

①

低用量経口避妊薬(OC)の医師向け情報提供資料

第2版

H23.12.14.

はじめに

「低用量経口避妊薬(OC)の医師向け情報提供資料」は、「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(第2版)」(平成17年12月、日本産科婦人科学会編、以下「ガイドライン(第2版)」)を日本産科婦人科学会の許可を得て掲載しています。

ガイドライン(第2版)は「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」(平成11年8月、日本産科婦人科学会編)のほか、世界保健機関(WHO)のOCの医学的適用基準ならびに英国の家族計画および生殖に関する健康管理部門(FFRHC)の作成したガイドラインを参考にして作成されています。

本邦の添付文書の記載と一致しない内容も含まれていますので、処方の際には必ず、添付文書をご参照くださいますようお願いいたします。

目次

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン 目的 1

第一章 低用量経口避妊薬(OC)とは(一般的有効性及び安全性) 2

 1. はじめに 2

 2. OCの基本情報 2

 (1) OCの作用機序 2

 (2) OCの有効性 2

 (3) STD予防のための説明 3

 3. OCのリスクと避妊以外の利点(副効用) 3

 (1) OCのリスク 4

 (2) OCの避妊以外の利点(副効用) 8

第二章 低用量経口避妊薬の処方手順(初回処方時) 10

 第1節: OC処方手順の要約 11

 1. GATHER 11

 2. 問診に際して留意すべき事項 11

 3. 処方前の検診について 12

 4. 避妊以外の利点(副効用)について 12

 5. OCのリスク(不利益)について 12

 6. 服薬指導の実際について 13

 7. 若年者へのOC処方について 14

 8. OC処方後の経過観察 14

 第2節: OC処方手順の解説 15

 1. OC処方前の問診と検査 15

 (1) 問診 15

 (2) OCの医学的適用基準 15

 (3) OCと薬物相互作用 16

 (4) OC処方前に必要な検診とは 17

 2. OCの適正使用のために必要な情報 19

 (1) OCの服用開始のタイミング 19

 (2) OCの飲み忘れに関してどのように指導すべきか 20

 (3) いかに服薬を遵守し、効果を最適化させるか 21

 (4) 週末に出血を回避するための助言 21

 (5) 抗生物質の使用に関する指導 21

 (6) 重度の下痢および嘔吐に関する指導 22

 3. 初めてOCを服用する女性に対する情報提供 22

 (1) 一般的助言 22

 (2) OC服用のリスク評価 22

 (3) VTEリスク 23

 (4) 避妊効果 23

 (5) 破綻出血 23

 (6) 代謝産物による作用 23

 (7) 若年の女性 23

 (8) OC初回処方後、どのような経過観察が適切か 23

低用量経口避妊薬(OC)の処方手順概略(初回処方時) 28

OC初回処方時間診チェックシート 29

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(第2版)

日本産科婦人科学会

日本産婦人科医会

日本不妊学会

日本エイズ学会

日本性感染症学会

日本家族計画協会

「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」改訂検討委員会委員

岩下 光利	日本産科婦人科学会
深谷 孝夫	同 上
水沼 英樹	同 上
田邊 清男	日本産婦人科医会
苛原 稔	日本不妊学会
味澤 篤	日本エイズ学会
松田 静治	日本性感染症学会
川名 尚	同 上
北村 邦夫	日本家族計画協会

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン

目 的

本資料は、低用量経口避妊薬（以下「OC」という）の服用に伴う副作用等による健康被害を未然に防止するため、さらに、OCが性感染症（以下、「STD」という）を防止するものではないことを服用者に認識させるために、OCを処方する医師が服用者に提供する情報等をまとめたものである。

処方にあたっては、服用者に対してOCの有効性、安全性及びSTD等について十分な情報提供を行うとともに、必要に応じ所要の措置を講ずる上で、製品に付されている添付文書とあわせて、本資料を有効に活用されたい。

また、「服用者向け情報提供資料」を服用希望者に交付するとともに、これを活用し適切なアドバイスを行うことも重要である。なお、巻末に世界で広く採用されているWHOの「OC処方に関する医学適用基準」を添付したので活用されたい。

第一章 低用量経口避妊薬(OC)とは(一般的有効性及び安全性)

1. はじめに

OCは、含有ホルモン量が低用量化され、なおかつ避妊効果が十分であるように調整されている。ホルモン含有量の低下により、種々の副作用が軽減されているが、使用にあたっては、添付文書に記載されている禁忌、慎重投与などに留意して処方されるべきである。

近年、STDの拡大が注目され、なかでもHIV感染は極めて重大な社会問題となっている。OCは避妊のために処方されるものであり、OCを服用することでHIV/AIDSを含むSTDを予防することも、治療することもできないことを、OCの服用を希望する女性に十分説明する。STDの感染防止の目的には、正しいコンドーム使用が有効であることを説明する。OCの使用に限ったことではないが、STDの早期発見・早期治療に向けて定期的に検診を受けるよう推奨する。

2. OCの基本情報

OC使用開始3カ月までは不正性器出血などが起こるなど月経周期が不順になる可能性がある¹⁾。したがって初めてOCを服用する女性に対しては、OCの種類の変更は初回OCを3カ月以上継続したあとで考えるように勧める。

(1) OCの作用機序

OCは、視床下部-下垂体-卵巣内分泌系に作用し、卵胞刺激ホルモン(FSH)および黄体化ホルモン(LH)の分泌を減少させ、卵胞の発育および排卵を抑制する²⁾。排卵を抑制するには、7日間連続してOCを服用する必要があるが、その後服用を止めてしまうと稀に排卵することがある。OCを継続的に服用することによって卵巣の休止状態を保つことができる³⁾。OCは、子宮頸管粘液および子宮内膜にも影響を及ぼして避妊効果を発揮する。通常7日間OCを休薬することで子宮内膜が脱落し、ほとんどの女性で消退出血が発来する。消退出血が発来しないか、もしくは出血量が少量の場合、特に飲み忘れ、嘔吐、重篤な下痢または薬物相互作用が原因である可能性がなければ妊娠を疑って検査を勧める。

(2) OCの有効性

OCの有効性は、通常「理想的な使用」と「一般的な使用」に分けて示される。100人の女性がOCの使用を開始してから1年間で「理想的な使用」で失敗する割合は0.3、「一般的な使用」では8である⁴⁾(表1)。このようにOCをはじめとしたホルモン避妊法についての効果は使用状況により異なるので、一般論として評価することは難しい^{5), 6)}。

表1. 各種避妊法使用開始1年間の失敗率(妊娠率)⁴⁾

避妊法	理想的な使用*(%)	一般的な使用**(%)	1年間の継続率(%)
ピル(OC)	0.3	8	68
コンドーム	2	15	53
殺精子剤	18	29	42
ペッサリー	6	16	57
薬物添加IUD	0.1~0.6	0.1~0.8	78~81
リズム法	1~9	25	51
女性避妊手術	0.5	0.5	100
男性避妊手術	0.1	0.15	100
避妊せず	85	85	

* 理想的な使用とは: 選んだ避妊法を正しく続けて使用している場合

** 一般的な使用とは: 飲み忘れを含め一般的に使用している場合

(3) STD予防のための説明

近年、STDの拡大が注目され、なかでも、自覚症状のないHIV感染は極めて重大な社会問題となっている。OCは避妊のために使用されるものであり、STDの予防や治療には無効であること、コンドームを使用しないとSTDに対する予防効果がないことを服用希望者に十分説明し、正しいコンドームの使用法を指導することが必要である。また、必要に応じ、STDに関する検診を行った上で、服用希望者にOCを処方する。

3. OCのリスクと避妊以外の利点(副効用)

① 大規模なコホート研究⁷⁹⁾によれば、長期間にOCを使用したとしても、大部分の女性にとって安全であり、死亡率増加とは関係がないことが明らかとなっている。

しかし、リスクを極力回避するためには、医師とOCを服用する女性との間で十分な情報交換を行い、その上で服用するかしないかの意思を決定することが大切である^{10,11)}。女性が何を重視するかはそれぞれで異なっているが、相対危険度および絶対危険度に対する理解が不十分である¹²⁾ことから、説明し易いようにOCのリスクと避妊以外の利点(副効用)に関してまとめた¹³⁾(表2)。罹患する危険性が10万分の1である疾患は無視されてもいいものであるが、これをリスクとして認識するかどうかは、疾患の重症度および発生率などの情報がどのように提供されているかによって左右される。例えば、静脈血栓塞栓症(VTE)リスクの絶対的数値は、OCの服用によって女性10万人当たり年間5例から15例に増加するが、一方、相対危険度では3倍増加することになる¹⁴⁾。適切な説明および資料を用いてリスクと避妊以外の利点との比較を提示すれば、どの程度のリスクなら受け入れられるかを服用者自身が判断するのに役立つであろう。

8

9

表2. OCの初回処方前に考慮すべきOCのリスクと避妊以外の利点との特徴^a

リスク	女性10万人当たりの割合(人)	OC使用による相対危険度
冠動脈疾患 ¹	1500	増加なし
脳卒中 ¹	100	虚血性脳卒中は2倍増加 出血性脳卒中は増加なし
VTE (<i>静脈血栓症</i>)	5	レボノルゲストレルおよびノルエチステロンのOCの使用で3倍増加 デソゲストレルおよびゲストデンのOCの使用で5倍増加
乳癌 ²	女性9人当たり1例は一生の間に乳癌を発症する。 30歳までの乳癌の発症リスクは概算で1900分の1、40歳までが200分の1、50歳までが50分の1となる	<u>いかなるリスク増加も小さいと考えられる。加齢とともに変化し、中止後10年でリスク増加を認めなくなる</u>
<u>子宮頸癌</u>	11	<u>5年後の増加は小さいが、10年後で2倍増加する</u>
利点		
<u>卵巣癌</u>	22	<u>10年以上にわたってリスクが半減する</u>
<u>子宮体癌</u>	15	<u>10年以上にわたってリスクが半減する</u>

^a 英国国家統計局による統計<http://www.statistics.gov.uk>.¹⁵⁾

¹ イングランドおよびウェールズで一般医が記録した54歳以下の女性の冠動脈疾患治療経験者および脳卒中の有病率¹⁶⁾

² 英国国家統計局 (NHS) スクリーニング計画¹⁷⁾ <http://www.cancerscreening.nhs.uk>.

(1) OCのリスク

服用に伴う一般的な副作用として、悪心、嘔吐、頭痛、不正性器出血などが指摘されている。一般的には、OCの安全性は高いと考えられるが、健康な女性が対象となること、長期間服用されることから一層の安全性が求められる。

特に、頻度は稀であっても発現リスクを高める可能性のある重篤な疾患については、多くの調査・報告が行われてきた。

a. 静脈血栓塞栓症 (VTE)

OC使用によってVTEリスクは3～5倍増加するが、エチニルエストラジオール (EE) の用量との関連は不明である¹⁸⁾。デソゲストレル含有OCはノルエチステロンまたはレボノルゲストレル含有OCよりVTEリスクが約2倍高値である。プロゲストーゲンの種類とVTEリスクとの関連¹⁹⁾を指摘する研究もあるが²⁰⁾、バイアスによって生じた可能性を否定できない²¹⁾。リスクを相対的の数値で示すと、絶対的の数値で示すよりも不安を抱かせることになる。OC非服用者の絶対的VTEリスクは低値である (女性10万人当たり年間5例)。レボノルゲストレルおよびノルエチステロン含有OCの使用でVTEリスクは女性10万人当たり年間15例まで増加し、デソゲストレルOCでは女性10万人当たり年間25例まで増加する²²⁾。VTEは生殖年齢の女性では稀であり、OCの使用によってVTEのリスクは5倍まで増加するというものの絶対危険度は低い。妊娠時のVTEリスクは女性10万人当たり年間60例である。

OCによるVTEリスクの増加は使用開始後4カ月以内に認められ¹⁹⁾、中止後3カ月以内に非

服用者のリスク値まで戻るといわれている¹⁹⁾。症例対照研究で、使用期間の長期化に伴ってVTEリスクの低下が認められているが^{23,24,25)}、これはOCの使用によって血栓性素因が顕在化するためであると指摘されている。血栓性素因を保有する女性では、使用開始1年目のVTE発生率はそれ以降より10倍高くなる²⁶⁾。

b. 虚血性および出血性の脳卒中

ある症例対照研究で、健常非喫煙者のOC服用による虚血性脳卒中リスクが2倍増加した²⁷⁾。出血性脳卒中リスクでは有意な増加を認めなかった¹⁹⁾。出血性および虚血性の脳卒中の死亡率は、OCの使用では増加しない⁷⁾。

c. 虚血性心疾患

非喫煙者のMIリスクはOCの使用で増加しないと考えられる(RR 0.9; 95% CI 0.3~2.7)^{18,28)}。

d. 乳癌

ある症例対照研究のメタ分析では、OCの使用によって乳癌リスク増加が示唆された(RR 1.24; 95% CI 1.15~1.33)²⁹⁾。このメタ分析によれば、乳癌リスクが24%高くなっている。OC中止後10年間はリスク増加を認めなかった。その後の人口集団を基礎とした症例対照研究で、低用量OCと乳癌リスクに関する新しい知見が示された³⁰⁾。未服用者と比べてOC服用者でのリスクの増加は認めないと考えられるが(RR 1.0; 95% CI 0.8~1.3)、信頼区間の上限は共同グループ研究の値と同じであった。家族歴、OC服用期間、服用開始年齢、ホルモンの用量や種類によるリスクの増加はなかった。また服用期間にかかわらずOCによる乳癌の死亡率の増加は認めない⁷⁾。女性に対しては、OCの使用によって乳癌リスクが増加する可能性は小さいと指導してよい。

e. 子宮頸癌

浸潤性子宮頸癌および頸部上皮内腫瘍(IIまたはIII)³¹⁾のある女性を対象とする症例対照研究およびコホート研究による最近の系統的レビューによれば、OCの服用期間の長期化とともに浸潤性および非浸潤性子宮頸部疾患リスクが増加したとの報告がある。HPV(ヒト乳頭腫ウイルス)感染、性交渉パートナー、バリア避妊法および子宮頸部スクリーニングなどのバイアスを考慮しても、結果は変わらなかった³²⁾。女性に対しては、5年未満のOC使用では子宮頸癌のリスク増加はごくわずかであるが、服用期間によってはリスクが増加する可能性があると指導する必要がある。子宮頸部細胞診スクリーニングが行われたことによる子宮頸癌の死亡率は低下していることから、女性に対して定期的に子宮頸部スクリーニングを受けるように勧めるべきである³³⁾。

f. 稀に起こる癌³⁴⁾

原発性肝癌はまれであるが、使用期間次第ではOCの使用によってリスクが増加する。OCと黒色腫との関連を裏付ける根拠はない。絨毛性疾患に罹患した女性に対しては、絨毛性ゴナドトロピン濃度が正常値に戻るまでOCを使用しないように指導する³⁵⁾。

g. 不正性器出血

ある無作為試験によれば、破綻出血 (BTB) および中間期出血 (IMB) は、エストロゲンおよびプロゲステロゲンの生物学的利用能に関連した出血であることが示唆されている³⁶⁾。IMBは、EE50 μg含有OCよりも30 μg含有OCで多く起こると考えられるが、この差は統計的に有意ではなかった。血清ステロイド濃度と出血との関係は確認されなかった。他の無作為試験³⁷⁾でも、BTBはEE含有量が低いOCを服用している女性で有意に多く発生していた。BTBとOCの避妊効果が減弱するかどうかについては不明である^{38,39)}。

h. 体重増加

コクラン・レビューでは、OCと体重増加との間の因果関係は立証されなかった⁴⁰⁾。

i. その他の副作用

ア. OC服用によるホルモン依存性の副作用

表3にホルモンに依存する副作用を示した⁴¹⁾。これらの副作用は、各OCの含有するホルモンの生物学的活性と量を考慮して、他剤に切り替えることによって解決できる。また、女性のホルモン環境は主としてエストロゲンとプロゲステロンの2種類で構成されており、当然のことながらこれらのホルモンバランスが女性によって若干異なることを考慮しておく必要がある。例えば、エストロゲン優位、プロゲステロン優位、アンドロゲン優位なタイプなどに分けられるので、エストロゲン優位なタイプにはエストロゲン活性の少ないOCを、プロゲステロン優位な女性にはプロゲステロゲン活性の少ないOCを選択すべきである。また、アンドロゲン優位な場合、とくに思春期からの移行期でニキビや多毛などの男性化徴候を示す場合には、男性ホルモン活性の少ないOCを選択すべきである(表4)。

イ. その他の副作用

ホルモン依存性の副作用以外にも高血圧のリスクの上昇、耐糖能の低下(インスリンの感受性の低下)、ポルフィリン症、肝障害(胆汁うっ滞性肝障害)、脂質代謝異常(高トリグリセリド血症)、角膜厚の変化(コンタクトレンズの視力・視野の変化及び装着時不快感)などが報告されている。

表3. ホルモン剤投与によりみられるホルモン依存性の副作用

エストロゲン依存性	プロゲステロゲン依存性	アンドロゲン依存性
悪心・嘔吐	倦怠感	体重増加
頭痛	抑鬱感	ニキビ
下痢	乳房緊満感	性欲亢進
水分貯留	月経前緊張症様症状	食欲亢進
脂肪沈着	性欲低下	男性化徴候
帯下増加	経血量減少	
経血量増加		
肝斑		
血圧上昇		

①①

表4. 生物学的ホルモン活性について、ノルエチステロンを基準にしたDickey(1994)の報告⁴¹⁾

	プロゲステロゲン	黄体ホルモン活性 ¹	卵胞ホルモン活性 ²	男性ホルモン活性 ³	子宮内膜活性 ⁴
・ オーソ、シフェース ¹	ノルエチステロン (第1世代)	1.0	1.0	1.0	1.0
	ノルエチノドレル	0.3	8.3	0.0	0.0
・ アンピ、トリノカ ²	レボノルゲストレル (第2世代)	5.3	0.0	8.3	5.1
・ マーパロシ ³	デノゲストレル (第3世代)	9.0	0.0	3.4	8.7
	ノルゲステメート (第3世代)	1.3	0.0	1.9	1.2
	ゲストデン (第3世代)	12.6	0.0	8.6	12.6

1: ヒト子宮内膜の空胞形成による(但し、デノゲストレル、ゲストデン、レボノルゲストレル、ノルゲステメートはエストロゲンで前処置したウサギに経口投与したときの子宮内膜作用をレボノルゲストレル5.3と対比)

2: ラット腔上皮法(経口)

3: ラット前立腺腹部法(経口)

4: 女性の50%が20日間出血を抑制できる推定量

1: ノルエチステロン(NET) 第1世代 70年代
(オーソ、ルナベル、シフェース)

j. OC服用に伴う各種副作用の発生頻度について

第4世代(ヤーズ) アトラスレリン、エエ142 = ② 70年代

国内で実施されたOCの長期投与臨床試験⁴²⁻⁴⁸⁾では表5の副作用が報告されている。

表5. OCの各種副作用と発生頻度 (%)

過敏症		動悸	0.2~0.3	肩こり	0.1~0.3
皮膚・発疹	0.2~1.0	心悸亢進	0.2	皮膚	
眼		胸痛	0.1~0.3	にきび	0.1~2.9
眼のかすみ	0.1	息苦しさ	0.1	色素沈着	0.1~0.3
電解質代謝		不整脈	0.1~0.3	湿疹	0.5~0.6
浮腫	1.0~3.2	静脈瘤	0.2	皮膚瘙癢感	0.2~0.6
体重増加	0.8~2.2	消化器		じんましん	0.2
顔面浮腫	0.2	悪心・嘔吐	1.2~29.2	肝斑	0.2
子宮		下痢	0.6~4.0	脱毛	0.2
下腹部痛	0.1~6.9	食欲亢進	0.2~1.9	アトピー性皮膚炎	0.2
消退出血の欠如	1.7	食欲不振	0.1~1.9	顔面紅斑	0.1
帯下	0.2~0.4	腹痛	0.1~1.5	その他	
経血量の変化(増大)	0.2	便秘	0.1~1.0	下肢痛	0.1~0.3
月経痛	1	口内炎	0.2~0.4	性欲減退	0.2~1.3
腰痛	0.4~0.6	胸やけ	0.2~0.3	発熱	0.2
子宮肥大	0.2	腹部膨満感	0.1~0.3	熱感	0.4
子宮頸部の腫れ	0.2	精神神経系		ほてり	0.2
乳房		頭痛・片頭痛	3.4~15.7	頻尿	0.2
乳房緊満感	0.1~20.0	頭重感	0.2	口渇	0.1~0.2
乳房痛	1.0~12.3	倦怠感	0.7~1.7	手足の強ばり	0.1
乳房増大	0.2~1.4	眠気	0.3~1.2	性交痛	0.1
乳房萎縮	0.1~0.5	めまい	0.2~1.0	しびれ	0.1
乳汁分泌	0.1~0.5	ふらつき	0.3	胸のつかえ	0.1
循環器		イライラ感	0.2~1.8	喉頭痛	0.1
血圧上昇	0.2~0.8	抑うつ	0.1~0.6	不感症	0.1

(2) OCの避妊以外の利点(副効用)

OC服用には、副効用ともいべきいくつかの利点が明らかにされている(表6)。

a. 月経困難症

OCが原発性月経困難症を軽減するかどうか断定するには根拠が不十分であるとの報告がある⁴⁹⁾。しかし、その後実施された小規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、OCの使用によって月経時の痙攣性の腹痛が有意に軽減されたと報告されている⁵⁰⁾。

b. 過多月経

過多月経については、OCが月経血量を減少させることを裏付けるには根拠が不十分であると結論している⁵¹⁾。小規模の無作為試験ではあるが、2周期を超えるOC使用で月経血量が43%減少したと報告されている⁵²⁾。臨床的にはOCの使用によって女性の月経血量は減少する。

c. 子宮内膜症

子宮内膜症については、OCの月経痛軽減効果がゴナドトロピン放出ホルモン作動薬より劣ることを示す無作為試験を文献上1件確認したが、性交痛および月経時以外の疼痛の緩和効果は同程度であった⁵³⁾と報告している。最近では、7日間の休薬期間を取らずに3-6周期連続して服用を続ける長期療法では、月経困難症や子宮内膜症に好影響を及ぼすとの報告がある。

d. 卵巣癌

卵巣癌について、4件のコホート研究および21件の症例対照研究による系統的レビューによれば、35 μg を超えるEEを含有するOC服用歴のある女性の上皮性卵巣癌発症リスクが40~50%低くなったとの報告がある⁵⁴⁾。含有するEEが35 μg 未満のOCもこの予防効果を発揮することを裏付ける根拠が最近の後向き症例対照研究で得られている(オッズ比(OR) 0.5、95%信頼区間(CI) 0.3~0.6)⁵⁵⁾。卵巣癌の死亡率は、OCの使用期間が長期化するのに伴って低下しており⁷⁾、卵巣癌リスクの低下はOC中止後15年まで持続したとの報告がある⁵⁶⁾。

e. 卵巣嚢胞

卵巣嚢胞について、症例対照研究およびコホート研究で、OCを服用している女性では機能的卵巣嚢胞⁵⁶⁾、⁵⁷⁾および良性卵巣腫瘍⁵⁸⁾の発生率が低いことが明らかにされている。

f. 子宮体癌

子宮体癌について、症例対照研究で、OCの使用により子宮体癌リスクが50%低下することが示された⁵⁹⁾。これは3件のコホート研究および16件の症例対照研究による系統的レビューによって裏付けられた⁶⁰⁾。子宮体癌の死亡率もOCの使用によって低下し⁷⁾、しかもこの効果は5年後も認められ、使用中止10年後まで持続する。

13

g. 大腸癌

大腸癌について、看護師健康研究(The Nurse Health Study)で、OCの使用によって大腸癌リスクが抑制されることが確認されている。さらにOCの使用により大腸癌リスクが抑制される証拠はメタ解析でも立証され、全体の相対危険度(RR)は0.82(95% CI 0.74~0.92)⁶¹⁾であった。しかし、OCを服用することで予防効果があるかどうかは未だ明確ではない⁶²⁾。

h. 骨粗鬆症

骨粗鬆症について、OCは加齢による骨密度(BMD)の減少に対して予防効果を現すことがある⁶³⁾。これを裏付ける根拠がOC服用者を対象とする最近の小規模な前向き横断的研究で明らかにされた⁶⁴⁾。しかし最近の他の横断的研究では、OC使用によるBMDの変化を確認できなかったとの報告もある⁶⁵⁾。ある症例対照研究では、40歳以上でOCを使用すると閉経後の大腿骨頸部骨折発生率を有意に抑制するとされ、40歳以上のOC服用者では、過去のOC使用により大腿骨頸部骨折が25%低下するという報告もある⁶⁶⁾。

i. 尋常性ざ瘡(にきび)

尋常性ざ瘡(にきび)について、小規模な無作為試験では、OCの使用によってざ瘡病変が有意に軽減することが報告されている^{67,68)}。

j. 他の良性疾患

他の良性疾患について、あるメタ分析によれば、OC使用によって関節リウマチの発生率が30%低下したと報告されている⁶⁹⁾。また、良性乳房疾患のリスクが低値であったという疫学研究のレビューもある⁷⁰⁾。1970年代後半に開始された、病院を対象とする症例対照研究では、OCの骨盤内感染症の予防効果を示す十分な根拠が得られなかった⁷¹⁾。月経前症候群および他の心因的障害の管理にOCが有効であることを示す根拠はない⁷²⁾。

表6. OC服用に伴う副効用

	発生頻度
月経困難症	↓
過多月経血	↓
子宮内膜症	↓
貧血	↓
良性乳房疾患	↓
骨盤内感染症	↓
子宮外妊娠	↓
良性卵巣嚢腫	↓
子宮体癌	↓
卵巣癌	↓
大腸癌	↓
骨粗鬆症	↓
にきび	↓

第二章 低用量経口避妊薬の処方手順(初回処方時)

第二章は、初めてOCの使用を希望して医療施設を訪れてきた女性に対して行うべきことの手順を示すもので、本項は、OCの初回処方を受ける女性を指導する医師に対して、EBMに基づく指示事項および適切な診療を行うための要点を示すものである。避妊法を提供するには個人の性および生殖に関する健康上のニーズ全体を考慮して全人的なアプローチをする必要があり、女性に対し、医学的側面からのリスクや利益、さらには不明瞭な点について医師が分かりやすく説明することによって、女性が自ら避妊法を選択できるようにするものである。

本章ではOC処方に際しての必要項目の要約を順次、一括して述べ、その解説を付記する。また、要約を以下のように4つのグレードに区分して位置付けを明確にし、判断しやすく説明している(表7)。

表7. グレード区分

A : 無作為臨床試験に基づいた実証(エビデンス)
B : 他の臨床研究や観察に基づいた実証(エビデンス)
C : 実証(エビデンス)は限られているが、助言は専門家の見解に依存し、権威者の支持がある。

☆:エビデンスは存在しないが、臨床試験結果など実践的臨床経験に基づいている。

15

第1節：OC処方の手順の要約

1. GATHER⁷³⁾

近年、インフォームド・コンセントやインフォームド・チョイスという言葉が話題になっているが、このような概念は、避妊・家族計画指導に端を発していると言われている。利用しうる種々の避妊法を呈示し、それぞれについての十分な情報を提供し、選択を患者に任せるとのことである。指導に当たる側は、性交や妊娠、避妊、中絶などをモラルとして語るのではなく、リプロダクティブ・ヘルス／ライツ(性と生殖に関する健康／権利)の視点を踏まえて対応しなければならない。

望まない妊娠を防止し、かつ避妊に伴う危険を最小限とし、女性のリプロダクティブ・ヘルスを維持するという立場から各種避妊法の長所と短所を理解させ、最も適した避妊法を選択し、これを正しく使用してもらうことが重要となる。

避妊指導に際しては、相手が若年者であろうと既婚者であろうと、避妊法の種類やそれぞれの使用法、安全性、効果、副作用などについてのきめ細かな情報を提供することが必要不可欠である。避妊指導には「GATHER」を覚えておくと便利である。

G=Greet clients: 避妊相談に訪れた患者を丁寧に迎えながら挨拶をする。

A=Ask clients about themselves: 患者とそのパートナーの年齢、社会的立場、経済力、性交経験の有無や性交回数などについて尋ねるだけでなく、どのような避妊法を望んでいるのか、過去に使用した避妊法は何かなどについても問診する。

T=Tell clients about family planning methods: 患者の年齢などを考慮して、そのカップルにふさわしい避妊法は何か、その使用法、避妊効果や副作用などについて十分な説明を行う。

H=Help clients choose a method: いかなる避妊法であっても、選択するのは、われわれ医療従事者ではなく、患者自身である。決して誘導や無理強いをしてはならない。

E=Explain how to use the methods: 患者が避妊法を自分で決定した場合には、その使用法について詳細に説明するだけでなく、副作用や禁忌などについても話し、どのような時に使用を中止すべきかまで、懇切丁寧に情報を提供する。

R=Return for follow-up: いずれの避妊法を決めるにせよ、その後の指導を怠ってはいけない。

2. 問診に際して留意すべき事項

- ① 医学的禁忌がない限り、生殖可能年齢の如何なる時期でもOCを使用してもよい[C]。
- ② 35歳以上の喫煙者に対しては、OC使用によるリスクが利益を上回っている[B]。
- ③ BMI(体重(kg)／身長(m)²)が30を上回る女性に対しては、VTEリスクが高いことを説明し、他

16

の避妊法を考慮する[B]。

- (4) 年齢にかかわらず、焦点性の片頭痛を訴える女性に対しては、OC使用によるリスクが利益を上回っている[B]。
- (5) 肝酵素誘導薬*を服用中の女性に対しては、効果が減弱するリスクがあると説明する[C]。
- (6) 肝酵素誘導薬を服用中で、他の避妊法を考慮した後もOCの使用を希望している女性に対しては、50 µgのEEまたはメストラノールを含有する薬剤を処方する。肝酵素誘導薬中止後4週間までコンドームをはじめとするバリア避妊法を併用する[C]。
- (7) これまで非酵素誘導性の抗生物質を(3週を超えて)使用している女性は、OC開始時に他の避妊法を併用する必要はない[C]。

☆医師は、性および生殖に関する健康、市販薬およびライフスタイルなどの臨床歴をきちんと問診することにより安全にOCを使用できるかどうかがわかるようになる。

☆喫煙による健康上のリスクについて指導する。

*「OCと薬物相互作用」の項を参考にする。

3. 処方前の検診について

- (1) 全例に血圧(BP)を測定し、BPが収縮期140mmHgまたは拡張期90mmHgを超える女性に対しては、OCを使用しないように指導する[C]。
- (2) OC処方前にルーチンに血栓性素因検査を行わなくてもよい[C]。
- (3) 第1度近親者にVTEの家族歴があり、45歳未満で、他の避妊法を薦めても依然としてOCの使用を希望している場合、血栓性素因検査を実施する[C]。
- (4) STDのリスクを適切に評価し、クラミジア検査を実施するのが理想であるが、安全使用のために必須ということではない[C]。

☆血栓性素因検査は血液学の専門家に相談し、詳細な家族歴も参考にしてOCを処方するか否かを検討する。

4. 避妊以外の利点(副効用)について

- (1) OCの使用によって月経痛および経血量が軽減する場合がありますと指導してもよい[C]。
- (2) OCの使用によって卵巣痛および卵巣嚢腫のリスクが減少すると指導してもよい[B]。
- (3) OCの使用によって子宮体癌のリスクが減少すると指導してもよい[C]。

5. OCのリスク(不利益)について

- (1) OCの使用でVTEの相対危険度は5倍まで増加するが、リスクの絶対値では依然としてごくわずかであり、妊娠時のVTEリスクより相当低いと説明してもよい[B]。
- (2) OCの使用による虚血性脳卒中の絶対危険度の増加は極めて小さいと説明してもよい[B]。
- (3) 健常な非喫煙者に対しては、OCの使用によって心筋梗塞(MI)リスクは増加しないと説明してもよい[B]。
- (4) 乳癌の家族歴の有無にかかわらず、OCの使用により乳癌リスクが増加する可能性は小さいと指導してもよい[B]。

17

- (5) 5年未満のOC使用は子宮頸癌リスクを増加させないが、5年以上使用するとリスクが増加すると指導するB。
- (6) OCの使用による体重増加の根拠は認められないと指導してもよいA
- (7) OCの使用によって破綻出血が起こることがあるが、OCの飲み忘れ、嘔吐または薬物相互作用がなければ、効果の判断基準とはならないと指導するB。
- ☆VTEの警告徴候について説明し、その徴候が現れたら直ちに受診するように促す。
- ☆子宮頸癌のリスクを軽減するため子宮頸癌検診に積極的に参加するように勧める。
- ☆OCの飲み忘れ、性感染症、嘔吐および薬物相互作用など、考え得る不正出血の原因および受診のタイミングを説明すべきである。

6. 服薬指導の実際について

- (1) OCは避妊機序として排卵抑制作用を有し、かつ子宮頸管粘液および子宮内膜にも影響を及ぼすので避妊効果が高いと説明するB。
- (2) OCを常に正確に服用すれば、避妊効果は99%を超えると指導するB
- (3) OCは月経周期の1日目から開始するのが一般的だが、5日目以内に開始すれば他の避妊法を併用する必要はないと指導してもよいC。
- (4) 妊娠している可能性がなければいつからでもOCを開始できるが、最初の7日間は他の避妊法の併用が必要であると指導するC。
- (5) 授乳をしていない女性に対しては、分娩後21日以上経過してからOCを開始するように指導するC。
- (6) 人工妊娠中絶が行われた時には、直ちに避妊効果を得るため当日からOCを開始するのが理想的だが、7日以内に開始してもよいC。
- (7) 通常OCは、連続21日間一定の時間、遅くともその12時間以内に服用するものと指導するC。
- (8) 7日間のホルモン休薬期間中も避妊効果があると説明するB。
- (9) OCの飲み忘れ、嘔吐または重篤な下痢、さらにある種の薬剤の使用の後、消退出血が微量しかまたは全く認められない場合には、妊娠検査を受けに来院するように指導するC。
- (10) 非酵素誘導性の広域スペクトラム抗生物質を短期間(3週未満)使用している女性は、使用中とその後7日間は他の避妊法を併用するC。
- (11) 予防のためにリファンピシンを短期間服用している女性には、服用中とその後4週間は他の避妊法を併用するC。
- ☆OCの飲み忘れ、嘔吐または重度の下痢、および新たな薬剤の使用に関して適切な文書を与えるか口頭で指示する。
- ☆STDのリスクがある場合、OCとコンドームを併用するように助言する。
- ☆消退出血を望まない場合にはOC「3周期」連続服用法を勧めることがある。
- ☆OCの服用開始日あるいは休薬期間を調節して週末の消退出血を避ける方法を指導することがある。
- ☆3周期法など承認外でOCを推奨する場合には、正確に説明する。

18

7. 若年者へのOC処方について

- (1) 説明を受けた上でOCを選択する能力がある女性であれば、両親の承諾がなくても若年の女性にOCを処方することができる [C]。

8. OC処方後の経過観察

- (1) 初回服用後、特に問題がなければ、次回来院時にOCを3-6周期分まで処方し、不安や問題があったらいつでも受診するように指導する [C]。
- (2) OCを処方した女性全員に対して、「服用者向け情報提供資料」など適切な文書を用いて説明する [B]。
☆3カ月後の来院時には、何か問題がなかったかどうかを尋ね、もし問題があれば、それを明らかにし指導する。

第2節：OC処方の手順の解説

1. OC処方前の問診と検査

(1) 問診

問診を行うことは、服用禁忌の有無の判定、投与前検査の項目の決定、および投与時のカウンセリングの参考にするために必要かつ重要である。月経歴、結婚歴、妊娠分娩歴、避妊歴、既往歴、家族歴、嗜好品等を詳細に問診し、それに基づいて、必要な診察および臨床検査を実施する。特にOCに対する明らかな危険因子を持つ場合には、状態を確認するため十分なチェックが必要である。OCに対する危険因子としては、静脈炎、血栓・塞栓症、エストロゲン依存性腫瘍、高脂血症、慢性的な頭痛、糖尿病、内分泌疾患、肝臓・胆嚢疾患、喫煙、高血圧症、肥満、OCの作用に影響を及ぼす薬剤の服用、などがあげられる。これらの疾患の既往歴、家族歴を持つ場合には、各疾患についての診察を行う。なお、問診を効率的に行うため、本書の巻末のチェックシート例を利用することを奨める。

(2) OCの医学的適用基準

世界保健機関の「避妊法使用に関する医学的適用基準 (WHOMECS)」⁷⁴⁾に則って指導することにより、最適な避妊法を選択することが可能であり医学的障害を回避できる(表8)。不適用基準(または禁忌)のみではなく、適用基準についても述べているが、表9にOCの使用による利益がリスクを上回る状況(WHO-1、「使用制限なし」およびWHO-2、「リスクを上回る利益」)およびOCの使用によるリスクが利益を上回る状況(WHO-3、「利益を上回るリスク; 原則的禁忌」)およびWHO-4、「容認できない健康上のリスク; 絶対的禁忌」)を要約する。

年齢、分娩歴、既往歴、肥満度、喫煙状況などの個人情報を問診等で把握し、WHOが定める適用基準のどの分類に当てはまるか把握すること。

表8. WHOのOC使用に関する医学的適用基準⁷⁴⁾

OCが処方できる

WHO分類1—使用制限なし	WHO分類2—リスクを上回る利益
年齢—初経～40歳未満	年齢—40歳以上
出産の有無—未産および経産	母乳栄養—分娩6カ月経過後から可
分娩後—授乳していなければ21日を経過後	喫煙—35歳未満
中絶後—人工妊娠中絶の直後から使用可	肥満—30を超えるBMI
子宮外妊娠歴	妊娠時の高血圧歴
骨盤内手術歴	VTE—第1度近親者にある場合
安静臥床を要しない小手術	安静臥床を要しない大手術
静脈瘤	表在性血栓性静脈炎
片頭痛以外の頭痛—軽度または重度	既知の高脂血症
てんかん—肝酵素誘導薬を服用していない場合可	心弁膜疾患—合併症を伴わない
腔出血—不正、大量または遷延性の疑いがない場合	片頭痛—限局的症状のない35歳未満の女性
子宮内膜症	腔出血—検査前に重度の疾患の疑い

<p> 良性の卵巣腫瘍 重度の月経困難症 絨毛性疾患^a—良性および悪性 子宮頸部外反症 乳房疾患—良性の乳房疾患または乳癌の家族歴 子宮体癌または卵巣癌 PID—現在または最近3カ月以内 STD—現在または最近3カ月以内、膣炎またはSTD のリスクが高いもの HIV/AIDS—HIV・AIDSに罹患、HIV・AIDSのリスク が高いもの 住血吸虫症、骨盤結核および非骨盤結核、マラリア 貧血—サラセミア、鉄欠乏性貧血 抗生物質—リファンピシンおよびグリセオフルビンを除く </p>	<p> CINおよび子宮頸癌 乳房疾患—診断未確定の乳房腫瘍 糖尿病—NIDDMおよびIDDM、血管疾患なし 胆嚢疾患—無症候または胆嚢摘出によって既治療 胆汁うっ滞歴—妊娠による 鎌状赤血球症 </p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

○ OC処方できない場合

WHO分類3—利益を上回るリスク	WHO分類4—容認できない健康上のリスク
<p> 母乳栄養—分娩後6週～6カ月の間で母乳栄養が主 体のもの 分娩後—21日以内 喫煙—35歳以上で1日15本未満の喫煙者 高血圧—BPが測定できない場合には高血圧歴、BP が測定できる場合は適切に測定されたBP、 収縮期140～159mmHgおよび拡張期90 ～99mmHgの高値 片頭痛—限局的症状のない35歳以上の女性 乳房疾患—乳癌の既往歴があって3年間再発がない 胆嚢疾患—症候性で内科的に既治療または罹患中 肝硬変—軽症で代償性 よく使用する肝酵素に影響を及ぼす薬剤^b—抗生物 質（リファンピシンおよびグリセオフルビン）お よび特定の抗痙攣薬（フェニトイン、カルバ マゼピン、バルビツール酸系薬剤、プリミドン） </p>	<p> 母乳栄養—分娩後6週以内 喫煙—35歳以上で、1日15本を超える喫煙者 心血管疾患—動脈系の心血管疾患に関する種々 の危険因子があるもの 高血圧—<u>収縮期160mmHg、拡張期100mmHg</u> <u>を超えるBP</u> VTE—罹患または既往歴 長期の安静臥床を要する大手術 虚血性心疾患患者 脳卒中 心弁膜疾患—肺高血圧合併、心房細動、亜急性 細菌性心内膜炎歴 片頭痛—年齢に関わらず局在性神経徴候を有する者 乳房疾患—乳癌患者 糖尿病—腎症、網膜症、神経障害または他の血管 疾患があるか、20年を超える糖尿病 肝硬変^c—重症で非代償性 肝腫瘍—良性または悪性 </p>

^a RCOGガイドラインは、血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)が正常値になるまでホルモン避妊法を避けるように提言している。
^b 肝酵素誘導薬を服用している女性がカウンセリング後にOC使用を希望した場合、肝酵素誘導薬服用中および中止後28日間、中・高用量OCとバリア避妊法を併用するように指導する。
^c WHOMECは、以前活動性ウイルス性肝炎患者に対してOCを服用しないように勧告した(WHO-4)が、キャリアのOC使用は制限しなかった(WHO-1)。

AIDS(後天性免疫不全症候群)、BP(血圧)、CIN(子宮頸部上皮内腫瘍)、OC(低用量ピル)、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)、IDDM(インスリン依存性糖尿病)、NIDDM(インスリン非依存性糖尿病)、PID(骨盤内感染症)、STD(性感染症)、TB(結核)、VTE(静脈血栓塞栓症)、WHO(世界保健機関)

(3) OCと薬物相互作用

過去と現在の服薬状況では、市販薬および要指示薬のいずれについても尋ねる必要がある。
 OCとの相互作用によって薬理効果が上昇し、効果が増強する可能性のある薬剤もある。テオフィ

21

リンおよびシクロスポリンがこれに該当する⁷⁵⁾。

肝酵素誘導薬はエストラジオールおよびプロゲステロン⁷⁶⁾の代謝を促進し、OCの効果を減弱させることがある。WHOMECSは、肝酵素誘導薬を服用している女性のOC使用によるリスクは、利益を上回ると勧告している(WHO-3)⁷⁴⁾。しかし肝酵素誘導薬を服用している女性が更にOCの使用を希望する場合は、中・高用量OC(EEを50 μ g以上含有する)を投与する⁷⁷⁻⁷⁹⁾。また望まない妊娠(特に酵素誘導作用のある抗癌薬を使用しているてんかんの女性)が起こる可能性があることから、バリア避妊法と中・高用量OCとを併用するように指導することもある⁸⁰⁾。

肝酵素誘導抗生物質リファンピシンを長期間使用している女性に対しては、他の酵素誘導薬の場合と同様に指導する⁸¹⁾。予防法としてリファンピシンなどの抗生物質を短期間使用する場合の指導は後述する。

OC服用前から非酵素誘導性の抗生物質を(3週間を超えて)使用している女性は、抗生物質を変更しない限り、バリア避妊法を併用する必要はない。

医薬品安全性委員会(CSM)は、OCを服用するならセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品を中止するように指導している⁸²⁾。ある種の抗レトロウイルス製剤も強い肝酵素誘導を示す(資料参照)。

(4) OC処方に必要な検診とは

World Health Organization Selected practice recommendations (WHOSPR)³⁾では、種々のOCを処方する前に実施するべき検診について次のように勧告している。

a. 血圧測定

すべての女性にとってOC使用前の正確な血圧測定は必須である。

b. 血栓性素因検査

血栓性素因検査としてOC使用前に血栓性素因スクリーニングをルーチンに行うことは必要としていない⁸³⁾。同様にWHOMECSは血栓性素因のある女性についても特に言及していない。約3000人に1人の割合で、生来の抗凝固物質(アンチトロンビンIII、プロテインCまたはプロテインS)濃度が低い人がいるが、このためDVTおよびPE(肺塞栓症)に罹患しやすくなる⁸⁴⁾。一方、約20人に1人は、DVTおよびPEのリスクを増加させる第V因子ライデンまたはプロトロンビン遺伝子突然変異(G20210A)のヘテロ接合体を有しているが、リスクの程度は低いと考えられている^{83, 84)}。

もっともよくみられる血栓性素因の女性は第V因子ライデン突然変異であり、OC使用によるVTEリスクは35倍にまで増加する^{85, 86)}。しかし、このような女性の多くは静脈血栓症を発症しない。妊娠可能年齢の女性のVTE発症率が低いのも、このように相対危険度が増加しても絶対危険度が高くないためである(第V因子ライデンを保有するOC服用者1000人当たり年間3例増加)⁸⁶⁾。第1度近親者にVTEの家族歴がある45歳未満の女性はVTEリスクが高い場合がある。しかし、家族歴のある女性および血栓性素因が確認された女性全員が静脈血栓症を発症するわけではない⁸³⁾、家族歴のみを取り上げると、OCを処方できない女性が増える。このような例で女性がOCの使用を依然として希望する場合、血栓性素因検査と家族歴のいずれも参考にす

る。血栓性素因が陽性か陰性かを調べる検査は解釈が難しいことが多く、血液学の専門家等と相談の上で実施すべきである⁸³⁾。

c. 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群はまれに認められるが、一般女性よりも流産を繰り返す女性に多い。このような例に対しては血栓性素因スクリーニングの実施が妥当である⁸⁹⁾。

d. STDの検査

STDスクリーニングについて慎重に臨床病歴をとることは、女性のSTDリスクの評価に役立つ。WHOSPRはクラミジア・トラコマティスなどSTDの検査は、OCを安全で効果的に使用するために必ずしも必要ではないが、20歳未満で性的に活発である女性全員および最近1年以内に性交相手を替えたか複数のパートナーがいる女性に対してはクラミジア・トラコマティスの検査を勧めている⁸⁸⁾。

(ア) パートナーについて

性感染症はパートナーとともに予防を行うべきものであり、予防のためには、パートナーの性感染症検査やパートナーの性行動も重要であり、処方の際にこのことを啓発することが必要である。OCは避妊に有効であることは知っていても、STDを予防するものではないことを認識していないカップルがいるので、STDのないことを互いに確かめた上でOC使用を開始することが望まれる。

(イ) STD検査の意義及び頻度

STDのスクリーニングは、性感染症の拡大を抑制するために必要かつ重要な検査である。OCの初回処方時だけでなく、OCの服用を継続している間にも検査を行うことが大切である。性的環境の変化、例えば、パートナーにSTD感染の疑いが生じたり、パートナーに変更があった場合には検査を行うよう薦める。複数のパートナーがいる場合には、検査はより頻回に行うことが望ましい。

(ウ) クラミジアについて

現在本邦においても、HIV感染の原因として、異性間の性的接触による感染の傾向が強まり、HIV感染のまん延が危惧されている。OC使用により子宮頸管にクラミジアが感染しやすくなるとする報告は多く見られており、クラミジア感染例では非感染例より4倍もHIVに感染しやすくなるという事実が明らかにされていることから、感染頻度の高いクラミジアの検査を行うことが望ましい。必要ならば（特に複数のパートナーを持つと考えられる場合）、淋病検査等も行う。

23

2. OCの適正使用のために必要な情報

(1) OCの服用開始のタイミング(表9)

表9. さまざまな状況下でOCを開始するタイミング⁷⁸⁾

OCの開始状況	OCの開始タイミング	必要な併用避妊法
9 月経周期の確立された女性	月経開始後5日目以内にOC開始 妊娠していないことが確実であれば他の日でもよい。	なし 7日間
無月経	妊娠していないことが確実であればいつでもよい。	7日間
0 母乳栄養	分娩後6カ月を経過し、無月経であれば、他の無月経女性と同様にOCを使用できる。 分娩後6カ月を経過し、月経が再開していれば、他の月経周期のある女性と同様にOCを開始できる。	7日間 上段の「月経周期の確立された女性」の項に準じる。
他のOCから変更	OCを継続的に正しく使用しているか、妊娠していないことが確実な場合、直ちにOCを開始できる。次の月経を待たなくてもよい。	なし
OC以外の避妊法から変更(IUDを除く)	月経開始後5日目以内にOCを開始する。 妊娠していないことが確実であれば他の日でもよい。	なし 7日間
IUDから変更	月経開始後5日以内にOCを開始できる。IUDはそのときに取り外せる。 妊娠していないことが確実であれば、他の日でもOCを開始できる。 現在の月経周期中に性交が行われている場合。 現在の月経周期中に性交が行われていない場合。 無月経または不正出血があれば、他の無月経女性と同様に指導した上でOCを開始できる。	なし IUDを用いて避妊をし、次回出血したら取り出す。 7日間、またIUDによる避妊を併用する場合には次回出血したら取り出す。 他の無月経女性と同じ

*IUD(子宮内避妊具)

OCは各製品の用法及び用量に従い、月経初日および製品特性の概要に従って開始するのが理想である。WHOSPRは⁹⁾、OCを月経周期の第5日以前に開始すれば他の避妊法を併用する必要はないと勧告している。

動物実験では、第6日以前にOCを開始すれば効果的に排卵を抑制できることが明らかである⁸⁹⁾。ある無作為化された盲検試験では、月経周期の第1日、第4日、または第7日にOCを開始した女性の卵胞発育およびその後の排卵について検討している⁹⁰⁾。この試験は、月経周期の第5日にOCを開始すれば排卵が起こらなかったとする以前のコホート研究⁹¹⁾の結果を裏付けた。経陰超音波診断装置および血清プロゲステロンを用いて女性85名の卵胞の発育および排卵を調べたところ、継続的なOC使用にもかかわらず、卵胞の発育は起こっていた⁹²⁾。しかしOCを第7日に開始しても、これらの卵巣は第21日には静止状態となっていた。第7日に開始した女性では卵胞は発育し

やすくなったが、排卵は起こらなかった。

妊娠していないことが確定であれば、月経周期のいつでもOCを開始してもよい。この場合、OCを7日間連続服用するまで他の避妊法を併用する必要がある。その他の状況下でOCを開始する場合および他の避妊法からOCに変更する場合の指導は表9に要約する。

妊娠後のOC開始については、妊娠24週以降の出産では、産後21日経過した後にOCを開始しなければならない⁷⁴⁾。分娩後6カ月以内で授乳中ではOCを勧めない(WHO-3)⁷⁴⁾。

毎日一定の時間にOCを服用し、予定時間より12時間を超えて遅くならないように指導する³⁾。OCの服用に最適な時間は確認されていないが、もっとも忘れにくい時間を選ぶ。12時間以上経過してから服用する場合、「OCの飲み忘れ」のルールを適用する⁹³⁾(表10)。

観察研究および群間比較試験で、OCの服用忘れによるLH、FSH、エストラジオールおよびプロゲステロンに及ぼす影響について検討されている^{2, 23, 94, 95)}。OCを7日間連続服用しただけでも、OC中止後7日以内に排卵が起こった証拠は認めなかった⁹⁶⁾。ホルモン休薬期間中、卵胞が発育している証拠はあるが、排卵は認められなかった^{2, 94, 95)}。通常ホルモン休薬期間中でも避妊効果が持続していると考えられる。非盲検法による無作為化群間比較試験で、最初の3錠の省略が排卵に及ぼす影響について検討したところ⁹⁷⁾、卵胞発育は確認されたが、排卵は起こらなかった。確認試験ではホルモン休薬期間を16日間⁹⁸⁾または卵胞が16mmになるまで延長したが⁹⁹⁾、このときも卵胞発育は確認されたが、排卵は起こらなかった。ホルモン休薬期間が9日間を超えると避妊効果が減弱することがあり、これは女性に対するOCの飲み忘れの指導に反映されている⁹⁰⁾。通常、1カ月当たり7錠まで飲み忘れても妊娠リスクを認めない。

(2) OCの飲み忘れに関してどのように指導すべきか

『低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン』(1999年)では、のみ忘れた場合の対応については以下のように記述されているが、WHOからは「OCの飲み忘れに関する指導」としてさらにきめ細かな対応法が紹介されているので参考にされたい⁹³⁾(表10)。

① 1日だけのみ忘れた場合

のみ忘れが1日だけであれば、気づいたときに直ちにのみ忘れた錠剤を服用し、その日の分も通常通りに服用させる。つまり、その日は2錠を服用することになる。なお、1日のうちに2錠服用しても重大な副作用がおこったという報告はない。

② 2日以上連続してのみ忘れた場合

のみ忘れが2日以上連続した場合は、そのシートの残りの錠剤を服用することをやめて、次の月経を待って新しいシートの錠剤の服用を開始する。その際、「月経第1日目」から服用を開始するOCと、「月経が始まった最初の日曜日(月経が日曜日に始まったならその日)」から服用を開始するOCの2種類があるので、手元の服用者向け情報提供資料に記載された「のみ方」にしたがって服用し始める。なお、次の新しいシートの服用開始までは妊娠する可能性は否定できないので、他の方法で避妊するよう指導する。

表10. WHOによるOCの飲み忘れに関する指導⁹⁸⁾

「OC飲み忘れ」の状況	OC使用に対する指導	緊急避妊法(EC)の適応
実薬1-2錠飲み忘れた場合、あるいは1-2日飲み始めるのが遅れた場合	できる限り速やかに1錠の実薬*を服用し、その後1日に1錠OCを服用し続ける。他の避妊法を用いる必要はない。	ECは不要
実薬を3錠以上飲み忘れた場合、あるいは飲み始めるのが3日以上遅れた場合	できる限り速やかに1錠の実薬を服用し、その後1日に1錠OCを服用し続ける。続く7日間実薬を7錠服用するまでの間、コンドームを併用するか、性交を控える。	ECは不要
	1週目に飲み忘れ、コンドームなどの避妊が行われずに性交が行われた場合。	ECの適応
	3週目に飲み忘れた場合には、実薬は最後まで飲み終える。休薬(偽薬の服用)をしないで、次のシートを開始する。	ECは不要
偽薬を飲み忘れた場合	飲み忘れた偽薬を捨てて、1日1錠飲み続ける。	ECは不要

EC(緊急避妊)、WHO(世界保健機関)

* 実薬を1錠以上飲み忘れた場合には、飲み忘れた最初のOCを服用し、飲み忘れたOCの残りを服用し続けるか、月経予定日を変更しないために、それらを捨ててもよい。

(3) いかに服薬を遵守し、効果を最適化させるか

ある後向き調査によれば、休薬期間後の週にOCを飲み忘れていたことが最も多い⁹⁹⁾。偽薬7錠を含む連日服用型OCは中断せずに連日服用するが、この方法でコンプライアンスが改善されるか否かを確認した証拠はない。OC服用者には「服用者向け情報提供資料」を必ず読むように指導する。

「3周期連続投与方法」に関する助言として世界規模で行った前向き調査によれば、ほとんどの女性が消退出血を好まないことが示唆された¹⁰⁰⁾。消退出血を避けるには「3周期OC」という選択肢もある(すなわちホルモンの休薬期間をおかずに3シートを連続服用する)。2件の無作為試験で、「3周期OC」に伴う出血パターンを検討している^{92, 101)}。OCを3周期継続して服用している女性は、標準的な21日間服用法を使用している女性よりも、生理用品を要する出血日の減少、無月経の増加、月経痛の軽減、腹部膨満の減少を報告している¹⁰¹⁾。不正出血の率は両群で等しく、いずれの群も満足度が高いと報告している^{92, 101)}。ただし、このようなOCの使用法は承認されているわけではない。一方、この投与方法の問題点としては、妊娠した場合に長期間発見が遅れるというデメリットがある。

(4) 週末に出血を回避するための助言

週末の出血を回避する方法を指導したときのOC服用者のコンプライアンス(服薬遵守)および満足度は確認されていない。女性が週末の特定日の出血を望まないことがあり、医師はこのような日の消退出血を避けるためOCの服用法について相談を受けた場合には、最初のOCシートの服用開始日または新しいOCシートの開始日を調節させる。

(5) 抗生物質の使用に関する指導

最近の非系統的レビューによれば、広域スペクトラム(非酵素誘導性)抗生物質とOCとの間の相

相互作用には根拠がないことが判明している¹⁰²⁾。EEは、消化管および肝臓の初回通過時に大幅に代謝される。不活性代謝物は胆汁に排出され、次の腸管通過時に細菌に分解されて、EEが放出され再吸収される。EE服用後の生物学的利用率には著明な個人差が認められ、この腸肝循環が血清ホルモン濃度および薬剤の効果に及ぼす影響については不明である⁷⁸⁾。短期間(3週間未満)の広域スペクトルムの抗生物質は腸内細菌叢を変化させる可能性があり、OC服用者の抗生物質使用後の妊娠例が報告されている¹⁰²⁾。無作為対照試験^{103, 104)}および観察研究^{105, 106)}で、キノロン系抗生物質が避妊薬のステロイド濃度および排卵に及ぼす影響について検討したが、影響を認めなかった。このように抗生物質が腸内細菌叢に及ぼす影響の臨床的意義について根拠は認められないが、本ガイドラインは非酵素誘導性の広域スペクトルム抗生物質を新たに開始するときおよび中止後7日間は他の避妊法を併用するように勧める。抗生物質を長期間服用している女性は、耐性菌が生じることにより、異なる抗生物質に変更しない限り、他の避妊法を併用する必要はない。

リファンピシンを短期間服用していた女性(髄膜炎菌予防など)に対しては、リファンピシン中止後28日間はOCとバリア避妊法を併用するように指導する¹⁰⁷⁾。使用サイクルから休業期間は省略する。

(6) 重度の下痢および嘔吐に関する指導

WHOSPRは、OC服用後2時間以内に嘔吐した女性は、できる限り速やかにもう一度服用するように勧告している⁹³⁾。24時間以上続く嘔吐または重度の下痢が続いているOC服用者に対しては、一般にOCの飲み忘れに対する指導と同様に行う。

3. 初めてOCを服用する女性に対する情報提供

(1) 一般的助言

初めてOCを使用する女性に対しては、安全で効果的なOCを選択するように指導する。もっとも適した第1選択OCを判断するための直接的な比較データはわずかしかないが、EE30~40μgおよび低用量のノルエチステロンまたはレボノルゲストレルのOCが第1選択薬とされている¹⁰⁸⁾。

(2) OC服用のリスク評価

OCを服用した際のリスクを考えると、考慮しなければならないのは、日常生活・行動時に発生する様々なリスクと比較し評価することである。Guillebaudの報告によると、OC服用時の死亡リスクを1としたとき、妊娠・出産は6、交通事故では8とされており、OCのリスクは低いと述べている(表11)¹⁰⁹⁾。OCは、「妊娠・出産」よりも安全であるということを認識させることが大切であろう。

表11. OC服用と日常生活・行動におけるリスクの比較¹⁰⁹⁾

日常生活・行動	10万人の女性が1年間に死亡するリスク
OC服用時(健康な非喫煙者)	1
妊娠・出産	6
家庭内の事故	3
交通事故	8
喫煙	167

(3) VTEリスク

ノルエチステロンまたはレボノルゲストレル含有OCによるVTEリスクのほうが、デソゲストレル含有OCよりも低値であるとされている¹⁹⁾。しかしながら、さまざまなVTEリスクについてもれなく指導を行えば、第1選択薬としての使用に不適切なOCはなく、女性の選択に委ねることができる。

(4) 避妊効果

EE量の異なるOCの避妊効果は無作為試験で比較したところ、有意差は認められなかった³⁷⁾。

(5) 破綻出血

破綻出血は、EE用量が低いOCで多くみられることがある³⁷⁾。

(6) 代謝産物による作用

複数の無作為化クロスオーバー試験では、含有するプロゲステロゲンの違いによるOCの作用には有意差を認めなかった¹¹⁰⁾。ある研究では差異を認めたが、その臨床的意義については不明である。

(7) 若年の女性

OCを服用することについて同意を得る。同意能力があるかどうかは、若年者がOCの特質、OC服用の目的とリスクの可能性などについて理解する能力のことである。

守秘義務。若年の女性に対する守秘義務は、成人女性に対するのと同様に重要である^{111)、112)}。情報開示の問題は複雑であり、青少年を扱う医療専門家は責任をもって関わらなければならない¹¹²⁾。

(8) OC初回処方後、どのような経過観察が適当か

WHOSPR[®]では、OCの服用中に問題が生じた場合には、早めに連絡をとらせるように指導している。1回に処方するシート数は、対象の女性ごとに異なるが、問題が生じたらいつでも受診するように促す。

a. OC服用者の経過観察の項目と頻度(表12)

フォローアップ時の検査
<input type="checkbox"/> 問診(服薬状況、副作用発現のチェック)
<input type="checkbox"/> 血圧測定
<input type="checkbox"/> 心循環器系の症状発現をチェック

b. 服薬開始から数カ月間

2回目以降数カ月間は、OC服用による副作用の発現や異常のチェックのため、問診と血圧測定を行う。

c. 服薬開始から数カ月以降

もし、これまでに何らかの副作用が認められた場合、その程度および状況変化を知るため、問

28

診と血圧測定を行う。

なお、間隔や検査の内容は、個人の訴えや服用期間に応じて、服用者とも相談のうえ、個別に医師が必要性を判断する。

- d. 全期間を通し、重篤な副作用である心血管系の症状発現に注意し、疑われる症状が認められた場合、適切な処置を施し、必要なら服薬の中止を検討しなければならない。

表13. OC処方に際して推奨される検査

検査時期	かならず行う検査	希望があれば行う検査
OC処方前	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査 ・子宮頸部細胞診 ・性感染症検査 ・乳房健診
服用開始 1 カ月後	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	
服用開始 3 カ月後 及び以降 3 カ月毎	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	
服用開始 6 カ月後 及び以降 6 カ月毎	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査 ・性感染症検査 ・乳房健診
服用開始 1 年後 及び以降 1 年毎	<ul style="list-style-type: none"> ・問診 ・血圧測定 ・体重測定 	<ul style="list-style-type: none"> ・子宮頸部細胞診

経過観察中に服用を中止すべき症状や他覚所見

表14. 服用を中止すべき症状又は状態

	服用を中止すべき症状	疑われる疾患
1	片側または両側の下肢(ことに‘ふくらはぎ’)の痛みと浮腫	血栓性静脈炎
2	胸痛、胸内苦悶、左腕、頸部等の激痛	心筋梗塞
3	突然の激しい頭痛、持続性の頭痛(片頭痛)、失神、片麻痺、言語のもつれ、意識障害	出血性・血栓性脳卒中
4	呼吸困難(突然の息切れ)、胸痛、喀血	肺塞栓
5	視野の消失、眼瞼下垂、二重視、乳頭浮腫	網膜動脈血栓症
6	黄疸の出現、痒痒感、疲労、食欲不振	うっ滞性黄疸、肝障害
7	長期の悪心、嘔吐	ホルモン依存性副作用、消化器系疾患
8	原因不明の異常性器出血	性器癌
9	肝臓の腫大、疼痛	肝腫瘍
10	体を動かさない状態、顕著な血圧上昇が見られた場合等	静脈血栓症への注意

表15. 服用を中止すべき他覚所見、検査所見

1 血圧の上昇、2 AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇、3 理学的所見の異常
4 子宮の増大、5 乳房腫瘍の出現、6 貧血の出現、7 出血・凝固系検査の異常、8 性器癌検査の異常
9 体重の急速な増加、10 血中脂質の増加、11 原因不明の異常性器出血

本資料の作成にあたっては、日本産科婦人科学会編「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」(診断と治療社、1999)、世界保健機関(WHO)発行のOCの医学的適用基準⁷⁴⁾ならびに英国の家族計画および生殖に関する健康管理部門(FFPRHC)の作成したガイドライン¹¹⁹⁾を参考にした。

わが国の添付文書上、(1)服用が禁忌となる場合、(2)服用にあたり、慎重な判断を要する場合を以下に列挙した。

(1) 服用が禁忌となる場合

- 1) 本剤の成分に対し過敏性素因のある女性
 - ② エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳癌、子宮体癌、子宮筋腫*)、子宮頸癌およびその疑いのある患者 [腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
 - 3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者
[性器癌の疑いがある。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性を促すことがある。]
 - 4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患またはその既往歴のある患者
[血液凝固能が亢進され、これらの症状が増悪することがある。]
 - ⑤ 35歳以上で1日15本以上の喫煙者
[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
 - ⑥ 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者
[前兆を伴う片頭痛の患者は前兆を伴わない患者に比べ脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。]
 - 7) 肺高血圧症または心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者
[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
 - 8) 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)
[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
 - 9) 血栓性素因のある女性
[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
 - 10) 抗リン脂質抗体症候群の患者
[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
 - 11) 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内および長期間安静状態の患者
[血液凝固能が亢進し、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。]
 - 12) 重篤な肝障害のある患者
[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。]
 - 13) 肝腫瘍のある患者
[症状が増悪することがある。]
 - 14) 脂質代謝異常のある患者
[血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があるため、症状が増悪することがある。]
- * (学会註) OCが子宮筋腫を増悪させるというエビデンスはなく、WHOのガイドラインでも禁忌とはされていない。ここでは、有症状で治療を必要とされる子宮筋腫とするのが妥当であろう。

- 15) 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)
 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。また、症状が増悪すること
 がある。]
- 16) 耳硬化症の患者
 [症状が増悪することがある。]
- 17) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症または妊娠ヘルペスの既往歴のある女性
 [症状が再発するおそれがある。]
- 18) 妊娠または妊娠している可能性のある女性
 [妊娠中の服用に関する安全性は確立されていない。]
- 19) 授乳婦
 [母乳の量的、質的低下が起こることがある。また、母乳中に移行、児において黄疸、乳房腫大
 が報告されている。]
- 20) 思春期前の女性
 [骨端の早期閉鎖をきたすおそれがある。]

(2) 服用にあたり、慎重な判断を要する場合

- ① 40歳以上の女性
 [一般に心筋梗塞等の心血管系障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそ
 れがある。]
- ② 乳癌の家族歴または乳房に結節のある女性
 [エストロゲン投与と乳癌発生との因果関係についてその関連性を示唆する報告もあるので、
 定期的に乳房検診を行うなど慎重に投与すること。]
- ③ 喫煙者
 [[禁忌]の項参照]
- ④ 肥満の女性
 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 5) 血栓症の家族歴を持つ女性
 [血栓症等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 6) 前兆を伴わない片頭痛の患者
 [脳血管障害(脳卒中等)が発生しやすくなるとの報告がある。]
- 7) 心臓弁膜症の患者
 [[禁忌]の項参照]
- 8) 軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)のある患者
 [[禁忌]の項参照]
- 9) 耐糖能の低下している女性(糖尿病患者および耐糖能異常の女性)
 [耐糖能が低下することがあるので、十分コントロールを行いながら投与すること。]
- 10) ポルフィリン症の患者
 [症状が増悪することがある。]

31

11) 肝障害のある患者

〔「禁忌」の項参照〕

12) 心疾患、腎疾患またはその既往歴のある患者

〔ナトリウムまたは体液の貯留により症状が増悪することがある。〕

13) てんかん患者

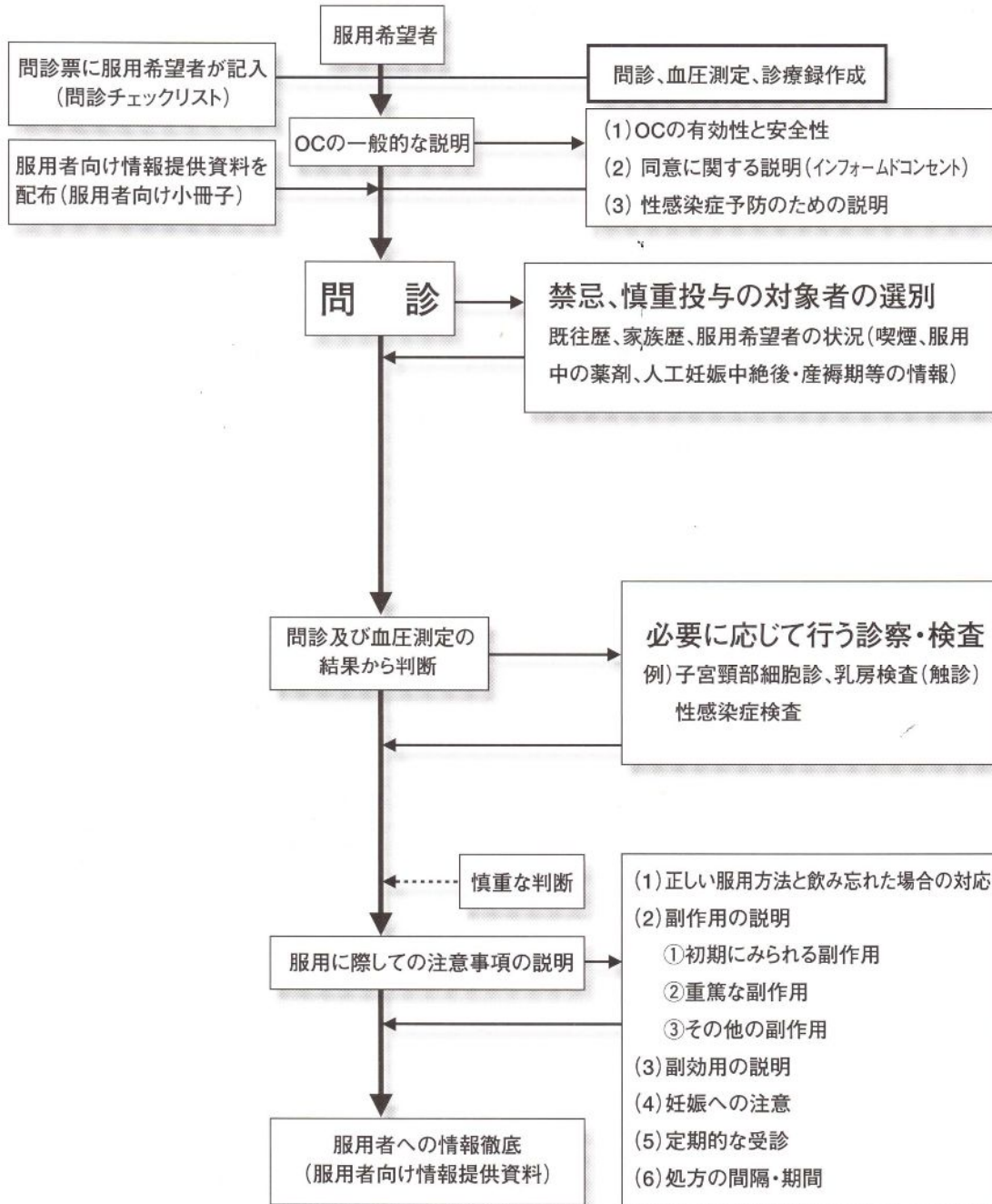
〔症状が増悪することがある。〕

14) テタニーのある患者

〔症状が増悪することがある。〕

低用量経口避妊薬(OC)の処方の手順概略(初回処方時)

OC希望者に対し必要な問診と血圧を測定し、その結果を踏まえて、OC服用に適した者に処方することが望まれる。



33

OC初回処方時間診チェックシート

記入日: 年 月 日

氏 名			
年 齢	歳	OC服用経験	有 ・ 無

1. 妊娠中または妊娠している可能性がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
2. 現在授乳中ですか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
3. 喫煙しますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
はい(喫煙する)とお答えの方にお尋ねします。 喫煙年数 喫煙本数	()年 1日()本
4. 高血圧と言われたことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
5. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患、心臓弁膜症などの心血管系疾患またはその既往がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
6. 過去2週間以内に大きな手術を受けましたか、または今後4週間以内に手術の予定がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
7. 脂質代謝異常(高脂血症)と言われたことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
8. 激しい頭痛や片頭痛があつたり、目がかすむことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
9. 不正性器出血がありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
10. 乳癌や子宮癌と診断されたことはありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
11. 糖尿病と言われたことがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
12. 胆道疾患や肝障害と診断されたことはありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
13. 現在服用中の薬剤やサプリメントがありますか。	はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/>
はいとお答えの方は()内に記入してください。 ()	

文 献

- 1) Saleh WA, Burkman RT, Zacur HA, et al. A randomized trial of three oral contraceptives: comparison of bleeding patterns by contraceptive types and steroid levels. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1740-1747.
- 2) Killick SR, Eyong E, Elstein M. Ovarian follicular development in oral contraceptive cycle. *Fertil Steril* 1987; 48: 409-413.
- 3) World Health Organization (WHO). Selected practice recommendations for contraceptive use. Geneva, Switzerland: WHO, 2002.
- 4) Trussell J. Contraceptive efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, Kowal D. *Contraceptive Technology: Eighteenth Revised Edition*. New York: Ardent Media, 2004.
- 5) Wysocki S, Schnare SM. Evaluating the efficacy of combined hormonal contraceptives. 2003. www.npwh.org/combined-hormonal/
- 6) Burkman RT. Clinical pearls: factors affecting reported contraceptive efficacy rates in clinical studies. *Int J Fertil* 2002; 47: 153-161.
- 7) Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185-191.
- 8) Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses Health Study. *Ann Int Med* 1994; 120: 821-826.
- 9) Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46,000 women from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96-100.
- 10) Edwards A, Elwyn G, Mulley AI. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002; 324: 827-830.
- 11) Edwards JE, Oldman A, Smith L, et al. Women's knowledge of, and attitudes to, contraceptive effectiveness and adverse health effects. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2000; 26: 73-80.
- 12) Berry DC, Raynor DK, Knapp P, et al. Official warnings on thromboembolism risk with oral contraceptives fail to inform users adequately. *Contraception* 2002; 66: 305-307.
- 13) Calman K, Royston G. Risk language and dialects. *BMJ* 1997; 315: 939-942.
- 14) Bennett P. Communicating about risks to public health: pointers to good practice. London, UK: Department of Health, 2003.
- 15) Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1481-1484.
- 16) Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care (FFPRHC). First prescription of combined oral contraception: recommendations for clinical practice. *Br J Fam Plann* 2000; 26: 27-38.
- 17) Dawe F, Meltzer H. Contraception and sexual health, 2001. Office for National Statistics. London, UK: Her Majesty's Stationery Office (HMSO), 2003, i-50.
- 18) Gupta S, Hannaford P. Combined oral contraceptives - myocardial infarction, stroke and venous thromboembolism. Inserted into the *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 1999; Review No. 99/01.
- 19) World Health Organization (WHO). WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen containing oral contraceptives on venous thromboembolism. *Lancet* 1995; 346: 1575-1582.
- 20) Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998; 57: 169-181.
- 21) Odland V, Milsom I, Persson I, et al. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 482-490.
- 22) Committee on Safety of Medicines (CSM). Combined oral contraceptives containing desogestrel or gestodene and the risk of venous thromboembolism. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1999; 25: 1-2.
- 23) Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Risk of venous thromboembolism among

- users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321: 1190-1195.
- 24) Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187-196.
 - 25) Suissa S, Blais L, Spitzer WO, et al. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1997; 56: 141-146.
 - 26) Kenneth A, Bauer MD. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Int Med* 2001; 135: 367-373.
 - 27) World Health Organization (WHO). WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Sex Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraception: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
 - 28) Croft P, Hannaford P. Risk factors for adults myocardial infarction in women - evidence from RCGP Oral Contraceptive Study. *BMJ* 1989; 298: 165-168.
 - 29) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
 - 30) Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:2025-2032.
 - 31) Smith JS, Green J. Cervical cancer and use of hormonal contraception: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-1167.
 - 32) Moreno V, Bosch FX, Munoz N. Effects of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 399(9312): 1085-1092.
 - 33) Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999; 318: 1244-1245.
 - 34) Tuckey J. Combined oral contraception and cancer (FFPRHC FACT). *Br J Fam Plann* 2000; 26: 237-240.
 - 35) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Greentop guideline: the management of gestational trophoblastic disease. *Clinical Green Top Guidelines* 18. London, UK: RCOG, 2000.
 - 36) Saleh WA, Burkman RT, Zacur HA, et al. A randomized trial of three oral contraceptives: comparison of bleeding patterns by contraceptive types and steroid levels. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1740-1747.
 - 37) Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 832-888.
 - 38) Comparato MR, Yabur JA, Bajares M. Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 microgram ethinyl estradiol and 150 microgram desogestrel in Latin-American women. *Adv Contracept* 1998; 14: 15-26.
 - 39) Bannemerschult R, Hanker JP, Wunsch C, et al. A multicentre, uncontrolled clinical investigation of the contraceptive efficacy, cycle control and safety of a new low dose oral contraceptive containing 20 mug ethinyl estradiol and 100 mug levonorgestrel over six treatment cycles. *Contraception* 1997; 56: 285-290.
 - 40) Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003987.
 - 41) Dickey R.P. :Managing contraceptive pill patients, 8th ed. *Essential Med. Inform. Syst. Inc.*,1994より改変
 - 42) 谷澤 修ほか：NSD-3の避妊効果および安全性の検討。 *臨床医薬*6: 2167-2202, 1990
 - 43) 水野 正彦ほか：低用量経口避妊薬OJK-777の臨床的有用性の検討－多施設共同による臨床第Ⅲ相試験－。 *基礎と臨床*24: 7647-7676, 1990
 - 44) 水野 正彦ほか：低用量経口避妊薬Org5187の長期投与における避妊効果および安全性の検

- 討. 産科と婦人科 12: 2507-2532. 1990
- 45) 松本 清一ほか: SH B 264 AB (低用量三相性経口避妊薬) の臨床第Ⅲ相試験. 基礎と臨床25: 1155-1177, 1991
 - 46) 水野 正彦ほか: 低用量三相性経口避妊薬LOC-31の臨床試験成績. 臨床医薬 7:579-616, 1991
 - 47) 水野 正彦ほか: 2相性低用量経口避妊薬ME3501の臨床第Ⅲ相試験成績. 基礎と臨床25: 1911-1964, 1991
 - 48) 水野 正彦ほか: 低用量経口避妊薬OJK-1/35の臨床的有用性の検討 - 多施設共同による臨床第Ⅲ相試験 -. 基礎と臨床25: 4575-4607, 1991
 - 49) Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
 - 50) Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhoea treatment with a 221 Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 2003; 29 (4) desogestrel-containing low dose oral contraceptive. Contraception 2002; 66: 393-399.
 - 51) Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2003. v
 - 52) Fraser I, McCarron G. Randomised trial of two hormonal and two prostaglandin inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31: 66-70.
 - 53) Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
 - 54) International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. Lyons, France: WHO IARC, 1999.
 - 55) Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestogen dose and use characteristics of oral contraceptives. Am J Epidemiol 2000; 152: 233-241.
 - 56) Holt VL, Daling JR, McKnight B, et al. Functional ovarian cysts in relation to the use of monophasic and triphasic oral contraceptives. Obstet Gynecol 1992; 79: 529-533.
 - 57) Lanes SF, Birman B, Walker AM, et al. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 956-961.
 - 58) Westhoff C, Britton JA, Gammon MD, et al. Oral contraceptives and benign ovarian tumours. Am J Epidemiol 2000; 152: 242-246.
 - 59) Jick SS, Walker AM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. Obstet Gynecol 1993; 82: 931-935.
 - 60) Cancer and Steroid Hormones (CASH). Combined oral contraceptive use and risk of endometrial cancer. JAMA 1987; 257: 796-800.
 - 61) Fernandez E, Vecchia CL, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer 2001; 84: 722-727.
 - 62) Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, et al. A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol 1997; 6: 1-5.
 - 63) DeCherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 15-20.
 - 64) Berenson AB, Radecki RM, Grady JJ, et al. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. Am J Obstet Gynecol 2001; 98: 576-582.
 - 65) Wanichsetakul P, Kamudhamas A, Watanaruangkavit P, et al. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving combined oral contraceptives and depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. Contraception 2002; 65: 407-410.
 - 66) Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: case-control study. Lancet 1999; 353: 1481-1484.
 - 67) Rosen MP, Breikopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1158-1160.

- 68) Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, et al. Efficacy of a low dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl oestradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 399-409.
- 69) Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1990;43: 1221-1230.
- 70) Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, et al. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 4-12.
- 71) Panser LA, Phipps WR. Type of oral contraceptive in relation to acute, initial episodes of pelvic inflammatory disease. *Contraception* 1991; 43: 91-99.
- 72) Kahn LS. Oral contraceptives and mood. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2: 1367-1382.
- 73) Rinehart, W., Rudy, S., and Drennan, M. : New GATHER Guide to Counseling ,Population Reports, Series J, No.18,1998
- 74) World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva, Switzerland: WHO, 2004.
- 75) British National Formulary. London, UK: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, March 2003.
- 76) Akpoviro J, Mangalam M, Kenkins N, et al. Binding of contraceptive steroids medroxyprogesterone acetate and ethinyl oestradiol in the blood of various species. *J Steroid Biochem* 1981;14: 493-498.
- 77) American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Journal of Neurology, 2002.
- 78) Elliman A. Interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2000; 26: 109-111.
- 79) Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263-272.
- 80) Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Contraception, pregnancy and HRT (Chapter 4). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Guideline No. 70. Edinburgh, UK: SIGN, 2003.
- 81) Clinical Effectiveness Unit. Short scientific review: use of rifampicin and contraceptive steroids. *Br J Fam Plann* 1999; 24: 169-170.
- 82) Committee on Safety of Medicines (CSM). Reminder: St John' s Wort (*Hypericum perforatum*) interactions. *Current Problems in Pharmacovigilance* 26 (May), 1-8. 2000. London, UK: Medicines Control Agency.
- 83) British Society for Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-528.
- 84) Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-1535.
- 85) Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453-1457.
- 86) Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: what advice should we be giving. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001; 27: 7-12.
- 87) British Society for Haematology. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704-715.
- 88) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Secretariat. Chlamydia trachomatis summary and conclusions of CMO' s Expert Advisory Group. London, UK: Department of Health, 1998; 1-22.
- 89) Danforth DR, Hodgen GD. "Sunday start" multiphasic oral contraception: ovulation prevention and delayed follicular atresia in primates. *Contraception* 1989; 39: 321-330.
- 90) Schwarz JL, Creinin MD, Pymar HC, et al. Predicting risk of ovulation in new start oral contraceptive users. *Am Coll Obstet Gynecol* 2002; 99: 177-182.

3A

- 91) Killick SR, Eyoung E, Elstein M. Ovarian follicular development in oral contraceptive cycle. *Fertil Steril* 1987; 48: 409-413.
- 92) Miller L, Notter K. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 771-778.
- 93) WHO: Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, Second Edition, Geneva, 2004
- 94) Elomaa K, Lahteenmaki. P. Ovulatory potential of preovulatory sized follicles during oral contraceptive treatment. *Contraception* 1999; 60: 275-279.
- 95) van Heusden AM, Fauser BCJM. Activity of the pituitary ovarian axis in the pill-free interval during use of low-dose combined oral contraceptives. *Contraception* 1999; 59: 237-243.
- 96) Smith SK, Kirkman RJE, Arce BB, et al. The effect of deliberate omission of Trinordiol or Microgynon on the hypothalamo-pituitaryovarian axis. *Contraception* 1986; 34: 513-522.
- 97) Elomaa K, Rolland R, Brosens I, et al. Omitting the first oral contraceptive pills of the cycle does not automatically lead to ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 179: 41-46.
- 98) Killick SR, Bancroft K, Oelbaum S, et al. Extending the duration of the pill-free interval during combined oral contraception. *Adv Contracept* 1990; 6: 33-40.
- 99) Aubeny E, Buhler M, Colau JC, et al. Oral contraception: patterns of non-compliance. The Compliance Study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7: 155-161.
- 100) Glasier A, Smith KB, van der Spuy ZM, et al. Amenorrhoea associated with contraception. an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67: 1-8.
- 101) Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, et al. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003; 67: 9-13.
- 102) Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. *Contraception* 1999; 59: 71-78.
- 103) Maggioli F, Puricelli G, Dottorini M, et al. The effect of ciprofloxacin on oral contraceptive steroid treatments. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17: 451-454.
- 104) Csemiczky G, Alvendal C, Landgren BM. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (Microgynon) when receiving antibacterial treatment with fluoroquinolone (ofloxacin). *Adv Contracept* 1996; 12: 101-109.
- 105) Back DJ, Tjia J, Martin C, et al. The lack of interaction between temafloxacin and combined oral contraceptive steroids. *Contraception* 1991; 43: 317-323.
- 106) Scholten PC, Droppert RM, Zwinkels MGL, et al. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998; 42: 3266-3268.
- 107) Clinical Effectiveness Unit. Short scientific review: use of rifampicin and contraceptive steroids. *Br J Fam Plann* 1999; 24: 169-170
- 108) Department of Health. *Contraception - Prodigy Guidance* 2001. London, UK: Department of Health, 2001.
- 109) Guillebaud, J. :*Contraception Today, A Pocketbook for General Practitioners* (Third edition), Martin Dunits Ltd, London, 1998.
- 110) Song S, Chen JK, Yang PJ, et al. A cross-over study of three oral contraceptives containing ethinyl oestradiol and either desogestrel or levonorgestrel. *Contraception* 1992; 45: 523-532.
- 111) British Medical Association (BMA). Confidentiality and people under 16. Guidance issued jointly by the BMA, GMS, HEA, Brook Advisory Centres, FPA and RCGP. 1994. BMA Publications online. www.bma.org.uk
- 112) British Medical Association (BMA). Confidentiality and disclosure of health information, 14 October 1999. BMA Publications online. www.bma.org.uk
- 113) Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care (FFPRHC). First prescription of combined oral contraception: *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 2003; 29 (4): 209-223.

製造販売元・販売元

あすか製薬株式会社
科研製薬株式会社
株式会社ツムラ
日本オルガノン株式会社
バイエル薬品株式会社
ファイザー株式会社
持田製薬株式会社
ヤンセンファーマ株式会社
ワイス株式会社