

(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	マイラン EPD 合同会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-131
	成分名 (一般名)	ジドロゲステロン
	販売名	デュファストン錠 5mg
	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 checked="" 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 checked="" 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黄体補充
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	ジドロゲステロン錠 (内服) 1回 10mg, 1日 3回  ①新鮮胚移植 採卵日から投与開始とし妊娠成立 (妊娠 4~7 週) まで継 続する。  ②自然周期で凍結融解胚移植 採卵日から投与開始とし妊娠成立 (妊娠 4~7 週) まで継 続する。

	<p>③ホルモン調整周期で凍結融解胚移植 月経開始後からエストロゲン製剤を投与し子宮内膜の肥厚が得られた時点でジドロゲステロン併用を開始する。ジドロゲステロン投与は妊娠成立～最長妊娠 12 週まで継続する。</p>
備 考	<p>(特記事項等) 特記事項なし</p>
	<p><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>
<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;</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                      〕</p> <p><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                      〕</p> <p>(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</p> <p>(開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段</u>の理由)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、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 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</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。</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>国内外ではジドロゲステロンは生殖補助医療における黄体補充法として有効であり、生殖補助医療における黄体補充の目的で用いられている実態があるため、国内で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。以上のことから、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。</p>
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>	<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>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	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）	承認なし
		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）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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 checked="" 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	不明
		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	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>19)</sup>

		Published date: 20 February 2013 Last updated: 06 September 20172013
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>1.12.7 IVF 後の黄体期サポート</u> <u>1.12.7.1 IVF 治療後の黄体期サポートのために女性プロゲステロンを提供する</u>
	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	該当なし
	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)	

		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) 海外における生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology : ART）とジドロゲステロン（Dydrogesterone）の報告状況を調べるために、PubMedで検索を行った（検索式：“Assisted Reproductive Technology [Title/Abstract]” AND “Dydrogesterone [Title/Abstract]”）。その結果10件（2021年4月15日現在）が該当した。該当した論文のうち、比較試験であり、かつ、要望内容に係るジドロゲステロンの報告であった1件について以下にその内容を示す。

2) 海外における移植周期（Transplant cycle）とジドロゲステロン

(Dydrogesterone) の報告状況を調べるために、PubMed で検索を行った (検索式: “Transplant cycle, dydrogesterone [Title/Abstract]”)。その結果 3 件 (2021 年 4 月 15 日現在) が該当した。該当した論文のうち、無作為化比較試験であり、かつ、要望内容に係るジドロゲステロンの報告であった 1 件について以下にその内容を示す。

3) 上記の検索結果を補完する目的で、社内保有文献の確認を行ったところ、上記報告以外に 7 件の要望内容に係るジドロゲステロンの報告があったため以下にその内容を示す。

4) 日本における生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology : ART) とジドロゲステロン (Dydrogesterone) の報告状況を調べるために、医中誌で検索を行った (検索式: “Dydrogesterone/TH or デュファストン/AL” and “生殖補助技術/TH or ART/AL”)。その結果 39 件 (2021 年 4 月 15 日現在) が該当した。該当した論文のうち、論文種類が原著論文/比較研究、原著論文/準ランダム化比較試験であり、かつ、要望内容に係るジドロゲステロンの報告であった 2 件について以下にその内容を示す。

なお、公表文献は要望内容の用法・用量に規定されている①新鮮胚移植②自然周期で凍結融解胚移植③ホルモン調整周期で凍結融解胚移植別に区分し以下に示す。

<海外における臨床試験等>

【①新鮮胚移植】

1) Chakravarty BN, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97(5):416-20.<sup>1)</sup>

試験デザイン: 女性 430 例を対象として IVF/ICSI を施行したときの黄体補充療法としてのジドロゲステロンの有効性、安全性および忍容性を微粉末プロゲステロン腔剤と比較する前向き、無作為化試験。

方法: 胚移植日に子宮内膜厚が正常 (7~12 mm) であり、子宮内膜の疾患を示すエビデンスが認められない、IVF/ICSI (採卵) 治療を施行する 25~42 歳の女性を本試験に組み入れた。IVF/ICSI サイクルが不成功となった治療歴、および進行性子宮内膜症、強度の骨盤癒着症、生殖器結核または多嚢胞性卵巣症候群の既往がある被験者は本試験から除外した。全被験者に対し、GnRH アナログ製剤 1 mg/日を皮下投与する黄体中期でのロングプロトコールによるダウンレギュレーションを施行し、次に遺伝子組換え FSH 150~300 IU/日を皮下投与し

た。ダウンレギュレーションが達成されると GnRH アナログの用量を 0.4 mg に減量し、卵胞の反応に基づき FSH の用量を調節した。6 日目に全被験者を対象に、超音波により卵胞を測定する ultrasound folliculometry を用いてモニタリングを行い、その後、当初は 3 日ないし 4 日ごとに行い、その後は隔日または毎日モニタリングを行った。複数の卵胞サイズが直径 17 mm 以上になった時点で hCG (10,000 IU) を筋肉内投与し、hCG 投与の 34~36 時間後に卵母細胞採取を実施した。胚移植日に、微粉末プロゲステロン腔内投与 (600 mg/日を 3 回に分割投与) またはジドロゲステロン経口投与 (20 mg/日を 2 回に分割投与) のいずれかによる黄体補充療法に 5:1 の割合で被験者を割り付けて治療を開始した。胚移植 13 日後に、血中に  $\beta$  hCG が存在することにより妊娠が確認されれば、黄体補充療法を妊娠 12 週まで継続した。臨床妊娠率、流産率および生児出産率を試験の転帰指標とした。

結果：被験者計 351 例を微粉末プロゲステロンによる黄体補充療法に、79 例をジドロゲステロンによる黄体補充療法に無作為に割り付けた。不妊の原因、不妊期間、胚移植日における子宮内膜厚および年齢分布に関して両群は類似していた。生児を出産した被験者は微粉末プロゲステロン群では 80 例 (22.8%) であったのに対し、ジドロゲステロン群では 19 例 (24.1%) であり、両群間の差は統計学的有意に達しなかった。また、自然流産に関して両群間に統計学的有意差は認められなかった (微粉末プロゲステロン群 8.3%、ジドロゲステロン群 7.6%)。

安全性：ジドロゲステロン群では治療の忍容性に満足した被験者が微粉末プロゲステロン群と比較して有意に多いことが明らかになった ( $P < 0.05$ )。微粉末プロゲステロン群では被験者の 10.5% に腔分泌物または腔刺激感が認められたのに対し、ジドロゲステロン群ではそのような被験者はいなかった。肝機能検査値の異常が認められた被験者の割合に関して、ジドロゲステロン群と微粉末プロゲステロン群の間に有意差は認められなかった (それぞれ 2.53% 対 2.28%)。

2) Griesinger G, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod. 2018;33(12):2212-2221.<sup>2)</sup>

試験の質問：経口ジドロゲステロン 30 mg/日は、IVF における黄体期サポートのために、8%微粒子化腔プロゲステロン (MVP) ゲル 90 mg/日より劣っているか？

要約回答：経口ジドロゲステロンは、妊娠 12 週の胎児心拍の存在に対して MVP ゲルに対して非劣性を示した (非劣性マージン 10%)。

すでに知られていること：IVF における黄体期サポートの標準的なケアは MVP の使用であるが、それは腔の刺激、分泌物および不十分な患者のコンプライアンスと関連している。有効性が認められ、許容できる安全性プロファイルが得



られれば、経ロジドロゲステロンが標準治療として MVP に取って代わることがある。

試験デザイン、サイズ、期間: Lotus II は、2015年8月から2017年5月まで世界10カ国37のIVFセンターで行われた無作為化非盲検多施設共同第III相非劣性試験であった。IVFを受けている閉経前女性1034人(18歳以上42歳未満)が1対1(国と年齢層別に層別化)に無作為に割り付けられ、インタラクティブ Web Response System を用いて、1日1回経ロジドロゲステロン30mgまたは8% MVP ゲル90mgを投与された。

参加者/材料、設定、方法: 被験者は卵母細胞回収日に経ロジドロゲステロン(n=520)または MVP ゲル(n=514)のいずれかを投与され、黄体期のサポートは妊娠12週まで継続された。主要評価項目は、経膈超音波で判定した妊娠12週時の胎児心拍の有無とした。

主な結果と役割: 経ロジドロゲステロンの非劣性が示され、妊娠12週時のフル解析サンプル(FAS)における妊娠率は、経ロジドロゲステロンおよび MVP ゲル群でそれぞれ38.7%(191/494)および35.0%(171/489)であった(調整差:3.7%、95%CI:-2.3~9.7)。FASにおける出生率は、経ロジドロゲステロン群で34.4%(170/494)、MVP ゲル群で32.5%(159/489)であった(調整差1.9%、95%CI:-4.0~7.8)。経ロジドロゲステロンは忍容性が良好で、MVP ゲルと同様の安全性プロファイルを示した。

制限、注意の理由: 結果の分析は継続妊娠率を考慮するために力を入れていたが、臨床的関心を高める主な目的は出生率であった可能性がある。MVP ゲル用のプラセボアプリケーションを作成することは技術的に不可能であったため、この研究は非盲検であった。これにより、この研究で報告された主観的エンドポイントのバイアスのリスクが高まった可能性がある。この研究では、新鮮周期IVFにおける経ロジドロゲステロンの使用が検討されたが、黄体が存在しないプログラム凍結融解サイクルにおけるその有効性を調べるためにさらなる研究が必要である。

調査結果の広い意味: この研究は、経ロジドロゲステロンが MVP ゲルと同等の有効性と忍容性を有することから、MVP ゲルに代わる有効な代替薬であることを示している。患者に優しい経口投与経路のため、新鮮周期IVFにおける黄体期サポートの標準治療として、ジドロゲステロンは MVP に取って代わる可能性がある。

3) Tournaye H, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017;32(5):1019-1027.<sup>3)</sup>

研究の質問: 体外受精(IVF)における黄体支持能を評価するために、経ロジ

ドロゲステロン 30 mg/日 (10 mg/日 3回 (TID)) は、微粒子化膣プロゲステロン (MVP) 600 mg/日 (200 mg TID) と比較して、妊娠 12 週目の経膣超音波検査で胎児心拍の有無で評価した場合、非劣性か?

要約回答: 妊娠 12 週で経口ジドロゲステロン対 MVP の非劣性が証明され、妊娠率および関連信頼区間 (CI) の差は、いずれも非劣性マージン内であった。

既に知られていること: MVP は IVF の黄体サポートのためにほとんどの診療所で日常的に使用されているが、それは膣の刺激や分泌物などの副作用だけでなく、患者の受け入れ不良と関連している。ジドロゲステロンは、患者に優しい経口投与のため代替治療となりうる。

試験デザイン、サイズ、期間: Lotus I は国際的な第 III 相無作為化比較試験であり、2013 年 8 月 ~ 2016 年 3 月にかけて 38 カ所にわたって行われた。対象は、体外受精を予定していた不妊症の既往歴がある閉経前女性 (年齢 18 歳以上 42 歳未満、BMI  $\geq 18 \sim 30 \text{ kg/m}^2$  以下) であった。無作為化には集中型電子システムが使用され、試験研究者、スポンサーの研究チーム、被験者は試験期間を通じて盲検化されたままだった。

参加者/材料、設定、方法: 計 1031 例が、経口ジドロゲステロン (n=520) または MVP (n=511) のいずれかを受けるよう無作為に割り付けられた。卵母細胞回収当日より黄体サポートを開始し、胚移植後 2 週目に妊娠検査陽性が得られた場合は妊娠 12 週 (10 週) まで継続した。

主要結果及び役割: フル解析対象集団 (FAS) では、経口ジドロゲステロン群 497 例および MVP 群 477 例が胚移植を受けた。経口ジドロゲステロンの非劣性が示され、妊娠 12 週における妊娠率は経口ジドロゲステロンおよび MVP 治療群でそれぞれ 37.6% および 33.1% であった (差 4.7%; 95% CI : - 1.2 - 10.6%)。出生率は、ジドロゲステロン群 34.6% (新生児 213 例の母親 172 例)、MVP 群 29.8% (新生児 158 例の母親 142 例) であった (差 4.9%、95% CI : - 0.8 ~ 10.7%)。経口ジドロゲステロンは忍容性が良好で、MVP と同様の安全性プロファイルを示した。

制限事項、注意の理由: 結果の分析は臨床的な妊娠率を考慮するために力を入れられたが、出生率は臨床的に大きな関心をひく可能性がある。したがって、本試験にて認められた出生率の治療法間差に関連する結論は慎重に行う必要があると考える。

結果の広範な意味合い: 経口ジドロゲステロンは、膣内投与よりも患者に優しい経口投与であり、忍容性と効率的な治療法であることから、IVF における黄体期サポートの標準治療として MVP に取って代わる可能性がある。

4) Salehpour S, et al. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. Iran J Reprod Med. 2013;11(11):913-918.<sup>4)</sup>

(試験デザイン) 女性 80 例を対象として IVF における黄体補充療法として経ロジドロゲステロンの有効性をプロゲステロン膈剤と比較評価する前向き、無作為化、単盲検試験。

(方法) 甲状腺機能が正常かつプロラクチンが正常であり、男性不妊の病歴を有し、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) アナログ製剤によるダウンレギュレーションを施行中でかつ月経周期が正常であり、IVF (採卵) 治療のために調節卵巣刺激法を施行している 40 歳未満の女性を本試験に組み入れた。全被験者に GnRH アゴニスト 500 µg を 1 日 1 回皮下投与し、次に 150~300 IU の遺伝子組換え卵巣刺激ホルモン (FSH) 又は高純度 FSH (用量の記載なし) を投与した。経膈超音波検査により卵胞形成のモニタリングを行い、複数の主要な卵胞のサイズが直径 18 mm となった時点で、hCG を 10,000 IU 筋肉内投与した。hCG 投与後 34~36 時間以内に卵母細胞を経膈法で採取し、次に卵細胞質内精子注入法 (ICSI) による治療プロセスを実施した。卵母細胞採取日に黄体補充療法を開始し、被験者をジドロゲステロン 10 mg 1 日 4 回経口投与 (n=40) またはプロゲステロン 400 mg 1 日 2 回経膈投与 (n=40) に無作為に割り付けた。黄体補充療法は妊娠 12 週まで継続した。流産率および臨床妊娠を試験の転帰指標とした。臨床妊娠は、卵母細胞移植から 6 週間後に超音波スキャンにより生存胎児の存在が確認されることと定義した。妊娠 20 週までの胎児死亡を流産の定義とした。また、妊娠継続は、妊娠 12 週に生存胎児が 1 以上存在することと定義した。

(結果) 臨床妊娠率はプロゲステロン膈剤の投与を受けた被験者 (32.5%) の方が経ロジドロゲステロンの投与を受けた被験者 (25%) に比べて高かったものの、この差は統計学的に有意ではなかった (P=0.52)。また、流産率に関しても、ジドロゲステロン群 (7.5%) とプロゲステロン群 (7.7%) の間に有意差は認められなかった (P=0.95)。

(安全性) プロゲステロン群と比較して、ジドロゲステロン群では高い割合の被験者に出血 (20%対 48%、P=0.03)、悪心 (0%対 25%、P=0.009) および心窩部痛 (0%対 15%、P=0.008) が認められた。

5) Ganesh A, et al. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. Fertil Steril. 2011;95(6):1961-1965.<sup>5)</sup>

(試験デザイン) IVF を施行する女性 1363 例を対象として黄体補充療法としての経ロジドロゲステロンの有効性を微粉末プロゲステロン膈剤およびプロゲステロン膈用ゲル剤と比較する前向き、無作為化、単盲検、比較試験。

(方法) 甲状腺機能が正常かつプロラクチンが正常であり、卵管性不妊症、男性不妊、特発性不妊症、子宮内膜関連不妊症または排卵障害の病歴を有し、IVF のために調節卵巣刺激法を施行している 23~42 歳の女性を本試験に組み入れ

た。全被験者に酢酸ロイプロリド 500 µg を 1 日 1 回皮下投与し、次に 150~300 IU の遺伝子組換え FSH を投与した。刺激 6 日目から経膈超音波検査による卵胞形成のモニタリングを開始した。主要な卵胞のサイズが直径 18 mm 以上となり、直径 17 mm 以上の卵胞が複数認められた時点で hCG を 10,000 IU 筋肉内投与した。hCG 投与後 34~36 時間の間に超音波ガイド下で卵母細胞を経膈法で採取した。次に、男性パートナーの精子検体が正常である場合には従来の IVF を実施し、無精子症または重度の精子減少無力症の場合には ICSI を実施した。被験者を 3 群に分け、胚移植日に以下の方法による黄体補充療法を開始した：A 群 (n=422) にはジドロゲステロン 10 mg 1 日 2 回の経口投与、B 群 (n=482) には微粉末プロゲステロン膈用ゲル剤 90 mg 1 日 1 回の投与、C 群 (n=459) には微粉末プロゲステロン膈剤 (カプセル) 200 mg 1 日 3 回の膈内投与を行った。黄体補充療法は妊娠 12 週まで継続した。流産率および臨床妊娠を試験の転帰指標とした。臨床妊娠は、卵母細胞移植から 7 週間後に超音波スキャンにより生存胎児の存在が確認されることと定義した。妊娠継続は、妊娠 12 週に生存胎児が 1 以上存在することと定義した。

(結果) 妊娠率および流産率のいずれについても 3 群間に有意差は認められず、A 群、B 群および C 群における妊娠率は、それぞれ 28.67%、28.63% および 22.65% であり、流産率はそれぞれ 11.57%、13.04% および 18.26% であった。

6) Patki A, et al. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(suppl 1):68-72.<sup>6)</sup>

(試験デザイン) 女性 675 例を対象として ART における黄体補充療法としての経口ジドロゲステロンの有効性を微粉末プロゲステロン膈剤と比較する前向き、無作為化、比較試験。

(方法) GnRH アゴニストによる長期ダウンレギュレーションを 10 日以上施行し ART サイクルを施行する被験者を 3 群に分けた。D 群の被験者はロングプロトコルを施行して、OHSS のリスクがなく (n=450)、E 群には、ロングプロトコルを施行して、OHSS のリスクのある被験者を含め (n=105)、F 群には、卵子提供プログラムを実施し、ドナーの刺激を行った日から吉草酸エストラジオールの用量漸増投与も受けている被験者を含めた (n=120)。3 群の全被験者を経口ジドロゲステロン 30 mg/日 (n=366) または微粉末プロゲステロン膈剤 600 mg/日 (n=309) のいずれかの投与群に無作為に割り付け、卵母細胞採取日に投与を開始した。投与開始 14 日後に血清  $\beta$ -hCG 濃度を評価し、濃度が 50 mIU/mL を超える場合には投与を継続した。妊娠継続を試験の転帰指標とし、3 週間後に超音波により確認した。

(結果) 微粉末プロゲステロンの投与を受けた被験者と比較して、D 群 (26.7% 対 39.1%、 $P<0.01$ )、E 群 (35.6% 対 41.2%、 $P<0.01$ ) および F 群 (33.9% 対 48.2%、 $P<0.001$ ) における妊娠率はジドロゲステロンの投与を受けた被験者の方が有意

に高いことが明らかになった。

7) Zayed FF, et al. Luteal phase support in ovarian induction cycles using human chorionic gonadotrophin or oral progestagens. Saudi Med J. 2003;24(1):34 36.<sup>7)</sup>

(試験デザイン) 女性 91 例を対象としてヒト閉経期ゴナドトロピン (hMG) 排卵誘発における hCG または経口ジドロゲステロンによる黄体補充療法の有効性を評価した前向き試験。

(方法) 不妊期間が 2 年以上にわたり、卵管疎通性が確認されている、ART の既往歴のない 40 歳未満の女性を本試験に組み入れた。3 日目に FSH 濃度および LH 濃度が 10 IU/L 未満であれば、hMG 75 IU/日筋肉内投与による排卵誘発を開始した。子宮腔内精子注入法 (IUI: intrauterine insemination) の時点まで、hMG の用量を卵巣の反応に基づいて個別に調節した。3 以上の卵胞の平均直径が 18 mm 超えるサイズに達し、かつ各卵胞の血漿中エストラジオール濃度が 1000 pmol/L 以上となった時点で、hCG 10,000 IU 投与と併せて子宮腔内精子注入を実施した。IUI 施行後 1 日目に黄体補充療法として hCG 5000 IU の週 2 回筋肉内投与 (n=46) または経口ジドロゲステロン (n=45、用量の記載なし) のいずれかに割り付けて投与を開始し、14 日目まで投与した。総妊娠率 (臨床妊娠、中絶、子宮外妊娠、化学妊娠などを含む) を試験の転帰指標とした。

(結果) 総妊娠率に関して hCG 群 (17.4%) とジドロゲステロン群 (17.8%) との間に有意差は認められなかった。また、両群間で自然流産の発生数 (hCG 群で 1 例、ジドロゲステロン群で 2 例) に有意差は認められなかった。

8) Kupferminc MJ, et al. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in vitro fertilization and embryo transfer. Hum Reprod. 1990;5(3):271 273.<sup>8)</sup>

(試験デザイン) 女性 156 例を対象として IVF 刺激周期における黄体補充療法としてのジドロゲステロンまたは hCG 補充療法の有効性を評価する前向き、無作為化、盲検試験。

(方法) 月経周期 3 日目に、高用量 hMG を使用した被験者において排卵誘発を行なった。また、被験者のエストラジオール濃度が 500 pg/mL を超え、経膈超音波検査により直径 17 mm 以上の卵胞が確認されれば、hCG 10,000 IU を筋肉内投与した。次に、hCG 投与から 36 時間後に超音波ガイド下での手技により卵胞を吸引した。吸引から 48 時間後に胚移植を行い、ジドロゲステロン 10 mg 1 日 3 回経口投与 (n=54) またはプラセボ 1 日 3 回経口投与 (n=51) を胚移植日に開始する群、もしくは胚移植後 3 日目、6 日目および 10 日目に hCG 2500 IU 筋肉内投与を行う群 (n=51) のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。ジドロゲステロン群またはプラセボ群に無作為割付けした被験者は計 14 日間にわ

たり投与を継続した。妊娠率、自然流産率、化学的流産率および妊娠継続率を試験の転帰指標とした。

(結果) 妊娠率、自然流産率、化学的流産率および妊娠継続率のいずれに関しても群間で有意差は認められなかった。ジドロゲステロンを投与した被験者では妊娠率が 29.6% (16/54) であったのに対し、hCG を投与した被験者では 23.5% (12/51)、プラセボを投与した被験者では 27.4% (14/51) であった。各群において妊娠がみられた被験者において自然流産または化学的流産がみられた割合は、ジドロゲステロンを投与した被験者では 37.5% (6/16)、hCG を投与した被験者では 50% (6/12)、プラセボを投与した被験者では 42.9% (6/14) であった。妊娠第 1 三半期以降まで妊娠が継続した割合は、ジドロゲステロンを投与した被験者では 24.1% (13/54)、hCG を投与した被験者では 19.6% (10/51)、プラセボを投与した被験者では 21.6% (11/51) であった。黄体期プロゲステロン濃度は、胚移植後 3 日目には 3 投与群 (妊娠女性および非妊娠女性のいずれについても) でほぼ同程度であり、ジドロゲステロン群とプラセボ群では 6 日目および 10 日目にもほぼ同程度であったが、6 日目および 10 日目には hCG を投与した被験者の方が高いことが明らかになった。また、hCG を投与した被験者では、ジドロゲステロン群およびプラセボ群に比べて非妊娠女性における黄体期が有意に長いことが確認された。血清中プロゲステロン濃度もまた胚移植後 3 日目および 6 日目にはすべての群で、妊娠した被験者と妊娠しなかった被験者で同程度であったが、10 日目にはすべての群で、妊娠した被験者の方が有意に高いプロゲステロン濃度が認められた ( $P < 0.01$ )。3 投与群すべてにおいて、胚移植後 10 日目における 12 ng/mL を超えるプロゲステロン濃度によって妊娠を予測することができた。

9) Belaisch Allart J, et al. The effect of dydrogesterone supplementation in an IVF programme. Hum Reprod. 1987;2(3):183-185.<sup>9)</sup>

(試験デザイン) 女性 286 例を対象として IVF における黄体補充療法としてのジドロゲステロンの効果を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。

(方法) 1 以上の卵母細胞の採取に成功し、IVF 施行する被験者を本試験に組み入れた。クロミフェンおよび hMG、純 FSH、FSH と hMG の配合剤、もしくはエストロゲンとプロゲスタゲンを配合した経口避妊薬またはプロゲスタゲン単剤の経口避妊薬による卵巣刺激を施行し、クロミフェンおよび hMG を投与した。hCG 投与 (用量の記載なし) の 35 時間後に卵胞の吸引を行い、被験者をジドロゲステロン 10 mg 経口投与 (n=125) またはプラセボ (n=133) に無作為に割り付けた。被験者には、卵母細胞を採取した日の夜に投与し、月経が順調である限り、1 日 3 錠、21 日間継続して服薬するよう指示した。卵母細胞採取後 3 日目、6 日目および 9 日目に血清プロゲステロン濃度およびエストラジオール濃度を評価した。

(結果) ジドロゲステロンを投与した被験者における妊娠数 (n=27) にはプラセボ (n=20) と比較して有意差は認められなかった。また、胚移植後 3 日目、6 日目および 9 日目におけるプロゲステロン濃度およびエストラジオール濃度に関して、両群間に有意差は認められなかったが、黄体期はジドロゲステロン群の方が有意に長いことが明らかになった (P<0.01)。

【②自然周期で凍結融解胚移植】

今回の検索条件では該当なし

【③ホルモン調整周期で凍結融解胚移植】

今回の検索条件では該当なし

<日本における臨床試験等\*>

【①新鮮胚移植】

今回の検索条件では該当なし

【②自然周期で凍結融解胚移植】

1) 遠藤 真沙子,他. 黄体機能不全症例への天然型プロゲステロン膣錠を用いた黄体ホルモン補充の検討 自然周期融解胚盤胞移植での検討. 日本受精着床学会雑誌. 2019;36(1):92-97.<sup>10)</sup>

論文種類：原著論文/比較研究

Abstract：胚移植周期の黄体期に軽度の血中 P4 値の低下が認められた症例に対し、天然型プロゲステロン膣剤を使用し、血中 P4 値正常群と比較する臨床研究を行った。当院で自然排卵周期に単一融解胚盤胞移植を行った 8200 症例を対象とし、胚移植日の血中 P4 値が 11ng/mL 以上の症例(6705 例)を黄体機能正常群(control 群)とし、8ng/mL 以上かつ 11ng/mL 未満の症例(1495 例)を軽度の黄体機能不全患者群(LUT 群)と定義した。Control 群では黄体補助として、ジドロゲステロン(30mg/日)を胚移植日から妊娠判定日までの 1 週間経口投与した。Control 群および LUT 群における臨床的妊娠率はそれぞれ 42.2%、40.1%、継続妊娠率は 35.8%、35.1%、出生率は 29.6%、27.2%であり 2 群間に有意差を認めなかった。また、年齢、過去の胚移植回数、移植胚の胚グレードを調整因子とした多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、LUT 群の臨床的妊娠率、継続妊娠率、出生率の調整オッズ比はそれぞれ 0.99、1.06、0.98 となり、いずれも有意差を認めなかった。

【③ホルモン調整周期で凍結融解胚移植】

1) 俵 史子, 他. ホルモン補充周期下凍結融解胚移植における経膣プロゲステロン製剤(ルテウム膣用坐剤 400mg)と経口プロゲステロン製剤(デュファストン)

の併用投与における薬剤投与量と臨床成績. 産科と婦人科. 2018;85(6):705-712.<sup>11)</sup>

論文種類：原著論文/比較研究

**Abstract**：生殖補助医療の黄体ホルモン補充において、ジドロゲステロンの併用投与下でのルテウム腔用坐剤 400mg の投与量を検討した。その結果、高年齢女性、とくに非子宮内膜症例では 1 日 1 回の投与と 1 日 2 回の投与の間で臨床成績に違いを認めなかった。一方で、1 日 2 回投与の臨床上的有益性は 35 歳未満の女性および子宮内膜症を持つ女性において認められた。

※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新鮮胚移植】

1) Shoham G, et al. A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):15.<sup>12)</sup>

背景: 排卵誘発のために外因性に投与された hCG が消失し、着床受胎盤から内因性 hCG が分泌されるまでのギャップを埋めるには、黄体期サポート (LPS) が重要であることが実証されている。LPS は体外受精 (IVF) 妊娠の確立と維持に重要な役割を担っている。過去 10 年間に LPS の多くの側面に関する新たな情報をもたらす多くの研究が発表された。研究者間の同意の欠如と強固なエビデンスベースのガイドラインの欠如のため、我々はベンチからベッドサイドへの飛躍をしたいと考えたが、現在のエビデンスとガイドラインと比較して新鮮な IVF サイクルで一般的な LPS の実践は何か? 最近の文献を踏まえて、10 年間で専門家の意見はどのように変わったのか。

方法: 10 年間 (2009 ~ 2019 年) にわたり、一般的な LPS の慣行と論争について、大規模な IVF 専門医のウェブサイトに基づいた 4 つの Web ベースの調査を実施した。自己報告とは、複数選択調査により、年間 IVF サイクルによる結果を定量化した。

結果: 各調査に平均 303 の IVF ユニットが回答し、平均で年間 23 万 1000 回の IVF サイクルが示された。2019 年にはほとんどの回答者が採卵当日または採卵翌日に LPS を開始した (それぞれ 48.7% と 36.3 %)。2018 年には、回答者の 72% が妊娠 8 ~ 10 週に LPS を投与したのに対し、2019 年には 65% が 10 ~ 12 週まで LPS を継続した。腔プロゲステロンが主な経路であり、その使用率は 2009 年のサイクルの 64% から 2019 年の 74.1% に上昇した。経口 P の使用はごくわずかにとどまっている。2019 年にはわずかに 2.9% に増加したことは、ジドロゲステロンの実際の導入を反映している可能性が高い。E2 および GnRH アゴニストは、hCG 単独と同様に LPS に使用されることはまれであり、卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) の関連リスクにより制限される。



結論: 生殖補助医療 (ART) - コミュニティ調査シリーズは、LPS に対するプロゲステロンの使用に関する医師の見解についての洞察を与えてくれた。広範な研究と多数の出版物にもかかわらず、エビデンスの質と推奨レベルはほとんどのトピックで驚くほど低い。臨床ガイドライン使用はほとんどが質の低いエビデンスを使用している。単一の LPS プロトコールは認められていない。我々の研究では、治療の個別化に重点を置いて、科学と実践の間のギャップと更なる LPS 研究の必要性を強調している。

2) Mirza FG, et al. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):97-106.<sup>13)</sup>

卵母細胞着床の成功と良好な妊娠は、最適なプロゲステロン濃度に依存する。したがって、不妊および流産に伴うプロゲステロン欠乏症は、一般にプロゲステロンの活性を模倣したプロゲストーゲンで治療されている。その中には、プロゲステロンと密接に関連した構造を有する経口レトロステロイドであるジドロゲステロンがあるが、プロゲステロン受容体に対する生物学的利用能および選択性が高い。本総説では、黄体機能不全による切迫流産および再発性流産、不妊症に対するジドロゲステロンの有効性について概説する。生殖補助医療におけるジドロゲステロンを評価した臨床試験のデータも議論されている。プロスペクティブな臨床試験、システマティックレビュー、メタアナリシスにより、流産のおそれのある女性、または流産の既往のある女性において、ジドロゲステロンが妊娠を有意に改善することが示されている。これはまだ登録された適応症ではないが、生殖補助医療の黄体期をサポートする点で、ジドロゲステロンは微粒化膣プロゲステロンと同等の有効性を示した。妊婦におけるジドロゲステロン治療の安全性と忍容性についても簡単に考察されており、データは十分に確立された良好な有益性 - リスクプロファイルを支持している。

3) Griesinger G, et al. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertil Steril.* 2018;109(5):756-762.<sup>14)</sup>

経口ジドロゲステロンは、体外受精 (IVF) 治療の初期から経験的に黄体期サポートに用いられてきた。これまで標準治療薬とされてきた経口ジドロゲステロンと膣内プロゲステロンの体系的な比較は、2000 年代半ばから登場し始めた。最近、IVF における LPS に対する 1 日 30 mg 経口ジドロゲステロンと 1 日 600 mg の微粒化膣プロゲステロンの使用に関する大規模無作為化二重盲検ダブルダミー第 III 相試験が発表された。この会社主催の試験は、これまでの独立した研究者から有効性所見を確認し、黄体期サポートに対する 1 日 30 mg 経口ジドロゲステロンの非劣性を確固たるものとした。経口投与して初めて肝臓を通過するにもかかわらず、安全性解析において、ジドロゲステロンは

膾プロゲステロンと同様に忍容性が認められた。また、その試験から新たな胎児安全性への懸念は生じていない。経口化合物に対する女性の広範な嗜好性を考慮すると、ジドロゲステロンは、新鮮胚移植 IVF サイクルにおける黄体期サポートのための新しい標準となるかもしれない。

【①新鮮胚移植、②自然周期で凍結融解胚移植、③ホルモン調整周期で凍結融解胚移植】

1) Griesinger G, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):249-259.<sup>15)</sup>

目的：生殖補助医療における黄体期サポートに用いられるプロゲステロゲンの薬理学的および生理学的プロファイルは、臨床的選択を最も適切な治療選択肢に導く上で重要であると思われる。薬理学的プロファイルが異なる様々な微粒化プロゲステロン製剤がいくつかの目的で検討されている。ジドロゲステロンはプロゲステロンの立体異性体であり、経口での生物学的利用能が高い経口剤で入手可能であり、1960年代からプロゲステロン欠乏症に関連する様々な病態の治療に用いられており、最近では生殖補助医療の一環として黄体期補助療法として承認されている。本レビューの主な目的は、黄体期サポートおよび妊娠初期におけるジドロゲステロンの使用に対する薬理学的および生理学的特性の臨床的意義を批判的に分析することである。

結論：ジドロゲステロンのユニークな構造は、プロゲステロンと比較して経口バイオアベイラビリティの向上をもたらし、効果的な経口投与を可能にし、膈内または筋肉内プロゲステロンの適用に関連する不便と不快感を回避する。LotusI および LotusII の第 III 相試験では、経口ジドロゲステロンが黄体期のサポート中に忍容性が高く、効果的な治療法であることが示された。Lotus I の研究では、20分の1の低用量の経口ジドロゲステロン（30 mg）が、微粒化膈プロゲステロン（600 mg）よりも劣っていないことが示された。結果として、経口ジドロゲステロンは、その患者に優しい経口投与経路のために、標準治療として微粒化膈プロゲステロンに取って代わる可能性がある。経口ジドロゲステロンは、毎年 IVF を受けている世界中の推定 150 万人の女性の治療にパラダイムシフトを引き起こす可能性がある。

2) Barbosa MWP, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(2):148-156.<sup>16)</sup>

目的：体外受精後に新鮮または凍結胚移植を提供された女性の黄体期サポート

(LPS) のための経ロジドロゲステロンと膣プロゲステロンカプセルのランダム化比較試験 (RCT) からエビデンスを特定、評価、要約すること。

方法: 2人の独立した著者が、タイトルと抄録に基づいて文献をスクリーニングした後、研究を選択し、データを抽出し、バイアスリスクを評価した。ジドロゲステロンとプロゲステロンをリスク比 (RR) に基づいて比較し、推定値の精度を 95%信頼区間 (CI) で評価した。

結果: 2017年6月7日に実施された電子検索で376件がヒットし、そのうち9件は適格とみなされた文献であり、本システムティックレビューと定量分析に含まれた。良質なエビデンスによると、経ロジドロゲステロンは、生児出産/進行中妊娠において、膣プロゲステロンカプセルと少なくとも同様の結果を示している (RR=1.08、95% CI=0.92 - 1.26、I<sup>2</sup>=29%、8件のRCT、女性3386例)、および臨床的妊娠率 (RR 1.10、95% CI=0.95 - 1.27、I<sup>2</sup>=43%、9件のRCT、女性4061例)。さらに、流産率に関連する差はないことを示唆するエビデンスの質は中程度である (RR=0.92、95% CI=0.68 - 1.26、I<sup>2</sup>=6%、8件のRCT、臨床的妊娠988例; エビデンスの質は不正確さのために低下していた)。

結論: 胚移植を受ける女性のLPSにおいて、経ロジドロゲステロンは膣プロゲステロンカプセルと少なくとも同様の生殖アウトカムを提供することを良質なRCTは示唆している。ジドロゲステロンは合理的な選択肢であり、薬の選択はコストと副作用に基づいて行うべきである。

### (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) Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems (2013)

NICE guidelines <sup>17)</sup>

1.12.7 IVF 後の黄体期サポート

1.12.7.1 IVF 治療後の黄体期サポートのために女性プロゲステロンを提供する。

2) Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), October 2019 <sup>18)</sup>

16. Luteal phase support (LPS)

16.2 ジドロゲステロン

Evidence

LPS には 1 日 30 mg のジドロゲステロンが最も頻繁に使用される。LPS に対する経ロジドロゲステロンと経膣プロゲステロンの使用を比較した最近のメタ解析では、生児出産 / 継続妊娠率に差はなかったことが報告された (RCT8 件、RR 1.08、95% CI 0.92 - 1.26、女性 3386 例 (Barbosa ら、2018<sup>16</sup>)。RCT では、1034 人の女性を含む最近のメタ解析よりも、膣プロゲステロンゲルと比較して、生児出生率に有意差はないことも報告された (34.4% (170/494) vs. 32.5% (159/489)) (Griesinger ら、2018<sup>2</sup>)。105 人の女性を含む小規模な RCT では、LPS に対する経ロジドロゲステロンの使用をプラセボと比較したところ、臨床的な妊娠率に統計学的な差は認められなかった (29.6% (16/54) 対 27.4% (14/51)) (Kupferminc ら、1990<sup>8</sup>)。

#### Recommendations

黄体期サポートにはおそらくジドロゲステロンが推奨される。

#### Justification

プロゲステロンと比較すると、経ロジドロゲステロンの妊娠継続率は同程度である。メタ解析では、凍結および新鮮移植サイクルからの結果がプールされた。また、メタ解析では 3 つの RCT が患者の不满について報告され、2/3 の RCT ではプロゲステロンの経膣ルートよりも経口投与ルートが好まれた (3 番目の RCT では女性は不满に差を認めなかった) (Barbosa ら、2018<sup>16</sup>)。Tournaye らと Griesinger らによる研究では、両治療群で同様の安全性と忍容性が報告された (Griesinger ら、2018<sup>2</sup>)、Tournaye ら、2017<sup>3</sup>)。

ジドロゲステロンは天然のプロゲステロンとは構造が異なる経口活性プロゲステロンであるため、出生児の安全性に懸念がある。2 つの RCT からのエビデンスは、天然プロゲステロンと比較して先天異常の割合に差はない (Griesinger ら、2018<sup>2</sup>)、Tournaye ら、2017<sup>3</sup>) が、GDG はこれらのデータについて確固たる声明を行うには不十分であると考えている。長期的な子孫の健康研究が不足している。勧告の強さについてガイドライン内で若干の不一致が認められた。ICH-GCP 規格による安全性の承認や、早期流産予防のためのジドロゲステロンの歴史的な使用などを踏まえ、これを強く推奨すべきであると考えた会員もいる。

<日本におけるガイドライン等>

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

なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 提示した海外・国内のエビデンスやガイドラインから妥当といえる。

<要望用法・用量について>

1) 要望用法・用量(1回10mg、1日3回)は国内既承認の用法・用量(通常成人1日5~15mgを1~3回に分割経口投与。子宮内膜症には1日5~20mgを経口投与。)より1日用量としては高用量ではあるが、提示した海外・国内のエビデンスやガイドラインより、要望用法・用量における忍容性と安全性プロファイルが確認されていることから、有効性及び安全性の観点から妥当といえる。

<臨床的位置づけについて>

1) ジドロゲステロンは、生殖補助医療における黄体補充に用いられてきた実態はあったが適応を有していなかった。海外・国内のエビデンスやガイドライン記載の状況から、この目的での保険適用の必要性がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) Chakravarty BN, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97(5):416-20.
- 2) Griesinger G, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. Hum Reprod. 2018;33(12):2212-2221.
- 3) Tournaye H, et al. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017;32(5):1019-1027.
- 4) Salehpour S, et al. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. Iran J Reprod Med. 2013;11(11):913-918.
- 5) Ganesh A, et al. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and

- micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1961-1965.
- 6) Patki A, et al. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(suppl 1):68-72.
  - 7) Zayed FF, et al. Luteal phase support in ovarian induction cycles using human chorionic gonadotrophin or oral progestagens. *Saudi Med J*. 2003;24(1):34-36.
  - 8) Kupferminc MJ, et al. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1990;5(3):271-273.
  - 9) Belaisch Allart J, et al. The effect of dydrogesterone supplementation in an IVF programme. *Hum Reprod*. 1987;2(3):183-185.
  - 10) 遠藤 真沙子,他. 黄体機能不全症例への天然型プロゲステロン膣錠を用いた黄体ホルモン補充の検討 自然周期融解胚盤胞移植での検討. *日本受精着床学会雑誌*. 2019;36(1):92-97.
  - 11) 俵 史子, 他. ホルモン補充周期下凍結融解胚移植における経膣プロゲステロン製剤(ルテウム膣用坐剤 400mg)と経口プロゲステロン製剤(デュファストン)の併用投与における薬剤投与量と臨床成績. *産科と婦人科*. 2018;85(6):705-712.
  - 12) Shoham G, et al. A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):15.
  - 13) Mirza FG, et al. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97-106.
  - 14) Griesinger G, et al. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertil Steril*. 2018;109(5):756-762.
  - 15) Griesinger G, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):249-259.
  - 16) Barbosa MWP, et al. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(2):148-156.
  - 17) Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems (2013) NICE guidelines  
(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-35109634660549>)
  - 18) Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), October 2019