

プロゲスチンの臨床応用(5) 緊急避妊法とプロゲスチン

北村 邦夫

Summary

「知らないのは愚か，知らせないのは罪」とまでいわれ世界で広く普及している緊急避妊法(EC)。しかし，2010年4月末現在，わが国には公に承認されたECは存在しない。現状は「医師の判断と責任」で既存の薬剤を転用しているにすぎない。その一方で，筆者らが行った2008年の調査によれば，日本人女性の100万人近くがECの使用経験があるとの結果を得ている。本稿では，未承認薬を使ったECの処方経験などを通して，「緊急避妊法とプロゲスチン」の課題に答えることとしたい。

Key words

緊急避妊法●Yuzpe 法
LNG 単独剤●作用機序
ulipristal acetate

はじめに

緊急避妊法(emergency contraception ; EC)とは，避妊しなかった，避妊に失敗した，レイプされたなどに引きつづいて起こる可能性のある妊娠を回避するために利用する最後の避妊手段である。宗教的な背景の強い国々では，長年にわたって『The Nation's Best-Kept Secret』(筆者訳：国家機密)¹⁾とまでいわれてきた。認知度の高まりから「知らないのは愚か，知らせないのは罪」といわれているが，今日ではチリ，ペルー，イラン，アフガニスタン，北朝鮮そして日本を除く世界各国で広くECが使用されているだけでなく，薬局で手軽に購入できる国々が年々増えている。

その一方で，わが国の場合，長年にわたって月経困難症や月経周期異常の治療薬として使用されているプラノバル®配合錠[エストロゲン(E)とプロゲスチン(P)]を用いたEC，いわゆるヤツベ(Yuzpe)法²⁾に準じて医師の判断と責任によって処方されてきたという経緯がある(注1)。筆者らが行った2008年の調査によれば³⁾，日本人女性の100万人近くがECの使用経験があるとの結果を得ている。最近では，EP配合剤に比べて悪心や嘔吐などの副作用がきわめて少ないことから，世界保健機関(WHO)などはレボノルゲストレル(LNG)単独剤の使用を推奨しているが，わが国では2009年9月30日に承認申請が行われたばかりである。筆者らは2005年3月30日と2009年11月28日に「医薬品輸入報告書」を提出し，「医師個人

Kunio Kitamura

社団法人日本家族計画協会家族計画研究センター所長

プロゲステロン

使用」との目的で厚生労働省関東信越厚生局薬事監視員より承認を得て LNG 単剤 (NorLevo[®]) を入手し使用経験を重ねてきた。

EC の歴史⁴⁾⁵⁾と方法

近代的な緊急避妊ピル (emergency contraceptive pills ; ECP) は、1920年代半ばのエストロゲン作用を有する卵巣抽出物質に抗妊娠作用があるとの発見に端を発している。ヒトへの適応は1960年代からで、レイプ被害を受けた女性にはじめて適用された。当初、高用量エストロゲンを ECP として用いたのは、diethylstilbestrol (DES) 25mg, 結合型エストロゲン 10mg, あるいはエストロゲン 5 mg を 1 日 2 回、5 日間服用するという方法であった。その変法として、エチニルエストラジオール (EE) 2.5mg を 1 日 2 回、5 日間服用させる方法が開発され、5 × 5 法と呼ばれた。これら高用量のエストロゲンを使用した EC での失敗率は 0 ~ 1.6% との報告がある。しかし、重篤な悪心、嘔吐、乳房緊満、頭痛、集中力の低下、めまい、月経痛、腹痛など副作用が深刻であったこと、さらに妊娠中に DES を服用した女性から生まれた女兒に陰癌が発症しやすいとの報告などもあり、やがて EC としては採用されなくなっていった。

今日わが国で広く使用されている EC は、無防備な性交の 72 時間以内とその 12 時間後に、合計 200 μ g の EE と 2.0mg のノルゲストレル (NG) を 2 回に分けて服用する方法で、開発者であるカナダの研究者 Albert Yuzpe の名を冠して Yuzpe 法と呼ばれている。これは、1970年代に高用量エ

ストロゲンの代替法として開発されたものであり、副作用の発現率も低い。

1999年に『Plan B[®]』として発売され、その後『Postinor-2』、『NorLevo[®]』などの商品名で、世界で最も普及している ECP が LNG 単剤である。1錠中 750 μ g の LNG 含有ピルを無防備な性交後 72 時間以内のできるだけ早い時期に 1 錠、さらに 12 時間後に 1 錠服用する方法である。LNG 単剤は Yuzpe 法に比べ、避妊効果が高く、副作用の軽減が図られている。最近では、コンプライアンスを高めることを目的に、2 錠分を医師の目の前で服用してもらう方法がとられるようになっており、わが国で 2009 年 9 月末に承認申請された ECP もこの用法が示されている。

その他、ダナゾール、抗プロゲステロン剤である mifepristone (RU486)、黄体化ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アナログなどを用いた EC も報告されている。また、妊娠経験のある女性が EC を求めて来院した際には、銅付加子宮内避妊器具 (IUD) の使用を勧めることが多い。その理由は、EC としての避妊効果が高いだけでなく、性交後 120 時間以内での挿入が可能で、EC 後には通常の避妊法として継続的に使用できるためである。

EC 外来での使用経験

わが国において ECP は未承認薬であるが、服用希望者の同意を得たうえで、「医師の判断と責任」によって、当クリニックでも 1990 年ごろからプラノバル[®]配合錠あるいはドオルトン[®]錠を性交後 72 時間以内に 2 錠、その 12 時間後に 2 錠投与する Yuzpe 法を、2005 年以降は「医師個人使

注 1) 1974 年 (昭和 49 年) 1 月 28 日、参議院議員・須原昭二氏が「家族計画の指導方法の改善と経口避妊薬の承認に関する質問主意書」を国会法第 74 条によって提出している。このときの質問とは、避妊法としての適応のないホルモン剤が婦人科医によって処方されている。これは違法ではないかというものであった。これについて当時の田中角栄内閣総理大臣が次のように答弁している。「安全性についてはなお疑問があるので、現段階では経口避妊薬を認める考えはなく、医薬品の製造販売業者が承認された以外の効能効果を標榜することは法の禁じるところであるが、使用者がその判断と責任において使用することは法の禁じるところではない」。

用」との目的でLNG単独剤を入手し使用経験を重ねてきた(ドオルトン[®]錠は、2008年3月31日をもって経過措置期間満了となっている)。

その結果、2009年3月末までにEC外来を受診した女性は1,080人となっている。受診理由を図1に示したが、表1のように、Yuzpe法に比べてLNG単独剤での服用時のマイナートラブルが有意に低いこと、統計的には差がないものの妊娠

率が概して低いことなどを明らかにすることができた⁶⁾(図2)。

また、2008年のコクランレビューにおいては、LNG単独剤はYuzpe法より避妊効果が高いことが示されている[相対リスク(RR)=0.51, 95%信頼区間(CI):0.31-0.83]⁷⁾。

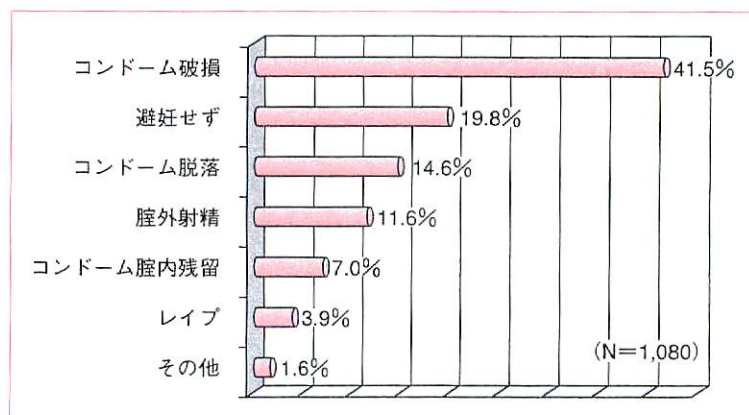


図1 緊急避妊を必要とした理由
1993年4月～2009年3月末

表1 緊急避妊ピル(ECP)服用に伴うマイナートラブル

	LNG 単独剤		Yuzpe 法		p 値	オッズ比	95%信頼区間
	件数	%	件数	%			
合計	298	100.0	425	100.0			
なし	282	94.6	189	44.5	p < 0.01	22.008	12.840-37.721
悪心	8	2.7	213	50.1	p < 0.01	0.027	0.013-0.057
嘔吐	0	0.0	63	14.8	P < 0.01	—	—
腹痛	4	1.3	13	3.1	NS	0.431	0.139-1.336
頭痛	1	0.3	10	2.4	NS	0.140	0.018-1.097
だるい	0	0.0	6	1.4	NS	—	—
下痢	2	0.7	3	0.7	NS	0.950	0.158-5.723
むくみ	0	0.0	3	0.7	NS	—	—
その他	4	1.3	0	0.0	NS	—	—

結果判明群(1993年4月～2009年3月末)

プロゲステロン

EC としてノルエチステロンが
適さない理由

わが国では、EC が公に承認されていないこと

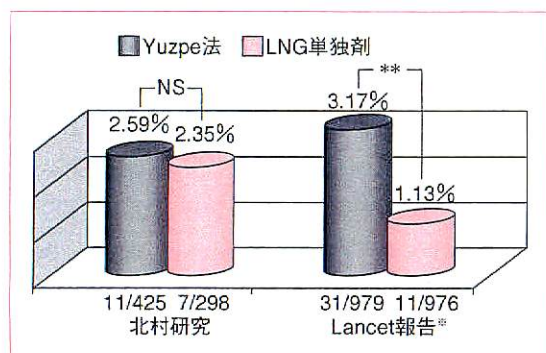


図2 Yuzpe 法と LNG 単剤服用後の妊娠率
** : $p < 0.01$, * : 文献 6) より

から、前述したように「医師の判断と責任」によってすでに EC 以外の適応で承認されている薬剤が転用されてきた。これがプラノバル®配合錠やドオルトン®錠であったのだが、中用量ピル(表 2)であれば EC として使用できると誤解している婦人科医がおり、ソフィア®-A、ソフィア®-Cなどをプラノバル®配合錠と同様の用法で処方されることから、インターネットなどで情報を得ている女性の間で不安が広がっている。また、低用量ピルも EC として使用することが可能だが(表 3)、ノルエチステロン(NET)を含有するピルの場合には推奨できないとされている。私見ではあるが、その理由を以下に列挙した。

①17位にエチニル基をもつ NET の13位のメチル基をエチル基に変換したものが LNG であるが(図 3)、13-エチル化により黄体ホルモン活性が強力になっている。

表2 わが国で使用可能な中用量ピル

商品名	製薬会社名	エストロゲン (mg)	プロゲステロン (mg)
ソフィア®-A	あすか製薬	ME 0.05	NET 1.00
ソフィア®-C	あすか製薬	ME 0.10	NET 2.00
ルテジオン®	あすか製薬	ME 0.05	CMA 2.00
プラノバル®配合錠	あすか製薬	EE 0.05	NRG 0.50

EE：エチニルエストラジオール，ME：メストラノール，NET：ノルエチステロン，CMA：クロルマジノン酢酸エステル，NRG：ノルゲストレル

表3 緊急避妊ピル(ECP)として使用可能な低用量ピル

成分	商品名	服用の条件	服用の方法
EE30μg＋ LNG0.125mg	アンジュ® トライディオール® トリキュラー®	黄色い錠剤	性交後72時間以内に最初の4錠を、 その12時間後に4錠を服用
EE30μg＋ デノゲストレル0.15mg	マーベロン®	白い錠剤	性交後72時間以内に最初の3錠を、 その12時間後に3錠を服用

低用量ピルには、ノルエチステロンを含有するオーソ®M₂₁錠，オーソ®777-21錠，ノリニール® T28，シンフェーズ®T28などがあるが、緊急避妊用としては勧められない。

- ②LNG は NET と比較して約 3 倍のプロゲステロン受容体への親和性を示している⁸⁾。Dickey の報告では、LNG の黄体ホルモン活性は NET の 5 倍である(表 4)⁹⁾。
- ③血中半減期(T1/2)について LNG は NET の約 1.6～4 倍長い¹⁰⁾¹¹⁾。
- ④NET は投与後27～53%が肝臓で初回通過効果により代謝を受けるが、LNG は初回通過効果をほとんど受けないため吸収率がよく確実に血中に移行する^{12)~14)}。
- ⑤ヒトにおける排卵抑制量は、NET は500 μ g/日であるが、LNG は50 μ g/日である¹⁵⁾。

以上から、薬理作用、排卵抑制効果の強さ、吸収率の高さによる効果の信頼性、血中滞在時間などのすべてにおいて LNG は NET より優れている。また、LNG は NET と比較してプロゲステロン作用が強力であり、製剤の処方量は 5 倍程度少なくて済むことから、エストロゲン含有ピルを使用する Yuzpe 法でも消化器症状などの副作用の影響を受けにくい。さらに、LNG と比較して NET は血中半減期が短いため、EC として NET 含有ピルを使用する際には頻回投与を必要とする可能性がある。

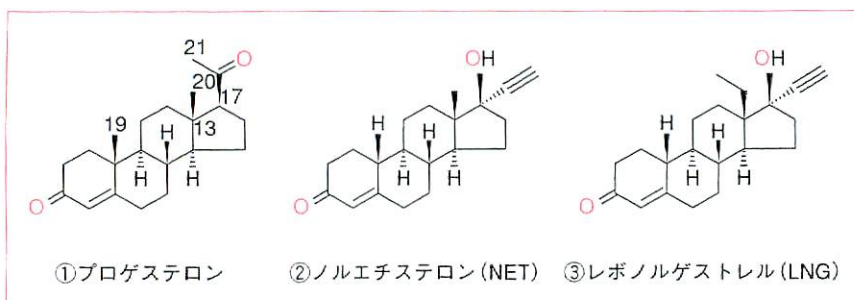


図3 プロゲステロンと各種プロゲステロンの化学構造

表4 各種プロゲステロンの生物学的ホルモン活性

プロゲステン	黄体ホルモン 活性 ¹⁾	卵胞ホルモン 活性 ²⁾	男性ホルモン 活性 ³⁾	子宮内膜 活性 ⁴⁾
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
ノルゲステメート	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(ただし、デソゲストレル、ゲストデン、LNG、ノルゲステメートはエストロゲンで前処置したウサギに経口投与したときの子宮内膜作用を LNG 5.3と対比)、²⁾：ラット陰上皮法(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

(文献 9)より引用・改変)

LNG の作用機序

「緊急避妊法とプロゲステン」という本稿の課題に答えるために、ここでは LNG の作用機序について考察することとする。先行研究からは、EC の作用機序として排卵の抑制や遅延¹⁶⁾が示唆されているが、これは EC が排卵の前に投与された場合の重要な機序となっている。ある研究によれば、EC 投与後に子宮内膜の生化学的変化によって受精卵の着床阻害を招くとの報告もある¹⁷⁾¹⁸⁾。しかしその一方で、子宮内膜への作用は認められないとの研究もある¹⁹⁾²⁰⁾。それ以外にありうる機序としては、子宮頸管粘液の粘稠度を高めることによる精子の進入阻害、受精阻害、黄体機能への障害などであるが²¹⁾、異論を唱える研究者もいる²²⁾。当クリニックでの臨床研究からも、ECP 服用後にいつ出血したかをみると、Yuzpe 法、LNG 単独剤ともに二峰性を描いており、作用機序を考察するに十分興味深い結果を得ている(図 4)。

1. 作用機序の理論

プロゲステンを EC として服用した場合、薬理作用としては①視床下部へのネガティブフィードバック作用による黄体化ホルモン(LH)分泌の抑制、②子宮内膜に対する性状変化の2点と考えられる。このうち、前者(①)については、排卵前に投与した場合は LH サージを抑制し、排卵を抑制すると考えられる。排卵が抑制された卵胞は、a)退縮する、b)黄体化非破裂卵胞となる、c)予定日より遅延して排卵が生じる、d)排卵、黄体化せずに月経が生じる時期まで卵胞が発育しつづける、のいずれかの経過を辿ると考えられる。一方、排卵時期から排卵直後に投与された場合は、LH の分泌低下が起こり、黄体形成が不十分となり、黄体機能不全、その結果としてのプロゲステロンの分泌が低下する。

薬理作用の後者(②)については、排卵後のプロゲステロンの上昇より前に EC を服用した場合は、子宮内膜が多量のプロゲステンの影響でより早期に分泌期内膜に変化し、着床障害が生じると考えられる。

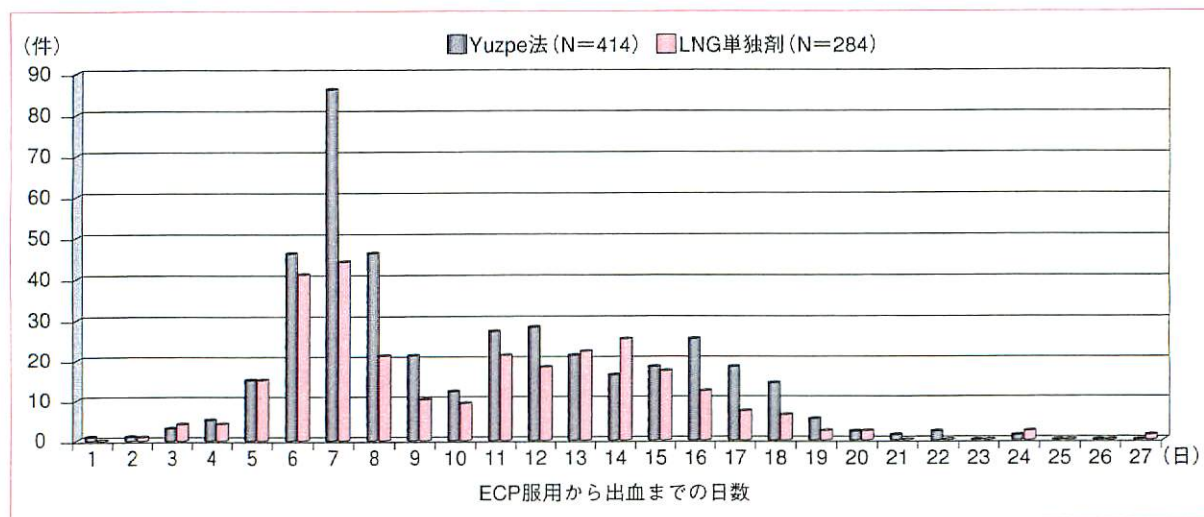


図4 緊急避妊ピル(ECP)服用後に消退出血が起こる時期
Yuzpe 法 vs. LNG 単独剤

ホルモン剤を使用しない自然周期では、プロゲステロンの働きで、胚が最も着床しやすい胚受容期“implantation window”が排卵後5～7日に現れるといわれている²³⁾。これは電子顕微鏡下でpinopodeと呼ばれる細胞表面構造としてみることができ、多量のプロゲステロンを服用すると、このimplantation windowが早期に出現し、胚の子宮内膜への到達時期と子宮内膜の胚受容能の不一致により、着床が阻害される可能性がある。生殖補助医療(ART)で卵巣を刺激した周期では、implantation windowが前倒しになるといわれている²⁴⁾。

実際にARTを行った際に、プロゲステロンが早期に分泌したグループでは、子宮内膜のエコーパターンでhyperechogenicが多くなり妊娠率が低くなった²⁵⁾。このようなことから、プロゲステロンは子宮内膜のimplantation windowに影響を与え、着床障害を引き起こすと考えられる²⁶⁾。この他、プロゲステロンには子宮頸管粘液の粘稠度を変化させる働きがあるが、ECについては性交後に服用するものであることから、よほど早期に服用しないかぎりはこの薬理作用は影響しないと考えられる。また、プロゲステロンの精子の先端反応や卵管運動への影響を示唆する報告もあるが、根拠が十分とはいえない。

2. 作用機序の実験

現在までECの作用機序についてはいくつかの研究が進められているが、今日まで報告されている主な報告を以下に示す。

Hapangamaらは²¹⁾、12名の女性に尿中LH値の上昇初日あるいは1日前にLNG 750 μ g $\times$ 2回を投与し、4名でLHサージのピークと月経の発来が遅れ、8名では黄体期の短縮、黄体期のLH濃度の低下を報告している。これは前述したECの排卵抑制作用を支持するものであり、また黄体期のLH濃度の低下と黄体期の短縮は、排卵後の

服用でも避妊効果を発揮する根拠となる。これと同様にMarionsらは²⁷⁾、排卵予定日の2日前のLNGの投与は、LHサージを抑制し、その後のプロゲステロン(P_4)上昇の遅延と P_4 レベルの低下を観察した。また超音波で観察された主席卵胞については、7例中3例は発育を停止し、4例は次の月経開始日まで排卵することなく発育しつづけたという²⁷⁾。

また、Ugocsaiらは¹⁸⁾、LNGを投与した女性の子宮内膜のサンプルを採取し、子宮表面の絨毛細胞の減少、消失、分泌期ではpinopodeの消失を認めている。これは、ECとしてLNGを投与した場合、下垂体抑制作用以外に子宮内膜にも作用を及ぼし着床抑制効果があることを示唆するものである。

一方、Durandらは¹⁹⁾、不妊手術を行った女性にLNG 750 μ g $\times$ 2回の投与を行ったところ、LNGは排卵前に投与したときのみ排卵抑制効果を示し、排卵期周辺および排卵後の投与では、黄体機能や子宮内膜に影響を及ぼさなかったと報告している。その他の報告では、Trussellら²⁸⁾、Okewoleら²⁹⁾が、ECの作用機序としてLHサージ前に投与した場合の避妊効果を認めているものの、受精ならびに着床過程においては効果をあまり発揮しないと報告している。

以上から、ECとしてのLNGの作用機序については、今後のさらなる検討が必要と考えられるが、主作用はLHサージの抑制と遅延で、これに補助的な作用として子宮内膜に対する付随的な効果を有すると考える。

新しいECPの登場

海外では、抗プロゲステロン剤であるmifepristoneもECとして用いられているが、最近になって、mifepristoneより抗グルココルチコイド作用が弱い第2世代のプロゲステロン受容体調節

プロゲステロン

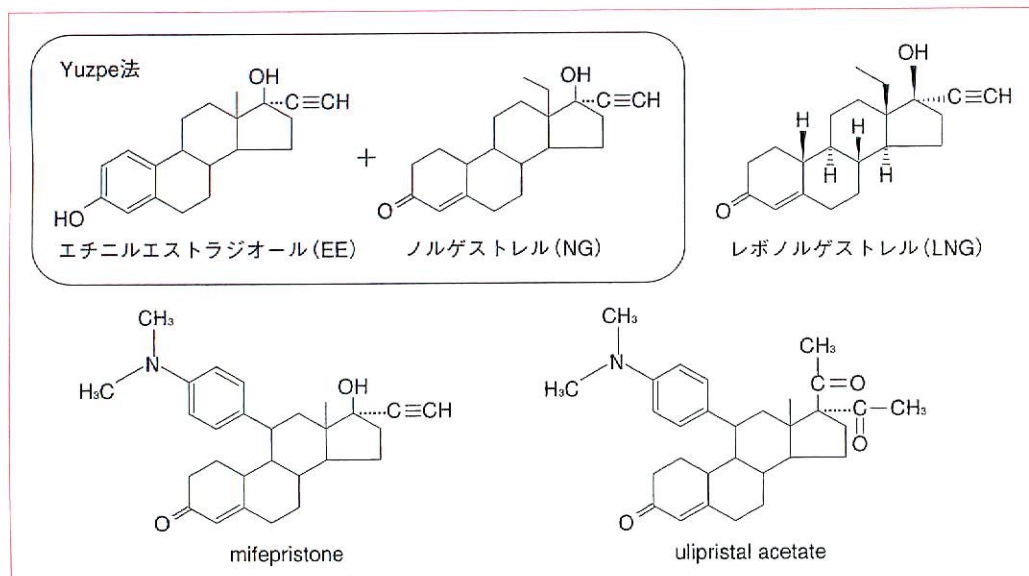


図5 緊急避妊に用いられる成分の現在と今後

薬が新しい ECP として登場し、注目を集めている。フランスの HRA Pharma 社が製造している ulipristal acetate (プロゲステロン受容体モジュレーター：図5) を成分とする ellaOne[®] である³⁰⁾。Ulipristal acetate 30mg と LNG 1.5mg の無作為化比較研究によれば、妊娠率は ulipristal acetate 投与群が1.8% (95%CI: 1.0-3.0), LNG 単独剤が2.6% (95% CI: 1.7-3.9), オッズ比 (OR) は0.68 (95%CI: 0.35-1.31), 最も頻度の高い副作用は頭痛 (19.3% vs. 18.9%) であるが、両製剤とも妊娠率、頭痛に統計的な有意差は認められなかった。しかし、ulipristal acetate 投与群は、性交後72時間を経過して投与された場合でも高い避妊効果を有することが確認され、LNG 単独剤とのメタアナリシスでは、有意に妊娠率の低いことが報告されている (OR=0.58, 95%CI: 0.33-0.99)³⁰⁾。

おわりに

1970年代に開発された Yuzpe 法を「医師の判

断と責任」で処方する国、日本。その一方で、世界ではすでに LNG 単独剤が EC の主流となるだけでなく、さらに進化した ulipristal acetate が EC として登場している。

警察庁は犯罪被害者等基本法に基づく事業の一環として2006年度から「犯罪被害者への医療支援」をスタートさせ、すでに47都道府県で EC などに対する公費負担が実施されている。EC が救急時の措置としての市民権を得る第一歩を踏み出したともいえるが、Yuzpe 法を使用する場合は悪心、嘔吐などの副作用が強く、セカンドレイプにも近い対応になっているのは許しがたい状況ではないだろうか。経口避妊薬の承認が米国に遅れること40年を要したことはよく知られているが、LNG 単独剤が EC として公に承認され日本の女性に届く日はいつ訪れるのだろうか。

文 献

- 1) Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, et al : Emergency Contraception ; The Nation's Best-Kept Secret. Atlanta, Bridging the Gap Communications, 1995
- 2) Yuzpe AA, Lancee WJ : Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* **28** : 932-936, 1977
- 3) 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)報告書：全国の実態調査に基づいた人工妊娠中絶の減少に向けた包括的研究(主任研究者 武谷雄二)；人工妊娠中絶の実態に関する研究・人工妊娠中絶の減少要因に関する研究(分担研究者 北村邦夫)．総括報告(25-204)，総合報告(395-416)，2009
- 4) Chiou VM, Shrier LA, Emans SJ : Emergency postcoital contraception. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **11** : 61-72, 1998
- 5) 北村邦夫：緊急避妊法の現状と展望．*治療* **84** : 434-440, 2002
- 6) Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* **352** : 428-433, 1998
- 7) Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, et al : Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* : CD001324, 2008
- 8) Philibert D, Bouchoux F, Degryse M, et al : The pharmacological profile of a novel non-pregnance progestin(trimegestone). *Gynecol Endocrinol* **13** : 316-326, 1999
- 9) Dickey RP : Managing Contraceptive Pill Patients (8th ed.). Edmonton, EMIS Inc., 1994
- 10) あすか製薬株式会社医薬品インタビューフォーム：アンジュ®21錠，アンジュ®28錠
- 11) 持田製薬株式会社医薬品インタビューフォーム：オーソ®777-21錠
- 12) Goldzieher JW : Pharmacology of contraceptive steroids ; A brief review. *Am J Obstet Gynecol* **160** : 1260-1264, 1989
- 13) Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, et al : Kinetics of norethindrone in women. II. Single-dose kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **24** : 448-453, 1978
- 14) Fotherby K : Bioavailability of orally administered sex steroids use in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* **54** : 59-69, 1996
- 15) Benagiano G, Carrara S, Filippi V : Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives. *Patient Prefer Adherence* **3** : 131-143, 2009
- 16) Bastianelli C, Farris M, Benagiano G : Emergency contraception ; A review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* **13** : 9-16, 2008
- 17) Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL : Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Ann Pharmacother* **36** : 465-470, 2002
- 18) Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P : Scanning electron microscopic(SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* **66** : 433-437, 2002
- 19) Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, et al : On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* **64** : 227-234, 2001
- 20) Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB : Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* **67** : 415-419, 2003
- 21) Hapangama D, Glasier AF, Baird DT : The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* **63** : 123-129, 2001
- 22) do Nascimento JA, Seppala M, Perdigão A, et al : *In vivo* assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* **22** : 2190-2195, 2007
- 23) Nikas G : Endometrial receptivity ; Changes in cell - Surface morphology. *Semin Reprod Med* **18** : 229-235, 2000
- 24) 森 崇英，久保春海，岡村 均 編著：図説

- ART マニュアル. 大阪, 永井書店, 214-220, 2002
- 25) Andersen AN, Devroey P, Arce JC : Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF ; A randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod* **21** : 3217-3227, 2006
- 26) Anneli Stavreus-Evers A, Nikas G, Sahlin L, et al : Formation of pinopodes in human endometrium is associated with the concentrations of progesterone and progesterone receptors. *Fertil Steril* **76** : 782-791, 2001
- 27) Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, et al : Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* **69** : 373-377, 2004
- 28) Trussell J, Jordan B : Mechanism of action of emergency contraceptive pills. *Contraception* **74** : 87-89, 2006
- 29) Okewole I, Arowojolu AO, Odusoga OL, et al : Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* **75** : 372-377, 2007
- 30) Glasier AF, Cameron ST, Fine PA, et al : Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception ; A randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* **375** : 555-562, 2010