

IV-130

(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

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名 ; 日本生殖医学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成 分 名 (一 般 名)	クロミフェンクエン酸塩
	販 売 名	クロミッド錠 50mg
	会 社 名	富士製薬工業
	国内関連学会	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
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	生殖補助医療における調節卵巣刺激
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	クロミフェンクエン酸塩 50～100 mg/日で月経周期 3 日目から投与開始し 卵胞が十分発育するまで継続する。
	備 考	(特記事項等) 特記事項なし
		☐ 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	該当なし 約 _____ 人	

IV-130

（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	<推定方法>
国内の承認内容 （適応外薬のみ）	（効能・効果及び用法・用量を記載する） 効能効果 排卵障害に基づく不妊症の排卵誘発 用法用量 無排卵症の患者に対して本剤により排卵誘発を試みる場合には、まず Gestagen、Estrogen test を必ず行って、消退性出血の出現を確認し、子宮性無月経を除外した後、経口投与を開始する。 通常、第1クール1日クロミフェンクエン酸塩として 50mg5日間 で開始し、第1クールで無効の場合は1日 100mg5日間 に増量する。 用量・期間は1日 100mg5日間 を限度とする。
「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、最も適切な1つにチェックする。）	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 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。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ 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 ☒ 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 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 体外受精の卵巣刺激法において、正常卵巣反応の患者群を対象とするクロミフェンクエン酸塩を用いた調節卵巣刺激法はゴナドトロピン（FSH製剤、HMG製剤）を用いた調節卵巣刺激法と同等に有効であることや、低卵巣反応患者の患者群に対してクロミフェンクエン酸塩単独またはクロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤の併用し

IV-130

	た調節卵巣刺激が有効であることから、クロミフェンクエン酸塩を用いた調節卵巣刺激は国内外でのその有効性が示されており、現在国内で標準的治療に位置付けられている。 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。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	特記事項なし

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	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）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	CLOMID 50 mg, comprimé (SANOFI-AVENTIS FRANCE)
		効能・効果	無排卵不妊症及び正常プロラクチン排卵機能障害における治療

			● 無排卵不妊症 ● 排卵障害による不妊症 ・黄体機能不全 ・短期黄体期 ・多嚢胞性卵巣症候群 診断及び治療のための検査 ● 視床下部-下垂体由来の無月経 ● 経口避妊薬投与後後の持続性無月経（血漿中プロラクチン濃度が正常であることを確認の上） 生殖補助医療（人工授精、体外受精）における排卵誘発
		用法・用量	投与量 無排卵不妊症及び正常プロラクチン排卵機能障害における治療 初回は1日1錠（50mg）を5日間投与する。自然出血又はプロゲスチン誘発性の消退出血が始まってから2～5日後、出血がない場合は医師が定めた任意の日に治療を開始する。 排卵があった場合、次の周期で投与量を増やす必要はない。それ以外（基礎体温の変化がなく、周期20～26日目の血漿プロゲステロンが3ng/ml未満）の場合は、2回目の周期から1日100mgを5日間（1日1回2錠服用）処方する。 1日の投与量及び投与期間を増やさないこと。50mg又は100mgの投与において3周期治療を行っても排卵が起こらない場合は治療を終了すること。排卵が起きても妊娠が成立しない場合は、最大6周期まで本剤を継続することができる。6周期を超える治療の有効性と安全性は確立されていない。 多嚢胞性卵巣の患者で、初回投与量（50mg/日）でも本剤に過敏な反応がでる場合には、その後の治療周期の投与量を1日1/2錠（25mg/日）に減らすことができる。 妊娠可能な時期の定期的な性交が重要であることを患者に説明すること。

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。)			本剤は排卵期の女性には投与しないこと。 診断及び治療のための検査 この検査は、妊娠希望している場合、性腺機能不全の診断に用いられる。投与量は、1 周期として 1 日 2 錠 (100mg) を 5 日間連続して投与する。 生殖補助医療 (体外受精等) における排卵誘発 排卵誘発療法として、卵胞成熟のために本剤 (1 日 2 錠、周期 2 日目から 6 日目まで) と hMG を数日間使用することがある。 投与方法 本剤は経口投与であり、専門医師のもとで使用すること。
		備考	添付文書は以下のサイトを参照。 http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65338028&typedoc=R&ref=R0348134.htm
	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	
	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 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	

IV-130

		(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	
		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	
	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＞

下記の方法で文献収集を行った。要望効能効果に係る文献 47 報を以下に示す。国内外の公表文献を検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式及び制限条件で検索した（検索実施日：2021 年 2 月 21 日）。

検索式：("Clomiphene"[Mesh]) AND "Fertilization in Vitro"[Mesh]

制限条件：clinical trial

検索結果：93 件

＜海外における臨床試験等＞

1) A O Trounson, J F Leeton, C Wood, J Webb, J Wood; Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. Science 1981;212(4495):681-2

【研究の目的・種類】卵管性不妊症患者において、無処置群、クロミフェン群及びクロミフェン+hCG 群で卵巣調節刺激後、体外受精-胚移植を行い、レ

トロスペクティブに解析した。

【例数】無処置群 20 例、クロミフェン群 10 例、クロミフェン群+hCG 群 20 例

【用法・用量】月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 150mg/日、hCG4000IU/日

【有効性】クロミフェンによる卵胞発育後、体外受精、胚培養、胚移植を行い、4 名が妊娠に至った。そのうち 3 名はクロミフェン群+hCG 群だった。

2) M M Quigley, C L Schmidt, P J Beauchamp, S Pace-Owens, A S Berkowitz, D P Wolf; Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination. Fertil Steril 1984;42(1):25-33

【研究の目的・種類】不妊症患者において、クロミフェン群及びクロミフェン+hMG 群で卵巣調節刺激後、体外受精-胚移植を行い、妊娠率を RCT で検討した。

【例数】クロミフェン群 17 例、クロミフェン群+hMG 群 17 例

【用法・用量】月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 50mg/日、月経 5 日目から 5 日間 50mg/日+月経 6、8、10 日目に hMG2 アンプル/日

【有効性】クロミフェン+hMG 群はクロミフェン群と比較して発育卵胞数が増加し、結果的に受精卵の数も多くなった。各群で 2 例ずつ妊娠が認められた。各群間に移植胚数あたりの妊娠数に有意な差は認められなかった。

3) J Dor, D S Seidman, I Ben-Shlomo, D Levran, A Karasik, S Mashiach; The prognostic importance of the number of oocytes retrieved and estradiol levels in poor and normal responders in in vitro fertilization (IVF) treatment. J Assist Reprod Genet 1992;9(3):228-32

【研究の目的・種類】卵巣調節刺激に対し低反応患者において各プロトコールで卵巣調節刺激したときの有効性をレトロスペクティブに比較した。

【例数】クロミフェン+hMG 法 307 例、hMG 法 357 例、ロング法 216 例

【用法・用量】クロミフェン+hMG 法：月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 100 mg/日+月経 8 日目から hMG150IU/日、hMG 法：月経 3 日目から hMG150IU/日、ロング法：月経 2 日目から GnRH アゴニストデポー剤を使用+GnRH アゴニスト投与開始 15 日後から hMG225IU/日

【有効性】hCG 投与日 E2 値が 501pg/mL よりも低い患者では、クロミフェン+hMG 群で妊娠率 27%と、hMG 単独投与群の妊娠率 15.1%と比較して、有意に高くなった。GnRH アゴニスト+hMG 群は 20.8%と有意な差は認められなかった。高 E2 値を示した患者と比べて、各プロトコール間の妊娠率を比較してもいずれの群も他のものと比べて低くなかったが、3~4 個採卵した群は 4 個より多く採卵できた群と比較して、妊娠率は有意に低くなった (10.8%vs23.8%、 $p<0.0005$)。採卵数が少ない群の妊娠率は E2 値が上昇す

るほど低下した。

4) J Dor, I Ben-Shlomo, D Levran, E Rudak, M Yunish, S Mashiach; The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 58(5):986-90

【研究の目的・種類】体外受精を行う患者において、3つの卵巣調節刺激プロトコールで刺激したときの有効性をレトロスペクティブに比較した。

【例数】クロミフェン+hMG法 314例、hMG法 365例、ロング法 393例

【用法・用量】月経5日目から5日間クロミフェン 100mg/日+月経8日目から hMG150IU/日、月経3日目から hMG225IU/日、GnRH アゴニストデポ剤を使用+月経15日目から hMG150IU/日

【有効性】LH サージが採卵前に起きることによるキャンセル率が、ロング法では他の2つと比べて有意に低かった(クロミフェン+hMG:9.4%、hMG:13.7%、ロング法:3.6%)。しかし40歳以上の患者において、ロング法では卵巣の反応性が低い人が多かった。ロング法は採卵数、受精数、初期胚数が他の2つよりも有意に多かった。にもかかわらず妊娠率、生産率はクロミフェン+hMGがロング法と比べて高かった(妊娠率クロミフェン+hMG:31.4%、hMG:15.7%、ロング法:16.9%、継続妊娠率クロミフェン+hMG:20.5%、hMG:11.6%、ロング法:9.7%)。

5) C Kingsland, S L Tan, N Bickerton, B Mason, S Campbell; The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. Fertil Steril 1992;57(4):804-9

【研究の目的・種類】体外受精時、各卵巣調節刺激プロトコール別に有効性をRCTで検討した。

【例数】hMG81例、クロミフェン+hMG77例、ウルトラショート法74例、ロング法76例

【用法・用量】hMG群：月経2日目から hMG2 アンプル/日 (35歳以上なら3アンプル/日、40歳以上なら4アンプル/日)、クロミフェン+hMG群：月経2日目から5日間クロミフェン 100mg/日+月経2日目から hMG2 アンプル/日 (35歳以上なら3アンプル/日、40歳以上なら4アンプル/日)、ウルトラショート法：ブセレリン 500μg/日を月経2~4日目に皮下投与+月経3日目から hMG3 アンプル/日 (35歳以上なら4アンプル/日、40歳以上なら5アンプル/日)、ロング法：月経1日目からブセレリン 200μg/日をhCG投与日まで連日皮下投与+hMG3 アンプル/日 (35歳以上なら4アンプル/日、40歳以上なら5アンプル/日)

【有効性】各群間において初期胚数と移植胚数で有意な差がみられたが、キャンセル率や採卵数、受精卵数、受精不成功率に有意な差は認められなかった。

胚移植あたりの妊娠率、生産率にも各群間で有意な差は認められなかった。

6) I S Tummon, S A Daniel, B R Kaplan, J A Nisker, A A Yuzpe; Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. Fertil Steril 1992;58(3): 563-8

【研究の目的・種類】：ロング法とクロミフェン+hMG 法で卵巣調節刺激を行った場合の卵胞数と卵成熟をランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】クロミフェン+hMG275 例、ロング法 233 例

【用法・用量】クロミフェン+hMG 群：月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 100mg/日+月経 6 日目から hMG1 アンブル/日、ロング法：前周期の月経 22 日目からリユープロレリン 0.5mg/日を hMG 投与最終日まで連日皮下投与+脱感作後から hMG1 アンブル/日

【有効性】ロング法はクロミフェン+hMG 法よりもキャンセル率が低く、濾胞形成が改善し、胚移植率が高くなった。両群間で着床率に違いはなかった。

【安全性】異常な E2 値上昇によるキャンセル（ロング法:10.1%、クロミフェン+hMG 法:7.8%）、早期 LH サージによるキャンセル（ロング法:0%、クロミフェン+hMG 法:18.4%、強力な LH サージ 4.4%）

7) R F Harrison, U Kondaveeti, C Barry-Kinsella, A Gordon, L Drudy, E Cottell, B Hennelly, A Frankish, A Unwin; Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization? Fertil Steril 1994;62(3):568-73

【研究の目的・種類】ロング法（トリプトレリン）とクロミフェン+hMG 法とロング法（ブセレリン点鼻）で卵巣調節刺激を行った場合の有効性をプロトコール別にランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】ロング法（トリプトレリン）50 例、クロミフェン+hMG50 例、ロング法（ブセレリン点鼻）50 例

【用法・用量】ロング法（トリプトレリン）群：月経 1 日目からトリプトレリン 3 mg を筋注し脱感作後 hMG225IU/日を筋注、クロミフェン+hMG 群：月経 2 日目から 5 日間クロミフェン 100mg/日+月経 4 日目から hMG150IU/日、ロング法（ブセレリン点鼻）群：月経 1 日目から 1 回ブセレリン 150mg を 1 日 4 回点鼻投与し脱感作後 hMG225IU/日を筋注

【有効性】ロング法（トリプトレリン）はロング法（ブセレリン点鼻）よりもダウンレギュレーションが早かった。クロミフェン+hMG 法は hMG 投与期間が他のプロトコールよりも短く済んだ。クロミフェン+hMG 法の hCG 投与時 LH 値は他の群と比較して有意に高かった。それ以外に違いは認められなかった。妊娠率、生産率は以下の通り

A:ロング法（トリプトレリン）法：治療周期あたり妊娠率 28%/生産率 22%、

胚移植当たり妊娠率 39%/生産率 31%

B:クロミフェン+hMG 法治療周期あたり妊娠率 32%/生産率 24%、胚移植当たり妊娠率 46%/生産率 34%

C:ロング法（ブセレリン点鼻）法で治療周期あたり妊娠率妊娠率 34%/生産率 28%、胚移植当たり妊娠率 42%/生産率 34%

投与方法による治療成績に有意な違いは認められなかった。

【安全性】 先天異常や出生時死亡は認められなかった。

8) M J MacDougall, S L Tan, V Hall, A Balen, B A Mason, H S Jacobs; Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. Fertil Steril 1994;61(6):1052-7

【研究の目的・種類】：自然周期とクロミフェンで体外受精した際の成績をランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】 クロミフェン 16 例、自然周期（無処置） 14 例

【用法・用量】 クロミフェン群：月経 2 日目から 5 日間クロミフェン 100mg/日

【有効性】 14mm より大きい卵胞数（クロミフェン群 2.4 ± 0.3 個 vs 0.9 ± 0.2 個）、最高血中 E2 値（クロミフェン群 $375 \pm 67 \text{ pg/mL}$ vs $204 \pm 17 \text{ pg/mL}$ ）で両群間に有意に差が認められた。クロミフェン群 16 名全員採卵（平均 1.8 ± 0.3 個）できたが、自然周期群では 4 名（平均 1 個）しか採卵できなかった。卵子回収率は 95%だった。クロミフェン群の 2 人が妊娠した（胚移植当たり妊娠率 18%）が自然周期群では妊娠した人はいなかった。

【安全性】 卵巣過剰刺激症候群を発症した人はいなかった。

9) C A Benadiva, O Davis, I Kligman, H C Liu, Z Rosenwaks; Clomiphene Citrate and hMG: An Alternative Stimulation Protocol for Selected Failed in Vitro Fertilization Patients. J Assist Reprod Genet 1995;12(1):8-12

【研究の目的・種類】：ゴナドトロピン法（GnRH アナログ）で不成功だった患者に対しクロミフェン+hMG 法を用いた場合の有効性をレトロスペクティブに調査した。

【例数】 クロミフェン+hMG 93 例、ゴナドトロピン法 182 例

【用法・用量】 クロミフェン+hMG 群：月経 2 日目から 5 日間クロミフェン 100 mg/日+月経 5 日目から hMG 投与

【有効性】 キャンセル率、卵巣調節刺激期間、最高血中 E2 値は 2 つのプロトコール間で有意な差は認められなかった。クロミフェン+hMG 法では採卵数は少なかったが 16 名の患者が妊娠した（胚移植当たり生産率 26.2%）。妊娠した 2 周期の FSH 値のベースラインはクロミフェン+hMG 法の時とロング法の場合で差は認められなかった。にもかかわらずゴナドトロピン法では FSH は素早く上昇し、hCG 投与日には有意に高い値を示した。

1 0) C A Long, V M Sopelak, S R Lincoln, B D Cowan; Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 1995;64(3):573-6

【研究の目的・種類】低用量 GnRH アゴニスト+hMG 法とクロミフェン+hMG 法で卵巣調節刺激した場合の有効性をランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】低用量 GnRH アゴニスト+hMG 法 36 例、クロミフェン+hMG 34 例

【用法・用量】低用量 GnRH アゴニスト+hMG 法：月経 2 日目からリュープロレリン 0.25 mg/日皮下注射+hMG150IU/日、クロミフェン+hMG 群：月経 2 日目から 5 日間クロミフェン 50 mg/日+月経 3 日目から hMG150IU/日

【有効性】：クロミフェン+hMG 法と比較して、低用量 GnRH アゴニスト+hMG 法の群で黄体期が有意に短くなったが、血中プロゲステロン値に有意な差は認められなかった。卵胞に関する数値（最高 E2 値、卵胞数、採卵数）は両群間で同程度であったため、濾胞形成に差はないことが示唆された。妊娠率にも有意な差は認められなかった。

1 1) A O Awonuga, A Nabi; In vitro fertilization with low-dose clomiphene citrate stimulation in women who respond poorly to superovulation. J Assist Reprod Genet 1997;14(9):503-7

【研究の目的・種類】卵巣反応の悪い患者に対し、低用量クロミフェン法で卵巣調節刺激を行ったときの有効性を以前採用していたロング法とレトロスペクティブに比較した。

【例数】クロミフェン 31 例（無反応患者 11 名 30 周期、低反応患者 20 名 53 周期）、ロング法 188 例

【用法・用量】クロミフェン群：月経 1 日目から 5 日間 50mg/日、

【有効性】採卵当たりの臨床的妊娠率はクロミフェン法 1 周期目で、無反応患者において 9.1%、低反応患者において 10%であり、低反応患者にロング法で刺激したときと同程度であった（11.9%）。クロミフェン法は数が限られているにもかかわらず 3 周期目までに同程度の妊娠率に達した。

1 2) D Grochowski, S Wołczyński, W Kuczyński, J Domitrz, J Szamatowicz, M Szamatowicz; Good results of milder form of ovarian stimulation in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. Gynecol Endocrinol 1999;13(5):297-304

【研究の目的・種類】我々は 324 組の初めて体外受精（顕微授精）を行う夫婦において、クロミフェン+hMG 法とロング法（トリプトレリン）の 2 つの卵巣調節刺激プロトコール間で妊娠率やコスト面などについてランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】 ロング法 160 例、クロミフェン+hMG 法 164 例

【用法・用量】 クロミフェン+hMG 群：月経 2 日目から 5 日間クロミフェン 100mg/日+月経 4、6、8 日目に hMG150IU/日、ロング法：前周期の黄体期中期からトリプトレリンを投与し月経 3 日目から 5 日間 hMG150-225IU/日投与

【有効性】ロング法はクロミフェン+hMG 法よりも多くの hMG を使用した(ロング法 31.7 アンプル vs クロミフェン+hMG 法 10.2 アンプル)が、採卵数(10.4 個 vs クロミフェン+hMG 法 4.2 個)、受精卵数(ロング法 5.8 個 vs クロミフェン+hMG 法 2.9 個)を多く得ることができた。胚移植数は方針にしたがい、最も良い胚を平均 2 つ移植した(ロング法 1.9 個 vs クロミフェン+hMG 法 1.8 個)。胚移植まで到達した割合はクロミフェン+hMG 法のほうがロング法よりも低かった(ロング法 93.1%vs クロミフェン+hMG 法 84.1%)。しかし妊娠した患者との割合と胚移植当たり妊娠率はクロミフェン+hMG 法のほうが有意ではないがロング法よりも高かった(患者あたり妊娠率：クロミフェン+hMG 法 25.0%vs ロング法 23.7%、胚移植当たり妊娠率：クロミフェン+hMG 法 29.7%vs ロング法 25.5%)。同様に着床率もクロミフェン+hMG 法のほうが高かった(クロミフェン+hMG 法 19.0%vs ロング法 13.5%)。クロミフェン+hMG 法を用いることで費用はロング法よりも 5 倍も安く済み、妊娠率もロング法と同程度であった。

【安全性】 重度 OHSS (ロング法： 5 例、クロミフェン+hMG 法：0 例)

1 3) E Geva, I Yovel, L Lerner-Geva, J B Lessing, F Azem, A Amit; Intrauterine insemination before transfer of frozen-thawed embryos may improve the pregnancy rate for couples with unexplained infertility: preliminary results of a randomized prospective study. 2000;73(4):755-60

【研究の目的・種類】 原因不明不妊患者において、人工授精と凍結胚移植の組み合わせで妊娠率が改善するかどうかランダム化比較臨床試験にて検討した。

【例数】 Study 群：クロミフェン(人工授精-凍結胚移植) 32 例(38 周期)、コントロール群：クロミフェン(凍結胚移植) 30 例(33 周期)

【用法・用量】 Study 群：月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 100 mg/日(子宮内膜調製のため)投与後 hCG 投与し人工授精を行い凍結胚移植、コントロール群：月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 100mg/日投与後 hCG 投与し凍結胚移植

【有効性】: Study 群の周期当たり妊娠率は 36.8%、胚移植当たり妊娠率は 40.6% だった。コントロール群の周期当たり妊娠率は 12.1%、胚移植当たり妊娠率は 14.3% だった。どちらも有意に Study 群のほうが高かった。凍結保存した胚の段階、解凍後分割率、解凍後の胚の質、移植胚数には両群間に差はなかった。

【安全性】 子宮外妊娠（Study 群 7.9%、コントロール群 0%）

1 4) H J Ingerslev, A Højgaard, J Hindkjaer, U Kesmodel; A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. Human Reproduction Vol.16, No.4 pp. 696–702, 2001

【研究の目的・種類】 35 歳未満で卵管因子による不妊か原因不明の不妊で、一度も体外受精を行ったことのない 132 名を 2 つのプロトコール群にランダム化して振り分け、なにも卵巣調節刺激を行わない周期とクロミフェンを用いて刺激した周期で体外受精を行ったときの効果を比較した。

【例数】 クロミフェン群：68 例、無刺激群：64 例

【用法・用量】 月経 3 日目から 5 日間 100mg/日

【有効性】 クロミフェン群は無刺激群と比較して、採卵率 (90/111 81% vs 65/114 57% $p<0.002$)、周期当たり胚移植率 (59/111 53% vs 29/114 25% $p<0.0001$)、周期当たり妊娠率 (20/111 18% vs 4/114 4% $p<0.0001$)、胚移植当たり妊娠率 (20/59 34% vs 4/29 14% $p=0.047$) が有意に高かったが、着床率 (22/85 26% vs 4/29 14%) は有意な差が認められなかった。双子は 2 例認められた。したがって、クロミフェン法はフレンドリー IVF のコンセプトに適合していると思われる。一方で、クロミフェンの抗エストロゲン作用による影響は実証されなかった。

【安全性】 クロミフェン群で悪心 (12.6%)、ほてり (31.5%)、乳腺の圧痛 (5.4%)、視覚障害 (3.6%) の副作用が認められた。

1 5) J B Engel, M Ludwig, R Felberbaum, C Albano, P Devroey, K Diedrich; Use of cetorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly IVF'? Human Reproduction Vol.17, No.8 pp. 2022–2026, 2002

【研究の目的・種類】 近年 GnRH アンタゴニストが導入され、クロミフェン前処置による下垂体抑制を行わないおだやかな卵巣調節刺激プロトコールが可能になった。107 名の患者に対し GnRH アンタゴニスト (セトロレリクス) の投与量を振り分けて、クロミフェン、hMG、rFSH で卵胞発育を行い、プロスペクティブ試験を行った。異なるプロトコール間で比較して最もよいものを見つける。

【例数】 hMG：54 例、rFSH 群：53 例 (①：11 例、②：20 例、③：36 例、④ 40 例)

【用法・用量】 ①月経 2～3 日目から 7 日間 100mg/日＋月経 6 日目から hMG/FSH (3 アンプル/日)、②月経 2～3 日目から 5 日間 100mg/日＋月経 6 日目から hMG/FSH (3 アンプル/日)、③月経 2～3 日目から 5 日間 100mg/日＋月経 6 日目から hMG/FSH (2 アンプル/日)、④月経 2～3 日目から 5 日間 100mg/日＋月経 3 日目から hMG/FSH (2 アンプル/日)

【有効性】hMG 群、rFSH 群いずれにおいても同程度のゴナドトロピン投与量、
 卵巣調節刺激期間、妊娠率が確認された。平均 6.34 ± 4.4 個の MII 卵が得られ、
 2.45 ± 0.65 個を移植した。しかし早期に LH サージ（定義：LH > 10IU/L、プ
 ロゲステロン値 > 1ng/mL）が 21.5%で起こってしまったことは容認できな
 い。

【安全性】早期の LH サージ（定義：LH > 10IU/L、プロゲステロン値 > 1ng/mL）
 が 21.5%で起こった。

- 1 6) Monika Weigert, Ursula Krischker, Michaela Pöhl, Gunda Poschalko, Christoph Kindermann, Wilfried Feichtinger; Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. FERTILITY AND STERILITY VOL. 78, NO. 1, JULY 2002

【研究の目的・種類】プロスペクティブランダム化試験により、クロミフェン
 +rFSH+LH（クロミフェン法）とロング法での体外受精－胚移植における、
 採卵数、受精卵数、胚数、妊娠率、キャンセル率、OHSS 発症率を比較する。

【例数】グループ A（クロミフェン+rFSH+rLH（クロミフェン法））：154 例、
 グループ B（ロング法）：140 例

【用法・用量】月経 1 日目から 5 日間 100mg/日＋月経 1、3、5、...日目
 hMG(rFSH225IU+rLH75IU)/日

【有効性】グループ A の胚移植当たり妊娠率は 42.9%（着床率 21.3%）でグル
 ープ B の胚移植当たり妊娠率は 36.6%（着床率 17.4%）であった。クロミフ
 ェン法はロング法と同程度の妊娠率を得られた。この新しい卵巣調節刺激
 法はゴナドトロピン使用量を抑えることができ、モニタリングも最低限で
 済む。OHSS のリスクも減らせた。このプロトコールがファーストラインと
 なるべきである。

【安全性】OHSS 発症率はクロミフェン法で 4 例 (3%)、ロング法で 12 例 (10%)
 であり、キャンセル率は両群同程度であった。

- 1 7) Klaus Fiedler, Michael Ludwig; Use of clomiphene citrate in in vitro fertilization(IVF) and IVF/intracytoplasmic sperminjection cycles. FERTILITY AND STERILITY VOL. 80, NO. 6, DECEMBER 2003

【研究の目的・種類】プロスペクティブ研究により、ロング法とクロミフェン
 +hMG+GnRH アンタゴニスト（Munich 法）の有効性を比較する。

【例数】ロング法:4,704 例、Munich 法（クロミフェン+hMG+GnRH アンタゴ
 ニスト）:1,354 例、その他:472 例

【用法・用量】月経 5 日目から 5 日間クロミフェン 100mg/日＋月経 9 日目から
 hMG/FSH 150IU/日、月経 10 日目から hCG 投与日まで GnRH アンタゴニス

ト 0.25 mg/日

【有効性】採卵率、妊娠率、多胎妊娠率、中絶率、出生率はロング法及び Munich 法間で同程度であった。

【安全性】重度の OHSS 発症率はロング法：3.3%、Munich 法：0.8%であり、Munich 法の方が低かった。

- 1 8) Yu-Hung Lin, Jiann-Loung Hwang, Kok-Min Seow, Lee-Wen Huang, Bih-Chwen Hsieh, Chi-Ruey Tzeng; Comparison of outcome of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin/cetrorelix protocol and buserelin long protocol - a randomized study. Gynecological Endocrinology, June 2006; 22(6): 297-302

【研究の目的・種類】120 組の男性因子による不妊夫婦で初めて顕微授精を行う人を対象に 2 つのグループ（セトロレリクス群、ブセレリン群）にランダム化し、クロミフェン+hMG+セトロレリクスを用いたプロトコールで卵巣調節刺激をした際の卵子の質と内膜への影響を評価した。

【例数】クロミフェン+hMG 法（セトロレリクス群）:60 例、ロング法（ブセレリン群）:60 例

【用法・用量】月経 3 日目から 5 日間クロミフェン 100mg+月経 4、6、8 日目 9 日目からトリガーまで hMG2~4 アンプル/日

【有効性】セトロレリクス群はブセレリン群と比較して、採卵数は少なかった（ 11.1 ± 4.0 個 vs 17.3 ± 5.8 個、 $p < 0.001$ ）が、MII 卵、MI 卵及び胚卵母細胞の割合は両群同様であった。また、血清中の E2 値はセトロレリクス群がブセレリン群と比較して有意に低かった（ 2600.58 ± 1189.11 pg/mL vs 3293.46 ± 1221.49 pg/mL、 $p = 0.006$ ）が、内膜厚は同程度であった。両群間の着床率（19.2% vs 17.7%）、妊娠率（41.7% vs 40.0%）は同程度であり、ゴナドトロピン使用量はブセレリン群と比較してセトロレリクス群のほうが少なかった（アンプル数： 18.9 ± 3.0 本 vs 38.9 ± 12.2 本、 $p < 0.001$ 、投与期間 6.8 ± 1.1 vs 15.7 ± 3.1 日、 $p < 0.001$ ）。

【安全性】セトロレリクス群、ブセレリン群のいずれにおいても、早期 LH サージは認められなかった。

- 1 9) Yu-Hung Lin, Kok-Min Seow, Bih-Chwen Hsieh, Lee-Wen Huang, Heng-Ju Chen, Shih-Chia Huang, Chih-Yu Chen, Pei-Hsin Chen, Jiann-Loung Hwang, Chi-Ruey Tzeng; Application of GnRH antagonist in combination with clomiphene citrate and hMG for patients with exaggerated ovarian response in previous IVF/ICSI cycles. J Assist Reprod Genet (2007) 24:331–336

【研究の目的・種類】プロスペクティブ観察研究にて、ロング法で過剰反応が起きた患者に対し、クロミフェン+hMG+セトロレリクスの組み合わせでどのような効果が得られるか検討する。50 名の初回ロング法で不妊治療を

失敗した患者に対し、クロミフェン+hMG+セトロレリクス法で卵巣調節刺激を行い、血清 E2 最高値と OHSS 発症率を比較する。

【例数】ロング法:50 例、クロミフェン+hMG+セトロレリクス法:50 例

【用法・用量】月経 3 日目から 5 日間 100mg/日+月経 4、6、8 日目に hMG2～3 アンプル/日

【有効性】E2 最高値はロング法と比較して、クロミフェン+hMG+セトロレリクス法では有意に低くなった。クロミフェン+hMG+セトロレリクス法は、4 名の患者 (8%) で治療が延長し、4 日以上治療を延長した患者はいなかった。一方、初回ロング法では 11 名の患者 (22%) で治療が延長した。結論として、クロミフェン+hMG+セトロレリクス法は、ロング法で過剰反応となった患者に対する次の治療法として提案できる。

【安全性】中等度の OHSS はクロミフェン+hMG+セトロレリクス法のほうがロング法よりも有意に低かった。

20) Mohammad Ali Karimzadeh, Shahnaz Ahmadi, Homa Oskouian, Elham Rahmani; Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. Arch Gynecol Obstet (2010) 281:741–746

【研究の目的・種類】最もリスクとコストが低くて効果的な卵巣調節刺激プロトコールを提示するため、243 名の規則的な生理周期をもつ体外受精予定の女性を対象に、①クロミフェン 100 mg+低用量ゴナドトロピン+柔軟な GnRH アンタゴニスト法、②GnRH アゴニスト+ゴナドトロピン法の 2 つのプロトコールについて、継続妊娠率を比較した。

【例数】グループ A (ロング法):122 例、グループ B (クロミフェン+hMG アンタゴニスト法):121 例

【用法・用量】月経 3 日目から 5 日間 100mg/日+月経 5 日目から hMG75IU/日

【有効性】両群間で平均年齢、不妊原因、基礎 FSH 値、BMI、不妊期間、hCG 投与日の内膜厚に有意な差は認められなかった。採卵数、受精卵数、胚移植数、hCG 投与日最高 E2 値はグループ A のほうが有意に高く、凍結保存できた胚の数もグループ A のほうが多かった。臨床的妊娠率、継続妊娠率は両群間で有意な差は認められなかった。結論として、GnRH アンタゴニスト法は規則的な生理周期をもつ体外受精希望患者の選択肢になりえる。

【安全性】OHSS 発症率は、グループ A の方が有意に高かった。

21) Dimitra Kyrou, Human M Fatemi, Christophe Blockeel, Dominic Stoop, H Albuarki, Greta Verheyen, Paul Devroey; Transfer of cryopreserved - thawed embryos in hCG induced natural or clomiphene citrate cycles yields similar live birth rates in normo-ovulatory women. J Assist Reprod Genet (2010) 27:683–689

【研究の目的・種類】本研究の目的は通常の排卵がある患者において、hCG 誘発自然周期かクロミフェン周期かどちらが凍結胚移植周期の内膜調製に用

いるべきかレトロスペクティブに解析する。ブリュッセルの大学で 2003 年 4 月～2006 年 8 月までに行われた治療周期 428 例の凍結初期胚（3 日目胚）を移植した 2 つのグループ（hCG 誘発自然周期:261 例、クロミフェン周期:167 例）について解析した。

【例数】 hCG 誘発自然周期:261 例、クロミフェン周期:167 例

【用法・用量】 月経 3 日目から 5 日間 50mg/日（子宮内膜調製のため）

【有効性】 両群間の生産率に有意な差は認められなかった。（クロミフェン:22.2%vs 自然:22.6%、 $p=0.708$ ）移植胚数（クロミフェン: 1.72 ± 0.46 個 vs 1.63 ± 0.48 個、 $p=0.045$ ）を除いて、それ以外のパラメータは結果に影響を及ぼさないと考えられた。

2 2) Ji Hee Yoo, Sun Hwa Cha, Chan Woo Park, Jin Young Kim, Kwang Moon Yang, In Ok Song, Mi Kyoung Koong, Inn Soo Kang, Hye Ok Kim; Comparison of mild ovarian stimulation with conventional ovarian stimulation in poor responders. Clinical and Experimental Reproductive Medicine 2011;38(3):159-163

【研究の目的・種類】 反応性が悪い患者に対して、マイルドな卵巣調節刺激による体外受精（m-IVF）及び通常の方法での体外受精（c-IVF）の治療結果を比較する。2004～2009 年の間に行われた 285 名（389 周期）の卵巣反応の悪い不妊患者（定義：基礎 FSH 値 >12 IU/mL、もしくは採卵数 3 個以下又は hCG 投与日の血清中 E2 値が 500pg/mL 未満）を対象にレトロスペクティブに解析を行った。

【例数】 37 歳前後の患者 m-IVF:119 周期、c-IVF:270 周期

【用法・用量】 月経 2～3 日目から 5 日間 100mg/日 + rFSH/hMG 150～225 IU/日

【有効性】 m-IVF 群は c-IVF 群よりも卵巣調節刺激期間が短く、ゴナドトロピン使用量を抑えることができた。また、hCG 投与日の血清中 E2 値も m-IVF 群の方が低く、採卵数、成熟卵胞数も少なかった。しかし、良質の胚数、移植胚数、臨床的妊娠率は両群間に有意な差は認められなかった。m-IVF 群の 37 歳以上の患者において、臨床的妊娠率と生産率は c-IVF 群の 37 歳以上の患者よりも高かったが有意な差は認められなかった。反応性の悪い患者において、m-IVF は c-IVF よりも費用対効果が高く、患者思いの治療法であり、特に 37 歳以上の患者においては m-IVF が推奨できる。

【安全性】 キャンセル率は両群間に有意な差は認められなかった。

2 3) Mohammad Ali Karimzadeh, Mehri Mashayekhy, Farnaz Mohammadian, Fatemeh Mansoori Moghaddam; Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocol on IVF outcome in poor responders. Arch Gynecol Obstet (2011) 283:1159–1164

【研究の目的・種類】 卵巣反応の悪い患者に対し、クロミフェン/hMG/GnRH アンタゴニスト法（マイルド法）とマイクロドーズ GnRH アゴニスト法（ロ

ング法)で卵巣調節刺激を行い、体外受精した際の治療成績を比較する。
159名の卵巣反応の悪い患者をグループ1(マイルド法)とグループ2(ロング法)の2つのグループにランダムに振り分け、主要評価項目として臨床的妊娠率、副次評価項目としてゴナドトロピン使用量と投与期間を設定し、比較した。

【例数】グループ1(マイルド法):79例、グループ2(ロング法):80例

【用法・用量】月経3日目から5日間100mg/日+月経5日目からrFSH/hMG 225~300IU/日

【有効性】両グループ間の平均年齢、不妊原因、基礎FSH値、BMI、不妊期間、hCG投与日E2値に有意な差は認められなかった。両グループ間でキャンセル率、受精率、臨床的妊娠率に有意な差は認められなかったが、子宮内膜厚、採卵数、成熟卵胞数、着床率はグループ1(マイルド法)のほうが高い傾向がみられた。

【安全性】両群間でキャンセル率に有意な差は認められなかったが、マイルド法ではゴナドトロピン使用量が少なく、投与期間も短く済むことから、卵巣反応の悪い患者に対しては、マイルド法を推奨する。

24) Norbert Gleicher, Andrea Weghofer, David H Barad; A case-control pilot study of low-intensity IVF in good-prognosis patients. Reprod Biomed Online. 2012;24(4):396-402

【研究の目的・種類】低強度の卵巣調節刺激による体外受精(LI-IVF)の有効性を確認した。

【例数】クロミフェン:14例、ロング法:14例

【用法・用量】月経3日目から5日間クロミッド錠100mg/日+月経8日目からhMG75IU/2日

【有効性】LI-IVF群と比較して、コントロール群のゴナドトロピン使用量($p < 0.001$)、採卵数($p < 0.001$)、凍結胚数($p < 0.001$)は有意に多かった。民族性など調整後、同程度の胚を移植したところ、コントロール群のほう妊娠率が高くなり(オッズ比7.07、 $p=0.046$)、累積妊娠率も高くなった(63.3%vs21.4%、オッズ比6.6、 $p=0.02$)。

25) Guido Ragni, Paolo E Levi-Setti, Rubens Fadini, Claudio Brigante, Claudia Scarduelli, Federica Alagna, Veronica Arfuso, Mario Mignini-Renzini, Massimo Candiani, Alessio Paffoni, Edgardo Somigliana; Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial. Reprod Biol Endocrinol. 2012; 10(114)

【研究の目的・種類】高用量ゴナドトロピンによるプロトコールとクロミフェンを用いたプロトコール間で非劣性試験を行う。

【例数】 クロミフェン:148 例、rFSH:156 例

【用法・用量】 月経 3 日目から 5 日間クロミッド錠 150mg/日

【有効性】 148 例の患者をクロミフェン法、156 例をショート法に割り当て、それぞれ 124 例、125 例を解析し、受精率はクロミフェン法で 75%、ショート法で 70%と同程度だった。治療周期あたりの生産率はクロミフェン法で 3% (n=5)、ショート法で 5% (n=7) だった (p=0.77)。

2 6) Alberto Revelli, Alessandra Chiadò, Paola Dalmasso, Veronica Stabile, Francesca Evangelista, Gemma Basso, Chiara Benedetto; "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. J Assist Reprod Genet. 2014;31(7): 809-15

【研究の目的・種類】 卵巣反応の悪い患者に対して、クロミフェンを用いたマイルドな卵巣調節刺激プロトコール（クロミフェン/ゴナドトロピン/GnRH アンタゴニスト）とロング法（GnRH アゴニスト/高用量ゴナドトロピン）の 2 つのプロトコールを大規模なプロスペクティブランダム化比較試験で検討する。

【例数】 クロミフェン+hMG アンタゴニスト法（マイルド法）:355 例、ロング法:340 例

【用法・用量】 月経 2 日目から 5 日間クロミッド錠 100mg/日+月経 5 日目から hMG 150IU/日

【有効性】 マイルド法群はロング法群よりも有意に卵胞期が短く、ゴナドトロピン使用量が少なく、最高 E2 値が低かった。ロング法群は採卵数、成熟卵胞数が多く、子宮内膜厚もマイルド法よりも厚かった。着床率、臨床的妊娠率、継続妊娠率は両群間で同程度だった。

【安全性】 ロング法群は卵胞発育が起こらないことによるキャンセル率が低かった。

2 7) Anna Pia Ferraretti, Luca Gianaroli, Maria Cristina Magli, Paul Devroey; Mild ovarian stimulation with clomiphene citrate launch is a realistic option for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015; 104(2): 333-8

【研究の目的・種類】 マイルドな卵巣調節刺激を行う際、クロミフェンを併用したときの患者不快感や安全性、費用の点から検証する。

【例数】 163 例

【用法・用量】 月経 3 日目から 5 日間クロミッド錠 100mg/日+月経 5、7、9 日目（発育不十分な場合は 11 日目）に rFSH150IU/日

【有効性】 累積妊娠率は 70%で妊娠までの平均期間は 2.4 ヶ月だった。

【安全性】 OHSS のリスクによる GnRH アゴニストを用いた排卵誘発は一度も必要とせず、また重度の OHSS は発生しなかった。

- 28) Mesut Oktem, Ismail Guler, Mehmet Erdem, Ahmet Erdem, Nuray Bozkurt, Onur Karabacak; Comparison of The Effectiveness of Clomiphene Citrate versus Letrozole in Mild IVF in Poor Prognosis Subfertile Women with Failed IVF Cycles. *Int J Fertil Steril*. 2015; 9(3): 285-91

【研究の目的・種類】顕微授精失敗経験のある卵巣反応の悪い患者に対し、クロミフェン又はレトロゾール（+hMG+GnRH アンタゴニスト）のどちらが効果的か検討した。

【例数】クロミフェン:16例、レトロゾール:16例

【用法・用量】月経2日目から5日間クロミッド錠 100mg/日＋月経4日目から hMG300～450IU

【有効性】32名42周期の卵巣反応の悪い患者を対象に行った。ゴナドトロピン使用量はクロミフェン群のほうがレトロゾール群よりも有意に少なく（ 1491 ± 873 vs 2808 ± 1581 IU、 $p=0.005$ ）、hCG投与日の血清E2値もクロミフェン群のほうが有意に高かった（ 443.3 ± 255.2 vs. 255.4 ± 285.2 pg/mL, $P=0.03$ ）。胚移植できた割合（ 27.2% vs 15% ）、妊娠率（ 13.6% vs 0% ）、生産率（ 4.5% vs 0% ）は有意にクロミフェン群のほうがレトロゾール群よりも高かった。

- 29) Xiao-Jin Zhang, Su-Ying Liu, Wei Fu, Xiao-Xi Sun; The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13(114)

【研究の目的・種類】月経3日目のE2値と体外受精との間に関連性があるかどうか検討した。

【例数】941名（1080周期）

【用法・用量】月経3日目からトリガーまでクロミッド錠 100mg/日＋月経3日目からトリガーまで hMG150IU/日

【有効性】患者をグループA（E2:30pg/mL以下）とグループB（E2:30～50pg/mL以下）とグループC（E250pg/mLより高い）に分けた。採卵数とMII卵数はグループCがグループAよりも有意に少なかった（ $p=0.001$ ）。着床率（ $p=0.006$ ）と臨床的妊娠率（ $p=0.036$ ）はグループBと比較してグループCが有意に低かった。グループAとグループBの着床率と妊娠率は同程度だった。

- 30) Shamim Pilehvari, Ensieh Shahrokh Tehraninejad, Batool Hosseinrashidi, Fatemeh Keikhah, Fedyeh Haghollahi, Elham Azimineko; Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. *J Family Reprod Health*.

2016; 10(1) 35-42

【研究の目的・種類】 卵巣反応の悪い患者に対し、最低限の卵巣調節刺激と標準的なアンタゴニスト法で体外受精した際の妊娠率を比較した。

【例数】 クロミフェン+hMG アンタゴニスト法:42 例、hMG アンタゴニスト法:35 例

【用法・用量】 月経 2 日目から 5 日間クロミッド錠 100mg/日+月経 5 日目から hMG 150IU/日

【有効性】 採卵数 (2.79 ± 1.96 vs 2.20 ± 1.71 個、 5.6% vs 4.1% ; $p > 0.05$) と妊娠率に差は認められなかった。ゴナドトロピン使用量は最低限の卵巣調節刺激群のほうがアンタゴニスト法よりも有意に少なかった (1046 ± 596 vs 2806 ± 583)。

3 1) M Schimberni, F Ciardo, M Schimberni, A Giallonardo, V De Pratti, M Sbracia; Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(20) : 4354-61

【研究の目的・種類】 卵巣反応の悪い患者への体外受精プロトコールは議論が続けられている。最もよいプロトコールを見つけるため、著者らは 3 つのプロトコール (クロミフェン+高用量ゴナドトロピンアンタゴニスト法、フレキシブルアンタゴニスト法、ショート法) で卵巣刺激した場合で RCT を行った。

【例数】 クロミフェン+rFSH アンタゴニスト法:68 例、rFSH アンタゴニスト法:71 例、ショート法:75 例

【用法・用量】 月経 2 日目から 5 日間 100mg/日+月経 5 日目から rFSH450IU/日

【有効性】 ショート法で刺激した群の妊娠率が他の群と比較して有意に高かった ($A:5.9\%$ vs $B:14.1\%$ vs $C:29.3\%$)。同様に成熟卵胞数、E2 値、子宮内膜厚も同様にグループ C が高かった。出産までの治療費合計はグループ B が最も低かった。着床率はグループ A が他の群と比較して有意に低かった ($A:4.8\%$ vs $B:9.3\%$ vs $C:19.2\%$)。ゴナドトロピン使用量、投与期間、採卵数、移植胚数は有意な差は認められなかった。

3 2) Charalampos Siristatidis, George Salamalekis, Konstantinos Dafopoulos, George Basios, Paraskevi Vogiatzi, Nikolaos Papantoniou; Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF/ICSI. In Vivo. 2017;31(2) : 231-7

【研究の目的・種類】 体外受精/顕微授精 (IVF/ICSI) サイクルを受ける反応性の低い患者において、マイルドな刺激プロトコールと従来のゴナドトロピ

ン放出ホルモン（GnRH）拮抗薬および拮抗薬プロトコールの有効性を比較することを目的とした。

【例数】 ロング法とアンタゴニスト法:25 例、クロミフェン+rFSH アンタゴニスト法:33 例

【用法・用量】 月経 2 日目から 5 日間 100mg/日 + 卵胞径平均 14mm 以上になった日から rFSH150IU/日

【有効性】 標準的なプロトコール群と比較して、マイルドな卵巣調節刺激プロトコールの群では卵丘卵母細胞複合体の数が有意に少なかった（平均：1（0～4）vs3（0～8.4）、 $p<0.001$ ）。副次評価項目である生産率（9.1%vs12%）、臨床的妊娠率（12.1%vs20%）、流産率（40%vs40%）は両群間で同程度だった。

【安全性】 標準的な卵巣調節刺激で体外受精と比べて OHSS が減少した。

3 3) Beverly G Reed, John L Wu, Laurice Bou Nemer, Bruce R Carr, Orhan Bukulmez; Use of Clomiphene Citrate in minimal stimulation in vitro fertilization negatively impacts endometrial thickness: an argument for a freeze-all approach. JBRA Assist Reprod. 2018;22(4) : 355-62

【研究の目的・種類】 クロミフェンを用いた最低限の卵巣調節刺激による体外受精した際の子宮内膜への影響を評価する。

【例数】 クロミフェン+hMG アンタゴニスト法:130 例、高用量 hMG アンタゴニスト法:30 例、hMG アンタゴニスト法:29 例

【用法・用量】 月経 2～3 日目から 10 日間 100mg/日 + 月経 5、7、9 日目 hMG150IU/日

【有効性】 グループ 1：クロミフェンを用いた最低限の卵巣調節刺激群（130 周期）、グループ 2：マイルドな卵巣調節刺激群（29 周期）、グループ 3：標準的な高用量ゴナドトロピンを投与したアンタゴニスト法（30 周期）。グループ 2 や 3 と比較して、グループ 1 の子宮内膜は有意に薄くなった（ $7.3\pm2.2\text{mm}$ vs $11.4\pm3.3\text{mm}$ vs $12.9\pm3.8\text{mm}$ 、 $p<0.0001$ ）。最低限の卵巣調節刺激を行い、翌周期に凍結胚移植した患者の子宮内膜はグループ 1 と比較して有意に厚くなった（ $7.95\pm2.1\text{mm}$ vs $10.3\pm1.8\text{mm}$ 、 $p<0.0001$ ）。

3 4) Deirdre Zander-Fox, Michelle Lane, Hamish Hamilton, Kelton Tremellen; Sequential clomiphene/corifollitrophin alpha as a technique for mildcontrolled ovarian hyperstimulation in IVF: a proof of concept study. J Assist Reprod Genet. 2018;35(6) : 1047-52

【研究の目的・種類】 マイルドな卵巣調節刺激後、局所麻酔下での採卵したときの検討。クロミフェン投与後、コリフォリトロピン α 単回投与による 7 日間の卵巣調節刺激（マイルド法）で十分卵巣調節刺激ができるか調査した。卵巣反応の良いと予測される患者に対して、この新しい卵巣調節刺激

法と従来までの rFSH による卵巣調節刺激法プロトコールを人数比 1:2 に振り分けて有効性を比較した。

【例数】クロミフェン+持続性 rFSH アンタゴニスト法:25 例、アンタゴニスト法:50 例

【用法・用量】月経 2 日目から 5 日間 100 mg/日+月経 6 日目に rFSH100～150mg

【有効性】マイルド法は標準的な方法と比較して採卵数が少なかった (6.4 ± 0.7 個 vs 10.7 ± 0.9 個、 $p < 0.001$)。そのため良い質の胚数も減少した (3.7 ± 0.6 個 vs 5.7 ± 0.5 個、 $p = 0.01$)。一方胚の質は両群間で同程度だったが、子宮内膜厚はマイルド法のほうが薄かった。妊娠率はマイルド法のほうが標準的な寛保と比較して有意に低かった (31.8% vs 57.1% 、 $p = 0.04$)。マイルド法の被験者のうち 44%は hCG トリガー投与できるまでの基準に達することができず、ゴナドトロピンの追加投与を必要とした。

【安全性】クロミフェン+コリフォリトロピン α 単回投与によるマイルドな卵巣調節刺激法は従来の刺激療法に比べて OHSS のリスクが少ない。

35) Humphrey Ochun, Xiang Ma, Lin Wang, Xuan Li, Jie Song, Yan Meng, Jiandong Shen, Yu-Gui Cui, Jiayin Liu; Low dose clomiphene citrate as a mild stimulation protocol in women with unsuspected poor in vitro fertilization result can generate more oocytes with optimal cumulative pregnancy rate. J Ovarian Res. 2018;11(37)

【研究の目的・種類】新鮮胚（胚盤胞）移植を行う際、自然周期かクロミフェン刺激周期かどちらが生産率がよいか検討する。また、クロミフェン周期で採卵した胚盤胞を選択的に凍結させ、その後凍結融解胚移植するとどうなるか検討する。

【例数】ロング法:65 例、クロミフェン+rFSH:65 例

【用法・用量】月経 3 日目からトリガー前日まで 50mg/日+月経 3 日目からトリガー前日まで rFSH75～112.5IU/日

【有効性】自然周期下で新鮮胚（胚盤胞）移植したほうが、クロミフェン周期下で移植したときよりも生産率が高かった。クロミフェン周期で採卵し、胚盤胞を凍結したものをその後自然周期下で凍結融解胚移植すると、クロミフェンの投与期間や投与間隔にかかわらず、クロミフェンの悪影響はなくなった。

【安全性】クロミフェン周期で採卵し、胚盤胞を凍結したものをその後自然周期下で凍結融解胚移植すると、クロミフェンの投与期間や投与間隔にかかわらず、クロミフェンの悪影響はなくなった。

<日本における臨床試験等※>

1) Osamu Tokuyama, Yoshihiro Nakamura, Ayako Muso, Yuji Fujino, Osamu Ishiko,

Sachio Ogita; Vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid obtained from IVF-ET patients: a comparison of hMG, clomiphene citrate, and natural cycle. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 19, No. 1, January 2002

【研究の目的・種類】 卵胞液中の血管内皮増殖因子（VEGF）が、卵巣調節刺激と卵巣反応に関連があるか評価する。体外受精-胚移植を行う 38 名の患者を対象に、hMG 群、クロミフェン群、無処置群（自然周期）の 3 つのグループにわけ、さらに排卵数に応じて 3 つのグループに分けた。ELISA 法により、卵胞中の VEGF 濃度を測定した。

【例数】 グループ 1（hMG 群、ロング法）：19 例、グループ 2（クロミフェン群）：10 例、グループ 3（無処置群（自然周期））：9 例

【用法・用量】 月経 5 日目から 5 日間 50～100mg/日

【有効性】 グループ 1 はグループ 2 及び 3 と比較して、卵胞液中の VEGF 濃度が低かった。グループ 1 の高反応患者を除いて、3 つのグループ間で違いは認められなかった。また、再分類後のグループで最も採卵数が多いグループは、卵胞液中の VEGF 濃度が低かった。結論として、卵胞液中の VEGF 濃度は卵胞数と逆相関を示し、卵巣調節刺激プロトコールと無関係であることが考えられる。

2) Shokichi Teramoto, Osamu Kato; Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reproduction Biomedical Online. Vol 15. No 2. 2007 134-148

【研究の目的・種類】 クロミフェンの立体異性体であるエンクロミフェンは視床下部のエストラジオール受容体に拮抗的に作用し、ポジティブフィードバックとともにネガティブフィードバックも抑制する。その結果卵巣を刺激し排卵を抑制する。ミニマル卵巣調節刺激プロトコールは、クロミフェンの特徴を最大限に利用したものである。ミニマル卵巣刺激プロトコールで治療した症例に対し、レトロスペクティブに解析した。

【例数】 11,739 例（44,345 周期）

（27～29 歳：581 例（1,072 周期）、30～32 歳：1,583 例（3,335 周期）、33～35 歳：2,572 例（6,286 周期）、36～38 歳：2,719 例（8,465 周期）、39～41 歳：2,425 例（10,688 周期）、42～44 歳：1,396 例（9,732 周期）、45～47 歳：463 例（4,767 周期））

【用法・用量】 月経 3 日目からトリガー前日まで 50mg/日＋月経 8 日目から hMG/rFSH 150IU/2 日

【有効性】 採卵率は 83%、初期胚到達率は 64%であった。平均採卵数は 2.2 個、生産率 11.1%、流産率 3.4%、子宮外妊娠 0.2%だった（その後の凍結胚移植時も含む）

- 3) A Oride, H Kanasaki, K Miyazaki; Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. J Obstet Gynaecol. 2015; 35(2): 163-7

【研究の目的・種類】 卵巣反応の悪い患者に対して、hMG にクロミフェンを追加することの影響について検討した。

【例数】 hMG:20 例、クロミフェン+hMG 法:46 例

【用法・用量】 月経 3～5 日目から主席卵胞径が 12mm に達するまでクロミッド錠 100～150 mg/日＋月経 3～5 日目から主席卵胞径が 12mm に達するまで hMG150～300IU/2 日

【有効性】 採卵時 E2 値と平均採卵数は両群間で同程度だった（採卵時 E2: hMG 群: 850 ± 551 pg/mL、クロミフェン+hMG: 952.2 ± 436 ）（平均採卵数: hMG 群: 3.6 ± 3.3 個、クロミフェン+hMG: 2.5 ± 1.9 個）。13 名中 4 名はクロミフェン+hMG 周期で妊娠した。

- 4) Keiji Kuroda, Mari Kitade, Jun Kumakiri, Makoto Jinushi, Azusa Shinjo, Rie Ozaki, Yuko Ikemoto, Noriko Katoh, Satoru Takeda; Minimum ovarian stimulation involving combined clomiphene citrate and estradiol treatment for in vitro fertilization of Bologna-criteria poor ovarian responders. J Obstet Gynaecol Res. 2016; 42(2): 178-83

【研究の目的・種類】 卵巣予備能力が低下した反応性の悪い患者に対し、クロミフェンと E2 を用いた最小限の卵巣調節刺激の有効性を評価すること。

【例数】 E2:20 例、クロミフェン:21 例、クロミフェン+E2: 28 例

【用法・用量】 月経 3 日目からトリガーまでクロミッド錠 100mg/日＋月経 3 日目からトリガーまで E2 1mg/日

【有効性】 E2 周期、クロミフェン周期、クロミフェン+E2 周期の各群の平均年齢は 41 歳で、抗ミュラーリアンホルモン値は E2 周期: 0.2 ± 0.3 、クロミフェン周期: 0.4 ± 0.4 、クロミフェン+E2 周期: 0.2 ± 0.3 ng/mL だった ($p=0.258$)。卵胞発育失敗率は E2 周期: 50.0%、クロミフェン周期: 19.0%、クロミフェン+E2 周期: 3.6%だった ($p<0.001$)。周期当たりの採卵数は E2 周期: 0.5 ± 0.6 、クロミフェン周期: 0.8 ± 0.7 、クロミフェン+E2 周期: 1.2 ± 1.1 ng/mL だった ($p=0.033$)。周期当たりの臨床的妊娠率は E2 周期: 5.0%、クロミフェン周期: 4.8%、クロミフェン+E2 周期: 10.7%だった ($p=0.725$)。

- 5) Shinya Karakida, Kenji Ezoe, Junichiro Fukuda, Akiko Yabuuchi, Tamotsu Kobayashi, Keiichi Kato; Effects of gonadotropin administration on clinical outcomes in clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle IVF. Reprod Med Biol. 2019;19(2): 128-34

【研究の目的・種類】 クロミフェンをベースとした最低限の卵巣調節刺激（クロミフェン周期）を行う場合、内因性のゴナドトロピンを補うために外因

性のゴナドトロピンも投与されるときがある。外因性のゴナドトロピン補充の効果はいまだに明らかになっていない。本研究ではクロミフェン周期に外因性のゴナドトロピン投与によって妊娠率が向上するかどうか検討した。

【例数】クロミフェン:223 例、クロミフェン+hMG/rFSH:223 例

【用法・用量】月経 3 日目からトリガー前日まで 50mg/日（卵胞発育不十分な場合+月経 8、10 日目に hMG/rFSH75IU/日）

【有効性】採卵数、受精卵数、分割期胚数、凍結胚盤胞数はクロミフェン+ゴナドトロピン群のほうがクロミフェン群よりも多かった。しかし累積妊娠率は両群間で同程度だった。両群とも採卵数が多くなれば累積妊娠率や生産率が高くなり、相関性はクロミフェン群よりもクロミフェン+ゴナドトロピン群のほうが低かった（オッズ比：1.193vs1.553）。

6) Kenji Ezoe, Xiaowen Ni, Tamotsu Kobayashi, Keiichi Kato;Anti-Müllerian hormone is correlated with cumulative live birth in minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1)

【研究の目的・種類】コントロール卵巣刺激周期における血清抗ミューラリアンホルモン（AMH）値と体外受精（IVF）成績との相関関係については、いくつかの研究がなされているが、最小卵巣刺激周期における血清 AMH 値と体外受精成績との相関関係に関する研究はまだ限られている。本研究では、クエン酸クロミフェンを用いた最小限の卵巣刺激サイクルにおいて、血清 AMH 値と卵巣反応性、胚発生の結果、累積出生率との相関関係を分析することを目的とした。

【例数】689 例

【用法・用量】月経 3 日目からトリガー前日まで投与（投与量不明）

【有効性】血清 AMH 値は、外因性ゴナドトロピン投与を行わないクロミフェンベースの最小卵巣刺激周期において、採卵卵子数、胚盤胞形成率、胚盤胞凍結保存率、採卵卵子 1 個あたりの生児率と正の相関を示した。さらに、累積出生率と妊娠に要する治療期間は、不妊治療開始時の血清 AMH 値と強く関連していた。

7) Seiko Nishihara, Junichiro Fukuda, Kenji Ezoe, Masako Endo, Yuko Nakagawa, Rie Yamadera, Tamotsu Kobayashi, Keiichi Kato;Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle?. Reprod Med Biol. 2020;19(2) : 151-7

【研究の目的・種類】子宮内膜の薄さは、卵胞発育のためのクエン酸クロミフェン投与後にしばしば観察され、胚移植（ET）のキャンセルや着床失敗の

原因の一つとなっている。クロミフェンを用いた最小限の刺激サイクル（クロミフェンサイクル）において、成熟トリガーと ET の日における子宮内膜の厚さ（EMT）が新鮮な開裂 ET 後の妊娠成績の予測因子となるかどうかをレトロスペクティブに分析した。

【例数】 746 例

【用法・用量】 月経 3 日目からトリガー前日まで 50～100mg/日

【有効性】 ET 当日の EMT は継続妊娠率と有意に関連しなかったが（調整済みオッズ比 [AOR]、1.043 ; P=0.3251）、トリガー当日の EMT の低下は継続妊娠率の低さと有意に関連した（AOR、1.154 ; P=0.0042）。さらに、クロミフェンサイクル中のトリガー日に EMT が 7mm 未満であった場合、臨床的な妊娠率は有意に低かった。

※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) Dan Song, Yichao Shi, Yun Zhong, Qingxia Meng, Shunyu Hou, Hong Li; Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\CSI procedures: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 204: 36-43

【研究の目的・種類】 卵巣反応の悪い患者に対し、クロミフェンを用いたマイルドな卵巣調節刺激プロトコールで体外受精した際の有効性を評価しエビデンスとして確立させる。

【例数】 4 報

【用法・用量】 月経 2 日目から 5 日間クロミッド錠 100mg/日＋月経 4 日目から hMG300～450IU

【有効性】 2 つのプロトコール間で生産率（オッズ比 0.71 [0.22～2.29] p=0.57）、臨床的妊娠率（1.11 [0.80～1.55] p=0.52）に差は認められなかった。採卵数、子宮内膜厚、キャンセル率は 2 つのプロトコール間で有意な差が認められた。

2) T N Bechtejew, M N Nadai, C O Nastri, W P Martins; Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(3) : 315-23

【研究の目的・種類】 クロミフェンやレトロゾールを用いて FSH 投与量を減量した卵巣調節刺激と標準的な卵巣調節刺激で体外受精したときの有効性を比較する。

【例数】 22 報

【有効性】 今回のレビューでは 22 報の結果が含まれている。卵巣反応の悪いと予測される患者において、クロミフェンを使用し FSH 使用量を抑えた場

合、標準的なプロトコールと比べて同程度の生産率 (RR:0.9 95%信頼区間 [0.6~1.2] 中等度の質のエビデンス)、臨床的妊娠率 (1.0 [0.8~1.4] 中等度の質のエビデンス) が得られたが、レトロゾールでは採卵数の減少が認められた (-0.4 [-0.9~0.1] 高い質のエビデンス)。他の女性においてはクロミフェンを用いて FSH 使用量減少させたプロトコールを用いると、採卵数の減少 (-4.6 [-6.1~-3.0] 高い質のエビデンス)、OHSS リスクの低下 (0.2 [0.1~0.3] 中等度の質のエビデンス) が認められたが、生産率 (0.9 [0.7~1.1] 中等度の質のエビデンス) や臨床的妊娠率 (1.0 [0.8~1.1] 高い質のエビデンス) は変わらなかった。エビデンスレベルが低いものやとても低いものに関しては別の結果が出た。

3) Mohan S Kamath, Abha Maheshwari, Siladitya Bhattacharya, Kar Yee Lor, Ahmed Gibreel; Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11) : CD008528

【研究の目的・種類】 IVF または卵細胞質内精子注入法 (ICSI) 治療における制御された卵巣刺激のための経口誘導薬 (クエン酸クロミフェンまたはレトロゾールなど) とゴナドトロピンのみのレジメンの有効性と安全性を決定すること。

【例数】 3599 例 (27 研究)

【有効性】 体外受精 (IVF) 治療を受ける女性または反応性の低い女性において、生児出産率や妊娠率への影響に関して、クエン酸クロミフェンやレトロゾールにゴナドトロピンの併用有無が、GnRH アゴニストやアンタゴニスト治療と異なることを示す決定的な証拠は見つからなかった。

【安全性】 クロミフェンまたはレトロゾールを使用すると、必要なゴナドトロピンの量が減少し、OHSS の発生率が低下した。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction (3rd edition), Edited by Brinsden PR. Chapter 10 Superovulation strategies in assisted reproduction. Taylor and Francis, London and New York, 2005; 178-179

1980 年代末まで、最もよく使用された体外受精の卵巣刺激法はクエン酸クロミフェンと hMG を併用するものだった。その作用機序は前半に投与するクロミフェンが多数の卵胞発育を促し、後半に投与する hMG がその成長を助けるというものである。Premature LH サージの出現に注意する。このプロトコールを用いた初期の報告では臨床妊娠率

25-35%、出生率 15%とされ、この教科書の初版が出版された 1992 年時点で全世界で 10000 人以上の出生が確認されており、そのうち 1200 人が世界で最初に IVF による出産に成功した Bournhall clinic のものである。

- 2) Textbook of minimal stimulation IVF. Edited by Alejandro Chavez-Badiola and Gautam N Allahbadia. Chapter 3 mild approaches: A whole different philosophy in IVF approaches – an overview. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Deli, St Lous, Panama city and London, 2011; 8-9

クエン酸クロミフェンは day3 より 50mg/day で trigger 前日まで、また 3 つ以上の卵胞が発育している場合は day8 より 150IU を隔日投与する。Trigger には GnRH agonist 点鼻薬を用い、その 32-35 時間後に採卵する。このプロトコールでの出生率は 11%、30 歳までに限ると 28% と報告されている。PrematureLH サージの発生率は低い、その発生には注意が必要である。

<日本における教科書等>

- 1) 生殖と医療の必修知識 2020 の第 5 章生殖補助医療 5.調節卵巣刺激法
3)CC-Gn 法には、“CC の投与開始日が遅れると卵胞の選択的発育が始まるため、月経周期の 3 日目から CC50～100mg を 10～12 日間連続内服し、8 日目頃から Gn150～300 単位を隔日で 3～4 回投与する。Gn は CC と同時に開始してもよい。十分な卵胞発育が見られたら CC を終了して hCG5000～10000 単位を投与し、約 35 時間後に採卵する。”と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<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）

正常卵巣反応の患者群を対象とする mild IVF は、刺激周期採卵に基づく標準的 IVF と同等に有効である。(A)

正常または高卵巣反応の患者群に対して、クロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤を併用した mild IVF の実施を推奨する十分なエビデンスはない。(C)

低卵巣反応患者の患者群に対して、クロミフェンクエン酸塩単独またはクロミフェンクエン酸塩単独あるいは中等量のゴナドトロピン製剤の併用に基づく mild IVF の実施が、標準的 IVF と同様に推奨される。(A)

表1. ISMAAR 2007による用語の定義

用語	目標とする採卵数	方法
Natural cycle IVF	1	自然の月経周期において、いかなる薬剤も用いずに採卵術を実施するIVF.
Modified natural cycle IVF	1	i) 最終的な卵子成熟を促すために、かつ/または ii) 内因性のLH サージを抑えるため、少量の薬剤投与を行なうIVF. i) のためには、hCG投与、ii) のためにはGnRH アンタゴニストとadd-backとしての少量のゴナドトロピン投与を用いる.
Mild IVF	2-7	ゴナドトロピンまたはその他の薬剤を用いて卵巣刺激を実施し、採取する卵子数が7未満となるIVF. 用いられる薬剤には、低用量のFSH/hMG製剤・クロミフェン等の内服薬およびGnRH アンタゴニスト製剤が含まれる.

広義の自然周期採卵は、採卵に至るまでに排卵誘発剤を使用しない natural cycle IVF (nIVF), LH サージを制御する薬剤のみの使用を許容する modified natural cycle IVF (mnIVF), そしてクロミフェンクエン酸塩 (CC) 等の内服薬を中心とする mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF) の 3 つに分類される. International Society for Mild Approaches in Assisted Reproduction (ISMAAR) および ICMART により、高用量のゴナドトロピン療法に基づく従来法の IVF に対して定義されたこれらの“低刺激法”に基づく IVF の用語は、現在までに先行する関連研究の結果を解釈する上で有用である (表 1)¹⁾²⁾.

現在の生殖補助医療では、卵子の maturation と採卵のタイミングを固定するために、hCG 等が投与されないことはほとんどなく、いかなる薬剤も使用しない“完全自然周期採卵“(nIVF) は一般的ではない. nIVF の最大の問題点は、premature LH サージにより採卵に至るまでのキャンセル率の高さにある. Paulson らは、hCG による trigger のみを用いた nIVF を 101 周期に実施し、その 23% 程度にキャンセル周期が観察されたことを報告している³⁾. この問題を克服するものが mnIVF である. 2007 年の ISMAAR によれば、mnIVF は、最終的な卵子成熟を促すこと・内因性の LH サージを抑えるため目的のために、少量の薬剤を投与する IVF と定義される. しかしながら、文献によっては hCG 等の trigger のみを用いた周期を nIVF に、さらに GnRH アンタゴニストやその add-back のために中-高用量の FSH/hMG を連日投与する周期を conventional IVF に分類するものもあり、注意を要する.

IVF の成功と周期あたりの獲得卵子数との間には、ある程度までは正の相関があることが示されている⁴⁾⁵⁾. 従ってこれらの低刺激法に基づく IVF は、ゴナドトロピン製剤を用いた排卵誘発により複数の卵子を獲得することが出来る患者群のための第一選択とはならない可能性がある. また、自然周期で发育する主席卵胞から得られる卵子には

生産に至る潜在的能力が高いとする仮説に対しても、着床前診断技術により自然周期と刺激周期とで得られる胚における異数性の割合には差異が無いことが示されている⁶⁾。

nIVF・mnIVF・mild IVF の主な目的は、薬剤にかかる費用と卵巣過剰刺激症候群（OHSS）のリスクを抑制することにある。その一方で、これらの排卵誘発法が妊娠に関連するアウトカムを損なうことはないのかまたこれらは汎用性の高いプロトコールであるのか、あるいは特定の患者群に対してのみ有用となるのかが議論となる。特に高用量のゴナドトロピン療法の実施にもかかわらず、卵胞発育が 1-2 つ程度に留まる患者群にとって、これは合理的な選択肢となり得る。

1. natural cycle IVF (nIVF)およびmodified natural cycle IVF (mnIVF)

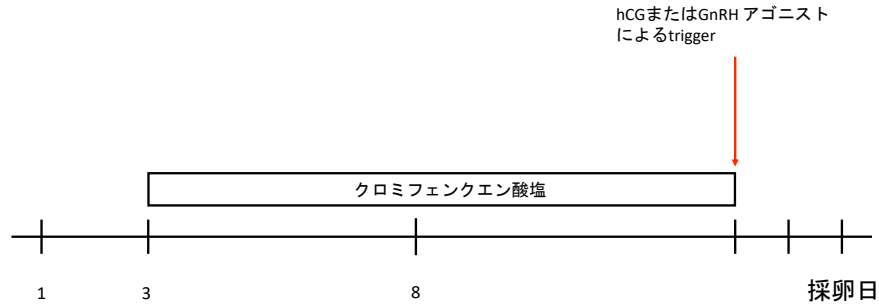
自然周期採卵と、刺激周期採卵に基づく IVF とを比較した 6 つの RCT からなるコクラン・レビューがある。これは 5 つの hCG のみを用いた mnIVF（この論文では hCG のみを用いるものを nIVF と定義）および 1 つの GnRH アンタゴニストを用いた mnIVF を含む自然周期採卵に関する RCT のメタアナリシスであり、CC や GnRHa 製剤およびゴナドトロピン療法を組み合わせた刺激周期 IVF における生産率が 53%であることに對して、mnIVF 群ではその 34%から 53%に生児が得られることを示し、これには有意差がないことを報告している⁷⁾。しかし周期のキャンセル率のみならず OHSS 発生率にも有意差を認めておらず、著者はこのメタアナリシスに関する全ての知見が不明確であると結論づけている。費用対効果に関する検討は 6 つの RCT 中の 2 つにのみなされているが、いずれも妊娠・出産に至るまでの総費用には言及していない。

mnIVF の良い適応は、例えば WHO group II の無月経患者等の、高い卵巣予備能を持つ女性の事例かもしれない。しかし現時点で利用可能な質の高い RCT の報告はなく、ESHRE のガイドラインでは nIVF/mnIVF の実施には妥当性がないと結論している⁸⁾。また Morgia らの検討を根拠として、poor responder における mnIVF の実施も推奨していない⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

2. Mild ovarian stimulationに基づく IVF (mild IVF)

Mild ovarian stimulation に基づく IVF (mild IVF) は、CC やレトロゾール (LTZ) 等の内服薬や 150 IU 程度までの低用量 FSH/HMG 製剤（あるいは低用量の HCG）の投与を基本技術とする（図 1, 2）¹²⁾。IVF の臨床応用の当初は、CC 周期における腹腔鏡手術により少数の卵子獲得をすることを前提としていた。以降、GnRH アゴニストおよびゴナドトロピン療法を用いたプロトコールの登場により、これらの自然周期採卵は廃れつつあったが、現在の超音波ガイド下採卵術の時代に至ると、mild IVF は侵襲性の少ない合理的な選択肢の 1 つとして、再びクローズアップされるに至っている。

Mild ovarian stimulation for IVF : クロミフェンクエン酸塩



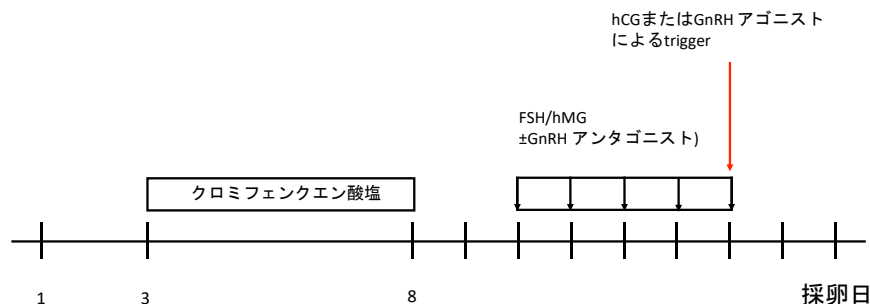
クロミフェンクエン酸塩: 50mgを1-2錠 (50-100 mg)/日内服. D3から投与開始し, triggerの投与日あるいはその前日まで投与.

hCG製剤: ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン 5000-10000 IU または コリオゴナドトロピン アルファ 250μgを, 採卵に先立つ34-36時間前に投与.

GnRH アゴニスト: 酢酸ブセレリン (点鼻液 0.15%)として, 採卵に先立つ34-36時間前に投与. 1回あたり左右の鼻腔内に各々3噴霧ずつ (900μg).

図 1: Mild ovarian stimulation for IVF: クロミフェンクエン酸塩のプロトコールの例

Mild ovarian stimulation for IVF : クロミフェンクエン酸塩+FSH/hMG



クロミフェンクエン酸塩: 50mgを1-2錠 (50-100 mg)/日内服. D3から投与開始し, triggerの投与日あるいはその前日まで投与.

hMG製剤: 150-300 IU/日程度まで. クロミフェン内服終了後より開始. GnRH アンタゴニストとともに投与することもある.

図 2: Mild ovarian stimulation for IVF:クロミフェンクエン酸塩+FSH/hMG のプロトコールの例

いわゆる normal responder を対象として, 卵胞期後期の FSH 製剤・GnRH アンタゴニスト投与に基づく mild IVF に関するオランダのグループによる報告がある. これは治療開始後 1 年の累積妊娠率を intention to treat 解析を用いて検討しており, long desensitization GnRH agonist 法による IVF に対して有意な差が無いことを示している¹³⁾. 近年実施された 394 人の low responder を対象とした多施設共同無作為化非劣性試験でも, 150 IU の HMG 投与を条件とする mild IVF 群と 450 IU の HMG を採用した long 法による高刺激群とで, 10-12 週までの継続妊娠率に有意差を認めていない¹⁴⁾. ただし本研究は凍結融解胚移植による累積妊娠率の検討がなく, 真の有用性の解釈が容易ではない. これらの 2 つの報告における周期のキャンセル率の高い傾向にあるにも関わらず, いずれも mild IVF の非劣性を示していることは, 高刺激群においても最終的な良好胚の獲得数に差がないこと・あるいは高用量ゴナドトロピン投与によるプロゲステロンの早期上昇がもたらす, 新鮮胚移植周期における子宮内膜受容性に対する negative な影響と関連している可能性があるが, 後者は全胚凍結・融解胚移植の実施により理論上は克服可能となる.

3. クロミフェンクエン酸塩等の内服薬を採用した mild IVF

先述の ISMAAR の提案によれば, mild IVF は最大 7 つまでの卵子獲得を目指すものと定義されるが, CC 周期での獲得卵子数の実際は 1.5-2.5 程度に留まる. その一方で CC 周期には, 先述の nIVF/mnIVF で頻繁に観察されるキャンセル率の低減にも寄与する可能性がある. CC 周期に関するわが国のグループによる後向き研究によれば, 早発排卵は約 2.8%まで制御可能となる¹⁵⁾. 採卵に先立つトリガーの使用の当日(ないし前日)まで使用することにより, 高額な GnRH アンタゴニストを回避し, 早発 LH サージの予防を可能とするプロトコルの提案が可能となる.

わが国で実施数の上で主流となっている CC 等による内服薬を採用した mild IVF と, 刺激周期 IVF との比較を報告するコクラン・レビューがある¹⁶⁾. 27 の RCT のメタアナリシスであり, うち 4 つ RCT が生産率について検討しており, CC-hMG 療法による mild IVF 群と GnRH アゴニスト・プロトコル群とで有意な差がないことを報告している. また 5 つの RCT により, CC 周期群または LTZ 周期群における, GnRH アゴニスト/アンタゴニストプロトコル群に対する OHSS の有意なリスク減少が観察された. また 9 つの RCT のメタアナリシスにより, secondary outcome としての GnRH 製剤を用いた高刺激周期に対する CC 周期での高いキャンセル周期率が示されている. 著者は生産率あるいは継続妊娠率に関して, CC および CC-hMG protocol に基づく mild IVF と, GnRH アゴニストまたはアンタゴニストを用いた標準的な刺激 IVF との間に差異は認められなかったが, CC/LTZ の使用により, ギナドトロピン使用量と OHSS の発生率が減少すると結論している. このコクラン・レビューによる報告では, poor responder における検討もなされている. 生産率の検討では, CC-hMG-アンタゴニスト周期群と GnRH アゴニスト・プロトコル群とで差が無かった. LTZ 群のみを検討したサブ・グループ解析では, 高刺激周期(アンタゴニスト周期)に比して有意差は認めなかったものの, 生産率が低い傾向にあった. 近年報告された CC による mild IVF に関する 22 の RCT のシステマティック・レビューでは, poor responder を対象とする CC による mild IVF で, 高刺激 IVF 群と同程度の生産率が得られることが示されている. また normal responder および high responder を含

表2 用法・用量

クロミフェン・シクロフェニル	クロミフェンクエン酸塩 シクロフェニル	クロミフェンクエン酸塩50-100 mg/日またはシクロフェニル200-600 mg/日で月経周期3日目から投与開始し, 卵胞が十分発育するまで継続する. トリガーとして, hCG製剤またはGnRHアゴニストを採卵のおよそ34-36時間前に投与する.
クロミフェン・シクロフェニル +FSH/hMG	クロミフェンクエン酸塩 シクロフェニル FSH/hMG	クロミフェンクエン酸塩50-100 mg/日またはシクロフェニル200-600 mg/日で月経周期3日目から投与開始し, 卵胞が発育するまで継続する. FSH/hMG製剤を75-300 IU投与をクロミフェンクエン酸塩内服終了後より開始する. FSH/hMG製剤に並行してGnRH アンタゴニストの投与を行うことがある. トリガーとして, hCG製剤またはGnRHアゴニストを採卵のおよそ34-36時間前に投与する.
NSAIDsによる排卵抑制	NSAIDs	イブプロフェン錠 (200mgを2錠)またはジクロフェナクNa錠剤内服 (25 mg)あるいは坐剤 (50 mg)を8時間毎に使用する. hCG投与日から, 採卵日の当日朝まで.

む,その他の患者群における検討では,CC群で獲得卵子数が有意に減少するが,生産率は同程度であり,さらにOHSSのリスクが有意に減少することを示している¹⁷⁾.この報告を根拠とし,ESHREガイドラインはCC単独およびCC-FSH/hMGによるmild IVFは,いずれもpoor responder群に対する実施が推奨されるとしている.ただしnormal responder群のみ,あるいはPCOS患者等を含むhigh responder群のみを対象としたCCによるmild IVFのRCTの報告はなく,現在までその実施を推奨するエビデンスは存在しない⁷⁾.

文献

2. Nargund G, et al.: The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod. 2007; 22: 2801-4. PMID: 17855409 (I)
3. Zegers-Hochschild F, et al.: The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017; 108: 393-406. PMID: 28760517 (III)
4. Paulson RJ, et al.: In vitro fertilization in unstimulated cycles: the University of Southern California experience. Fertil Steril. 1992; 57: 290-3. PMID: 1735477 (III)
5. Sunkara SK, et al.: Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Hum Reprod. 2011; 26: 1768-74. PMID: 21558332 (III)
6. Ji J, et al.: The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. Hum Reprod. 2013; 28: 2728-34. PMID: 23887075 (III)
7. Labarta E, et al.: Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1987-94. PMID: 22865900 (III)
8. Allersma T, et al.: Natural cycle in vitro fertilisation for subfertile couples. Cochrane Database Syst Rev. 2013, CD010550. PMID: 23990351 (I)
9. The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020: hoaa009. PMID: 32395637 (III)
10. Morgia F, et al.: A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2004; 81: 1542-7. PMID: 15193474 (I)
11. Rijken-Zijlstra TM, et al.: Effectiveness of indometacin to prevent ovulation in modified natural-cycle IVF: a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2013; 27: 297-304. PMID: 23876971 (I)
12. Kohl Schwartz AS, et al. Short-term application of ibuprofen before ovulation. Facts Views Vis Obgyn. 2020; 12: 179-84. PMID: 33123693 (III)
13. Blockeel C, et al.: Can 200 IU of hCG replace recombinant FSH in the late follicular phase in a GnRH-antagonist cycle? A pilot study. Hum Reprod. 2009;

24: 2910-6. PMID: 15193474 (III)

14. Heijnen EM, et al.: A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 369: 743-9. PMID: 17336650 (I)

15. Youssef MA, et al.: A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 2017; 32: 112-8. PMID: 27836979 (I)

16. Kawachiya S, et al. The effectiveness of clomiphene citrate in suppressing the LH surge in the minimal stimulation IVF protocol. *Fertil Steril.* 2006; 86: 267-73. PMID: 16753157 (III)

17. Kamath MS, et al.: Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD008528. PMID: 29096046 (I)

18. Bechtejew TN, et al.: Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50: 315-23. PMID: 28236310 (I)

(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

本薬の臨床使用実態が確認できる症例数の多い文献として下記の2報がある。

1) Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, Bodri D and Kato O; Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:35

【研究の目的・種類】 著者らの施設におけるマイルドな卵巣調節刺激と単一胚移植による治療についてレトロスペクティブに年代別で解析した。

【例数】 7244 名, 20244 周期

【用法・用量】 月経3日目からトリガー前日までクロミッド錠 50～100mg/日＋月経8日目から hMG/rFSH50～150IU/2 日

【有効性】 採卵成功率は 78.0%で 45 歳までは年齢依存的に減少するという傾向は認められなかった。受精率 (80.3%) と分割率 (91.1%) は年代別に違いは認められなかった。胚盤胞到達率 (70.1%～22.8%) と生産率 (35.9%～2%) は年齢依存的に減少した。凍結胚盤胞移植では胚移植当たり最も高い生産率を示した (41.3%～6.1%)。

【安全性】 中程度及び重度の OHSS はなかった。全体の多胎率は 0.9%と日本の双子の割合とほぼ同じであった。

2) Kato K, Ezoe K, Yabuuchi A, Fukuda J, Kuroda T, Ueno S, Fujita H and Kobayashi T; Comparison of pregnancy outcomes following fresh and electively frozen single blastocyst transfer in natural cycle and clomiphene-stimulated IVF cycles. Human Reproduction Open. 2018;2018(3)

【研究の目的・種類】 自然周期での単一新鮮胚盤胞移植(natural-SBT)、クロミフェン刺激周期での単一新鮮胚盤胞移植(クロミフェン-SBT)、単一凍結胚盤胞移植で クロミフェン最終投与日から胚移植日までの期間が[60 日以下:SVBT-A、B:61 日以上:SVBT-B]で出生率に違いがあるかをレトロスペクティブに調べた。

【例数】 1653 名, 1653 周期

【用法・用量】 月経 3 日目からトリガー前日まで 50～100mg/日

【有効性】 クロミフェン-SBT 群は natural-SBT 群や SVBT-A 群に比べて出生率が有意に低かったが、SVBT-B 群とは有意な差がなかった。多重ロジスティック回帰分析では natural-SBT 群と SVBT 群の出生率は同等であったが、クロミフェン-SBT 群の出生率はそれらよりも低いことが示された。

【安全性】 在胎期間、出生体重、奇形については全ての群で差がなかった。

(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) クロミフェンクエン酸塩は生殖補助医療における調節卵巣刺激のために用いられてい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

1) なし

5. 備考

6. 参考文献一覧

1) A O Trounson, J F Leeton, C Wood, J Webb, J Wood; Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. Science 1981;212(4495):681-2

2) M M Quigley, C L Schmidt, P J Beauchamp, S Pace-Owens, A S Berkowitz, D P Wolf; Enhanced follicular recruitment in an in vitro fertilization program: clomiphene alone versus a clomiphene/human menopausal gonadotropin combination. *Fertil Steril* 1984;42(1):25-33

3) J Dor, D S Seidman, I Ben-Shlomo, D Levrant, A Karasik, S Mashiach; The prognostic importance of the number of oocytes retrieved and estradiol levels in poor and normal responders in in vitro fertilization (IVF) treatment. *J Assist Reprod Genet* 1992;9(3):228-32

4) J Dor, I Ben-Shlomo, D Levrant, E Rudak, M Yunish, S Mashiach; The relative success of gonadotropin-releasing hormone analogue, clomiphene citrate, and gonadotropin in 1,099 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58(5):986-90

【

5) C Kingsland, S L Tan, N Bickerton, B Mason, S Campbell; The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. *Fertil Steril* 1992;57(4):804-9

6) I S Tummon, S A Daniel, B R Kaplan, J A Nisker, A A Yuzpe; Randomized, prospective comparison of luteal leuprolide acetate and gonadotropins versus clomiphene citrate and gonadotropins in 408 first cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58(3): 563-8

7) R F Harrison, U Kondaveeti, C Barry-Kinsella, A Gordon, L Drudy, E Cottell, B Hennelly, A Frankish, A Unwin; Should gonadotropin-releasing hormone down-regulation therapy be routine in in vitro fertilization? *Fertil Steril* 1994;62(3):568-73

8) M J MacDougall, S L Tan, V Hall, A Balen, B A Mason, H S Jacobs; Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 1994;61(6):1052-7

9) C A Benadiva, O Davis, I Kligman, H C Liu, Z Rosenwaks; Clomiphene Citrate and hMG: An Alternative Stimulation Protocol for Selected Failed in Vitro Fertilization Patients. *J Assist Reprod Genet* 1995;12(1):8-12

1 0) C A Long, V M Sopelak, S R Lincoln, B D Cowan; Luteal phase consequences of low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in nonluteal-supported in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 1995;64(3):573-6

1 1) A O Awonuga, A Nabi; In vitro fertilization with low-dose clomiphene citrate stimulation in women who respond poorly to superovulation. J Assist Reprod Genet 1997;14(9):503-7

1 2) E Geva, I Yovel, L Lerner-Geva, J B Lessing, F Azem, A Amit; Intrauterine insemination before transfer of frozen-thawed embryos may improve the pregnancy rate for couples with unexplained infertility: preliminary results of a randomized prospective study. 2000;73(4):755-60

1 3) H J Ingerslev, A Højgaard, J Hindkjaer, U Kesmodel; A randomized study comparing IVF in the unstimulated cycle with IVF following clomiphene citrate. Human Reproduction Vol.16, No.4 pp. 696-702, 2001

1 4) J B Engel, M Ludwig, R Felberbaum, C Albano, P Devroey, K Diedrich; Use of cetrorelix in combination with clomiphene citrate and gonadotrophins: a suitable approach to 'friendly IVF'? Human Reproduction Vol.17, No.8 pp. 2022-2026, 2002

1 5) Monika Weigert, Ursula Krischker, Michaela Pöhl, Gunda Poschalko, Christoph Kindermann, Wilfried Feichtinger; Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. FERTILITY AND STERILITY VOL. 78, NO. 1, JULY 2002

1 6) Klaus Fiedler, Michael Ludwig; Use of clomiphene citrate in in vitro fertilization(IVF) and IVF/intracytoplasmic sperminjection cycles. FERTILITY AND STERILITY VOL. 80, NO. 6, DECEMBER 2003

1 7) Yu-Hung Lin, Kok-Min Seow, Bih-Chwen Hsieh, Lee-Wen Huang,

Heng-Ju Chen, Shih-Chia Huang, Chih-Yu Chen, Pei-Hsin Chen, Jiann-Loung Hwang, Chi-Ruey Tzeng; Application of GnRH antagonist in combination with clomiphene citrate and hMG for patients with exaggerated ovarian response in previous IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* (2007) 24:331–336

1 8) Mohammad Ali Karimzadeh, Shahnaz Ahmadi, Homa Oskouian, Elham Rahmani; Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Arch Gynecol Obstet* (2010) 281:741 -746

1 9) Dimitra Kyrou, Human M Fatemi, Christophe Blockeel, Dominic Stoop, H Albuarki, Greta Verheyen, Paul Devroey; Transfer of cryopreserved - thawed embryos in hCG induced natural or clomiphene citrate cycles yields similar live birth rates in normo-ovulatory women. *J Assist Reprod Genet* (2010) 27:683–689

2 0) Ji Hee Yoo, Sun Hwa Cha, Chan Woo Park, Jin Young Kim, Kwang Moon Yang, In Ok Song, Mi Kyoung Koong, Inn Soo Kang, Hye Ok Kim; Comparison of mild ovarian stimulation with conventional ovarian stimulation in poor responders. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* 2011;38(3):159-163

2 1) Mohammad Ali Karimzadeh, Mehri Mashayekhy, Farnaz Mohammadian, Fatemeh Mansoori Moghaddam; Comparison of mild and microdose GnRH agonist flare protocol on IVF outcome in poor responders. *Arch Gynecol Obstet* (2011) 283:1159-1164

2 2) Norbert Gleicher, Andrea Weghofer, David H Barad; A case-control pilot study of low-intensity IVF in good-prognosis patients. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):396-402

2 3) Guido Ragni, Paolo E Levi-Setti, Rubens Fadini, Claudio Brigante, Claudia Scarduelli, Federica Alagna, Veronica Arfuso, Mario Mignini-Renzini, Massimo Candiani, Alessio Paffoni, Edgardo Somigliana; Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10(114)

2 4) Alberto Revelli, Alessandra Chiadò, Paola Dalmaso, Veronica Stabile,

Francesca Evangelista, Gemma Basso, Chiara Benedetto; "Mild" vs. "long" protocol for controlled ovarian hyperstimulation in patients with expected poor ovarian responsiveness undergoing in vitro fertilization (IVF): a large prospective randomized trial. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(7): 809-15

2 5) Anna Pia Ferraretti, Luca Gianaroli, Maria Cristina Magli, Paul Devroey; Mild ovarian stimulation with clomiphene citrate launch is a realistic option for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015; 104(2): 333-8

2 6) Mesut Oktem, Ismail Guler, Mehmet Erdem, Ahmet Erdem, Nuray Bozkurt, Onur Karabacak; Comparison of The Effectiveness of Clomiphene Citrate versus Letrozole in Mild IVF in Poor Prognosis Subfertile Women with Failed IVF Cycles. *Int J Fertil Steril.* 2015; 9(3): 285-91

2 7) Xiao-Jin Zhang, Su-Ying Liu, Wei Fu, Xiao-Xi Sun; The association of serum estradiol level with outcomes of clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin ovarian stimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13(114)

2 8) Shamim Pilehvari, Ensieh Shahrokh Tehraninejad, Batool Hosseini Rashidi, Fatemeh Keikhah, Fedyeh Haghollahi, Elham Azimineko; Comparison Pregnancy Outcomes Between Minimal Stimulation Protocol and Conventional GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders. *J Family Reprod Health.* 2016; 10(1) 35-42

2 9) M Schimberni, F Ciardo, M Schimberni, A Giallonardo, V De Pratti, M Sbraccia; Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(20) : 4354-61

3 0) Charalampos Siristatidis, George Salamalekis, Konstantinos Dafopoulos, George Basios, Paraskevi Vogiatzi, Nikolaos Papantoniou; Mild Versus Conventional Ovarian Stimulation for Poor Responders Undergoing IVF/ICSI. *In Vivo.* 2017;31(2) : 231-7

3 1) Beverly G Reed, John L Wu, Laurice Bou Nemer, Bruce R Carr, Orhan Bukulmez; Use of Clomiphene Citrate in minimal stimulation in vitro fertilization negatively impacts endometrial thickness: an argument for a

freeze-all approach. JBRA Assist Reprod. 2018;22(4) : 355-62

3 2) Deirdre Zander-Fox, Michelle Lane, Hamish Hamilton, Kelton Tremellen; Sequential clomiphene/corifollitrophin alpha as a technique for mild controlled ovarian hyperstimulation in IVF: a proof of concept study. J Assist Reprod Genet. 2018;35(6) : 1047-52

3 3) Humphrey Ochon, Xiang Ma, Lin Wang, Xuan Li, Jie Song, Yan Meng, Jiandong Shen, Yu-Gui Cui, Jiayin Liu; Low dose clomiphene citrate as a mild stimulation protocol in women with unsuspected poor in vitro fertilization result can generate more oocytes with optimal cumulative pregnancy rate. J Ovarian Res . 2018;11(37)

3 4) Osamu Tokuyama, Yoshihiro Nakamura, Ayako Muso, Yuji Fujino, Osamu Ishiko, Sachio Ogita; Vascular endothelial growth factor concentrations in follicular fluid obtained from IVF-ET patients: a comparison of hMG, clomiphene citrate, and natural cycle. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 19, No. 1, January 2002

3 5) Shokichi Teramoto, Osamu Kato; Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reproduction Biomedical Online. Vol 15. No 2. 2007 134-148

3 6) A Oride, H Kanasaki, K Miyazaki; Comparison of human menopausal gonadotropin stimulation with and without clomiphene for in-vitro fertilisation in poor-responders. J Obstet Gynaecol. 2015; 35(2): 163-7

3 7) Keiji Kuroda, Mari Kitade, Jun Kumakiri, Makoto Jinushi, Azusa Shinjo, Rie Ozaki, Yuko Ikemoto, Noriko Katoh, Satoru Takeda; Minimum ovarian stimulation involving combined clomiphene citrate and estradiol treatment for in vitro fertilization of Bologna-criteria poor ovarian responders. J Obstet Gynaecol Res. 2016; 42(2): 178-83

3 8) Shinya Karakida, Kenji Ezoe, Junichiro Fukuda, Akiko Yabuuchi, Tamotsu Kobayashi, Keiichi Kato; Effects of gonadotropin administration on clinical outcomes in clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle IVF. Reprod Med Biol. 2019;19(2) : 128-34

3 9) Kenji Ezoe, Xiaowen Ni, Tamotsu Kobayashi, Keiichi

Kato;Anti-Müllerian hormone is correlated with cumulative live birth in minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1)

4 0) Seiko Nishihara, Junichiro Fukuda, Kenji Ezoe, Masako Endo, Yuko Nakagawa, Rie Yamadera, Tamotsu Kobayashi, Keiichi Kato;Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle?. Reprod Med Biol. 2020;19(2) : 151-7

4 1) Dan Song, Yichao Shi, Yun Zhong, Qingxia Meng, Shunyu Hou, Hong Li; Efficiency of mild ovarian stimulation with clomiphene on poor ovarian responders during IVF\CSI procedures: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 204: 36-43

4 2) T N Bechtejew, M N Nadai, C O Nastri, W P Martins;Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(3) : 315-23

4 3) Mohan S Kamath, Abha Maheshwari, Siladitya Bhattacharya, Kar Yee Lor, Ahmed Gibreel;Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11) : CD008528

4 4) Heijnen EM, et al.: A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2007; 369: 743-9. PMID: 17336650 (I)

4 5) Youssef MA, et al.: A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: a multicenter randomized non-inferiority trial. Hum Reprod. 2017; 32: 112-8. PMID: 27836979 (I)

4 6) Kato K, Takehara Y, Segawa T, Kawachiya S, Okuno T, Kobayashi T, Bodri D and Kato O;Minimal ovarian stimulation combined with elective single embryo transfer policy: age-specific results of a large, single-centre, Japanese cohort. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:35

4 7) Kato K, Ezoe K, Yabuuchi A, Fukuda J, Kuroda T, Ueno S, Fujita H and Kobayashi T; Comparison of pregnancy outcomes following fresh and electively frozen single blastocyst transfer in natural cycle and clomiphene-stimulated IVF cycles. Human Reproduction Open. 2018;2018(3)

4 8) Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction (3rd edition), Edited by Brinsden PR. Chapter 10 Superovulation strategies in assisted reproduction. Taylor and Francis, London and New York, 2005; 178-179

4 9) Textbook of minimal stimulation IVF. Edited by Alejandro Chavez-Badiola and Gautam N Allahbadia. Chapter 3 mild approaches: A whole different philosophy in IVF approaches - an overview. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, St Lous, Panama city and London, 2011; 8-9