

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

日本標準商品分類番号 871179

市販直後調査
2026年3月～2026年9月

ザズバイ[®]

適正使用ガイド

監修: 特定医療法人社団慶愛会 札幌花園病院
臨床薬理センター長 井上 猛 先生

アロプレグナノン様GABA_A受容体機能賦活剤

薬価基準収載



ザズバイ[®] カプセル30mg

ZURZUVAE[®] Capsules

ズラノロンカプセル

新発売

劇薬
習慣性医薬品: 注意-習慣性あり
処方箋医薬品: 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[電子添文9.5参照]

目次

1. 適正使用に関するお願い	2
2. ご使用前の確認事項	3
1) 禁忌	3
禁忌	3
2) 適応となる患者	3
(1) 効能・効果	3
(2) 効能・効果に関連する注意	3
3) 特定の背景を有する患者に関する注意	4
4) 併用に注意を要する薬剤等	5
3. ご使用にあたっての注意事項	6
1) 用法・用量	6
2) 用法・用量に関連する注意	6
3) 過量投与	8
4) 重要な基本的注意	8
(1) 自殺念慮・自殺企図	8
(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、 軽躁、躁病等	9
(3) 自動車の運転等、危険を伴う機械の操作	9
(4) 依存	9
5) 重大な副作用	10
錯乱状態	10
6) 主な副作用	10
その他の副作用	10
7) その他の注意	10
臨床使用に基づく情報	10
4. 臨床成績	11
1) 国内第Ⅲ相試験/単剤治療試験(A3734試験)	11
2) 国内第Ⅲ相試験/併用治療試験(A3736試験)	23

1. 適正使用に関するお願い

ZURZUVAE® Capsules

この適正使用ガイドは、「うつ病・うつ状態」の治療において、ザズベイ®を適正にご使用いただくため、ご使用前の確認事項、ご使用にあたっての注意事項を解説したものです。

本剤のご使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正なご使用をお願いいたします。

うつ病は、社会的、心理的、生物学的要因が複雑に作用して引き起こされますが^{1,2)}、その発症メカニズムは明らかになっていません。うつ病の病態については様々な仮説が提唱されていますが、これまでは主に、脳内の神経伝達物質であるセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなどの神経伝達の障害を中心としたモノアミン仮説に基づいて抗うつ薬が開発されてきました。一方で、モノアミン仮説だけでは十分に説明しきれない側面もあり、メカニズム解明の研究が進められています。その一つとして、グルタミン酸系やγ-アミノ酪酸(GABA)系の神経伝達及び脳由来神経栄養因子などが関与するとされる仮説が提唱されるようになり、新たな仮説に基づいた新薬が期待されています^{3,4)}。

近年では、うつ病と神経ステロイドの関連が注目されています。神経ステロイドとは、神経興奮の調節作用を担っているステロイドです。神経ステロイドの一種であるアロプレグナノロンはいくつかのうつ病の病態仮説に関わっているとされており、うつ病患者の脳内及び血漿中ではアロプレグナノロンが低下していることが報告されています。

脳内において、アロプレグナノロンはGABA_A受容体に結合し、抑制性シグナルを増強し、興奮性神経系とのバランスを調整しています。GABA_A受容体にはポストシナプス領域内(Synaptic GABA_A receptor)に分布するものとポストシナプス領域外(Extrasynaptic GABA_A receptor)に分布するものがあります。抗不安薬・睡眠薬としてよく知られているベンゾジアゼピン系受容体作動薬はポストシナプス領域内のGABA_A受容体にのみ結合しますが、アロプレグナノロンはポストシナプス領域内とポストシナプス領域外の両方のGABA_A受容体に結合します。ポストシナプス領域外のGABA_A受容体の活性化は、うつ症状の改善と関連すると考えられています。

このような背景から、アロプレグナノロンの抗うつ薬としての研究が進んでいます。2019年に米国でアロプレグナノロンの静脈内投与製剤が「産後うつ病」の治療薬として承認を取得しました。2023年8月には米国でアロプレグナノロンの側鎖を修飾することで経口投与可能にしたズラノロンが「産後うつ病」を効能・効果として承認を取得し、2025年8月には英国で承認を取得しました(ズラノロン50mgの1日1回14日間投与 承認外用量)。

本邦においては、塩野義製薬株式会社が本剤のうつ病に対する臨床試験を実施し、国内第Ⅱ相試験/用量設定試験及び国内第Ⅲ相試験/単剤治療試験(本剤30mgを1日1回14日間投与、主要評価項目：15日時のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量)で有効性及び安全性が評価されたことから、2024年9月に製造販売承認申請を行い、「うつ病・うつ状態」を効能・効果として2025年12月に承認され、2026年3月に上市されました(ズラノロン30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与)。

1) World Health Organization. Depressive disorder (depression). 31 March 2023.

2) 中川敦夫: 臨床精神薬理. 2022; 25: 623-631

3) Cháez-Castillo, M. et al.: Adv Pharmacol Sci. 2019; 7943481

4) 山脇成人: 学術の動向. 2016; 21(4): 56-58

4. 効能・効果

うつ病・うつ状態

6. 用法・用量

通常、成人にはズラノロンとして30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与する。なお、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から6週間以上の間隔をあけること。

2. ご使用前の確認事項

1) 禁忌

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[電子添文9.5参照]

【禁忌に関連する補足情報】

- ・ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められました。所見が認められなかった用量と臨床用量における曝露量比は3.9倍でした。

2) 適応となる患者

(1) 効能・効果

うつ病・うつ状態

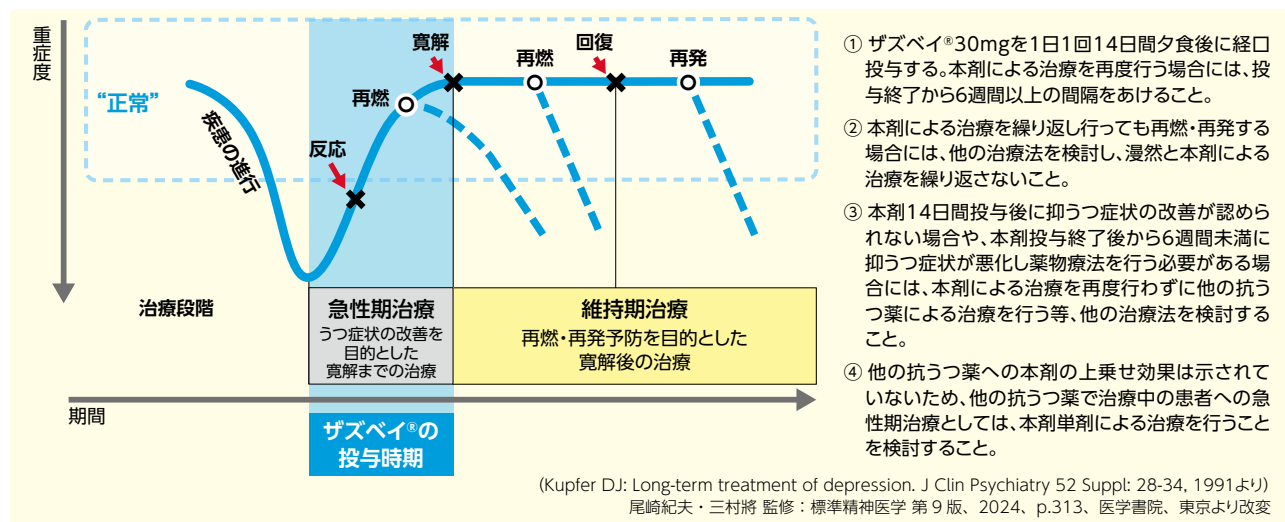
(2) 効能・効果に関連する注意

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[電子添文8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1参照]
- 5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者の急性期治療に用いること。抑うつ症状が寛解又は回復した患者における再燃・再発の予防を目的とした投与は行わないこと。[電子添文7.1、17.1.1、17.1.2参照]

【効能・効果に関連する補足情報】

- ・リスクとベネフィットを考慮して投与の可否を検討してください。患者の状態及び病態の変化に注意して、観察してください。ご家族等に自殺念慮や自殺企図のリスクについて説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導してください。
- ・本剤は、うつ症状の改善を目的とした寛解までの治療に投与します(急性期治療)。再燃・再発の予防を目的として、維持期治療で投与しないでください。

● うつ病の経過とザズベイ®の投与時期(イメージ図)



- ・本剤を14日間(2週間)投与した後は、患者の抑うつ状態の変化や副作用の発現、治療意向などを確認するため、投与終了時以降も1~2週間に1回程度は定期的に診察してください。
- ・うつ病の症状改善を目的とした寛解までの治療が「急性期治療」であり、再発・再燃予防を目的とした寛解後の治療が「維持期治療」となります。

3) 特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者 自殺念慮のある患者	自殺念慮、自殺企図があらわれることがあります。患者の状態及び病態の変化に注意して観察してください。ご家族等に自殺念慮や自殺企図のリスクについて説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導してください。
双極性障害患者	躁転、自殺企図があらわれることがあります。患者の状態及び病態の変化に注意して観察してください。ご家族等に自殺念慮や自殺企図のリスクについて説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導してください。
統合失調症の素因のある患者	精神症状が増悪することがあります。
衝動性が高い併存障害を有する患者	精神症状が増悪することがあります。
脳に器質的障害のある患者	精神症状が増悪することがあります。また、本剤の中枢神経抑制作用が強くあらわれるおそれがあります。
睡眠時無呼吸症候群又は中等度以上の呼吸障害のある患者	ラットを用いた安全性試験において、臨床用量30mgにおける曝露量の約5倍で呼吸異常を伴う重度の鎮静が認められています ⁵⁾ 。国内臨床試験において本剤による呼吸器への影響は認められていませんが、呼吸抑制があらわれるおそれがあるため、患者の状態を確認しながら慎重に投与してください ⁶⁾ 。
腎機能障害患者	腎機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。
重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類C) のある患者	肝機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。
生殖能を有する者	ラットにおいて催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められました。所見が認められなかった用量と臨床用量における曝露量比は3.9倍でした。妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。ラットにおいて催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められました。所見が認められなかった用量と臨床用量における曝露量比は3.9倍でした。
授乳婦	ヒト母乳中へ移行することが報告されているため、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	高齢者では、一般に生理機能が低下していることが多く、傾眠、鎮静、錯乱の危険性が高くなる可能性があります。患者の状態を確認しながら慎重に投与してください。

5) 社内資料：ズラノロンの反復投与毒性試験

6) 社内資料：ズラノロンの呼吸異常に関連する有害事象

2. ご使用前の確認事項

4) 併用に注意を要する薬剤等

本剤は主にCYP3Aで代謝されます。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 HIVプロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬(イトラコ ナゾール等) クラリスロマイシン 等 [電子添文16.7.1参照]	本剤の作用を増強するおそれがあります。	CYP3Aの阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性があります。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等 [電子添文16.7.2参照]	本剤の作用が減弱するおそれがあります。	CYP3Aの誘導作用により、本剤の代謝が促進され血漿中濃度が低下する可能性があります。
中枢神経抑制作用を有する薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等 [電子添文16.7.5参照]	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあります。	中枢神経抑制剤との併用で相加的な増強作用が考えられます。
ミルタザピン 三環系・四環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩、アミトリ プチリン塩酸塩 等		
アルコール(飲酒) [電子添文16.7.6参照]	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあります。本剤の服用中は飲酒を避けることが望ましいため、飲酒を避けるように指導してください。	エタノールと本剤は相加的な中枢神経抑制作用を示すことが考えられます。

3. ご使用にあたっての注意事項

ZURZUVAE® Capsules

1) 用法・用量

通常、成人にはズラノンとして30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与する。
なお、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から6週間以上の間隔をあけること。

2) 用法・用量に関連する注意

- 7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[電子添文5.2参照]
- 7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。[電子添文17.1.1参照]
- 7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。
- 7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。
- 7.5 他の抗うつ薬への本剤の上乗せ効果は示されていないため、他の抗うつ薬で治療中の患者への急性期治療としては、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

【用法・用量に関連する補足情報】

- ・本剤はGABA_A受容体に作用することから、依存形成及び薬物乱用の可能性があります。ラットを用いた依存性試験では、身体依存性及び薬物乱用を示唆する所見が認められました⁷⁾。
- ・GABA_A受容体のポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)として作用するベンゾジアゼピン系薬剤の推奨使用期間に基づいて、投与期間を14日間と設定しています。患者には飲み忘れた分は服薬せずに廃棄等を行うよう指導し、本剤の服薬期間14日間を厳守するよう説明してください。国内で実施された臨床試験3試験ではいずれも投与期間を14日間として実施されており、本剤による依存性に関連する有害事象は発現せず、依存性が形成される懸念は認められませんでした^{8,9,10)}。
- ・本剤の長期投与による依存形成リスクを考慮し、国内臨床試験では休薬期間を6週間としました。再治療を行う場合は、投与終了から必ず6週間以上あけてください。
- ・他の抗うつ薬[選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬(S-RIM)]投与中のうつ病・うつ状態の患者に本剤30mgを上乗せ投与した国内第Ⅲ相試験(併用治療)において、本剤の有効性を裏付けるデータは得られませんでした¹⁰⁾。

7) 社内資料：ズラノンの薬物乱用及び身体依存性に関する試験

8) 社内資料：ズラノンの国内第Ⅱ相用量設定試験

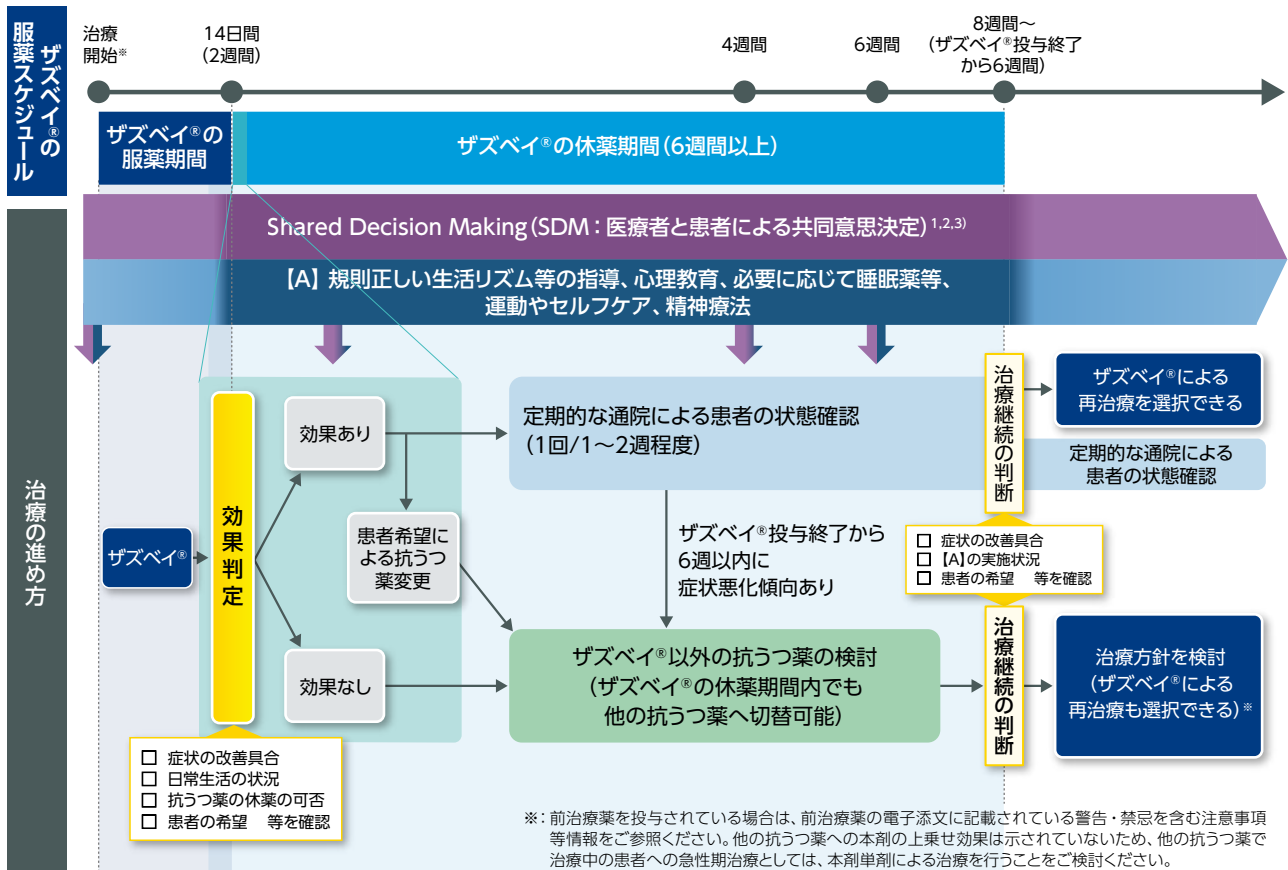
9) 社内資料：ズラノンの国内第Ⅲ相試験/単剤治療

10) 社内資料：ズラノンの国内第Ⅲ相試験/併用治療

3. ご使用にあたっての注意事項

規則正しい生活リズム等の指導、心理教育等は、ザズベイ®の服薬期間/休薬期間にかかわらず、うつ病治療として常に実施します。また、各診察時には患者や家族、医療者とともに双方向に意思決定する手法として知られるShared Decision Making (SDM: 医療者と患者による共同意思決定) を考慮した上で、治療方針を確認します。

治療フロー図(急性期治療)



ザズベイ®を用いたうつ病治療の全体像です。

ザズベイ®を14日間服薬した後は効果判定、医療者と患者による共同意思決定 (SDM) を行います。

- ① ザズベイ®による治療効果が得られた場合には、定期的な通院 (1~2週間に1回を目安) により患者の状態を確認します。
6週間の休薬後に患者の状態や希望を確認し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められた場合には、ザズベイ®による再治療の有無を判断します。
もし患者が変薬を希望した場合は、その希望に基づいて検討します。
- ② ザズベイ®による治療効果が得られたが、患者が変薬を希望する場合は、ザズベイ®以外の抗うつ薬を検討してください。
- ③ ザズベイ®の効果が十分に得られなかった場合には、ザズベイ®以外の抗うつ薬への切替を検討してください。
ザズベイ®の休薬期間内であっても、他の抗うつ薬への切替が可能です。患者のザズベイ®による治療希望があった場合には、再投与も選択できますが、患者の状態を観察したうえで検討してください。

全体を通して、ザズベイ®の服薬だけでなく、規則正しい生活リズム等の指導、心理教育、必要に応じた睡眠薬投与、運動やセルフケア、精神療法といった薬物療法以外のうつ病の基本的な治療も並行して行います。

1) 日本うつ病学会 うつ病診療ガイドライン作成ワーキンググループ: うつ病診療ガイドライン 2025 (2025年12月25日), pp.37-45, 61-66, 74-84, 153-156, 213-223, 248-254
<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline2025.pdf> (最終確認日: 2026/1/26)

2) 日本うつ病学会サイコエデュケーション委員会作成: Decision Aid for Depression Treatment 治療法を一緒に選ぶための手引き, 2024, pp.9, 24
https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/psychoeducation_20241118.pdf (最終確認日: 2026/1/26)

3) 中山健夫ほか編: 実践シェアード・ディジションメイキング 改題改訂 第2版, 2024, pp.56, 180, 日本医事新報社, 東京

「用法・用量に関連する注意」につきましては、6ページをご参照ください。

3) 過量投与

13.1 症状

過度の中枢神経抑制症状があらわれる可能性がある。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。

【補足情報】

ラットを用いた安全性試験において、臨床用量30mgにおける曝露量の約5倍で呼吸異常を伴う重度の鎮静が認められました⁵⁾。また、イヌを用いた安全性試験では、臨床用量30mgにおける曝露量の約4～5倍で重度の鎮静が認められました⁵⁾。国内及び海外臨床試験では、本剤の過量投与後に中枢神経抑制作用に基づくと考えられる有害事象が報告されています¹¹⁾。本剤の薬理作用及び非臨床結果を考慮すると、過量投与の際の過度の鎮静に注意が必要です。患者に用法及び用量を守って服用するよう指導してください。

5) 社内資料：ズラノロンの反復投与毒性試験

11) 社内資料：ズラノロンの過量投与事例

4) 重要な基本的注意

(1) 自殺念慮・自殺企図

- 8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[電子添文5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1参照]
- 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[電子添文5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1参照]
- 8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[電子添文5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.5、15.1参照]

【補足情報】

うつ症状を呈する患者は希死念慮及び自殺企図のおそれがあります。患者の状態及び病態の変化に注意して観察してください。ご家族等にうつ症状を呈する患者の自殺念慮や自殺企図のリスクについて説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うようご指導ください。

3. ご使用にあたっての注意事項

(2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等

8.2 うつ症状を呈する患者は、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、本剤投与時にこれらの症状の増悪が観察された場合には、投与を中止することを検討した上で適切な処置を行うこと。[電子添文5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.5、15.1参照]

【補足情報】

うつ病・うつ状態を有する患者において、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等の症状があらわれることが報告されています。また、これらの副作用を発現した症例の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が報告されています。

本剤の国内外臨床試験において、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等の発現頻度に、本剤群とプラセボ群の間で明確な差は認められませんでした。患者の状態及び病態の変化に注意して観察してください。ご家族等にこれらの副作用について説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うようご指導ください。

(3) 自動車の運転等、危険を伴う機械の操作

8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

【補足情報】

本剤は中枢神経抑制作用を有するため、傾眠やめまい等を来す可能性があります。自動車の運転、高所での作業等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意してください。

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相(単剤治療及び併用治療)を統合した成績において、本剤30mg群における傾眠の副作用発現割合は20.0%(103/514例)、めまいの発現割合は12.6%(65/514例)でした。また、海外で健康成人を対象に実施した自動車運転能力評価試験において、本剤投与後に運転への影響が認められました¹²⁾。

12) 社内資料：ズラノロンの海外自動車運転能力評価試験

(4) 依存

5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者の急性期治療に用いること。抑うつ症状が寛解又は回復した患者における再燃・再発の予防を目的とした投与は行わないこと。[電子添文7.1、17.1.1、17.1.2参照]

7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[電子添文5.2参照]

【補足情報】

GABA_A受容体のPAMは、長期間の投与による依存性の形成が一般に知られています。本剤の用法・用量を遵守のうえ、再治療を行う場合には、治療上の必要性を十分に検討してください。

5) 重大な副作用

錯乱状態

11.1.1 錯乱状態(頻度不明)

錯乱状態、せん妄、失見当識があらわれることがある。

【補足情報】

国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験では、錯乱状態に関する有害事象は認められていませんが、本剤の薬理作用から発現が予測されます¹³⁾。また、海外の臨床試験では重篤な症例が複数報告されています¹³⁾。錯乱状態、せん妄、失見当識の症状がみられた場合、速やかに本剤を中止するなど適切な処置を行ってください。

13) 社内資料：ズラノンの錯乱状態に関する有害事象

6) 主な副作用

その他の副作用

以下の副作用があらわれることがあります。患者の状態及び病態の変化に注意して観察してください。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	
精神神経系	傾眠(20.0%)、めまい(12.6%)	頭痛	振戦、鎮静、注意力障害、健忘	嗜眠
消化器		悪心、下痢、口渇・口内乾燥	嘔吐、腹部不快感、腹痛	
肝臓		ALT上昇	AST上昇、γ-GTP上昇	
その他		浮遊感、倦怠感	歩行障害、酩酊感	

7) その他の注意

臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤(本剤は含まず)の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[電子添文5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2参照]

【補足情報】

患者の状態及び病態の変化に注意して観察してください。ご家族等に自殺念慮や自殺企図のリスクについて説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うようご指導ください。

4. 臨床成績

1) 国内第Ⅲ相試験/単剤治療試験 (A3734試験)

社内資料：ズラノロンの国内第Ⅲ相試験/単剤治療(承認時評価資料)

(1) 二重盲検パート (Part A)

〈試験概要〉

試験デザイン：本試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較パート(以下、Part A)と非盲検非対照の加療必要時再投与パート(以下、Part B)より構成した。

● Part A

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

目的：大うつ病性障害患者を対象に、15日時のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量を指標として、ザズベイ®30mg群のプラセボ群に対する優越性を検証する。

対象：日本人大うつ病性障害患者：412例(プラセボ群205例、ザズベイ®30mg群207例)

〈選択基準〉

- ・ 同意取得時の年齢が18歳以上75歳以下の日本人男性又は女性の外来患者
- ・ 精神疾患簡易構造化面接法(M.I.N.I.)を用いて面接し、DSM-5で「うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害」と診断され、かつ下記の2つの条件を満たす患者
 - －現在のうつ病エピソードが同意取得日の8週間以上前から継続している
 - －現在のうつ病エピソードの継続期間が同意取得前12ヵ月以下である
- ・ 投与開始日に、ハミルトンうつ病評価尺度17項目版(HAM-D17)合計スコアが22点以上かつ患者の健康に関する質問票-9(PHQ-9)合計スコアが15点以上の患者
- ・ 同意取得時から試験終了まで、就寝までに夕食又は軽食を摂取し、夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者

〈除外基準〉

- ・ 重篤な肝障害、腎障害、心疾患、肺疾患、血液疾患、代謝性疾患等を有する患者
- ・ 治療抵抗性うつ病(現在発症しているうつ病エピソードに対して2種類以上の異なる抗うつ薬[抗精神病薬を除く]をそれぞれ国内承認用量の範囲で4週間以上投与しているにもかかわらず、効果がみられない状態)の患者(MGH ATRQ^{*1}評価は投与開始日のみで行う)
- ・ 現在発症しているうつ病エピソードに対し、迷走神経刺激療法、電気けいれん療法、経頭蓋磁気治療法等の機器を用いた療法で治療したことがある患者
- ・ スクリーニング中にM.I.N.I.を用いて面接した上で、DSM-5で以下の分類に該当する疾患と診断された合併症又は既往歴を有すると、試験責任(分担)医師が判断した患者

神経発達症群/神経発達障害群、統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、双極性障害及び関連障害群、心的外傷及びストレス関連障害群、パーソナリティ障害群、強迫症及び関連症群/強迫性障害及び関連障害群、神経性やせ症/神経性無食欲症、神経性過食症/神経性大食症、過食性障害、神経認知障害群、物質使用障害群

- ・ 以下のいずれかの疾患を有する患者

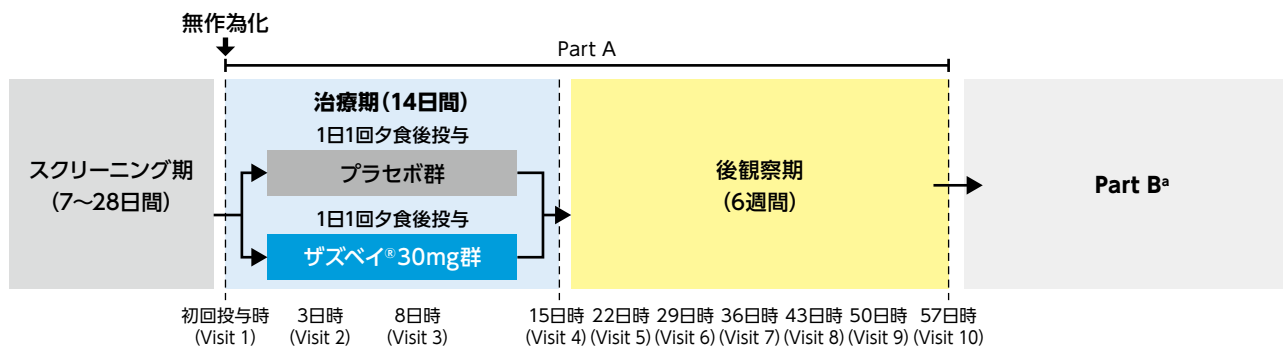
てんかん(既往も含む)、睡眠時無呼吸症候群、間質性肺炎、重度の気管支喘息、肺泡低換気症候群、慢性呼吸不全、肺高血圧症、その他慢性呼吸器疾患を有し医師が不適切と判断する患者

- ・ 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者
 - －Visit pre及びその前12ヵ月以内にコロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)の自殺念慮の質問4又は質問5、あるいは自殺行動のいずれかの質問(自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く)が「はい」に該当した患者
 - －投与開始日にC-SSRSの自殺念慮の質問4又は質問5、あるいは自殺行動のいずれかの質問(自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く)が「はい」に該当した患者
- ・ ズラノロン、アロプレグナロン、又は関連物質に対するアレルギーが確認されている患者

※1：Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire

方 法：スクリーニング期(7～28日間)、治療期(14日間)、及び後観察期(6週間)で構成した。スクリーニング期終了後、性別、投与開始時のHAM-D17合計スコア(24点以下、25点以上)及び現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を層別割付因子として、ザズベイ®30mg群又はプラセボ群に1：1の比で無作為に割付けた。試験参加者は割付けられた治験薬を1日1回夕食後に14日間服用した後、後観察期に移行した。

注)他の抗うつ薬を服用している患者は治験薬投与開始前に14日間のウォッシュアウト期間が設けられた(他の抗うつ薬投与中止直後より本剤を投与したデータはない)。



a: Part Bに移行する場合は、Part AのVisit 10(57日時±2日)から1週間以内に移行した。

Part Bに移行しない場合はVisit 10(57日時±2日)で終了した。

併用禁止薬(療法)及び併用制限薬(療法)は次の通り規定した。

<併用禁止薬(療法)>

- Part Aの投与開始日の28日前からPart A終了又は中止まで、以下の薬剤の使用を禁止した。

CYP3Aの強い阻害剤、CYP3Aの強い誘導剤

- Part Aの投与開始日の14日前からPart A終了又は中止まで、以下の薬剤の使用及び療法を禁止した。

抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬(非GABA系の睡眠薬を除く)、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬、気分安定薬(炭酸リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン等)、その他のGABA_A受容体モジュレーター又はGABA受容体やGABAの量に影響を及ぼす薬剤、うつ病・うつ状態(抑うつ気分等の類似表現を含む)・精神不安に適応を有する薬剤及び漢方薬・サプリメント、電気けいれん療法・経頭蓋磁気治療法等の機器等を用いた療法、オピオイド製剤

<併用制限薬(療法)>

- Part Aの同意取得からPart A終了又は中止まで、以下の薬剤は、1週間に2回を限度とした頓用での使用を認めた。ただし、各Visitの前日の使用は禁止した。

非GABA系の睡眠薬(ラメルテオン、スボレキサント、レンボレキサント等)、併用禁止薬に該当しない不眠症治療目的で使用する薬剤及び漢方薬(抗ヒスタミン薬等)

- Part Aの同意取得からPart A終了又は中止まで、うつ病の治療を目的とした新たな療法の追加を禁止した。投与開始日の14日以上前から継続している療法は継続可能としたが、治験終了まで同一の条件で継続することとした。

有効性評価項目：<主要評価項目>

15日時のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量(検証的解析項目)

<副次評価項目>

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 等

安全性評価項目：有害事象、血圧、脈拍数、12誘導心電図、臨床検査値、コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)、薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価(D-2-A)、離脱症状評価(D-2-B)、Drug Effects Questionnaire-5(DEQ-5)

解析計画：<主要評価項目>

最大の解析対象集団 (FAS) [検証的解析] 及び治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) を対象とした。反復測定データに対する混合効果モデル (MMRM) を用いて、プラセボ群とザズベイ®30mg群との比較を行った。3～57日時に得られた利用可能な全てのデータを用い、ベースラインからの変化量を応答とし、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、ベースラインのHAM-D17合計スコア、性別、現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量としてMMRMをあてはめた。MMRMでは誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった。15日時のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量を用いて、プラセボ群に対するザズベイ®30mg群の優越性を確認した (両側有意水準0.05)。

<副次評価項目>

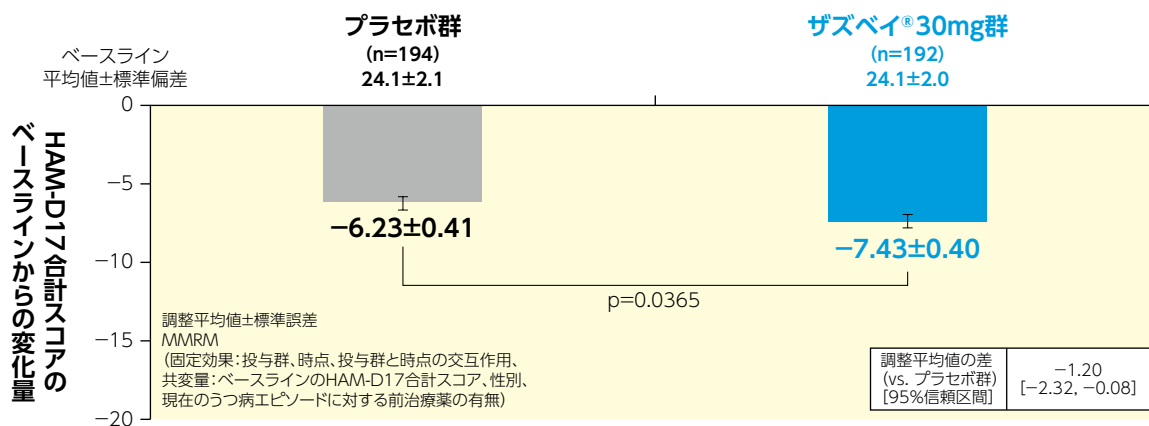
FASを対象とした。HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量について、MMRMの下で、時点ごとにプラセボ群とザズベイ®30mg群との比較を行った。各時点で得られた利用可能な全てのデータを用い、該当スコアのベースラインからの変化量を応答とし、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、該当スコアのベースラインスコア、性別、現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量としてMMRMをあてはめた。MMRMでは誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった。

〈有効性〉

1. 主要評価項目

15日時のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 (検証的解析結果) 主要評価項目

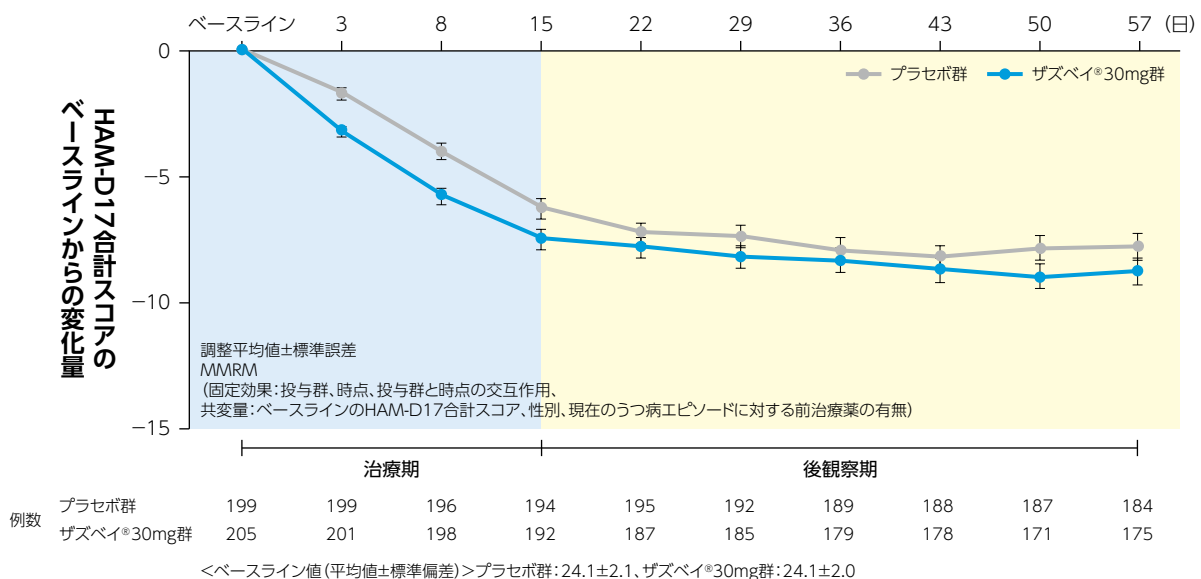
Part Aの15日時のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量(調整平均値±標準誤差)は、プラセボ群で-6.23±0.41、ザズベイ®30mg群で-7.43±0.40であり、ザズベイ®30mg群はプラセボ群と比べ有意に改善し、ザズベイ®30mg群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(MMRM、p=0.0365)。



2. 副次評価項目

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量(調整平均値±標準誤差)は、治療期中では、ザズベイ®30mg群は3日時で-3.21±0.23、8日時で-5.73±0.32、15日時(検証的解析項目)で-7.43±0.40であり、プラセボ群に対し有意差を示し [MMRM、それぞれp<0.05 (3日時、8日時: 名目上のp値、15日時: 検証的解析結果)]、治療期中では経時的にベースラインから減少しました。



4. 臨床成績

〈安全性〉

1. 有害事象及び副作用

本試験のPart Aにおける有害事象の発現率は、プラセボ群40.7% (81/199例)、ザズベイ®30mg群55.1% (113/205例) でした。

本試験のPart Aにおける副作用の発現率は、プラセボ群12.1% (24/199例)、ザズベイ®30mg群34.1% (70/205例) でした。

主な副作用は、以下の表の通りでした。

■ 主な副作用(いずれかの群で発現率5%以上)

例数(%)

	プラセボ群		ザズベイ®30mg群	
	治療期 (199例)	後観察期 (199例)	治療期 (205例)	後観察期 (205例)
全副作用	22(11.1)	3(1.5)	70(34.1)	3(1.5)
傾眠	11(5.5)	0	27(13.2)	0
浮動性めまい	1(0.5)	1(0.5)	25(12.2)	1(0.5)
異常感	1(0.5)	0	13(6.3)	0

投与中止に至った副作用は、ザズベイ®30mg群で2例5件に認められ、その内訳は浮動性めまい2件、頭痛、悪心、倦怠感各1件 でした。

本試験のPart Aにおいて、死亡及び重篤な副作用は認められませんでした。

2. 薬物依存性及び薬物乱用

依存性評価委員会では、依存性を疑う事象 (MedDRA標準検索式で「薬物乱用、依存および離脱[広域]」に該当する事象) が発現した患者及びD-2-A並びにD-2-Bの回答結果に基づき薬物依存が疑われた患者 (D-2-A又はD-2-Bの質問項目で「非常に」又は「かなり」と回答した患者) を評価し、また、有害事象一覧からも依存性を評価しました。その結果、本試験において全ての患者で治験薬による薬物依存はないと判断されました。

5. 効能・効果に関連する注意 (抜粋)

5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者の急性期治療に用いること。抑うつ症状が寛解又は回復した患者における再燃・再発の予防を目的とした投与は行わないこと。[電子添文7.1、17.1.1、17.1.2参照]

7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[電子添文5.2参照]

7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。[電子添文17.1.1参照]

7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。

7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。

(2)非盲検非対照パート※ (Part B)【1年間長期投与】 ※：加療必要時再投与パート

〈試験概要〉

試験デザイン：本試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較パート(以下、Part A)と非盲検非対照の加療必要時再投与パート(以下、Part B)より構成した。

● Part B

多施設共同、非盲検、非対照試験

目的：うつ病性障害患者を対象に、ザズベイ®を再投与したときの安全性及び有効性を評価する。

対象：Part Aを完了した患者377例のうち307例(プラセボ/ザズベイ®30mg群^{※1}162例、ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群^{※2}145例)

※1：Part Aでプラセボ、Part Bでザズベイ®を投与

※2：Part Aでザズベイ®, Part Bでザズベイ®を投与

〈選択基準〉

- ・ 先行するPart Aに参加し、治療期と後観察期を完了している患者
- ・ 同意取得時から試験終了まで、就寝までに夕食又は軽食を摂取し、夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者

〈除外基準〉

- ・ Part Aで発現した未回復の有害事象により、試験責任(分担)医師が継続投与パートへの参加を不適当と判断した患者
- ・ 重篤な肝障害、腎障害、心疾患、肺疾患、血液疾患、代謝性疾患等を有する患者
- ・ 以下のいずれかの疾患を有する患者

てんかん(既往も含む)、睡眠時無呼吸症候群、間質性肺炎、重度の気管支喘息、肺胞低換気症候群、慢性呼吸不全、肺高血圧症、その他慢性呼吸器疾患を有し医師が不適切と判断する患者

- ・ 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者
 - Part Aにコロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)の自殺念慮の質問4又は質問5、あるいは自殺行動のいずれかの質問(自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く)が「はい」に該当した患者

方法：Part Aを終了し、Part Bへの参加の同意が得られ、安全性に問題のない試験参加者は、Part Bに移行した。Part Bは、治療期(14日間)、後観察期(6週間)、及び効果維持観察期から構成した。Part Bでは、ザズベイ®30mgを1日1回服用する14日間の治療期と6週間の後観察期を1治療サイクルとし、試験実施計画書に規定したPart Bの治療期開始基準に該当する場合に、治療サイクルを繰り返し、Part Bの最初の治療サイクル開始から1年間観察することとした。また、Part Bへの参加を最後に同意した試験参加者の初回投与から1年(52週)経過した時点で本試験を終了することとした。Part B治療期開始基準は、以下の条件をいずれも満たす場合とし、最大6回の治療サイクルとした。

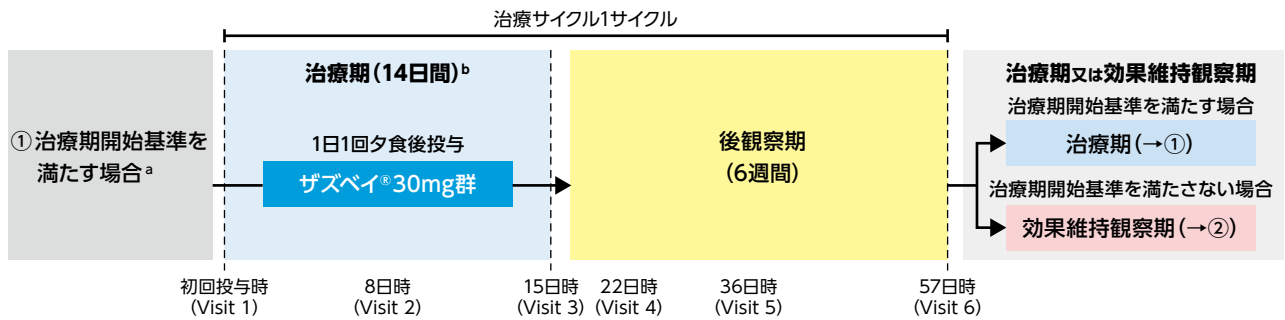
〈Part B治療期開始基準〉

- ・ HAM-D17合計スコアが14点以上の場合
- ・ うつ病エピソード(DSM-5の診断基準に従う)が2週間以上持続している場合

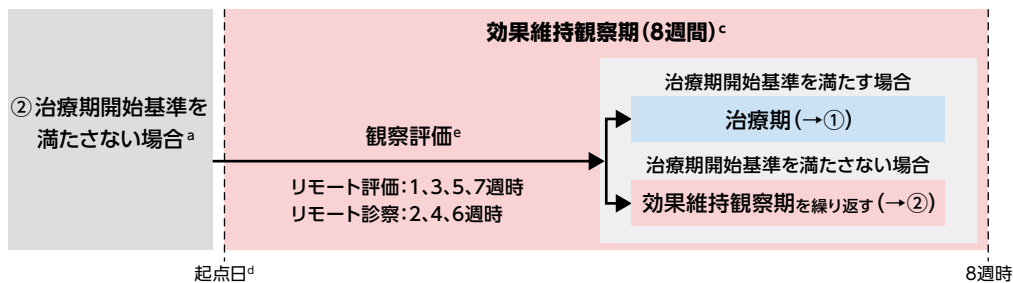
Part A終了時及びPart Bの各治療サイクル終了時に患者がPart B治療期開始基準を満たさない場合は、効果維持観察期に移行した。効果維持観察期中にPart B治療期開始基準を満たした場合は、速やかに治療期に移行した。一度もPart B治療期開始基準を満たさず治療期に移行しなかった場合は、Part Aの投与開始から1年(52週)後に試験を終了することとした。

4. 臨床成績

<Part B(治療期、後観察期)>



<Part B(効果維持観察期)>



a: Part Bに移行する場合は、Part AのVisit 10(57日時±2日)から1週間以内に移行した。Part Bに移行しない場合は、Part AのVisit 10(57日時±2日)で終了した。

b: 各治療サイクルの投与開始日を初回投与時(Visit 1)とし、治療サイクルは最大6回とした。

c: Part Bの治療期開始基準を満たす場合、試験参加者は1週間以内に治療期に移行した。

d: Part Aの最終Visit(Visit 10)又はPart Bの直近の治療サイクルの後観察期終了時(Visit 6)とした。

e: HAM-D17合計スコアの評価は4週時及び8週時のみ実施した。

併用禁止薬(療法)及び併用制限薬(療法)は次の通り規定した。

<併用禁止薬(療法)>

- Part B参加時からPart B終了又は中止まで、以下の薬剤の使用を禁止した。

CYP3Aの強い阻害剤、CYP3Aの強い誘導剤、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬(非GABA系の睡眠薬を除く)、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬、気分安定薬(炭酸リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン等)、その他のGABA_A受容体モジュレーター又はGABA受容体やGABAの量に影響を及ぼす薬剤、電気けいれん療法・経頭蓋磁気治療法等の機器等を用いた療法、オピオイド製剤

<併用制限薬(療法)>

- Part B参加時からPart B終了又は中止まで、以下の薬剤は、1週間に2回を限度とした頓用での使用を認めた。ただし、各Visitの前日の使用は禁止した。

非GABA系の睡眠薬(ラメルテオン、スボレキサント、レンボレキサント等)、併用禁止薬に該当しない不眠症治療目的で使用する薬剤及び漢方薬(抗ヒスタミン薬等)

安全性評価項目：有害事象、血圧、脈拍数、12誘導心電図、臨床検査値、コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)、薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価(D-2-A)、離脱症状評価(D-2-B)、Drug Effects Questionnaire-5(DEQ-5)

有効性評価項目：<副次評価項目>

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 等

解析計画：<副次評価項目>

最大の解析対象集団(FAS)を対象とし、治療サイクルごとに、プラセボ/ザズベイ®30mg群、ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群、全体で結果を要約した。

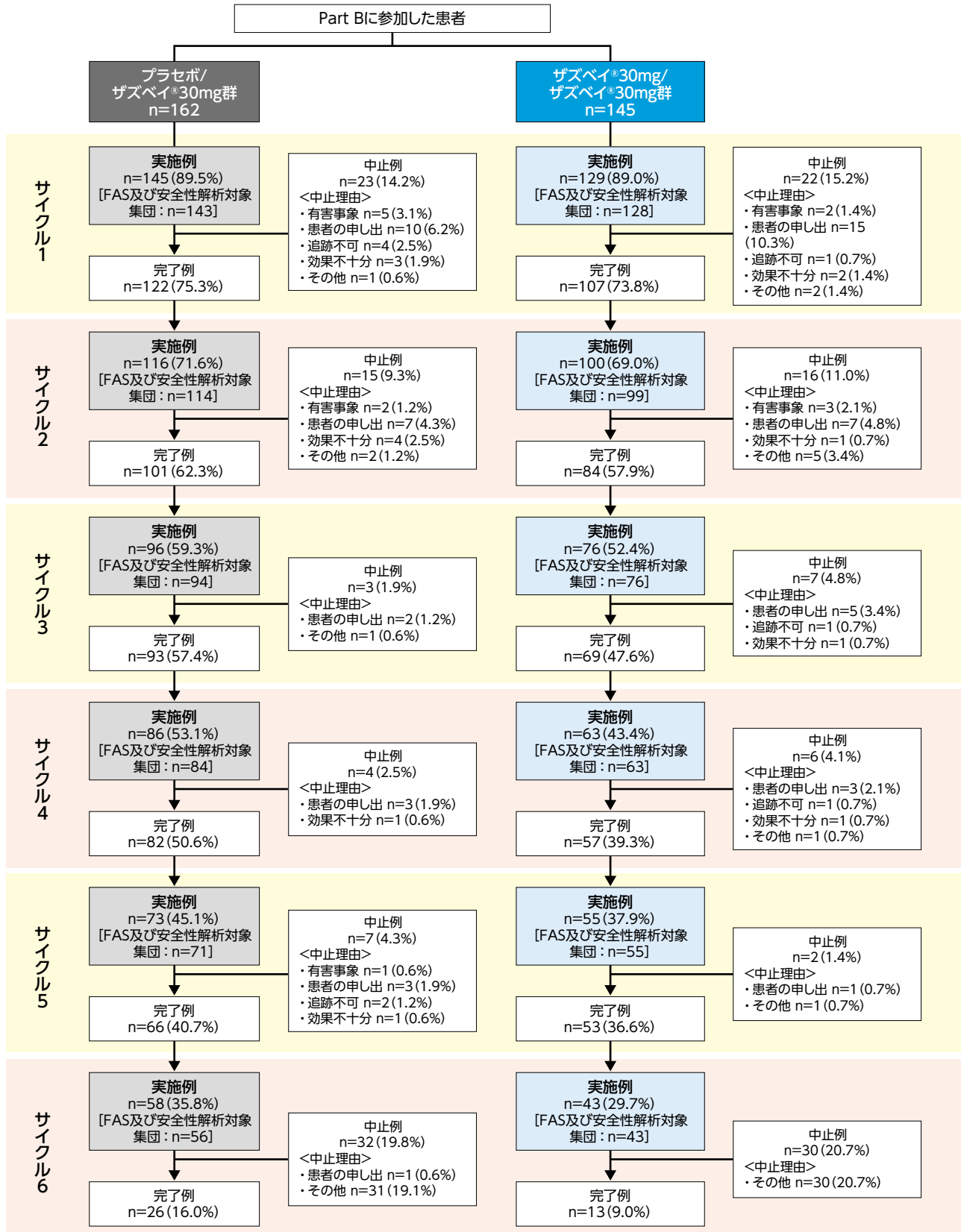
7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

- 7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[電子添文5.2参照]
- 7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。[電子添文17.1.1参照]
- 7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。
- 7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。

4. 臨床成績

〈患者背景〉

解析対象集団*



効果維持観察期中の中止例は、最終サイクル時に集計した。

*: FAS及び安全性解析対象集団はGCP違反例を除いた。

FAS: Part Aを含めて治験薬を1回以上服用し、1時点以上でPart BにおけるHAM-D17が測定されている患者のうち、Part Bでザズベイ®を服用した患者
安全性解析対象集団: Part Aを含めて治験薬を1回以上服用し、かつPart Bにおける安全性評価項目が1項目以上評価された患者

Part Bでのザズベイ®の治療回数は、1回58例(21.4%)、2回43例(15.9%)、3回23例(8.5%)、4回21例(7.7%)、5回27例(10.0%)、6回99例(36.5%)でした。

■ Part Bにおけるザズベイ®の治療回数

例数(%)

Part Aの投与群		プラセボ群	ザズベイ®30mg群	合計
評価例数		143例	128例	271例
治療回数	1	29(20.3)	29(22.7)	58(21.4)
	2	20(14.0)	23(18.0)	43(15.9)
	3	10(7.0)	13(10.2)	23(8.5)
	4	13(9.1)	8(6.3)	21(7.7)
	5	15(10.5)	12(9.4)	27(10.0)
	6	56(39.2)	43(33.6)	99(36.5)

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

- 7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。【電子添文5.2参照】
- 7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。【電子添文17.1.1参照】
- 7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。
- 7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。

4. 臨床成績

〈安全性〉

1. 有害事象及び副作用

本試験のPart Bにおける全治療サイクルを通しての有害事象の発現率は、プラセボ/ザズベイ®30mg群で73.8%(118/160例)、ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群で76.4%(110/144例)でした。

本試験のPart Bにおける全治療サイクルを通しての副作用の発現率は、プラセボ/ザズベイ®30mg群で31.9%(51/160例)、ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群で36.1%(52/144例)でした。

主な副作用は、以下の表の通りでした。

■ 主な副作用(いずれかの群で発現率5%以上)

例数(%)

治療サイクル	プラセボ/ザズベイ®30mg群											
	1		2		3		4		5		6	
	治療期 (143例)	後観察期 (143例)	治療期 (114例)	後観察期 (114例)	治療期 (94例)	後観察期 (94例)	治療期 (84例)	後観察期 (84例)	治療期 (71例)	後観察期 (71例)	治療期 (56例)	後観察期 (56例)
傾眠	18(12.6)	0	3(2.6)	0	2(2.1)	0	2(2.4)	0	1(1.4)	0	2(3.6)	0
浮動性めまい	10(7.0)	0	3(2.6)	0	3(3.2)	0	3(3.6)	0	3(4.2)	0	1(1.8)	0
異常感	4(2.8)	0	3(2.6)	0	1(1.1)	0	0	0	1(1.4)	0	0	0

例数(%)

治療サイクル	ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群											
	1		2		3		4		5		6	
	治療期 (128例)	後観察期 (128例)	治療期 (99例)	後観察期 (99例)	治療期 (76例)	後観察期 (76例)	治療期 (63例)	後観察期 (63例)	治療期 (55例)	後観察期 (55例)	治療期 (43例)	後観察期 (43例)
傾眠	14(10.9)	0	8(8.1)	0	2(2.6)	0	2(3.2)	0	2(3.6)	0	0	0
浮動性めまい	13(10.2)	0	4(4.0)	0	3(3.9)	0	2(3.2)	0	2(3.6)	0	2(4.7)	0
異常感	4(3.1)	0	3(3.0)	0	3(3.9)	0	4(6.3)	0	3(5.5)	0	2(4.7)	0

投与中止に至った副作用は、プラセボ/ザズベイ®30mg群で6例7件に認められ、その内訳は肝機能検査異常、酩酊感、アカシジア、動悸、悪心、浮動性めまい、傾眠各1件でした。ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群では2例4件に認められ、その内訳は頭痛、浮動性めまい、倦怠感、意識変容状態各1件でした。

重篤な副作用は、プラセボ/ザズベイ®30mg群で1例1件に肝機能検査異常、ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群で1例1件に意識変容状態が認められました。

本試験のPart Bにおいて、死亡例は認められませんでした。

2. 薬物依存性及び薬物乱用

依存性評価委員会では、依存性を疑う事象(MedDRA標準検索式で「薬物乱用、依存および離脱[広域]」に該当する事象)が発現した患者及びD-2-A並びにD-2-Bの回答結果に基づき薬物依存が疑われた患者(D-2-A又はD-2-Bの質問項目で「非常に」又は「かなり」と回答した患者)を評価し、また、有害事象一覧からも依存性を評価しました。その結果、本試験において全ての患者で治験薬による薬物依存はないと判断されました。

5. 効能・効果に関連する注意(抜粋)

5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者の急性期治療に用いること。抑うつ症状が寛解又は回復した患者における再燃・再発の予防を目的とした投与は行わないこと。【電子添文7.1、17.1.1、17.1.2参照】

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。【電子添文5.2参照】

7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。【電子添文17.1.1参照】

7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。

7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。

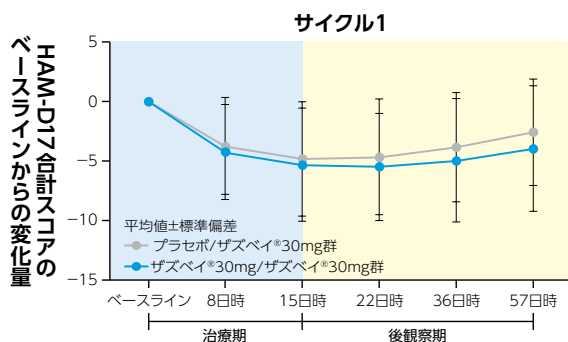
〈有効性〉

副次評価項目

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量※ 副次評価項目

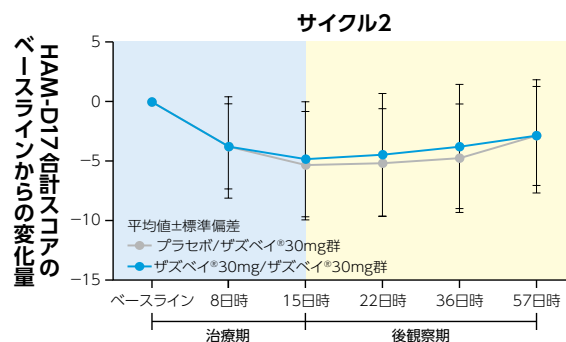
各治療サイクルのHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量は、以下の通りでした。

※：Part Bの結果は要約統計量であり、検定を実施していない。



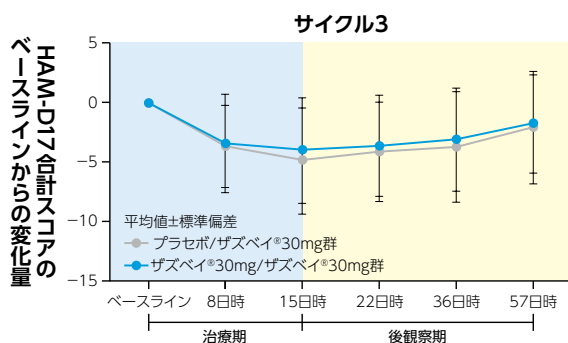
	ベースライン	8日時	15日時	22日時	36日時	57日時
プラセボ/ ザズベイ®30mg群 (n)	143	139	126	121	127	126
ザズベイ®30mg/ ザズベイ®30mg群 (n)	128	124	121	118	113	114

<ベースライン値(平均値±標準偏差)>
 プラセボ/ザズベイ®30mg群: 19.4±3.7, ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群: 19.2±3.7



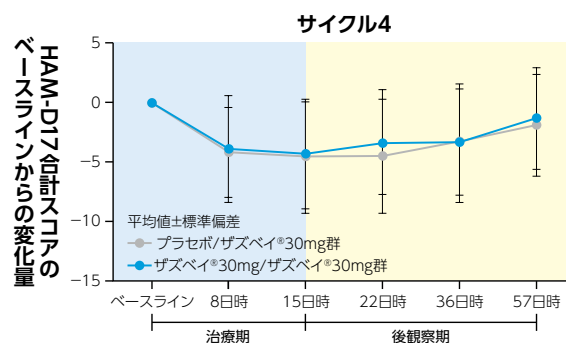
	ベースライン	8日時	15日時	22日時	36日時	57日時
プラセボ/ ザズベイ®30mg群 (n)	114	112	104	107	107	102
ザズベイ®30mg/ ザズベイ®30mg群 (n)	99	94	96	94	92	88

<ベースライン値(平均値±標準偏差)>
 プラセボ/ザズベイ®30mg群: 18.8±3.3, ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群: 18.5±3.3



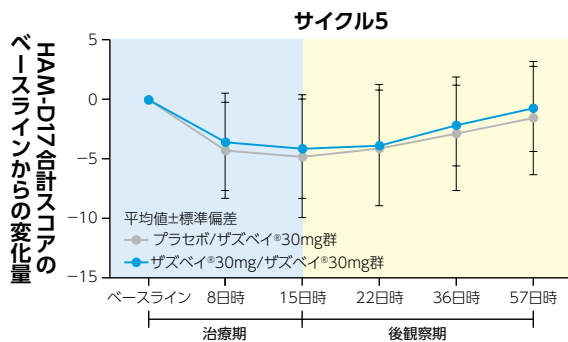
	ベースライン	8日時	15日時	22日時	36日時	57日時
プラセボ/ ザズベイ®30mg群 (n)	94	86	89	86	89	87
ザズベイ®30mg/ ザズベイ®30mg群 (n)	76	74	74	74	72	69

<ベースライン値(平均値±標準偏差)>
 プラセボ/ザズベイ®30mg群: 18.2±3.6, ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群: 17.7±3.2



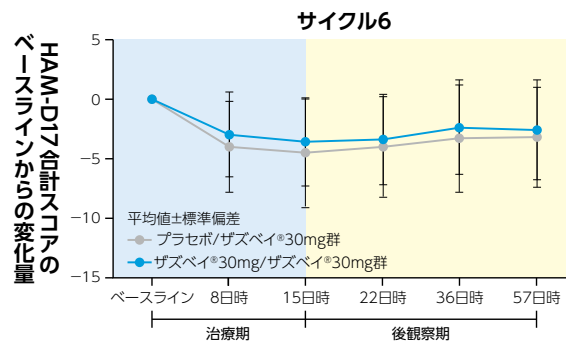
	ベースライン	8日時	15日時	22日時	36日時	57日時
プラセボ/ ザズベイ®30mg群 (n)	84	81	83	82	80	79
ザズベイ®30mg/ ザズベイ®30mg群 (n)	63	61	60	59	59	58

<ベースライン値(平均値±標準偏差)>
 プラセボ/ザズベイ®30mg群: 18.2±3.4, ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群: 17.7±2.8



	ベースライン	8日時	15日時	22日時	36日時	57日時
プラセボ/ ザズベイ®30mg群 (n)	71	68	63	65	62	58
ザズベイ®30mg/ ザズベイ®30mg群 (n)	55	54	52	53	46	44

<ベースライン値(平均値±標準偏差)>
 プラセボ/ザズベイ®30mg群: 18.1±3.5, ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群: 18.1±3.0



	ベースライン	8日時	15日時	22日時	36日時	57日時
プラセボ/ ザズベイ®30mg群 (n)	56	54	54	54	55	47
ザズベイ®30mg/ ザズベイ®30mg群 (n)	43	37	41	41	37	38

<ベースライン値(平均値±標準偏差)>
 プラセボ/ザズベイ®30mg群: 17.5±2.9, ザズベイ®30mg/ザズベイ®30mg群: 19.0±3.5

4. 臨床成績

2) 国内第Ⅲ相試験/併用治療試験 (A3736試験)

社内資料：ズラノロンの国内第Ⅲ相試験/併用治療(承認時評価資料)

A3736試験の主要評価項目に関して、一般的に他の抗うつ薬に上乗せしたときの薬剤の治療効果は、単剤で薬剤を投与したときよりも低くなると考えられている。そのため、A3734試験よりも多くの症例数が必要となることが想定される。他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有効性を統計学的な仮説検定に基づき検証することは、実施可能性の観点から困難と考えられたため、有用性を探索的に検討することとした。

(1) 二重盲検パート (Part A)

〈試験概要〉

試験デザイン：本試験は、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較パート(以下、Part A)と非盲検非対照の加療必要時再投与パート(以下、Part B)より構成した。

● Part A

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

目的：抗うつ薬投与中の大うつ病性障害の日本人患者を対象に、15日時のHAM-D17反応率を指標として、上乗せ投与時のザズベイ®30mg群の有効性をプラセボ群と比較して評価する。

対象：日本人大うつ病性障害患者108例(プラセボ群53例^{※1}、ザズベイ®30mg群55例)

※1：プラセボ群の反応率を20%、ザズベイ®30mg群のプラセボ群に対するオッズ比を2.1とし、オッズ比の点推定値が閾値である1.14を超える確率が90%以上となるような被験者数を組み入れる計画とした。

〈選択基準〉

- ・ 同意取得時の年齢が18歳以上75歳以下の日本人男性又は女性の外来患者
- ・ 精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.) を用いて面接し、DSM-5で「うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害」と診断され、かつ下記の2つの条件を満たす患者
 - － 現在のうつ病エピソードが同意取得日の8週間以上前から継続している
 - － 現在のうつ病エピソードの継続期間が同意取得前12ヵ月以下である
- ・ 投与開始日の4週間以上前から、抗うつ薬 [選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬] 1剤を承認用量範囲内で服用中である患者 (用法・用量の変更なし)
- ・ Visit pre及び投与開始時に、HAM-D17合計スコアが14点以上の患者
- ・ Visit pre及び投与開始時に、患者の健康に関する質問票-9 (PHQ-9) 合計スコアが10点以上の患者
- ・ 同意取得時から試験終了まで、就寝までに夕食又は軽食を摂取し、夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者

〈除外基準〉

- ・ 重篤な肝障害、腎障害、心疾患、肺疾患、血液疾患、代謝性疾患等を有する患者
- ・ 治療抵抗性うつ病 (現在発症しているうつ病エピソードに対して2種類以上の異なる抗うつ薬 [抗精神病薬を除く] をそれぞれ国内承認用量の範囲で4週間以上投与しているにもかかわらず、効果がみられない状態) の患者 (MGH ATRQ^{※2}評価は投与開始日のみで行う)
- ・ Visit preから投与開始日までのHAM-D17合計スコアの減少率が50%以上の患者
- ・ 現在発症しているうつ病エピソードに対し、迷走神経刺激療法、電気けいれん療法、経頭蓋磁気治療法等の機器を用いた療法で治療したことがある患者

※2：Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire

- ・スクリーニング中にM.I.N.I.を用いて面接した上で、DSM-5で以下の分類に該当する疾患と診断された合併症又は既往歴を有すると、治験責任(分担)医師が判断した患者

神経発達症群/神経発達障害群、統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、双極性障害及び関連障害群、心的外傷及びストレス因関連障害群、パーソナリティ障害群、強迫症及び関連症群/強迫性障害及び関連障害群、神経性やせ症/神経性無食欲症、神経性過食症/神経性大食症、過食性障害、神経認知障害群、物質使用障害群

- ・以下のいずれかの疾患を有する患者

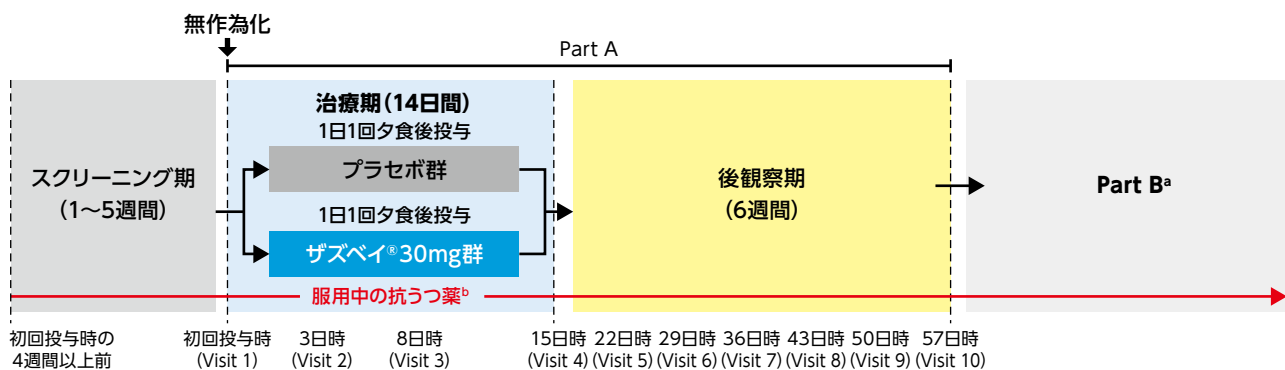
てんかん(既往も含む)、睡眠時無呼吸症候群、間質性肺炎、重度の気管支喘息、肺胞低換気症候群、慢性呼吸不全、肺高血圧症、その他慢性呼吸器疾患を有し医師が不適切と判断する患者

- ・以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者

- － Visit pre及びその前12ヵ月以内にコロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)の自殺念慮の質問4又は質問5、あるいは自殺行動のいずれかの質問(自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く)が「はい」に該当した患者
- － 投与開始日にC-SSRSの自殺念慮の質問4又は質問5、あるいは自殺行動のいずれかの質問(自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く)が「はい」に該当した患者

- ・ズラノロン、アロプレグナロン、又は関連物質に対するアレルギーが確認されている患者

方 法: スクリーニング期(1~5週間)、治療期(14日間)、及び後観察期(6週間)から構成した。スクリーニング期終了後、試験参加者を、性別、初回投与時のHAM-D17合計スコア(19点以下、20点以上)を層別割付因子として、ザズベイ®30mg群又はプラセボ群に1:1の比で無作為に割付けた。試験参加者は、Part Aの初回投与時の4週間以上前から服用している抗うつ薬使用下で割付けられた治験薬を1日1回夕食後に14日間服用した後、後観察期に移行した。



a: Part Bに移行する場合は、Part AのVisit 10(57日時±2日)から1週間以内に移行した。

Part Bに移行しない場合はVisit 10(57日時±2日)で終了した。

b: 治験薬投与開始前から患者が服用している抗うつ薬(SSRI、SNRI、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬のうちいずれか1剤)

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

7.5 他の抗うつ薬への本剤の上乗せ効果は示されていないため、他の抗うつ薬で治療中の患者への急性期治療としては、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

4. 臨床成績

併用禁止薬(療法)及び併用制限薬(療法)は次の通り規定した。

<併用禁止薬(療法)>
● Part Aの投与開始日の35日前からPart A終了又は中止まで、以下の薬剤の使用を禁止した。
CYP3Aの強い阻害剤、CYP3Aの強い誘導剤
● Part Aの投与開始日の14日前からPart A終了又は中止まで、以下の薬剤の使用及び療法を禁止した。
抗うつ薬(ただし、Part Aの投与開始日の4週間以上前から服用している抗うつ薬[SSRI、SNRI、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬]1剤[併用薬]は除く)、抗不安薬、睡眠薬(非GABA系の睡眠薬を除く)、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬、気分安定薬(炭酸リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン等)、その他のGABA _A 受容体モジュレーター又はGABA受容体やGABAの量に影響を及ぼす薬剤、うつ病・うつ状態(抑うつ気分等の類似表現を含む)・精神不安に適応を有する薬剤及び漢方薬・サプリメント、電気けいれん療法・経頭蓋磁気治療法等の機器等を用いた療法、オピオイド製剤
<併用制限薬(療法)>
● Part Aの同意取得からPart A終了又は中止まで、以下の薬剤は、1週間に2回を限度とした頓用での使用を認めた。ただし、各Visitの前日の使用は禁止した。
非GABA系の睡眠薬(ラメルテオン、スボレキサント、レンボレキサント等)、併用禁止薬に該当しない不眠症治療目的で使用する薬剤及び漢方薬(抗ヒスタミン薬等)
● Part Aの同意取得からPart A終了又は中止まで、うつ病の治療を目的とした新たな療法の追加を禁止した。投与開始日の14日以上前から継続している療法は継続可能としたが、治験終了まで同一の条件で継続することとした。

有効性評価項目：<主要評価項目>

Part Aの15日時のHAM-D17反応率(HAM-D17合計スコアがベースラインから50%以上減少した患者の割合)

<副次評価項目>

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 等

安全性評価項目：有害事象、血圧、脈拍数、12誘導心電図、臨床検査値、コロンビア自殺重症度評価尺度(C-SSRS)、薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価(D-2-A)、離脱症状評価(D-2-B)、Drug Effects Questionnaire-5(DEQ-5)

解析計画：<主要評価項目>

最大の解析対象集団(FAS)を対象とした。逆確率重み付き一般化推定方程式(IPW-GEE)を用いて、主要評価項目であるPart Aの15日時のHAM-D17反応率において、ザズベイ®30mg群のプラセボ群に対するオッズ比を指標として比較した。3～57日時に得られた利用可能な全てのデータを用い、HAM-D17反応率を応答として、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、性別、ベースラインのHAM-D17合計スコア(19点以下、20点以上)を共変量とするIPW-GEEをあてはめた。このとき、各時点の重みには当該時点までの応答の条件付き観測確率を表す傾向スコアの逆数を用いた。作業相関行列は独立構造とした。プラセボ群に対するHAM-D17反応率のオッズ比の点推定値が基準値1.14を超えることを有効性評価(既存薬に対する上乗せ効果)の達成基準とした(調整オッズ比、その95%信頼区間、及びオッズ比を1と仮定した帰無仮説のp値を算出した)。本剤単剤治療で変化量を指標にプラセボに対する優越性を検証した国内第Ⅱ相試験/用量設定試験(A3731試験)では、本剤のプラセボに対する15日時のHAM-D17反応率のオッズ比は2.44であり、オッズ比の95%信頼区間の下限値である1.14を基準値と設定した。この基準値は、本試験の反応率のオッズ比の点推定値が基準値を超えた場合、抗うつ薬併用時の反応率における薬効が、単剤治療時のザズベイ®30mg群のプラセボ群に対するオッズ比と同等であると主張できるように設定された。

<副次評価項目>

FASを対象とした。HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量について、反復測定データに対する混合効果モデル(MMRM)を用いて、時点ごとにプラセボ群とザズベイ®30mg群の間で比較した。各時点で得られた利用可能な全てのデータを用い、該当スコアのベースラインからの変化量を応答として、投与群、時点、投与群と時点の交互作用を固定効果、該当スコアのベースラインスコア、性別を共変量とするMMRMをあてはめた。MMRMでは誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった。なお、このモデルが収束しない場合は、誤差分散の共分散構造をHeterogeneous AR(1)、Heterogeneous Compound Symmetry、Compound Symmetry、Variance Componentの順に選択してMMRMを適用した。また、投与群ごと、時点ごとに要約統計量を算出した。

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

7.5 他の抗うつ薬への本剤の上乗せ効果は示されていないため、他の抗うつ薬で治療中の患者への急性期治療としては、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

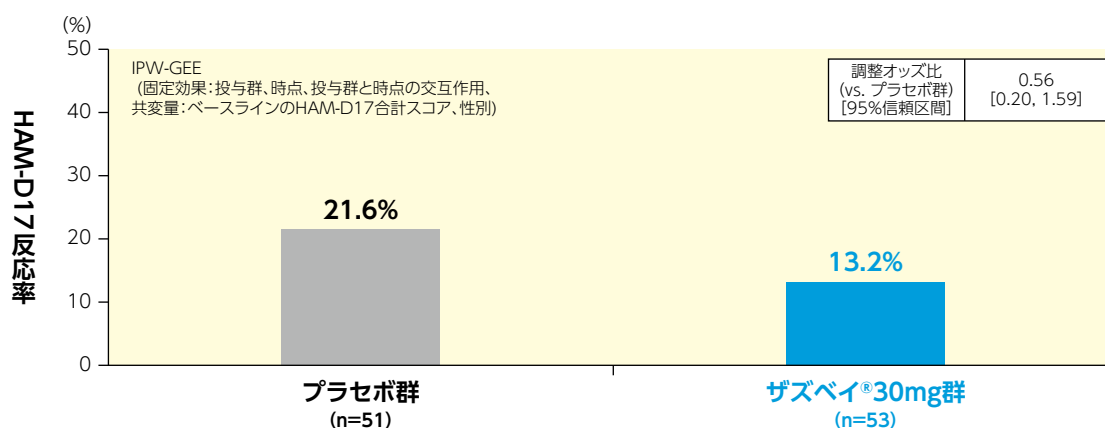
4. 臨床成績

〈有効性〉

1. 主要評価項目

15日時のHAM-D17反応率 (HAM-D17合計スコアがベースラインから50%以上減少した患者の割合) 主要評価項目

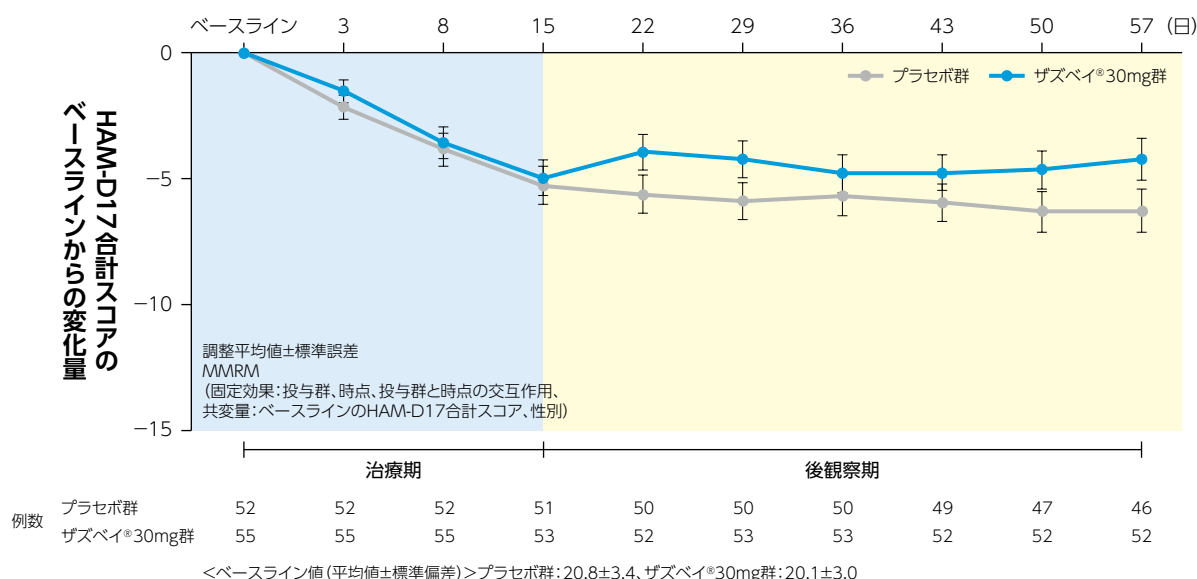
15日時のHAM-D17反応率は、プラセボ群で21.6% (11/51例)、ザズベイ®30mg群で13.2% (7/53例)でした。プラセボ群と比較したザズベイ®30mg群の調整オッズ比 (95%信頼区間)は0.56 (0.20, 1.59)であり、事前に規定した基準値1.14を超えませんでした。



2. 副次評価項目

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目

HAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値±標準誤差)は、治療期中では、ザズベイ®30mg群は3日時で-1.52±0.47、8日時で-3.55±0.62、15日時で-4.94±0.72でした。



7. 用法・用量に関連する注意 (抜粋)

7.5 他の抗うつ薬への本剤の上乗せ効果は示されていないため、他の抗うつ薬で治療中の患者への急性期治療としては、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。[電子添文17.1.1、17.1.2参照]

〈安全性〉

1. 有害事象及び副作用

本試験のPart Aにおける有害事象の発現率は、プラセボ群42.3% (22/52例)、ザズベイ®30mg群67.3% (37/55例)でした。本試験のPart Aにおける副作用の発現率は、プラセボ群11.5% (6/52例)、ザズベイ®30mg群41.8% (23/55例)でした。

主な副作用は、以下の表の通りでした。

■ 主な副作用 (いずれかの群で発現率5%以上)

例数(%)

	プラセボ群		ザズベイ®30mg群	
	治療期 (n=52)	後観察期 (n=52)	治療期 (n=55)	後観察期 (n=55)
全副作用	6 (11.5)	0	21 (38.2)	2 (3.6)
傾眠	2 (3.8)	0	11 (20.0)	0
浮動性めまい	0	0	4 (7.3)	0
悪心	0	0	4 (7.3)	0

投与中止に至った副作用は、ザズベイ®30mg群で1例1件に中等度の無力症が認められました。

重篤な副作用は、プラセボ群で1例1件に肝機能異常が認められ、ザズベイ®30mg群では認められませんでした。

本試験のPart Aにおいて、死亡例は認められませんでした。

2. 薬物依存性及び薬物乱用

Part A、Part Bのいずれでも、依存性を疑う事象 (MedDRA標準検索式で「薬物乱用、依存および離脱 [広域]」に該当する事象)は認められませんでした。

5. 効能・効果に関連する注意 (抜粋)

5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者の急性期治療に用いること。抑うつ症状が寛解又は回復した患者における再燃・再発の予防を目的とした投与は行わないこと。【電子添文7.1、17.1.1、17.1.2参照】

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。【電子添文5.2参照】

7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。【電子添文17.1.1参照】

7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。

7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。

7.5 他の抗うつ薬への本剤の上乗せ効果は示されていないため、他の抗うつ薬で治療中の患者への急性期治療としては、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。【電子添文17.1.1、17.1.2参照】

アロプレグナロン様 GABA_A 受容体機能賦活剤

劇薬

習慣性医薬品：注意－習慣性あり

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ザズバイ[®]カプセル30mg

ZURZUVAE[®] Capsules

薬価基準収載

ズラノロンカプセル

日本標準商品分類番号 | 871179

承認番号 | 30700AMX00258000

販売開始 | 2026年3月

貯法：室温保存 有効期間：4年

◆禁忌を含む注意事項等情報等の改訂には十分ご留意ください。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者


2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザズバイカプセル 30mg
有効成分	1 カプセル中 ズラノロン 30mg
添加物	ケイ酸処理結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル本体中:ゼラチン、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄、酢酸、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ザズバイカプセル 30mg
性状・剤形	キャップが橙色、ボディが淡橙色の不透明な硬カプセル剤である。内容物は白色の粉末又は塊である。
外形	
大きさ	1 号カプセル
質量	約 0.33g
識別コード	217 30

4. 効能・効果

○うつ病・うつ状態

5. 効能・効果に関連する注意

- 5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4, 9.1.1, 9.1.2, 15.1 参照]
- 5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者の急性期治療に用いること。抑うつ症状が寛解又は回復した患者における再燃・再発の予防を目的とした投与は行わないこと。[7.1, 17.1.1, 17.1.2 参照]

6. 用法・用量

通常、成人にはズラノロンとして30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与する。なお、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から6週間以上の間隔をあけること。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。[5.2 参照]
- 7.2 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ、本剤による治療を再度選択する場合には、必ず本剤投与終了から6週間以上の間隔をあけること。本剤による治療を繰り返し行っても再燃・再発する場合には、他の治療法を検討し、漫然と本剤による治療を繰り返さないこと。[17.1.1 参照]
- 7.3 本剤14日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から6週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。
- 7.4 本剤を14日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。
- 7.5 他の抗うつ薬へ本剤の上乗せ効果は示されていないため、他の抗うつ薬で治療中の患者への急性期治療としては、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。[17.1.1, 17.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1, 8.2-8.4, 9.1.1, 9.1.2, 15.1 参照]

- 8.2 うつ症状を呈する患者は、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穩、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、本剤投与時にこれらの症状の増悪が観察された場合には、投与を中止することを検討した上で適切な処置を行うこと。[5.1, 8.1, 8.3, 8.4, 9.1.1-9.1.5, 15.1 参照]
- 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1, 8.1, 8.2, 8.4, 9.1.1, 9.1.2, 15.1 参照]
- 8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1, 8.1-8.3, 9.1.1-9.1.5, 15.1 参照]
- 8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1, 8.1-8.4, 9.1.2, 15.1 参照]

9.1.2 双極性障害患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1, 8.1-8.4, 9.1.1, 15.1 参照]

9.1.3 統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。[8.2, 8.4, 9.1.4, 9.1.5 参照]

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。[8.2, 8.4, 9.1.3, 9.1.5 参照]

9.1.5 脳に器質的障害のある患者

精神症状が増悪することがある。また、中枢神経抑制作用が強くあらわれるおそれがある。[8.2, 8.4, 9.1.3, 9.1.4 参照]

9.1.6 睡眠時無呼吸症候群又は中等度以上の呼吸障害のある患者

呼吸抑制があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

腎機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

肝機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められた。所見が認められなかった用量と臨床用量における曝露量比は3.9倍であった。[2.2, 9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下していることが多く、傾眠、鎮静、錯乱の危険性が高くなる可能性がある。[16.6.3 参照]

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aで代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aを強く阻害する薬剤 HIVプロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾール等) クラリスロマイシン 等 [16.7.1 参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。	CYP3Aの阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3Aを誘導する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 等 [16.7.2 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3Aの誘導作用により、本剤の代謝が促進され血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制作用を有する薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 等 [16.7.5参照]	中枢神経抑制作用が増強される おそれがある。	中枢神経抑制剤との併用 で相加的な増強作用が考 えられる。
ミルタザピン 三環系・四環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩、アミト リプチリン塩酸塩 等		
アルコール(飲酒) [16.7.6参照]	中枢神経抑制作用が増強される おそれがある。本剤服用中は飲酒 を避けさせることが望ましい。	エタノールと本剤は相加 的な中枢神経抑制作用を 示すことが考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 錯乱状態(頻度不明)

錯乱状態、せん妄、失見当識があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	
精神神経系	傾眠(20.0%)、 めまい(12.6%)	頭痛	振戦、鎮静、注意力 障害、健忘	嗜眠
消化器		悪心、下痢、口渇・ 口内乾燥	嘔吐、腹部不快感、 腹痛	
肝臓		ALT上昇	AST上昇、 γ -GTP 上昇	
その他		浮遊感、倦怠感	歩行障害、酩酊感	

13. 過量投与

13.1 症状

過度の中枢神経抑制症状があらわれる可能性がある。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤(本剤は含まず)の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2参照]

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

14カプセル[7カプセル(PTP)×2]

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2027年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。



SHIONOGI

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8

医薬情報センター TEL 0120-956-734