

# 避妊法の実際

## 一わが国における低用量ピルの現況と将来一

帝京大学医学部  
産科婦人科学教授  
小林 拓郎

### 高用量ピルから低用量ピルへの変遷

エストロゲンとプロゲステロゲンの混合錠、ピルが避妊の目的としてはじめて使用されてからすでに30年が経過した。その最初のピルは Enovid10といわれるもので、エストロゲンとして mestranol 0.15mg, またプロゲステロゲンとして norethynodrel 9.85mg を含有するものであった。しかしこれら初期のピルはいずれも高用量のエストロゲンを含有し、血栓症の発症と密接な関係のあることが指摘され、その結果エストロゲンの低用量化に努力が注がれた。一方プロゲステロゲン量も心血管性疾患や代謝性障害の発生と関連性のあることが明らかにされ、そのため少量でしかも従来のピルと同等な避妊効果（排卵抑制）を有する新しいプロゲステロゲンの開発が進められた。その結果、エストロゲンとしては0.05mg 以下、プロゲステロゲンとしては0.5~1.0mg 以下のいわゆる低用量ピルの登場となった。

### 新しいプロゲステロゲンの開発（図1）

#### 〔第1世代のプロゲステロゲン〕

世界最初のピルとして登場したエナビッド®やノアルテン®に含有されるプロゲステロゲンはいずれも19-nortestosterone 誘導体である estrane 系化合物の norethisterone や norethynodrel で、いわゆる第1世代のプロゲステロゲンとよばれているものである。その優れたホルモン活性や30年という長期間、膨大な数の世界の婦人に服用されてきたという臨床実績からそのピルとしての安全性は高く評価されており、今日でもなお低用量ピルのプロゲステロゲン成分としてひろく使用されている。わが国でピルとして転用・処方されているソフィア A®(帝臈), ロ・リンディオール®(オルガノン)などはいずれも同じ estrane 系化合物に属する norethisterone や lynestrenol を含有するものである。

#### 〔第2世代のプロゲステロゲン〕

19-nortestosterone 誘導体の gonane 系化合物に属するものに dl-norgestrel がある。第1世代の norethisterone の18位のメチル基をエチル基に置換することにより、プロゲステロン・レセプターとより強い結合が得られるようになった。わが国で現在ピルとして転用・処方されているドオルトン®(シェーリング)やプラノバル®(ワイス)の成分として用いられている。この dl-norgestrel のうちホルモン活性を持たないラセミ体を除いた d-norgestrel は levonorgestrel とよばれ、これにより従来の1/2量によって同等のホルモン効果を期待できるようになり、低用量ピルの1成分として汎用されている。

#### 〔第3世代のプロゲステロゲン〕

第2世代に引き続いて最も新しい第三世代のプロゲステロゲンとして開発された desogestrel, gestoden および norgestimate の三者はいずれも19-nortestosterone

誘導体の gonane 系に属するものである。

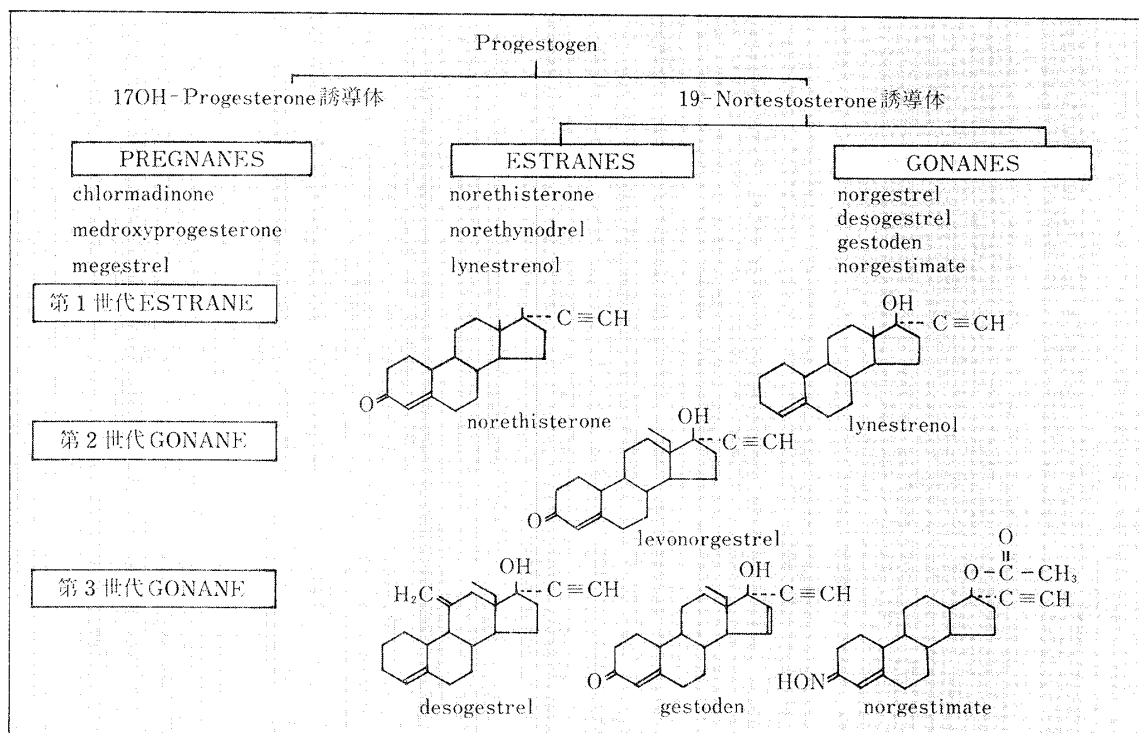
desogestrel は第2世代の代表的プロゲストーゲン levonorgestrel の11位にメチレン基をつけたもので、アンドロゲン・レセプターとの結合がより低下する。

gestoden は同じ levonorgestrel の15, 16位を2重結合にしたもので、これによりプロゲステロン・レセプターとの結合はさらに強まり安定性も増大する。しかし、アンドロゲン・レセプターとの結合はあまり低下しない。

norgestimate は前二者と同じく gonane 系のステロイドで、17位にアセチル基を、また3位に N-オキシムを有する。アンドロゲン活性は示さず、抗エストロゲン作用を有する。

以上三者のプロゲステロン・レセプターとの結合能を比較してみると、desogestrel は levonorgestrel よりも強い親和性を示すが gestoden より弱い。一方アンドロゲン・レセプターとの結合能は desogestrel は levonorgestrel や gestoden よりも弱い。また排卵を確実に抑制する最小有効量は norethisterone 1,000 $\mu$ g, levonorgestrel 150 $\mu$ g, desogestrel 60 $\mu$ g, gestoden 40 $\mu$ g で gestoden が最も強く、これを使用することによってピルに含有されるステロイド全量としては最大級の減量が可能になったといえる。

避妊効果はそこなわず、しかも副作用を可及的ゼロに近づける努力の結果として既述のごとき新しい合成プロゲストーゲンが相次いで登場した。また1周期当りのホルモン服用量を少なくし同時に破綻出血や点状出血を減じる目的で、ヒトの月経周期をまねて段階的にホルモン含有量を変化させた二相性や三相性のピルが考案された。



(図1) ピルに含まれる合成黄体ホルモン(プロゲストーゲン)

## わが国で臨床試験の実施された低用量ピル

〔一相性低用量ピル monophasic low-dose pill〕

服用する錠剤のすべてのものが一定量のエストロゲンおよびプロゲストーゲンから成るもの。

### 1. Brevicon (ブレビコン)

米国のシンテックス社で開発し、本邦では第一製薬との協同治験が進められた一相性低用量ピルで、プロゲステロンとして norethisterone 0.5mg を、またエストロゲンとして ethinyl estradiol 0.035mg を含有する。16~34歳の女性806名を対象とした二重盲検無作為群間比較試験の成績では避妊効果は100%、副作用としてピル一般にみられる種類のものがわずかに認められた。本邦女性385名、5,322周期を対象とした成績でも同様の有用性が認められている。

### 2. Ortho-Novum 1/35

米国のオルソ社で開発し、本邦ではヤンセン協和が治験を進めた一相性低用量ピルで、norethisterone 1.0mg, ethinyl estradiol 0.035mg を含有する。本邦女性約350名を対象とした臨床成績では従来の報告と同等な良好な結果を得ている。

### 3. Marvelon (マーベロン)

オランダのオルガノン社が開発した第3世代に属するプロゲステロン desogestrel 0.15mg とエストロゲン ethinyl estradiol 0.03mg を含有する一相性低用量ピルである。1,613症例、23,258周期を対象とした避妊効果<sup>2)</sup>は従来型のそれと同様であり、血液凝固、血圧、糖代謝、肝機能、体重などへの影響も極めてわずかさ、ないしは全く影響はなく、本邦婦人952例を対象とした成績も同様であった。

## 〔二相性低用量ピル biphasic low-dose pill〕

### 1. Ortho-Novum 10/11

米国オルソ社で開発し、本邦では明治製菓により治験の行われた二相性ピルで、最初の10日間は ethinyl estradiol 0.035mg と norethisterone 0.5mg の混合錠を、続く11日間は norethisterone が倍の1.0mg を含有する混合錠を服用するものである。避妊効果は確実で、副作用の発現率は一相性低用量ピルと同等ないし軽度であるという。

## 〔三相性低用量ピル triphasic low-dose pill〕

低用量ピルの中でさらにホルモン量を少なくし、より生理的な月経周期のホルモン・レベルに近づけようと努力がなされたが、極端な低用量化は排卵抑制が不確実となったり、服用中の点状出血が増加するなど種々の問題が生じ、これを解決する目的で用法・用量に多くの工夫がなされている(図2)。

### 1. Triquilar (トリキラー) および Triphasil (トリファジル)

トリキラーは西独シェーリング社が、またトリファジルは米国ワイス社が開発し、前者は山之内製薬と、後者は帝国臓器とそれぞれ協同治験の行われた三相性ピルで、含有されるプロゲステロンはいずれも第2世代の levonorgestrel である。21錠中のホルモン含有量は図2のごとくである。9,186症例、50,413周期を対象とした臨床試験成績では避妊効果は99.9%以上、副作用の発現率は従来型ピルよりはるかに低く、低用量化の一つの目的が達成されたものと考えてよい。

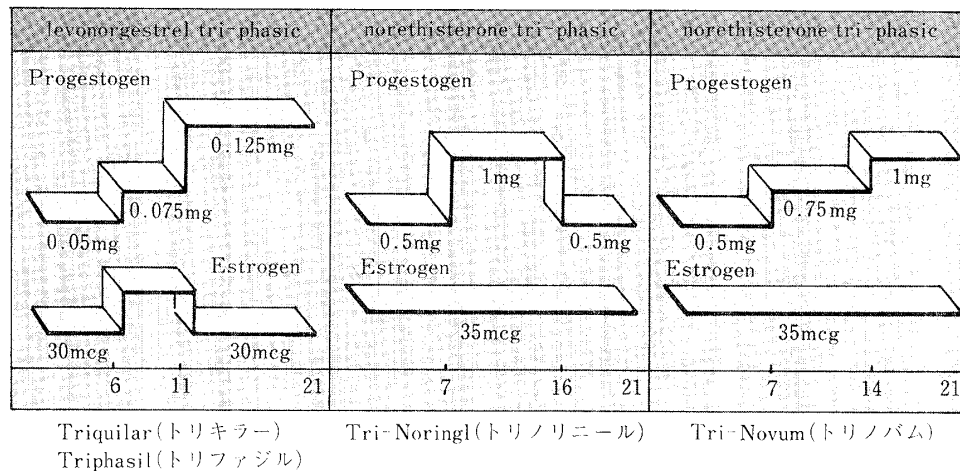
### 2. Tri-Norinyl (トリノリニール)

一相性ピル Brevicon と同じ米国のシンテックス社が開発し、第一製薬との協同治験による三相性ピルで、含有されるプロゲステロンも Brevicon と同じく norethisterone である。大規模な臨床治験によりサイクルの制御に優れ、かつ不正出血の出現頻度が有意に低いことが明らかにされている。

### 3. Tri-Novum (トリノバム)

米国オルソ社が開発し、ヤンセン協和によって治験が進められた三相性ピルで Ortho-Novum 777 とよばれる。1,363名、2,988周期を対象とした臨床試験で優れた臨床効

果が実証されている。本剤は世界のピルの30%を占めているといわれる。



(図2) 三相性低用量ピルのホルモン含有量

### 低用量ピルの将来

わが国において将来治験が実施されることが予想される低用量ピルを次に簡単に紹介する。

#### 1. desogestrel を含有するピル

今回治験が行われた Marvelon (マーベロン) のエストロゲン含有量をさらに減少させ ethinyl estradiol を 0.02mg としたものが Mercilon (マーシロン) である。北欧を中心とした多施設における 1,684 例、25,970 周期の成績では最初危惧した周期調節性への悪影響、不正出血の頻度の増加などは全く認められなかったという。体格の比較的小さい日本人女性にはより適切なピルといえよう。

#### 2. gestoden を含有するピル

Minulet (ミヌレット) (シェーリング) とよばれるもので gestoden 0.075mg, ethinyl estradiol 0.03mg から成る低用量ピルである。より強いホルモン活性を示すことから、全体のステロイド量をさらに減ずることに成功した。月経周期の調節性にとくに優れているといわれる。

#### 3. norgestimate を含有するピル

Cilest (サイレスト) (オルソー) とよばれる低用量ピルは norgestimate 0.25mg, ethinyl estradiol 0.035mg から成る。また norgestimate 0.18mg, 0.215mg, 0.28mg と ethinyl estradiol 0.035mg を含有する三相性低用量ピルも治験中である。

以上第3世代のプロゲステロゲンを含有する新しい低用量ピルについて述べた。これらはいずれも心血管系に対する副作用がほとんどなく、かつ蛋白代謝、糖代謝、脂質代謝に対しても悪い影響を及ぼすことがないことが示されており、将来の低用量ピルとして有望視されるものである。

### 《参考文献》

- 1) A tsuma, W.J.: "Oral Contraception into the 1990s". 85. Ed. H. Halbe. The Parthenon Publishing, N. J. U.S.A.
- 2) Weyers, M.J.: Clinic. Therap., 4: 359, 1982.