最近の欧米ステロイドホルモン剤の動向

経口避妊剤の出現をめぐって

佐 藤 武 雄*

Recent Trends of Steroid Hormone Preparations in U.S.A. and Europe.

Concerning with the Advent of Oral Contraceptives.

Takeo SATO*

I. は じ め に

ステロイド製剤の歴史はまず初期における卵胞ホルモン・黄体ホルモン・男性ホルモンなどの性ホルモン製剤を主流とする時代に始まったが、その後 1950 年代に入って副腎皮質ステロイド製剤が花々しくこれに加わりステロイド製剤は性ホルモンと副腎皮質ステロイドの両製剤を中心として 1960 年代を迎えた。ところが欧米のステロイド製剤市場においては 1962 年頃を境として、約 10 年の長きにわたって継続したこのいわばステロイド製剤の 2 本立ての状態に急激な変化が現われ始めた。すなわち少なくとも米国においては、1963 年以降は従来の性ホルモン、副腎皮質ステロイドの両製剤の他にタンパク同化ステロイド製剤およびステロイド系経口避妊剤の販売金額が著増を見せ、ステロイド製剤市場は従来の 2 本立てから 4 本立ての状態へと変貌していった。

ここにタンパク同化ステロイドというのは男性ホルモンの誘導体で、テストステロンのような男性ホルモンが本来持っているタンパク同化作用すなわち生体内のタンパク生合成促進作用のみを増強させ、男性化作用をできるだけ減少させるように化学構造を改変させたステロイド化合物で、主としてタンパク代謝の改善・体重増加・体力増強などの目的に使用される製剤として 1950 年代の後半から発展してきたものである。

わが国においては現在ステロイド系経口避妊剤の市販はみとめられず、したがってステロイド製剤は副腎皮質ステロイド・性ホルモンおよびタンパク同化ステロイドの 3 種によって占められているが、最近わが国でもジャーナリズムが時々賑やかに取り上げ始め出した欧米におけるもう 1 つの主要ステロイド製剤である経口避妊剤を中心として新しいステロイド化合物とその製剤の動向を検討することは、ステロイド製剤の今後の進展方向を按じ、あるいはステロイドのもつ生理作用の 1 断面を追求する上においてあながち無意味なことではないであろう。

II. 米国におけるステロイド製剤の現況

米国における最近のステロイド製剤の年間販売金額中に占める各種ステロイド製剤の比率は表 1 に示すように、1959 年度においては副腎皮質ステロイドがステロイド製剤総販売金額の約 78%、性ホルモンが同じく約 17% とほとんど大部分のステロイド製剤がこの両ステロイドによって占められていたのに対して、1963 年度においては副腎皮質ステロイドの占める比率がいちじるしく減少し、代ってタンパク同化ステロイドの比率が著増を見せると同時に経口避妊剤がすでにかなりの比率をもって新たに登場してきた。

この傾向は 64 年度に入ってから顕著となり、性ホルモンと副腎皮質ステロイドでは 63 年度と 64 年度の販売金額がそれぞれほぼ横這い状態であるのに対して、タンパク同化ステロイドは 64 年度においてその金額をやや増加し、さらに経口避妊剤の販売金額は 64 年度は推

* 三共株式会社学術部（東京都中央区銀座東 3 の 2）

* Professional Relations Department Sankyo Co., Ltd.
(No. 2, Higashi San-Chome, Ginza, Chuo-ku Tokyo)

表 1 米国内ステロイド製剤年間販売金額

定 5,000 万ドル (生産者価格) と 63 年度の約 2 倍に達する見込みといわれている¹⁾。また American Druggist 誌の主催で毎年行われている今後 5~10 年間に於いて最も注目すべき医薬品 (明日の医薬品) の予想調査において米国内主要製薬会社から寄せられた回答を見ると、受胎の促進、抑制を目的とする医薬品は 63 年度、64 年度と 2 ヶ年間引続いて回答集計順位の第 1 位を占めステロイド系経口避妊剤を含めて受胎調節を目的とする製剤に対してアメリカ製薬業界のかける期待の大きいことがうかがわれる。経口避妊剤は米国において 1964 年末までに 300 万人以上の婦人が使用したともいわれ、また近い将来 1,500 万人の使用が見込まれるとの推測もなされている²⁾。この推測が適中するか否かは別問題としても、製剤市販以来さきわめて短時日のうちにステロイド製剤の新しい花形となりつつあることには疑う余地のない経口避妊剤は一体如何なる経路をたどって出現したものであろうか?

III. 経口避妊剤の市販されるまで

黄体ホルモンが卵胞ホルモンとともに女性の性周期の維持や妊娠に対して重大な役割りを果たしていることは古来周知の事実であるが、実際に天然の黄体ホルモンであるプロゲステロンやその他の合成黄体ホルモン剤 (ゲスターゲン) をヒトの妊娠調節の目的で使用したのは米国の Pincus が最初である。Pincus はゲスターゲンをウサギに投与すると卵巣からの排卵がおこらず妊娠が抑制されることを 1953 年初めて報告³⁾したが、彼はこれに引続いてウサギ、ネズミを用いて基礎実験を進め、さらに米国の病院において治療研究を行った結果、やがてヒトの

性周期をほぼ正常に維持させながらしかも妊娠抑制効果を発揮させるためには 1 性周期のうち約 20 日間だけゲスターゲンに少量の卵胞ホルモン剤 (エストロゲン) を混じったものを投与することが一番良いことを知り、1956 年、50 人の患者についての研究成果を発表した。Pincus はついで Puerto Rico の過剰人口問題解決の一翼をになって Puerto Rico Family Planning Center において大規模な臨床試験を行ない、数 1,000 人の人々を指導して好成績を治めた。これらの結果に基づいて米国の Food and Drug Administration は 1960 年、はじめて経口避妊剤の市販を許可した³⁾。

IV. 経口避妊剤に使用されるステロイド

ステロイド系経口避妊剤には、(A) 前述の Pincus の方式のようにゲスターゲンの妊娠抑制効果を応用して、これに不時の月経様出血をおこすのを防止するため少量のエストロゲンを添加して投与される形式の製剤と、(B) エストロゲンの有する妊娠抑制作用を応用して、まずエストロゲンのみを投与し、ついでゲスターゲンを投与することによって人為的に月経を発生させる形式 (Sequential therapy) による製剤* の 2 種類の製剤があるが、いずれの場合でもゲスターゲンとエストロゲンとが併用されることには変りがない。欧米において現在すでに市販され、または近い将来許可されるのではないかとと思われる経口避妊剤中に使用されているゲスターゲンとエストロゲンにはつぎのようなものがある。

1. ゲスターゲン 経口避妊剤に応用されているゲスターゲンはその基本骨核から Androstane 系と Pregnane 系の 2 種に分類することができる。

i. Androstane 系ゲスターゲン 現在までに市販された経口避妊剤に用いられている Androstane 系ゲスターゲンは表 2 に示すようにすべて 19-Nor-androstane を基本骨核とするステロイドが使われている。Dimethisterone のみは 19-Nor- 体ではないが Dimethisterone を含む製剤はまだ実際に市販されていないようである。

図 1

ii. Pregnane 系ゲスターゲン Pregnane 系ゲスターゲンには表 3 のステロイドが使用されている。

* この形式の製剤は現在まだ許可されていないようである。

表 2 経口避妊剤に用いられる Androstane 系ゲスターゲン

一般名	Norethindrone (Norethisterone)	Norethynodrel	Lynestrenol	Ethynodiol diacetate	Dimethisterone
基本骨格	19-Nor-androstane	" "	" "	" "	Androstane
化学構造					
合成	1954 年, Djerassi ⁴⁾	G. D. Searle 社 ⁵⁾	1959 年, DeWinter ⁶⁾	G. D. Searle 社 ⁷⁾	1957 年, David ⁸⁾
生理作用	経口黄体ホルモン, 作用はプロゲステロンの 5 倍	経口黄体ホルモン, 作用はエチステロンの 1.5 倍, 卵胞ホルモン作用を有する	経口黄体ホルモン, 作用はエチステロンの 8 倍	黄体ホルモン, 作用な卵胞ホルモン作用を有すると同時に抗黄体ホルモン作用, 抗卵胞ホルモン作用を有する	経口黄体ホルモン, 作用はエチステロンの 12 倍
備考		Norethindrone の異性体	C-3 に酸素原子を結合しないステロイド		経口避妊剤としては未市販

表 3 経口避妊剤に用いられる Pregnane 系ゲスターゲン

一般名	Megestrol acetate	Medroxyprogesterone acetate	Chlormadinone acetate
化学構造			
合成	1959 年, Ringold ⁹⁾	1958 年, Babcock ¹⁰⁾	1959 年, Ringold ¹¹⁾
生理作用	経口黄体ホルモン, 作用はノルエチンドロンの約 12 倍	経口黄体ホルモン, 作用はエチステロンの 10~15 倍	経口黄体ホルモン, 作用はノルエチンドロンの 35~50 倍

図 2

2. エストロゲン 経口避妊剤に用いられているエストロゲンはゲスターゲンの場合と異なり現在のところではわずかにつぎの 2 種のステロイドしか使用されていない。

図 3

図 4

Mestranol は経口避妊剤用のエストロゲンとして現在一番多く利用されている。

V. 欧米における既市販製剤ならびに 研究中の製剤

1. 既発売経口避妊剤 表 4 参照
2. 未市販製剤 表 5 参照

VI. 経口避妊剤の作用機序

経口避妊剤の作用機序はまだ完全に解明されていない。現在最も有力な考え方はゲスターゲンまたはエストロゲンが脳下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌を抑制して、その結果卵巣濾胞の正常な成熟や排卵が抑制され、妊娠が防止されるという解釈である。この説を裏付けするような実験結果は最近いろいろ発表されている^{12, 13)}。しかし一方ではステロイドの性腺刺激ホルモン分泌抑制作用と排卵抑制作用との間には相関関係がみとめられないというデータ¹⁴⁾や、ウサギの排卵やラットの妊娠は抑制し得てもヒトの排卵は抑制し得ないゲスターゲン(図 5)が存在する¹⁵⁾といわれることなどから見て完全に論議の余地がなくなったわけではない。

また、その他の理由として受精した卵の子宮内膜への着床を阻害する作用とか卵巣自身に対するステロイドの影響なども考えられている。経口避妊剤の作用機序が確立されるまでは、まだまだ多くの実験的な裏付けが必要であろう。

表 4 既 発 売 経 口 避 妊 剤

商品名	Enovid	Enovid-E	Norlestrin	Anovular	Norynyn	Ortho-Novum	Lindiol	Lindiol-2.5	Ovulen	Validan	Provest	
発 売 社 名	G. D. Searle	G. D. Searle	Parke-Davis	Schering	Syntex	Ortho	Organon	Organon	G. D. Searle	B. D. H.	Upjohn	
発 売 名	米, 英	米, 英	米, 英, 独	英, スイス	米	米	英, 独	独	英, 独	英	米	
製 剤 組 成 (1錠中)	一 般 名	Nor-ethynodrel	"	Nor ethi ndrone (acetate)	"	"	Lynestre-nol	"	Ethyno-diol diacetate	Megestrol acetate	Medroxy-Progeste-rone acetate	
	含 量 mg	5.0	2.5	2.5	4.0	2.0	2.0	5.0	2.5	1.0	4.0	5.0
	一 般 名	Mestranol	"	Ethynyl-estradiol	"	Mestranol	"	"	"	"	"	Ethynyl estradiol
含 量 mg	0.075	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1	0.15	0.075	0.1	0.05	0.05	
備 考	英 Conovid	英 Conovid-E	独 Etalontin									

投与法 原則として月経開始後5日目から毎日1錠宛20日間連続投与

表 5 未 市 販 経 口 避 妊 剤

製 品 名	Ovin		
研 究 会 社 名	Mead-Johnson	Lilly	Mead-Johnson
製 剤 組 成 (1錠中)	一 般 名	Dimethisterone	Chlormadinone acetate
	含 量 mg		2.0
	一 般 名	Ethynyl estradiol	Mestranol
	含 量 mg		0.08
備 考	Sequential therapy: エチニルエストラジオール錠を16日, 次いでジメチステロン錠を5日間投与		
	同 左 メストラノール錠を15日, 次いでクロールマジノンアセテート錠を5日間投与		

6-Dehydro-retro-progesterone

図 5

VII. ステロイドの化学構造と排卵抑制作用

経口避妊剤は Pincus により黄体ホルモン剤の持つ排卵抑制作用を応用することによってはじめてつくられたが, その後の研究の進展に伴ない排卵の抑制には必ずしも黄体ホルモン作用は必要ではないことが知られてきた¹⁶⁻¹⁹⁾。17 α -Acetoxy-progesterone を基本としてその化学構造の改変にともなう経口黄体ホルモン活性と経口排卵抑制効果の変動ならびに両活性間の関連性を Dorf-mans らの報告¹⁸⁾中から抜萃すると表 6 のようになる。

表 6 から知られるように化学構造の改変による黄体ホルモン活性の変動と排卵抑制効果の変動との間には必ずしも平行性はみとめられていない。また 17 α -Acetoxy-Progesterone 自身の排卵抑制作用は Norethindrone (表 4 参照) の約 1/100 と非常に弱い, その 6 位の炭素に α -置換基としてハロゲンまたはメチル基を導入すると 15~260 倍の排卵抑制作用増強がみとめられる。またこれら 6 位の置換体の 4⁶-化合物は排卵抑制作用がさらに増

表 6 17 α -Acetoxy-progesterone の構造改変に伴なう排卵抑制作用および黄体ホルモン作用の変動

17 α -Acetoxypregn-4-en-20-one

6(α)-置換基	—	Br	F	Cl	CH ₃	
二重結合の導入	—	1 10	15 70	50 50	60 200	260 200
	Δ^6	≥ 300 150		900 1,800	3,500 3,500	500 1,500
	$\Delta^{1,6}$				≥ 200 3,000	
	Δ^1	2 50			30 600	$\geq 1,000$ 800

(文献 18 より)

(経口, Norethindrone の効力=100 として)……

上段の数字は排卵抑制作用

下段の数字は黄体ホルモン作用

強され 6-Chloro-6-dehydro-17 α -acetoxy-pregesterone はもとの化合物の 3,500 倍と最も強力になる。しかし $d^{1,6}$ に二重結合を導入した場合には一定の傾向はみとめられないようである。

VIII. 妊娠抑制作用を有する新ステロイド

現在経口避妊剤中に使用されもしくは近く使用されるであろうと思われるステロイドについてはすでに **IV** に記載したが、その他に最近の文献で妊娠抑制作用を有すると報告されたステロイド化合物の中から 2, 3 の新規化合物をあげるとつぎのようなものがある。

1. 7 α -Methyl-17 α -ethynyl-19-nor-testosterone (U-13,851)

7 α -Methyl-17 α -ethynyl-19-nor-testosterone

図 6

合成 1963 年, Campbell ら²⁰⁾

生理作用 Norethindrone の 7 α -CH₃ 体であるが, Norethindrone に比して経口性腺刺激ホルモン抑制作用は 34 倍, 経口妊娠抑制

作用は 10 倍にそれぞれ増強されるという²¹⁾。

2. 2 α , 17 α -Diethynyl- Δ -nor-androstane-2 β , 17 β -diol

2 α , 17 α -Diethynyl- Δ -nor-androstane-2 β , 17 β -diol

図 7

合成 1964 年, Jacques ら²²⁾

生理作用 妊娠抑制作用は受精卵の子宮内膜への着床阻害によるらしい²³⁾。

3. 17 α -Butadiynyl-17 β -hydroxy-3-methoxy-1, 3, 5 (10)-estratrien-3-one

17 α -Butadiynyl-17 β -hydroxy-3-methoxy-1, 3, 5 (10)-estratrien-3-one

図 8

合成 1964 年, Gardner ら²⁴⁾

生理作用 ラット, 経口投与で妊娠抑制作用は Mestranol (図 3) の 10 倍, エストロゲン作用は同じく 1/2。作用機序は

性腺刺激ホルモンの分泌抑制によるらしい²⁴⁾。

4. 16 α , 17 α -Dihydroxy-pregesterone acetophenide これは経口用ではなく, 筋注で用いられる化合物である。これまで述べてきた経口避妊剤がすべて錠剤を連日服用する形式であるのに対してその複雑さをさけて 1 性周期に 1 回だけ持効性の妊娠抑制剤を筋注し

ようとする避妊剤の別の行き方として注目される。

16 α , 17 α -Dihydroxy-pregesterone acetophenide

図 9

合成 1961 年, Fried ら²⁵⁾ これには [ ] 内に記した立体異性体があるがこの方は生理作用がいちじるしく弱い²⁶⁾。

生理作用 筋注射の排卵抑制効果は持続性である。

臨床試験 持効性エストロゲンである Estradiol enanthate (図 10) と混合してテストされているが^{27, 28)},

Estradiol enanthate

図 10

現在のところでは

Dihydroxy-pregesterone acetophenide 100 mg

Estradiol enanthate 20 mg

の混合比で月経 8~10 日目に 1 回筋注を行なうのが一番よさそうだという。

Squibb 社では Dihydroxy-pregesterone acetophenide 単体の製剤には Deladroxone, これと Estradiol enanthate との合剤には Deladroxate なる商品名をそれぞれ用意している。

IX. ま と め

最近の米国ステロイド製剤市場において経口避妊剤の占める地位, 経口避妊剤が市販されるまでの経緯, 経口避妊剤に使用されるステロイドならびに製剤組成, 作用機序, 化学構造と妊娠抑制作用との関係, 妊娠抑制作用をもった 2, 3 の新規ステロイド化合物について記載した。わが国において今後ステロイド系経口避妊剤が市販されるかどうかは別問題として, 最近の欧米諸国におけるこれら製剤の活発な動向には注目すべきものがあるといえよう。
(昭和 40 年 3 月 2 日受理)

文 献

- 1) *Chem. Week* 21 April 4 (1964)
- 2) G. Pincus, M. C. Chang, *Acta. Physiol. Latinoam* **3** 177 (1953)
- 3) N. Applezweig, "Steroid Drugs" McGraw-Hill Book Co., New York (1962) p. 184
- 4) C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **76** 4092 (1954)
- 5) *USP* 2,725,389
- 6) M. S. DeWinter, C. M. Siegmman, S. A. Szpilfogel, *Chem. & Ind.* 905 (1959)
- 7) F. B. Colton, P. Klimstra, *International Congress of Hormonal Steroids*, Milan (1962), Excerpta Medica, International Congress Series, No. 51, p. 57
- 8) A. David, F. Hartley, D. R. Millson, V. Petrow, *J. Pharm. Pharmacol.* **9** 929 (1957)
- 9) H. J. Ringold, P. Ruelas, E. Batres, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 3712 (1959)
- 10) J. C. Babcock, E. S. Gutsell, M. E. Herr, J. A. Hogg, J. C. Stucki, L. E. Barnes, W. E. Dulin, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 2904 (1958)
- 11) H. J. Ringold, E. Batres, A. Bowers, J. Edwards, J. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 3485 (1959)
- 12) G. S. Greenwald, *Acta. Endocrinol.* **47** 10 (1964)
- 13) P. S. Brown, H. Wells, F. J. Cunningham, *Lancet*. 446, Aug. 29 (1964)
- 14) F. A. Kincl, R. I. Dorfman, *Acta. Endocrinol. Suppl.* **73** 17 (1963)
- 15) H. F. L. Schöler, *International Congress of Hormonal Steroids*, Milan (1962), Excerpta Medica, International Congress Series, No. 51, p. 10
- 16) G. Pincus, *Modern Trends in Endocrinology*, Second Series, Butterworth & Co., London (1961), P. 231
- 17) E. Mardones, R. Iglesias, A. Lipschutz, *Endocrinol.* **58** 212 (1956)
- 18) F. A. Kincl, R. I. Dorfman, *Acta. Endocrinol. Suppl.* **73** 3 (1963); *ibid.* **73** 17 (1963)
- 19) F. J. Saunders, *Recent Progress in Hormone Research*, Academic Press **20** 395 (1964)
- 20) J. A. Campbell, S. C. Lyster, G. W. Duncan, J. C. Babcock, *Steroids* **1** 317 (1963)
- 21) G. W. Duncan, S. C. Lyster, J. A. Campbell, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **116** 800 (1964)
- 22) J. Jacques, et al., *Bull. Soc. Chim. France* (Unpublished)
- 23) G. Pincus, U. K. Banik, J. Jacques, *Steroids* **4** 657 (1964)
- 24) J. N. Gardner, O. Gnoj, A. S. Watnick, J. Gibson, *Steroids* **4** 801 (1964)
- 25) J. Fried, E. F. Sabo, P. Gravowich, L. J. Lerner, W. B. Kessler, D. M. Brennan, A. Borman, *Chem. & Ind.* 469 (1961)
- 26) J. Fried, E. F. Sabo, L. J. Lerner, *International Congress of Hormonal Steroids*, Milan (1962), Excerpta Medica, International Congress Series No. 51, p. 55
- 27) R. N. Rutherford, A. L. Banks, W. A. Coburn, *Fertility and Sterility* **15** 648 (1964)
- 28) M. L. Taymor, S. Planck, C. Yahia, *ibid.* **15** 653 (1964)

—書 評—

「ESR の 使 い 方」

(有機化学における物理的方法 第4巻)

後藤 良造, 丸山 和博 著

A5判 120頁 450円 共立出版発行

ESRはElectron Spin Resonance(電子スピン共鳴吸収)の略であることはよく知られており, IR, NMR, Massスペクトルなど有機化学に導入された物理的方法の1つである。ESR法は著者もその序に述べているように, 遊離基や遷移元素のイオン, 複合基や放射線損傷物などを対象とした研究手段であり, その特長は反応系あるいは反応中間体を何の影響も与えることなく研究できることであって, 対象を照射しながら, 反応させながら, 加熱または冷却しながら測定できることにある。したがって, 10年前には不可能であった微細な議論を可能にする有機化学屋の新しい研究手段がまた一つ増えた訳で, その進歩は驚くべきものがある。

このような便利な手段を, 難解な論議は後のことにしてまず利用してみようという向きには, 従来の書物は部厚で面倒かもしれないが, この点本書は原理的説明も簡略化されていて手軽であり, 試料の調整方法, 測定操作法を実例も添えて説明しており利用者には好都合である。しかし, 欲をいえば「使い方」という表題にしてはまだ理論的手法を脱皮していない感じがなくもなく, この本をみれば直ぐ測定して解析ができるという訳ではないので, もっと分析化学的操作法に近づけた解説があれば初心者向きに理解を助けたと思われる。また, 実際の化合物への応用ではもっと多くの有機化合物, 特に高分子化合物の例が欲しかった。

つぎに本書の内容を簡単に列記して紹介すると, 第1章緒言, 第2章装置の概要と測定の仕方, 第3章共鳴吸収曲線の形に関係する各種の影響, 第4章吸収線の超微細構造と遊離基の定性, 定量法, 第5章ESRによる化学反応機構の研究, 第6章ESRを用いる分子構造の研究に分けて述べられており, 全文120頁である。

(土田 英俊)