

**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
ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
生殖補助医療における調節卵巣刺激**

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	
	販売名：①HMG 注射用 75IU「フェリング」、同 150IU「フェリング」 ②HMG 筋注用 75 単位「F」、同 150 単位「F」 ③HMG 筋注用 75 単位「あすか」、同 150 単位「あすか」	
	会社名：①フェリング・ファーマ株式会社 ②富士製薬工業株式会社 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調節卵巣刺激
	用法・用量	通常 150 又は 225 IU を月経周期 2 日目又は 3 日目から 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 IU 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	なし
備考	なし	

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

ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン (hMG、以下、「本薬」) は、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪州において、要望内容で承認されている。

また、生殖医療の必修知識 2020²⁾ では、生殖補助医療 (以下、「ART」) における調節卵巣刺激 (以下、「COS」) 法に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されていること、及び日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS に用いた薬剤の内訳^{2) 3)} から、本邦でも、本薬^{注 2)} が、ART における COS に標準的に用いられているものと判断できる。

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。

注 2) 日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS 法に用いた薬剤の内訳では FSH と表記されているが、登録票は「hMG or FSH」とされていたこと⁴⁾ 等から、本薬 (hMG) も含まれているものと判断した。

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 : MENOPUR (menotropins for injection) for subcutaneous use (FERRING PHARMACEUTICALS INC.) ⁵⁾	
効能・効果	ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠
用法・用量	月経周期 2 又は 3 日目から開始用量 225 単位を 1 日 1 回皮下投与する。投与開始 5 日後から、超音波による卵胞の発育状況と血清エストラジオール濃度により卵巣反応を判断し、投与量を調節する。用量調節は 2 日以上の間隔をあげ、1 回の調節で 150 単位を超えないようにし、1 日の投与量は 450 単位を超えてはならない。20 日間を超える投与を行わない。 十分な卵胞発育が確認されるまで投与を継続し、その後ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (以下、「hCG」) を投与する。
承認年月 (または米国における開発の有無)	2004 年 10 月
備考	

2) 英国 : ①MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Limited) ⁶⁾ 、②Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl) ⁷⁾	
効能・効果	① (該当部分抜粋) COS を受ける女性 : ART における複数卵胞の発育 (例、体外受精-胚移植 (以下、「IVF-ET」)、配偶子卵管内移植 (以下、「GIFT」)、及び卵細胞質内精子注入法 (以下、「ICSI」)) ② (該当部分抜粋) ART における COS : IVF 等の ART を受ける女性における複数の卵胞発育の誘導
用法・用量	① (該当部分抜粋) ゴナドトロピン放出ホルモン (以下、「GnRH」) アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、Menopur 150～225 単位を投与し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング (経膈超音波検査の実施や血清エストラジオール濃度の測定) に基づいて、患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 適切な数及び大きさの卵胞が得られたら、5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路 : 皮下又は筋肉内投与 ② (該当部分抜粋) 一般的に使用されるプロトコールでは、Meriofert PFS の投与は、GnRH アゴニスト投与開始から約 2 週間後に開始され、卵胞が十分に発育するまで投与を継続する。例えば、GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は、GnRH アゴニストの投与を 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は Meriofert PFS を 150～225 単位を投与する。その後、患者の卵巣反応に応じて用量を調節する。 別法として、月経周期の 2 又は 3 日目から Meriofert PFS を 150～

	225 単位を投与する。患者の反応に応じて用量を調節して（通常は 450 単位/日を超えない）、卵胞が十分に発育するまで（血清エストロゲン濃度や超音波検査所見によって評価）継続する。十分な卵胞の発育は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。 最適な反応が得られたら、最後の Meriofert PFS 投与の 24～48 時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回注射して、最終的な卵胞成熟を誘導し、34～35 時間後に採卵する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与
	① : 1999 年 4 月 ② : 2015 年 1 月
備考	
3) 独国 : MENOGON HP 75 IU Powder and solvent for solution for injection (FERRING GmbH) ⁸⁾	
効能・効果	（該当部分抜粋） COS を受ける女性 : ART における複数卵胞の発育（例、IVF-ET、GIFT、及び ICSI）
用法・用量	（該当部分抜粋） GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、150～225 単位/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、その後の投与は個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調整 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 最適な反応が得られたら、5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与
承認年月（または独 国における開発の有 無）	2000 年 12 月
備考	
4) 仏国 : ①MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (FERRING S.A.S.) ⁹⁾ 、②FERTISTARTKIT (Laboratoires GENEVRIER) ¹⁰⁾	

効能・効果	①（該当部分抜粋） COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF-ET、GIFT、及び ICSI） ②（該当部分抜粋） ART における COS：IVF 等の ART を受けている女性における複数の卵胞発育の誘導
用法・用量	① （該当部分抜粋） GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、Menopur 150～225 単位を投与し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 1 回あたり 150 単位を超えないよう増減する。ただし、450 単位/日を超えてはならない。通常、20 日間を超える投与は推奨されない。 適切な数及び大きさの卵胞が得られたら、250 µg の遺伝子組換え hCG 又は 5000～10000 単位の hCG を単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与 ② （該当部分抜粋） 一般的に使用されるプロトコールでは、FERTISTARTKIT の投与は、アゴニスト投与開始から約 2 週間後に開始され、適切な卵胞の発育が達成されるまで継続される。例えば、GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合には、GnRH アゴニストの投与を 2 週間行った後、最初の 5～7 日間は 150～225 単位の FERTISTARTKIT を投与する。次に、患者の卵巣反応に応じて用量を調節する。 COS の代替法には、月経周期 2 又は 3 日目から毎日 150～225 単位の FERTISTARTKIT を投与し、患者の反応に応じて用量を調節して（通常は 450 単位/日を超えない）、十分な卵胞発育が達成されるまで（血清エストロゲン濃度や超音波検査所見によって評価）継続する。十分な卵胞の発達は、通常、平均して治療の 10 日目（5～20 日）頃に達成される。 最適な反応が得られたら、最後の FERTISTARTKIT 注射の 24～48

	時間後に 5000～10000 単位の hCG を単回注射して、最終的な卵胞成熟を誘導し、34～35 時間後に採卵する。 投与経路：皮下又は筋肉内投与
承認年月（または仏国における開発の有無）	① 1999 年 6 月 ② 2015 年 7 月
備考	
5) 加国：MENOPUR Menotropins for Injection (Ferring Inc.) ¹¹⁾	
効能・効果	ART 周期における複数卵胞の発育と妊娠
用法・用量	GnRH アゴニストによる下垂体脱感作を受けた患者又は GnRH アンタゴニストを投与された患者は、225 単位/日で投与開始し、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施や血清エストラジオール濃度の測定）に基づいて、個々の患者の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は 2 日以上の間隔をあけ、1 回の調節で 150 単位を超えないよう増減する。ただし、1 日 450 単位を超えない範囲とする。20 日間を超える投与は推奨されない。 卵胞の発育が確認されたらすぐに hCG（5000～10000 単位）を投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下投与
承認年月（または加国における開発の有無）	2006 年 7 月
備考	
6) 豪州：MENOPUR (human menopausal gonadotrophin) powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd) ¹²⁾	
効能・効果	（該当部分抜粋） COS を受ける女性：ART における複数卵胞の発育（例、IVF-ET、GIFT、及び ICSI）
用法・用量	（該当部分抜粋） GnRH アゴニストにより下垂体を脱感作する場合は GnRH アゴニスト投与開始約 2 週間後から、GnRH アンタゴニストを用いる場合は月経周期 2 又は 3 日目から、150～225 単位/日で投与開始し、投与開始 5 日後から、臨床モニタリング（経膈超音波検査の実施やエストラジオール濃度の測定）に基づいて、その後の投与は個々の患者

	の反応に応じて投与量を調節する。用量調節は1回あたり150単位を超える調節は行わないこと。また、1日あたり450単位を超えないこと。通常、20日間を超える投与は推奨されない。 最適な数及び大きさの卵胞が得られたら、5000～10000単位のhCGを単回投与し、採卵のための最終的な卵胞成熟を誘導する。 投与経路：皮下投与
承認年月（または豪州における開発の有無）	2011年9月
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

フェリング・ファーマ社が実施した海外臨床試験3試験の成績の概略は以下とおりである。なお、MERIT試験は豪州の承認申請、MFK/IVF/0399E試験は米国、加国及び豪州の承認申請において、その試験成績がそれぞれ提出されている。

1) 海外第Ⅲ相試験（MEGASET試験）^{13) 14)}

ICSIを実施予定の21歳以上34歳以下の女性を対象に、COSにおける本薬及びフォルトロピンベータ（遺伝子組換え）（以下、「r-hFSHβ」）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374例、r-hFSHβ群375例）。

本薬及びr-hFSHβの用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。月経周期2～3日目から150単位/日を皮下投与し、投与6日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量調節することとされた。用量の増減は1回あたり75単位とし、4日以上の間隔を空けて行うこととされた。最大投与量は375単位/日、投与可能日数は20日間までとされた。卵巣刺激6日目からGnRHアンタゴニストの投与を開始し、ゴナドトロピンの投与期間中を通じて継続することとされた。17mm以上の卵胞が3個以上認められた後、hCGの投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCGの投与36±2時間後に採卵を行うこととされた。

有効性の主要評価項目である継続妊娠率は、本薬群及びr-hFSHβ群でそれぞれ28.9%（108/374例）及び26.7%（100/375例）であった。本薬群とr-hFSHβ群の差[95%信頼区間（以下、「CI」）]は2.2[－4.2, 8.6]%であり、両側95%CIの下限值が事前に設定された非劣性マージン（－10%）を上回ったことから、本薬のr-hFSHβに対する非劣性が示された。また、生産率は、本薬群及びr-hFSHβ群でそれぞれ28.3%（106/374例）及び25.6%（96/375例）であり、採卵数（平均値±標準偏差）は、本薬群及びr-hFSHβ群でそれぞれ9.1±5.2個及び10.7±5.8個であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合は、本薬群で39%（146/374例）、r-hFSHβ

群で 37% (140/375 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上の割合で発現した事象は、流産、頭痛、膣出血、骨盤痛及び悪心であった。卵巢過剰刺激症候群（以下、「OHSS」）は本薬群で 2.7% (10/374 例)、r-hFSH β 群で 2.7% (10/375 例) に認められ、このうち中等度又は重度の OHSS は本薬群で 1.6% (6/374 例)、r-hFSH β 群で 1.6% (6/375 例) に認められた。

本薬群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 2% (6/374 例) (OHSS 4 件、卵巢機能亢進症及び膣出血各 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 1% (5/374 例)

(OHSS 3 件、腹痛及び卵巢嚢腫各 1 件) に認められた。r-hFSH β 群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 1%未満 (3/375 例) (OHSS 3 件) に認められ、重篤な有害事象は 2% (7/375 例) (OHSS 及び稽留流産各 2 件、並びに自然流産、切迫流産及び異所性妊娠各 1 件) に認められた。

2) 海外第Ⅲ相試験 (MERIT 試験) ^{15) 16)}

IVF を実施予定の 21 歳以上 37 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及びホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) (以下、「r-hFSH α 」) 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 363 例、r-hFSH α 群 368 例)。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の 5 日間は 225 単位/日を皮下投与し、投与 6 日目以降は個々の被験者の卵巢反応に応じて用量調節することとされた。用量の増減は 1 回あたり 75 単位とし、4 日間以上の間隔を空けて行うこととされた。最大投与量は 450 単位/日、投与可能日数は 20 日間までとされた。17 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 36 $\pm$ 2 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である継続妊娠率は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 26.7% (97/363 例) 及び 22.3% (82/368 例) であった。本薬群の r-hFSH α 群に対するオッズ比 (以下、「OR」) [95%CI] は 1.25 [0.89, 1.75] であり、両側 95%CI の下限値が事前に設定された非劣性マージン (0.65) を上回ったことから、本薬の r-hFSH β に対する非劣性が示された。また、採卵数 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 10.0 $\pm$ 5.4 個及び 11.8 $\pm$ 5.7 個であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合は、本薬群で 51% (185/363 例)、r-hFSH α 群では 49% (182/368 例) であった。いずれかの投与群で 3%以上の割合で発現した事象は、流産、骨盤痛、頭痛、処置後痛、OHSS、悪心及び腹部膨満であった。OHSS は、本薬群で 4% (13/363 例)、r-hFSH α 群で 3% (10/368 例) に認められ、このうち中等度又は重度の早期^{注)} OHSS が本薬群で 5 例、r-hFSH α 群で 6 例に、中等度又は重度の後期^{注3)} OHSS が本薬群で 3 例、r-hFSH α 群で 2 例に認められた。

本薬群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 2% (7/363 例) (OHSS 4 件、エストラジオール値の上昇、卵巢機能亢進症及び膣出血各 1 件) に認められ、重篤な

有害事象は 4% (16/363 例) (OHSS 8 件、稽留流産 3 件、並びに潰瘍性大腸炎、敗血症、処置後痛、痙攣、異所性妊娠、骨盤痛、子宮付属器疼痛及び膣出血各 1 件) に認められた。

r-hFSH α 群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 2% (7/368 例) (卵巣機能亢進症 4 件、OHSS 2 件、並びに腹部膨満、骨盤内炎症性疾患、エストラジオール値の上昇及び骨盤痛各 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 4% (15/368 例) (OHSS 4 件、稽留流産及び異所性妊娠各 3 件、並びに腹腔内出血、骨盤内炎症性疾患、痙攣、妊娠中絶、自然流産、妊娠中の嘔吐及び骨盤痛各 1 件) に認められた。

注 3) 早期 OHSS 及び後期 OHSS は Golan の分類により分類された¹⁷⁾。

3) 海外第Ⅲ相試験 (MFK/IVF/0399E 試験)^{18) 19)}

IVF 又は ICSI を実施予定の 18 歳以上 38 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSH α の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 373 例、r-hFSH α 群 354 例)。

本薬及び r-hFSH α の用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。GnRH アゴニストによる下垂体脱感作後、最初の 5 日間は 225 単位/日を皮下投与し、投与 6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量調節することとされた。最大投与量は 450 単位/日、投与可能日数は 20 日間までとされた。16 mm 以上の卵胞が 3 個以上又は血清エストラジオール濃度が卵胞あたり 1000 pmol (約 278 pg/mL) に達した場合、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 32～42 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である per protocol 集団^{注 4)} の継続妊娠率は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 25% (85/344 例) 及び 22% (71/317 例) であった。本薬群と r-hFSH α 群の差は 2.62%、両側 95%CI の下限値は -2.50% であり、事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、本薬の r-hFSH α に対する非劣性が示された。また、採卵数 (平均値) は、本薬群及び r-hFSH α 群でそれぞれ 12.8 個及び 14 個であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合は、本薬群で 56.3% (210/373 例)、r-hFSH α 群では 57.2% (204/354 例) であり、治験薬と関連があるかもしれない又はおそらく関連があると判定された有害事象の発現割合は、本薬群で 14.2% (53/373 例)、r-hFSH α 群では 13.0% (46/354 例) であった。発現した主な事象は、頭痛、腹痛、OHSS であった。OHSS は、本薬群で 7.0% (26/373 例)、r-hFSH α 群で 5.1% (18/354 例) に認められ、このうち Type 2 又は 3^{注 5)} の OHSS は、本薬群で 1.9% (7/373 例)、r-hFSH α 群で 1.2% (4/354 例) に認められた。

本薬群において、死亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 0.27% (1/373 例) (胃炎 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 4.8% (18/373 例) (OHSS 及び異所性妊娠各 6 件、乏尿、膣出血及び稽留流産各 3 件、腹部膨満及び切迫流産各 2 件、並びに嘔吐、腹痛、十二指腸潰瘍、鼓腸、胃炎、腹水、骨盤内静脈における血栓性静脈炎、呼吸困難、胸水、呼吸低下、膣炎、子宮疾患 NOS 及び不快感各 1 件) に認められた。r-hFSH α 群において、死

亡例は認められず、治験中止に至った有害事象は 0.28% (1/354 例) (アレルギー反応 1 件) に認められ、重篤な有害事象は 3.4% (12/354 例) (OHSS 7 件、稽留流産 4 件、腹痛、異所性妊娠及び流産各 2 件、並びに嘔気、起立性低血圧、喘息、白血球増加及び切迫流産各 1 件) に認められた。

注 4) 無作為化され治験薬の投与を受けた集団から、治験実施計画書の不遵守例等を除いた集団

注 5) 高レベルの hCG 又は甲状腺機能低下症に関連するもの²⁰⁾

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) Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. (J Reprod Med 2013; 58: 153-60)²¹⁾

IVF を実施予定の 18 歳以上 42 歳以下の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSHβ の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (本薬群 84 例、r-hFSHβ 群 81 例)。

本薬及び r-hFSHβ の用法・用量は、いずれも次のとおりとされた。月経周期 1～3 日目から 225 単位/日を皮下投与し、投与 6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。用量の増減は 1 回あたり最大 150 単位の範囲とされ、最大投与量は 450 単位/日、投与可能日数は 20 日間までとされた。経膈超音波検査で 17 mm 以上の卵胞を 3 個以上認めた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与の約 36 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、主要評価項目である継続妊娠率は、本薬群 (84 例) 及び r-hFSHβ 群 (81 例) (以下、同順) でそれぞれ、45.2%及び 45.7%であった。また、採卵数 (平均値±標準偏差) は 11.5±6.3 個及び 13.8±7.9 個であった。

安全性について、COS 期間において有害事象が発現した症例の割合は 16.7% (14/84 例) 及び 17.3% (14/81 例) であり、いずれの群においても重度の有害事象は認められなかった。COS 期間に最も多く認められた事象は腹部膨満であり、その発現割合は 6.0% (5/84 例) 及び 6.2% (5/81 例) であった。黄体補充期間における有害事象の発現例数は本薬群で 25 例、r-hFSHβ 群で 25 例であった。発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、嘔気と OHSS が多く認められた。OHSS は両群合わせて 12 例であった (群別の記載はなし)。黄体補充期間における重篤な有害事象として、本薬群で OHSS 及び腹水 1 例、r-hFSHβ 群で悪阻 1 例が認められた。

2) 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) ²²⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の 20 歳以上 40 歳以下の女性を対象に、COS において、本薬を皮下投与又は筋肉内投与したときの有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。無作為化された 168 例のうち、本薬が投与された 163 例（皮下投与群 83 例、筋肉内投与群 80 例）が評価可能集団とされた。

本薬の用法・用量は、いずれの投与経路でも次のとおりとされた。最初の 5 日間は 150 単位/日（35 歳未満）、225 単位/日（35～38 歳）又は 300 単位/日（38～40 歳）とし、6 日目以降は個々の被験者の卵巣反応に応じて用量を調節することとされた。用量の増減は 1 回あたり最大 150 単位の範囲とされ、投与可能日数は 18 日間までとされた。主席卵胞径が 18 mm 以上に達し、16 mm 以上の卵胞が 2 個以上認められ、適切な血清エストラジオール濃度が確認された後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 34～36 時間後に採卵を行うこととされた。

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、皮下投与群及び筋肉内投与群（以下、同順）でそれぞれ 7.46 ± 4.24 個及び 7.86 ± 4.28 個であった。また、臨床妊娠率は 25.3%（21/83 例）及び 23.7%（19/80 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 2.4%及び 3.7%であった。OHSS の発現割合は 2.4%（2/83 例）及び 2.5%（2/80 例）であった。

3) 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: 1031-44) ²³⁾

健康成人女性 18 例を対象に、本薬 300 単位を単回皮下又は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非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

筋肉内投与時に対する皮下投与時の卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）の最高血清中濃度（ $C_{\max}$ ）及び投与 0 時間から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）の幾何平均値の比の 90%CI は、それぞれ 1.03～1.27 及び 1.05～1.22 であった。本薬を皮下又は筋肉内投与したときの本薬の最高血清中濃度到達時間（平均値±標準偏差）は、それぞれ 21.8 ± 9.3 時間及び 19.4 ± 7.4 時間、消失半減期（平均値±標準偏差）は、それぞれ 41.1 ± 8.6 時間及び 45.2 ± 12.1 時間であった。

< 国内における臨床試験等 >

1) Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. (Reprod

Medi Biol. 2007; 6: 27-32) ²⁴⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、COS における本薬及び r-hFSHβ の有効性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された（本薬群 33 例、r-hFSHβ 群 53 例）。

本薬群は、月経周期 3 日目から、最初の 2 日間は 300 単位/日を投与し、3 日目以降は 225 単位/日を投与することとされた（投与経路の記載はなし）。r-hFSHβ 群は、月経周期 3 日目から、最初の 2 日間は 225 単位/日を投与し、3 日目以降は 150 単位/日を投与することとされた（投与経路の記載はなし）。16 mm 以上の卵胞が 3 個以上認められた後、hCG の投与により最終的な卵胞成熟を誘発し、hCG の投与 35 時間後に採卵を行うこととされた。

有効性について、採卵数（平均±標準誤差）は、本薬群及び r-hFSHβ 群でそれぞれ 9.0±1.1 個及び 9.6±0.9 個であった。妊娠率は、本薬群（27 周期）及び r-hFSHβ 群（48 周期）でそれぞれ 33.3%及び 31.3%であった。

安全性に係る記載はなし。

（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 gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. (Cochrane Database Syst Rev. 2011; 2: CD005354) ²⁵⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、COS における遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモン（以下、r-hFSH）の有効性を本薬又は尿由来ヒト卵胞刺激ホルモン（以下、「u-hFSH」）等と比較した臨床試験（42 試験）を抽出し、このうち r-hFSH と本薬を比較した 11 試験（合計 3197 例）についてメタ・アナリシスを行った。その結果、r-hFSH における生産率は本薬に比して有意に低く（OR [95% CI] : 0.84 [0.72, 0.99]）、生産率は、本薬及び r-hFSH でそれぞれ 25%及び 19～25%であった。安全性について、r-hFSH の OHSS の発現割合に本薬との間で有意な差は認められなかった（OR [95%CI] : 1.00 [0.58, 1.71]）。

2) Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. (Hum Reprod. 2008; 23: 310-5) ²⁶⁾

IVF 又は ICSI を実施予定の女性を対象に、GnRH アゴニストロング法による COS における本薬の有効性を r-hFSH と比較した無作為化試験に関する報告を抽出し、7 試験（合計 2159 例）についてメタ・アナリシスを行った結果、本薬における生産率は、r-hFSH に比して有意に高かった（リスク比 [95%CI] : 1.18 [1.02, 1.38]、リスク差 [95%CI] : 4 [1, 7] %）。

安全性について、流産（リスク比 [95%CI] : 1.11 [0.69, 1.79]）、多胎妊娠（リスク比 [95%CI] : 1.30 [0.94, 1.80]）、周期キャンセル（リスク比 [95%CI] : 0.97 [0.68, 1.38]）及び OHSS（リスク比 [95%CI] : 1.39 [0.72, 2.69]）の発現割合に本薬と r-hFSH 製剤との間に有意な差は認められなかった。

(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) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition²⁷⁾

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- 2010 年の報告によると、治療成績が良好な米国の医療機関の 60%では、正常な BMI で正常な卵巣反応の若年女性に 300 単位/日という比較的高用量のゴナドトロピン製剤を投与していた。いずれの患者においても、総投与量として 450 単位/日を超えるゴナドトロピン製剤の投与に有利な治療効果が認められなかった。
- ほとんどの COS のプロトコールにおいて、ゴナドトロピンは、月経 2 又は 3 日目に開始され、月経 6 又は 7 日目（投与開始 4 又は 5 日目）に血清エストラジオール濃度及び超音波検査で卵巣反応を評価するまで固定用量で投与する。ゴナドトロピンの用量は、卵巣反応が明らかになるまで 2～4 日おきに 50～100 単位/日ずつ増量する。

＜国内における教科書等＞

1) 生殖医療の必修知識 2020²⁾

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されており、ゴナドトロピン製剤の投与量や種類は患者の卵巣機能等によって決定すると記載されている。

2) 図説よくわかる臨床不妊症学 生殖補助医療編 第 3 版²⁸⁾

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されており、ゴナドトロピン製剤について、わが国では、遺伝子組換え技術によるリコンビナント製剤のみならず、尿由来の抽出製剤が現在も広く使用されていると記載されている。

また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下の記載がなされている。

- 1 日 225～300 単位
- 投与量は症例によるが、卵巣の反応性が正常の場合、225 単位を基本とする。低反応の場合、300～450 単位を用いることもある。高反応な場合、150 単位である。

3) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第 3 版²⁹⁾

COS における本薬を含むゴナドトロピン製剤の用量として、通常 150～300（多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）では 100）単位/日の連日投与を行うと記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. (Fertil Steril 2018; 109: 993-9)³⁰⁾

以下の記載がなされている。

低卵巢反応患者においては、低用量ゴナドトロピン（150 単位/日以下）単独又は経口薬との併用による Mild な卵巢刺激法と従来の COS 法を比較した場合、IVF 後の臨床妊娠率に実質的な差はない。

2) ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009)
31)

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- 卵巢刺激において、rFSH と本薬の使用は等しく推奨される。
- 卵母細胞の最適な反応を得るための 1 日の投与量は 150～225 単位が標準的と考えられている。
- 低卵巢反応患者には、150 単位を超えるゴナドトロピンの投与は推奨されるかは明らかでなく、300 単位を超えるゴナドトロピンの投与は推奨されない。

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) 32)

COS に用いる本薬を含むゴナドトロピン製剤について、以下の記載がなされている。

- IVF の一連の手技の中で施行される卵巢刺激には尿由来又は遺伝子組換えゴナドトロピン製剤を使用する。
- IVF において、ゴナドトロピン製剤を使用する際は、年齢、BMI、多嚢胞性卵巢の有無及び卵巢予備能等に基づき個別化された用量で開始する。投与量は 1 日あたり 450 単位を超えないこと。

<国内におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン 33)

ART における COS に用いるゴナドトロピン製剤の一つとして本薬が記載されている。また、ゴナドトロピン製剤の用量について、以下のように記載されている。

月経周期 3 日目頃から、本薬、uFSH、r-hFSH のホリトロピン アルファとして、通常 1 日投与量 150～300 単位を投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位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。

また、本薬の投与経路について、以下のように記載されている。

尿由来の hMG 製剤の用法は添付文書上筋肉注射とされているが、皮下注射と筋肉注射を比較した場合に効果や副作用に有意差は認められないという文献報告があるため、本薬や uFSH の皮下注射が行われている実態がある。

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、以下の内容が報告されている。

1) 日本産科婦人科学会 ART オンライン登録データ (2013 年)

日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮胚移植周期の COS に用いた薬剤の内訳^{2) 3)}において、本薬^{注2)}が、ART における COS に使用されている。

注 2) 日本産科婦人科学会が行う ART のオンライン登録データにおける新鮮周期の COS 法に用いた薬剤の内訳では FSH と表記されているが、登録票は「hMG or FSH」とされていたこと⁴⁾等から、本薬も含まれているものと判断した。

2) ART における COS に関する本薬の国内使用実態

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 COS に用いた、5 例以上の症例集積に関する報告は、表 1 のとおりであった。

表 1 本邦での臨床使用実態に関する文献報告

文献 No.	例数	用法・用量
34	84 例	月経周期 3 及び 4 日目に本薬 300 単位/日を投与し、以降は 225 単位/日を投与した。
35	88 例	・クロミフェンクエン酸塩 (以下、「CC」) 50 mg/日を 5 日間投与後、本薬 150 単位/日を隔日投与した。 ・月経周期 3～5 日目から本薬 75～150 単位/日を隔日又は連日投与した。
36	486 例	本薬 150～450 単位/日を筋肉内投与した。
37	136 周期 (例数記載無し)	・黄体期中期又は月経周期 2 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。 ・月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。
24	33 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、3 日目を以降は本薬 225 単位/日を投与した。
38	24 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、3 日目を以降は本薬 225 単位/日を投与した。
39	463 例	月経周期 3 日目から本薬 225 単位/日を投与した。
40	44 周期 (例数記載無し)	月経周期 6 日目から本薬 150 単位/日を隔日投与した。
41	102 例	・月経周期 5 日目から本薬 150 単位/日を隔日投与した。 ・最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、3 日目を以降は本薬 150 単位/日を連日投与した。
42	59 例	本薬 150 単位/日を投与した。
43	107 例	月経周期 3 日目から FSH 150～300 単位/日を 2 日間投与し、投与 3 日目を以降は本薬 150～300 単位/日を投与した。
44	42 例	月経周期 2～5 日目から本薬 150 単位/日を投与した。
45	26 例	最初の 4 日間は u-hFSH 225 単位/日を投与し、投与 5 日目を以降は本薬 150 単位/日を投与した。
46	17 例	月経開始 3 日目から本薬 300 単位/日を 2 日間投与し、その後本薬 150 単位/日を 2 日間投与した。

47	12 例	黄体期中期から本薬又は u-hFSH 150～300 単位/日を投与した。
48	25 例	月経周期 3～4 日目から本薬 150 単位/日を投与し、7 日間以上投与しても卵胞発育が不十分の場合には本薬 300 単位/日を投与した。
49	251 例	月経周期 2～3 日目から、血清 Anti-Müllerian hormone（以下、AMH）値及び胞状卵胞数に応じて本薬 150 又は 225 単位/日を投与した。
50	79 例	月経 3 日目から本薬 150～225 単位/日で投与し、個々の患者の卵巣反応に応じて 75～300 単位/日の範囲で調整した。
51	31 例	月経周期 3 日目から本薬 150 又は 300 単位/日を投与した。
52	13 例	・月経周期 3～5 日目から本薬 150～300 単位/日を隔日筋肉内投与した。 ・月経周期 3～5 日目から本薬 150～300 単位/日を CC 100～150 mg/日と併用して隔日投与した。
53	456 例	月経周期 3 日目から本薬 150～450 単位/日を 4～5 日間投与し、以降は個々の患者の卵巣反応に応じて用量調節した。開始用量は血清 AMH 値に応じて決定された。
54	121 例	最初の 4 日間は u-hFSH150 単位/日を投与し、投与 5 日目以降は本薬 225 単位/日を 5 日間投与した。
55	41 例	・月経周期 4～8 日目に CC 100 mg/日を投与し、月経周期 8 及び 10 日目に本薬を 150 単位/日を投与した。 ・月経周期 4～8 日目に CC 100 mg/日を投与し、月経周期 8、10 及び 12 日目に本薬を 150 単位/日を投与した。
56	57 例	月経周期 3 日目から u-hFSH 150～300 単位/日を 3 日間投与し、投与 4 日目以降は本薬 150 単位/日を 5 日間投与した。
57	308 周期 (例数記載なし)	月経周期 5 日目から本薬 150 単位/日を隔日投与した。
58	191 例	月経周期 3 日目から本薬又は r-hFSH 300 単位/日を 2 日間投与し、投与 3 日目以降は本薬 225 単位/日を投与した。
59	40 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を投与し、以降は個々の患者の卵巣反応に応じて用量調節した。
60	11,739 例	月経周期 3 日目から CC 50 mg/日を連日投与し、月経周期 8 日目から本薬又は r-hFSH 150 単位/日を隔日投与した。
61	110 例	最初の 2 日間は本薬 300 単位/日を筋肉内投与し、以降は個々の患者の卵巣反応に応じて用量調節した。
62	19 例	月経周期 3～5 日目から本薬 75～300 単位/日を筋肉内投与した。
63	19 例	月経周期 5 日目から本薬 150 単位/日を投与した。
64	75 例	月経周期 3～10 日目に本薬 225 単位/日を投与した。
65	342 例	本薬 75～300 単位/日を投与した。
66	20 例	月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。
67	28 例	月経周期 3 日目から本薬 150～300 単位/日を投与した。
68	330 例 (394 周期)	本薬の皮下投与を行った（用量は記載なし）。

以上 36 報における本薬の用量の内訳は、以下の表 2 のとおりであり、75～450 単位/日の範囲で実態が確認され、大部分は 150～300 単位/日の範囲内であった。本薬の投与経路が確認できた公表文献は限られたが、筋肉内投与^{36) 52) 61) 62)} 又は皮下投与⁶⁸⁾ であった。

表 2 文献報告における本薬の用量の内訳

本薬の用量 (単位/日)	報告数
150	9
225	3
300	2
75～150	1

75～300	3
150～225	1
150～300	10
150～450	2
225～300	4

3) 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）⁶⁹⁾

日本産科婦人科学会の ART の実施登録施設 600 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 年の期間において一般不妊治療（体内での受精を目的とした不妊治療）又は ART に本薬の自己注射^{注6)}を導入していた施設数は 86 施設であった。

注 6) 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

開発要請を受けた企業が海外で実施した、IVF 又は ICSI の適応となる患者を対象とした臨床試験において COS に本薬を用いた際の採卵数及び妊娠率は、本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認を有する r-hFSH α に劣らないことが示されており（4.参照）、これらの臨床試験成績等に基づき、本薬は、欧米等 6 カ国で ART における COS に係る効能・効果で承認されている。また、その他の海外臨床試験においても COS に用いる本薬の有効性が示されており（5.（1）参照）、それらの成績等に基づき、海外の教科書及びガイドラインでは、ART における COS に用いる薬剤の選択肢の一つとして本薬は推奨されている（5.（3）及び（4）参照）。

国内で実施した臨床試験においても、本薬は、国内で ART における COS に係る効能・効果で承認を有していた r-hFSH β ^{注7)}と同程度の有効性が認められた（5.（1）参照）。また、国内の教科書及びガイドラインにおいて、本薬は ART における COS に用いる薬剤の一つとされており（5.（3）及び（4）参照）、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に広く使用されている実態がある（6.（2）参照）。

以上より、検討会議は、本薬を日本人の ART における COS に使用した際の有効性は医学薬学上公知であると判断する。

注 7) ART における COS 等に係る効能・効果で承認されていたが、現在は販売されていない。

(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) 国内外の臨床試験で認められた有害事象の発現状況

開発要請を受けた企業が実施した海外臨床試験^{13) 15) 18)}での有害事象の発現割合は、本薬投与群で 39%～56.3%、対照薬 (r-hFSH) 群で 37%～57.2%あった。これらの臨床試験で発現した主な有害事象は、OHSS、流産、頭痛、膣出血、骨盤痛、悪心、処置後痛及び腹部膨満であり、発現した事象、発現割合及び重症度は r-hFSH 群と同様であった (4.参照)。

その他の海外臨床試験^{21) 22)}においては、本薬投与後の有害事象として嘔気、OHSS 及び卵巣嚢腫等が報告されており、上記の海外臨床試験で認められた有害事象の発現状況と大きく異ならなかった。なお、国内公表文献においては、本薬投与後の有害事象の詳細が記載された報告はなかった。

2) 開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告の状況

各社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 に関する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も認められたが、症例の詳細が不明であることや集積数が少ないことから、現時点で追加の注意喚起が必要となるものはないと開発要請を受けた企業は判断している。

HMG 注射用「フェリング」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 30 例 41 件報告されており (2021 年 8 月 31 日時点)、その内訳は表 3 のとおりであった。転帰は、不明 14 件 (OHSS 4 件、脳梗塞及び流産各 2 件、深部静脈血栓症、嚥下障害、咀嚼障害、言語障害、動脈解離、乳癌各 1 件) を除き、回復又は軽快であった。

表 3 HMG 注射用「フェリング」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
深部静脈血栓症、脳梗塞、流産	各 2
蕁麻疹、薬疹、肺塞栓症、腹膜嚢胞、嚥下障害、咀嚼障害、言語障害、動脈解離、腎前性腎不全、蕁麻疹様血管炎、乳癌	各 1

HMG 筋注用「F」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 49 例 66 件報告されており (2021 年 8 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、不明 5 件 (OHSS 3 件、血栓症、奇異性塞栓症各 1 件) を除き、回復又は軽快であった。

表 4 HMG 筋注用「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	41

発熱	3
卵巣腫大、脳梗塞	各 2
大脳動脈血栓症、腎不全 NOS、多胎妊娠、蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、注射部位蕁麻疹、腫脹、注射部位腫脹、熱感、そう痒症、血栓症、腹痛、腹水、出血、卵巣捻転、奇異性血栓症、卵巣破裂、卵巣出血	各 1

HMG 筋注用「あすか」を ART における COS に使用した際の重篤な副作用は 36 例 44 件報告されており（2021 年 10 月 31 日時点）、その内訳は表 5 のとおりであった。転帰は、不明 13 件（OHSS 9 件、卵巣腫大 2 件、子宮付属器捻転、バックウィズ・ヴィーデマン症候群各 1 件）、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った。

表 5 HMG 筋注用「あすか」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	29
脳梗塞	3
子宮付属器捻転、卵巣腫大、卵巣出血	各 2
バックウィズ・ヴィーデマン症候群、急性腎障害、血栓性脳卒中、深部静脈血栓症、肺塞栓症	各 1

旧販売名の製品（パーゴナル注及び HMG 注テゾー）も含めて集計している。

以上より、検討会議は以下のように考える。

海外臨床試験における本薬群での有害事象の発現状況（事象の種類、割合、重症度）は、本邦で ART における COS に係る効能・効果で承認を有する r-hFSH と同様であったこと、国内の使用実態下で報告された重篤な副作用のうち、主な事象は海外臨床試験でも認められていた OHSS であり、また、報告された副作用のうち転帰が明らかなものはいずれも回復又は軽快であった。

OHSS は、卵巣茎捻転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。ガイドライン等で OHSS のリスク因子やリスクの回避方法、発現時の対処方法等が示されており、COS 中の経膈超音波検査や血清エストラジオール値検査等によるモニタリングといった方策が本邦の医療現場で定着している^{2) 70) 71)}。これらの方策を講じることで、本邦において本薬を ART における COS に用いた際の OHSS は臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と判断する。OHSS 以外の副作用の多くは、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、臨床的に大きな問題が生じることはないと考え。また、注意喚起されていない事象について、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起をしない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、OHSS 等の副作用が適切に管理されるのであれば、本薬を日本人に ART における COS に使用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、欧米等 6 カ国において、ART における COS で承認されており、国内外の臨床試験の成績等から、本薬の有効性及び安全性が示唆されている（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、ART における COS に用いる薬剤として本薬が挙げられている（5.（3）及び（4）参照）。また、本邦の医療現場において本薬は ART における COS に広く使用されている実態がある（6.（2）参照）。

本薬の投与時には、主として OHSS の発現に注意を要するが、その発現については、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これらを考慮した本薬の使用がなさ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適切に管理されるのであれば、OHSS は臨床的に大きな問題としないと考える（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、ART における COS に使用した際の有効性及び安全性は医学薬学上公知と判断する。

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調節卵巣刺激

【効能・効果に関連する注意】

本薬の投与の適否は、患者及びパートナーの検査を十分に行った上で判断すること。原発性卵巣不全が認められる場合や妊娠不能な性器奇形又は妊娠に不適切な子宮筋腫の合併等の妊娠に不適当な場合には本薬を投与しないこと。また、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】

欧米等6カ国で本薬はARTにおけるCOSに係る効能・効果で承認されており、国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及びガイドラインの記載内容や国内使用実績等を踏まえると、本薬を用いたCOSで複数の卵胞を发育させ、その後採取した卵を用いてIVFやICSI等のARTを行うことの有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えことから（7.（3）参照）、上述のような効能・効果を設定することが妥当と判断する。

なお、本薬は、ARTの対象とならない不妊の原因がある患者には投与すべきでないこと

から、上述のように注意喚起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、150 又は 225 単位を 1 日 1 回皮下又は筋肉内投与する。患者の反応に応じて 1 日 450 単位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。

【用法・用量に関連する注意】

- 投与開始時期は、組み合わせて使用する薬剤に応じて適切に判断すること。
- 患者により卵巣の反応性は異なるので、開始用量は患者特性を考慮して決定（減量又は増量）すること。用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巣反応に応じて行うこと。用量調節は投与開始 5 日後から可能とし、増量幅は 150 単位以下とすること。
- 超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって十分な卵胞の発育が確認されるまで投与を継続すること。最終投与後、最終的な卵胞成熟を誘起したうえで、採卵すること。

【設定の妥当性について】

1) 開始用量及び開始時期について

海外では、GnRHアゴニスト投与開始約2週間後若しくは月経周期2又は3日目から、本薬150～225単位/日を投与開始する用法・用量が承認されている（3. (1) 参照）。また、海外臨床試験は、主にGnRHアゴニストを用いた下垂体の脱感作後か、GnRHアンタゴニストを用いる場合は月経周期2又は3日目から、本薬を150又は225単位/日で投与開始する用法・用量で実施され、有効性及び安全性が示されている（4.参照）。公表文献で報告された海外臨床試験では、開始時期は組み合わせて使用する薬剤に応じた規定で、本薬150又は225単位/日を開始用量として実施されており、本薬の有効性が示されている（5. (1) 参照）。国内外のガイドライン及び教科書においても、開始時期の記載があるものは月経周期3日目ごろから、主な開始用量は150又は225単位とされている（5. (3) 及び (4) 参照）。また、国内の公表文献及び使用実態に関する文献調査では、大部分の報告で本薬の用量は150～300単位/日、投与開始時期は月経周期3日目頃であり、本薬が概ね海外臨床試験、海外の承認用法・用量並びに国内外のガイドライン及び教科書と同様の開始用量及び開始時期で使用されていることが確認できる（5. (1) 及び6. (2) 参照）。

以上のことから、本薬の開始用量を150又は225単位とすることは、医学薬学上公知であると判断でき、当該内容を用法・用量に設定することは妥当と考える。また、開始時期に

ついて、海外の承認用法・用量、国内外の公表文献では、本薬と組み合わせて使用する薬剤によって異なっていたことを踏まえると、本薬の開始時期は本薬と組み合わせて使用する薬剤に応じて適切に判断するよう注意喚起することが適切である。

なお、国内外のガイドライン及び教科書では開始用量は患者の卵巢機能によって決定する旨記載されていることを踏まえると、卵巢反応は患者によって異なることから、本薬の開始用量は、患者特性を考慮して決定するよう注意喚起することが適切と考える。

2) 用量調節と1日最大用量について

海外臨床試験では、投与開始5日後以降に用量調節が可能とされ、1日最大用量を375～450単位とする規定で実施され、有効性及び安全性が示されている（4.参照）。これらの試験成績に基づき、米国及び欧州の承認用法・用量では、1日用量が450単位を超えないよう規定されている（3.（1）参照）。海外公表文献で報告された臨床試験においても1日最大用量は450単位と規定されており、本薬の有用性が示されている（5.（1）参照）。また、国内外のガイドライン及び教科書においても、1日最大用量として450単位が記載されており、国内の医療現場においても1日最大用量は450単位で使用されている実態が確認できる（5.（3）及び（4）並びに6.（2）参照）。以上より、本薬の1日最大用量を450単位とし、450単位を超えない範囲で用量調節可能とすることは妥当と判断する。

なお、本薬の用量調節の詳細が確認できた海外臨床試験及び国内外の文献報告において、用量の変更は投与開始5日後以降、患者の卵巢反応に応じて実施可能とされ、1回の変更は、最大150単位の範囲とされていたこと（4及び5.（1）参照）、並びに国内外のガイドライン及び教科書でも本薬の用量は患者の卵巢反応を確認した上で決定すると記載されていることから（5.（3）及び（4）参照）、用量調節を行う場合には、超音波検査や血清エストラジオール濃度の測定により確認した患者の卵巢反応に応じて行うこととし、投与開始5日後から、増量幅は150単位以下とするよう注意喚起することが適切と考える。また、本薬投与終了後には最終的な卵胞成熟を誘発した後に採卵する必要があることを踏まえると、超音波検査及び血清エストラジオール濃度の測定によって卵胞の発育が確認されるまで本薬の投与を継続し、本薬の最終投与後に卵胞成熟を誘起した後、採卵することを注意喚起することが適切と判断する。

3) 投与経路について

海外公表文献で報告された臨床試験において、本薬を単回皮下投与又は単回筋肉内投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} は同等とは判断されなかったもののその差はわずかであり、本薬を皮下投与又は筋肉内投与によりARTにおけるCOSに用いた場合の採卵数及び臨床妊娠率は同程度の結果が得られており、安全性も大きく異なる傾向は認められていない（5.（1）参照）。また、欧米等6カ国の承認状況において、欧州の各国では、本薬の投与経路として皮下投与及び筋肉内投与が承認されている（3.（1）参照）。本薬の国内使用実態に関する公表文献のうち、本薬の投与経路が明記された文献は限られたが、筋肉内投与に加え、皮

下投与も確認できた（6.（2）参照）。また、本邦の使用実態も踏まえて作成された国内のガイドラインでは、皮下投与が行われている実態があると記載されている（5.（4）参照）。以上のことから、本薬の投与経路を皮下投与又は筋肉内投与とすることは妥当と考える。

以上の1)～3)から、上述の用法・用量、及び用法・用量に関連する注意と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する。

（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 COS 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）の検討及び要望効能・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妥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。
- 卵巣過剰刺激症候群の発症の兆候が認められた場合には、本薬の投与を中断し、少なくとも4日間は性交を控えるように指導すること。
- 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) 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, 391-3.
- 3) ART データブック 2013 年. http://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2013data_201601.pdf (最終確認日 2021 年 12 月 10 日)
- 4) 齊藤 英和、他. 平成 26 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌. 2012; 67: 2077-121.
- 5) 米国添付文書 : MENOPUR (menotropins for injection) for subcutaneous use (FERRING PHARMACEUTICALS INC.)
- 6) 英国添付文書 : MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (Ferring Phamaceuticals Limited)
- 7) 英国添付文書 : Meriofert PFS 75 IU, powder and solvent for solution for injection (IBSA Farmaceutici Italia Srl)
- 8) 独国添付文書 : MENOGON HP 75 IU Powder and solvent for solution for injection (FERRING GmbH)
- 9) 仏国添付文書 : MENOPUR 75 IU powder and solvent for solution for injection (FERRING S.A.S.)
- 10) 仏国添付文書 : FERTISTARTKIT (Laboratoires GENEVRIER)
- 11) 加国添付文書 : MENOPUR Menotropins for Injection (Ferring Inc.)
- 12) 豪州添付文書 : MENOPUR (human menopausal gonadotrophin) powder and solvent for solution for injection (Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd)
- 13) Devroey P, et al. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertil Steril. 2012; 97, 561-71.
- 14) FE 999906 CS08. A randomised, open-label, assessor-blind, parallel groups, multicentre trial comparing the efficacy of MENOPUR versus recombinant FSH in controlled ovarian stimulation following a GnRH antagonist protocol and single embryo transfer. Ferring Pharmaceuticals Report 2011 Sept 15.
- 15) Andersen AN, Devroey and Arce JC. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod. 2006; 21: 3217-27.
- 16) FE 999906 CS003 : A Randomized, Open-label, Assessor-blind, Pararelle group, Muti-center,

- Superiority, Study Comparing Highly Purified Menotrophin (Menopur) and Recombinant Follicle Stimulation Hormone (FSH) (GONAL-F) for Controlled Obvarian Hyperstimulation following Downregulation with a Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH) Antagonist in a Long Protocol in Women Undergoing *in vitro* Fertilization. Ferring Pharmaceuticals Report 2006 Feb 20.
- 17) Golan A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv.* 1989; 44: 430-40.
 - 18) The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial. *Fertil Steril.* 2002; 78: 520-8.
 - 19) MFK/IVF/0399E An open-label, randomised, parallel group, comparative phase 3 trial to study the efficacy and safety of HP menotrophin versus recombinant FSH administered subcutaneously to female patients in an IVF/ICSI programme. Ferring Pharmaceuticals Report 2001 Jun 14.
 - 20) De Leener A, et al. Presence and Absence of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Mutations Provide Some Insights into Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Physiopathology *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 555-62.
 - 21) Miller CE, et al. Clinical comparison of ovarian stimulation and luteal support agents in patients undergoing GnRH antagonist IVF cycles. *J Reprod Med* 2013; 58: 153-60.
 - 22) Alviggi C, et al. 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.
 - 23) Di Stefano AF, et al. 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: 1031-44.
 - 24) Nakagawa K, et al. Recombinant-follicle stimulating hormone is more effective than urinary human menopausal gonadotropin in ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology treatment. *Reprod Med Biol.* 2007; 6, 27-32.
 - 25) van Wely M et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
 - 26) Coomarasamy A, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008; 23: 310-5.
 - 27) Berek and Novak's Gynecology 16th Edition. Wolters Kluwer; 2019. p968-77, 994-9.
 - 28) 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. p78-100, 135-

- 47.
- 29) プリンシプル産科婦人科学 婦人科編 第3版. メジカルビュー社; 2014. p345-67.
- 30) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Comparison of pregnancy rates for poor responders using IVF with mild ovarian stimulation versus conventional IVF: a guideline. Fertil Steril 2018;109: 993-9.
- 31) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
- 32) 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)
- 33) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p34-5.
- 34) Mekaru K, et al. Comparison between the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol and the gonadotropin-releasing hormone agonist long protocol for controlled ovarian hyperstimulation in the first in vitro fertilization-embryo transfer cycle in an unspecified population of infertile couples: Reprod Med Biol. 2012;11: 79-83.
- 35) 坂本康紀、瀬沼美保. 当院における凍結胚盤胞単一融解移植の成績 妊娠率・初期流産率と各種パラメーターとの関連について. 現代産婦人科. 2012; 60: 443-8.
- 36) 中野貴史、他. Conventional IVF での long protocol における hCG 投与日の血中 progesterone 値と妊娠成績について. Dokkyo Journal of Medical Sciences. 2011; 38: 71-8.
- 37) Kawamura T, et al. Clinical outcomes of two different endometrial preparation methods for cryopreserved-thawed embryo transfer in patients with a normal menstrual cycle. Reprod Med Biol. 2007; 6: 53-7.
- 38) 中川浩次、他. ART の卵巣刺激における recombinant-FSH 製剤（フォリスチム注）の特徴. 産科と婦人科. 2007; 74: 737-41.
- 39) 笠井剛、平田修司、星和彦. GnRH Clinical Report Long protocol における premature LH surge と臨床成績について. Hormone Frontier in Gynecology. 2006; 13: 80-4.
- 40) 望月修、杉本利幸、熊切佑香. 多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の ART における最適な排卵誘発方法の検討. 日本受精着床学会雑誌. 2010; 27: 339-42.
- 41) 若原靖典、他. 体外受精の卵巣刺激におけるクエン酸クロミフェン・HMG による minimal stimulation と Long 法との比較検討. 日本受精着床学会雑誌. 2009; 26: 106-10.
- 42) 吉田英宗、他. 40 歳以上の ART 治療に用いた Short GnRH agonist と GnRH antagonist の臨床成績. 日本受精着床学会雑誌. 2008; 25: 144-8.
- 43) 許山浩司、他. 初回 Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist による体外受精胚移植不成功症例に対する GnRH antagonist の有効性に関する検討. 日本受精着床学会雑誌. 2007; 24: 174-7.
- 44) 塩川素子、他. 生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology;ART）症例における卵巣子宮内膜症性嚢胞（ovarian endometrial cyst）の取り扱い. 日本産科婦人科学会関東連

- 合地方部会会報. 2007; 44: 63-6.
- 45) 山下瑞穂、森 英俊、大野 義雄. 当院における体外受精・胚移植の現状. 高松市民病院雑誌. 2006; 21: 8-10.
 - 46) 西川美名子、他. Poor Responder において Short Protocol は Long Protocol よりも優れた卵巣刺激法であるか?. 東海産科婦人科学会雑誌. 2005; 42: 163-7.
 - 47) 橋場 剛士、他. 難治性不妊症に対する 2 段階胚移植の試み. 日本受精着床学会雑誌. 2005; 22: 82-4.
 - 48) 渡邊剛也. 減衰振動型レオメーターを用いた hMG-hCG 療法中の卵巣過剰刺激症候群発症に対する早期予知に関する研究. 帝京医学雑誌. 2003; 26: 71-9.
 - 49) Iwami N, et al. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. Arch Gynecol Obstet. 2018; 298: 663-71.
 - 50) Kuroda K, et al. Infertility treatment strategy involving combined freeze-all embryos and single vitrified-warmed embryo transfer during hormonal replacement cycle for in vitro fertilization of women with hypogonadotropic hypogonadism. J Obstet Gynaecol Res. 2018; 44: 922-8.
 - 51) Yamamoto H, et al. Lower FOXO3 mRNA expression in granulosa cells is involved in unexplained infertility. J Obstet Gynaecol Res. 2017; 43: 1021-8.
 - 52) Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. J Obstet Gynaecol. 2015; 35: 163-7.
 - 53) Honnma H, et al. Different ovarian response by age in an anti-Müllerian hormone-matched group undergoing in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 2012; 29: 117-25.
 - 54) Moride N, et al. Does the bromocriptine-rebound method improve embryo quality? J Med Invest. 2011; 58: 63-6.
 - 55) Sugaya S. Pregnancy following calcium ionophore oocyte activation in an oligozoospermia patient with repeated failure of fertilization after ICSI. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010; 37: 261-2.
 - 56) Takasaki A, et al. Clinical use of colony-stimulating factor-1 in ovulation induction for poor responders. Fertil Steril. 2008; 90: 2287-90.
 - 57) Yanaihara A, et al. The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome. J Assist Reprod Genet. 2008; 25: 115-8.
 - 58) Kojima R, et al. Elevated basal FSH levels, if it is under 15 IU/L, will not reflect poor ART outcomes. J Assist Reprod Genet. 2008; 25: 73-7.
 - 59) Iwase A, et al. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. Arch Gynecol Obstet. 2008; 277: 319-24.

- 60) Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15: 134-48.
- 61) Iwase A, et al. Use of follicle-stimulating hormone test to predict poor response in in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2005; 105: 645-52.
- 62) Waseda T, et al. Hemodynamic response of ovarian artery after hCG injection. *Mol Cell Endocrinol*. 2003; 202: 71-5.
- 63) Tokuyama O, et al. Vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid obtained from IVF-ET patients: a comparison of hMG, clomiphene citrate, and natural cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2002; 19: 19-23.
- 64) Jinno M, et al. Measurement of endometrial tissue blood flow: a novel way to assess uterine receptivity for implantation. *Fertil Steril*. 2001; 76: 1168-74.
- 65) Takeuchi S, et al. A prospective randomized comparison of routine buserelin acetate and a decreasing dosage of nafarelin acetate with a low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist protocol for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2001; 76: 532-7.
- 66) Kaneko T, et al. Effects of controlled ovarian hyperstimulation on oocyte quality in terms of the incidence of apoptotic granulosa cells. *J Assist Reprod Genet*. 2000; 17: 580-5.
- 67) Sadraie SH, et al. Effects of aging on ovarian fecundity in terms of the incidence of apoptotic granulosa cells. *J Assist Reprod Genet*. 2000; 17: 168-73.
- 68) 園田敦子、他. ARTにおける自己注射の有効性—治療効果と QOL 向上への貢献度および指導方法の検討—. *日本受精着床学会雑誌*. 2009; 26: 300-4.
- 69) 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.
- 70) 産婦人科診療ガイドライン—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.
- 71) 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）