スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.2 緒言

あすか製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2　緒言

本申請製剤（DRSP 4 mg：LF111）は EXELTIS PHARMACEUTICALS HOLDING SLU（Exeltis 社：マドリード）が開発した有効成分ドロスピレノン（DRSP）4 mg のプロゲスチン単剤の経口避妊薬（POP）である。DRSP はスピロノラクトン誘導体でプロゲステロン作用、抗アンドロゲン作用、抗ミネラルコルチコイド作用を有し、薬力学（PD）的効果はこれらのステロイド受容体との相互作用に依存している。DRSP は天然のプロゲステロンと類似した合成プロゲスチンであり、海外において既に経口避妊薬として使用されている。DRSP の避妊効果は、プロゲステロン作用に基づく卵胞に対する卵胞発育抑制作用、排卵抑制作用及び着床に対する子宮内膜増殖抑制作用、また、受精に対する子宮頸管粘液の粘度増加による子宮内への精子侵入を防ぐ作用によると考えられる。

本邦における 2022 年度（令和 4 年度）の人工妊娠中絶（中絶）件数は 122725 件と報告されている。中絶には様々なリスクがあり、身体的、心理的負担だけでなく経済的にも大きな負担となることから、中絶又は計画外の妊娠を防ぐ上で適切な避妊を行うことが必要である。現在、確実な避妊法といえるのは、経口避妊薬、子宮内レボノルゲストレル放出システム、銅付加子宮内避妊具及び不妊手術である。このうち、経口避妊薬については、国際的には混合型経口避妊薬（COC）（エストロゲンとプロゲスチンの配合剤）とプロゲスチン単剤の POP が共に広く使用されている。しかしながら、COC はエストロゲンを含むため、心血管系疾患を有している患者や 35 歳以上かつ 1 日 15 本以上の喫煙者は禁忌とされており、40 歳以上では心血管系障害の助長のおそれがあることから注意が必要となっている。そのため、世界保健機関（WHO）のガイドラインでは、POP は静脈血栓塞栓症のリスクが COC より少なく、喫煙者や肥満、高血圧若しくは弁膜症の女性又は深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の既往を有する者などには COC よりも推奨度が高い避妊薬とされている。しかしながら、本邦においては経口避妊薬として承認されているのは COC のみであり、POP は承認されていない。

有効成分 DRSP 4 mg の POP である LF111 は、28 日の周期で実薬錠（DRSP 4 mg）を 24 日間 1 日 1 錠服薬後にプラセボ錠を 4 日間 1 日 1 錠服薬することで、既存の経口避妊薬と同程度の避妊効果を有し、薬物動態学（PK）及び PD 的特性から追加の避妊法を使用せず 24 時間の服薬遅延を許容できるといった製品特性を有しており、2023 年 11 月 12 日の時点で 59 ヵ国（欧州 25 ヵ国、欧州以外 34 ヵ国）において承認されている。

このような背景をもとに、血栓塞栓症及び心血管系疾患のリスクがより少ない経口避妊薬である POP の開発意義は高く、本邦の妊娠を望まない女性に新たな避妊の選択肢を提供できるものと考え、あすか製薬株式会社は、LF111 を Exeltis 社より導入し開発した。

国内の臨床開発に当たっては、国内第 I/II 臨床試験及び国内第 III 相臨床試験を実施した。今般、本邦での臨床試験を全て終了し、本剤の有効性及び安全性の適切な評価が可能と考え、本邦での承認申請を行うこととした。