



エビデンスに基づくEP配合剤の ベネフィットとリスク



目次

はじめに	3
EP配合剤のベネフィット	5
1. 避妊	5
2. 月経困難症	7
3. 過多月経(重度の月経出血)	8
(参考情報)その他の作用	9
EP配合剤のリスク	11
1. 使用が適さない女性	11
2. 一般的な副作用	12
3. 薬物相互作用	13
4. 静脈血栓塞栓症(VTE)	14
5. 動脈血栓塞栓症(ATE)	18
Q&A	
Q1:EP配合剤を服用すれば、性感染症も予防できますか？	20
Q2:EP配合剤を服用すると、妊孕性や妊娠に悪影響を与えますか？	21
Q3:EP配合剤を服用すると、体重は増加しますか？	23
Q4:EP配合剤を服用すると、がんになりやすいですか？	24
1. がん全体のリスク	24
2. 乳がん	25
3. 卵巣がん	26
4. 子宮内膜がん	26
5. 子宮頸がん	27
6. 大腸がん	28

結論	29
チェックリスト① 血栓症・心血管障害にかかわる確認事項	31
チェックリスト② 血栓症・心血管障害以外の確認事項	33
References	35

EP配合剤は、医療従事者による適切な情報提供により、
避妊・月経困難症など様々な目的に使用することができます。

- エストロゲン(卵胞ホルモン)とプロゲステロン(黄体ホルモン)の配合剤(EP配合剤)は、避妊や月経困難症など様々な目的で使用されています。(一部、ホルモン補充療法(HRT)や骨粗鬆症の治療に用いられるEP配合剤もありますが、本冊子ではそれらの薬剤は含みません。)
- EP配合剤は、健康女性も使用すると考えられるため、薬剤による健康被害は極力避けなければなりません。エストロゲンとプロゲステロンのうち、特にエストロゲンの含有量を減らすことにより副作用の発生率が低下するとの報告がなされたことから、エストロゲンの低用量化が進められ、1973年にアメリカでエストロゲンの含有量が50 μ g未満のEP配合剤が低用量経口避妊薬として承認されました。
- 日本国内では、1999年に低用量経口避妊薬が避妊を目的として発売されました。また、エストロゲンの含有量が20 μ gにまで低用量化された製剤などが月経困難症治療薬として発売されています。
- 2010年のデータによると、世界で約5800万人を越える女性がEP配合剤を使用しています¹⁾。EP配合剤には様々なベネフィットを有する反面、副作用などのリスクも伴いますが、多くの女性はこれらのベネフィットとリスクについて、必ずしも理解しながらEP配合剤を使用しているわけではありません²⁾。またEP配合剤の使用で、体重や妊孕性、がんのリスクなど、どのような影響を及ぼすのか、あるいはどのように関わっているのかを詳細に知りたいと思っています。
- EP配合剤のベネフィットとリスクに関して、包括的な情報を女性に提供することで、医療従事者は関連疾患に対する最も適した治療法または避妊法を提供することができます。

本誌略語一覧

AIDS：後天性免疫不全症候群

ATE：動脈血栓塞栓症

BMI：ボディマス指数

DSG：デソゲストレル

DVT：深部静脈血栓症

EP配合剤：エストロゲンとプロゲステロンの配合剤

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

HPV：ヒトパピローマウイルス

HRT：ホルモン補充療法

IUD：子宮内避妊器具

LNG-IUS：レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム

MI：心筋梗塞

OCs：経口避妊薬。ただし配合型経口避妊薬とプロゲステロン単独経口避妊薬を含む

PE：肺塞栓症

PI：パールインデックス。低用量経口避妊薬の1年間の避妊失敗率

PID：骨盤内炎症性疾患

PMDD：月経前不快気分障害

STI：性感染症

VTE：静脈血栓塞栓症

EP配合剤のベネフィット

6

1. 避妊

EP配合剤(低用量経口避妊薬)は、正しい服薬により優れた避妊効果を示します。

● 避妊

- 避妊に用いるEP配合剤は、副作用を軽減するため、エストロゲンの含有量を50 μ g未満に抑えた配合剤が低用量経口避妊薬として開発され、汎用されています。
- 正しい服薬を継続することで、低用量経口避妊薬の1年間の避妊失敗率(パールインデックス:PI)は1以下^{*1}となり、全ての避妊法のなかでも、低用量経口避妊薬は患者侵襲が少ない方法として高い信頼性を有しています(図1)³⁾。

注:日本国内で低用量経口避妊薬よりも高い避妊効果を示す避妊法としては、子宮内避妊システム(例:レボノルゲストレル[LNG]放出子宮内システム)といったIUSやIUD(子宮内避妊器具)、手術(卵管結紮)などがあります。^{*2}

図1 経口避妊薬と他の避妊方法における使用開始1年間の計画しない妊娠率



LNG-IUS=レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム。IUD=子宮内避妊器具。
OCs=経口避妊薬。ただし配合型経口避妊薬とプロゲステロン単独経口避妊薬を含む。

Trussell J. Contraceptive efficacy 2011より一部抜粋

- ただし、服用ミスや罹患中の疾患、特定の薬剤との併用などが原因でPIが10程度にまで上昇することがあります³⁾ので、注意が必要です。

低用量経口避妊薬を使用する女性の異所性妊娠率は、
その他の避妊法より低いことが示されています。

● 異所性妊娠の低減

- 低用量経口避妊薬を使用している女性の異所性妊娠率は、使用していない女性に比べ低いと考えられます。
- 低用量経口避妊薬を使用している女性の異所性妊娠率は1,000婦人・年あたり0.005人^{※5}と⁶⁾、その他の避妊法^{※6} (0.1~0.3人)や、避妊をしていない女性(2.6人)より低いことが示されています⁶⁾。
- 低用量経口避妊薬は妊娠を妨げることにより、異所性妊娠も起こりにくくなると考えられます。

-
- ※1 なお、欧州ではPIが0.75⁴⁾、アメリカでは3⁵⁾というデータもあります。国内と海外との適応の違いなどを考慮した上でご利用ください。
 - ※2 国内では未承認ですが、海外ではデソゲストレル(DSG)やレボノルゲストレル(LNG)を皮下に埋め込む避妊法(インプラント)もあります。海外で埋め込み、国内で摘出する女性が最近増えています。
 - ※3 選んだ避妊法を使用しているにもかかわらず妊娠してしまった場合(OCsについては、飲み忘れを含めた場合の失敗率)。
 - ※4 選んだ避妊法を正しく続けて使用しているにも関わらず妊娠してしまった場合。
 - ※5 1,000人の婦人が1年間に使用したとき0.005人に起こる。
 - ※6 コンドーム、ペッサリー、銅付加子宮内避妊器具、卵管結紮など。

EP配合剤のベネフィット

A

2. 月経困難症

EP配合剤は、月経にともなって起こる疼痛を主とした、月経困難症の症状の改善効果を示します。

● 月経困難症の症状緩和

- 月経困難症とは、月経期間中に月経にともなって起こる諸症状のことです。その症状としては、下腹部痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労、脱力感、食欲不振、イライラ、下痢、憂うつなどがあり、学校や会社を休むなど日常生活に支障をきたす場合には治療の対象となります。
- EP配合剤の服用により、不規則な月経周期の安定化や、月経痛の速やかな緩和効果などが得られます。
- 月経困難症を改善する治療薬として、本邦では、エストロゲンが20 μ gにまで低用量化されたEP配合剤が広く使用されています。
- EP配合剤服用開始後、数ヵ月間は不正性器出血が起こることがありますが、時間の経過とともに消失します。
- EP配合剤のベネフィットを知らない女性やEP配合剤が月経に悪影響を及ぼすという誤った考えを持っている女性²⁾には正しい情報を提供する必要があります。

3.過多月経(重度の月経出血)

EP配合剤は、経血量を制御あるいは減少させる効果が示されています。

● 経血量の減少

- EP配合剤には経血量を制御あるいは減少させる効果があります。また、月経時の様々なトラブルに対し、好ましい影響をもたらします。
- 過多月経は一般的によくみられる月経異常の症状です⁷⁾。過多月経は女性の身体面や情緒面、さらには性生活や社会生活にも悪影響を及ぼし、QOLを大きく損ないます⁸⁾。
- EP配合剤の中には、重度あるいは長期化する過多月経に対し、即効的かつ持続的な経血量の減少効果を示すものもあります。さらに、ヘモグロビン、ヘマトクリット、フェリチンなどの鉄分代謝パラメーターの有意な改善効果が認められたとの報告もあります⁹⁾。

(参考情報)

10

その他の作用

【月経前不快気分障害(PMDD)】

EP配合剤の中には、副効用として月経前不快気分障害の改善効果が示されているものもあります。

3~5%の女性が月経前不快気分障害(PMDD)を経験するといわれています¹⁰⁾。PMDDは、月経の1週間前に起こる重度の精神的症状(気分、情緒)や身体的症状のことで、日常生活に支障をきたします¹¹⁾。

PMDDの原因として月経周期における女性ホルモンの変動が関与している可能性があります。2つのプラセボ対照比較試験において、EP配合剤によるPMDDの症状改善効果が示されており^{10,12)}、EP配合剤の中には女性ホルモンを安定的に供給することにより、PMDDにおける精神的および身体的症状を改善するものもあると考えられます。

注)日本国内においてPMDDに適應のあるEP配合剤はありません。

(11)

〔尋常性痤瘡(にきび)〕

EP配合剤の中には、副効用として女性のにきびを改善する効果が示されているものもあります。

思春期女性によく見られる尋常性痤瘡(にきび)は成人女性でも起こります。にきびの主要な原因の1つは男性ホルモンであるアンドロゲンによって誘発される皮脂(脂漏)の過剰分泌です。また、多毛症やアンドロゲン性脱毛症もアンドロゲンにより引き起こされます。

プロゲスチンの中にはアンドロゲン作用がなく、抗アンドロゲン作用を持つものがあります。このような抗アンドロゲン作用のあるプロゲスチンを含むEP配合剤は、皮膚のアンドロゲン受容体を阻害することにより、にきびの改善効果を示すと考えられます¹³⁾。

EP配合剤を使用するとにきびが重症化している女性は少なくありません²⁾。実際に、EP配合剤使用開始後は、一時的ににきびの発症がみられる可能性もあります。しかし、海外では、避妊を目的にEP配合剤を使用する女性の中等症～重症のにきび治療に適応のあるEP配合剤もあります。

すべてのEP配合剤がにきびを引き起こすと誤解している女性に対しては、適切な情報提供が必要です。

注)日本国内において、にきびに適応のあるEP配合剤はありません。

EP配合剤のリスク

1. 使用が適さない女性

対象の女性がEP配合剤の使用に適しているかどうか調べる必要があります。

以下に示す患者へのEP配合剤の投与は適さないと考えられます。また、EP配合剤の投与開始後、下記の症状が現れた場合も直ちに使用を中止してください。¹⁴⁾

※ EP配合剤の禁忌については、各製品の添付文書をご参照ください。

1. 本剤の成分に対し過敏性素因のある患者
2. エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者
3. 診断の確定していない異常性器出血のある患者
4. 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者
5. 35歳以上で1日15本以上の喫煙者
6. 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者
7. 肺高血圧症又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
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)
9. 血栓性素因のある患者
10. 抗リン脂質抗体症候群の患者
11. 手術前4週以内、術後2週以内、産後4週以内及び長期間安静状態の患者
12. 重篤な肝障害のある患者
13. 肝腫瘍のある患者
14. 脂質代謝異常のある患者
15. 高血圧のある患者(軽度の高血圧の患者を除く)
16. 耳硬化症の患者
17. 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者

- 18. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- 19. 授乳婦
- 20. 骨成長が終了していない可能性がある患者
- 21*. 重篤な腎障害又は急性腎不全のある患者

*：EP配合剤の種類によって異なります

2.一般的な副作用

EP配合剤の一般的な副作用の多くは軽症、一過性で、EP配合剤の投与開始から数ヵ月で消失します。

- EP配合剤使用中に起こり得る一般的な副作用として、吐き気、乳房痛、頭痛が報告され、より発現頻度の少ない副作用として、にきび、性欲低下、不正性器出血、気分の変動、体重の変化などが報告されています¹⁵⁾。一般的な副作用の多くは軽症、一過性で、EP配合剤の投与開始から数ヵ月で消失します。
- まれに起こり得る副作用として、静脈血栓塞栓症(VTE)、心筋梗塞(MI)、脳卒中などがあります。黄疸、胆汁鬱滞による掻痒および黄疸との合併、腎結石、ポルフィリン症、全身性エリテマトーデス、溶血性尿毒症症候群、シデナム舞踏病、妊娠ヘルペス、耳硬化症による聴覚障害などがEP配合剤の使用中和妊娠時に発現あるいは悪化したと報告されています。しかしEP配合剤との因果関係は証明されていません。
肝臓の良性腫瘍や肝臓がん、炎症性腸疾患、肝斑(とくに妊娠性肝斑の既往のある女性)¹⁴⁾、うつや癲癇の悪化などもEP配合剤に関連する副作用として報告されています。
- EP配合剤の一般的な副作用の原因については、成分中のエストロゲン・プロゲステンが原因かどうかを含め、明らかにされていません。また、にきびあるいは過多月経の婦人を対象としたプラセボ比較試験の結果によると、EP配合剤の一般的な副作用はプラセボ群でも発生していることが示されています^{9,16)}。

EP配合剤のリスク

④

3.薬物相互作用

EP配合剤と相互作用を示す薬剤を服用している女性に対しては、他の治療法／避妊法を選択するなどの対処が求められます。

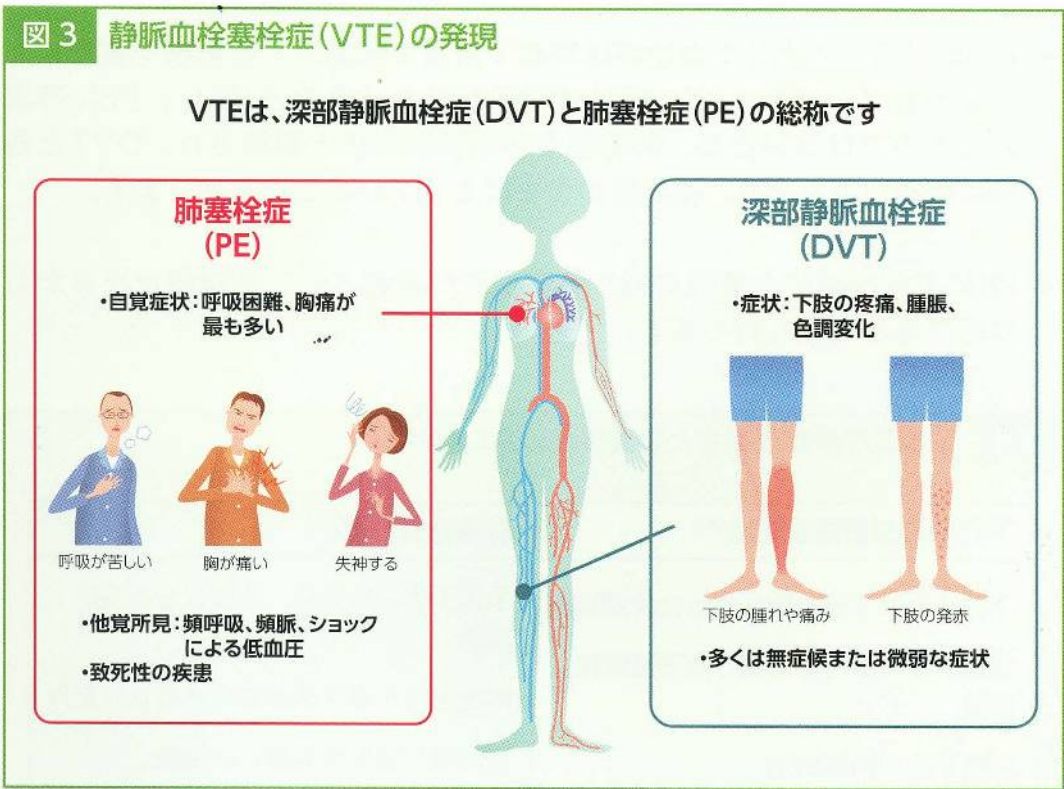
- EP配合剤と他の薬剤との相互作用によって、不正出血や避妊効果の減退が起こる可能性があります。
- 相互作用を起こす可能性のある薬剤として、肝酵素誘導薬(フェニトイン、バルビツレート、カルバマゼピン)や一部の抗生物質(リファンピシン)などがあります。
- 避妊のためにEP配合剤を服用している女性が、EP配合剤と相互作用を示す薬剤を併用する場合には、一時的にバリア避妊法(コンドーム)を用いるか、その他の避妊法を選択する必要があります。
- EP配合剤を使用中の女性は、併用する薬剤について主治医(医療専門家)と相談する必要があります。相互作用はEP配合剤の成分や併用薬の種類によって異なるため、該当する薬剤の添付文書の関連事項を参照してください。

4. 静脈血栓塞栓症 (VTE)

VTEはエストロゲンとプロゲステンを配合する薬剤に共通にみられる (クラスエフェクト)、まれで重篤な副作用です。

● VTEとは

- VTEは深部静脈血栓症(DVT)と肺塞栓症(PE)の総称です。EP配合剤などのエストロゲンとプロゲステンを含む薬剤はVTEの発症リスクが上昇することが知られています。(図3)



- EP配合剤を1年間使用している女性の99.95%は重篤な副作用を経験しておらず、重篤な副作用はまれであると考えられます¹⁷⁾。
- EP配合剤の使用で起こり得る副作用としてVTEなどの静脈または動脈の血栓塞栓イベントがあります。これらの副作用は非常に重篤で、死に至る場合もあります。しかし、このような循環器系の合併症リスクについて知らない女性は多いと考えられるため²⁾、十分な情報提供が望まれます。

EP配合剤のリスク

● VTEの病態と予後

- DVTは、下肢や大腿部、骨盤内の深部静脈に血液の塊(血栓)が形成されることにより起こります。通常DVTは無症候か症状があっても軽微であるため、診断が遅れたり、未診断のままになっていることもあります。
- DVT発症後は長期の障害を伴うことがあります。下肢の血栓症発症後にみられる症状として、腫れ、疼痛(痛みやひきつり)、動作の沈滞、かゆみやうずき、皮膚潰瘍などがあります¹⁸⁾。
- PEは、DVTで生じた血栓がはがれて血管を移動し、肺動脈を塞ぐことにより起こります。PEの症状は呼吸促迫やせきなど(表1)、PEに特異的なものではないため、非重篤な呼吸器感染症と誤診され、DVTと同様に診断が遅れたり、未診断のままになっていることもあります。
- PEにより持続的な還流欠損や肺高血圧¹⁹⁾を起こし、循環停止をきたして死に至る場合もあります。

表1 下肢深部静脈血栓症と肺塞栓症の主な症状

下肢の深部静脈血栓症 ²⁰⁾	肺塞栓症 ^{21,22)}
下肢または下肢静脈に沿った片側腫脹 立位または歩行時に感じる下肢疼痛・圧痛 患部下肢の熱感増加 患部下肢皮膚が赤くなる、変色する	原因不明の息切れ、呼吸促迫が突然発症 咯血を伴う場合もある突然のせき発作 深呼吸で増大する激しい胸痛 不安感 激しいふらつき感またはめまい 急速または不規則な心拍

(16)

(17)

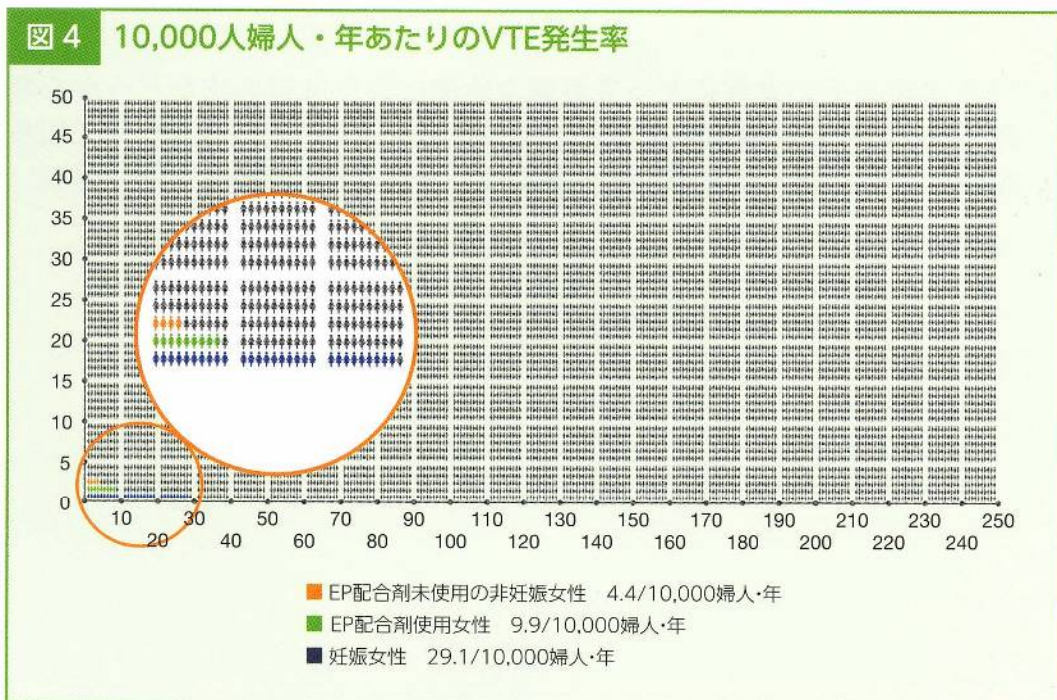
- 欧州医薬品庁のEP配合剤とVTEに関する公開医薬品審査報告書によれば、VTE症例の1~2%が致死的な経過をたどるとされています¹⁷⁾。

● VTEのリスク因子

- エストロゲンとプロゲステンを含むEP配合剤、ホルモン補充療法薬はVTEのリスク因子として知られています。
- その他のVTEリスク因子として、妊娠、産褥、長期の臥床、大手術、下肢の手術、大きな外傷、VTEの既往歴あるいは家族歴、血液凝固因子の遺伝子変異(向血栓状態)、加齢、肥満(BMI30kg/m²以上)などが報告されています²³⁾。

● EP配合剤によるVTEの罹患率

- EP配合剤を使用している女性のVTEの発生率は10,000婦人・年あたり9.9人、すなわち1,000婦人・年あたり1人以下と、まれなイベントであると考えられます。(図4)



EP配合剤のリスク

● EP配合剤によるVTEの特徴

EP配合剤使用に伴うVTEのリスクは、使用開始後の最初の1ヵ月が最も高く、その後減少します。

- EP配合剤使用女性におけるVTEのリスクはエストロゲンの用量が高くなるにつれて上昇します。そのため近年のEP配合剤はエストロゲンの用量を大幅に減量しています。(本邦の最低用量は20 μ g)

注：EP配合剤に含まれるプロゲステンの種類によりVTEのリスクに差があるのかに関し、差はないことを示す研究結果がある一方で、差があるとしている研究結果もあり、まとまった結論は出ていません^{24,27-37)}。

- EP配合剤使用者のVTEリスクはBMI²⁴⁾や年齢²⁵⁾、喫煙²⁶⁾に related します。
- VTEのリスクはEP配合剤使用開始後の3ヵ月間が最も高く、その後減少して一定のレベルに落ち着きます^{24,27)}使用中のEP配合剤から別のEP配合剤に中断することなく変更した場合、リスクの上昇はありませんが、4週間以上中断後に別のあるいは同じEP配合剤を使用開始した場合はリスクの上昇がみられます²⁷⁾。
- EP配合剤がその女性にとって最適な治療法または避妊法かどうかを判断するためにも、関連するリスク因子や循環器系の合併症について知らない女性がEP配合剤を使用する際には、十分な情報提供が必要です。

5.動脈血栓塞栓症(ATE)

ATEは近年のエストロゲンとプロゲステンを配合する薬剤に共通にみられる(クラスエフェクト)、まれで重篤な副作用です。

● ATEの病態と予後

- 動脈血栓塞栓症(ATE)はMIや虚血性脳卒中などの、動脈内で血栓形成が起こる疾患です。ATEは心不全や麻痺などの様々な機能障害が残ったり、死亡したりするなど、致死的な経過をたどることも少なくありません。

● ATEのリスク因子

- ATEのリスク因子には、喫煙、高血圧、脂質代謝異常、肥満、心臓弁膜症、心房細動、片頭痛、2型糖尿病などがあります。心血管イベントのリスクは45歳以下の女性ではきわめて低くなっています。しかし妊娠期間中と産褥期ではリスクの上昇が認められます³⁸⁻⁴⁰⁾。
- EP配合剤発売後の使用症例において、ATEの発症が観察されたことから、エストロゲン成分の減量が検討されました。その結果、近年のEP配合剤では、ATEの発症は非常にまれであると考えられています。
- しかし、EP配合剤使用中の女性に高齢、肥満、喫煙者、高血圧、糖尿病の因子があると、ATEは起こりやすくなると考えられています。

年齢(脳卒中のオッズ比；35歳以上vs35歳未満、2.26vs1.31)⁴¹⁾

肥満(MIのオッズ比；肥満vs非肥満、2.05vs1.75)⁴²⁾

喫煙者(MIのオッズ比；喫煙vs非喫煙、2.10vs1.41)⁴²⁾

高血圧(MIのオッズ比；高血圧ありvsなし、2.01vs1.63)⁴²⁾

糖尿病(MIのオッズ比；糖尿病ありvsなし、2.10vs1.41)⁴²⁾

EP配合剤のリスク

● EP配合剤によるATEのリスク

- 低用量EP配合剤は循環器系のリスク因子(喫煙、高血圧、肥満)調整後のMIのリスクを約2倍に上昇させます^{43,44)}。
- 低用量EP配合剤使用者と非使用者との比較試験で、EP配合剤は脳卒中のリスクを約2倍に上昇させると推測されています⁴²⁾。その一方で、低用量EP配合剤と脳卒中リスクとの関連は軽微もしくは存在しないとする専門家の見解もあります⁴¹⁾。
- 喫煙や高血圧などの循環器系のリスク因子は低用量EP配合剤使用者のATEリスクを上昇させることから、EP配合剤の処方を決める前にこれらの因子を十分に調べることが重要です。

Q1: EP配合剤を服用すれば、性感染症も予防できますか?

Answer.1

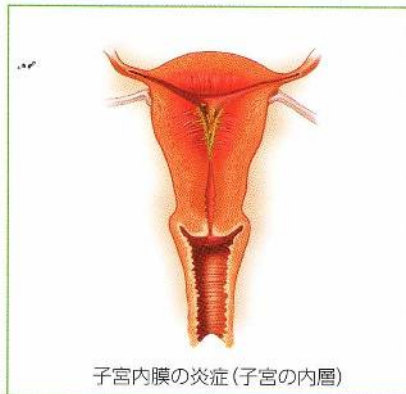
EP配合剤を服用しても、性感染症を予防することはできません。

● 性感染症への影響

- EP配合剤にはヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症(AIDS)などのSTIに対する防御効果はないことを女性に正しく認識してもらい、必要に応じバリア避妊法(コンドーム)を併用するなどの指導が求められます。

● 骨盤内炎症性疾患への影響

- 骨盤内炎症性疾患(PID)の多くは下部生殖器における未治療の性感染症(STI)により発症します。
- PIDの発生や進行に対しEP配合剤は予防効果を示すとの研究結果が報告されています。ただし一貫した結果は得られていません^{45,46)}。



子宮内膜の炎症(子宮の内層)

Q2: EP配合剤を服用すると、妊孕性や妊娠に悪影響を与えますか?

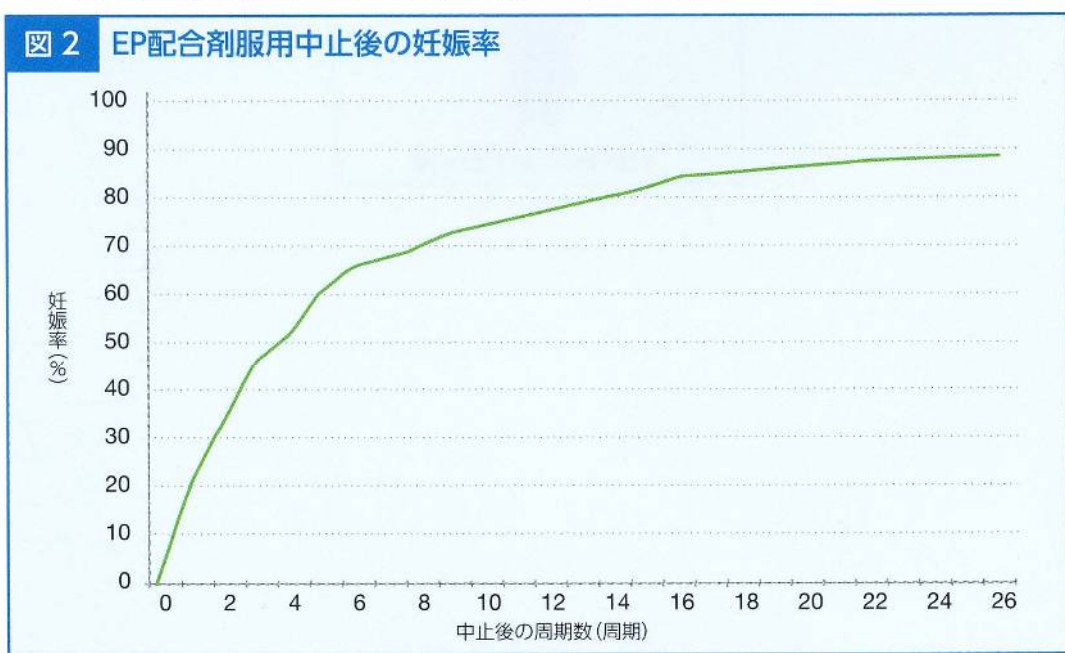
Answer.2

EP配合剤は、妊孕性に悪影響を及ぼしません。
また、妊娠に対する悪影響も認められていません。

● 妊孕性の回復

- EP配合剤の妊孕性への影響は女性にとって重要な問題です²⁾。将来的な妊孕性の保持のために、EP配合剤を中断する必要があると誤解している女性もいます⁴⁷⁾。
- しかし、EP配合剤使用中止後の妊孕性の回復を調査した研究で、回復の遅延は認められていません^{48,49)}。また、ある研究ではEP配合剤投与中止後1周期と中止後1年の妊娠率はそれぞれ21.1%と79.4%であり(図2)、自然避妊法*を行っていた女性の避妊中止後の妊娠率とほぼ同等であることが示されています^{50,51)}。
- EP配合剤の使用を4週間以上中断すると、再開時の静脈血栓塞栓症(VTE)リスクが上昇する危険性があります。このような意味からも、妊孕性への悪影響を懸念してEP配合剤を使用中断することがないよう、正しい情報提供が望まれます。

※ 基礎体温法や頸管粘液法、授乳による排卵抑制作用を利用した避妊法などを示す。



● 妊娠への影響

- EP配合剤の催奇形性を疑う女性も少なくありません²⁾。しかし、妊娠初期にEP配合剤を偶然服用しても、その後の妊娠経過に対する悪影響は認められていません。
- EP配合剤を中止後に妊娠した場合、自然流産の発生頻度は上昇しないことが示されています。EP配合剤の使用年数が長いほど自然流産の発生頻度はむしろ低下する傾向にあります⁵²⁾。
- これらEP配合剤による自然妊娠や妊娠経過への影響、特に催奇形性に対する女性の関心は高く、EP配合剤が悪影響を及ぼすと誤解している女性もいるため、正しい情報提供が必要になります。

Q3: EP配合剤を服用すると、体重は増加しますか？

Answer.3

EP配合剤による、体重への長期的な影響は認められていません。

● 体重に与える長期の影響

- EP配合剤の体重増加作用を裏付ける研究報告はない⁵³⁾にも関わらず、体重が増加すると考えている女性は多くいます²⁾。間違った思い込みからEP配合剤の使用を躊躇したり、途中で服薬を中止する可能性があります⁵⁴⁾。
- エストロゲンには水分貯留作用があるため、EP配合剤使用開始後数ヵ月間は1~2kgの体重増加がみられることがありますが、通常これらの影響は時間の経過とともに消失します。
- EP配合剤の体重に及ぼす長期的な影響を検討したコホート研究で、EP配合剤は体重増加の予測因子ではないことが示されています。さらに体重増加とEP配合剤の使用期間との相関性も認められませんでした⁵⁵⁾。
注：19~44歳の体重およびBMIの増加量はそれぞれ10.6kgと3.7kg/m²でした。
- EP配合剤により体重が増加すると考えている女性には、体重への長期的な影響は認められていないことを正しく認識してもらう必要があります。

Q4: EP配合剤を服用すると、がんになりやすいですか？

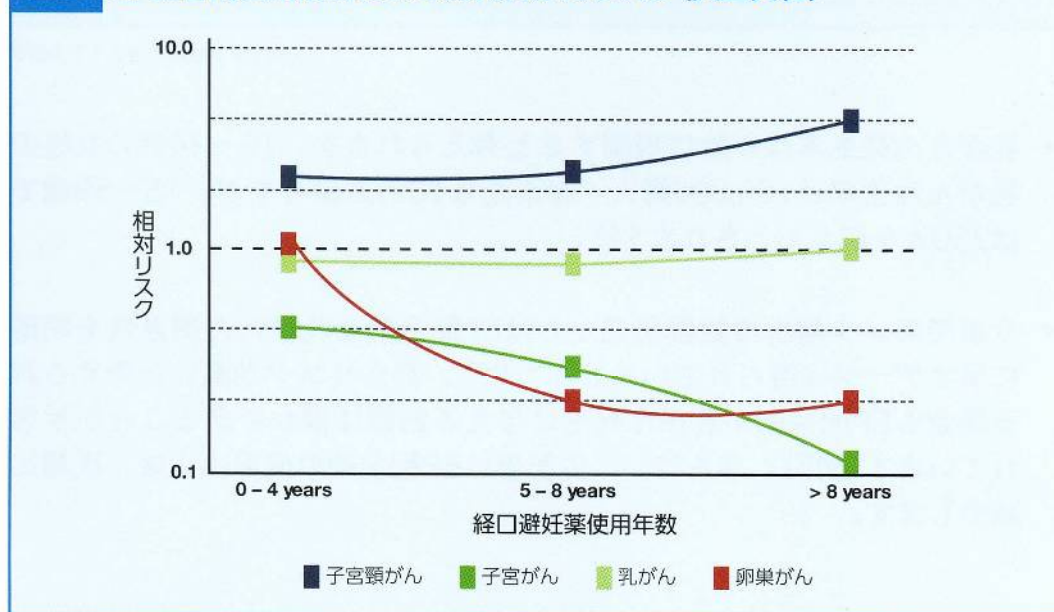
Answer.4-1

がん全体のリスク

がん全体、特に婦人科がん全体のリスクはEP配合剤により低下します。

- 一般に、女性はEP配合剤服用時のがん発症のリスクに高い関心を示します²⁾。
- 英国王立家庭医協会によるコホート研究で、経口避妊薬(EP配合剤がほとんど)を使用した女性は一度も使用したことがない女性に比べて、がんの種類に関係なくがん発症リスクが12%低いことが示されています⁵⁶⁾。
- また、EP配合剤は主要な婦人科がん(浸潤性子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん)の総合リスクを29%低下させます。
- このようにEP配合剤はがん全体のリスクを上昇させず、むしろ有益である可能性があります。EP配合剤によってがんのリスクが増えると考えている女性には、これらの情報を提供する必要があります。

図5 EP配合剤使用期間による婦人科がんリスク(英国女性)



経口避妊薬のほとんどがエストロゲン50 μ g含有EP配合剤(3%がプロゲステロン単独の経口避妊薬)

Q4: EP配合剤を服用すると、がんになりやすいですか？

Answer.4-2

乳がん

EP配合剤の乳がんリスクは無いか、あっても僅かと考えられます。リスクの上昇が確認された場合も、EP配合剤を中止することによりリスクは低下します。

- 乳がんは女性のがんのなかで最も一般的な浸潤性がんです。乳がんの世界的な標準発生率と死亡率は、100,000婦人・年あたり、それぞれ75.3人、17.5人です⁵⁷⁾。(表2)

表2 女性のがんタイプ別世界的標準発生率と死亡率

がんのタイプ	発生率	死亡率
乳がん	75.3	17.5
卵巣がん	11.4	5.3
子宮がん(大多数が子宮内膜がん)	12.6	2.0
子宮頸がん	8.9	1.8
大腸がん	29.8	9.8
合併したすべてのがん	230.7	87.4

データは100,000婦人・年で示す

- 乳がんの発生率は年齢に相関すると考えられます。15～34歳の女性の乳がん発生率は100,000婦人・年あたり10例未満ですが、55～59歳では250人を超えるとされます⁵⁸⁾。
- 今までのメタ解析や観察研究からはEP配合剤と乳がんの関連性を明確に示すデータは得られていません^{56,59-63)}。最もリスクが高いと考えられる場合もEP配合剤が乳がん発生に与える影響は僅かであることが示されています(図5)。さらに、この影響はEP配合剤の使用中止後、次第に減少します。

Answer.4-3**卵巣がん**

EP配合剤の使用は卵巣がんのリスクを低下させます。

- EP配合剤の使用は卵巣がんのリスクを低下させます^{56,64-66)} (図5)。さらにEP配合剤の使用期間が長いほどリスクも低下し、EP配合剤の使用中止後もこの効果が続くことが示されています⁶⁴⁾。

Answer.4-4**子宮内膜がん**

EP配合剤の使用は子宮内膜がんのリスクを半分に低下させます。

- ある研究結果によればEP配合剤を使用した女性は使用していない女性と比較して子宮内膜がんのリスクが約50%低下します^{56,67-70)}。さらに、使用期間が長いほどリスクも低下することが報告されています^{56,68,69)}。
- EP配合剤による子宮内膜がんのリスクの低下は、薬剤使用中止後も続くことが示されています^{56,67,68)}。2007年に報告されたデータによれば、EP配合剤を中止してから20年以上経過したときの子宮内膜がんのリスクは、EP配合剤を一度も使用していない女性に比較して約40%低いことが示され⁵⁶⁾、EP配合剤の効果はEP配合剤使用中止後少なくとも20年間は続くと考えられています。

2A

Q4: EP配合剤を服用すると、がんになりやすいですか？

Answer.4-5

子宮頸がん

EP配合剤の長期間の使用は子宮頸がんのリスクを助長する可能性があります。

- 子宮頸がんは持続的なヒトパピローマウイルス(HPV)の感染によって起こります。いくつかの疫学研究で、子宮頸がんのリスクはEP配合剤の使用者で上昇し、**(図5)**そのリスクは使用期間が長いほど増大することが示されています^{56,61,71)}。
- 子宮頸がんのリスクには、EP配合剤使用者の性行動(バリア避妊法を含む)や子宮頸部スクリーニングなどの要因も影響していると考えられ、EP配合剤がどの程度影響しているのかについては議論が続いています。

29

29

Q&A

Answer.4-6

大腸がん

EP配合剤の使用と大腸がんリスクの間に負の相関が認められています。

- EP配合剤を使用した女性は使用したことがない女性に比べて大腸がんのリスクが20%低下することが示されています^{72,73)}。ただしこの効果はEP配合剤の使用期間の長さに伴って増大しませんでした。

結論

EP配合剤の使用にあたっては効果と特定のリスクとのバランスを考慮する必要があります。

表 証明されたまたは可能性のあるEP配合剤の好ましい効果と好ましくない影響

証明された好ましい効果	可能性のある好ましい効果	可能性のある好ましくない影響	証明された好ましくない影響
効果的な避妊 月経時の痛みや出血の軽減 卵巣がんリスク低下 子宮内膜がんリスク低下 子宮外妊娠リスク低下 PMDD症状改善 ^{注)} (一部のEP配合剤) にきび改善 ^{注)} (一部のEP配合剤) 過多月経改善 (一部のEP配合剤)	大腸がんリスク低下 がん全体のリスク低下 PIDリスク低下	子宮頸がんリスク増加 乳がんリスク増加	VTEリスク増加 ATEリスク増加 一時的な有害事象 ・悪心 ・乳房痛 ・頭痛 ・にきび ・性欲低下 ・気分変動 ・体重変化 ・不正出血
EP配合剤には将来の生殖能や妊娠(催奇性がないことを含む)、体重に関する長期の影響に悪影響はない。			

ATE = 動脈血栓塞栓症; PID = 骨盤感染症; PMDD = 月経前不快症状; VTE = 静脈血栓塞栓症

注) 日本国内において、PMDD、にきびに適応のあるEP配合剤はありません。

EP配合剤の適応につきましては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

1. EP配合剤(低用量経口避妊薬)は可逆的な避妊法の1つとして汎用されており、正しく使用すれば信頼性の高い避妊効果が得られます。
2. EP配合剤は、月経随伴症状に対する確立された治療法であり、月経困難症の症状緩和や経血量の減少を目的として使用されます。
3. 生殖年齢にある健康な女性のほとんどは、確立されたベネフィットが重篤な副作用の絶対リスクを上回ると考えられます。ただし、循環器系イベントの副作用には注意する必要があります。
4. 生殖年齢にある女性にとって、安全性は何よりも重要です。重篤な副作用の可能性を見極めるために医療専門家によるリスク評価を個々の女性ごとに行う必要があります。リスクのある女性にはEP配合剤以外の治療法または避妊法が適応となります。
5. 個々の女性のリスクを推計する場合はチェックリスト(p31~34参照)が参考になります。EP配合剤の処方を決定する際には添付文書の禁忌や警告、慎重投与、使用上の注意などの内容を参照してください。
6. 医療従事者からEP配合剤のベネフィットとリスクについての十分な情報提供を受けることにより、女性は説明をもとに自分にとって最も適切な治療法または避妊法を選択することができます。

血栓症・心血管障害にかかわる確認事項

EP配合剤の禁忌・慎重投与につきましては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

- * EP配合剤の服用により血栓症のリスクは上昇すると考えられます。
特に、複数のリスクファクターを持つ患者さんには、リスクベネフィットを十分考慮した上で処方をご検討いただく必要があります。
- * EP配合剤服用開始3ヵ月以内は血栓症の発現が多く観察されるとされているため、この期間は特に十分な問診および観察をお願いいたします。

	禁忌	慎重投与
年齢		<input checked="" type="checkbox"/> 40歳以上の患者 (一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすい年代のため)
身長・体重		<input checked="" type="checkbox"/> 肥満の患者 (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ため) <参考> BMI[体重(kg)/身長(m ²)]が30を上回る女性ではVTEリスクが高いことを説明し、他の治療法または避妊法を考慮する。
心血管系疾患	<input checked="" type="checkbox"/> 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 <input checked="" type="checkbox"/> 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者 <input checked="" type="checkbox"/> 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ため)	<input checked="" type="checkbox"/> 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ため)
家族歴		<input checked="" type="checkbox"/> 血栓症の家族歴を持つ患者 (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ため)
血栓性素因	<input checked="" type="checkbox"/> 活性化プロテインC抵抗性、高ホモシステイン血症、アンチトロンビンⅢ欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体(aCL)、ループスアンチコアグulant(LA))症候群のある患者 (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ため)	
片頭痛	<input checked="" type="checkbox"/> 前兆(閃輝暗点、星型閃光等:目がチカチカするなど)を伴う片頭痛の患者 (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ため)	<input checked="" type="checkbox"/> 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ため)

	禁忌	慎重投与
喫煙	<p><input checked="" type="checkbox"/>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ため) <参考> 喫煙者に対しては禁煙の指導を行う。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>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ため) <参考> 喫煙者に対しては禁煙の指導を行う。</p>
高血圧	<p><input checked="" type="checkbox"/>高血圧のある患者(軽度を除く) (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ため) <参考> 血圧が常時160mmHg(収縮期)または90mmHg(拡張期)を超える女性に対しては使用しないよう指導する。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>軽度の高血圧(妊娠中の高血圧の既往も含む)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ため) <参考> 血圧が常時160mmHg(収縮期)または90mmHg(拡張期)を超える女性に対しては使用しないよう指導する。</p>
糖尿病	<p><input checked="" type="checkbox"/>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ため)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>耐糖能の低下している患者(糖尿病患者及び耐糖能異常の患者) (耐糖能が低下することがあるため) 十分コントロールを行いながら投与すること。</p>
脂質代謝異常	<p><input checked="" type="checkbox"/>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ため。また、脂質代謝に影響を及ぼす可能性があり、症状が増悪することがあるため)</p>	
手術・出産・安静指示	<p><input checked="" type="checkbox"/>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 (血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることあるため)</p>	

血栓症・心血管障害以外の確認事項

EP配合剤の禁忌・慎重投与につきましては、各薬剤の添付文書をご参照ください。

	禁忌	慎重投与
過敏性素因	<input checked="" type="checkbox"/> EP配合剤の成分に対し過敏性素因のある患者	
腫瘍	<input checked="" type="checkbox"/> エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸がん及びその疑いのある患者 (腫瘍の悪化あるいは顕在化を促すことがあるため)	<input checked="" type="checkbox"/> 乳癌の既往歴のある患者 (乳癌が再発するおそれがあるため) <input checked="" type="checkbox"/> 乳癌の家族歴又は乳房に結節のある患者 (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があるため) 定期的乳癌検診を行うなど慎重に投与すること。
	<input checked="" type="checkbox"/> 肝腫瘍(良性または悪性)のある患者 (症状が増悪することがあるため)	<input checked="" type="checkbox"/> 子宮筋腫のある患者 (筋腫の腫大を促すことがあるため。) 定期的内診や画像診断等の検査を行うなど慎重に投与すること。
性器出血	<input checked="" type="checkbox"/> 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ため。出血が性器癌による場合は、癌の悪化あるいは顕在化を促すことがあるため)	
肝疾患	<input checked="" type="checkbox"/> 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ことから、症状が増悪することがあるため)	
心疾患・腎疾患*1	<input checked="" type="checkbox"/> 重篤な腎障害又は急性腎不全のある患者 (血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがあるため)	<input checked="" type="checkbox"/> 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者 (ナトリウム又は体液の貯留により症状が増悪することがあるため)
		<input checked="" type="checkbox"/> 腎障害のある患者 (血漿中レニン及びアルドステロン活性が上昇することがあるため)
耳疾患	<input checked="" type="checkbox"/> 耳硬化症の患者 (症状が増悪することがあるため)	
骨	<input checked="" type="checkbox"/> 骨成長が終了していない可能性がある患者 (骨端の早期閉鎖を来すおそれがあるため)	
妊娠時の既往	<input checked="" type="checkbox"/> 妊娠中に黄疸、持続的掻痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者 (症状が再発することがあるため)	

25

31

	禁忌	慎重投与
妊婦・授乳婦	<input checked="" type="checkbox"/> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (安全性が確立されていないため) EP配合剤服用中に妊娠が確認された場合は、投与を中止すること。	
	<input checked="" type="checkbox"/> 授乳婦 (EP配合剤の成分により、母乳の量および質が低下するおそれがあるため。また、母乳中へ移行、乳児において黄疸、乳房腫大が報告されているため) 授乳中の患者には他の治療法・避妊法をすすめる等、適切な指導を行う必要がある。	
その他		<input checked="" type="checkbox"/> ポルフィリン症の患者 <input checked="" type="checkbox"/> てんかん患者 <input checked="" type="checkbox"/> テタニーのある患者 (症状が増悪することがあるため)

*1: 「腎疾患」に対する禁忌・慎重投与は、EP配合剤の種類によって異なります。

References

1. Calculation of women based on cycles of combined oral contraceptives sold worldwide in 2010 according to IMS MIDAS, except for France (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques) and the Netherlands (FARMINFORM), assuming that women take 13 cycles in a year.
2. Vogt C, et al. Disparities in knowledge and interest about benefits and risks of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(3):183-93.
3. Trussell J. Contraceptive efficacy. 2007. Available from: <http://www.contraceptivetechnology.org/table.html> [accessed 3 Aug 2011].
4. Dinger JC, et al. Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(3):263 e1-9.
5. Dinger J, et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):33-40.
6. Burkman R, et al. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190 (4 Suppl):S5-22.
7. Kadir RA, et al. Obstetrical and gynaecological bleeding: a common presenting symptom. *Clin Lab Haematol* 2000;22 Suppl 1:12-6; discussion 30-2.
8. Fraser IS, et al. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009;4(2):179-89.
9. Jensen JT, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):777-87.
10. Yonkers KA, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):492-501.
11. Lopez LM, et al. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006586.
12. Pearlstein TB, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72(6):414-21.
13. Pitashny M, et al. Oral contraceptives: their mode of action and dermatologic applications. *Skinmed* 2005;4(2):101-6.
14. Bayer plc. Yasmin Summary of Product Characteristics. Last revised 8 Jun 2011. from: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/8777/SPC/Yasmin+filmcoated+tablets+0.03mg+3mg/> [accessed 3 Aug 2011].
15. United States Food & Drug Administration. Guidance for industry: labeling for combined oral contraceptives. 2004. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075075.pdf> [accessed 3 Aug 2011].
16. Maloney JM, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(4):773-81.
17. European Medicines Agency. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. 2001. Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/Information%20EMEAAbort%5B1%5D.pdf> [accessed 3 Aug 2011].
18. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009;114(21):4624-31.
19. Meyer G, et al. Long-term outcome of pulmonary embolism. *Curr Opin Hematol* 2008;15(5):499-503.
20. National Heart Lung & Blood Institute Disease and Conditions Index. Deep vein thrombosis. Year not specified. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Dvt/DVT_All.html [accessed 3 Aug 2011].

21. National Heart Lung & Blood Institute Disease and Conditions Index. Pulmonary embolism. Year not specified. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/pe/pe_signs.html [accessed 3 Aug 2011].
22. Merck Manual. Pulmonary embolism. 2007. Available from: <http://www.merckmanuals.com/home/sec04/ch045/ch045a.html?qt=pulmonary%20embolism&alt=sh> [accessed 3 Aug 2011].
23. Anderson FA, Jr., et al. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):19-16.
24. Dinger JC, et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007;75(5):344-54.
25. Rabe T, et al. Thrombophilie und Kontrazeption – Teil 1: Bedeutung, Entstehung und klinische Diagnostik von Thromboembolien [article in German]. 2011. Available from: http://www.gzrr.de/assets/files/Publikationen/Publikationen%202011/2011_03Pille%20und%20Kontrazeption%20Teil%201Rott.pdf?PHPSESSID=q0tg8550srlusjohq5hq1ufn14 [accessed 3 Aug 2011].
26. Pomp ER, et al. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* 2008;83(2):97-102
27. Dinger J, et al. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(S1):S214-5.
28. Szarewski A, et al. The 'pill scare': the responses of authorities, doctors and patients using oral contraception. *Hum Reprod Update* 1999;5(6):627-32.
29. Jick SS, et al. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011;342:d2151.
30. Lidegaard O, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
31. Parkin L, et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011;342:d2139.
32. van Hylckama Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
33. Dunn N. The risk of deep venous thrombosis with oral contraceptives containing drospirenone. *BMJ* 2011;342:d2519.
34. Reid RL, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36(3):117-22.
35. Shapiro S, et al. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36(1):33-8.
36. Seeger JD, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007;110(3):587-93.
37. Dinger J, et al. The risk of venous thromboembolism in users of a drospirenone-containing oral contraceptive with a 24-day regimen – results from the INAS-OC study. *Fertil Steril* 2010;94(4 (Suppl.)):S3.
38. Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics–2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):e25-146.
39. James AH, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113(12):1564-71.

40. Ladner HE, et al. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):480-4.
41. Chan WS, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004;164(7):741-7.
42. Baillargeon JP, et al. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):3863-70.
43. Khader YS, et al. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68(1):11-7.
44. Tanis BC, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345(25):1787-93.
45. Ness RB, et al. Hormonal and barrier contraception and risk of upper genital tract disease in the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(1):121-7.
46. Wolner-Hanssen P, et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *JAMA* 1990;263(1):54-9.
47. Shulman L, et al. Return to fertility after use of reversible contraception. *Dialogues in Contraception* 2006;10:1-3.
48. Barnhart K, et al. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril* 2009;91(5):1654-6.
49. Cronin M, et al. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):616-22.
50. Dunson DB, et al. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):51-6.
51. Gnoth C, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18(9):1959-66.
52. Ford JH, et al. Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod* 1995;10(6):1397-402.
53. Gallo MF, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003987.
54. Rosenberg MJ, et al. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 Pt 1):577-82.
55. Lindh I, et al. The long-term influence of combined oral contraceptives on body weight. *Hum Reprod* 2011;26(7):1917-24.
56. Hannaford PC, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651.
57. Robert Koch Institute and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany. Cancer in Germany 2005/2006: incidence and trends. 2010. Available from: http://www.rki.de/cln_109/nn_1219822/EN/Content/Health_Reporting/GBEDownloadsB/KID2010,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2010.pdf [accessed 3 Aug 2011].
58. Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Brustkrebs [article in German]. 2005. Available from: http://www.rki.de/cln_116/nn_216470/EN/Content/Health_Reporting/GBEDownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf [accessed 3 Aug 2011].
59. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.

60. Kahlenborn C, et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10):1290-302.
61. Vessey M, et al. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95(3):385-9.
62. Marchbanks PA, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346(26):2025-32.
63. Heinemann LAJ, et al. The risk of breast tumours and lifetime history of oral contraceptive use [article, in German]. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;62(8):750-7.
64. Beral V, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371(9609):303-14.
65. Ness RB, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000;152(3):233-41.
66. Tworoger SS, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166(8):894-901.
67. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987;257(6):796-800.
68. Kaufman DW, et al. Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. *N Engl J Med* 1980;303(18):1045-7.
69. Hulka BS, et al. Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. *JAMA* 1982;247(4):475-7.
70. Jick SS, et al. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993;82(6):931-5.
71. Appleby P, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(9599):1609-21.
72. Bosetti C, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(5):489-98.
73. Fernandez E, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001;84(5):722-7.

40



資料請求先
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://www.bayer.co.jp/byl>