及び 6. (2) 参照）。

以上より、検討会議は、ART を実施予定の患者を対象とした海外臨床試験の成績、国内外のガイドライン及び教科書の記載状況、並びに国内の臨床試験や医療における使用実態等を踏まえ、ART における卵胞成熟及び黄体化に関する本薬の日本人患者における有効性は医学薬学上公知であると判断する。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1) 臨床試験で認められた有害事象の発現状況 (5. (1) 参照)

海外の臨床試験で認められた有害事象は、既承認の無排卵症に使用した際に発現することが知られている OHSS や注射部位反応であった。

2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた各企業が収集した国内副作用報告は以下のとおりであり、添付文書で注意喚起がなされている OHSS 等の事象が大半を占めた。添付文書で注意喚起されていない事象については、いずれも例数が少なく、連続的に発生している状況ではないことや症例の詳細が不明であることから、現時点で追加の注意喚起は不要と開発要請を受けた企業は判断している。

注射用 HCG「F」を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 20 例 26 件であり (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 2 のとおりであった。転帰について、2 件 (OHSS 2 件) は不明であったが、それ以外は回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表 2 注射用 HCG「F」の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	18
脳梗塞	2
深部静脈血栓症、肺塞栓症、子宮付属器捻転、卵巣出血、肺水腫、流産	各 1

HCG モチダ筋注用を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 26 例 28 件であり (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 3 のとおりであった。転帰について、すべて回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表 3 HCG モチダ筋注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	24
異所性妊娠、胸水、脳血栓症、乳癌	各 1

ゴナトロピン筋注用を ART における卵胞成熟及び黄体化を目的として使用した際の重篤な副作用は 52 例 62 件であり (2021 年 10 月 31 日時点)、その内訳は表 4 のとおりであった。転帰について、17 件 (OHSS 9 件、異所性妊娠 2 件、胎児死亡 2 件、卵巣腫大 2 件、卵巣破裂 1 件、子宮付属器捻転 1 件) は不明であり、後遺症が 1 件 (脳梗塞) 認められたが、それ以外は回復又は軽快であり、死亡は認められなかった。

表4 ギナトロピン筋注用の国内副作用報告における重篤な副作用の内訳

副作用名 (PT)	件数
卵巣過剰刺激症候群	46
子宮付属器捻転	3
異所性妊娠、胎児死亡、卵巣腫大	各2
血栓性脳卒中、脳梗塞、卵巣破裂、全身性剥脱性皮膚炎、発疹、卵巣出血、静脈血栓症	各1

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験及び国内で報告された副作用について、比較的報告件数が多いOHSSは、卵巣萎縮や血栓症を伴うこともあり、ARTにおいて発現に注意すべき有害事象であることが本邦の医療現場で広く知られている。本薬の投与時のOHSSの発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い本薬投与の可否を慎重に判断する等のリスク管理の方策が本邦の医療現場で定着している^{4) 5) 38)}。OHSS以外の副作用は、多くが既承認の効能・効果で既に注意喚起がなされている事象であり、既承認の効能・効果での使用時と同様の管理がなされるのであれば、大きな臨床的問題はないと考える。また、注意喚起されていない事象についても、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起を不要とすることは妥当と判断できる。したがって、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用し、上記の副作用が適切に管理されるのであれば、本薬をARTにおける卵巣成熟及び黄体化を目的として日本人患者に投与した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、英国、独国及び仏国において、ARTにおける卵巣成熟及び黄体化に係る効能・効果で承認されており、海外臨床試験の成績等から本薬の有効性及び安全性が示されている(7. (1) 及び (2) 参照)。加えて、国内外の教科書及びガイドラインでは、本薬の投与がARTにおける卵巣成熟及び黄体化の標準的療法に位置付けられている(5. (3) 及び (4) 参照)。また、公表文献から、本邦の医療現場でのARTにおける卵巣成熟及び黄体化における本薬の使用実態が確認できる(6. (2) 参照)。

安全性について、本薬の投与時には、主としてOHSSの発現に注意を要するが、OHSSは、既承認の適応での使用において既に注意喚起がなされていることに加え、国内外のガイドライン等においてリスクの回避方法等が記載されており、本邦の医療現場においてOHSSの管理方法は広く知られていることを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用されるのであれば、OHSSは臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と考える(7. (2) 参照)。

以上より、検討会議は、ARTにおける卵巣成熟及び黄体化に本薬を使用した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化

【効能・効果に関連する注意】

本剤の投与にあたっては、患者及びパートナーの検査を十分に行い、本剤の投与の適否を判断すること。特に、甲状腺機能低下、副腎機能低下、高プロラクチン血症及び下垂体又は視床下部腫瘍等が認められた場合、当該疾患の治療を優先すること。

【設定の妥当性について】

海外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容、並びに本邦の医療現場での使用実態等を踏まえると、ARTにおける卵胞成熟及び黄体化を目的とした本薬投与の有用性は医学薬学上公知であると考えことから(7.(3)参照)、上述の効能・効果を設定することが適当と判断する。

なお、本薬投与を含めARTの対象とならない不妊の原因がある患者には本薬は投与すべきでないことから、効能・効果に関連する注意において、上述のような注意喚起をすることが適切と判断する。

(2) 用法・用量について

用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のようにすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

通常、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとして、5000単位を単回筋肉内注射又は皮下注射するが、患者の状態に応じて投与量を10000単位とすることができる。

【用法・用量に関連する注意】

- ・ 血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認した上で投与すること。
- ・ 生殖補助医療での使用にあたっては、採卵の34~36時間前を目安に投与すること。
- ・ 患者の状態等から、OHSSの発現リスクが低く、5000単位では十分な効果が得られないと判断される場合にのみ、10000単位の投与を考慮すること。

【設定の妥当性について】

1) 投与量について

本薬は、英国及び独国では 5000～10000 単位で、仏国では 3000～10000 単位で承認されている。また、海外の臨床試験において本薬 5000 又は 10000 単位の投与の有効性が示されている。(5. (1) 参照)。さらに、国内外の教科書及びガイドラインでも 5000 又は 10000 単位での投与が推奨されており (5. (3) 及び (4) 参照)、本邦の医療現場でも 5000 又は 10000 単位が投与されている実態がある (6. (2) 参照)。しかしながら、本薬の投与量を比較した海外臨床試験において OHSS の発現割合は、統計学的な有意差はないものの本薬 5000 単位と比べ 10000 単位で高い結果を示したことを踏まえると、通常用量は、5000 単位とし、患者の状態に応じて 10000 単位の投与を可能とすることが妥当と判断する。

また、10000 単位は、患者の状態や本薬投与前の卵巣刺激方法等から OHSS の発現リスクが低く、5000 単位では十分な効果が認められないと判断される場合にのみ投与を考慮することを注意喚起する必要があると考える。

2) 投与経路について

英国、独国及び仏国における本薬の承認用法は筋肉内投与であり、国内外の教科書及びガイドラインでは本薬の投与経路は記載されていないものの、国内外のガイドラインの根拠文献には、皮下投与による本薬の有効性及び安全性を示した海外の臨床試験成績も含まれている。

海外臨床試験において、本薬を筋肉内投与したときと比べ皮下投与したときの nC_{max} はわずかに高いものの、 $nAUC_{0-\infty}$ は同等であることが示されており、本薬の筋肉内投与と皮下投与の有効性及び安全性を比較した海外臨床試験では、筋肉内投与と皮下投与で同程度の臨床妊娠率が認められ、安全性にも大きく異なる傾向は認められていない。また、本薬投与後の手技が ART ではなく一般不妊治療 (体内での受精を目指した不妊治療で、本薬投与後に採卵せずに排卵させる) の報告ではあるが、本薬の筋肉内投与と皮下投与の有効性及び安全性を比較した国内臨床試験では投与経路によって有効性及び安全性に大きな差異は示されていない (5. (1) 参照)。加えて、本邦の医療現場でも筋肉内投与及び皮下投与の使用実態が確認できる (6. (2) 参照)。

なお、本邦の既承認効能・効果の投与経路は、筋肉内投与又は皮下投与のいずれかで承認されており、投与経路に起因した安全性上の大きな問題は生じていない。

以上より、本薬の投与経路は筋肉内投与又は皮下投与とすることが妥当と考える。

3) 投与時期について

本薬投与により、LH サージと同様、最終的な卵胞成熟、排卵、黄体化が誘発可能であるが、ART においては、本薬投与による排卵前に採卵する必要がある。

国内外の公表文献では、超音波検査所見や血清エストラジオール濃度に基づき卵胞の発育状況を確認した上で、概ね採卵の 34～36 時間前に本薬が投与されていた (5. (1) 及び

6. (2) 参照)。加えて、国内の教科書及びガイドラインでは採卵の 34～36 時間前に本薬を投与することが推奨されていること (5. (3) 及び (4) 参照) を踏まえると、血清エストラジオール濃度や超音波検査により十分な卵胞の発育を確認し、採卵の 34～36 時間前を目安に本薬を投与するよう注意喚起することが妥当と考える。

1) ～3) の検討を踏まえ、上述の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意を設定することが妥当と判断する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

7. (2) の検討のとおり、主要な副作用である OHSS は、卵巣茎捻転や血栓症を伴うこともあり、本薬の投与時に発現する可能性のある OHSS の発現を可能な限り避けるため、本薬投与前に、血清エストラジオール濃度や超音波検査等の必要な検査を行い本薬投与の可否を慎重に判断する等の OHSS のリスク管理が必要である。また、OHSS 発現時の対処を考慮し、本薬を ART における卵胞成熟及び黄体化に使用する際は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで、本薬投与により予測されるリスクや注意すべき症状について患者に十分な説明を行った上で、使用すべきであることを適切に注意喚起する必要がある。

7. (2) 及び要望効能・効果での承認を有する薬剤の添付文書の注意喚起を踏まえると、添付文書において、以下のような注意喚起をすることが適当と検討会議は考える。

- ・ 本薬は、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用すること。本薬投与により予想されるリスク及び注意すべき症状について、あらかじめ患者に説明を行うこと。
- ・ 調節卵巣刺激中及び本薬投与前は、超音波検査及び血清中エストラジオール測定等により卵巣反応のモニタリングを行い、卵巣過剰刺激症候群の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中止し、適切な処置を行うとともに、少なくとも 4 日間は性交を控えるように指導すること。卵巣過剰刺激症候群は、妊娠によって急速に重症化し、長期化することがあるため、本薬投与後は少なくとも 2 週間の経過観察を行うこと。

- ・ 本人及び家族の既往歴等の一般に血栓塞栓症発現リスクが高いと認められる女性に対する本薬の投与の可否については、本薬が血栓塞栓症の発現リスクを増加させることを考慮して判断すること。

10. 備考

なし。

11. 参考文献一覧

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2018. p322.
- 2) 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.
- 3) Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. European Society of Human Reproduction and Embryology; 2019. p100-5.
- 4) 産婦人科診療ガイドラインー婦人科外来編 2020. 公益社団法人 日本産科婦人科学会事務局; 2020. p156-7.
- 5) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p320-5, 378-86.
- 6) 米国添付文書：Novarel (Ferring Pharmaceuticals Inc.)
- 7) 米国添付文書：Pregnyl (Organon USA Inc.)
- 8) 英国添付文書：CHORAPUR 5000 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Ltd)
- 9) 独国添付文書：BREVACTID 5000IE Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Ferring)
- 10) 独国添付文書：Predalon 5000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (MSD)
- 11) 仏国添付文書：GONADOTROPHINE CHORIONIQUE ENDO 1500 UI/1 mL, poudre et solvent pour solution injectable (ORGANON FRANCE)
- 12) 加国添付文書：PREGNYL 10,000 units/vial (Merck Canada Inc.)
- 13) 加国添付文書：Chorionic Gonadotropin for Injection, USP 10 000 USP Units (Fresenius Kabi Canada Ltd)
- 14) 豪州添付文書：PREGNYL Powder for Injection (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)
- 15) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.

- 16) Fertility problems: assessment and treatment. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549> (最終確認日 : 2021 年 12 月 10 日)
- 17) 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.
- 18) Shaltout A, et al. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal* 2006; 11: 99-103.
- 19) Kolibianakis EM, et al. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2007; 88: 1382-8.
- 20) 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. *Hum Reprod* 2000; 15: 1446-51.
- 21) Bellavia M, et al. Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 93-7.
- 22) Wikland M, et al. 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: 1667-70.
- 23) Mannaerts BM, et al. A randomized three-way cross-over study in healthy pituitary-suppressed women to compare the bioavailability of human chorionic gonadotrophin (Pregnyl) after intramuscular and subcutaneous administration. *Hum Reprod* 1998; 13: 1461-4.
- 24) Ishihara O, et al. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2021; 42: 909-18.
- 25) 竹田省、他. SJ-hCG 皮下投与法による不妊症排卵誘発治療成績の検討—筋肉内投与法との比較—. *産科と婦人科* 1992; 59: 1274-7.
- 26) 長坂恒樹、他. 各種排卵障害患者に対する SJ-hCG 皮下投与法の検討. *薬理と治療* 1992; 20: 419-24.
- 27) *Textbook of assisted reproduction*. Springer; 2020. p167-8.
- 28) Berek and Novak's *Gynecology* 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019.
- 29) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第3版. 中外医学社; 2018. p150.
- 30) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2021. p53-6.
- 31) 清須知栄子、他. Trigger としての Gn-RH アゴニストの使用は、体外受精の成績に影響を及ぼすか. *日本受精着床学会雑誌* 2016; 33: 82-5.
- 32) 大塚未砂子、他. ART 前周期のホルモン療法は有効か. *日本受精着床学会雑誌* 2011; 28: 46-53.

- 33) Nakagawa K, et al. Recombinant-folicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reprod Med Biol* 2007; 26: 27-32.
- 34) 大野原良昌、他. 体外受精周期における hCG とプロゲステロンの同時併用投与の試み. *日本受精着床学会雑誌* 1996; 13: 111-3.
- 35) 前田優磨、他. 遺伝子組換え型 hCG は尿由来 hCG に代わる有用な自己注射用デバイスとなりうるか？—アンケート調査をふまえた有用性の検討—. *日本受精着床学会雑誌* 2020; 37: 183-8.
- 36) 長場美由紀、他. 卵巣予備機能低下予知としての血清抗ミュラー管ホルモン（AMH：Anti-Müllerian Hormone）値測定の有用性の検討. *日本受精着床学会雑誌* 2010; 27: 133-7.
- 37) 齊藤英和、他. 本邦での生殖補助医療におけるゴナドトロピン製剤在宅自己注射の実態調査に関する検討小委員会. *日本産科婦人科学会雑誌*. 2011; 63: 1294-301.
- 38) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1r01-r03.pdf>（最終確認日：2021年12月10日）