

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 ジドロゲステロン
 生殖補助医療における黄体補充

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ジドロゲステロン	
	販売名：デュファストン錠 5 mg	
	会社名：マイラン EPD 合同会社	
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黄体補充
	用法・用量	ジドロゲステロン錠（内服）1回 10 mg、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 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。 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

不妊症は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間^{註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

ジドロゲステロン (以下、「本薬」)は、欧米等 6 カ国において要望内容について承認されていないが、欧州ガイドラインにおいて要望内容での使用が推奨されている²⁾。

本邦では、本薬の既承認効能・効果には「黄体機能不全による不妊症」もあるが、要望内容での本薬の投与は承認されていない。しかしながら、本邦での調査研究で、胚移植 (以下、「ET」) 周期におけるホルモン補充に本薬が投与されている実態が確認されており³⁾、本邦において生殖補助医療 (以下、「ART」) における黄体補充として本薬を 1 日 30 mg 投与した報告も確認できる。

以上を踏まえると、検討会議は、要望内容は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または米国における開発の有無)	
備考	承認はない (2021 年 12 月現在)
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月 (または英国における開発の有無)	
備考	承認はない (2021 年 12 月現在)
3) 独国 : Duphaston 10 mg Filmtabletten (Mylan Healthcare GmbH) ⁴⁾	
効能・効果	

用法・用量	
承認年月（または独 国における開発の有 無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
4）仏国：DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé（MYLAN MEDICAL SAS） ⁵⁾	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏 国における開発の有 無）	
備考	要望内容に関する承認はない（2021年12月現在）
5）加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加 国における開発の有 無）	
備考	承認はない（2021年12月現在）
6）豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪 州における開発の有 無）	
備考	承認はない（2021年12月現在）

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 （または効能・効果に関 連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関 連のある記載箇所）	

ガイドラインの根拠論文	
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. (Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009) ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	黄体補充を目的に本薬を使用することは、おそらく推奨される。プロゲステロンと比較して、本薬の経口投与は同程度の継続妊娠率を示し、同程度の安全性と忍容性が認められている。
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬を黄体補充に用いる際は、30 mg/日が最も汎用されている。
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> ・ JBRA Assist Reprod 2018; 22: 148-56.⁶⁾ ・ Hum Reprod 2018; 33: 2212-21.⁷⁾ ・ Hum Reprod 2017; 32: 1019-27.⁸⁾ ・ Hum Reprod 1990; 5: 271-3.⁹⁾
備考	
3) 独国	
ガイドライン名	英国の欄に記載の欧州ガイドライン
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国の欄に記載の欧州ガイドライン
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	
5) 加国	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	なし
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について企業側で実施した海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

1) Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. (Hum Reprod 2018; 33: 2212-21) ⁷⁾

新鮮胚移植実施予定の 18 歳超 42 歳未満の女性を対象に、黄体補充における本薬とプロゲステロン膣用ゲル（以下、「P 膣用ゲル」）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（本薬群 520 例、P 膣用ゲル群 514 例）。治験実施計画書からの逸脱例及び ET が成功しなかった症例を除いた 983 例（本薬群 494 例、P 膣用ゲル群 489 例）が評価可能集団とされ、治験薬が投与された 1030 例（本薬群 518 例、P 膣用ゲル群 512 例）が安全性評価集団とされた。

採卵日から妊娠 12 週目まで、本薬 10 mg を 1 日 3 回経口投与又は P 膣用ゲル 90 mg を 1 日 1 回経膣投与することとされた。なお、ET は採卵から 3～6 日目に実施することとされた。

有効性について、妊娠 12 週目までの継続妊娠率は本薬群及び P 膣用ゲル群（以下、同順）でそれぞれ 38.7%（191/494 例）及び 35.0%（171/489 例）、生産率は 34.4%（170/494 例）及び 32.5%（159/489 例）であった。妊娠 12 週目までの継続妊娠率の差の両側 95%信頼区間（以下、「CI」）の下限は -2.3%であり、非劣性マージンである -10%を上回っており、P 膣用ゲルに対する本薬の非劣性が示された。

安全性について、有害事象の発現割合は、生殖系及び乳房障害に関する事象 17.2%（89/518 例）及び 16.0%（82/512 例）（そのうち、最もよく認められた膣出血は 9.8%（51/518 例）及び 7.2%（37/512 例））、消化器障害 13.3%（69/518 例）及び 13.1%（67/512 例）、神経障害 3.7%（19/518 例）及び 3.7%（19/512%）、血管障害 2.3%（12/518 例）及び 1.8%（9/512 例）、外陰部違和感 2.1%（11/518 例）及び 1.8%（9/512 例）であった。

2) 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: 1019-27) ⁸⁾

新鮮胚移植実施予定の 18 歳超 42 歳未満の女性を対象に、黄体補充における本薬とプロゲステロン膣用カプセル（以下、「P 膣用カプセル」）の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（本薬群 520 例、P 膣用カプセル群 511 例）。治験実施計画書からの逸脱例を除いた 974 例（本薬群 497 例、P 膣用カプセル群 477 例）が評価可能集団とされ、治験薬が投与された 1029 例（本薬群 518 例、P 膣用カプセル群 511 例）が安全性評価集団とされた。

採卵日から妊娠 12 週目まで、本薬 10 mg を 1 日 3 回経口投与又は P 膣用カプセル 200 mg を 1 日 3 回経膣投与することとされた。なお、採卵から 2～5 日目に ET を実施することとされた。

有効性について、妊娠 12 週目までの継続妊娠率は本薬群及び P 膣用カプセル群（以下、同順）でそれぞれ 37.6%（187/497 例）及び 33.1%（158/477 例）、生産率は 34.6%（172/497 例）及び 29.8%（142/477）であった。妊娠 12 週目までの継続妊娠率の差の両側 95%CI の

下限は-1.2%であり、非劣性マージンである-10%を上回っており、P 腔用カプセルに対する本薬の非劣性が示された。

安全性について、有害事象の発現割合は、それぞれ胃腸障害 19.1% (99/518 例) 及び 17.2% (88/511 例)、生殖系及び乳房障害 21.8% (113/518 例) 及び 18.4% (94/511 例) (うち、膣出血が 11.6% (60/518 例) 及び 9.2% (47/511 例))、神経障害 7.7% (40/518 例) 及び 8.2% (42/511%)、血管障害 3.5% (18/518 例) 及び 3.5% (18/511 例)、肝機能障害 0.2% (1/518 例) 及び 0.4% (2/511 例) であった。

3) Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. (Gynecol Endocrinol 2007; 23: 68-72) ¹⁰⁾

新鮮胚移植実施予定の女性を対象に、黄体補充における本薬と P 腔用カプセルの有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬群 366 例、P 腔用カプセル群 309 例)。

ゴナドトロピン放出ホルモン (以下、GnRH) アゴニストによる下垂体脱感作が行われ、採卵日から本薬 30 mg/日を経口投与又は P 腔用カプセル 600 mg/日を経膣投与することとされた。ET 14 日後に妊娠検査陽性の場合、本薬又は P 腔用カプセルの投与が継続された。

有効性について、妊娠率は本薬群及び P 腔用カプセル群 (以下、同順) で 41.0% (150/366 例) 及び 29.4% (91/309 例) であった。

安全性に係る記載はなし。

4) 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: 416-20) ¹¹⁾

新鮮胚移植実施予定の 25~42 歳の女性を対象に、黄体補充における本薬とプロゲステロン経膣投与の有効性及び安全性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施された (本薬群 79 例、プロゲステロン群 351 例)。

GnRH アゴニストによる下垂体脱感作、遺伝子組換えヒト卵胞刺激ホルモンによる卵巣刺激、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (以下、「hCG」) 10000 単位による卵胞成熟が行われ、採卵から 40~44 時間後に ET が行われた。ET 日から妊娠 12 週まで本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与又はプロゲステロン 200 mg を 1 日 3 回経膣投与することとされた。

有効性について、生産率は本薬群及びプロゲステロン群 (以下、同順) でそれぞれ 24.1% (19/79 例) 及び 22.8% (80/351 例)、自然流産率は 7.6% (6/79 例) 及び 8.3% (29/351 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、膣の分泌物又は刺激感 0% 及び 10.5%、肝機能検査異常 2.53% (2/79 例) 及び 2.28% (8/351 例) であった。

5) Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients. (J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021; 50: 102030) ¹²⁾

自然周期における凍結融解胚移植を実施予定の 38 歳未満の女性を対象に、黄体補充における本薬と P 腔用ゲルの有効性を比較する目的で無作為化並行群間比較試験が実施された (本薬群 67 例、P 腔用ゲル 67 例)。

子宮内膜の厚さが 8 mm を超え、黄体化ホルモン (以下、「LH」) サージが確認されたところで遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (以下、「r-hCG」) で卵胞成熟を行い、r-hCG 投与の 36 時間後から妊娠 12 週目まで、本薬 10 mg を 1 日 3 回経口投与又は P 腔用ゲルを 1 日 1 回経腔投与することとされた。

有効性について、臨床妊娠率は本薬群及び P 腔用ゲル群 (以下、同順) でそれぞれ 77.6% (52/67 例) 及び 73.1% (49/67 例)、継続妊娠率は 71.6% (48/67 例) 及び 68.7% (46/67 例)、流産率は 7.7% (4/52 例) 及び 6.1% (3/49 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、乳房痛が 36.9%^{注2)} (24/67 例) 及び 4.6%^{注3)} (3/67 例、)、傾眠が 38.5%^{注4)} (25/67 例) 及び 1.5% (1/67 例)、頭痛が 13.8%^{注5)} (9/67 例) 及び 0.0% (0/67 例)、めまいが 9.4%^{注6)} (6/67 例) 及び 0.0% (0/67 例)、腹部膨満が 32.8%^{注7)} (21/67 例) 及び 12.3%^{注8)} (8/67 例)、腔刺激感が 1.6%^{注9)} (1/67 例) 及び 44.6%^{注10)} (29/67 例)、腔分泌物が 12.3%^{注8)} (8/67 例) 及び 76.9%^{注11)} (50/67 例)、性交妨害が 1.6%^{注9)} (1/67 例) 及び 50%^{注12)} (32/67 例) であった。

注 2) 文献記載は 36.9%であるが、計算上は 35.8%

注 3) 文献記載は 4.6%であるが、計算上は 4.5%

注 4) 文献記載は 38.5%であるが、計算上は 37.3%

注 5) 文献記載は 13.8%であるが、計算上は 13.4%

注 6) 文献記載は 9.4%であるが、計算上は 9.5%

注 7) 文献記載は 32.8%であるが、計算上は 31.3%

注 8) 文献記載は 12.3%であるが、計算上は 11.9%

注 9) 文献記載は 1.6%であるが、計算上は 1.5%

注 10) 文献記載は 44.6%であるが、計算上は 43.3%

注 11) 文献記載は 76.9%であるが、計算上は 74.6%

注 12) 文献記載は 50%であるが、計算上は 47.8%

6) Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. (Arch Gynecol Obstet 2017; 295: 239-46) ¹³⁾

ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施予定の 20~40 歳の女性を対象に、黄体補充における本薬、プロゲステロン腔用坐剤 (以下、「P 腔用坐剤」)、本薬と GnRH アゴニストの併用、本薬と hCG の併用の有効性を比較する目的で、無作為化比較試験が実施さ

れた（本薬群 110 例、P 腔用坐剤群 112 例、本薬/GnRH アゴニスト併用群 113 例、本薬/hCG 併用群 105 例）。治験実施計画書からの逸脱例を除いた 400 例（本薬群 100 例、P 腔用坐剤群 100 例、本薬+GnRH アゴニスト併用群 100 例、本薬+hCG 併用群 100 例）が評価可能集団とされた。

エストラジオールの経口投与を月経周期 2 日目より開始し、子宮内膜の厚さが 8~14 mm に達したところで、本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与、P 腔用坐剤 400 mg を 1 日 2 回経腔投与、本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与と Triptorelin embonate 0.1 mg の併用、又は本薬 10 mg を 1 日 2 回経口投与と hCG 1500 単位の併用をそれぞれ開始することとされた。本薬及び P 腔用坐剤は妊娠 12 週目まで継続され、Triptorelin embonate 及び hCG は ET 日、3 日後、6 日後に投与された。すべての被験者で、移植前の 3 日間にプロゲステロン 100 mg が筋肉内投与された。

有効性について、臨床妊娠率は本薬群、P 腔用坐剤群、本薬/GnRH アゴニスト併用群及び本薬/hCG 併用群（以下、同順）でそれぞれ 9.0% (9/100 例)、20.0% (20/100 例)、25.0% (25/100 例) 及び 17.0% (17/100 例)、継続妊娠率は 9.0% (9/100 例)、18.0% (18/100 例)、3.0% (3/100 例) 及び 17.0% (17/100 例)、流産率は 35.7%、18.1%、14.8% 及び 19.1% であった。

安全性に係る記載はなし。

7) Oral dydrogesterone for luteal support in frozen-thawed embryo transfer artificial cycles: A pilot randomized controlled trial. (Asian Pac J Reprod 2016; 5: 490-4) ¹⁴⁾

ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施予定の女性を対象に、黄体補充における本薬、プロゲステロン注射用（以下、「P 筋注」）、P 腔用坐剤の有効性を検討する目的で、単盲検無作為化試験が実施された（本薬群 60 例、P 筋注 60 例、P 腔用坐剤 60 例）。

エストラジオールの経口投与を月経周期 2 日目から開始し、子宮内膜の厚さが 8 mm に達した時点から妊娠 12 週目まで本薬 20 mg を 1 日 2 回経口投与、P 筋注 50 mg を 1 日 2 回筋肉内投与又は P 腔用坐剤 400 mg を 1 日 2 回経腔投与することとされた。ET は、黄体補充開始 3~5 日後に行うこととされた。

有効性について、本薬群、P 筋注及び P 腔用坐剤で、臨床妊娠率は 36.66% (22/60 例)、38.33% (23/60 例) 及び 28.33% (17/60 例) であった。流産率は 9.09% (2/22 例)、8.69% (2/23 例) 及び 5.88% (1/17 例)、生産率は 28.33% (17/60 例)、30% (18/60 例) 及び 26.66% (16/60 例) であった。

安全性に係る記載はなし。

<国内における臨床試験等>

1) 黄体機能不全症例への天然型プロゲステロン腔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: 92-7) ¹⁵⁾

自然周期で凍結融解胚移植を実施した女性 8200 例を対象に、本薬及びプロゲステロン膣錠（以下、「P 膣錠」）の有効性を比較することを目的に、後方視的に検討した（本薬投与例 1495 例、P 膣錠投与例 6705 例）。

経膣超音波検査及び血中エストラジオール濃度により十分な卵胞発育が確認された時点でブセレリン酢酸塩 600 µg の点鼻投与により最終的な卵胞成熟を誘発した。その 4 又は 5 日後に ET を行い、黄体機能正常（ET 日の血中プロゲステロン値が 11 ng/ml 以上）例には、ET 日から妊娠判定日まで本薬 30 mg/日を経口投与し、軽度の黄体機能不全（ET 日の血中プロゲステロン値が 8 ng/mL 以上かつ 11 ng/mL 未満）例には、ET から妊娠 8 週の胎児心拍確認まで P 膣錠を投与した。

有効性について、本薬投与例及び P 膣錠投与例で、臨床妊娠率は 42.2%及び 40.1%、継続妊娠率は 35.8%及び 35.1%、生産率は 29.6%及び 27.2%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) 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) ⁶⁾

新鮮胚移植若しくは凍結融解胚移植において本薬と P 膣用カプセルを比較検討した無作為化試験 9 試験についてメタ・アナリシスした。本薬群は P 膣用カプセル群と比較して、生産率又は継続妊娠率（オッズ比（以下、「OR」 [95%CI] : 1.08 [0.92, 1.26] ）、臨床妊娠率（OR [95%CI] : 1.10 [0.95, 1.27] ）、臨床妊娠確認後の流産率（OR [95%CI] : 0.92 [0.68, 1.26] ）のいずれについても有意差を認めなかった。

また、1 試験で、本薬群は P 膣用カプセル群と比較して膣出血（リスク比（以下、「RR」） [95%CI] : 2.38 [1.18, 4.78] ）、悪心（RR [95%CI] : 21.00 [1.27, 346.66] ）が有意に多くみられた。

- 2) 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) ¹⁶⁾

新鮮胚移植において本薬 20~40 mg/日とプロゲステロン（P 膣用カプセル 600~800 mg/日又は P 膣用ゲル 90 mg/日）を比較検討した無作為化試験 9 試験についてメタ・アナリシスした。本薬群はプロゲステロン群と比較して、妊娠 12 週目の継続妊娠率（OR [95%CI] : 1.32 [1.08, 1.61]）、生産率（OR [95%CI] : 1.28 [1.04, 1.57]）が有意に高かった。

また、本薬群及びプロゲステロン群（以下、同順）の膣出血はそれぞれ 11.6%（120/1036 例）及び 9.5%（97/1023 例）、自然流産率は 8.4%（87/1036 例）及び 10.3%（105/1023 例）、

腹部痛は 7.0% (73/1036 例) 及び 7.7% (79/1023 例)、悪心は 5.8% (60/1036 例) 及び 4.1% (42/1023 例)、処置による疼痛は 5.4% (56/1036 例) 及び 5.7% (58/1023 例)、片頭痛／頭痛は 4.5% (47/1036 例) 及び 4.9% (50/1023 例)、嘔吐は 4.3% (45/1036 例) 及び 3.7% (38/1023 例) であった。

(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>
本要望に関する記載はなし。

<日本における教科書等>
本要望に関する記載はなし。

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

以下の記載がなされている。

- 黄体補充を目的に本薬を使用することは、おそらく推奨される。
- 本薬を黄体補充に用いる際は、30 mg/日が最も汎用されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 生殖医療ガイドライン¹⁷⁾

新鮮胚移植においては、以下のように記載されている。

- 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。
- 黄体補充として本薬を使用する場合の用法・用量は、1回 10 mg を 1日 3回である。
- プロゲスチン製剤を採卵日から投与開始とし、妊娠成立（妊娠 4～7 週目）まで継続する。プロゲステロン及びプロゲスチン製剤の使用において、プロゲステロンの腔用製剤（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。

凍結融解胚移植においては、以下のように記載されている。

- 自然周期及びホルモン調整周期のいずれについても、本薬を使用する場合の用法・用量は 1回 10 mg、1日 3回である。
- 自然周期で凍結胚移植を行う場合、プロゲスチン製剤を採卵日から投与開始とし、妊娠成立（妊娠 4～7 週目）まで継続する。
- ホルモン調整周期で凍結融解胚移植を行う場合、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プロゲスチン製剤の併用を開始する。プロゲスチン製剤投与は妊娠成立～最長妊娠 12 週目まで継続する。

- プロゲステロン及びプロゲスチン製剤の使用において、プロゲステロンの腔用製剤（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。

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

本邦での臨床試験成績の報告はないが、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。

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、本薬の用法・用量に関する情報が記載された報告は、表 1 のとおりであった。これらの文献のうち、安全性に関する記載があった文献¹⁸⁾では、hCG と本薬又はクロルマジノンとの併用で、中等度以上の OHSS が 446 例中 9 例に認められた。

表 1 本薬の臨床使用実態に関する報告一覧

文献番号	対象	症例数	本薬の用法・用量
18)	新鮮胚移植を実施した女性	hCG+プロゲスチン製剤 投与例：446 例 プロゲスチン製剤単独 投与例：125 例 ※プロゲスチン製剤としてクロルマジノン酢酸エステル又は本薬が投与されている。	ET 翌日から妊娠判定（採卵後 14 日目）まで、30 mg/日を投与。
19)	新鮮胚移植を実施した女性	73 例	採卵日より 14 日間、10 mg/日を投与。
20)	新鮮胚移植を実施した 27～35 歳女性	3 例	30 mg/日、14 日間投与（投与の開始・終了時期の記載なし）。
21)	自然周期における凍結融解胚移植を実施した女性	5948 例（7341 周期）	ET 後の黄体期初期に 30 mg/日を投与。
22)	ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施した女性	126 例	子宮内膜の厚さが 7 mm に達した翌日（月経周期 11 日目）から妊娠判定（妊娠 4 週目）まで、30 mg/日を投与。
23)	ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施した女性	60 例	40 又は 60 mg/日（投与期間の記載なし）。
24)	ホルモン補充周期における凍結融解胚移植を実施した 35 歳女性	1 例	子宮内膜の肥厚が得られた時点（月経周期 11 日目）から 0.5mg 錠×3/日 ^{注 13)} を投与（投与終了時期の記載なし）。

注 13) 本邦で 0.5 mg 錠の販売はされておらず、5 mg 錠 (30 mg/日) の誤記と考えられる。

その他、以下のような報告がある。

- 1) 令和 2 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究最終報告書」³⁾

日本産科婦人科学会の ART 登録施設 622 施設に対してアンケート調査を実施した結果、394 施設から回答が得られ、体外受精-ET を実施している 386 施設からの回答について集計された。

ET 周期のホルモン補充として、本薬を使用している施設の割合は 40.2% (155/386 施設) であった。

- 2) ART におけるホルモン補充の現状 —日本 IVF 学会によるアンケート調査の結果— (日本 IVF 学会雑誌 2014; 17: 25-33)²⁵⁾

日本産科婦人科学会の ART 登録施設 568 施設に対してアンケート調査を実施した結果、212 施設から回答が得られ、99 施設が新鮮胚移植における黄体補充に本薬を使用すると回答し、106 施設が凍結融解胚移植における黄体補充に本薬を使用すると回答した。

本薬の投与終了時期については、新鮮胚移植における黄体補充では、妊娠判明～妊娠 4 週目までが 25 施設、妊娠 5～6 週目までが 13 施設、妊娠 7～8 週目までが 36 施設、妊娠 9～10 週目までが 18 施設、その他が 7 施設であり、凍結融解胚移植における黄体補充では、妊娠判明～妊娠 4 週目までが 8 施設、妊娠 5～6 週目までが 4 施設、妊娠 7～8 週目までが 54 施設、妊娠 9～10 週目までが 26 施設、妊娠 11～12 週目までが 5 施設、その他が 7 施設であった。

7. 公知申請の妥当性について

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

通常、プロゲステロンは排卵後に形成される黄体より分泌され、子宮内膜に作用し、妊娠の成立、維持のために必要な分泌期子宮内膜への構造変化等を促進する。新鮮胚移植においては、過剰な卵巣刺激でエストロゲンが非生理学的高値になるため、脳下垂体からの LH 分泌が低下すること、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストを使用した場合にはこれらの薬剤による下垂体抑制の影響が採卵後も一定期間残ること、及び採卵時に卵胞膜細胞の多くが取り除かれていることから、黄体形成が不十分になる。自然周期の凍結融解胚移植においては、自発的な排卵後に ET を行うため、理論上、黄体補充は必要ないと考えられるが、海外臨床試験において自然周期の凍結融解胚移植の場合でも排卵後より黄体補充を行った場合の方がより高い妊娠率であった^{26) 27)}。ホルモン補充周期の凍結融解胚移植

においては、排卵が起こらず黄体が形成されないことから、妊娠を成立及び維持させるために黄体補充が必要となる。

本薬は欧米等 6 カ国において、ART における黄体補充の効能・効果で承認されていないが、海外で実施された新鮮胚移植施行患者を対象とした臨床試験において、本邦で ART における黄体補充の効能・効果で承認されている P 腔用ゲル及び P 腔用カプセルを対照に、黄体補充の有効性について本薬の非劣性がそれぞれ示されている。また、ホルモン補充周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験において、本薬は P 筋注及び P 腔用坐剤と同程度の妊娠率を示した (5. (1) 参照)。欧州のガイドラインでは、以上の報告も根拠として、黄体補充での本薬の使用が推奨されている (5. (4) 参照)。

本邦では、要望内容に係る臨床試験は実施されていないものの、自然周期における凍結融解胚移植施行患者を対象とした後方視的検討では、本薬投与例と P 腔錠投与例で同様の有効性であったことが確認でき、また、国内公表文献から、新鮮胚移植又は凍結融解胚移植によらず本薬が ART における黄体補充を目的に投与されている実態が確認できる (6 (2) 参照)。加えて、国内のガイドラインにおいて、新鮮胚移植及び凍結融解胚移植における黄体補充で使用される薬剤として本薬が挙げられている (5. (4) 参照)。

以上より、検討会議は ART における黄体補充に対する本薬の日本人患者における有効性は医学薬学上公知であると判断する。

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

1) 臨床試験で認められた有害事象の発現状況

海外で実施された新鮮胚移植施行患者を対象とした無作為化並行群間比較試験においては、有害事象の種類、及び発現割合について、本薬群と P 腔用ゲル群又は P 腔用カプセル群の間で大きな差異は認めなかった (5. (1) 参照)。また、新鮮胚移植施行患者を対象とした海外臨床試験 9 試験のメタ・アナリシスの結果からも、本薬とプロゲステロンの副作用の種類及び発現割合に大きな差異は認めなかった (5. (2) 参照)。

2) 企業が収集した国内副作用報告の状況

開発要請を受けた企業が収集した国内副作用報告の中に、ART における黄体補充を目的に使用された場合の重篤な副作用はないものの、ART 又は不妊で本薬を投与した際の重篤な副作用は、紅斑、上腹部痛、眼出血、大脳動脈閉塞、片麻痺、切迫流産及び嘔吐各 1 件であり、転帰は、不明を除き、いずれも回復であった (2021 年 8 月 31 日時点)。添付文書に注意喚起されていない事象も含まれたが、それらの事象はいずれも症例の詳細が不明であり、本薬投与との関連性は不明であることから、現時点で追加の注意喚起は不要と開発要請を受けた企業は判断している。

以上より、検討会議は以下のように考える。

本要望の投与量（30 mg/日）は、既承認効能・効果での投与量（20 mg/日）を上回るものの、海外臨床試験における有害事象の発現割合はいずれも、本邦でも ART における黄体補充の効能・効果で承認されているプロゲステロンと同程度であり、また発現した有害事象の多くは、既承認の効能・効果で既に注意喚起されている事象であったことから、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、新たな臨床的問題は生じないと考える。また、企業が収集した国内副作用報告には、添付文書で注意喚起されていない事象も含まれているが、企業の見解を踏まえると、現時点で追加の注意喚起を不要とすることは妥当と判断できる。

したがって、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもと、適切に使用されるのであれば、本薬を ART における黄体補充を目的として日本人患者に投与した際の安全性に大きな臨床的問題はないと判断する。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

本薬は、欧米等 6 カ国で ART における黄体補充に係る効能・効果では承認されていないものの、ART における黄体補充を目的とした本薬の有効性及び安全性を検討した海外臨床試験において、本邦で ART における黄体補充の承認を有するプロゲステロン経膈投与製剤に劣らない有効性が示され、安全性は同様であった（5.（1）参照）。これらの報告に基づき、欧州のガイドラインでは黄体補充での本薬の投与が推奨されており、本邦のガイドラインでも黄体補充に用いる薬剤として本薬が挙げられている（5.（4）参照）。また、本邦での調査研究や公表文献から、本薬が ART における黄体補充に使用されている実態が確認できる（5.（1）、6.（2）参照）。以上より、国内外において ART における黄体補充の標準的治療として、本薬が用いられていると判断できる（7.（1）参照）。

安全性について、要望用量（30 mg/日）は本薬の既承認効能・効果での用量（20 mg/日）を上回るものの、海外臨床試験等で認められた有害事象の種類及び発現割合はプロゲステロンと同様であり、発現した事象は概ね本薬の添付文書で注意喚起されている事象であったことを踏まえると、不妊治療に十分な知識と経験のある医師のもとで使用されるのであれば、これらの事象は臨床的に大きな問題とならない程度に管理可能と考える（7.（2）参照）。

以上より、検討会議は、日本人患者に本薬を ART における黄体補充を目的に使用した際の有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

効能・効果は、以下のようにすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

【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黄体補充

【設定の妥当性について】

本薬は、欧米等6カ国で、ARTにおける黄体補充に係る効能・効果では承認されていないものの、海外臨床試験成績、国内外のガイドラインの記載内容、公表文献等から確認できた本邦での医療実態等を踏まえると、ARTにおける黄体補充に関する本薬投与の有用性は医学薬学上公知であると考えことから、上記の効能・効果を設定することが妥当と判断する。

（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、以下のようすることが妥当と検討会議は考える。その妥当性についても以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

通常、ジドロゲステロンとして、1回10 mgを1日3回経口投与する。

【用法・用量に関連する注意】

通常、本薬の投与期間は、以下のいずれかとする。

- ・新鮮胚移植の場合は、本薬を採卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）まで投与する。
- ・自然周期での凍結融解胚移植の場合は、本薬を排卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）まで投与する。
- ・ホルモン補充周期での凍結融解胚移植の場合は、本薬を、卵胞ホルモン剤の投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から最長妊娠12週まで投与する。

【設定の妥当性について】

1) 用法・用量について

本薬は、欧米等6カ国で、ARTにおける黄体補充に係る効能・効果では承認されていないものの、国内外のガイドラインにおいて、ARTにおける黄体補充を目的とした本薬の用法・用量は1日30 mg（1回10 mgを1日3回）とされている。また、海外で実施された無作為化比較試験において、移植する胚（新鮮胚、凍結融解胚）の別によらず、1回10 mgの1日3回投与で臨床使用可能な有効性及び安全性が示されている。さらに、国内の公表文献から、本邦の医療現場でもARTにおける黄体補充を目的として1回10 mgの1日3回投与で投与されている実態が確認できる。

以上より、用法・用量は、上記のとおりとすることが妥当と判断する。

2) 投与期間について

以下の点から、上記のような用法・用量に関連する注意を設定することが妥当と判断する。

新鮮胚移植では、新鮮胚移植を対象とした海外臨床試験における本薬の投与期間は、対照薬とされたプロゲステロンと同じ、採卵日から妊娠12週までであったが、プロゲステロンの投与期間を比較した海外臨床試験のメタ・アナリシスの結果、妊娠判定以降の継続は不要との報告があること²⁸⁾、海外のガイドラインでは採卵後早期から少なくとも妊娠検査までのプロゲステロン投与が推奨されていること、及び国内のガイドラインでは採卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）までの本薬投与が推奨されていること等から、本薬の投与期間は、要望内容のとおり、採卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）までとすることは妥当と考える。

自然周期の凍結融解胚移植では、国内外のガイドラインで新鮮胚移植の場合と同じ投与期間を推奨されていること等から、本薬の投与期間は排卵日から妊娠成立（妊娠4～7週）までとすることが妥当と考える。

ホルモン補充周期の凍結融解胚移植では、国内の成書によれば、エストロゲンの投与により子宮内膜が十分な厚さになってからプロゲステロンによる黄体補充を開始し、ET後は胎盤からの内因性プロゲステロンの分泌が確立する妊娠8週以降まで継続する旨記載されており²⁹⁾、国内ガイドラインでも月経開始後に開始したエストロゲン製剤により子宮内膜の肥厚が得られた時点で本薬の併用を開始し、最長妊娠12週まで継続することが推奨されていること¹⁷⁾等から、本薬の投与期間は、エストロゲン製剤の投与により子宮内膜が十分な厚さになった時点から最長妊娠12週までとすることが妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

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

なし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

検討会議は、7.(2)に記載のとおり、添付文書に、以下の注意喚起を追加することが妥当と判断する。

- ・ 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。

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; 2018. 322.
- 2) The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa009.
- 3) 令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 不妊治療の実態に関する調査研究最終報告書 p32. <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf>(最終確認日 2022年1月18日)
- 4) 独国添付文書: Duphaston 10 mg Filmtabletten (Mylan Healthcare GmbH)
- 5) 仏国添付文書: DUPHASTON 10 mg, comprimé pelliculé (MYLAN MEDICAL SAS)
- 6) 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.
- 7) 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: 2212-21.
- 8) 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: 1019-27.
- 9) 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: 271-3.
- 10) Patki A, et al. Modulating fertility outcome in assisted reproductive technologies by the use of dydrogesterone. Gynecol Endocrinol 2007; 23: 68-72.
- 11) 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: 416-20.
- 12) Ozer G, et al. Oral dydrogesterone vs. micronized vaginal progesterone gel for luteal phase support in frozen-thawed single blastocyst transfer in good prognosis patients. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021; 50: 102030.

- 13) Zarei A, et al. Comparison of four protocols for luteal phase support in frozen-thawed Embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet 2017; 295: 239-46.
- 14) Rashidi BH, et al. Oral dydrogesterone for luteal support in frozen-thawed embryo transfer artificial cycles: A pilot randomized controlled trial. Asian Pac J Reprod 2016; 5: 490-4.
- 15) 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: 92-7.
- 16) 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.
- 17) 生殖医療ガイドライン. 一般社団法人日本生殖医学会; 2021. p88-93、p101-4
- 18) 脇本剛、他. 高齢不妊患者の黄体賦活における hCG の有用性. 日本受精着床学会雑誌 2019; 36: 46-52.
- 19) 福原理恵、他. IVF-ET での黄体補充に経口 dydrogesterone は有効か. 日本産科婦人科学会雑誌 2011; 63: 697
- 20) 中里和正、他. 低 P₄ 値で妊娠継続した IVF-ET 3 症例について. 日本産科婦人科学会沖縄地方部会雑誌 2003; 25: 23-4.
- 21) Kato K, et al. Women's age and embryo developmental speed accurately predict clinical pregnancy after single vitrified-warmed blastocyst transfer. Reprod Biomed Online 2014; 29: 411-6.
- 22) Kawachiya S, et al. Endogenous progesterone levels could predict reproductive outcome in frozen embryo replacement cycles supplemented with synthetic progestogens: A retrospective cohort study. Reprod Med Biol. 2018; 18: 91-6.
- 23) 平田貴美子、他. ホルモン補充周期での凍結融解胚盤胞移植におけるクロルマジノン酢酸エステルとジドロゲステロンによる黄体補充の比較. 日本生殖医学会雑誌 2014; 59: 365.
- 24) 大貫稔、他. 凍結融解単一胚盤胞移植後に一絨毛膜三羊膜品胎となった一例. 日本受精着床学会雑誌 2020; 37: 73-6.
- 25) 東口篤司、ART におけるホルモン補充の現状—日本 IVF 学会によるアンケート調査の結果—. 日本 IVF 学会雑誌 2014; 17: 25-33.
- 26) Bjuresten K, et al. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. Fertil Steril. 2011;95: 534-7.
- 27) Kim CH, et al. The effect of luteal phase progesterone supplementation on natural frozen-thawed embryo transfer cycles. Obstet Gynecol Sci. 2014;57: 291-6.
- 28) 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.

29) 生殖医療の必修知識 2020. 一般社団法人 日本生殖医学会; 2020. p356-62.