

IV-131

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ジドロゲステロン</p>
	<p>販売名</p>	<p>デュファストン錠 5mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>マイラン EPD</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会 (選定理由) 生殖医療に関連する学会のため</p>
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> <p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>生殖補助医療における黄体補充</p> <p>ジドロゲステロン錠 (内服) 1回 10mg, 1日 3回</p> <p>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。</p> <p>②自然周期で凍結融解胚移植 排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> <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</p>

IV-131

		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。
	備 考	(特記事項等) 特記事項なし
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
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>該当なし</p> <p>約 _____ 人</p> <p><推定方法></p>	
国内の承 認 内 容 (適応外 薬のみ)	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>無月経、月経周期異常(稀発月経、多発月経)、月経困難症、機能性子宮出血、黄体機能不全による不妊症、子宮内膜症、切迫流産、習慣性流産</p> <p>ジドロゲステロンとして、通常成人 1 日 5～15mg を 1～3 回に分割経口投与する。子宮内膜症には 1 日 5～20mg を経口投与する。</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、該当 すると考 えた根拠 について 記載する。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切	<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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>本剤の適応疾病は不妊症であり、不妊症カップルの精神的ストレスは大きく、仕事・家事などの作業効率低下や家族関係の悪化などによって、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 欧米等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>	

IV-131

<p>な 1 つに チェック する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</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>
<p>追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む) 収 集への協 力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備 考</p>	<p>特記事項なし</p>

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か 国での承認 状況 (該当国にチ ェックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<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>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	
		<p>効能・効果</p>	
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>			
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		

IV-131

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<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	
		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	Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), October 2019 ¹⁹⁾ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Published date: 20 February 2013, Last updated: 06 September 2017
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	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
用法・用量			

IV-131

		(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)	
		用法・用量 (または効能・効果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	

	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、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):416-20.¹⁾

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 β 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% に膣分泌物または膣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):2212-2221.²⁾

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

要約回答：経ロ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、それは膣の刺激、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 30 mg または 8% MVP ゲル 90 mg 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、経膣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)。経口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ーケーター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 における経口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、経口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):1019-1027.³⁾

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、経口ジドロゲステロン 30 mg/日 (10 mg/日 3 回 (TID)) は、微粒子化膾プロゲステロン (MVP) 600 mg/日 (200 mg TID) と比較して、妊娠 12 週目の経膾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、それは膾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 ヲ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、経ロ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。経ロ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ロ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%)。経ロ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: 経ロジドロゲステロンは、膈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):913-918.⁴⁾

(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 の遺伝子組換え卵胞刺激ホルモン (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):1961-1965.⁵⁾

(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):68-72.⁶⁾

(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錠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30mg/日(n=366)または微粉末プロゲステロン錠剤600mg/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β-hCG濃度を評価し、濃度が50mIU/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) 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):271-273.⁸⁾

(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500pg/mLを超え、経膈超音波検査により直径17mm以上の卵胞が確認されれば、hCG10,000IU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10mg1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hCG2500IU

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。

8) Belaisch Allart J, et al. The effect of dydrogesterone supplementation in an IVF programme. Hum Reprod. 1987;2(3):183-185.⁹⁾

(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):92-97.¹⁰⁾

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膈プロゲステロン製剤(ルテウム膈用坐剤 400mg)と経口プロゲステリン製剤(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):705-712.¹¹⁾

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膈用坐剤 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):15.¹²⁾

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。膈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、卵巢過剰刺激症候群（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):97-106.¹³⁾

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):756-762.¹⁴⁾

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膣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):249-259.¹⁶⁾

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、膣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、微粒化膣プロゲステロン (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膣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。

3) 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⁾

IV-131

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、本システマ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、I²=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、I²=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、I²=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>

なし

<日本における教科書等>

なし

(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 guidelines¹⁸⁾

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 2019¹⁹⁾

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 に対する経口ジドロゲステロンと経膈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、2018¹⁷⁾)。RCT では、1034 人の女性を含む最近のメタ解析よりも、膈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、2018²⁾)。

105 人の女性を含む小規模な RCT では、LPS に対する経口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)) (Kupfermanc ら、1990⁸⁾)。

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、経口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 が患者の不満について報告され、2/3 の RCT ではプロゲステロンの経膈ルートよりも経口投与ルートが好まれた (3 番目の RCT では女性は不満に差を認めなかった) (Barbosa ら、2018¹⁷⁾)。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、2018²⁾、Tournaye ら、2017³⁾)。

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、2018²⁾、Tournaye ら、2017³⁾) 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>

1. 生殖医療ガイドライン（作成中）

CQ24

Answer

1. 新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効である。(A)
2. 黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与経路は経口, 経膣, 筋肉注射のいずれも用いることができる。(B)
3. 黄体補充は採卵日以降から, 少なくとも妊娠判定陽性までは継続する。(B)
4. 黄体補充として薬剤を使用する場合には, 本 CQ の表 1 に記載された薬剤および投与量を参考にする。(B)

解説

1. 体外受精では卵巣刺激により, 下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)分泌は低下し, 黄体期間は短縮するため体外受精成績の低下につながる。そのため, 新鮮胚移植を行う場合, プロゲステロン製剤を用いた適切な黄体補充を行うことは一般的である。

2015 年の Cochrane Database of Systematic Reviews のメタアナリシスでは 94 件の RCT が解析され黄体補充の有用性が評価された¹⁾。同メタアナリシスでは新鮮胚移植の黄体補充としてプロゲステロン投与群とプラセボ, 非投与群が比較され, プロゲステロン投与群で生児獲得率もしくは継続妊娠率が 1.77 倍(95%信頼区間 1.09-2.86)と有意に向上することが示された。2017 年の NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)ガイドラインにおいても黄体補充においてプロゲステロン製剤が推奨されている²⁾。2019 年に報告された 82 件の研究に対するメタアナリシスでは, プロゲステロン製剤の各投与経路の成績が無治療群と比較され, 臨床妊娠率は無治療群 14.7%に対し, 筋肉注射 44.0%, 経膣投与 36.4%, 経口投与 30.7%と有意に黄体補充群で成績が向上することが示された³⁾。2020 年の ESHRE ガイドラインにおいても, 新鮮胚移植においてプロゲステロン製剤を用いた黄体補充が強く推奨されている⁴⁾。

上記の結果を踏まえると, 新鮮胚移植におけるプロゲステロン製剤を用いた黄体補充は不妊治療に有効であり投与が推奨される。

2. プロゲステロン製剤投与経路は, 経膣投与の報告が増加しているが, 最も効果的な投与経路については結論が出ていない。

1) 上述の Cochrane Database of Systematic Reviews のメタアナリシスでは 45 件の

RCTにより,経口投与,経膣(経直腸)投与,筋肉注射が比較され,生児獲得率もしくは継続妊娠率に有意差を認めていない¹⁾.ESHREガイドラインではCochrane Database of Systematic ReviewsのメタアナリシスにRCT 1件が追加され,経膣投与,筋肉注射,皮下注射のいずれにおいても臨床妊娠率に差を認めないことから,それぞれ黄体補充として推奨されている.同ガイドラインにおいて推奨されている投与量は,50mg 筋肉注射 1日1回,25mg 皮下注射 1日1回,90mg 膣用ゲル 1日1回,200mg 膣用カプセル 1日3回,100mg 膣錠 1日2-3回,400mg 膣坐剤 1日2回となっている⁴⁾.

2) プロゲステロン経口剤はRCT5件を含むCochrane Database of Systematic Reviewsのメタアナリシスにおいてクロルマジノン酢酸エステル(合成黄体ホルモン製剤)およびジドロゲステロン(レトロ・プロゲステロン製剤)が,筋肉注射および経膣剤と比較された.同メタアナリシスにおいて,各投与経路間の体外受精成績に有意差は認められなかった.ジドロゲステロンはESHREガイドラインにおいても,経膣投与と比較したRCT 9件において生児獲得率,継続妊娠率に有意差を認めないことから,黄体補充として推奨されている.2020年には新鮮胚移植における黄体補充としてジドロゲステロン(20-40mg/日)および膣用カプセル(600-800mg/日)を比較したRCT 9件のメタアナリシスが報告され,ジドロゲステロン群において12週までの継続妊娠率が1.16倍(95%信頼区間 1.01-1.34),生児獲得率が1.19倍(95%信頼区間 1.03-1.38)と有意に高い結果が示された⁵⁾.ESHREガイドラインおよび2020年のメタアナリシスを考慮すると,新鮮胚移植における黄体補充としてジドロゲステロンは他のプロゲステロン投与経路と同等に推奨される.一方,ジドロゲステロンは合成プロゲステロン製剤であり,胎児および出生児への長期的な評価を必要とするという点において,ESHREのガイドラインではジドロゲステロンは条件付き推奨となっている.また,クロルマジノン酢酸エステルについてはコクランメタアナリシスにおいて,12mg/日の内服と,筋肉注射(25-50mg/日)と比較したRCT 1件が検討されている⁶⁾.同RCTにおいてクロルマジノン酢酸エステル内服群と筋肉注射群で臨床妊娠率に有意差は認められておらず,クロルマジノン酢酸エステルについても黄体補充として使用が考慮される.

3) 2020年に黄体補充における筋肉注射と経膣投与を比較したRCT 15件に対するメタアナリシスでは,患者満足度は経膣投与で有意に高い結果であった⁷⁾.筋肉注射では反復投与による疼痛,アレルギー反応,感染などの副作用の顕在化に注意する必要がある.一方で経膣投与においても膣びらん,性器出血および膣内細菌叢に与える影響も今後さらに検討する必要がある,患者背景を考慮した薬剤選択が必要である.

3. 新鮮胚移植における黄体補充開始のタイミングは採卵前,採卵日,採卵後から移植日前,および移植日以降など施設や報告により異なる.投与期間についても妊娠判定までの2-3週間,妊娠成立後8-9週まで,妊娠12週までとするなど様々である¹⁾.

1) NICEガイドラインでは妊娠8週を超えての黄体補充に関しては明らかなエビデンスを認めないと記載している²⁾.ESHREガイドラインでは,RCT 6件およびそれらのRCTに対するメタアナリシス結果を踏まえ,プロゲステロン投与は採卵日夕方か

ら採卵 3 日目までの間に開始し、少なくとも妊娠判定日まで継続することを Good Practice Point として推奨している⁴⁾。

- 2) 黄体補充開始のタイミングは 2019 年のメタアナリシスによりさらに詳細に検討されている³⁾。黄体補充を採卵日から開始する群、採卵日から移植日までの間に開始する群で比較され、採卵日から移植日までの間に開始する群で臨床妊娠率が 1.31 倍(95%信頼区間 1.10-1.58)と有意に高い結果であった。また、採卵翌日、採卵 2 日目、採卵 3 日目それぞれに開始した場合の比較では、採卵翌日から開始した群で 1.25 倍(95%信頼区間 1.02-1.54)と有意に臨床妊娠率が高い結果であった。一方で生児獲得率には有意差は認めなかった。また、採卵前から黄体補充を開始した群と、無治療群の間には臨床妊娠率に有意差を認めなかった。
- 3) 2020 年に報告された新鮮胚移植における黄体補充を検討した RCT 7 件に対するメタアナリシスでは、黄体補充を妊娠 4-7 週の妊娠判定陽性までとした短期投与群と、妊娠 6-12 週まで継続した長期投与群が比較された⁸⁾。臨床妊娠率、生児獲得率、継続妊娠率、流産率は 2 群間に有意差を認めず、同結果を踏まえると長期的な黄体補充は必ずしも必要とされないことが示唆された。しかし、反復流産症例や性器出血など症状を有する患者に対する適切な投与期間の検討は今後も必要である。

上記結果を踏まえると、黄体補充は採卵日以降から開始し、少なくとも妊娠判定までは継続することが推奨されるが、何週まで継続するべきかという明確なエビデンスは確立しておらず今後の検討が必要である。

4. ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)をトリガーとする場合、黄体補充として使用される薬剤は上記のようにプロゲステロン製剤が一般的である。一方で、プロゲステロン製剤以外の薬剤を黄体補充において併用する試みも報告されている。

- 1) 近年は体外受精において卵成熟を促すトリガーとして、hCG 以外にゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト(GnRH-a)が用いられることも多い。GnRH-a をトリガーとして用いた場合は、上記に記載した通常の方法と変更する試みも報告されているが、適切な黄体補充プロトコルは確立していない。通常の方法ではトリガーを GnRH-a とした群の臨床妊娠率が hCG トリガー群に比して 0.21 倍と有意に低下したことを報告した 2005 年のメタアナリシスの結果を踏まえ、ESHRE ガイドラインでは、GnRH-a をトリガーとした場合、通常の方法による新鮮胚移植は行わないように強く推奨している⁴⁾。一方で 2017 年の 5 件の RCT に対するメタアナリシスでは、新鮮胚移植において GnRH-a および hCG のトリガーの違いによる成績が比較され、生児獲得率(GnRH-a トリガー群 26.1%, hCG トリガー群 28.8%), OHSS 発生率、流産率において有意差は認められていない⁹⁾。このメタアナリシスでは GnRH-a トリガー群において、通常の方法に hCG が追加投与される黄体補充変法が用いられている。そのほか、GnRH-a をトリガーとした場合はプロゲステロンのほかにエストラジオール(E2)を補充する黄体補充変法も試みられているが、どちらも大規模な RCT では評価されておらず、ESHRE ガイドラインにおいては GnRH-a をトリガーとした場合、黄体補充変法を用いて新鮮胚移植を施行することは一般的に推奨されないとしている。GnRH-a をトリガーとした採卵周期では一般的に freeze-all(全胚凍結)が選択されることも多いが、新鮮胚移植が選択さ

れる場合には上記のような黄体補充変法が試みられることが多い。適切な黄体補充法については今後の検討が必要である。

- 2) hCG はプロゲステロン製剤同様に単独でも黄体補充として使用される。2015 年のコクランメタアナリシスでも、黄体補充として hCG を使用した場合とプラセボや無治療の場合を比較した RCT5 件により、生児獲得率、継続妊娠率が hCG 投与群において 1.76 倍 (95%信頼区間 1.08-2.76) と有意な上昇が認められた。また同メタアナリシスにおける hCG とプロゲステロン製剤の比較において体外受精成績に有意差を認めておらず、黄体補充としての有効性が示された。一方 OHSS の頻度はプロゲステロン製剤が hCG 投与に比して 0.46 倍 (95%信頼区間 0.30-0.71) と有意に少ない一方で、hCG 投与ではプラセボや無治療群に比して 4.28 倍 (95%信頼区間 1.91-9.6) に増加することも報告されている¹⁾。このような結果から NICE ガイドラインでは黄体補充における hCG の一般的な使用は推奨されていない²⁾。現時点では、hCG を黄体補充として用いるのは、GnRH-a をトリガーとした際の新鮮胚移植などに限定されると考えられるが、今後の大規模 RCT が必要である。
- 3) 黄体補充における E2 についてはコクランメタアナリシスにおける、プロゲステロン製剤単独と E2 併用を比較した RCT16 件の解析によって、生児獲得率、継続妊娠率に有意差が認められていない¹⁾。また ESHRE ガイドラインではコクランメタアナリシスおよび RCT 1 件にて体外受精成績に向上を認めないことから E2 の併用は推奨されていない⁴⁾。一方で、RCT 15 件から freeze-all 群と非 freeze-all 群の累積生児獲得率を比較し、2 群間に有意差を認めないことを報告した 2021 年のコクランメタアナリシスでは、黄体補充としてプロゲステロン製剤に E2 を併用した RCT が含まれている¹⁰⁾。一般的な黄体補充に E2 製剤内服 (2-4mg/日) を併用する黄体補充変法は、hCG 投与 (1,500IU/回など) を併用する手法などとともに検討が行われているが⁹⁾、有効性については明らかになっていない。GnRH-a をトリガーとした場合の黄体補充変法については大規模 RCT など今後の検証が必要である。
- 4) GnRH-a を黄体補充として用いる場合、採卵日および採卵 6 日目にトリプトレリン 0.1-0.2mg 皮下注射を行う方法などが報告されている。2015 年のコクランメタアナリシスにおいてプロゲステロン製剤単独群と、GnRH-a 併用群の体外受精成績を比較した RCT 9 件において、GnRH-a 併用群で生産率、継続妊娠率が有意に高かったと報告された¹⁾。一方、同メタアナリシスでは統計学的異質性が大きく、GnRH-a 投与量、投与期間が RCT により異なる点に注意が必要である。ESHRE ガイドラインにおいてもコクランメタアナリシスと RCT 2 件、後ろ向きコホート研究 1 件から、生産率、継続妊娠率、もしくは臨床妊娠率が 1.6-3.4 倍と有意に向上することが示されている。一方、同ガイドラインでは、RCT の質および GnRH-a 使用の長期的な安全性の検討が乏しいことから、黄体補充における GnRH-a 使用は臨床研究目的のみとの推奨にとどまっている⁴⁾。黄体補充における GnRH-a の使用に関しては、高いエビデンスは構築されておらず、今後の検討が必要である。

用法・用量

表 1. 新鮮胚移植における黄体補充で使用される薬剤および用法用量

IV-131

プロゲステロン製剤を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。天然型および合成プロゲステロン製剤の使用において、腔用製剤（腔錠、腔用カプセル、腔用坐剤、腔用ゲル）が第一選択薬である。必要に応じて hCG 投与を行う。エストロゲン製剤はプロゲステロン製剤と併用する場合にはその使用が許容される。妊娠判定以降でエストロゲン製剤を使用する場合にはエストラジオール製剤を使用する。

薬剤種類	一般名	投与経路	用法用量
天然型プロゲステロン製剤	プロゲステロン	筋肉注射	1 回 50mg, 1 日 1 回
		皮下注射	1 回 25mg, 1 日 1 回
		腔錠	1 回 100mg, 1 日 2-3 回
		腔用カプセル	1 回 200-400mg, 1 日 2-3 回
		腔用坐剤	1 回 400mg, 1 日 2 回
		腔用ゲル	1 回 90mg, 1 日 1 回
合成プロゲステロン製剤	ジドロゲステロン	錠剤	1 回 10mg, 1 日 3 回
	クロルマジノン酸酢酸エステル	錠剤	1 回 6mg, 1 日 2 回
	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	錠剤	1 回 5-10mg, 1 日 2-3 回
	ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル	筋肉注射	1 回 125mg, 週 1 回
ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（ヒト尿由来）	筋肉注射	1 回 1500-3000 単位, 1-3 回
エストロゲン製剤	エストラジオール	錠剤	1 回 1-2mg, 1 日 2-3 回
		貼付剤	1 回 1.44-5.76mg, 隔日 1 回
		ゲル剤	1 回 1.08-2.16mg, 1 日 2 回 (0.54mg/プッシュ製剤) 1 回 2-3mg, 1 日 1-2 回 (1mg/包製剤)
	エストラジオール吉草酸エステル	筋肉注射	1 回 5-10mg, 週 1 回
	結合型エストロゲン	錠剤	1 回 0.625-2.5mg, 1 日 2 回

実態

- 1) 本邦においても新鮮胚移植の黄体補充として上述のプロゲステロン製剤が、筋肉注射、経腔剤、経口剤それぞれが使用されている。また、経口剤としてメドロキシプロゲステロン酢酸エステル、筋肉注射としてヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステルも黄体補充として使用されており、有用性については今後の RCT などによる評価が必要である。また、2016 年のメタアナリシスで、90mg 腔用ゲルと同等の成績を示したプロゲステロン皮下注射製剤¹¹⁾は海外で 2014 年に販売されているが、2021 年現在までに本邦では販売されていない。hCG 製剤としてはヒト尿由来の hCG が筋肉注射として単回もしくは複数回投与される場合がある。また、エストロゲン製剤としてはエストラジオール製剤として錠剤、貼付剤、ゲル剤の他、エストラジオール吉草酸エステル筋肉注射、結合型エストロゲン錠剤がそれぞれプロゲステロン製剤とともに使用される場合がある。エストロゲン製剤の使用については上述のようにエビデンスが明らかではないことが多く、今後の RCT などによる評価が必要である。GnRH-a 製剤はリュープロレリン酢酸塩、ブセレリン酢酸塩、

ナファレリン酢酸塩が使用されている。各メタアナリシス、ガイドラインにおいて言及されるトリプトレリン酢酸塩は本邦において販売されていない。GnRH-a 製剤を新鮮胚移植の黄体補充に用いている施設は本邦では現在多くはないが、有効性については上記のように今後の検討が必要である。

- 2) 本邦において新鮮胚移植で使用される各薬剤について、投与時に考慮される用法用量を表 1 に示した。プロゲステロン製剤については上記解説のようにエビデンスが構築されている薬剤が多く、ESHRE ガイドラインで推奨されている上述の使用方法は本邦においても推奨される。一方で、hCG 製剤およびエストロゲン製剤については、国内外の各施設によって用法用量および投与経路の選択が異なっており、適応や用法用量について今後の更なる検討が必要である。表 1 には現時点で投与時に考慮される用法用量を示した。エストロゲン製剤に関しては添付文書上、妊娠中の投与が禁忌となる薬剤もあり注意が必要である。

黄体補充における適切な薬剤の選択については、トリガーとして使用される薬剤の違いや、薬剤を併用した際の有用性評価を踏まえた、今後のさらなる検討が必要である。

文献

- 1) van der Linden M, et al.: Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015: CD009154. PMID: 26148507 (I)
- 2) 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>) (I)
- 3) Mohammed A, et al.: Evaluation of progestogen supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2019; 112: 491-502. e3. PMID: 31200970 (I)
- 4) The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020: hoaa009. PMID: 32395637 (I)
- 5) Griesinger G, et al.: Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. PLoS One. 2020; 15: e0241044. PMID: 33147288 (I)
- 6) 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. PMID: 17938943 (I)
- 7) Abdelhakim AM, et al.: Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2020; 36: 389-97. PMID: 32054365 (I)
- 8) Watters M, et al.: Short versus extended progesterone supplementation for

- luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020; 40: 143-50. PMID: 31864902 (I)
- 9) Haahr T, et al.: GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2017; 8: 116. PMID: 28638367 (I)
- 10) Zaat T, et al.: Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 2: CD011184. PMID: 33539543 (I)
- 11) Dobliger J, et al.: Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. *PLoS One*. 2016; 11: e0151388. PMID: 26991890 (I)

CQ27

Answer

1. ホルモン調整周期は自然周期と妊娠率, 生産率において同等の有効性をもつ. (A)
2. ホルモン調整周期ではエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤の投与経路, 投与方法, 投与量を適切に設定する. (B)

解説

日本産科婦人科学会 ART 登録施設の臨床実施成績データ (2018) では, 年々ART による出生児数は増加しており, 特に凍結融解胚移植 (frozen/thawed embryo transfer: FET) による出生児が 86.7%と大きな割合を占めている. FET の一般的なプロトコールとしては, 自然周期とホルモン調整周期があり, 自然周期では, 卵胞発育後の LH サージによる排卵を確認して移植を行う自然周期 (natural cycle: NC) と hCG をトリガーとして投与して排卵を誘発する自然周期 (modified NC : mNC) がある. ホルモン調整周期には, エストロゲンとプロゲステロンによるホルモン補充周期 (hormone therapy: HT) に GnRH アゴニストを併用すること (HT+GnRHa) があり, 大きく分けると 4つのプロトコールがある.

1. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2017) では, RCT18 件の 3815 症例の解析から, 自然周期 (NC, mNC) とホルモン調整周期 (HT, HT+GnRHa) において生産率, 多胎率, 流産率のいずれにも有意差を認めないと結論づけている¹⁾. 日本産科婦人科学会 ART 登録施設の生殖補助医療の成績 (2014) からは, 29760 周期の NC-FET と 75474 周期の HT-FET の比較から, 妊娠率 (36.1% vs 32.1%), 生産率 (71.9% vs 67.1%), 流産率 (25.0% vs 28.7%) といずれも自然周期の方がわずかに良好であった²⁾. しかし, ホルモン調整周期では自然排卵の有無にかかわらず施行でき, スケジュールが組みやすく, 休日の業務や受診回数を軽減できるベネフィットもある. 一方で, 自然周期では内服や注射など薬剤使用が少なく, 副作用やコスト軽減の観点から選択しやすい. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2017) では, 2 RCT から NC と mNC の成績を比較し, 妊娠率, 生産率は両者に差はないが, 継

続妊娠率は（オッズ比 2.44, 95%信頼区間 1.03-5.76, 1 RCT, n=168）については NC がわずかに高いとしている¹⁾。hCG トリガーによる排卵では、黄体期初期のプロゲステロン上昇は自然排卵より早く上昇濃度も高いことから、子宮内膜の成熟も生理的な変化とは異なる。一方で、NC 周期では LH サージを検出するため、頻回の尿検査や来院回数の増加が問題となる。

2. 自然周期の FET における黄体補充の有効性についての meta-analysis では、1つの RCT (n=435) と 3つの後方視研究 (n=3033) の解析から、プロゲステロン腔用剤による黄体補充は臨床妊娠率を（オッズ比 0.96, 95%信頼区間 0.60-1.55）向上させないとしている³⁾。ただし、生産率については、プロゲステロン腔用剤投与群において黄体補充なし群と比較して有意に高く、プロゲステロン腔用剤による黄体補充は流産率を低下させることで、生産率を向上させる可能性がある。自然周期における黄体補充の有効性についてはさらなる検討が必要である。ホルモン調整周期では卵胞発育やホルモン分泌を抑制する目的で GnRH アゴニストを前周期より併用する方法 (HT+GnRHa) がある。Cochrane Database of Systematic Reviews (2017) では、生産率は HT+GnRHa 周期が HT 周期に比較してやや高く（オッズ比 0.10, 95%信頼区間 0.04-0.30, 1 RCT, n=75, low-quality evidence）、流産率や継続妊娠率は有意差を認めないとしている¹⁾。一方で、200 例を対象とした RCT では、GnRH アゴニスト併用の有無で臨床妊娠率、流産率、継続妊娠率に差を認めず⁴⁾、副作用の問題、受診回数の増加、コスト面などから GnRH アゴニスト併用の有効性に否定的な考えもある。

ホルモン調整周期で使用するエストロゲン製剤では、投与経路（経口、経皮、経腔）、投与量、投与方法（固定法、漸増法）といった問題がある。290 例を対象とした RCT では、経口 E2 錠 (6mg) と経皮 E2 パッチ (3.9mg) を比較して、臨床的妊娠率 (69.9% vs 61%)、流産率 (19.3% vs 14.6%)、継続妊娠率 (56.4% vs 52.1%) いずれも有意差を認めていない⁵⁾。経皮 E2 パッチと経腔 E2 錠とを比較した前向きコホート研究 (n=318) でも生産率 (18% vs 19%, P=0.1) に差を認めていない⁶⁾。また、経口 E2 錠の固定法 (6mg/日) と漸増法 (2-6mg/日)、および経皮 E2 パッチの固定法 (150 μ g/3 日毎) と漸増法 (75-150 μ g/3 日毎) を比較した後方視的研究 (n=8362) では、投与経路も投与方法も生産率に影響を与えなかった⁷⁾。

プロゲステロン製剤についても、経口の dydrogesterone とプロゲステロン腔カプセルを比較した 9 つの RCT のメタアナリシスでは、臨床妊娠率、流産率、生産率 (リスク比 1.08, 95%信頼区間 0.92-1.26, 8 RCTs, 3,386 women) に有意差を認めず⁸⁾、プロゲステロン腔用剤と筋注の比較においても同等の生産率が報告されている⁹⁾。プロゲステロン製剤の増量や多剤の併用が妊娠率を向上させるかについては、十分なエビデンスはない。プロゲステロン腔用剤には複数の剤型（錠剤、カプセル剤、坐剤、ジェル剤）があるが、同等の臨床成績が得られている¹⁰⁾。プロゲステロン腔用剤では、腔から標的臓器である子宮へ直接移送 (first uterine pass effect) される経路もあり、子宮内膜の局所濃度が高くなるため、血中プロゲステロン濃度の測定は臨床的指標として有用でないという考えがある。一方で、プロゲステロン腔用錠を用いた前方視的研究 (n=244) では、胚移植日の血中プロゲステロン値が

9.2ng/ml 未満では, 9.2ng/ml 以上と比較して継続妊娠率が有意に低い (オッズ比 0.297; 95%信頼区間 0.113-0.779; P=0.013) と報告されている¹¹⁾。

表 2. 凍結融解胚移植時に用いる薬剤の用法・用量

凍結融解胚移植	<p>①GnRH アゴニスト, hCG 製剤 (トリガー)</p> <p>(1) GnRH アゴニスト製剤 酢酸ブセレリン(点鼻) 300-600 μg, 酢酸ナファレリン(点鼻) 200-400 μg</p> <p>(2) hCG 製剤 尿由来 hCG (筋注) 5000-10000 単位, 遺伝子組み換え hCG (皮下注) 250 μg</p> <p>②プロゲステロン製剤</p> <p>(1)天然型プロゲステロン製剤 筋肉注射 1回 50mg, 1日 1回, 皮下注射 1回 25mg, 1日 1回, 錠剤 1回 100mg, 1日 2-3回, 腔用カプセル 1回 200-400mg, 1日 2-3回, 腔用坐剤 1回 400mg, 1日 2回, 腔用ゲル 1回 90mg, 1日 1回</p> <p>(2)合成プロゲステロン製剤 ジドロゲステロン錠 (内服) 1回 10mg, 1日 3回, クロルマジノン酸酢酸エステル錠 (内服) 1回 6mg, 1日 1-2回, メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 (内服) 1回 5-10mg, 1日 2-3回, ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル 筋肉注射 1回 125mg, 週 1回</p> <p>③hCG 製剤 (ヒト絨毛性腺刺激ホルモン) ヒト尿由来 hCG 製剤 筋肉注射 1回 1500-3000 単位, 1-3回</p> <p>④エストロゲン製剤</p> <p>(1)エストラジオール製剤 錠剤 (内服) 1回 1-2mg, 1日 2-3回, 貼付剤 1回 1.44-5.76mg, 隔日 1回, ゲル剤 (0.54mg/プッシュの製剤) 1回 1.08-2.16mg, 1日 2回, (1mg/包の製剤) 1回 2-3mg, 1日 1-2回</p> <p>(2)エストラジオール吉草酸エステル (筋肉注射) 1回 5-10mg, 週 1回</p> <p>(3)結合型エストロゲン錠 (内服) 1回 0.625-2.5mg, 1日 2回</p>	<p>成熟卵胞を認めた時点で hCG は GnRH アゴニスト製剤を投与卵を誘導する。 プロゲステロン製剤を採卵日から開始とし妊娠成立 (妊娠 4~7 まで) まで継続する。天然型およびプロゲステロン製剤の使用において腔用製剤 (錠剤, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル) が第一選択薬で必要に応じて hCG を行う。エストロゲン製剤はプロゲステロン製剤を使用する場合には妊娠判定以降の使用が許容され, その場合はエストラジオール製剤を使用する。</p>
調整周期凍結融解胚移植	<p>①GnRH アゴニスト製剤 (卵胞発育抑制) 酢酸ブセレリン(点鼻) 900 μg, 酢酸ナファレリン(点鼻) 400 μg</p> <p>②プロゲステロン製剤</p> <p>(1)天然型プロゲステロン製剤 筋肉注射 1回 50mg, 1日 1回, 皮下注射 1回 25mg, 1日 1回, 錠剤 1回 100mg, 1日 2-3回, 腔用カプセル 1回 200-400mg, 1日 2-3回, 腔用坐剤 1回 400mg, 1日 2回, 腔用ゲル 1回 90mg, 1日 1回</p> <p>(2)合成プロゲステロン製剤 ジドロゲステロン錠 (内服) 1回 10mg, 1日 3回, クロルマジノン酸酢酸エステル錠 (内服) 1回 6mg, 1日 1-2回, メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 (内服) 1回 5-10mg, 1日 2-3回, ヒドロキシプロゲステロンカブロン酸エステル 筋肉注射 1回 125mg, 週 1回</p> <p>③hCG 製剤 (ヒト絨毛性腺刺激ホルモン) ヒト尿由来 hCG 製剤 筋肉注射 1回 1500-3000 単位, 1-3回</p> <p>④エストロゲン製剤</p> <p>(1)エストラジオール製剤 錠剤 (内服) 1回 1-2mg, 1日 2-3回, 貼付剤 1回 1.44-5.76mg, 隔日 1回, ゲル剤 (0.54mg/プッシュの製剤) 1回 1.08-2.16mg, 1日 2回, (1mg/包の製剤) 1回 2-3mg, 1日 1-2回</p> <p>(2)エストラジオール吉草酸エステル (筋肉注射) 1回 5-10mg, 週 1回</p> <p>(3)結合型エストロゲン錠 (内服) 1回 0.625-2.5mg, 1日 2回</p>	<p>必要に応じて前周期からプロゲステロン製剤を開始するまでの期間に GnRH アゴニスト製剤を併用する (前周期での卵胞発育抑制)。月経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プロゲステロン製剤の併用を開始する。プロゲステロン製剤投与は妊娠成立後長妊娠 12 週まで継続する。天然型および合成プロゲステロン製剤において, 腔用製剤 (錠剤, 腔用カプセル, 腔用坐剤, 腔用ゲル) が第一選択薬である。エストロゲン製剤はプロゲステロン製剤と併用する場合は妊娠判定以降の使用が許容される場合はエストラジオール製剤を使用する。</p>

実態

1) 排卵周期の FET では自然排卵周期を有する症例が対象となる。成熟卵胞発育が得られた後, LH サージによる排卵を確認するか, hCG 製剤 (5000-10000IU) をトリガーとして排卵を確認する。黄体補充としてプロゲステロン製剤の投与を行う施設が多く, プロゲステロン腔用剤 (錠剤, 坐剤, ゲル, カプセル) が主に使用されているが, 経口薬

や注射薬も使用されている。

2) ホルモン調整周期のFETでは、エストロゲン製剤の投与により子宮内膜が十分厚くなった時点からプロゲステロン製剤を投与開始、継続する。エストロゲン製剤では経皮貼付剤が主に使用されているが、経口剤や経膈剤も使用されている。プロゲステロン製剤については、1)と同様な製剤が使用されている。

文献

- 1) Ghobara T, et al.: Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. Cochrane Database Syst Rev. 2017; CD003414. PMID: 28675921 (I)
- 2) Saito K, et al.: Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. Hum Reprod. 2019; 34: 1567-75. PMID: 31299081 (I)
- 3) Seol A, et al.: Effect of luteal phase support with vaginal progesterone on pregnancy outcomes in natural frozen embryo transfer cycles: A meta-analysis. Clin Exp Reprod Med. 2020; 47: 147-52. PMID: 32316709 (I)
- 4) Samsami A, et al.: Frozen thawed embryo transfer cycles; A comparison of pregnancy outcomes with and without prior pituitary suppression by GnRH agonists: An RCT. Int J Reprod Biomed. 2018; 16: 587-94. PMID: 30643866 (II)
- 5) Kahraman S, et al.: Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHa suppression, a prospective randomized clinical trial. J Assist Reprod Genet. 2019; 36: 453-9. PMID: 30519898 (II)
- 6) Corroenne R, et al.: Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer in an artificial cycle: transdermal versus vaginal estrogen. Sci Rep. 2020; 10: 985. PMID: 31969591 (III)
- 7) Madero S, et al.: Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. Hum Reprod. 2016; 31: 1755-64. PMID: 27141040 (III)
- 8) 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: 148-56. PMID: 29488367 (I)
- 9) Liu Y, et al.: Progesterone Intramuscularly or Vaginally Administration May Not Change Live Birth Rate or Neonatal Outcomes in Artificial Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. Front Endocrinol. 2020; 11: 539427. PMID: 33343505 (III)
- 10) Shiba R, et al.: Efficacy of four vaginal progesterones for luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial. Reprod Med Biol. 2019; 19: 42-9. PMID: 31956284 (III)

IV-131

11) Labarta E, et al.: Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. Hum Reprod. 2017; 32: 2437-42. PMID: 29040638 (II)

(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) 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。

<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

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) Wang NF, et al. What is the optimal luteal support in assisted reproductive technology? *Horm Mol Biol Clin Investig*. Published online: February 18, 2021.~~
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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>)

IV-131

19) Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), October 2019