

オンライン診療における緊急避妊薬に関する講習会
-調剤する薬剤師さんへ向けての指導講習-(35分)

3. OC全般と避妊法

日本産婦人科医会



本日のテーマ と Key Words

- OC開発の歴史とガイドライン作成
- 各種避妊法および世界と日本の避妊法の比較
- 女性の年齢別日本の出産と中絶の現状
- 避妊機序とOCの種類
- 避妊以外の効用と禁忌
- 発がんへの影響
- 頻度の高いマイナーな副作用と指導
- 重大合併症としての血栓塞栓症
- 禁忌・慎重投与対象
- のみ忘れへの服薬指導

はじめに

低用量ピルは通常、経口避妊薬(oral contraceptives: OC)を指しますが、広い意味で同様成分の低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬(low-dose estrogen-progestin: LEP)も含めます。

OCは避妊を、LEPは月経困難症や子宮内膜症など疾患の治療を目的として使用します。

OCは多くの若年女性が安全に使用でき、高い避妊効果と避妊以外の副効用を認めますが、重大な副作用である静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)への留意が必要で、服薬指導は重要です。

ここでは避妊および避妊法についての一般的な知識、特に薬剤師に期待される服薬指導について解説します。

OC開発の経緯

1950年に米国でサンガー女史がピンカス博士に安全な避妊薬の開発を依頼

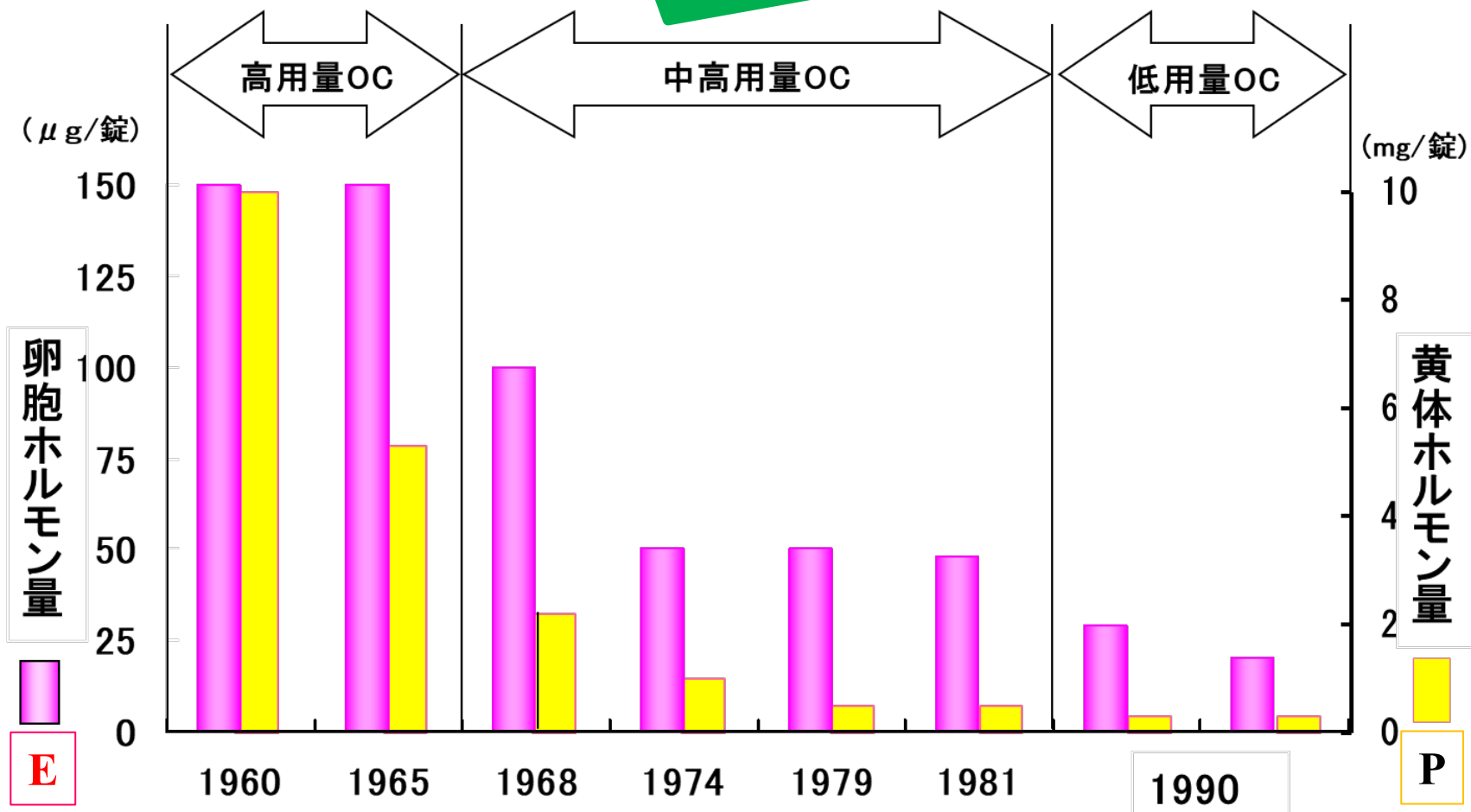


ピンカス博士は天然の黄体ホルモン単剤（300mg）投与による避妊効果について研究し、この結果を1955年、第5回国際家族計画会議（東京開催）で発表

OCは黄体ホルモンの排卵抑制作用を利用して開発されたが、排卵抑制効果を高めるために、少量の卵胞ホルモンとの合剤に改良され、合成の黄体ホルモンを開発・使用して、**1960年**に世界で初めて承認された。
日本での承認は**1999年**である。

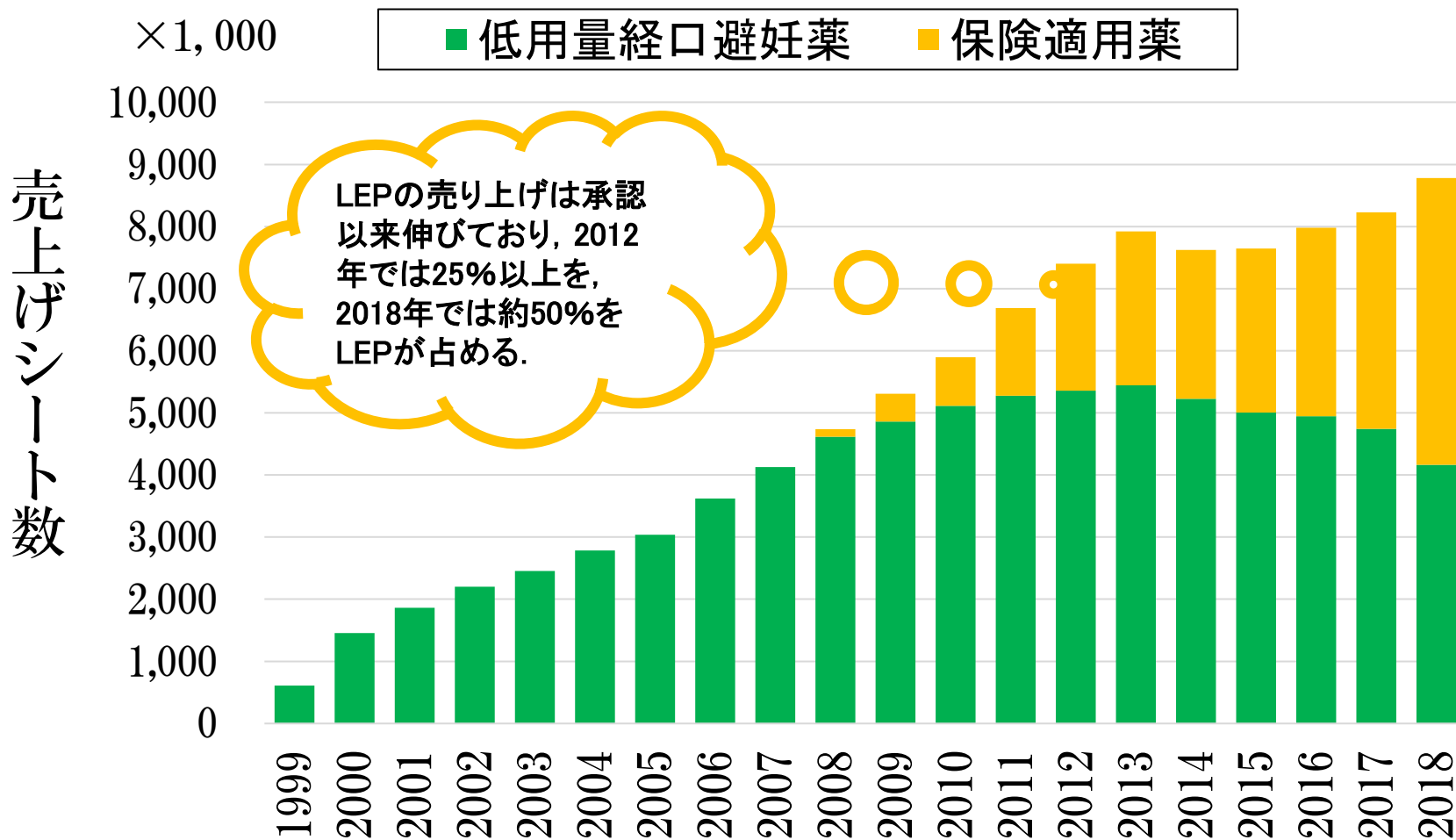
OC開発の歴史とOCに含まれる ホルモン量の変遷

OC開発の歴史はEとPの減量を行う歴史である。「排卵抑制作用を維持しつつ、内膜の破たん出血を起こさせない」ことを前提として、合併症「VTEのためEの減量、および心筋梗塞のためPの減量と改良を行っている。

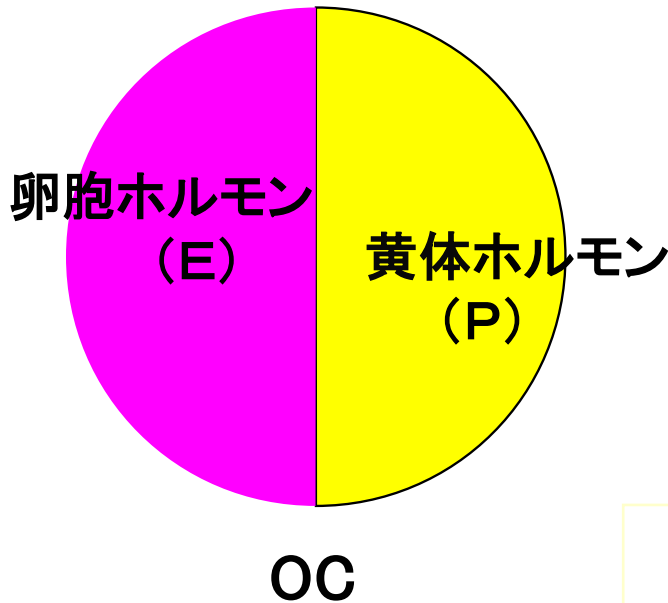


ノルエチノドレル9.85mg+メストラノール0.15mg: エナビット10[®]として発売

低用量経口避妊薬とLEP(保険適用薬)の 売上シート数の年次推移



経口避妊薬(OC)の成分



卵胞ホルモン(E)と黄体ホルモン(P)の合剤で、1錠中のEの含有量により、
低用量OC(50 μ g未満)
中用量OC(50 μ g)
高用量OC(50 μ g以上)に分けられる

21日間服用して、7日間休薬している間に消退出血が起こる、28日サイクルで服用

日本の低用量OCには、Eはエチニルエストラジオール1種類、Pは3種類が使用されている。P開発の年代順に、第1世代はノルエチステロン:NET、第2世代はレボノルゲストレル:LNG、第3世代はデソゲストレル:DSGで、P作用を強めて排卵抑制作用を高めた。一方、LEP製剤には、新しいP:ドロスピレノンも使用される。

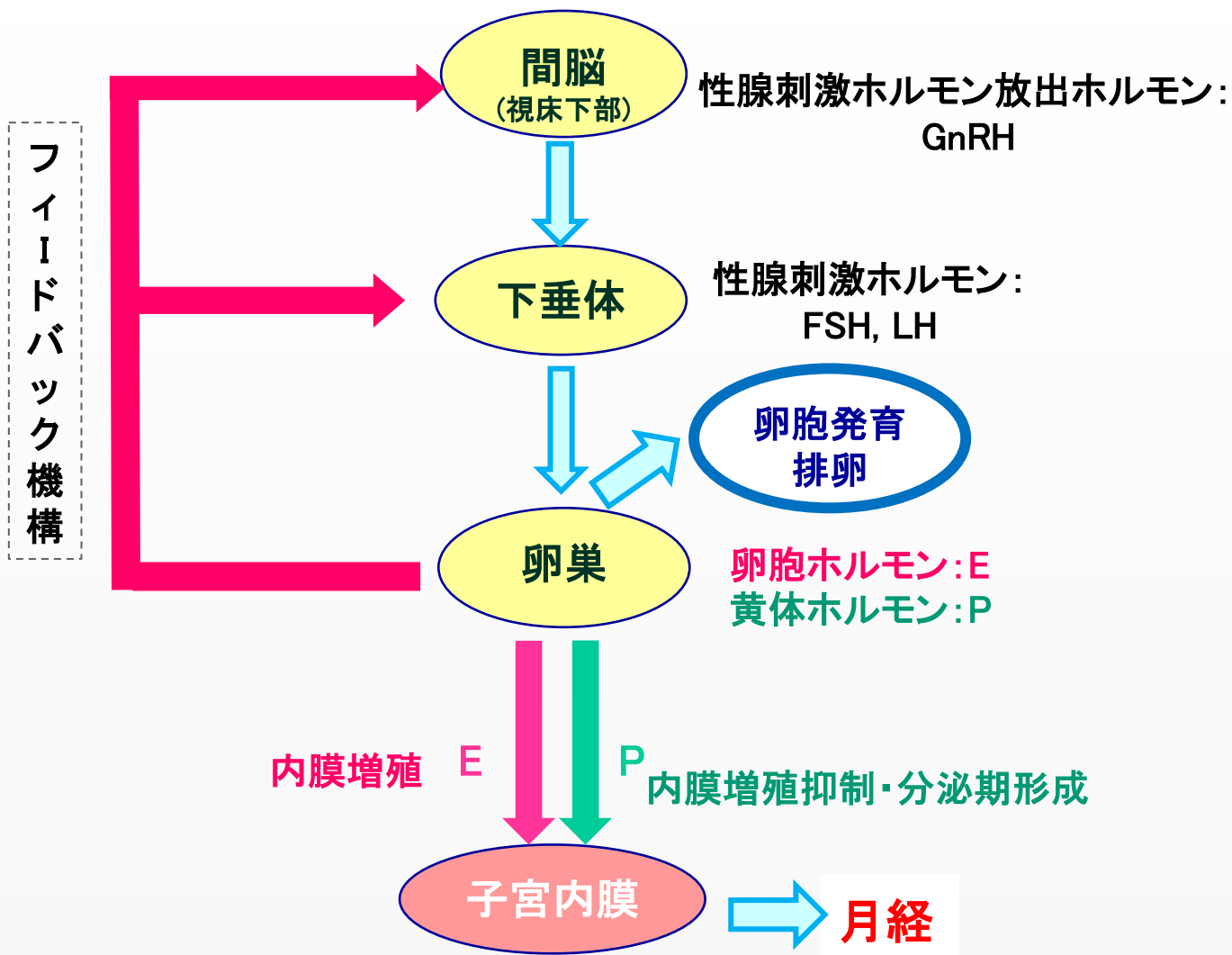
女性の体内におけるPの主な作用

— はOCの
月経関連の
副効用に
大きく貢献

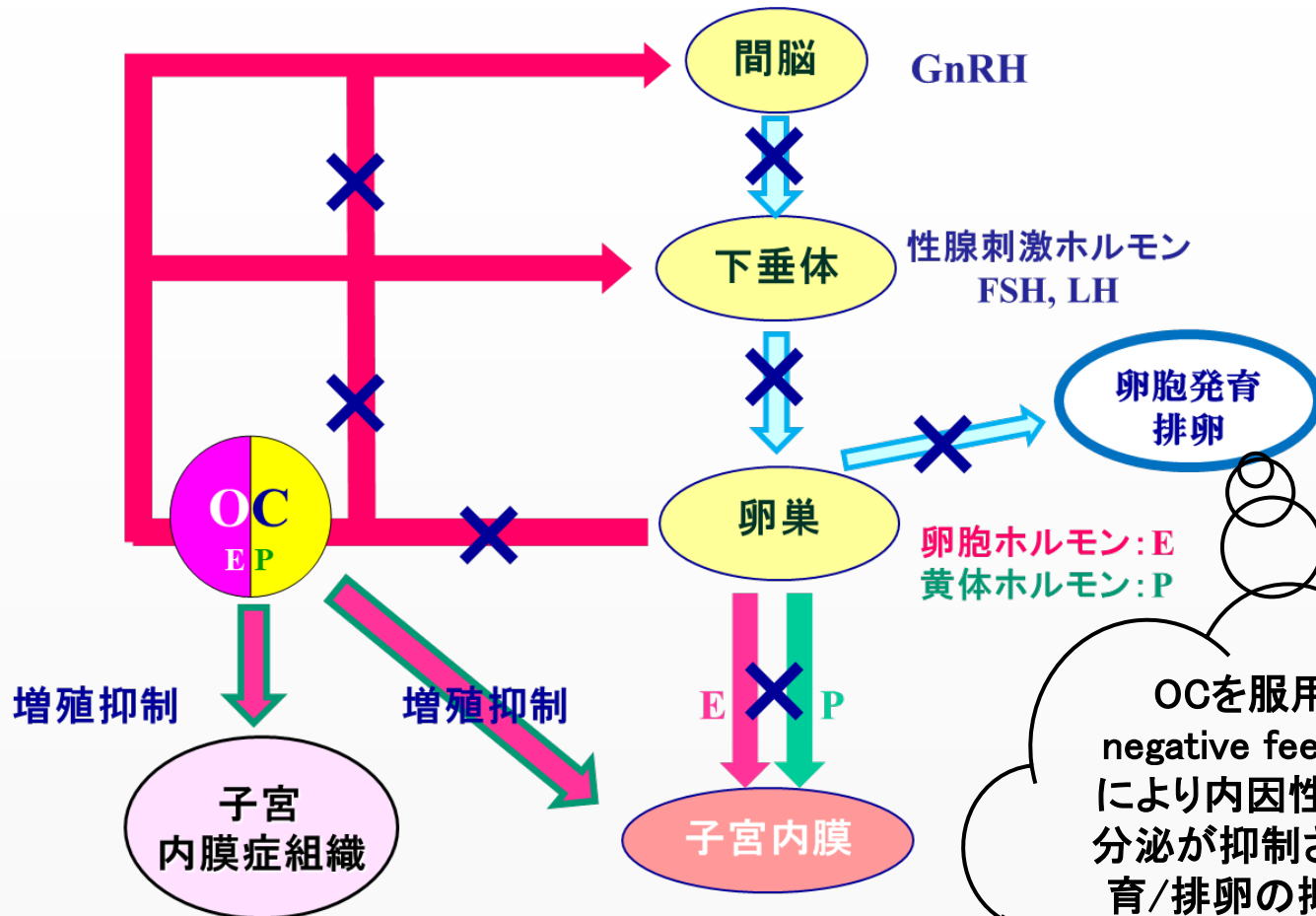
1. 排卵抑制
2. エストロゲン作用後の子宮内膜の分泌期像形成,
増殖像の抑制
3. 頸管粘液の組成変化
4. 卵管の運動および卵輸送への影響, 子宮筋収縮の抑制
5. エストロゲン前処置後の月経開始の遅延
6. 子宮内膜のグリコーゲン含有の増加
7. 腔上皮のKI (karyopyknotic index)の下降
8. 妊娠の維持
9. 肝の代謝への影響
10. 基礎体温の上昇
11. 種々のステロイドホルモン受容体へ相対的に結合

○印の作用
はOCの主な
避妊機序

月経周期の調節機構



性周期の調節機構とOCの作用



OCを服用すると、negative feed back機構により内因性のホルモン分泌が抑制され、卵胞発育/排卵の抑制、更にPの作用により、子宮内膜増殖抑制がおこる。
また、子宮内膜症組織の増殖抑制も起こる

OCのガイドラインの改訂

(編集・監修 日本産科婦人科学会)

1999年 「低用量経口避妊薬の使用に関する
ガイドライン」

2005年 上記ガイドラインの改訂版

- 2008年: LEP製剤承認(子宮内膜症の患者団体の要望)
- 2013年12月LEP使用中の若年女性の血栓症死亡例報告



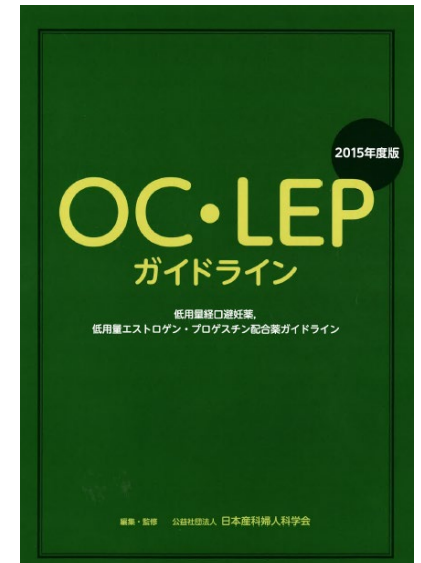
2015年 OC・LEPガイドライン2015年度版

OC・LEPガイドライン2015年度版

本配合薬が安全に適正に普及し、女性のQOLを
高めてくれることを目的として作られた。

特に血栓症を中心に重大な副作用を未然に防ぎ、
或いは早期発見、早期対応ができるように、
また、使用者からの不安や質問に明確に
回答できるように、Q&A形式でガイドラインを
作成した。

2005年改訂版の内容を大幅に変えるもの
ではない。



OC・LEPガイドライン2015年度版

- A. 処方にあたって
- B. 内服方法
- C. 効果
- D. 副効用
- E. 有害事象
- F. 動静脈血栓塞栓症
- G. 適応症例
- H. 禁忌, 慎重投与, 中止症例
- I. 資料

避妊について

- すべての子供たちは望まれて生まれてきてほしい-
- 出産できない時期は確実な避妊を行う-

各種避妊法の避妊効果の比較

100人の女性が使用1年間で避妊に失敗する数＝パール指数

ピル(OC)	0.3～9 (0.29人*)人
不妊手術(男性)	0.1～0.15人
不妊手術(女性)	0.5人
銅付加子宮内避妊用具(Cu-IUD)	0.6～0.8人
黄体ホルモン放出型子宮内システム(IUS)	0.2～0.2人
コンドーム	2～18人
リズム法	3～24人
殺精子剤	18～28人
性交中絶法	4～22人
避妊しなかった場合	85人

Trussell J : Contraception, 2011.

*; 日本人女性 5,049 例に対するピル承認申請時のデータ:松本清一:メディカルファイル, 1991
ピル8品目, パール指数 0.00-0.59 に対して投与症例数および投与周期数を反映して修正

日本女性の避妊法

北村邦夫：「男女の生活と意識に関する調査」 2002-2016 より

	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2016
総数	490	471	461	406	411	310	262	261
● コンドーム	70.8	70.1	82.8	82.0	82.2	80.6	85.5	82.0
● 膈外射精法	15.1	16.8	17.0	13.3	18.7	17.4	16.0	19.5
オギノ式避妊法	3.7	3.0	3.2	3.4	3.6	5.2	6.1	7.3
女性ホルモン剤*	1.0	1.3	1.2	5.7	3.4	3.5	4.6	4.2
不妊手術(女性)	2.4	2.5	2.0	2.5	1.7	1.6	1.5	0.8
基礎体温法	4.3	4.7	3.7	1.2	2.2	1.6	3.1	1.9
子宮内避妊具	1.2	1.3	1.5	0.7	1.5	1.0	0.4	0.4
洗浄法	0.8	0.2	-	0.0	0.2	0.3	0.4	0.4
不妊手術(男性)	0.4	0.2	0.2	0.7	0.5	-	0.4	-
殺精子剤	0.0	0.2	0.2	0.5	0.2	-	-	-
女性用コンドーム	0.6	0.6	0.2	0.2	-	-	-	-
不明	11.8	13.2	2.7	2.5	3.2	3.9	2.3	1.1

「いつも避妊している」「避妊をしたりしなかったりしている」人の現在の主な避妊法
 (2つまで選択: 女性16~49歳) * 2016年はピルなど女性ホルモン剤について質問
 調査規模 3,000人

先進国の避妊法(国連報告)

国	調査年	不妊手術		経口 避妊薬	IUD	コン ドーム	その他 近代的 避妊法 ※1	伝統的 避妊法 ※2	合計
		女性	男性						
アメリカ	2006-2010	22.1	11.0	16.3	5.2	11.8	3.9	6.0	76.4
カナダ	2002	11.0	22.0	21.0	1.0	15.0	2.0	9.0	74.0
イギリス	2008-2009	8.0	21.0	28.0	10.0	27.0	6.0	8.0	84.0
フランス	2008	3.8	0.8	40.6	18.9	7.9	2.2	2.3	76.4
ドイツ	2005	8.3	2.4	37.2	5.9	6.2	1.7	4.7	66.2
スペイン	2006	5.6	7.9	17.2	6.4	24.8	0.4	3.5	65.7
オランダ	2008	3.0	7.0	40.0	8.0	9.0	0.0	2.0	69.0
ルーマニア	2005	3.9	0.2	16.2	6.3	22.6	1.3	19.4	69.8
デンマーク	1991-1993	4.7	10.0	21.0	23.9	24.3	1.1	4.0	76.5
オーストリア	2008-2009	6.3	4.3	24.0	15.4	14.0	3.7	2.0	69.6
ニュージーランド	1995	14.6	19.5	20.7	3.4	11.5	2.6	2.7	75.0
日本	2005	1.5	0.4	1.0	0.9	40.7	0.0	16.8	54.3

*1 ホルモン注射, ペッサリー, 子宮キャップ, 殺精子剤等(器具, 薬剤等を必要とする方法)

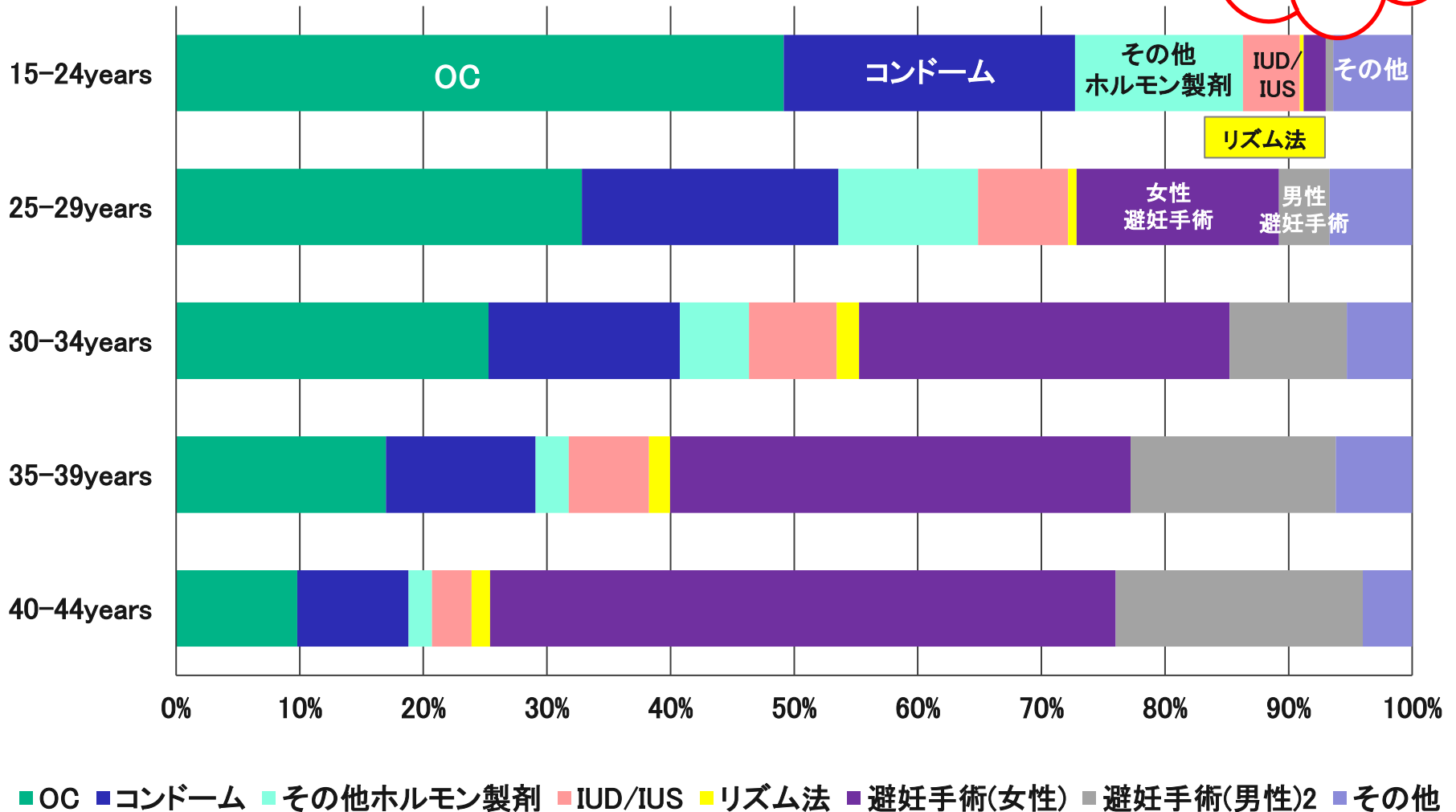
*2 リズム法, 性交中絶法, 定期禁欲法, 洗浄法のほか, 民族的な方法等を含む

対象: 15-49歳の結婚している女性

米国女性の年齢ごとの避妊法

2006-2010年

15-44歳の
全ての女性の
避妊実行
率 62.2%



日本人の避妊法の特徴

先進諸国に比較して、**コンドーム**、**性交中絶法**が著しく高率、**OC**は低率、IUDと不妊手術（卵管結紮・精管結紮）などの頻度も低い。また、女性のLife stage（年齢）に即した避妊法の選択がみられない。

⇒ 適切で確実な避妊が難しい

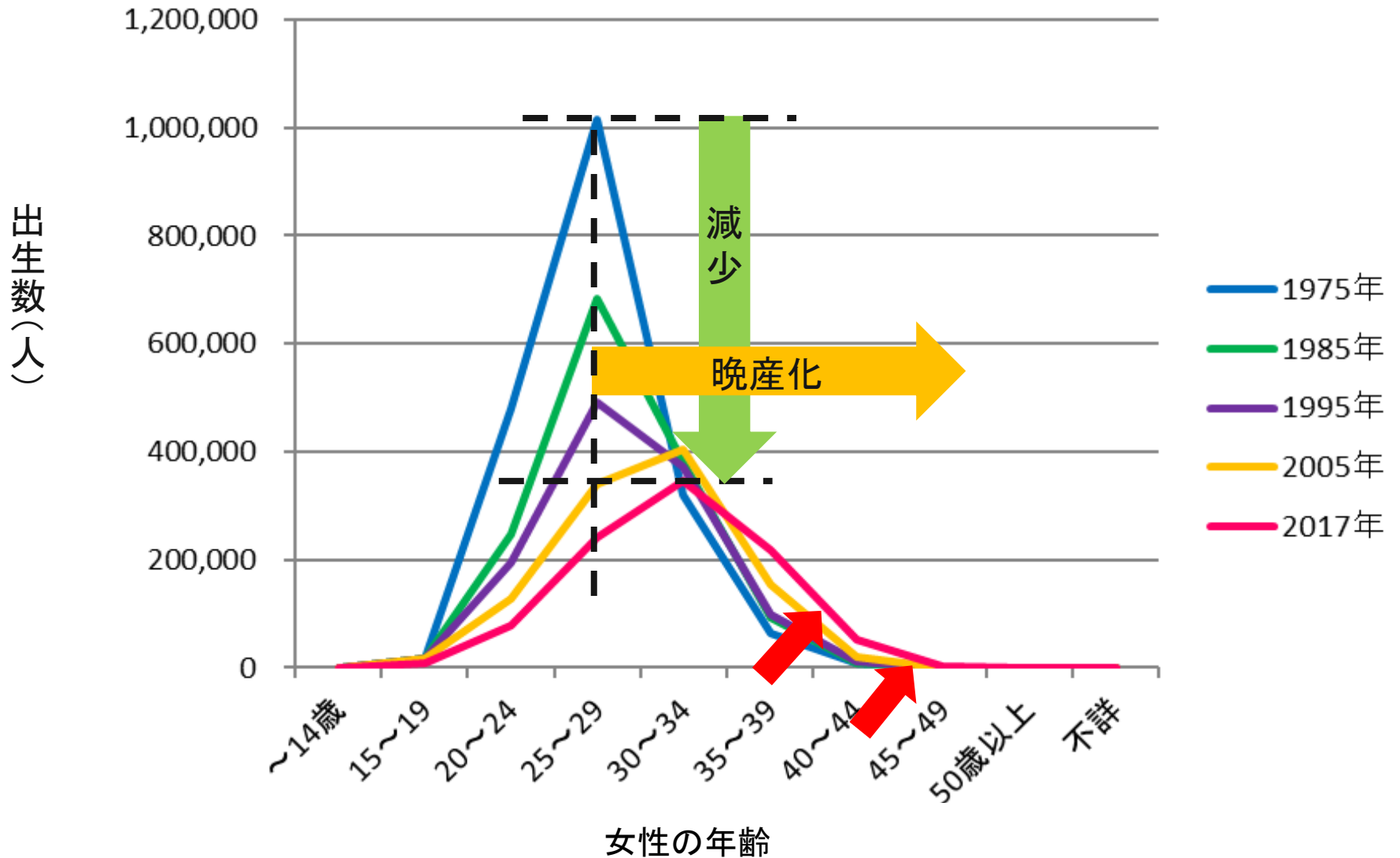
若年女性に望まれる避妊法

- ◆ 簡便で避妊効果が高い
- ◆ 再び妊娠できる
- ◆ 女性が主体的に行なえる



一番勧められるのはOCである
OC服用中止3ヵ月以内に約90%は
排卵が再開する

出生数と出産時期の変遷



母の年齢別 出生数の年次推移

厚生労働省人口動態統計

母の年齢	1975	1985	1995	2005	2010	2016	2017	2018
総数	1,901,440	1,431,577	1,187,064	1,062,530	1,071,304	976,978	946,065	918,400
～14歳	9	23	37	42	51	46	37	37
15～19	15,990	17,854	16,075	16,531	13,495	11,049	9,861	8,740
20～24	479,041	247,341	193,514	128,135	110,956	82,169	79,264	77,023
25～29	1,014,624	68 885	492,714	339,328	306,910	250,639	240,933	233,754
30～34	320,060	381,466	371,773	404,700	384,385	354,911	345,419	334,906
35～39	62,663	93,501	100,053	153,440	220,101	223,287	216,938	211,021
40～44	8,727	8,224	12,472	19,750	34,609	53,474	52,101	51,258
45～49	312	244	414	564	773	1,350	1,450	1,591
50歳以上	7	1	—	34	19	51	62	68
不詳	7	38	12	6	0	0	0	1



5歳階級別 出産数, 中絶数と中絶選択 (2018年度全国)

年齢(歳)	出産数A	中絶数B	中絶選択率 B/(A+B) %
<20	8,778	13,588	61%
20-24	77,023	40,408	34%
25-29	233,754	31,437	12%
30-34	334,906	31,481	9%
35-39	211,021	28,887	12%
40-44	51,258	14,508	22%
45-49	1,591	1,388	47%
50≦	69	44	39%
全年齢	918,400	161,741	15%

厚生労働省平成30年度人口動態調査と平成30年度衛生行政報告例より作成

OC/LEP一覽

OC/LEPガイドライン2015より修正

相	配合パターン	1周期あたりの総量(mg)		錠数	服用開始日	製品名	会社名	自費/保険
		エストロゲン	プロゲステロゲン					
一 相 性	21日間 1mg NET 0.035mg EE	EE 0.735	NET 21.0	21	Day 1	ルナベルLD	日本新薬、富士製薬	保険
	フリウエルLD					持田製薬 (2018.12.発売予定 数社)		
	21日間 1mg NET 0.020mg EE	EE 0.420	NET 21.0	21	Day 1	ルナベルULD	日本新薬、富士製薬	保険
	フリウエルULD					2018.12.発売予定 数社		
	21日間 0.15mg DSG 0.03mg EE	EE 0.630	DSG 3.15	21 28	Day 1	マーベロン21, 28 ファボワール21, 28	MSD 富士製薬	自費
	24日間 (フレックス 120日まで可能) 3mg DRSP 0.020mg EE	EE 0.480 (24日間)	DRSP 72.0 (24日間)	28	Day 1	ヤーズ ヤーズフレックス ※処方例: 1錠 1×112日分 (28錠の倍数)	バイエル薬品	保険
	21日間(周期投与) 77日間(連続投与) 0.09mg LNG 0.020mg EE	EE 0.420(周期)	LNG 1.89(周期)	21	Day 1	ジェミーナ	ノーベルファーマ (販売提携 あすか製薬)	保険
	EE 1.54(連続)	LNG 6.93(連続)	77					
三 相 性	9日間 7日間 1mg 5日間 0.5mg NET 0.5mg 0.035mg EE	EE 0.735	NET 15.0	28	Sunday	シンフェーズT28	科研製薬	自費
	10日間 5日間 0.125mg					EE 0.680	LNG 1.925	21 28
	6日間 0.075mg 0.05mg LNG	トリキュラー21, 28	バイエル薬品					
	0.03mg 0.04mg 0.03mg EE	ラベルフィーユ21, 28	富士製薬					

NET: ノルエチステロン、DSG: デソゲステル、DRSP: ドロスピレノン、LNG: レボノルゲステル、EE: エチニルエストラジオール

OCは初経から閉経まで処方可

WHOの医学的適用基準 (medical eligibility criteria:WHOME C)

□ 初経から開始できるが骨成長への影響を考慮する必要がある(B)

- 急激なE上昇は骨端線閉鎖を惹起するが、骨端線閉鎖が始まってもすぐに骨成長が止まるわけではない。臨床的に初経前の投与、14歳未満での投与は行わない。

□ 40歳以上の未閉経者では慎重投与とし、閉経以降あるいは50歳以降は投与しない(C)

推奨レベルの強度 (A)強く勧める, (B)勧められる, (C)考慮される

OCの避妊以外の副効用

- 月経困難症の軽減
- 過多月経の減少
- 月経不順の改善
- 子宮内膜症の進行抑制と症状改善
- 子宮体がんの予防
- 卵巣がんの予防
- 大腸がんの減少
- 骨粗鬆症の予防
- アクネ(にきび)の改善 など

低用量OCの禁忌

- 乳がん患者(既往や家族歴は禁忌でない)
- 血栓症関連(既往, 素因, 周術期)
- 35歳以上のヘビースモーカー
- 重症高血圧
- 非代償性肝硬変
- 血管病変合併のDM
- 前兆を伴う片頭痛(前兆(-)でも慎重に)
- 3週間以内のすべての褥婦や6週間以内の授乳婦
- 妊娠中のヘルペス既往
- 思春期前の女性, 妊婦 など

産褥6カ月以降は授乳婦では投与に対する縛りはない

(日本産科婦人科学会 低用量OCガイドラインより)

OCの服用者は、がん死亡のリスクを下げる

OC服用 23,000人 OC服用無し 23,000人	標準化率 a		死亡の相対 リスク
	服用経験あり	服用経験無し	
子宮頸がん(浸潤性)	5.38	4.02	1.34 (0.74-2.44)
子宮体がん	1.94	4.47	0.43 (0.21-0.88)
卵巣がん	9.47	18.04	0.53 (0.38-0.72)
主要な婦人科系がん	16.80	26.51	0.63 (0.49-0.82)
乳がん	39.41	43.91	0.90 (0.74-1.08)
結腸・直腸がん	12.41	20.05	0.62 (0.46-0.83)
胆嚢・肝臓がん	2.03	3.12	0.65 (0.30-1.39)
肺がん	31.70	26.08	1.22 (0.96-1.53)
中枢神経—下垂体	3.74	4.47	0.84 (0.47-1.50)
その他のがん	39.39	47.19	0.83 (0.70-1.00)
すべてのがん	165.45	194.55	0.85 (0.78-0.93)

a; 標準化率とは一年間の10万人の女性対年齢, 出産回数, 喫煙の有無, 社会階層で調整したもの

子宮頸癌リスクの説明は？

- 長期間の服用で子宮頸がん発症リスクを増加させる可能性がある(C)
 - 有意差がないという研究解析もある
 - 5年以上の服用で浸潤がんがわずかに上昇
 - 服用期間が長いと、新たな感染リスクが上昇するのではない。すでに感染したHPVの排除率が低下するため持続感染が増加する
 - 中止後リスクは減少し、10年で非使用者と同率になる

乳癌リスクの説明は？

- 乳癌発症リスクを増加させる可能性がある(C)
 - わずかに増加, 有意差なしなど研究多数.
 - EE20 μ gではリスクの上昇なし, EEの用量依存性に↑
 - 日本の歴史は浅く, 現在まで発症リスクの増加なし
- 罹患中は禁忌である(A)
- 発症5年以上の再発がない場合の投与は慎重に判断する(C)

WHOの医学的適用基準(WHOMEC) カテゴリー3
- 乳癌の家族歴は慎重投与である(B)
 - WHOMEC カテゴリー1: 使用制限は不必要
 - しかし, BRCA1, BRCA2遺伝子変異保因者にはリスクをわずかに上昇させる可能性あり.

頻度の高い副作用

OC承認時の約5000人の治験データで、高頻度（5%以上）に認められた副作用は、以下の4つであった

- ① 悪心・嘔吐： 1.2-29.2 %
- ② 乳房緊満感・乳房痛： 0.1-20.0 %
- ③ 頭痛・片頭痛： 3.4-15.7 %
- ④ 下腹部痛： 0.1-6.9 %

上記のマイナーな副作用に対する対応・指導

- 使用日数や周期が進むと多くは消失することを知らせる
- そのため、2周期ほど使用継続して様子を見る
- それでも副作用が気になれば、製剤の種類を変更する

VTEリスクの説明は？

□ VTE発症リスクが高くなる(A)

- ・凝固因子の上昇, および凝固抑制因子(AT, PSなど)の低下により, 血液凝固は亢進する.
- ・E量が多いほどリスクは上昇し, EE30 μ gでのリスクを1とすると, 20 μ gでは0.8倍に低下, 50 μ gでは1.9倍に上昇する.

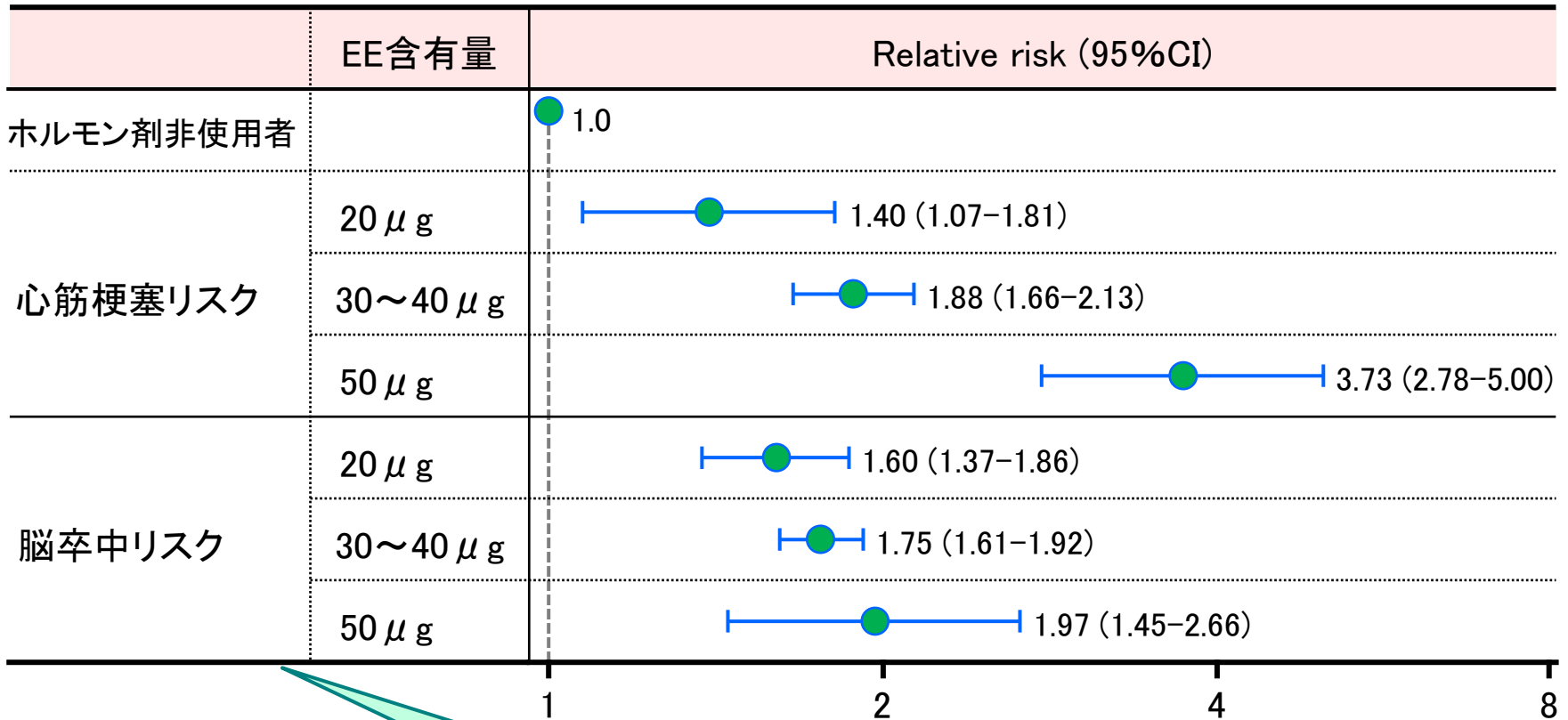
□ VTE発症頻度は3-9人/10,000婦人・年である(B)

- ・OC非使用者は1-5/10,000で, OC服用で約2倍の上昇.
しかし, 妊婦で5-20/10,000, 褥婦で40-65/10,000と, 妊産婦では, OC服用者よりも発症頻度はかなり高率(ACOG, FDAの報告).
- ・Pの種類によるVTE発症頻度の違いは一致した見解がない

VTEの多くは深部静脈血栓症であるが, 一部は肺塞栓(PE)となり, 致死的PEはVTEの1/100で起こる. OCによる致死的PEの頻度はSwedenの報告で0.25/100,000である. OCによる死亡率は1/100,000以下であり, 妊産婦の死亡率8/100,000と比較して極めて低い. 以上のことから

OCは望まない妊娠を防ぐことで女性の死亡率を減少させるともいえる.

OCのEE含有量と心筋梗塞および脳卒中リスク (海外データ)



動脈血栓症(ATE)のリスクはEEの用量依存性に上昇。一方、OC使用歴は心筋梗塞、脳卒中発症リスクに影響しない

服用中止後再開した時のVTEリスクの説明は？

- VTE発症は服用開始後3ヵ月以内が最も多く、その後減少するが、非服用者よりもいまだVTEリスクは高い
(B)
- 4週間以上の休薬期間をおき、再度服用を開始すると、開始後数ヵ月間はVTEの高い発症リスクを再びもたらす
(C)

VTE発症の際の症状は？

- A:** abdominal pain (激しい腹痛)
- C:** chest pain (激しい胸痛, 息苦しい, 押しつぶされるような痛み)
- H:** headache (激しい頭痛)
- E:** eye / speech problems (見えにくい所がある, 視野が狭い, 舌のもつれ, 失神, けいれん, 意識障害)
- S:** severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ, 握ると痛い, 赤くなっている)

OC/LEP内服中に上記症状(ACHES:エイクス)を認める場合には、医療機関に連絡・受診する。

OC服用中の注意事項

1. 保健指導

- ・血圧測定, 体重測定, 不正出血の有無, 服薬状況
- ・血栓症関連症状 (ACHES) のチェック
→特に投与初期の観察は重要
- ・脱水の予防, 過労の防止, 就眠前の水分補給ほか
- ・食生活, 生活環境の変化の状況把握と指導

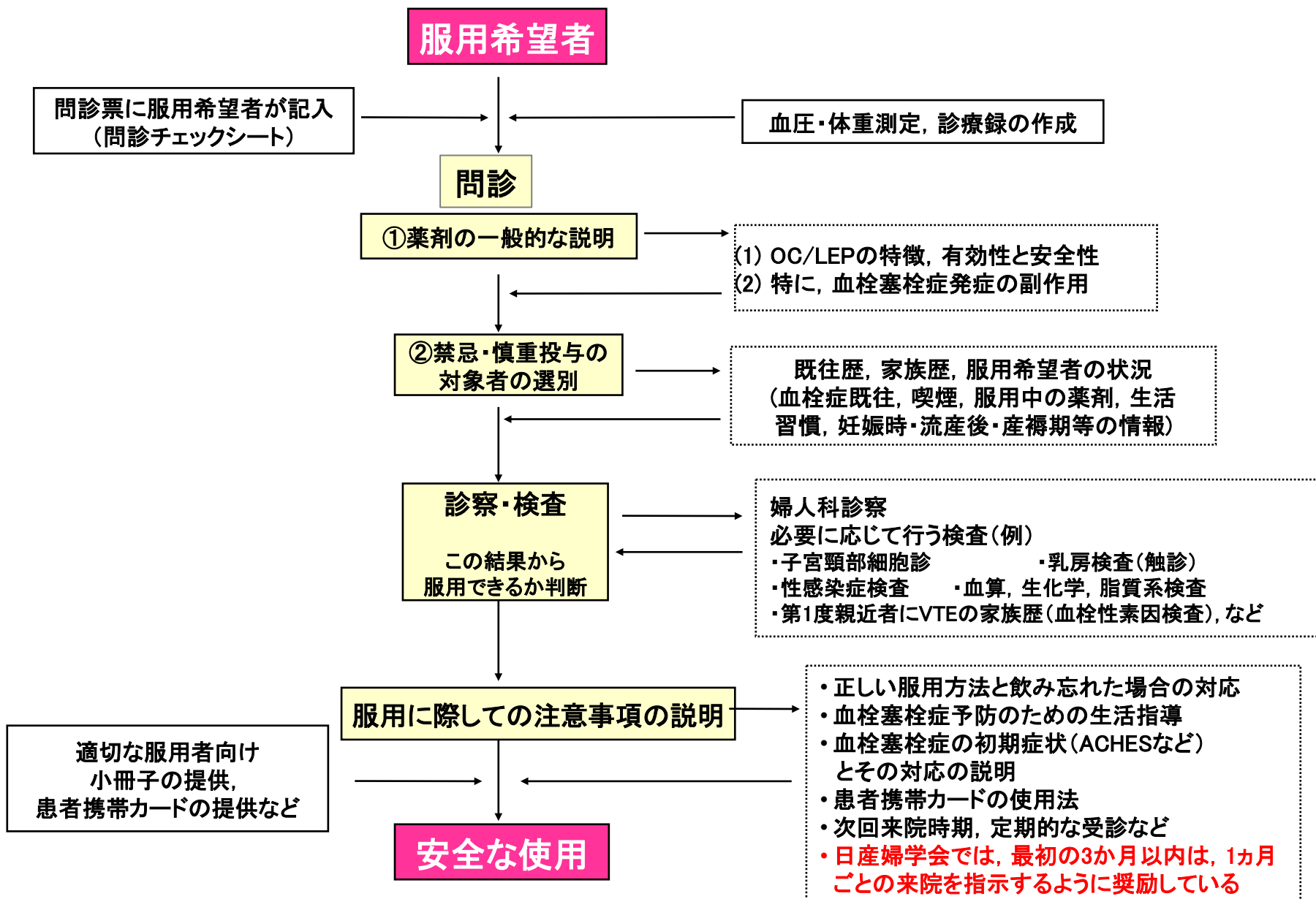
2. 検査

- ・時に, 血算, 肝機能, 脂質系の測定
- ・血栓症を疑った時, D-dimerの測定
- ・必要に応じて心電図や画像診断など

OC/LEPの飲み忘れ，飲み遅れなどに対する指導

- 毎日**同時刻**に服用する。
- 服薬遅れ，胃腸障害でOCの吸収が悪い時は，効果が減弱し，**不正出血**が出現しやすい
- **消退出血がないこともありうる**。2か月認めなければ妊娠の可能性に注意
- 服薬忘れへの対応：
 - 1錠忘れて24時間以内に気づいた場合⇒**速やかに1錠服用**して，残りはいつもと同じ時刻に服用
 - 2錠以上の服用を忘れた場合⇒なるべく早く1錠服用し，残りの錠剤は予定通りに服用し，かつ +7 錠以上連続して服用するまで，コンドームを使用するか，性交渉を避ける。また，**第1週に服薬忘れ**があり，かつ休薬期間か第1週に**性交渉を持った場合**には，**緊急避妊**を検討する。第3週に飲み忘れた場合は休薬期間を設けず，次のシートを始める。

OC/LEPの初回処方時の注意事項フローチャート



ご清聴ありがとうございました。

