

低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン  
(改訂版)

平成17年12月

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（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（OC）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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>（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<sup>5)、6)</sup>。

表1 各種避妊法使用開始1年間の失敗率（妊娠率）<sup>4)</sup>

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）

大規模なコホート研究<sup>7-9)</sup>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<sup>10,11)</sup>。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<sup>12)</sup>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<sup>13)</sup>（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<sup>14)</sup>。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。

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<sup>a</sup>

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 <sup>1</sup>	1500	増加なし
脳卒中 <sup>1</sup>	100	虚血性脳卒中は 2 倍増加 出血性脳卒中は増加なし
VTE	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 <sup>2</sup>	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	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
子宮頸癌	11	5 年後の増加は小さいが、10 年後で 2 倍増加する
利点		
卵巣癌	22	10 年以上にわたってリスクが半減する
子宮体癌	15	10 年以上にわたってリスクが半減する

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

<sup>1</sup> 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<sup>16)</sup>

<sup>2</sup> 英国国家統計局 (NHS) スクリーニング計画<sup>17)</sup> <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、健康な女性を対象となること、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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>を指摘する研究もあるが<sup>20)</sup>、バイアスによって生じた可能性を否定できない<sup>21)</sup>。リスクを相対的数値で示すと、絶対的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<sup>22)</sup>。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<sup>19)</sup>、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<sup>19)</sup>。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<sup>23, 24, 25)</sup>、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<sup>26)</sup>。

#### 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<sup>27)</sup>。出血性脳卒中リスクでは有意な増加を認めなかった<sup>19)</sup>。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<sup>7)</sup>。

#### 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) <sup>18, 28)</sup>。

#### 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) <sup>29)</sup>。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<sup>30)</sup>。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<sup>7)</sup>。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) <sup>31)</sup>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の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<sup>32)</sup>。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して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<sup>33)</sup>。

#### f. 稀に起こる癌<sup>34)</sup>

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<sup>35)</sup>。

#### 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<sup>36)</sup>。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<sup>37)</sup>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<sup>38, 39)</sup>。

#### 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<sup>40)</sup>。

#### 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<sup>41)</sup>。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		

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<sup>41)</sup>

プロゲステロゲン	黄体ホルモン活性 <sup>1</sup>	卵胞ホルモン活性 <sup>2</sup>	男性ホルモン活性 <sup>3</sup>	子宮内膜活性 <sup>4</sup>
ノルエチステロン	1.0	1.0	1.0	1.0
ノルエチノドレル	0.3	8.3	0.0	0.0
レボノルゲストレル	5.3	0.0	8.3	5.1
デソゲストレル	9.0	0.0	3.4	8.7
ノルゲスチメート	1.3	0.0	1.9	1.2
ゲストデン	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、デソゲストレル、ゲストデン、レボノルゲストレル、ノルゲスチ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:ラット膈上皮法(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

#### j. OC服用に伴う各種副作用の発生頻度について

国内で実施されたOCの長期投与臨床試験<sup>42~48)</sup>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
皮疹・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	皮膚そう痒感	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・偏頭痛	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	けん怠感	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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>。

### 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<sup>51)</sup>。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%減少したとの報告されている<sup>52)</sup>。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<sup>53)</sup>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<sup>54)</sup>。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)<sup>55)</sup>。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<sup>7)</sup>、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<sup>54)</sup>。

#### 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性卵巣嚢胞<sup>56)、57)</sup> および良性卵巣腫瘍<sup>58)</sup>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<sup>59)</sup>。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<sup>60)</sup>。子宮体癌の死亡率もOCの使用によって低下し<sup>7)</sup>、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。

#### 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)<sup>61)</sup>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<sup>62)</sup>。

#### 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<sup>63)</sup>。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<sup>64)</sup>。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<sup>65)</sup>。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<sup>66)</sup>。

#### 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<sup>67)、68)</sup>。

## 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<sup>69)</sup>。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<sup>70)</sup>。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<sup>71)</sup>。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<sup>72)</sup>。

表6. OC服用に伴う副効用

	発生頻度
月経困難症	↓
過多月経	↓
子宮内膜症	↓
貧血	↓
良性乳房疾患	↓
子宮外妊娠	↓
機能性卵巣嚢胞	↓
良性卵巣腫瘍	↓
子宮体癌	↓
卵巣癌	↓
大腸癌	↓
骨粗鬆症	↓
尋常性ざ瘡（にきび）	↓
関節リウマチ	↓

## 第二章 低用量経口避妊薬の処方の手順（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。

## 第1節：OC処方の手順の要約

### 1. GATHER<sup>73)</sup>

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)<sup>2</sup>) 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、他の避妊法を勧めても依然として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はと指導してもよい[C]。
- ( 2)OCの使用によって卵巣癌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]。
- ( 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でもOCを開始できるが、最初の7日間には他の避妊法の

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。

## 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

つ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）」<sup>74)</sup>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8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等を問診等で把握し、WHOが定める適用基準のどの分類に当てはまるかを把握すること。

表8. WHOのOC使用に関する医学的適用基準<sup>74)</sup>

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
良性の卵巣腫瘍	CIN および子宮頸癌
重度の月経困難症	乳房疾患—診断未確定の乳房腫瘍

絨毛性疾患 <sup>a</sup> —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	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
---	---

### 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
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—乳癌の既往歴があつて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 <sup>b</sup> —抗生物質（リファンピシンおよびグリセオフルビン）および特定の抗癌薬（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）	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—収縮期160mmHg、拡張期100mmHgを超えるBP 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 <sup>c</sup> —重症で非代償性 肝腫瘍—良性または悪性

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 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。テオフィリンおよびシクロスポリンがこれに該当する<sup>75)</sup>。

肝酵素誘導薬はエストラジオールおよびプロゲステロゲン<sup>76)</sup>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)<sup>74)</sup>。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 µg以上含有する) を投与する<sup>77~79)</sup>。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<sup>80)</sup>。

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<sup>81)</sup>。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は指導は後述する。

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<sup>82)</sup>。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処方前に必要な検診とは

World Health Organization Selected practice recommendations (WHOSPR)<sup>3)</sup>では、種々のOCを処方する前に実施す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ない<sup>83)</sup>。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<sup>84)</sup>。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<sup>83, 84)</sup>。

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<sup>85, 86)</sup>。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)<sup>86)</sup>。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<sup>83)</sup>、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<sup>83)</sup>。

### 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<sup>87)</sup>。

### 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・トラコモティスなど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・トラコモティスの検査を勧めている<sup>88)</sup>。

#### (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、処方の機会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、H I V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、H I V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H I V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。

## 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<sup>78)</sup>

OCの開始状況	OCの開始タイミング	必要な併用避妊法
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	なし
	妊娠していないことが確実であれば他の日でもよい。	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
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。	7日間
	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。	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。	なし
	妊娠していないことが確実であれば他の日でもよい。	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。	なし
	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。	
		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<sup>3)</sup>、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<sup>89)</sup>。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<sup>90)</sup>。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 cohorts 研究<sup>91)</sup>の結果を裏付けた。経膈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<sup>92)</sup>。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実であれば、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ぬ<sup>74)</sup>。分娩後6カ月以内で授乳中ではOCを勧めない (WHO-3)<sup>74)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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<sup>93)</sup> (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<sup>2, 23, 94, 95)</sup>。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<sup>96)</sup>。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<sup>2, 94, 95)</sup>。通常、ホルモンの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<sup>97)</sup>、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<sup>98)</sup>または卵胞が16mmになるまで延長したが<sup>94)</sup>、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<sup>96)</sup>。通常、1カ月当たり7錠まで飲み忘れで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<sup>93)</sup> (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<sup>93)</sup>

「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<sup>99)</sup>。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<sup>100)</sup>。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<sup>92, 101)</sup>。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<sup>101)</sup>。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<sup>92, 101)</sup>。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、広域スペクトル（非酵素誘導性）抗生物質とOCとの間の相互作用には根拠がないことが判明している<sup>102)</sup>。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<sup>78)</sup>。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<sup>102)</sup>。無作為対照試験<sup>103、104)</sup>および観察研究<sup>105、106)</sup>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<sup>107)</sup>。使用サイクルから休薬期間は省略する。

#### (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<sup>93)</sup>。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、EE30~40 $\mu$ g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<sup>108)</sup>。

#### (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)<sup>109)</sup>。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<sup>109)</sup>

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<sup>19)</sup>。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の避妊効果を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<sup>37)</sup>。

### (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<sup>37)</sup>。

### (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<sup>110)</sup>。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<sup>111、112)</sup>。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<sup>112)</sup>。

### (8) OC初回処方後、どのような経過観察が適当か

WHOSPR<sup>3)</sup>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

○問診（服薬状況、副作用発現のチェック）

○血圧測定

○心循環器系の症状発現をチェック

b. 服薬開始から数ヶ月間

2回目以降数ヶ月間は、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. 服薬開始から数ヶ月以降

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"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査</li> <li>・子宮頸部細胞診</li> <li>・性感染症検査</li> <li>・乳房検診</li> </ul>
服用開始1ヵ月後	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	
服用開始3ヵ月後 及び以降3ヵ月毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	
服用開始6ヵ月後 及び以降6ヵ月毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓症のリスクが高い時には血液凝固系検査</li> <li>・性感染症検査</li> <li>・乳房検診</li> </ul>
服用開始1年後 及び以降1年毎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・血圧測定</li> <li>・体重測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮頸部細胞診</li> </ul>

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（偏頭痛）、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、咯血	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、そう痒感、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<br>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<br>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 <sup>74)</sup> 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 <sup>113)</sup> 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, 冠動脈疾患又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  
[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週以内及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) 妊娠中に黄疽、持続性掻痒症又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、児において黄疽、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) 乳癌の家族歴又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（糖尿病患者及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。]

11) 肝障害のある患者

[「禁忌」の項参照]

12) 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。]

13) てんかん患者

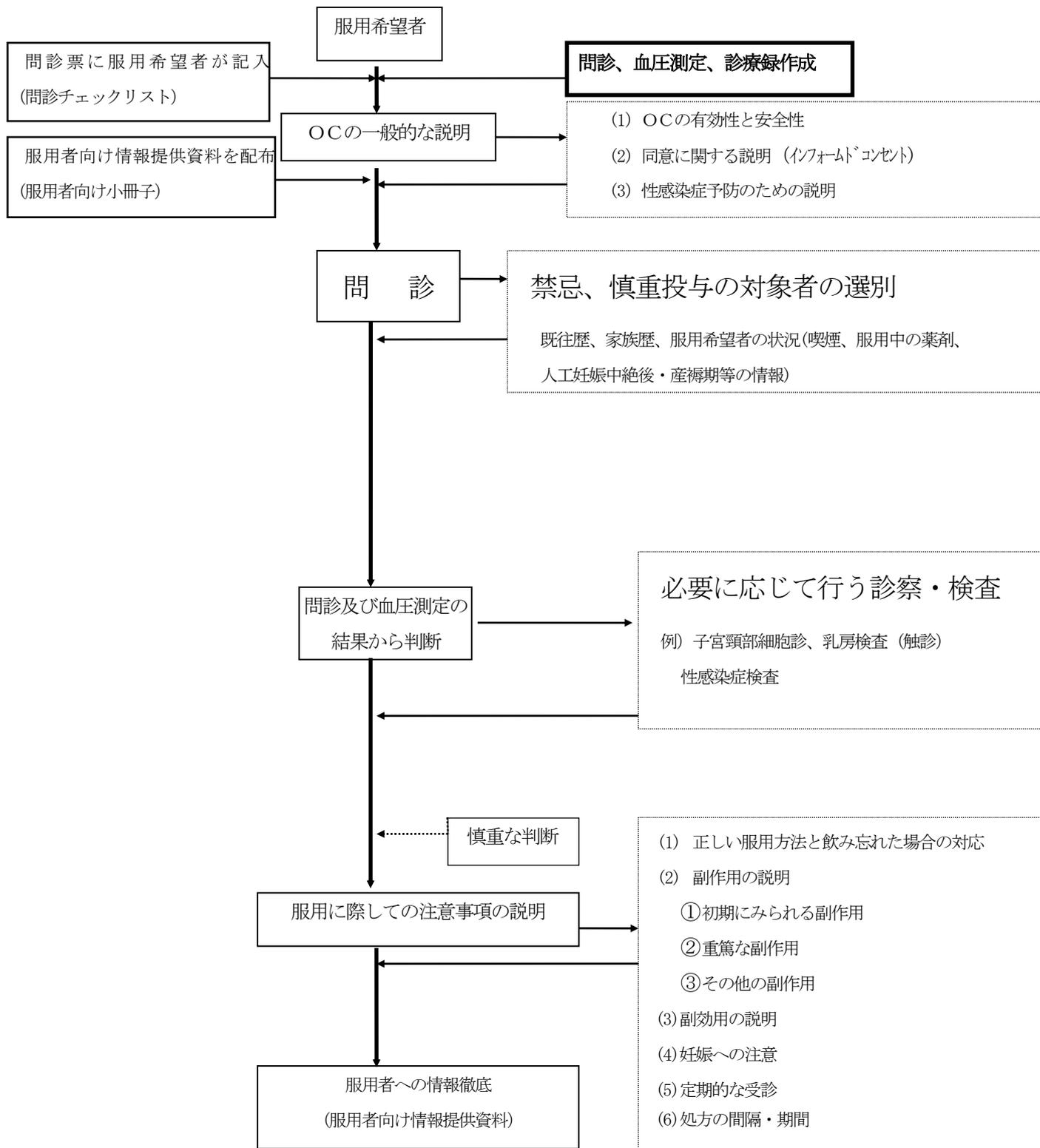
[症状が増悪することがある。]

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。



## 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	( ) 年
喫煙本数	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ったり、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/](http://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: a 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-49.
- 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: 1582-1588.
- 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 Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
- 28) Croft P, Hannaford P. Risk factors for acute myocardial infarction in women : evidence from the Royal College of General Practitioners' 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 contraceptives: 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: 832-838.
- 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 microgram ethinyl estradiol, and 100 microgram 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: SHB 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の臨床第三相試験成績。基礎と臨床25: 1911-1964, 1991
- 48) 水野 正彦ほか：低用量経口避妊薬OK-1/35の臨床的有用性の検討—多施設共同による臨床第三相試験—。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 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.
- 52) Fraser I, McCarron G. Randomised trial of 2 hormonal and 2 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 progestin 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). Combination oral contraceptive use and the 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, Watanaruangkovit 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, Breitkopf 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 microgram of ethinyl oestradiol and 100 microgram 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 ethinyloestradiol 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) From the Clinical Effectiveness Committee. 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), 6-8. 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) Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-1535.
- 85) Vandembroucke 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.
- 91) Killick SR, Eyoung E, Elstein M. Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles. *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 ethinyloestradiol 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](http://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](http://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.

## (参考) WHO医学適用基準 (第3版、WHO、2004)

分類	臨床診断ができている場合	臨床診断が十分でない場合
1	どのような状況下でも使用できる	可
2	一般に使用できる	可
3	他に適当な方法がない場合を除き、通常は使用を推奨できない	不可
4	使用してはいけない	不可

### ●低用量経口避妊薬 (Combined Oral Contraceptives : COC)

低用量経口避妊薬 (COC) (エチニルエストラジオール含有量 : 35 $\mu$ g未満)		COCは、性感染症およびHIV感染を防止するものではない。性感染症およびHIV感染のリスクがある場合 (妊娠中、産後を含む) には、コンドームの正しい使用 (単独または他の避妊法との併用) が推奨される。男性用ラテックス製コンドームは、性感染症およびHIV感染を防止することが示されている。	
対象者の状態		カテゴリー分類	新たなエビデンス / コメント
個人的背景および妊娠歴			
妊婦		NA	解説 : COCを使用する必要はない。妊娠中にCOCを服用した場合の母体および胎児に及ぼす影響は、これまでのところ示されていない。
年齢	a) 初経~40歳未満	1	コメント : 思春期におけるCOCの使用については科学的エビデンスに乏しい。
	b) 40歳以上	2	コメント : 心血管系障害のリスクは加齢より上昇するが、COCの服用によっても上昇する恐れがある。他にリスクを高めるような臨床所見がみられない場合には、閉経までCOCを使用することができる。
出産経験	a) 未産婦	1	
	b) 経産婦	1	
授乳婦	a) 産後 (6週未満)	4	コメント : 産後6週までに新生児がステロイドホルモンに曝されると、リスクを伴うことが懸念される。
	b) 産後 (6週~6ヵ月未満)	3	コメント : 授乳期にCOCを服用すると、乳汁量が減少し、乳汁分泌の期間も短縮されることが指摘されているので、乳児の成長に影響を及ぼす恐れがある。
	c) 産後 (6ヵ月以降)	2	
産後 (授乳なし)	a) 21日未満	3	コメント : 産後3週までのCOCの服用と血栓症リスクとの関連性が懸念される。血液凝固系・線溶系は産後3週後までに正常化する。
	b) 21日以降	1	
流産・中絶	a) 妊娠初期	1	解説 : 流産・中絶後、直ちにCOCの服用を開始できる。
	b) 妊娠中期	1	
	c) 敗血症性流産直後	1	

子宮外妊娠		1	コメント：子宮外妊娠の既往のある女性は、再び子宮外妊娠を起こすリスクが高い。COCは子宮外妊娠を予防する。
骨盤内手術の既往		1	
喫煙	a) 35歳未満	2	エビデンス：COC服用者で喫煙者の場合、非喫煙者と比べて心筋梗塞のリスクが上昇する。また、心血管系障害のリスクは、1日の喫煙本数の増加とともに増大する <sup>1-12</sup> 。
	b) 35歳以上		
	i) 1日15本未満	3	
	ii) 1日15本以上	4	
肥満	BMI 30kg/m <sup>2</sup> 以上	2	エビデンス：COCを服用する肥満女性では、COC非服用者に比べて静脈血栓塞栓症のリスクが上昇するが、そのリスクはわずかなものである。肥満がCOCの効果に及ぼす影響については、データが限られている <sup>6, 13, 14</sup> 。
血圧測定ができない場合		NA	解説：COC服用開始前に血圧を測定することが望まれる。しかし、血圧測定が不可能でも、妊娠による疾患、死亡のリスクが高い場合には、COCは広く使用できる数少ない避妊法のひとつである。このような場合には、単に血圧を測定していないという理由で、COCの服用を否定してはならない。
<b>心血管系障害</b>			
複数のリスクファクターを有する場合 (加齢、喫煙、糖尿病、高血圧など)		3/4	解説：複数のリスクファクターを有する場合、それだけでも心血管系障害のリスクが高いが、COCを服用することにより、さらにそのリスクは上昇する。しかし、それぞれのリスクファクターのカテゴリー分類を単純に加算する必要はない(例えばカテゴリー分類2のリスクファクターを2つ有する場合でも、上位のカテゴリーに分類する必要はない)。
高血圧	高血圧に関するカテゴリー分類は、他の心血管系リスクがないという前提の基に作成されており、複数のリスクファクターを有する場合には、心血管系リスクは、かなり上昇する恐れがある。1回の血圧測定のみで高血圧と診断するのは不十分である。		
	a) 高血圧の既往を有し、現在、血圧測定ができない場合(妊娠高血圧を含む)	3	解説：できるだけ早期に高血圧の原因と重症度を評価することが推奨される。 エビデンス：COC服用開始前に血圧測定を受けていなかった女性群では、心筋梗塞および脳卒中のリスクが高い <sup>15-19</sup> 。
	b) 良好にコントロールされている高血圧(血圧測定可能)	3	解説：良好な血圧コントロールが行われている患者群では、急性心筋梗塞や脳卒中のリスクが未治療群に比べて低い。しかし、COCを服用している女性において、高血圧治療群の急性心筋梗塞や脳卒中の発症リスクが未治療群に比べて低いとのデータはない。
	c) 血圧レベル		
	i) 収縮期：140-159、または拡張期：90-99	3	エビデンス：高血圧のCOC服用者は、COC非服用者に比べて、脳卒中、急性心筋梗塞、末梢性動脈疾患のリスクが高い <sup>1, 3, 9-11, 15-31</sup> 。
	ii) 収縮期：160以上または拡張期：100以上	4	
d) 血管性病変を有する	4	コメント：血管性病変を有する女性では、COC服用に伴って動脈血栓症のリスクが上昇するので、COCの服用は避けるべきである。	

妊娠高血圧の既往あり (現在、血圧は正常)		2	エビデンス：妊娠高血圧の既往を有するCOC服用者は、妊娠高血圧の既往がないCOC服用者に比べて、心筋梗塞および静脈血栓塞栓症のリスクが上昇するが、そのリスクはわずかなものである <sup>11, 17-19, 21, 32-37</sup> 。
深部静脈塞栓症 (DVT) / 肺塞 栓症 (PE)	a) DVT/PEの既往あり	4	コメント：遺伝的にDVT/PEのリスクが上昇することがある。  コメント：手術に伴うDVT/PEのリスクは、入院期間に関連する。女性不妊手術の前にCOCの服用を中止する必要はない。
	b) DVT/PE	4	
	c) DVT/PE の家族歴 (1親等)	2	
	d) 大手術		
	i) 入院期間が長い	4	
	ii) 入院期間が短い	2	
	e) 小手術	1	
トロンボゲン変異 (血液凝固因子変異) (第V因子Leiden、プロトロンビン変異、プロテインS、プロテインC、抗トロンビン欠損など)		4	解説：コストが高い等の理由から、定期的スクリーニング検査は必須ではない。  エビデンス：トロンボゲン変異のみられる女性群では、COC服用者の血栓症リスクが非服用者の2-20倍高い <sup>38-51</sup> 。
浅部静脈塞栓症	a) 静脈瘤	1	コメント：静脈瘤は、DVT/PEのリスクファクターではない。
	b) 表在性血栓静脈炎	2	
虚血性心疾患 (罹患中または既往あり)		4	コメント：血管性病変を有する女性では、COC服用に伴って動脈血栓症のリスクが上昇するので、COCの服用は避けるべきである。
脳卒中 (脳血管障害の既往あり)		4	コメント：血管性病変を有する女性では、COC服用に伴ってリスクが上昇するので、COCの服用は避けるべきである。
高脂血症		2/3	解説：コストが高い等の理由から、定期的スクリーニング検査は必須ではない。しかし、高脂血症によって血管性病変のリスクが上昇することがあるので、カテゴリー分類は、高脂血症のタイプや重症度、他の心血管系障害のリスクの有無を考慮して検討すべきである。
心臓弁膜症	a) 合併症なし	2	コメント：心臓弁膜症を有する女性では、COCの服用により動脈血栓症のリスクがさらに上昇することがある。心臓弁膜症で合併症を有する場合には、そのリスクは非常に高い。
	b) 合併症あり (肺高血圧、心房細動、亜急性細菌性心内膜炎の既往)	4	

神経学的所見				
頭痛		開始時	継続時	<p><b>経験則：</b>重度の頭痛の場合、カテゴリー分類は片頭痛か否かの鑑別を含めて正確な診断に基づいて行われる。頭痛が新たに発生した場合や痛みに著明な変化がみられた場合には、精査すべきである。カテゴリー分類は、脳卒中に関連する他のリスクのない女性についてのものである。脳卒中のリスクは、加齢、高血圧、喫煙によって上昇する。</p> <p><b>エビデンス：</b>片頭痛の女性において、前駆症状を有する群では、前駆症状のない群に比較して脳卒中のリスクが高い<sup>52-54</sup>。さらに、COCを服用している片頭痛の女性は、COC非服用者に比べて2-4倍、脳卒中のリスクが高い<sup>20, 26-28, 53-58</sup>。</p> <p><b>コメント：</b>前駆症状は重要な特徴的限局性神経症状である。この詳細については、国際頭痛学会の分類を参照のこと（Cephalalgia. 2004; 24 (suppl 1) : 1-150. <a href="http://216.25.100.131/ihscommon/guidelines/pdfs/ihs_II_main_no_print.pdf">http://216.25.100.131/ihscommon/guidelines/pdfs/ihs_II_main_no_print.pdf</a>）。</p>
	a) 片頭痛以外 (軽症～重症)	1	2	
	b) 片頭痛 i) 前駆症状なし			
	35歳未満	2	3	
	35歳以上	3	4	
	ii) 前駆症状あり	4	4	
てんかん		1		<p><b>解説：</b>抗てんかん薬を服用している場合は、薬物相互作用の項を参照のこと。抗てんかん薬とCOCの併用により、COCの効力が減弱することがある。</p>
うつ障害				
うつ障害		1		<p><b>解説：</b>カテゴリー分類は、一部の亜型についてのものである。双極性障害、産後抑うつに関するデータはない。抗うつ薬とCOCとの併用により相互作用がみられることがある。</p> <p><b>エビデンス：</b>うつ病女性において、COCの服用によりうつ症状が悪化したり、COC非服用者と比べてCOC服用者のうつ症状がより重度であるということはない<sup>59-61</sup>。</p>
性感染症・性器疾患				
性器出血のパターン	a) 不正出血（少量）	1		<p><b>解説：</b>出血量が非常に多量の場合、重篤な疾患が疑われる。</p>
	b) 出血量が多く、長期にわたって続く（月経、不正出血を問わず）	1		<p><b>コメント：</b>健康な女性においても出血パターンの変化はよくみられる。</p>
原因不明の性器出血 (重篤な疾患の疑い)	診断前	2		<p><b>解説：</b>妊娠や悪性疾患（骨盤内悪性疾患など）が疑われる場合は精査し、その結果によりカテゴリー分類を行う。</p> <p><b>コメント：</b>COCの服用により、短期間で性器出血が悪化することはない。</p>

子宮内膜症		1	コメント：COCの服用により子宮内膜症が悪化することはなく、むしろ症状は軽減される。
良性卵巣腫瘍 (嚢胞を含む)		1	
重度の月経困難症		1	エビデンス：月経困難症の女性において、COC服用者の副作用リスクが、COC非服用者のリスクを上回ることではない。COCの服用により月経困難症の症状が軽減されることもある <sup>62-63</sup> 。
絨毛疾患	a) 良性妊娠性絨毛疾患	1	エビデンス：良性または悪性妊娠性絨毛疾患の女性において、hCgの正常化までの期間および奇胎後絨毛性疾患の発現率についてCOC服用者と非服用者との間に差はみられない <sup>64-71</sup> 。
	b) 悪性妊娠性絨毛疾患	1	
子宮頸部外反		1	コメント：子宮頸部外反は、頸癌のリスク因子ではなく、COCの服用を制限する必要はない。
頸部上皮内腫瘍 (CIN)		2	エビデンス：長期的なHPV感染がみられる女性では、COCの長期服用 (5年以上) により、癌 (in situ) および湿潤癌のリスクが上昇することがある <sup>72</sup> 。
子宮頸癌 (治療前)		2	コメント：COCの服用による予後への影響が懸念される。治療前にCOCを服用することもあるが、一般的に頸癌の治療により不妊となる。
乳房疾患	a) 腫瘍 (診断前)	2	解説：できるだけ早期に精査すべきである。
	b) 良性乳房疾患	1	
	c) 癌の家族歴あり	1	エビデンス：乳癌の家族歴のある女性において、COC服用者の乳癌のリスクがCOC非服用者に比べて上昇することはない <sup>73-80</sup> 。BRCA1変異がみられる女性においては、COC服用者の乳癌のリスクはCOC非服用者に比べてわずかに上昇する <sup>81-83</sup> 。
	d) 乳癌		コメント：BRCA1またはBRCA2変異がみられる女性は、これらの変異がみられない女性と比べて、乳癌のリスクが非常に高い。しかし、乳癌の家族歴のある女性の多くにおいて、これらの変異はみられない。
	i) 現在、罹患中	4	
ii) 過去 (5年間無再発)	3	コメント：乳癌はホルモン感受性腫瘍であり、現在、乳癌に罹患している、または最近まで罹患していた女性では、COCの服用により、予後が悪化する恐れがある。	
子宮体癌		1	コメント：COCの服用により、子宮体癌発症のリスクは減少する。治療前にCOCを服用することもあるが、一般的に子宮体癌の治療により不妊となる。
卵巣癌		1	コメント：COCの服用により、卵巣癌発症のリスクは減少する。治療前にCOCを服用することもあるが、一般的に卵巣癌の治療により不妊となる。

子宮筋腫	a) 子宮腔の変形なし	1	コメント：COCの服用により、子宮筋腫が増大することはないと思われる。
	b) 子宮腔の変形あり	1	
骨盤内炎症性疾患 (PID)	a) PIDの既往 (現在、STIのリスクファクターなし)		コメント：COCは、STIに罹患した女性のPIDリスクを減少させる可能性があるが、HIVや下部生殖器STIを予防するものではない。
	i) その後、妊娠	1	
	ii) その後、妊娠せず	1	
	b) PID	1	
性感染症 (STI)	a) 現在、罹患 (化膿性子宮頸管炎、クラミジア感染、淋病)	1	コメント：COCは、STIに罹患した女性のPIDリスクを減少させる可能性があるが、HIVや下部生殖器STIを予防するものではない。  エビデンス：STIハイリスク群において、COC服用によるクラミジア頸管炎のリスク上昇が示唆されている。他のSTIについては、COC服用とSTI感染との関連性を示すエビデンスはなく、何らかの結論を下すにはエビデンスが限られている <sup>84-160</sup> 。
	b) 他のSTI (HIV感染、肝炎を除く)	1	
	c) 膣炎 (膣トリコモナス、細菌性膣炎を含む)	1	
	c) STIリスク上昇	1	
<b>H I V/AIDS</b>			
HIVハイリスク		1	エビデンス：COC服用者のHIV感染のリスクがCOC非服用者に比べて上昇するか否かという点については、エビデンスが一貫していない <sup>161-198</sup> 。  コメント：COCは、STIに罹患した女性のPIDリスクを減少させる可能性があるが、HIVや下部生殖器STIを予防するものではない。
HIV感染		1	エビデンス：HIV感染女性において、COC服用とRNAレベルおよびCD4細胞数との関連性はないとのエビデンスがあるが信頼性に乏しい。また、COCの服用と女性から男性へのHIV感染との関連性はないとのエビデンスもあるが信頼性に乏しい。HIV感染者でホルモン製剤による避妊法を実施している女性は、HIVおよびヘルペス単純疱疹 (HSV) 感染のリスクが高いという点についても様々な説がある <sup>161, 199-204</sup> 。
AIDS 抗レトロウイルス (ARV) 療法実施中		1 2	解説：抗レトロウイルス (ARV) 療法を実施中の場合は薬物相互作用の項を参照のこと。ホルモン製剤避妊薬とARVには薬物相互作用がみられるため、ARV療法中のAIDS患者はカテゴリー分類2となる。

その他の感染症			
住血吸虫症	a) 合併症なし	1	エビデンス：COC合併症のない住血吸虫症女性において、COCの服用による肝機能への悪影響はみられない <sup>205-211</sup> 。
	b) 肝線維腫 (重症の場合は、肝硬変の項を参照のこと)	1	
結核菌感染	a) 骨盤以外	1	解説：リファンピシンを服用中の場合は、薬物相互作用の項を参照のこと。リファンピシンとの併用によりCOCの効力が減弱することがある。
	b) 骨盤内	1	
マラリア		1	
内分泌疾患			
糖尿病	a) 妊娠糖尿病の既往あり	1	解説：カテゴリー分類は、糖尿病の重症度を考慮して評価すべきである。  コメント：COC服用が耐糖能に影響を及ぼす恐れがあるが、それよりも糖尿病による血管性病変およびCOC服用による動脈血栓症のリスク増大について考慮すべきである。
	b) 血管性病変なし		
	i) インスリン非依存性	2	
	ii) インスリン依存性	2	
	c) 腎症、網膜症、神経障害	3/4	
	d) 他の血管性病変または20年以上の糖尿病罹患	3/4	
甲状腺疾患	a) 単純性甲状腺腫	1	
	b) 甲状腺機能亢進症	1	
	c) 甲状腺機能低下症	1	
消化器系疾患			
胆道疾患	a) 症候性		コメント：COC服用により胆道疾患リスクがわずかに上昇する恐れがある。また、COCの服用により胆嚢疾患が悪化する恐れがある。
	i) 胆嚢摘出術実施	2	
	ii) 薬物治療	3	
	iii) 現在、罹患中	3	
	b) 症状なし	2	
胆汁うっ滞の既往歴	a) 妊娠に伴うもの	2	コメント：妊娠に伴う胆汁うっ滞の既往がある場合、COCの服用に起因する胆汁うっ滞が起こる恐れがある。
	b) COC服用歴との関連性あり	3	コメント：COC服用に伴う胆汁うっ滞の既往がある場合、COCの再服用により、リスクが上昇する恐れがある。
ウイルス性肝炎	a) 顕性	4	コメント：COCは肝臓で代謝されるため、肝機能障害を有する女性では、COCの服用が悪影響を及ぼす恐れがある。
	b) キャリア	1	
肝硬変	a) 軽度（代償性）	3	コメント：COCは肝臓で代謝されるため、肝機能障害を有する女性では、COCの服用が悪影響を及ぼす恐れがある。
	b) 重度（非代償性）	4	

肝腫瘍	a) 良性（腺腫）	4	コメント：COCは肝臓で代謝されるため、肝機能障害を有する女性では、COCの服用が悪影響を及ぼす恐れがある。さらにCOCの服用は、腫瘍を増大させる恐れがある。
	b) 悪性（肝癌）	4	
<b>貧血</b>			
サラセミア		1	コメント：COCはサラセミアの症状を悪化させることはない、サラセミアが頻発している国において事例報告がある。
鎌状赤血球症		2	
鉄欠乏性貧血		1	コメント：COCの服用により、月経血量が減少することがある。
<b>薬物相互作用</b>			
肝の薬物代謝酵素を誘導する薬物	a) リファンピシン	3	解説：リファンピシンおよび抗てんかん薬とCOCとの相互作用による有害な作用はないが、COCの効力が減弱することがある。これらの薬物を長期的に服用する場合は、他の避妊法を併用することが望まれる。COCの用量増加がメリットとなるかは明らかではない。  エビデンス：リファンピシンおよび一部の抗てんかん薬の服用により、COCの避妊効果が減弱する。 <sup>212-237</sup>
	b) 抗てんかん薬 （フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸系、プリミドン、トピラメート*、オキシカルバゼピン*）*日本国内では未承認	3	
抗生物質 （リファンピシンを除く）	a) グリセオフルビン	2	エビデンス：COCと広域スペクトラム抗生物質を併用しても、ほとんどの場合、COCの避妊効果は影響されない <sup>238-290</sup> 。
	b) 他の抗生物質	1	
抗レトロウイルス（ARV）療法		2	解説：抗レトロウイルス薬（ARV）は避妊薬に含有されているステロイドホルモンのバイオアベイラビリティを減弱あるいは増強する可能性がある。多くのARV（特に非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）およびプロテアーゼ阻害薬（PI））と避妊薬（ホルモン製剤）の薬物相互作用により、両剤の安全性および有効性が変化する恐れのあることがいくつかのデータで示されている（付録1参照）。注射剤による避妊法は他のプロゲステロン単独経口剤やCOCに比べて血中ホルモンレベルが高くなるため、プロゲステロン単独の注射剤による避妊法（例えば、酢酸メドロキシプロゲステロンデポ製剤やエナント酸ノルエチステロン注射剤）の避妊効果が減弱するか否かは不明である。現在、酢酸メドロキシプロゲステロンデポ製剤と一部のPIおよびNNRTIとの相互作用について検討されている。このようにARV療法を実施中の女性がホルモン製剤による避妊法を開始または継続する場合には、HIV感染を防止するため、また避妊薬の効果減弱が懸念されるため、コンドームの一貫した使用が推奨される。  エビデンス：付録1を参照のこと。

NA：ワーキンググループによるカテゴリー分類は行われていない。コメントを参照のこと。

## 文献

1. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a metaanalysis. *JAMA*, 2000, 284:72-8.
2. Jick SS et al. Oral contraceptives and breast cancer. *British Journal of Cancer*, 1989, 59:618-21.
3. Khader YS et al. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception*, 2003, 68:11-7.
4. Lawson DH, Davidson JF, Jick H. Oral contraceptive use and venous thromboembolism: absence of an effect of smoking. *BMJ*, 1977, 2:729-30.
5. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A casecontrol study. *Contraception*, 1998, 57:291-301.
6. Nightingale AL et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2000, 5:265-74.
7. Petitti DB et al. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA*, 1979, 242:1150-4.
8. Straneva P et al. Smoking, oral contraceptives, and cardiovascular reactivity to stress. *Obstetrics & Gynecology*, 2000, 95:78-83.
9. Tanis BC et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345:1787-93.
10. Van den Bosch MA et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003, 1:439-44.
11. WHO. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet*, 1995, 346:1575-82.
12. Rosenberg L et al. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*, 2001, 161:1065-70.
13. Abdollahi MC. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thrombosis & Haemostasis*, 2003, 89:493-8.
14. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstetrics & Gynecology*, 2002, 99:820-7.
15. Heinemann LA et al. Thromboembolic stroke in young women. A European case-control study on oral contraceptives. *Transnational Research Group on Oral Contraceptives and*

- the Health of Young Women. *Contraception*, 1998, 57:29-37.
16. Lewis MA et al. The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women. Results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception*, 1997, 56:129-40.
  17. WHO. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1996, 348:505-10.
  18. WHO. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1996, 348:498-505.
  19. WHO. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*, 1997, 349:1202-9.
  20. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women: associated risk factors. *JAMA*, 1975, 231:718-22.
  21. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*, 1989, 298:165-8.
  22. D'Avanzo B et al. Oral contraceptive use and risk of myocardial infarction: an Italian case-control study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1994, 48:324-5.
  23. Dunn NR et al. Risk of myocardial infarction in young female smokers. *Heart (British Cardiac Society)*, 1999, 82:581-3.
  24. Hannaford PC, Croft PR, Kay CR. Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Stroke*, 1994, 25:935-42.
  25. Kemmeren JM et al. Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33:1202-8.
  26. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a casecontrol study. *BMJ*, 1993, 306:956-63.
  27. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1995, 102:153-9.
  28. Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national casecontrol study. *Contraception*, 2002, 65:197-205.
  29. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*, 2003, 67:19-24.
  30. Narkiewicz K et al. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral

- contraceptives. A case-control study. *American Journal of Hypertension*, 1995, 8:249-53.
31. Siritho S et al. Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill: The Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*, 2003, 34:1575-80.
  32. Aberg H, Karlsson L, Melander S. Studies on toxemia of pregnancy with special reference to blood pressure. II. Results after 6-11 years' follow-up. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 1978, 83:97-102.
  33. Carmichael SM, Taylor MM, Ayers CR. Oral contraceptives, hypertension, and toxemia. *Obstetrics & Gynecology*, 1970, 35:371-6.
  34. Meinel H, Ihle R, Laschinski M. [Effect of hormonal contraceptives on blood pressure following pregnancy-induced hypertension]. [German]. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 1987, 109:527-31.
  35. Pritchard JA, Pritchard SA. Blood pressure response to estrogen-progestin oral contraceptive after pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1977, 129:733-9.
  36. Sibai BM et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1986, 155:501-9.
  37. Sibai BM et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1995, 172:125-9.
  38. Andersen BS et al. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non-fatal venous thromboembolism. *Thrombosis & Haemostasis*, 1998, 79:28-31.
  39. Andersen BS, Olsen J. Oral contraception and factor V Leiden mutation in relation to localization of deep vein thrombosis. *Thrombosis Research*, 1998, 90:191-4.
  40. Bloemenkamp KW et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*, 1995, 346:1593-6.
  41. Bloemenkamp KW et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:49-52.
  42. de Bruijn SF et al. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group.[erratum appears in *BMJ* 1998 Mar 14;316(7134):822]. *BMJ*, 1998, 316:589-92.
  43. Emmerich J et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk

of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism.[erratum appears in *Thromb Haemost* 2001 Dec;86(6):1598]. *Thrombosis & Haemostasis*, 2001, 86:809-16.

44. Legnani C et al. Venous thromboembolism in young women; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *European Heart Journal*, 2002, 23:984-90.
45. Martinelli I et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338:1793-7.
46. Martinelli I et al. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 1999, 19:700-3.
47. Middeldorp S et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 135:322-7.
48. Santamaria A et al. Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Haematologica*, 2001, 86:965-71.
49. Spannagl M, Heinemann LA, Schramm W. Are factor V Leiden carriers who use oral contraceptives at extreme risk for venous thromboembolism? *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 2000, 5:105-12.
50. Vandenbroucke JP et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*, 1994, 344:1453-7.
51. Vaya AM. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper-extremity deep vein thrombotic risk. *Thrombosis & Haemostasis*, 2003, 89:452-7.
52. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet*, 1996, 347:1503-6.
53. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*, 1999, 318:13-8.
54. Tzourio C et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*, 1995, 310:830-3.
55. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2002, 73:747-50.

56. Lidegaard O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease (Letter). *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996, 103:94.
57. MacGregor EA, Guillebaud J. Combined oral contraceptives, migraine and ischaemic stroke. Clinical and Scientific Committee of the Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care and the Family Planning Association. *British Journal of Family Planning*, 1998, 24:55-60.
58. Schwartz SM et al. Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*, 1998, 29:2277-84.
59. Cromer BA et al. A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. *Pediatrics*, 1994, 94:687-94.
60. Deijen JB et al. Use of a monophasic, low-dose oral contraceptive in relation to mental functioning. *Contraception*, 1992, 46:359-67.
61. Herzberg BN et al. Oral contraceptives, depression, and libido. *BMJ*, 1971, 3:495-500.
62. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing lowdose oral contraceptive. *Contraception*, 2002, 66:393-9.
63. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, CD002120.
64. Berkowitz RS et al. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstetrics & Gynecology*, 1981, 58:474-7.
65. Curry SL et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group Study) *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1989, 160:805-9.
66. Deicas RE et al. The role of contraception in the development of postmolar gestational trophoblastic tumor. *Obstetrics & Gynecology*, 1991, 78:221-6.
67. Eddy GL et al. Postmolar trophoblastic disease in women using hormonal contraception with and without estrogen. *Obstetrics & Gynecology*, 1983, 62:736-40.
68. Goldberg GL et al. Medroxyprogesterone acetate in non-metastatic gestational trophoblastic disease. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1987, 94:22-5.
69. Morrow P et al. The influence of oral contraceptives on the postmolar human chorionic gonadotropin regression curve. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1985, 151:906-14.
70. Stone M et al. Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1976,

83:913-6.

71. Ho Yuen B, Burch P. Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of concentrations of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1983, 145:214-7.
72. Smith JS et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*, 2003, 361:1159-67.
73. 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, 347:1713-27.
74. Brinton LA et al. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception*, 1997, 55:197-203.
75. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE for the Nurses' Health Study Research Group. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, 88:365-71.
76. Egan KM et al. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1998, 7:359-64.
77. Grabrick DM et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA*, 2000, 284:1791-8.
78. Harris RE, Zang EA, Wynder EL. Oral contraceptives and breast cancer risk: a case-control study. *International Journal of Epidemiology*, 1990, 19:240-6.
79. Marchbanks PA et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346:2025-32.
80. Rosenberg L et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *American Journal of Epidemiology*, 1996, 143:25-37.
81. Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detection & Prevention*, 2002, 26:23-7.
82. Narod SA et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94:1773-9.
83. Ursin G et al. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Research*, 1997, 57:3678-81.
84. The Italian MEGIC Group. Determinants of cervical Chlamydia trachomatis infection in Italy. *Genitourinary Medicine*, 1993, 69:123-5.
85. Ackers JP et al. Antitrichomonal antibody in the vaginal secretions of women infected with *T. vaginalis*. *British Journal of Venereal Diseases*, 1975, 51:319-23.

86. Acosta-Cazares B, Ruiz-Maya L, Escobedo de la Pena J. Prevalence and risk factors for Chlamydia trachomatis infection in low-income rural and suburban populations of Mexico. *Sexually Transmitted Diseases*, 1996, 23:283-8.
87. Addiss DG et al. Selective screening for Chlamydia trachomatis infection in nonurban family planning clinics in Wisconsin. *Family Planning Perspectives*, 1987, 19:252-6.
88. Arya OP, Mallinson H, Goddard AD. Epidemiological and clinical correlates of chlamydial infection of the cervix. *British Journal of Venereal Diseases*, 1981, 57:118-24.
89. Austin H, Louv WC, Alexander WJ. A case-control study of spermicides and gonorrhea. *JAMA*, 1984, 251:2822-4.
90. Avonts D et al. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study. *Sexually Transmitted Diseases*, 1990, 17:23-9.
91. Baeten JM et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2001, 185:380-5.
92. Barbone F et al. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1990, 163:510-4.
93. Barnes RC et al. Quantitative culture of endocervical Chlamydia trachomatis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1990, 28:774-80.
94. Berger GS, Keith L, Moss W. Prevalence of gonorrhoea among women using various methods of contraception. *British Journal of Venereal Diseases*, 1975, 51:307-9.
95. Bhattacharyya MN, Jephcott AE. Diagnosis of gonorrhoea in women--Influence of the contraceptive pill. *Journal of the American Venereal Disease Association*, 1976, 2:21-4.
96. Blum M, Pery J, Kitai E. The link between contraceptive methods and Chlamydia trachomatis infection. *Advances in Contraception*, 1988, 4:233-9.
97. Bontis J et al. Detection of Chlamydia trachomatis in asymptomatic women: relationship to history, contraception, and cervicitis. *Advances in Contraception*, 1994, 10:309-15.
98. Bramley M, Kinghorn G. Do oral contraceptives inhibit *Trichomonas vaginalis*? *Sexually Transmitted Diseases*, 1979, 6:261-3.
99. Bro F, Juul S. Predictors of Chlamydia trachomatis infection in women in general practice. *Family Practice*, 1990, 7:138-43.
100. Burns DC et al. Isolation of Chlamydia from women attending a clinic for sexually transmitted disease. *British Journal of Venereal Diseases*, 1975, 51:314-8.
101. Ceruti M et al. Methods of contraception and rates of genital infections. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology*, 1994, 21:119-23.

102. Chacko MR, Lovchik JC. Chlamydia trachomatis infection in sexually active adolescents: prevalence and risk factors. *Pediatrics*, 1984, 73:836-40.
103. Cottingham J, Hunter D. Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review. *Genitourinary Medicine*, 1992, 68:209-16.
104. Crowley T et al. Hormonal factors and the laboratory detection of Chlamydia trachomatis in women: implications for screening? *International Journal of STD & AIDS*, 1997, 8:25-31.
105. Edwards D, Phillips D, Stancombe S. Chlamydia trachomatis infection at a family planning clinic. *New Zealand Medical Journal*, 1985, 98:333-5.
106. Evans BA et al. Predictors of seropositivity to herpes simplex virus type 2 in women. *International Journal of STD & AIDS*, 2003, 14:30-6.
107. Evans DL et al. Detection of Chlamydia trachomatis in adolescent females using direct immunofluorescence. *Clinical Pediatrics*, 1988, 27:223-8.
108. Fish AN et al. Chlamydia trachomatis infection in a gynaecology clinic population: identification of high-risk groups and the value of contact tracing. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*, 1989, 31:67-74.
109. Fouts AC, Kraus SJ. *Trichomonas vaginalis*: reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. *Journal of Infectious Diseases*, 1980, 141:137-43.
110. Fraser JJ, Jr., Rettig PJ, Kaplan DW. Prevalence of cervical Chlamydia trachomatis and *Neisseria gonorrhoeae* in female adolescents. *Pediatrics*, 1983, 71:333-6.
111. Gertig DM et al. Risk factors for sexually transmitted diseases among women attending family planning clinics in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Genitourinary Medicine*, 1997, 73:39-43.
112. Green J. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *British Journal of Cancer*, 2003, 88:1713-20.
113. Griffiths M, Hindley D. Gonococcal pelvic inflammatory disease, oral contraceptives, and cervical mucus. *Genitourinary Medicine*, 1985, 61:67.
114. Han Y et al. Risk profile for Chlamydia infection in women from public health clinics in New York State. *Journal of Community Health*, 1993, 18:1-9.
115. Handsfield HH et al. Criteria for selective screening for Chlamydia trachomatis infection in women attending family planning clinics. *JAMA*, 1986, 255:1730-4.
116. Hanna NF et al. The relation between vaginal pH and the microbiological status in vaginitis. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1985, 92:1267-71.
117. Harrison HR et al. Cervical Chlamydia trachomatis infection in university women: relationship to history, contraception, ectopy, and cervicitis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1985, 153:244-51.

118. Hart G. Factors associated with genital chlamydial and gonococcal infection in females. *Genitourinary Medicine*, 1992, 68:217-20.
119. Herrmann B et al. Genital chlamydial infection among women in Nicaragua: validity of direct fluorescent antibody testing, prevalence, risk factors and clinical manifestations. *Genitourinary Medicine*, 1996, 72:20-6.
120. Hewitt AB. Oral contraception among special clinic patients. With particular reference to the diagnosis of gonorrhoea. *British Journal of Venereal Diseases*, 1970, 46:106-7.
121. Hilton AL et al. Chlamydia A in the female genital tract. *British Journal of Venereal Diseases*, 1974, 50:1-10.
122. Hiltunen-Back E et al. A nationwide sentinel clinic survey of chlamydia trachomatis infection in Finland. *Sexually Transmitted Diseases*, 2001, 28:252-8.
123. Jacobson DL et al. Relationship of hormonal contraception and cervical ectopy as measured by computerized planimetry to chlamydial infection in adolescents. *Sexually Transmitted Diseases*, 2000, 27:313-9.
124. Jaffe LR et al. Chlamydia trachomatis detection in adolescents. A comparison of direct specimen and tissue culture methods. *Journal of Adolescent Health Care*, 1986, 7:401-4.
125. Jick H et al. Vaginal spermicides and gonorrhoea. *JAMA*, 1982, 248:1619-21.
126. Johannisson G, Karamustafa A, Brorson J. Influence of copper salts on gonococci. *British Journal of Venereal Diseases*, 1976, 52:176-7.
127. Keith L, Berer GS, Moss W. Cervical gonorrhoea in women using different methods of contraception. *Journal of the American Venereal Disease Association*, 1976, 3:17-9.
128. Kinghorn GR, Waugh MA. Oral contraceptive use and prevalence of infection with *Chlamydia trachomatis* in women. *British Journal of Venereal Diseases*, 1981, 57:187-90.
129. Lavreys L et al. Human herpesvirus 8: seroprevalence and correlates in prostitutes in Mombasa, Kenya. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187:359-63.
130. Lefevre JC et al. Lower genital tract infections in women: comparison of clinical and epidemiologic findings with microbiology. *Sexually Transmitted Diseases*, 1988, 15:110-3.
131. Louw WC et al. Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1989, 160:396-402.
132. Lowe TL, Kraus SJ. Quantitation of *Neisseria gonorrhoeae* from women with gonorrhoea. *Journal of Infectious Diseases*, 1976, 133:621-6.
133. Lycke E et al. The risk of transmission of genital *Chlamydia trachomatis* infection is less than that of genital *Neisseria gonorrhoeae* infection. *Sexually Transmitted Diseases*, 1980, 7:6-10.
134. Macaulay ME et al. A prospective study of genital infections in a family-planning clinic. 2. Chlamydia infection--the identification of a high-risk group. *Epidemiology & Infection*,

- 1990, 104:55-61.
135. Magder LS et al. Factors related to genital Chlamydia trachomatis and its diagnosis by culture in a sexually transmitted disease clinic. *American Journal of Epidemiology*, 1988, 128:298-308.
  136. Magder LS et al. Effect of patient characteristics on performance of an enzyme immunoassay for detecting cervical Chlamydia trachomatis infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 1990, 28:781-4.
  137. Masse R et al. Chlamydia trachomatis cervical infection: prevalence and determinants among women presenting for routine gynecologic examination. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 1991, 145:953-61.
  138. McCormack WM, Reynolds GH. Effect of menstrual cycle and method of contraception on recovery of Neisseria gonorrhoeae. *JAMA*, 1982, 247:1292-4.
  139. Nayyar KC et al. Isolation of Chlamydia trachomatis from women attending a clinic for sexually transmitted diseases. *British Journal of Venereal Diseases*, 1976, 52:396-8.
  140. Oh MK et al. Chlamydia trachomatis cervical infection and oral contraceptive use among adolescent girls. *Journal of Adolescent Health Care*, 1989, 10:376-81.
  141. Oriel JD et al. Infection of the uterine cervix with Chlamydia trachomatis. *Journal of Infectious Diseases*, 1978, 137:443-51.
  142. Paavonen J, Vesterinen E. Chlamydia trachomatis in cervicitis and urethritis in women. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases - Supplementum*, 1982, 32:45-54.
  143. Park BJ et al. Contraceptive methods and the risk of Chlamydia trachomatis infection in young women. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142:771-8.
  144. Pereira LH et al. Cytomegalovirus infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: association with clinical symptoms and other sexually transmitted diseases. *American Journal of Epidemiology*, 1990, 131:683-92.
  145. Reed BD, Huck W, Zazove P. Differentiation of Gardnerella vaginalis, Candida albicans, and Trichomonas vaginalis infections of the vagina. *Journal of Family Practice*, 1989, 28:673-80.
  146. Ripa KT et al. Chlamydia trachomatis cervicitis in gynecologic outpatients. *Obstetrics & Gynecology*, 1978, 52:698-702.
  147. Ruijs GJ et al. Direct immunofluorescence for Chlamydia trachomatis on urogenital smears for epidemiological purposes. *European Journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology*, 1988, 27:289-97.
  148. Schachter J, Stoner E, Moncada J. Screening for chlamydial infections in women attending family planning clinics. *Western Journal of Medicine*, 1983, 138:375-9.
  149. Sellors JW et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in

- women. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*, 2003, 168:421-5.
150. Sessa R et al. Epidemiology of urogenital infections caused by *Chlamydia trachomatis* and outline of characteristic features of patients at risk. *Journal of Medical Microbiology*, 1994, 41:168-72.
  151. Shafer MA et al. *Chlamydia trachomatis*: important relationships to race, contraception, lower genital tract infection, and Papanicolaou smear. *Journal of Pediatrics*, 1984, 104:141-6.
  152. Smith JS et al. Prevalence and risk factors for herpes simplex virus type 2 infection among middle-age women in Brazil and the Philippines. *Sexually Transmitted Diseases*, 2001, 28:187-94.
  153. Staerfelt F et al. A survey of genital infections in patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases - Supplementum*, 1983,40:53-7.
  154. Svensson L, Westrom L, Mardh PA. *Chlamydia trachomatis* in women attending a gynaecological outpatient clinic with lower genital tract infection. *British Journal of Venereal Diseases*, 1981, 57:259-62.
  155. Tait IA et al. Chlamydial infection of the cervix in contacts of men with nongonococcal urethritis. *British Journal of Venereal Diseases*, 1980, 56:37-45.
  156. Willmott FE, Mair HJ. Genital herpesvirus infection in women attending a venereal diseases clinic. *British Journal of Venereal Diseases*, 1978, 54:341-3.
  157. Winer RL et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students.[erratum appears in *Am J Epidemiol*. 2003 May 1;157(9):858]. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 157:218-26.
  158. Winter L, Goldy AS, Baer C. Prevalence and epidemiologic correlates of *Chlamydia trachomatis* in rural and urban populations. *Sexually Transmitted Diseases*, 1990, 17:30-6.
  159. Wolinska WH, Melamed MR. Herpes genitalis in women attending Planned Parenthood of New York City. *Acta Cytologica*, 1970, 14:239-42.
  160. Woolfitt JM, Watt L. Chlamydial infection of the urogenital tract in promiscuous and nonpromiscuous women. *British Journal of Venereal Diseases*, 1977, 53:93-5.
  161. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ*, 1992, 304:809-13.
  162. Aklilu M et al. Factors associated with HIV-1 infection among sex workers of Addis Ababa, Ethiopia. *AIDS*, 2001, 15:87-96.
  163. Allen S et al. Pregnancy and contraception use among urban Rwandan women after HIV testing and counseling. *American Journal of Public Health*, 1993, 83:705-10.

164. Carael M et al. Human immunodeficiency virus transmission among heterosexual couples in Central Africa. *AIDS*, 1988, 2:201-5.
165. Chao A et al. National University of Rwanda-Johns Hopkins University AIDS Research Team. Risk factors associated with prevalent HIV-1 infection among pregnant women in Rwanda. *International Journal of Epidemiology*, 1994, 23:371-80.
166. Cohen E, Navaline H, Metzger D. High-risk behaviors for HIV: a comparison between crackabusing and opioid-abusing African-American women. *Journal of Psychoactive Drugs*, 1994, 26:233-41.
167. de Vincenzi I. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331:341-6.
168. Ellerbrock TV et al. Heterosexually transmitted human immunodeficiency virus infection among pregnant women in a rural Florida community. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327:1704-9.
169. Gray JA et al. HIV-1 infection among female commercial sex workers in rural Thailand. *AIDS*, 1997, 11:89-94.
170. Guimaraes MD et al. Rio de Janeiro Heterosexual Study Group. HIV infection among female partners of seropositive men in Brazil. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142:538-47.
171. Hira SK et al. Oral contraceptive use and HIV infection. *International Journal of STD & AIDS*, 1990, 1:447-8.
172. Kapiga SH et al. Risk factors for HIV infection among women in Dar-es-Salaam, Tanzania. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1994, 7:301-9.
173. Kapiga SH et al. The incidence of HIV infection among women using family planning methods in Dar es Salaam, Tanzania. *AIDS*, 1998, 12:75-84.
174. Kiddugavu M et al. Hormonal contraceptive use and HIV-1 infection in a population-based cohort in Rakai, Uganda. *AIDS*, 2003, 17:233-40.
175. Kunanusont C et al. HIV-1 subtypes and male-to-female transmission in Thailand. *Lancet*, 1995, 345:1078-83.
176. Laga M et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS*, 1993, 7:95-102.
177. Latif AS et al. Genital ulcers and transmission of HIV among couples in Zimbabwe. *AIDS*, 1989, 3:519-23.
178. Limpakarnjanarat K et al. HIV-1 and other sexually transmitted infections in a cohort of female sex workers in Chiang Rai, Thailand. *Sexually Transmitted Infections*, 1999, 75:30-5.

179. Martin HL, Jr. et al. Hormonal contraception, sexually transmitted diseases, and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 178:1053-9.
180. Mati JK et al. Contraceptive use and the risk of HIV infection in Nairobi, Kenya. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 1995, 48:61-7.
181. Moss GB et al. Association of cervical ectopy with heterosexual transmission of human immunodeficiency virus: results of a study of couples in Nairobi, Kenya. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 164:588-91.
182. Nagachinta T et al. Risk factors for HIV-1 transmission from HIV-seropositive male blood donors to their regular female partners in northern Thailand. *AIDS*, 1997, 11:1765-72.
183. Nicolosi A et al. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. *Epidemiology*, 1994, 5:570-5.
184. Nzila N et al. HIV and other sexually transmitted diseases among female prostitutes in Kinshasa. *AIDS*, 1991, 5:715-21.
185. Pineda JA et al. HIV-1 infection among non-intravenous drug user female prostitutes in Spain. No evidence of evolution to pattern II. *AIDS*, 1992, 6:1365-9.
186. Plourde PJ et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection in women attending a sexually transmitted diseases clinic in Kenya. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 166:86-92.
187. Plummer FA et al. Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:233-9.
188. Rehle T et al. Risk factors of HIV-1 infection among female prostitutes in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Infection*, 1992, 20:328-31.
189. Saracco A et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1993, 6:497-502.
190. Simonsen JN et al. HIV infection among lower socioeconomic strata prostitutes in Nairobi. *AIDS*, 1990, 4:139-44.
191. Sinei SK et al. Contraceptive use and HIV infection in Kenyan family planning clinic attenders. *International Journal of STD & AIDS*, 1996, 7:65-70.
192. Siraprapasiri T et al. Risk factors for HIV among prostitutes in Chiangmai, Thailand. *AIDS*, 1991, 5:579-82.
193. Spence MR et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus type I (HIV-1) antibodies in a family-planning population. *Sexually Transmitted Diseases*, 1991, 18:143-5.

194. Stephenson JM. Systematic review of hormonal contraception and risk of HIV transmission: when to resist meta-analysis. *AIDS*, 1998, 12:545-53.
195. Taneepanichskul S, Phuapradit W, Chaturachinda K. Association of contraceptives and HIV-1 infection in Thai female commercial sex workers. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1997, 37:86-8.
196. Temmerman M et al. Maternal human immunodeficiency virus-1 infection and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 1994, 83:495-501.
197. Ungchusak K et al. Determinants of HIV infection among female commercial sex workers in northeastern Thailand: results from a longitudinal study.[erratum appears in *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 Jun 1;18(2):192]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*, 1996, 12:500-7.
198. Wang CC, Reilly M, Kreiss JK. Risk of HIV infection in oral contraceptive pill users: a metaanalysis.[ erratum appears in *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 Aug 15;21(5):428]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*, 1999, 21:51-8.
199. Cejtin HEJ. Effect of hormonal contraceptive use on plasma HIV-1-RNA levels among HIVinfected women. *AIDS*, 2003, 17:1702-4.
200. Clemetson DB et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA*, 1993, 269:2860-4.
201. Kreiss J et al. Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. *Journal of Infectious Diseases*, 1994, 170:1597-601.
202. McClelland RS et al. A prospective study of hormonal contraceptive use and cervical shedding of herpes simplex virus in human immunodeficiency virus type 1-seropositive women. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:1822-5.
203. Mostad SB et al. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet*, 1997, 350:922-7.
204. Mostad SB et al. Cervical shedding of herpes simplex virus in human immunodeficiency virusinfected women: effects of hormonal contraception, pregnancy, and vitamin A deficiency. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:58-63.
205. el Raghy I et al. Contraceptive steroid concentrations in women with early active schistosomiasis: lack of effect of antischistosomal drugs. *Contraception*, 1986, 33:373-7.
206. Gad-el-Mawla N, Abdallah A. Liver function in bilharzial females receiving contraceptive pills. *Acta Hepato-Splenologica*, 1969, 16:308-10.
207. Gad-el-Mawla N et al. Plasma lipids and lipoproteins in bilharzial females during oral contraceptive therapy. *Journal of the Egyptian Medical Association*, 1972, 55:137-47.
208. Shaaban MM et al. Effects of oral contraception on liver function tests and serum proteins in women with active schistosomiasis. *Contraception*, 1982, 26:75-82.

209. Shaaban MM et al. Effect of oral contraception on serum bile acid. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 1984, 22:111-5.
210. Sy FS et al. Effect of oral contraceptive on liver function tests of women with schistosomiasis in the Philippines. *Contraception*, 1986, 34:283-94.
211. Tagy AH et al. The effect of low-dose combined oral contraceptive pills versus injectable contraceptive (Depot Provera) on liver function tests of women with compensated bilharzial liver fibrosis. *Contraception*, 2001, 64:173-6.
212. Back DJ et al. The effect of rifampicin on norethisterone pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1979, 15:193-7.
213. Back DJ et al. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women. *Contraception*, 1980, 21:135-43.
214. Barditch-Crovo P et al. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1999, 65:428-38.
215. Bessot JC et al. [Rifampicin interference with oral contraceptives]. *Journal de Médecine de Strasbourg*, 1977, 8:131-3.
216. Bolt HM, Bolt M, Kappus H. Interaction of rifampicin treatment with pharmacokinetics and metabolism of ethinyloestradiol in man. *Acta Endocrinologica*, 1977, 85:189-97.
217. Gelbke HP, Gethmann U, Knuppen R. Influence of rifampicin treatment on the metabolic fate of [4-<sup>14</sup>C] mestranol in women. *Hormone and Metabolic Research*, 1977, 9:415-9.
218. Gupta KC, Ali MY. Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Medical Journal of Zambia*, 1980, 15:23.
219. Hirsch A. [Letter: Sleeping pills]. [French]. *Nouvelle Presse Médicale*, 1973, 2:2957.
220. Hirsch A, Tillement JP, Chretien J. Effets contrariants de la rifampicine sur les contraceptives oraux: à propos de trois grossesses non désirées chez trois malades. *Revue Française des Maladies Respiratoires*, 1975, 2:174-82.
221. Joshi JV et al. A study of interaction of a low-dose combination oral contraceptive with antitubercular drugs. *Contraception*, 1980, 21:617-29.
222. Kropp R. [Rifampicin and oral contraceptives (author's transl)]. [German]. *Praxis der Pneumologie vereinigt mit der Tuberkulosearzt*, 1974, 28:270-2.
223. LeBel M et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 38:1042-50.
224. Meyer B et al. A model to detect interactions between roxithromycin and oral contraceptives. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1990, 47:671-4.
225. Nocke-Finck L, Breuer H, Reimers D. [Effects of rifampicin on the menstrual cycle and on oestrogen excretion in patients taking oral contraceptives]. [German]. *Deutsche*

- Medizinische Wochenschrift, 1973, 98:1521-3.
226. Piguet B, Muglioni JF, Chaline G. [Letter: Oral contraception and rifampicin]. [French]. Nouvelle Presse Médicale, 1975, 4:115-6.
  227. Reimers D, Jezek A. [The simultaneous use of rifampicin and other antitubercular agents with oral contraceptives]. [German]. Praxis der Pneumologie vereinigt mit der Tuberkulosearzt, 1971, 25:255-62.
  228. Skolnick JL et al. Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. JAMA, 1976, 236:1382.
  229. Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database. Fertility & Sterility, 1988, 49:31S-8S.
  230. Back DJ et al. The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. Contraception, 1980, 22:495-503.
  231. Bartoli A et al. A double-blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. Epilepsia, 1997, 38:702-7.
  232. Crawford P et al. The lack of effect of sodium valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. Contraception, 1986, 33:23-9.
  233. Eldon MA et al. Gabapentin does not interact with a contraceptive regimen of norethindrone acetate and ethinyl estradiol. Neurology, 1998, 50:1146-8.
  234. Fattore C et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. Epilepsia, 1999, 40:783-7.
  235. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. Epilepsia, 2002, 43:697-702.
  236. Rosenfeld WE et al. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. Epilepsia, 1997, 38:317-23.
  237. Sabers A et al. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. Epilepsy Research, 2001, 47:151-4.
  238. Back DJ et al. The effects of ampicillin oral contraceptive steroids in women. British Journal of Clinical Pharmacology, 1982, 14:43-8.
  239. Back DJ et al. Pharmacokinetics of oral contraceptive steroids following the administration of the antimalarial drugs primaquine and chloroquine. Contraception, 1984, 30:289-95.
  240. Back DJ et al. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. British Journal of Clinical Pharmacology, 1988, 25:527-32.
  241. Back DJ et al. The lack of interaction between temafloxacin and combined oral contraceptive steroids. Contraception, 1991, 43:317-23.

242. Bacon JF, Shenfield GM. Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives. *BMJ*, 1980, 280:293.
243. Bainton R. Interaction between antibiotic therapy and contraceptive medication. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1986, 61:453-5.
244. Biron CR. Questions surface over whether antibiotics neutralized 'the pill,' resulting in pregnancy. *RDH*, 1996, 16:34-6.
245. Bollen M. Use of antibiotics when taking the oral contraceptive pill. *Australian Family Physician*, 1995, 24:928-9.
246. Bromham DR, Cartmill RS. Knowledge and use of secondary contraception among patients requesting termination of pregnancy. *BMJ*, 1993, 306:556-7.
247. Cote J. Interaction of griseofulvin and oral contraceptives. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1990, 22:124-5.
248. Csemiczky G, Alvendal C, Landgren BM. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (Microgynon) when receiving antibacterial treatment with a fluoroquinolone (ofloxacin). *Advances in Contraception*, 1996, 12:101-9.
249. de Groot AC, Eshuis H, Stricker BH. [Inefficacy of oral contraception during use of minocycline]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1990, 134:1227-9.
250. DeSano EA, Hurley SC. Possible interactions of antihistamines and antibiotics with oral contraceptive effectiveness. *Fertility & Sterility*, 1982, 37:853-4.
251. Devenport MH et al. Metabolic effects of low-dose fluconazole in healthy female users and nonusers of oral contraceptives. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1989, 27:851-9.
252. Donley TG, Smith RF, Roy B. Reduced oral contraceptive effectiveness with concurrent antibiotic use: a protocol for prescribing antibiotics to women of childbearing age. *Compendium*, 1990, 11:392-6.
253. Dosseter J. Drug interaction with oral contraceptives. *BMJ*, 1984, 4:467-8.
254. Driver J. Use of antibiotics during pregnancy. *British Dental Journal*, 1982, 153:48.
255. el-Raghy I et al. Contraceptive steroid concentrations in women with early active schistosomiasis: lack of effect of antischistosomal drugs. *Contraception*, 1986, 33:373-7.
256. Friedman CI et al. The effect of ampicillin on oral contraceptive effectiveness. *Obstetrics & Gynecology*, 1980, 55:33-7.
257. Grimmer SF et al. The effect of cotrimoxazole on oral contraceptive steroids in women. *Contraception*, 1983, 28:53-9.
258. Helms SE et al. Oral contraceptive failure rates and oral antibiotics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1997, 36:705-10.
259. Hempel E et al. [Enzyme induction by drugs and hormonal contraception]. [German]. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 1973, 95:1451-7.

260. Hempel E, Zorn C, Graf K. [Effect of chemotherapy agents and antibiotics on hormonal contraception]. [German]. *Zeitschrift für Arztliche Fortbildung (Jena)*, 1978, 72:924-6.
261. Hetenyi G. Possible interactions between antibiotics and oral contraceptives. *Therapia Hungarica*, 1989, 37:86-9.
262. Hilbert J et al. Evaluation of interaction between fluconazole and an oral contraceptive in healthy women. *Obstetrics & Gynecology*, 2001, 98:218-23.
263. Hughes BR, Cunliffe WJ. Interactions between the oral contraceptive pill and antibiotics. *British Journal of Dermatology*, 1990, 122:717-8.
264. Joshi JV et al. A study of interaction of low-dose combination oral contraceptive with ampicillin and metronidazole. *Contraception*, 1980, 22:643-52.
265. Kakouris H, Kovacs GT. How common are predisposing factors to pill failure among pill users? *British Journal of Family Planning*, 1994, 20:33-5.
266. Kakouris H, Kovacs GT. Pill failure and nonuse of secondary precautions. *British Journal of Family Planning*, 1992, 18:41-4.
267. Kovacs GT et al. Inadvertent pregnancies in oral contraceptive users. *Medical Journal of Australia*, 1989, 150:549-51.
268. Kovacs I, Somos P, Hamori M. Examination of the potential interaction between ketoconazole (Nizoral) and oral contraceptives with special regard to products of low hormone content (Rigevidon, Anteovin). *Therapia Hungarica*, 1986, 34:167-70.
269. Lequeux A. [Pregnancy under oral contraceptives after treatment with tetracycline]. *Louvain Médical*, 1980, 99:413-4.
270. London BM, Lookingbill DP. Frequency of pregnancy in acne patients taking oral antibiotics and oral contraceptives. *Archives of Dermatology*, 1994, 130:392-3.
271. Lunell NO et al. Evaluation of the possible interaction of the antifungal triazole SCH 39304 with oral contraceptives in normal healthy women. *Gynecologic & Obstetric Investigation*, 1991, 32:91-7.
272. Maggiolo F et al. The effects of ciprofloxacin on oral contraceptive steroid treatments. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 1991, 17:451-4.
273. McDaniel PA, Caldrony RD. Oral contraceptives and griseofulvin interactions. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, 1986, 20:384.
274. Meyboom RH et al. Disturbance of withdrawal bleeding during concomitant use of itraconazole and oral contraceptives. *New Zealand Medical Journal*, 1997, 110:300.
275. Murphy AA et al. The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991, 164:28-33.
276. Neely JL et al. The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstetrics & Gynecology*, 1991, 77:416-20.

277. Organon. Nuvaring prescribing information. 2001.
278. Pillans PI, Sparrow MJ. Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole. *New Zealand Medical Journal*, 1993, 106:436.
279. Rieth H, Sauerbrey N. [Interaction studies with fluconazole, a new triazole antifungal drug]. [German]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1989, 139:370-4.
280. Scholten PC et al. No interaction between ciprofloxacin and an oral contraceptive. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1998, 42:3266-8.
281. Silber TJ. Apparent oral contraceptive failure associated with antibiotic administration. *Journal of Adolescent Health Care*, 1983, 4:287-9.
282. Sinofsky FE, Pasquale SA. The effect of fluconazole on circulating ethinyl estradiol levels in women taking oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1998, 178:300-4.
283. Sparrow MJ. Pill method failures. *New Zealand Medical Journal*, 1987, 100:102-5.
284. Sparrow MJ. Pregnancies in reliable pill takers. *New Zealand Medical Journal*, 1989, 102:575-7.
285. Sparrow MJ. Pill method failures in women seeking abortion: fourteen years experience. *New Zealand Medical Journal*, 1998, 111:386-8.
286. van Dijke CP, Weber JC. Interaction between oral contraceptives and griseofulvin. *British Medical Journal Clinical Research Edition*, 1984, 288:1125-6.
287. van Puijenbroek EP, Feenstra J, Meyboom RH. [Pill cycle disturbance in simultaneous use of itraconazole and oral contraceptives]. [Dutch]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1998, 142:146-9.
288. van Puijenbroek EP et al. Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, 47:689-93.
289. Wermeling DP et al. Dirithromycin increases ethinyl estradiol clearance without allowing ovulation. *Obstetrics & Gynecology*, 1995, 86:78-84.
290. Young LK et al. The contraceptive practices of women seeking termination of pregnancy in an Auckland clinic. *New Zealand Medical Journal*, 1994, 107:189-92.