

## 審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ザズベイクプセル30mg  
[一 般 名]      ズラノロン  
[申 請 者 名]    塩野義製薬株式会社  
[申請年月日]    令和 6 年 9 月 27 日

### [審 議 結 果]

令和 7 年 10 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

### [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。

なお、部会委員より、添付文書における効能・効果及び用法・用量に関連する注意喚起及び情報提供について、以下の意見があった。

- ・ 他の抗うつ薬への本剤の上乗せ効果を検討した第Ⅲ相試験では、本剤群においてプラセボ群よりも反応率が低い傾向であったこと、上乗せ投与時の有効性が示されていない旨を記載すべきである。
- ・ 投与可能な患者の範囲に誤解が生じないよう、効能・効果に関連する注意の記載をより明確にすべきである。
- ・ 本剤の再投与がより慎重に考慮されるよう、本剤による再治療は選択肢の一つであることを理解できる記載とすべきである。

上記を踏まえ、医薬品第一部会において、部会委員の意見を反映した添付文書により注意喚起及び情報提供を行うことが適当と判断された。

当該判断による審査結果の変更はない。

## 審査報告書

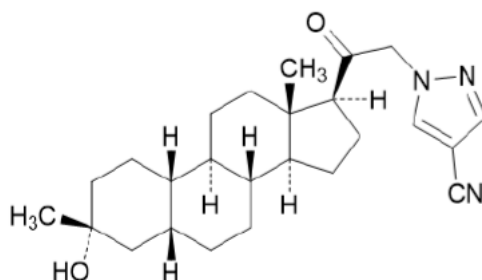
令和7年10月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] ザズベイクプセル 30 mg  
[一般名] ズラノロン  
[申請者] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年9月27日  
[剤形・含量] 1カプセル中にズラノロン 30 mg を含有する硬カプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{25}H_{35}N_3O_2$

分子量： 409.56

化学名：

(日本名) 1-(3 $\alpha$ -ヒドロキシ-3 $\beta$ -メチル-20-オキソ-19-ノル-5 $\beta$ -プレグナン-21-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

(英名) 1-(3 $\alpha$ -Hydroxy-3 $\beta$ -methyl-20-oxo-19-nor-5 $\beta$ -pregnan-21-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile

- [特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第三部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のうつ病・うつ状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製

品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

うつ病・うつ状態

[用法及び用量]

通常、成人にはズラノロンとして 30 mg 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。

[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。

## 審査報告(1)

令和7年8月29日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ザズベイクプセル 30 mg  
[一般名] ズラノロン  
[申請者] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年9月27日  
[剤形・含量] 1カプセル中にズラノロン 30 mg を含有する硬カプセル剤  
[申請時の効能・効果] うつ病・うつ状態  
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはズラノロンとして 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与する。また、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から 6 週間以上あけること。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	26
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	57
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	58

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国の Sage Therapeutics 社<sup>1)</sup>により創製された神経活性ステロイドであるアロプレグナノロンの誘導体であり、GABA<sub>A</sub>受容体のアロステリック部位に結合し、GABA<sub>A</sub>受容体機能を亢進することにより、抗うつ作用を示すことが期待されている。

本邦では、2018年6月に Sage Therapeutics 社から申請者が日本、台湾及び韓国における独占的開発権及び販売権を取得し、申請者において20██年██月から臨床試験が開始され、今般、国内第III相試験成績等に基づき、本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

海外では、産後うつ病に対して2023年8月に米国で承認されて以降、2025年8月現在、英国で承認され、EUでは審査中である。大うつ病性障害（MDD）に対して承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末又は塊であり、性状、溶解性、融点、旋光度、分配係数、███、吸湿性、熱分析（示差走査熱量測定及び熱重量分析）、結晶多形について検討されている。原薬には、少なくとも15種類の結晶形（Form██～██、██～██）が認められているが、実生産における製造方法ではForm██（無水物）のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、NMR（<sup>1</sup>H、<sup>13</sup>C-NMR）、IR、UV-VIS、X線結晶構造解析及び粉末X線回折により確認されている。また、原薬は8個の不斉中心を有するが、目的とする光学異性体が選択的に得られるよう管理されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、出発物質A\*及び出発物質B\*を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQAの特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づくCPPの特定

表1 原薬の品質管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
███	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
水分	規格及び試験方法
無機不純物	規格及び試験方法
███	製造方法、規格及び試験方法
███	製造方法
███	製造方法

重要工程として、███・███・███及び███工程が設定されている。また、重要中間体として、化合

1) 現 Supernus Pharmaceuticals 社

物A\*、化合物B\* 及び 化合物C\* が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、純度試験 [ ]、 [ ] ( [ ])、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)、水分、強熱残分、 [ ] 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	ポリエチレン袋+	24 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、 [ ] ポリエチレン袋に入れ、 [ ] ドラムで室温保存するとき、 [ ] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [ ] カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 30 mg 含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、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、軽質無水ケイ酸及びフマル酸ステアリルナトリウムが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、 [ ]・混合、 [ ]、 [ ]、カプセル充てん、充てん・包装・表示、試験・保管からなる工程により製造され、重要工程として、カプセル充てん工程が設定されている。なお、カプセル充てん工程及び充てん・包装・表示工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定
- CQA に影響を及ぼす物質特性の特定、製造工程パラメータの PAR の検討

表 3 製剤の品質管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
[ ]	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
[ ]	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験( )、純度試験[類縁物質(HPLC)]、製剤均一性[ ]、溶出性(HPLC)及び定量法(HPLC)が設定されている。なお、審査の過程で純度試験[類縁物質(HPLC)]が追加された。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25°C	60%RH	PTP包装	36カ月
加速試験	3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ( )及び( )に包装して室温保存するとき、48カ月と設定された。なお、長期保存試験はカ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績が提出された。一部の試験では、ヒトにおける本薬の代謝物<sup>7)</sup>である M117、M125、M135 及び M136 についても検討された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 15%HPβCD 水溶液が用いられた。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 GABA<sub>A</sub> 受容体に対する結合性

ラット大脳皮質膜を用いて、GABA<sub>A</sub> 受容体 Cl<sup>-</sup>チャネルへの <sup>35</sup>S 標識リガンド結合に対する本薬の影響を検討した。その結果、本薬は濃度依存的にリガンド結合を阻害し、その Ki 値は 3.9~6.0 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-02)。また、本薬の代謝物である M117、M125、M135 及び M136 について、同様の検討を行った結果、M117、M135 及び M136 は濃度依存的にリガンド結合を阻害し、その Ki 値はそれぞれ 140 nmol/L、2800 nmol/L 及び 2200 nmol/L であったが、M125 は 10 μmol/L までリガンド結合を阻害しなかった (CTD 4.2.1.1-03)。

7) マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-02、5.3.2.2-12) で確認された本薬の代謝物のうち、本薬のエピマーである M117、血漿中 AUC<sub>0-last</sub> が未変化体より高値であった M125 (本薬のエピマーのシアノピラゾール環の脱アルキル化、ジ水酸化及びカルボン酸体)、未変化体よりも極性が低く、かつ血漿中 AUC<sub>0-last</sub> が未変化体の 25%を超える M135 及び M136 (いずれも脱水素体) について検討された。

### 3.1.1.2 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ サブユニット及び $\alpha_4\beta_3\delta$ サブユニットで構成される $GABA_A$ 受容体における GABA 誘発電流に対する影響

$GABA_A$  受容体のうち脳内の後シナプス部位及びシナプス外のそれぞれの領域に最も豊富に存在するサブタイプである  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニット及び  $\alpha_4\beta_3\delta$  サブユニットで構成される組換えヒト  $GABA_A$  受容体を発現させた細胞 (Ltk 細胞、HEK293 細胞又は CHO 細胞) を用いて、ホールセルパッチクランプ法により GABA (2~10  $\mu\text{mol/L}$ ) により誘発される  $\text{Cl}^-$  電流に対する本薬の影響を検討した結果、表 5 のとおりであり、本薬はいずれのサブユニット構成の  $GABA_A$  受容体においても濃度依存的に GABA 誘発電流を増強した。

表 5 本薬による  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニット及び  $\alpha_4\beta_3\delta$  サブユニットで構成される組換えヒト  $GABA_A$  受容体機能の亢進作用

サブユニット構成	細胞種	GABA 濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	$\text{EC}_{50}$ (nmol/L)	$\text{E}_{\text{max}}$ (%)	パッチクランプ法の方法	CTD
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	Ltk	2	178~701	279~706	オート	4.2.1.1-04
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	Ltk	2	294~1011	587~694	マニュアル	4.2.1.1-07
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	Ltk	2	374	1041	マニュアル	4.2.1.1-08
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	HEK293	4	587	2049	オート	4.2.1.1-05
$\alpha_1\beta_2\gamma_2$	HEK293	4	732	2008		
$\alpha_4\beta_3\delta$	HEK293	10	250	3912		
$\alpha_4\beta_3\delta$	HEK293	10	116	4051		
$\alpha_4\beta_3\delta$	CHO	2	140~737	226~686	マニュアル	4.2.1.1-06
$\alpha_4\beta_3\delta$	CHO	2	163	639	マニュアル	4.2.1.1-08

$\alpha_4\beta_3\delta$  サブユニットで構成される  $GABA_A$  受容体を発現させた CHO 細胞を用いて GABA (2  $\mu\text{mol/L}$ ) の前処置による定常電流に対する本薬 (0.01、0.1、1 又は 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の影響を検討した結果、本薬は GABA による定常電流を濃度依存的に増強し、持続的活動状態においても GABA 誘発電流を増強することが示唆された (CTD 4.2.1.1-09)。

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニットで構成される  $GABA_A$  受容体を発現させた Ltk 細胞を用いて、 $GABA_A$  受容体の部分作動薬であり、GABA より受容体の脱感作を誘発する可能性が低いピペリジン-4-スルホン酸によって誘発される  $\text{Cl}^-$  電流に対する本薬 (200 nmol/L) の影響を検討した。その結果、ピペリジン-4-スルホン酸の濃度反応性を、本薬の存在下及び非存在下で測定し、飽和濃度 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) の GABA により誘発される最大電流を基準としたとき、本薬投与により、 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニットで構成される  $GABA_A$  受容体に対するピペリジン-4-スルホン酸の  $\text{EC}_{50}$  は 47  $\mu\text{mol/L}$  から 25  $\mu\text{mol/L}$  に、 $\text{E}_{\text{max}}$  は 24% から 50% に変化し、本薬はピペリジン-4-スルホン酸誘発電流を増強した (CTD 4.2.1.1-10)。

### 3.1.1.3 各種サブユニット構成のヒト $GABA_A$ 受容体に対する影響

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$  及び  $\alpha_4\beta_3\delta$  以外の複数のサブユニット構成の組換えヒト  $GABA_A$  受容体をそれぞれ発現させた細胞 (Ltk 細胞、HEK293 細胞又は CHO 細胞) を用いて、GABA 誘発  $\text{Cl}^-$  電流に対する本薬の影響を検討した結果は表 6 のとおりであり、本薬は、検討したいずれのサブユニット構成の  $GABA_A$  受容体においても、GABA 誘発電流を濃度依存的に増強した。

表 6 本薬による各種サブユニット構成の組換えヒト GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用

サブユニット構成	細胞種	GABA 濃度 (μmol/L)	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	E <sub>max</sub> (% potentiation)	パッチクランプ法の方法	CTD
α <sub>2</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>2</sub>	Ltk	2	NC <sup>a)</sup>	NC <sup>a)</sup>	オート	4.2.1.1-11
α <sub>2</sub> β <sub>2</sub> γ <sub>2</sub>	Ltk	2	184	1344	マニュアル	4.2.1.1-12
α <sub>1</sub> β <sub>3</sub> γ <sub>2</sub>	HEK293	5	390	712	オート	4.2.1.1-13
α <sub>2</sub> β <sub>3</sub> γ <sub>2</sub>	HEK293	2	516	1060	オート	
α <sub>3</sub> β <sub>3</sub> γ <sub>2</sub>	HEK293	12.5	293	341	オート	
α <sub>5</sub> β <sub>3</sub> γ <sub>2</sub>	HEK293	2	298	564	オート	
α <sub>6</sub> β <sub>3</sub> δ	CHO	1	147	702	マニュアル	4.2.1.1-14
α <sub>6</sub> β <sub>3</sub> δ	CHO	1	68	203	マニュアル	4.2.1.1-15

a) EC<sub>50</sub> 及び E<sub>max</sub> は算出されなかったが、GABA (2 μmol/L) による誘発電流に対して、本薬 1 及び 10 μmol/L はそれぞれ 184 及び 462% 増強した。

### 3.1.1.4 GABA<sub>A</sub> 受容体の直接開口作用

α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を発現させた Ltk 細胞及び α<sub>4</sub>β<sub>3</sub>δ サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法により GABA 非存在下における Cl<sup>-</sup> 電流に対する本薬の影響を検討した結果、いずれの受容体においても、本薬 (10 μmol/L) によって生じた電流は、GABA (2 μmol/L) による誘発電流の 50% 未満であった (参考 CTD 4.2.1.4-06、4.2.1.1-17)。

α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> 及び α<sub>4</sub>β<sub>3</sub>δ サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体をそれぞれ発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、二電位膜電位固定法により Cl<sup>-</sup> 電流に対する本薬の影響を検討した結果、本薬 (1~100 μmol/L) は α<sub>4</sub>β<sub>3</sub>δ サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体の直接開口作用を示したが、PAM 作用と比較して弱かった。また、本薬は α<sub>1</sub>β<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体の直接開口作用は示さなかった (参考 CTD 4.2.1.1-18)。

### 3.1.1.5 持続性 GABA 誘発電流及び一過性 GABA 誘発電流に対する作用

ラットの小脳顆粒細胞及び歯状回顆粒細胞を用いて、ホールセルパッチクランプ法により持続性 GABA 誘発電流 (保持電流) 及び一過性 GABA 誘発電流 (IPSC) に対する本薬 (0.01、0.03、0.1、0.3、1 又は 3 μmol/L) の作用を検討した。その結果、小脳顆粒細胞において、本薬 (1~3 μmol/L) は保持電流の振幅を増加させ、本薬 (3 μmol/L) は IPSC の減衰時間を延長させた (CTD 4.2.1.1-19)。また、歯状回顆粒細胞において、本薬 (1~3 μmol/L) は保持電流の振幅を増加させ、本薬 (0.3~3 μmol/L) は IPSC の減衰時間を延長させた (CTD 4.2.1.1-20)。

### 3.1.1.6 持続性 GABA 誘発電流及び一過性 GABA 誘発電流に対する持続的増加作用

マウス海馬スライス標本に本薬 (0.1 又は 1 μmol/L) を添加し、15 分間プレインキュベートした後、30 分以上灌流して本薬をウォッシュアウトし、歯状回顆粒細胞からの持続性 GABA 誘発電流の電流密度を検討した結果、本薬 (1 μmol/L) を添加した場合には、溶媒群の歯状回顆粒細胞と比較し電流密度が増加した (参考 CTD 4.2.1.1-21)。

ラット脳スライス標本に本薬 (1 μmol/L) を添加し、15 分間プレインキュベートした後、45 分間灌流して本薬をウォッシュアウトし、歯状回顆粒細胞における持続性及び一過性の GABA 誘発電流を検討した結果、本薬は持続性及び一過性の GABA 誘発電流の振幅を増加させたが、IPSC の減衰時間には影響を及ぼさなかった (参考 CTD 4.2.1.1-22)。

### 3.1.2 *in vivo* 試験

#### 3.1.2.1 社会的敗北ストレス誘発性うつモデルマウスにおける検討 (CTD 4.2.1.1-46)

社会的敗北ストレス誘発性うつモデルマウス (C57BL/6J マウス)<sup>8)</sup>に、溶媒又は本薬 (1 mg/kg) を1日1回7日間反復投与し、社会的相互作用テストにおける ICR マウスとの接触時間に対する本薬の影響を検討した結果、C57BL/6J マウスは、溶媒群と比較して本薬群において、ICR マウスとの接触時間が投与1日目から延長し、投与7日目まで同様に延長した。

#### 3.1.2.2 ラットの脳波に対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-34、4.2.1.1-35)

ラットに溶媒 (30% (w/v) スルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン) 又は本薬を静脈内投与 (1、3 又は 5 mg/kg) 若しくは経口投与 (0.3、3 又は 20 mg/kg) し、EEG パワースペクトラムに対する本薬の作用を検討した結果、いずれの投与経路でも本薬の投与により  $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$  及び  $\gamma_1$  波帯域で用量依存的に EEG パワーが増加し、投与後1時間以内に GABA 受容体に対する PAM 活性のバイオマーカーである  $\beta$  波帯域での EEG パワーの増加が認められた本薬の最小有効量は、静脈内投与で 1 mg/kg 及び経口投与で 3 mg/kg であった。

### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 各種受容体、トランスポーター等に対する作用

GABA<sub>A</sub> 受容体を含む受容体 (72 種)、トランスポーター (4 種) 及び酵素 (2 種) に対する本薬 (10  $\mu$ mol/L) のリガンド結合に及ぼす影響を検討した結果、GABA<sub>A</sub> 受容体以外でリガンド結合に対して 50%以上の阻害作用を示した受容体は、シグマ受容体 (阻害率 87~89%) 及びグリシン受容体 (阻害率 1.2~57%) であった。また、当該試験において、受容体 (3 種) 及び酵素 (2 種) に対する本薬の機能活性を検討した結果、本薬は TRPV1 に対してアゴニスト活性を示し、TRPV1 に対する本薬の濃度反応性を検討した結果、本薬は TRPV1 に対する見かけの機能的アンタゴニスト活性を示した (IC<sub>50</sub>: 12  $\mu$ mol/L) (CTD 4.2.1.2-01、4.2.1.2-02、参考 CTD 4.2.1.2-03)。

依存性薬物の標的として一般的に知られている 15 種の受容体に対する本薬 (10  $\mu$ mol/L) のリガンド結合に及ぼす影響を検討した結果、リガンド結合に対して 50%以上の阻害作用を示した受容体は、シグマ 2 受容体 (阻害率 85%) であった (参考 CTD 4.2.1.2-04)。

#### 3.2.2 核内受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.2-05)

22 種の核内受容体に対する本薬 (0.4、2 又は 10  $\mu$ mol/L) の機能活性をルシフェラーゼアッセイにより検討した結果、本薬 (10  $\mu$ mol/L) はプレグナン X 受容体に対して活性化 (溶媒 (DMSO) の 2.3 倍) を示し、いずれの受容体に対しても溶媒と比較して 50%以上の阻害作用を示さなかった。

#### 3.2.3 各種てんかんモデルに対する作用

本薬の各種てんかんモデルに対する作用を検討した結果は、表 7 のとおりであった。

8) C57BL/6J マウスを毎日異なる個体の ICR マウスと同一ケージ内で1日10~15分間、10日間接触させ、ICR マウスからの攻撃を曝露させた後、側面が金網で覆われたケージを設置したオープンフィールド装置内で実施した社会的相互作用テストにおいて、ケージ内に ICR マウスを入れないときと比較して、ケージ内の ICR マウスを入れたときにケージ付近の滞在時間が減少した C57BL/6J マウスを選択した。

表7 各種てんかんモデルに対する作用を検討した試験成績の概略

モデル	動物種	用量 (mg/kg)	投与経路	主な結果	CTD
ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデル	マウス	0、1、3、10	経口	本薬 (0.3~10 mg/kg) は強直性けいれん発現までの時間を延長した。	参考 4.2.1.1-23
		0、0.1、0.3、1	経口		参考 4.2.1.1-24
6-Hz 精神運動発作モデル	マウス	0、0.3、1、3	腹腔内	間代性発作を抑制した (ED <sub>50</sub> : 1.897 mg/kg)。	参考 4.2.1.1-27
脆弱 X 精神遅滞1 遺伝子ノックアウトモデル	マウス	0、1、5	腹腔内	本薬 (1~5 mg/kg) は聴原発作を抑制した。	参考 4.2.1.1-28
カイニン酸誘発内側側頭葉てんかんモデル	マウス	0、1、3、5	腹腔内	本薬 (1~5 mg/kg) は海馬発作性放電を抑制した。	参考 4.2.1.1-30
リチウム-ピロカルピン誘発てんかん重積状態モデル	ラット	0、1、3、5	静脈内	本薬 (3~5 mg/kg) は EEG パワーを抑制した。	参考 4.2.1.1-31
難治性てんかん重積状態モデル	ラット	0、0.3、1、2、3、4、5	静脈内	本薬 (1~5 mg/kg) は EEG パワーを抑制した。	参考 4.2.1.1-32 参考 4.2.1.1-33

### 3.2.4 抗不安作用・抗コンフリクト (葛藤) 作用

マウスに本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を腹腔内投与し、投与 30 分後に高架式十字迷路法にて検討を行った結果、本薬 1 及び 3 mg/kg 群では溶媒群と比較して、5 分間の迷路内のオープンアームへの進入回数の増加及びオープンアーム滞在時間の延長が認められた (参考 CTD 4.2.1.1-36)。

ラットに本薬 0.3、1 又は 3 mg/kg を腹腔内投与し、投与 60 分後に高架式十字迷路法にて検討を行った結果、5 分間の迷路内のオープンアームへの進入回数及びオープンアーム滞在時間について、本薬投与による変化は認められなかった (参考 CTD 4.2.1.1-37)。

ラットに本薬 0.5、1、2.5 又は 5 mg/kg を腹腔内投与し、Vogel 型コンフリクト試験を行った結果、投与 30 分後では、本薬 2.5 及び 5 mg/kg 群は溶媒群と比較して飲水ノズルへの総リック数及び総電気ショック数の増加が認められたが、投与 60 分後には本薬投与による影響は認められなかった (参考 CTD 4.2.1.1-38~40)。

### 3.2.5 口腔ジスキネジアに対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-41)

レセルピン誘発口腔ジスキネジアは、 $\gamma$  サブユニットを含有する GABA<sub>A</sub> 受容体の作動薬であるジアゼパムには感受性を示さない一方で、 $\delta$  サブユニットを含有する GABA<sub>A</sub> 受容体の作動薬である gaboxadol (THIP) 及びシナプス外の GABA<sub>A</sub> 受容体を介した持続性 GABA 誘発電流の増強作用を有するバクロフェン (J Neurosci 2013; 33: 3780-5、J Neurosci 2013; 33: 3738-43) には感受性を示すことが報告されている (Behav Brain Res 2005; 160: 51-9)。このことを踏まえ、ラットを用いてレセルピン (1 mg/kg、皮下投与) により誘発される口腔ジスキネジアに対する本薬 (0.3~3 mg/kg、腹腔内投与) の作用を検討した結果、本薬 3 mg/kg 投与により舌突出及び咀嚼様顎運動が減少した。

### 3.2.6 自発運動量及び運動協調性に対する作用

マウスに本薬 (1~10 mg/kg) を腹腔内投与し、自発運動量に対する作用を検討した結果、本薬 5~10 mg/kg においてオープンフィールド装置内における総移動距離が減少する傾向が認められた (参考 CTD 4.2.1.1-42、4.2.1.1-43)。

マウスに本薬 (1~10 mg/kg) を腹腔内投与し、運動協調性に対する作用を回転棒 (ロータロッド) 法により検討した結果、本薬 10 mg/kg において回転棒上での滞在時間が減少する傾向が認められた (参考 CTD 4.2.1.1-44)。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概要は、表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量又は濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (雄 10 例/群)	一般状態観察、FOB 法	0 <sup>a)</sup> 、3、10、22.5 mg/kg	経口	(一般状態) ≥10：正向反射の消失 22.5：自発運動の低下、運動失調、接触又は音に対する反応性の亢進 (FOB 法) ≥3：閉眼、歩行異常 ≥10：正向反射の消失 22.5：覚醒レベルの低下、後肢の開脚幅の増加、熱的侵害刺激に対する反応性の低下、姿勢異常、自発運動の低下	4.2.1.3-01
心血管系	HEK293 細胞又は CHO 細胞	心筋イオンチャンネル電流 <sup>b)</sup>	0 <sup>c)</sup> 、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC <sub>50</sub> ：>30 μmol/L	参考 4.2.1.3-02
	HEK293 細胞	hERG チャンネル電流	0 <sup>d)</sup> 、0.1、0.3、1、3 μmol/L	<i>in vitro</i>	IC <sub>50</sub> ：>3 μmol/L	4.2.1.3-03
	イヌ (雄 4 例)	一般状態、血圧、心拍数、心電図(無麻酔下、テレメトリー法)	0 <sup>e)</sup> 、0.4、1、2.5 mg/kg	経口	(一般状態) ≥1：旋回運動、自発運動の低下、半眼又は閉眼、側臥位、運動失調、流涎、浅呼吸/頻呼吸、振戦 2.5：体温低下 (心血管パラメータ) ≥1：収縮期血圧の低下、平均血圧の低下、拡張期血圧の軽度な上昇、平均動脈圧の軽度な上昇、心拍数の増加 (心電図) 2.5：RR 間隔の短縮、PR 間隔の短縮、QT 間隔の短縮	4.2.1.3-04
呼吸系	ラット (雄 8 例/群)	一般状態、呼吸数、1 回換気量、分時換気量(全身プレチスモグラフィ法)	0 <sup>a)</sup> 、3、10、22.5 mg/kg	経口	(一般状態) ≥10：自発運動の低下、運動失調、側臥位、平伏姿勢、眼周囲の赤色物質、半眼又は閉眼 (呼吸系) ≥3：1 回換気量の増加、分時換気量の軽度の増加 22.5：軽度の呼吸数の減少	4.2.1.3-05

a) 溶媒：PEG-8 カプリル酸/カプリン酸グリセリド

b) Nav1.5、hERG、KCNQ1/minK、Cav1.2、Kv4.3/KChIP2.2、Kv1.5、Kir2.1 及び HCN2

c) 溶媒：0.3%DMSO

d) 溶媒：生理食塩液、0.3%DMSO

e) 溶媒：30%HPβCD 水溶液

### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験

#### 3.4.1 GABA 誘発電流に対する影響 (CTD 4.2.1.1-06、4.2.1.1-07、4.2.1.4-01～4.2.1.4-05)

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を発現させた Ltk 細胞又は  $\alpha_4\beta_3\delta$  サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、GABA (2 μmol/L) 存在下で、本薬 (0.01 ~ 10 μmol/L) とジアゼパム (0.1 μmol/L)、ペントバルビタール (300 μmol/L) 又はプロポフォール (0.1 又は 3 μmol/L) を併用したときの GABA 誘発電流に対する相互作用について、ホールセルパッチクランプ法を用いて検討した結果は、表 9 及び表 10 のとおりであった。本薬単独添加時 (表 5) と比較して、本薬をジアゼパムと併用した場合、 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニットで構成される GABA<sub>A</sub> 受容体において、EC<sub>50</sub> の低下及び E<sub>max</sub> の増加の傾向が認められ、本薬とペントバルビタールを併用すると、いずれの受容体サブタイプにおいても、E<sub>max</sub> の増加の傾向が認められ、本薬とプロポフォールを併用すると、 $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニットで構成される GABA<sub>A</sub> 受容体において E<sub>max</sub> の低下、 $\alpha_4\beta_3\delta$  サブユニットで構成される GABA<sub>A</sub> 受容体において EC<sub>50</sub> の増加の傾向が認められた。

表9 本薬及び他の GABA<sub>A</sub> 受容体モジュレーターによる  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  で構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用

投与群	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	E <sub>max</sub> (%)	CTD
本薬+ジアゼパム	112	1162	4.2.1.4-01
本薬+ペントバルビタール	465	1407	4.2.1.4-03
本薬+プロポフォール (0.1 $\mu$ mol/L)	920	317	4.2.1.4-04

表10 本薬及び他の GABA<sub>A</sub> 受容体モジュレーターによる  $\alpha_4\beta_3\delta$  で構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用

投与群	EC <sub>50</sub> (nmol/L)	E <sub>max</sub> (%)	CTD
本薬+ジアゼパム	199	262	4.2.1.4-02
本薬+ペントバルビタール	605	1055	4.2.1.4-03
本薬+プロポフォール (3 $\mu$ mol/L)	1385	636	4.2.1.4-05

### 3.4.2 GABA<sub>A</sub> 受容体の直接開口作用に対する影響 (参考 CTD 4.2.1.4-06)

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$  サブユニットで構成されるヒト GABA<sub>A</sub> 受容体を発現させた Ltk 細胞を用いて、GABA 非存在下で、本薬 (10  $\mu$ mol/L) とジアゼパム (0.1 $\mu$ mol/L) 又はペントバルビタール (300  $\mu$ mol/L) を併用したときの GABA<sub>A</sub> 受容体の直接開口作用に対する相互作用について、ホールセルパッチクランプ法を用いて検討した結果、本薬とジアゼパムを併用すると、本薬単独添加時と比較して、電流の振幅が平均して 34% 増加し、本薬とペントバルビタールを併用すると、本薬単独添加時と比較して、電流の振幅が平均して 120%増加した。

### 3.4.3 てんかんモデルに対する作用への影響

GABA 拮抗薬であるペンチレンテトラゾール誘発けいれん発作モデルマウスを用いて、本薬 (0.1~1 mg/kg) とジアゼパム (0.1 mg/kg) を腹腔内で併用投与したときのけいれんに対する相互作用を検討した結果、本薬 0.1 mg/kg 及びジアゼパム 0.1 mg/kg それぞれの単独投与では、溶媒群と比較して、強直性けいれんの発現までの時間に変化は認められなかったが、本薬 0.1 mg/kg とジアゼパム 0.1 mg/kg を併用すると、溶媒群と比較して、強直性けいれんの発現までの時間が延長した (参考 CTD 4.2.1.4-07)。

リチウム-ピロカルピン誘発てんかん重積モデルラットを用いて、てんかん重積状態の発現から 60 分後に、本薬 (0.3~3 mg/kg) とジアゼパム (10 mg/kg) を静脈内投与で併用投与したときの EEG パワースペクトルに対する相互作用を検討した結果、ジアゼパム、本薬 0.3~1 mg/kg の単独投与では、EEG パワアの減少は認められなかったが、本薬 1 mg/kg とジアゼパム 10 mg/kg を併用すると、複数の周波数帯における EEG パワーが減少した (参考 CTD 4.2.1.4-08)。

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、抑うつ症状に対する本薬の作用について、以下のように説明している。

うつ病の発症機序は明らかにされておらず、これまで、脳内のセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン等の神経伝達系の障害を中心としたモノアミン仮説が主に提唱されてきた。一方で、以下のとおり、うつ病患者やうつ病モデル動物において、抑制性神経伝達物質である GABA の量及び GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用を有する神経活性ステロイドであるアロプレグナノロン (Nat Rev Neurosci. 2005; 6: 565-75) の量が低下し、それに伴う GABA シグナル伝達系の機能低下が報告されており、GABA シグナル伝達系の機能低下による神経細胞の興奮性の増大が生じることで、興奮性及び抑制性神経の神経ネットワーク活動が調節不全となることがうつ病の発症に関与しているとも考えられている。

- うつ病患者では、前頭前野等の情動やストレス応答に関連する脳領域において、健康成人と比較して、GABA 及びアロプレグナノロンの量が低下しており (Hum Brain Mapp 2016; 37: 3337-52、

Psychopharmacology (Berl) 2014; 231: 3569-80)、GABA 及びアロプレグナノロン量の低下とうつ症状の重症度に関連性があること (Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3239-44、J Psychiatr Res 1988; 22: 159-64)。

- うつ病モデル動物において、前頭前野における GABA 合成酵素の発現低下及び一過性の抑制性シナプス電流量の低下 (Transl Psychiatry 2016; 6: e910)、前頭前野、海馬及び扁桃体におけるアロプレグナノロン量の低下 (Neurobiol Stress 2020; 12: 100218、Biol Psychiatry 2023; 94: 249-61)、並びに、 $\gamma$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体及び  $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体のそれぞれを介した一過性及び持続性の GABA 誘発電流量の低下 (Mol Brain 2014; 7: 32、Transl Psychiatry 2023; 13: 229 等) が認められたこと。また、 $\gamma$  サブユニット又は  $\delta$  サブユニットを欠損させたマウスにおいて、一過性及び持続性の GABA 誘発電流量の低下や、不安・うつ様症状が認められたこと (Biol Psychiatry 2023; 94: 249-61、Front Cell Neurosci 2019; 13: 87)。

GABA<sub>A</sub> 受容体は、 $\alpha$  サブユニット 2 つ、 $\beta$  サブユニット 2 つ、補助サブユニット (通常は  $\gamma$  又は  $\delta$ ) 1 つを組み合わせた 5 量体構造の Cl<sup>-</sup> 透過型イオンチャネルであり、 $\gamma$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体は、主に GABA 濃度が高い後シナプス部位に存在し、一過性の GABA 誘発電流を惹起することで、一時的に神経の興奮性を抑制する役割を担っており、 $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体は、主に GABA 濃度が低いシナプス外に存在し、持続性の GABA 誘発電流を惹起することで、持続的に神経の興奮性を抑制する役割を担っていると報告されている (Transl Psychiatry 2023; 13: 228、Nat Rev Neurosci 2005; 6: 215-29 等)。以下の本薬の非臨床試験成績等を踏まえると、アロプレグナノロンの誘導体である本薬は、 $\gamma$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体及び  $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体を介し一過性及び持続性の GABA 誘発電流量を増強することにより、抗うつ作用を示すことが期待される。なお、本薬の抗うつ作用の発現には、 $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用がより重要であると考えられる。

- 既承認のベンゾジアゼピン系薬剤は GABA<sub>A</sub> 受容体の  $\alpha$  及び  $\gamma$  サブユニットに結合するのに対し (Curr Top Med Chem 2002; 2: 833-9)、神経活性ステロイドであるアロプレグナノロン及びその誘導体である本薬は、GABA<sub>A</sub> 受容体の  $\alpha$  及び  $\beta$  サブユニットに結合するため (Pharmacol Ther 2007; 116: 7-19、Neuropharmacology 2009; 56: 149-154 等)、 $\gamma$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体に加えて  $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体にも作用する (3.1.1.2 及び 3.1.1.3 参照)。
- ヒト由来の  $\gamma$  サブユニット又は  $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体発現細胞を用いた検討において、本薬は GABA 誘発電流量の増強作用を示し (3.1.1.2 及び 3.1.1.3 参照)、マウス及びラットの脳スライス標本を用いた検討において、本薬は一過性及び持続性の GABA 誘発電流量の増強作用を示した (3.1.1.5 及び 3.1.1.6 参照)。
- 脳波の  $\beta$  波の活動増強作用は GABA<sub>A</sub> 受容体に対する PAM のバイオマーカーとして知られ (J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 1158-67、J Pharmacol Exp Ther 2003; 304: 88-101 等)、脳波の  $\theta$  波は、 $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用を有するアロプレグナノロン等の神経活性ステロイドにより増強されることが報告されており (Biol Psychiatry 2022; 91: 283-93)、本薬は  $\beta$  波及び  $\theta$  波のいずれも増強作用を示した (3.1.2.2 参照)。
- 社会的敗北ストレス誘発性うつモデルマウスを用いた検討において、本薬投与により他のマウスとの接触時間の延長作用を示した (3.1.2.1 参照)。

- なお、GABA<sub>A</sub>受容体に対する PAM であるアロプレグナノロン等の神経活性ステロイドを社会的敗北ストレス誘発うつモデルマウスに投与すると、他のマウスとの接触時間の延長作用及び扁桃体基底外側核における脳波の  $\theta$  波の増強作用が認められ、これらの作用はシナプス外の  $\delta$  サブユニットを欠損させたマウスでは減弱するのに対し、既承認のベンゾジアゼピン系薬剤であるジアゼパムを社会的敗北ストレス誘発うつモデルマウスに投与しても、他のマウスとの接触時間の延長作用及び扁桃体基底外側核における  $\theta$  波の増強は認められなかったことが報告されている（Front Cell Neurosci 2024; 17: 1274459）。

機構は、提出された試験成績等から、本薬は  $\gamma$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体に加えて  $\delta$  サブユニットを有する GABA<sub>A</sub> 受容体に結合し、GABA<sub>A</sub> 受容体機能を亢進することにより、抗うつ作用を示すことが期待できると判断する。

### 3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明している。

本薬の中樞神経系及び呼吸器系への影響について、ラットを用いた中樞神経系の試験及びイヌを用いた心血管系の試験において重度の鎮静を示唆する一般状態観察及び FOB 法における変化が認められ、ラットを用いた呼吸系の試験において呼吸数の減少が認められた。また、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においても、重度の鎮静が認められた用量で体温低下及び呼吸異常の所見が認められた（5.2 参照）。本薬は GABA<sub>A</sub> 受容体に結合し、GABA<sub>A</sub> 受容体機能を亢進する作用を有していること（3.R.1 参照）を踏まえると、非臨床試験において認められた鎮静、体温低下及び呼吸異常は、本薬の薬理作用の過剰な発現に関連する変化であると考えられる。中樞神経系の試験では無影響量が特定されておらず、心血管系（イヌ）及び呼吸系（ラット）の試験で鎮静に関連する所見が認められなかった用量（それぞれ 0.4 mg/kg 及び 3 mg/kg）での曝露量（C<sub>max</sub>：それぞれ 102 及び 40.6 ng/mL）<sup>9)</sup>は、ヒトの臨床用量（30 mg/日）の曝露量（C<sub>max</sub>：67.2 ng/mL）<sup>10)</sup>と近接している。加えて、反復投与毒性試験において重度の鎮静が認められたときの本薬の曝露量（C<sub>max</sub>）に対するヒトの臨床用量（30 mg/日）の曝露量（C<sub>max</sub>：67.2 ng/mL）の比は、イヌで 4.5～10.9 倍、ラットで 6.1～13.7 倍であった。しかしながら、本剤の国内外の臨床試験において鎮静及び呼吸機能への影響に関する懸念は認められていないことから、本薬の中樞神経系及び呼吸器系への影響について、市販後において引き続き注意を要するものの、臨床上大きな問題となる安全性の懸念が認められる可能性は低いと考える。

本薬の心血管系への影響について、イヌで認められた収縮期血圧、平均血圧の低下及び心拍数増加の所見は、以下の点から本薬の薬理作用である GABA<sub>A</sub> 受容体機能の亢進作用が過剰に発現したことに伴う変化と考えられた。また、イヌで認められた心電図パラメータの変化については、心拍数増加による二次的影響と考えられた。

- イヌに対して、GABA<sub>A</sub> 受容体に対する PAM である麻酔薬等を投与した場合、血圧低下や心拍数の一時的な増加が認められることが報告されていること（Vet Anaesth Analg 2008; 35: 451-62、J Small Anim Pract 1987; 28: 623-637 等）。

9) 曝露量データが収集されていないため、それぞれ、イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験における本薬 0.4 mg/kg 投与群及びラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験における本薬 3 mg/kg 投与群の 1 日目の曝露量データ

10) PPK モデルに基づく、本剤 30 mg/日を反復経口投与したときの C<sub>max</sub> の中央値（6.2.6 参照）

- イヌを用いた心血管系の試験において心血管系への影響が認められた用量 (1 mg/kg 以上) では重度の鎮静を示唆する一般状態の変化が認められていること (表 8)。
- イヌを用いた心血管系の試験において心拍数増加が認められた時間帯は血圧低下が認められた時間帯と一致すること。

イヌを用いた心血管系の試験の無影響量 (0.4 mg/kg) 投与時の曝露量 ( $C_{max}$ : 102 ng/mL) は、ヒトの臨床用量 (30 mg/日) の曝露量 ( $C_{max}$ : 67.2 ng/mL) と近接しているものの、QT/QTc 評価試験を含め、本剤の国内外の臨床試験において、血圧低下、心拍数増加及び心電図パラメータの異常は認められていないこと等を踏まえると (6.2.5.1 及び 7.R.3 参照)、本剤の臨床使用時において、心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、安全性薬理試験で認められた所見について、本薬の非臨床試験及び臨床試験に係る申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいて中枢神経系及び呼吸器系への影響を及ぼす可能性が懸念されることから、ヒトにおける安全性については、7.R.3.2 及び 7.R.3.3 項で引き続き検討する。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、イヌ及びウサギにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中本薬の濃度は、LC-MS/MS を用いて測定された (定量下限: 1.00 又は 5.00 ng/mL)。また、本薬の  $^{14}C$  標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターにより測定され、組織中放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された。以下では主な試験成績を記載する。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験

マウス、ラット及びイヌに本薬を非絶食下で単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL) <sup>b)</sup>	生物学的利用率 (%) <sup>c)</sup>	CTD
マウス <sup>d)</sup>	静脈内	5	雄 2 例/時点	3529	0.083	0.876	3589	61.8	参考 4.2.2.2-01
	経口	10	雄 2 例/時点	1646	1.00	1.64	4435		
ラット	静脈内	1	雄 3 例	538 ± 106	0.083 (0.083, 0.083)	1.15 ± 0.170	538 ± 77.6	52.9 ± 5.16 58.3 ± 21.6	参考 4.2.2.2-10
	経口	3	雄 3 例	305 ± 23.8	1.00 (1.00, 1.00)	1.88 ± 0.0334	853 ± 83.2		
		5	雄 3 例	345 ± 97.0	1.00 (0.50, 1.50)	8.77 ± 6.56	1927 ± 729		
イヌ <sup>e)</sup>	静脈内	1	雄 2 例	1422, 1429	0.083, 0.167	11.2, 12.5	6150, 6948	77.7, 58.1	参考 4.2.2.2-18
	経口	3.72	雄 2 例	1309, 1643	1.00, 1.50	10.7, 15.0	13304, 20088		

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 (最小値, 最大値)

b) マウス及びラットは  $AUC_{0-\infty}$ 、イヌは  $AUC_{0-last}$

c) (経口投与時の用量補正した  $AUC$  / 静脈内投与時の用量補正した  $AUC$ ) × 100

d) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出

e) 個別値

##### 4.1.2 反復投与試験

ラット、イヌ及びウサギを用いた本薬の反復経口投与毒性試験においてトキシコキネティクスが検討

され、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。ラットの本薬の薬物動態において性差が認められ、このことについて申請者は、ラットでは P450 の分子種の発現量や発現している分子種に性差が報告されている (J Vet Med Sci 2010; 72: 471-9、Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98) ためと説明している。

表 12 本薬反復経口投与時の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

動物種	性	投与量 (mg/kg/日)	測定 時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	CTD
ラット <sup>b)</sup>	雄	3	1 日目	3 例/時点	295	8	929	4.2.3.2-09
			91 日目	3 例/時点	214	2	1760	
			182 日目	3 例/時点	168	4	1690	
		10	1 日目	3 例/時点	313	2	3760	
			91 日目	3 例/時点	485	2	6150	
			182 日目	3 例/時点	350	6	4560	
		30	1 日目	3 例/時点	562	6	8020	
			91 日目	3 例/時点	513	2	6560	
			182 日目	3 例/時点	429	4	6350	
	雌	0.5	1 日目	3 例/時点	80.3	2	845	
			91 日目	3 例/時点	126	2	1280	
			182 日目	3 例/時点	83.9	2	1310	
		1.5	1 日目	3 例/時点	241	2	2600	
			91 日目	3 例/時点	263	1	4010	
			182 日目	3 例/時点	295	2	4060	
5		1 日目	3 例/時点	560	2	7690		
		91 日目	3 例/時点	721	4	8680		
		182 日目	3 例/時点	564	2	7590		
イヌ	雄	0.6	1 日目	4	157 ± 14.9	3 (2, 6)	1990 ± 365	4.2.3.2-15
			37 日目	4	173 ± 2.2	2 (2, 4)	1870 ± 229	
			140 日目	4	184 ± 32.1	2 (2, 2)	2500 ± 343	
			273 日目	4	183 ± 14	2 (1, 4)	2500 ± 280	
		1.2	1 日目	7	354 ± 73.7	2 (1, 4)	5000 ± 1050 <sup>c)</sup>	
			37 日目	7	372 ± 72.4	4 (2, 8)	5640 ± 838	
			140 日目	7	448 ± 75.8	4 (2, 6)	7550 ± 1230	
			273 日目	7	467 ± 75.8	4 (2, 8)	7500 ± 1350	
		2.5	1 日目	7	474 ± 83.5	4 (1, 8)	7630 ± 1870	
			37 日目	7	796 ± 247	1 (1, 6)	10900 ± 2810	
			140 日目	7	792 ± 270	4 (2, 6)	12200 ± 3920	
			273 日目	6	621 ± 53.6	4 (2, 6)	9840 ± 837	
	雌	0.6	1 日目	4	146 ± 8.54	2 (1, 2)	1750 ± 209	
			37 日目	4	155 ± 16.6	1.5 (1, 2)	1930 ± 243	
			140 日目	4	171 ± 44.4	2 (2, 4)	2240 ± 440	
			273 日目	4	196 ± 25.9	2 (2, 2)	2480 ± 430	
		1.2	1 日目	7	265 ± 40.4	4 (2, 8)	3500 ± 422	
			37 日目	7	291 ± 60.2	2 (1, 8)	4010 ± 829	
			140 日目	7	356 ± 73.3	2 (1, 4)	4910 ± 1030	
			273 日目	7	352 ± 64.6	2 (1, 4)	5300 ± 971	
		2.5	1 日目	7	364 ± 108	2 (2, 6)	5620 ± 1610	
			37 日目	6	604 ± 120	4 (2, 6)	9290 ± 1510	
			140 日目	6	709 ± 128	2 (1, 2)	11500 ± 2190	
			273 日目	6	730 ± 148	2 (2, 4)	11500 ± 2780	
ウサギ	雌	25	1 日目	1 <sup>d)</sup>	21.1	6	256	4.2.3.5-06
			13 日目	1 <sup>d)</sup>	20.9	4	291	
		125	1 日目	4	19.8 ± 20.3	5 (1, 8)	395 ± 423	
			13 日目	3 <sup>e)</sup>	39.1 ± 32.4	2 (1, 6)	663 ± 563	
		500	1 日目	4	16.9 ± 16.6	16 (6, 24)	233 ± 301	
			13 日目	4	21.1 ± 23.9	5 (1, 8)	260 ± 401	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値又は中央値 (最小値, 最大値)

b) パラメータは各測定時点の血漿中濃度の平均値に基づき算出。

c) 6 例

d) 4 例でトキシコキネティクスが検討されたが、そのうちの 3 例は多くの時点で定量下限未満であったため、1 例の薬物動態パラメータ (個別値) を示す。

e) 4 例でトキシコキネティクスが検討されたが、そのうちの 1 例はすべての時点で定量下限未満であったため、3 例のデータに基づき薬物動態パラメータを算出した。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布

アルビノラット（雌雄各1例/時点）に本薬の<sup>14</sup>C標識体を雄に対して10 mg/kg、雌に対して1.5 mg/kg単回経口投与したときの投与840時間後までの各組織中<sup>11)</sup>の放射能濃度が検討された。各組織中の放射能濃度は、検討された組織のうち大部分の組織<sup>12)</sup>で投与8時間後までに最高濃度に達した。雄では、投与4時間後に全血中放射能濃度が最高値を示し、当該時点における副腎、骨、小脳、大脳、延髄、嗅索、盲腸、眼水晶体、眼、眼ぶどう膜、包皮腺、皮膚及び脊髄以外の組織の放射能濃度は、全血中放射能濃度と比較して高値であった。雌では、投与8時間後に全血中放射能濃度が最高値を示し、当該時点における骨、眼水晶体及び眼以外の組織<sup>13)</sup>の放射能濃度は、全血中放射能濃度と比較して高値であった。雌雄ラットにおける組織中放射能は、雄ラットの肝臓並びに雌ラットの副腎、脂肪（腹部）、褐色脂肪、大腸、肝臓、卵巣、包皮腺及び皮膚以外の組織で投与168時間後までに検出下限未満となった。

有色雄ラット（1例/時点）に本薬の<sup>14</sup>C標識体10 mg/kgを単回経口投与したときの投与840時間後までの各組織中<sup>14)</sup>の放射能濃度が検討された。有色ラットにおける組織分布は、アルビノラットと大きく異なる傾向は認められず、投与168時間後において、肝臓以外の組織で放射能は検出下限未満となり、メラニン含有組織（皮膚（有色素）及び眼ぶどう膜）への放射能の特異的な分布は認められなかった（CTD 4.2.2.2-16）。

雄マウス（3例/時点）に本薬10 mg/kgを経口投与したときの脳への分布を検討した結果、血漿中及び脳内いずれも投与0.5時間後に本薬濃度が最高値を示し、血漿中濃度に対する脳内濃度の比は1.56であった。血漿中に対する脳内の本薬の曝露量（AUC<sub>0-last</sub>）の比は1.40であった（参考CTD 4.2.2.2-02）。

雄ラット（2例/時点）に本薬5 mg/kgを経口投与したときの脳への分布を検討した結果、血漿中及び脳内いずれも投与1時間後に本薬濃度が最高値を示し、血漿中に対する脳内の本薬濃度の比は3.48であった。血漿中に対する脳内の本薬の曝露量（AUC<sub>0-last</sub>）の比は3.22であった（参考CTD 4.2.2.2-10）。

### 4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット及びイヌの血漿に本薬（10 µmol/L）を添加したときの平衡透析法による本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ、99.0、98.8及び98.4%であった（参考CTD 5.3.2.1-03）。

アルビノラット（雌雄各3例/時点）に本薬の<sup>14</sup>C標識体を雄に対して10 mg/kg、雌に対して1.5 mg/kg単回経口投与したときの血液／血漿中放射能濃度比は、雄では投与4時間後まで1未満（0.397～0.880）であり、投与8～24時間後では1.56～2.28であった。雌では投与8時間後まで1未満（0.325～0.889）であり、投与12時間後では1.32、投与24時間後では0.826であった（CTD 4.2.2.2-16）。

11) 副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、延髄、嗅索、尿道球腺（雄のみ）、盲腸、食道内容物、胃内容物、横隔膜、精巣上体（雄のみ）、食道、眼窩外涙腺、眼水晶体、眼ぶどう膜、眼、脂肪（腹部）、脂肪（褐色）、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻甲介、卵巣（雌のみ）、膵臓、下垂体、包皮腺、前立腺（雄のみ）、唾液腺、精囊（雄のみ）、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、胃粘膜、胃壁、精巣（雄のみ）、胸腺、甲状腺、膀胱、尿、子宮（雌のみ）

12) 雄：大腸以外の組織、雌：眼水晶体以外の組織

13) 雌において投与8時間後に眼窩内涙腺は測定されなかった。

14) 副腎、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脳、延髄、嗅索、尿道球腺、盲腸、食道内容物、胃内容物、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、眼水晶体、眼ぶどう膜、眼、脂肪（腹部）、脂肪（褐色）、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、筋肉、心筋、鼻甲介、膵臓、下垂体、包皮腺、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚（無色素）、皮膚（有色素）、小腸、脊髄、脾臓、胃、胃粘膜、胃壁、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿

### 4.2.3 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性については検討されておらず、本薬の胎児移行性に係るデータは得られていないものの、本薬は高い脂溶性が示唆されていることに加え、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5-04）において、本薬による直接的な影響が否定できない胎児の形態異常等が認められていることを踏まえると（5.R.1 参照）、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro* 代謝

ラット及びイヌの肝細胞に本薬 100  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°C で 240 分間インキュベーションしたとき、いずれの動物種においても 4 種類のモノ水酸化体 M1~4 が認められた（参考 CTD 5.3.2.2-08）。

### 4.3.2 *in vivo* 代謝

ラット（雌雄各 3 例/時点）に、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を雄に対して 10 mg/kg、雌に対して 1.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの血漿中において、雄では、未変化体（血漿中総放射能の 35.1%）及び M76（ジ水酸化体）（血漿中総放射能の 14.0%）が認められ、雌では、未変化体（血漿中総放射能の 61.5%）が認められた。その他認められた代謝物は、雌雄いずれも血漿中総放射能の 10%未満であった。

胆管カニューレ未処置及び処置ラット（それぞれ雌雄各 3 例）に、本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を雄に対して 10 mg/kg、雌に対して本薬 1.5 mg/kg を単回経口投与し、尿中、胆汁中（胆管カニューレ処置ラットのみ）及び糞中（胆管カニューレ未処置ラットのみ）の代謝物が検討された。その結果、投与 48 時間後までの尿中には、雌雄並びに胆管カニューレ未処置及び処置のいずれにおいても、未変化体は検出されず、投与放射能の 2%未満の代謝物が多数認められた。胆汁中には、雄では投与 48 時間後までにおいて、未変化体は検出されず、代謝物は、M53（構造未同定）（投与総放射能の 10.2%）が最も多く認められた他、多数の代謝物が認められた。雌では投与 72 時間後までにおいて、未変化体（投与総放射能の 1.6%）が認められ、代謝物は、M115（構造未同定）（投与総放射能の 20.4%）が最も多く認められた他、多数の代謝物が認められた。投与 72 時間後までの糞中には、雄において、未変化体は検出されず、代謝物は、M108（モノ水酸化及び硫酸抱合体）（投与総放射能の 6.3%）が最も多く認められた他、多数の代謝物が認められた。雌において、未変化体（投与総放射能の 4.8%）が認められ、代謝物は、M108（投与総放射能の 7.4%）が最も多く認められた他、多数の代謝物が認められた（CTD 4.2.2.2-16）。

イヌ（雌雄各 3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの血漿中には、未変化体（血漿中総放射能の 55.3~67.6%）及び M20（モノ水酸化体）（血漿中総放射能 8.7~9.7%）が認められ、その他認められた代謝物は、血漿中総放射能の 5%未満であった。投与 120 時間後までの尿中には、未変化体（投与総放射能の 4.2~6.4%）及び M13（モノ水酸化及びオキソ体）（投与総放射能の 2.7~2.8%）が認められ、その他認められた代謝物は、投与総放射能の 1%未満であった。投与 96 時間後までの糞中には未変化体（投与総放射能の 14.8~19.0%）、M13（投与総放射能の 7.0~8.0%）、M20（投与総放射能の 4.1~4.9%）、M26（オキソ体）（3.2~5.3%）が認められ、その他認められた代謝物は、投与総放射能の 2%未満であった（CTD 4.2.2.2-20）。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄

胆管カニューレ未処置及び処置ラット（それぞれ雌雄各 3 例）に本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体を雄に対して

10 mg/kg、雌に対して 1.5 mg/kg を単回経口投与したとき、胆管カニューレ未処置ラットにおける 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中それぞれの累積排泄率は 9.1～15.2 及び 76.9～85.7% であり、胆管カニューレ処置ラットにおける 168 時間後までの総投与放射能に対する尿中、糞中及び胆汁中それぞれの累積排泄率は 4.2～10.8、2.2～3.5 及び 81.6～83.0% であった (CTD 4.2.2.2-16)。

イヌ (雌雄各 3 例) に本薬の <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、168 時間後までの総投与放射能に対する尿中及び糞中それぞれの累積排泄率は 12.2～13.0 及び 54.9～68.3% であった (CTD 4.2.2.2-20)。

#### 4.4.2 乳汁中排泄

ヒトにおいて、本薬は乳汁に移行することが示されている (6.2.2.3 参照)。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床薬物動態特性は確認されていると判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験 (幼若動物試験及び依存性試験) の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として PVP-VA 2% (w/v) DI 水溶液が用いられた。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施され、本薬の経口投与時の概略の致死量はラットで 5 mg/kg 及びイヌで 3 mg/kg 超と判断された (表 13)。

表 13 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	雄: 20、25、30、35、40 雌: 2.5、4、5、7.5、10	死亡 <sup>a)</sup> : 10 (雌 2/3 例)、5 (雌 3/3 例) ≥2.5: 自発運動の低下、接触・音に対する反応性亢進、ミオクローヌス、振戦、眼球突出、身体緊張の消失	雄: >40 雌: 5	参考 4.2.3.1-01
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1、1.5、2、2.5、3	≥1: 鎮静、平衡機能の異常、自発運動の低下、振戦、半眼、閉眼、接触・音に対する反応性亢進、身体緊張の消失 ≥2.5: 重度の鎮静	>3	参考 4.2.3.1-03
雄イヌ (ビーグル)	経口 <sup>b)</sup>	3.5 <sup>c)</sup>	重度の鎮静、運動失調、自発運動の低下、側臥位、腹臥位、半眼、閉眼、意識消失、攣縮、振戦、パドリング、筋緊張亢進・低下、非持続性けいれん、呼吸数低下・増加、体温低下	>3.5	参考 4.2.3.2-10

a) 重度の鎮静の持続時間が著しく長く、皮温低下も認められたため瀕死と判断され、安楽殺された。

b) 溶媒: 15% (w/v) スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン

c) 7 日間反復投与毒性試験として実施され、本試験において急性毒性が評価された。なお、本試験は、重度の痙攣及び頻脈による瀕死が認められたため、投与 3 日目に中止されている。

##### 5.2 反復投与毒性試験

ラット (2、13 及び 26 週) 及びイヌ (2、13、29、39 及び 44 週) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 14)。

ラット及びイヌで認められた主な所見は鎮静であり、本薬の薬理作用によるものであると考えられた。死亡及び瀕死を含む重度の一般状態の変化を伴う鎮静の所見は本薬投与による毒性所見と判断された。

なお、ラット（26週）及びイヌ（39週）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（雄ラット：10 mg/kg/日、雌ラット：5 mg/kg/日、イヌ：1.2 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC<sub>0-last</sub>）は、臨床用量（30 mg/日）経口投与時の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：943.7 ng・h/mL）<sup>15)</sup>と比較して、雄ラットで4.8倍、雌ラットで8.0倍及びイヌで6.8倍であった。

表 14 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	2週 (1回/日) + 休薬2週	雄：0 <sup>a)</sup> 、3、10、22.5 雌：0 <sup>a)</sup> 、1、3、8	雄 22.5：鎮静、APTTの延長、AST増加、尿pHの上昇、肝細胞空胞化 雌 8：鎮静、APTTの延長、AST・ALT増加、尿pHの上昇、肝臓重量増加、肝細胞空胞化 回復性：あり（雌雄）	雄：22.5 <sup>b)</sup> 雌：3 <sup>b)c)</sup>	4.2.3.2-06 参考 4.2.3.2-07
雌雄ラット (SD)	経口	13週 (1回/日) + 休薬4週 <sup>d)</sup>	雄：0、0 <sup>e)</sup> 、0.8、2.5、8、30 雌：0、0 <sup>e)</sup> 、0.15、0.5、1.5、5	雄 30：鎮静、振戦、平衡機能の異常、接触に対する反応性亢進 雌 死亡：5 (1/15例) 5 <sup>d)</sup> ：鎮静、振戦、平衡機能の異常、接触に対する反応性亢進 回復性：あり（雌雄）	雄：30 <sup>d)</sup> 雌：1.5	4.2.3.2-08
雌雄ラット (SD)	経口	26週 (1回/日) + 休薬4週 <sup>e)</sup>	雄：0、3、10、30 雌：0、0.5、1.5、5	雄 30：鎮静、自発運動の低下、運動協調能障害、正向反射の消失・低下、平伏姿勢 雌 5：鎮静、自発運動の低下、運動協調能障害、正向反射の消失・低下、平伏姿勢 回復性：あり（雌雄）	雄：10 雌：5 <sup>d)</sup>	4.2.3.2-09
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	2週 (1回/日) + 休薬2週	0 <sup>b)</sup> 、0.4、1、2.5	2.5：鎮静、深部体温の低下、心拍数の増加 回復性：あり	2.5 <sup>d)</sup>	4.2.3.2-13
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週 (1回/日) + 休薬4週 <sup>d)</sup>	0、0 <sup>e)</sup> 、0.06、0.2、0.6、2	死亡：2 (雄1/6例) 一過性の虚脱、四肢硬直、攻撃行動、強直性痙攣 2：鎮静、自発運動の低下、平衡機能の異常、運動失調、異常発声、硬直性筋緊張、振戦、心拍数増加 回復性：あり	0.6	4.2.3.2-14
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39週 (1回/日) + 休薬4週 <sup>d)</sup>	0、0.6、1.2、2.5	死亡：2.5 (雌2/7例 <sup>k)</sup> ) 強直性・間代性痙攣、足のぐらつき、旋回、異常発声 2.5：鎮静、自発運動の低下、運動失調、平衡機能の異常、平伏姿勢、振戦 回復性：あり	1.2	4.2.3.2-15

15) PPKモデルに基づく、本剤30 mg/日を反復経口投与したときのAUC<sub>0-24h</sub>の中央値（6.2.6参照）。

表 14 反復経口投与毒性試験成績の概略（続き）

雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	2 週 (1 回/日) + 休薬 42 日又は 休薬 21 日 を 各 6 サイクル	0、1.2、2.5	死亡：2.5 (雄 1/6 例、雌 1/6 例) 運動協調機能障害、自発運動の低下、横臥位、異常歩 行、振戦、浅速呼吸、起立不能  2.5：流涎、痙攣、パドリング、四肢の硬直、筋攣縮、 異常発声、浅速呼吸、嗜眠、痛覚反射の欠如  回復性：あり	1.2	4.2.3.2- 16
--------------------	----	---	-----------	--	-----	----------------

- a) 溶媒：PEG-8 カプリル酸／カプリン酸グリセリド  
b) 雄の 22.5 mg/kg/日群及び雌の 8 mg/kg/日群において認められた所見はいずれも軽微又は軽度であり、病理組織学的検査において壊死、炎症等の退行性変化を伴わなかったことから、毒性所見ではないと判断された。  
c) 薬物動態を評価するために設定していた雌の 8 mg/kg/日群において 1/6 例に本薬投与による重度の鎮静と関連すると考えられる死亡が認められたため、無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。  
d) 0 (媒体)、0 (水)、1.5、5、8 及び 30 mg/kg/日群で設定された。  
e) 水  
f) 認められた所見は本薬の薬理作用に起因する軽度～中等度の鎮静を伴っており、臨床病理学的検査及び病理組織学的検査において機能的又は器質的な障害を示唆する変化が認められなかったこと等から、毒性所見ではないと判断された。  
g) 0、1.5、5、10 及び 30 mg/kg/日群で設定された。  
h) 溶媒：30%HPβCD 水溶液  
i) 0 (媒体)、0 (水)、0.6 及び 2 mg/kg/日群で設定された。  
j) 0、1.2 及び 2.5 mg/kg/日群で設定された。  
k) 1 例は休薬期間中の死亡であったが、本薬投与との関連は否定されなかった。  
l) ヒトにおける本剤の用法を考慮して、本薬を投与したときの潜在的な毒性を評価することを目的として実施された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され、遺伝毒性は陰性であることが示された(表 15)。

表 15 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、15、50、150、500、1500、 5000 (µg/plate)	陰性	4.2.3.3-01
			PAPS 及び ヒト肝 S9	0 <sup>a)</sup> 、1.5、5.0、15、50、150、 500、1500、5000 <sup>b)</sup> (µg/plate)	陰性	4.2.3.3-02
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	CHO 細胞	S9+ (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、5、10、15、20、25、 30、35、40、45、50 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3-03
			S9- (4、20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、1、2.5、5、10、15、20、25、 30、35、40、50、60、70、 85、100、120 (µg/mL)		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた骨髄小核試験	雄ラット(SD)骨髄	/	0 <sup>a)</sup> 、3、10、22.5、30 (mg/kg、経口、1 回)	陰性	4.2.3.3-06

- a) 溶媒：DMSO  
b) ≥150 µg/plate で被験物質の析出が認められ、5000 µg/plate では沈殿物のため復帰突然変異コロニー数を評価できなかった。  
c) 溶媒：PEG-8 カプリル酸／カプリン酸グリセリド

### 5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された(表 16)。マウス及びラットでの非発がん用量(マウス：100 mg/kg/日、雄ラット：20 mg/kg/日、雌ラット：1.5 mg/kg/日)における本薬の曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>)は、臨床用量(30 mg/日)経口投与時の曝露量(AUC<sub>0-24h</sub>：943.7 ng・h/mL)<sup>15)</sup>と比較して、マウスで 5.4 倍、雄ラットで 6.8 倍及び雌ラットで 4.8 倍であった。

表 16 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量(mg/kg/日)							非発がん量 (mg/kg/日)	CTD				
				0		0 <sup>a)</sup>		10		30			100			
雌雄 マウス (rasH2)	経口	26週 (1回/日)	匹	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	100	4.2.3.4-02				
			腫瘍性病変	なし												
			非腫瘍性病変	卵巣における黄体肥大、乳腺の小葉過形成（雌）												
雌雄 ラット (SD)	経口	92週 (1回/日)	匹	雄						雌				雄：20 雌：1.5	4.2.3.4-01	
				0	0 <sup>a)</sup>	2	6	20	0	0 <sup>a)</sup>	0.2	0.6	1.5			
				70	70	70	70	70	70	70	70	70	70			
			腫瘍性病変	なし												
			非腫瘍性病変	なし												

a) 水

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 17）。なお、胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：7.5 mg/kg/日、マウス：100 mg/kg/日、ウサギ：125 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC<sub>0-last</sub>）は、臨床用量（30 mg/日）経口投与時の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：943.7 ng・h/mL）<sup>15)</sup>と比較して、ラットで 9.9 倍、マウスで 5.8 倍及びウサギで 0.7 倍であった。

申請者は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5-06）において、本薬投与量の増加に伴い本薬投与に起因した鎮静の頻度が増加するとともに、重症度が高くなったことから、当該試験は適切な用量で実施されていたと考えられたものの、母動物の血漿中本薬濃度は比較的個体差が大きく（表 12）、本試験成績を用いて本薬の胚・胎児発生に関する影響を十分に評価することは困難と考え、マウスを用いた胚・胎児発生毒性試験を実施した旨を説明している。

表 17 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	経口	交配前 28 日～交配期間及び交配後 24 日 (1 回/日)	0、3、10、30	一般毒性： 死亡：30 (2/25 例) 30：鎮静、接触に対する反応性亢進、正向反射の消失、皮温低下、ラッセル音及び努力性呼吸 生殖能：特記所見なし	親動物（一般毒性）：10 親動物（生殖能）：30	4.2.3.5-02
	雌ラット (SD)	経口	交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 13 日	0、1、3、10	一般毒性： 死亡：10 (2/24 例) 10：鎮静、攣縮、身づくろい減少、色素涙、脱水、運動失調、喘ぎ呼吸、尿による腹部被毛着色 生殖能： 10：投与 10 日目までの発情間期の継続、発情回数減少	親動物（一般毒性）：3 親動物（生殖能）：10 <sup>a)</sup>	4.2.3.5-01
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0、2.5、7.5、22.5	母動物： 死亡：22.5 (3/23 例) 22.5：痙攣、脱水徴候、削瘦、被毛の乱れ・着色、呼吸音異常、努力性呼吸、粘性・液状の膈分泌物、体重増加量の減少、摂餌量減少 ≥7.5：鎮静、眼の赤色分泌物、筋攣縮 胚・胎児： 22.5：妊娠子宮重量・胎児体重の低値、着床後胚死亡・早期胚吸収数の増加、外脳、臍帯ヘルニア、潜在眼球、水晶体欠損・小型化、胸椎・腰椎・肋骨・尾・尾椎・仙椎の異常、後肢の平均骨化数の減少 ≥7.5：肋骨欠損、肋骨癒合、胸椎弓の癒合、胸椎欠損	親動物（一般毒性）：2.5 胚・胎児発生：7.5 <sup>b)</sup>	4.2.3.5-04
	雌マウス (ICR)	経口	妊娠 6～15 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 18 日	0、30、100、300	母動物 300：体重増加量減少、妊娠子宮重量低値 胚・胎児： 300：胎児体重低値、口蓋裂、不完全骨化又は未骨化の発生率の増加	親動物（一般毒性）：100 胚・胎児発生：100	4.2.3.5-12
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、25、125、500	母動物： 死亡：500 (2/25 例) 体重減少、削瘦、被毛の乱れ 500：攣縮、半眼、努力性呼吸、異常呼吸音、呼吸数減少、正向反射の消失、体重減少、糞量減少 ≥125：鎮静、横臥位、体重増加量減少、摂餌量減少 胚・胎児： 500：胎児体重低値	親動物（一般毒性）：25 胚・胎児発生：125	4.2.3.5-06
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～哺育 20 日 (1 回/日)	0、1、4、10	母動物： 死亡：10 (9/24 例 <sup>c)</sup> )、4 (3/24 例) 紅涙、努力性呼吸、ラッセル音、流涎過多、あえぎ呼吸、痙攣、皮温低下、脱水 ≥4：鎮静、振戦、摂餌量減少、接触に対する反応性亢進 F1： 10：皮温低下、体重減少 ≥4：哺育 1～4 日の死亡率増加 <sup>d)</sup> 、離乳前の体重減少、摂餌量減少、離乳後の体重減少	母動物（一般毒性）：1 F1 出生児の発生：1	4.2.3.5-07

a) 発情周期への影響は本薬投与初期にのみ認められ、交尾能及び受胎能に本薬投与の影響は認められず、剖検時の肉眼検査において異常所見は認められなかったことから、毒性所見ではないと判断された。

b) 7.5 mg/kg/日群で認められた所見の発現率は試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、偶発的変化であると考察された。

c) 母動物の死亡例 9 例に加え、哺育 4 日目までに 6 例において全児死亡により母動物が安楽殺されたため、哺育 8～10 日目に 10 mg/kg/日群における全生存母動物 8 例及びその生存児が安楽殺された。

d) 母動物の食殺によると推定された児の死亡が含まれる。

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 光毒性試験

本薬は、太陽光の波長内において吸収帯が存在せず、モル吸光係数は 1000 L/mol/cm を上回らないことから、光毒性のリスクは低いと判断された。

### 5.6.2 幼若動物を用いた試験

幼若ラット（7 又は 22 日齢）を用いた毒性試験が 2 試験実施された（表 18）。幼若ラットにおける反復経口投与毒性試験での無毒性量（雄 10 mg/kg/日、雌 3→1 mg/kg/日<sup>16)</sup>）における本薬の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、ヒトの臨床用量（30 mg/日）の曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>：943.7 ng・h/mL<sup>15)</sup>）と比較して、幼若雄ラットで 3.9 及び幼若雌ラットで 2.7 倍であった。

表 18 幼若動物を用いた毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄 幼若ラット (SD) <sup>a)</sup>	経口	出生後 22 ～71 日 (1 回/日) + 休薬 6 週	雄：0、 3、10、30 雌 <sup>b)</sup> ：0、3 →1、10→ 3、30→10	雄 死亡：30 (12/81 例)  30：鎮静、振戦、浅呼吸、努力呼吸、摂餌量減少、体重増加量減少、自発運動量増加  雌 死亡：30 (24/81 例)、10 (1/81 例)  30→10：歩行失調、振戦、浅呼吸、努力呼吸、摂餌量減少、膈開口日齢の遅延 ≥10→3：鎮静  回復性：あり（雌雄）	一般毒性： 雄：10 雌：3→1  生殖機能 <sup>c)</sup> ： 雄：10 雌：10→3	4.2.3.5-09
雌雄 幼若ラット (SD)	経口	出生後 7 日 単回	0、0 <sup>d)</sup> 、 2.5、7.5	本薬の幼若ラットへの神経変性作用の有無 <sup>e)</sup> を評価した。  死亡：7.5 (雄 1/10 例)  7.5：鎮静、活動性低下、努力呼吸、全身蒼白、皮温低下、体重増加量の減少、海馬台における神経細胞崩壊の増加	2.5 <sup>f)</sup>	4.2.3.5-10

a) 性成熟観察（膈開口、包皮分離）、性周期観察、神経行動学的評価（自発運動測定、音に対する驚愕反応検査及び Morris 水迷路検査）、並びに骨長及び骨密度評価が実施された。

b) 成熟雌ラットを用いた他の毒性試験成績から高用量投与において忍容性が低い可能性が示されたため、本試験の雌ラットにおける本薬の用量 3、10 又は 30 mg/kg/日を生後 36 日から 1、3 又は 10 mg/kg/日へ減量した。

c) 雄 30 mg/kg/日群及び雌 30/10 mg/kg/日群における受胎能評価は、死亡が多く認められたため実施されなかった。

d) 水

e) AmCuAg 染色を用いて変性/壊死により崩壊した神経細胞の細胞体及び細胞突起が評価された。

f) 無影響量

### 5.6.3 依存性試験

ラットを用いた薬物弁別試験、自己投与試験及び退薬症候試験が実施された（表 19）。本薬は、本薬同様に GABA<sub>A</sub> 受容体の PAM 作用を有するミダゾラムと類似の感覚効果を示し、退薬症候を示したことから、精神依存性及び身体依存形成能を有すると判断された。

16) 成熟雌ラットを用いた他の毒性試験成績から高用量投与において忍容性が低い可能性が示されたため、本試験の雌ラットにおける本薬の用量 3、10 又は 30 mg/kg/日を生後 36 日から 1、3 又は 10 mg/kg/日へ減量した。

表 19 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
薬物弁別試験	雄ラット (Lister Hooded)	ミダゾラムと媒体 (生理食塩液) の弁別を獲得したラットに本薬 0 <sup>a)</sup> 、0.1、0.3、0.5、1 又は 3 mg/kg を腹腔内投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	ミダゾラムに対して本薬 0.5 及び 1 mg/kg で部分般化し、本薬 3 mg/kg で完全般化した。	4.2.3.7-01
	雌ラット (Lister Hooded)	ミダゾラムと媒体 (生理食塩液) の弁別を獲得したラットに本薬 0 <sup>a)</sup> 、0.1、0.3、0.5、1 又は 2 mg/kg を腹腔内投与し、投与薬物の弁別と般化を評価	ミダゾラムに対して本薬 0.5 及び 1 mg/kg で部分般化し、本薬 2 mg/kg で完全般化した。	4.2.3.7-02
自己投与試験	雌ラット (Lister Hooded)	コカインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 <sup>a)</sup> 、0.01、0.03 又は 0.05 若しくはミダゾラム、コカイン 0.8 mg/kg を静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	自己投与回数の増加は認められなかった。	4.2.3.7-05
退薬症候試験	雄ラット (Lister Hooded)	本薬 0、2、6 又は 20 mg/kg 若しくは CDP を 28 日間 (1 回/日) 反復経口投与後、7 日間投与を中止し、退薬症候 <sup>b)</sup> を評価	本薬の投与中止後に退薬症候は認められなかった。	4.2.3.7-03
	雌ラット (Lister Hooded)	本薬 0、0.5、1.5 又は 5 mg/kg 若しくは CDP を 28 日間 (1 回/日) 反復経口投与後、7 日間投与を中止し、退薬症候 <sup>b)</sup> を評価	5 mg/kg 群においてアリーナ周縁部での滞在時間が増加し、退薬症候を誘発する可能性が示された。	4.2.3.7-04

a) 溶媒：30%HPβCD 水溶液

b) 生理学的パラメータ (体重、摂餌量及び体温)、自発運動量、神経行動学的所見及び一般状態への影響を指標に評価を行った。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

機構は、ラット及びマウスを用いた胚・胎児発生毒性試験 (表 17) において認められた本薬の胚・胎児発生への影響について説明した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与に対する注意喚起の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット及びマウスを用いた胚・胎児発生毒性試験 (表 17) において認められた本薬の胚・胎児への影響について、以下のように考察した。

- ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5-04) における 22.5 mg/kg/日群で認められた胎児の形態異常は、様々な部位に低頻度で認められ、形態異常が認められた部位に一貫性がないこと等を踏まえると、ラットにおいて自然発生する所見 (Congenit Anom (Kyoto) 2019; 59:125-31) が本薬投与に起因する母体毒性により顕在化した可能性が考えられた。また、7.5 mg/kg/日群の胎児において、肋骨欠損、肋骨癒合、胸椎弓の癒合及び胸椎欠損が認められた。当該所見の発現率は、22.5 mg/kg/日群では試験実施施設又は公表文献 (Congenit Anom (Kyoto) 2019; 59: 125-31) における背景値の範囲内又は、背景値をやや上回っているものの同程度であり、重度の母体毒性が認められなかった 7.5 mg/kg/日群ではいずれも背景値の範囲内であった。以上のこと等から、ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量は 7.5 mg/kg/日と判断した。
- マウスを用いた胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5-12) における 300 mg/kg/日群で認められた口蓋裂の発現率は試験実施施設の背景値の範囲内であり、口蓋裂が認められた胎児はいずれも体重低値であった。口蓋裂は、ストレス性変化が認められる母動物及び胎児の発育不良に伴い起きやすいことが報告されており (JExp Zool 1957; 134: 449-67)、300 mg/kg/日群の母動物において体重増加抑制が認められる等、ストレスが示唆されたことも踏まえると、母体毒性又は母体毒性による胎児体重低値のいずれかによる二次的な影響により口蓋裂が生じた可能性が考えられた。100 mg/kg/日群では胚・胎児への影響が認められなかったことを踏まえ、マウスの胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。
- 上記の検討に加え、本薬と同様に GABA<sub>A</sub> 受容体機能を亢進する他の化合物の胚・胎児発生毒性試験において一部で報告されている胎児の形態異常所見には一貫性がなかったことを踏まえると、ラ

ット及びマウスで認められた本薬投与による胚・胎児への影響は、GABA<sub>A</sub>受容体機能の亢進作用の可能性は低い。そのため、ラットにおいて認められた胚・胎児への影響については母体毒性の二次的影響又はオフターゲット毒性の可能性が高く、マウスにおいて認められた胚・胎児への影響については母体毒性の二次的影響の可能性が高いと考える。

その上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について、ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において本薬投与の影響を否定できない胎児の形態異常所見が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は推奨されないものの、以下の理由等から、添付文書においては、禁忌ではなく、投与しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

- ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量である 7.5 mg/kg/日群における曝露量 (AUC<sub>0-last</sub> : 9380 ng·h/mL) は、ヒトの臨床用量 (30 mg/日) 経口投与時の曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub> : 943.7 ng·h/mL) と比較して約 10 倍であるため、胚・胎児発生毒性試験で認められた所見は、ヒトにおいて影響が強く懸念される結果ではないと考えられること。
- マウスを用いた胚・胎児発生毒性試験において認められた口蓋裂は、本薬の胚・胎児発生への直接的な影響によるものではないと考えられること。
- 上記の胚・胎児発生毒性試験の結果の考察に加え、既承認の SSRI 等の抗うつ薬より早期に治療効果を示す可能性のある本剤は妊婦の自殺及び出生児の発達に対するリスクの低減に寄与する可能性があり、妊産婦死亡の原因としてうつ病の罹患に伴う自殺が問題となっていること (日本産婦人科学会、いのちを支える自殺対策推進センター<sup>17)</sup>) を考慮すると、本剤を妊婦に対して投与することは一定の意義があると考えられること。

機構は、ラット及びマウスを用いた胚・胎児発生毒性試験 (表 17) において認められた本薬の胚・胎児への影響について、以下のように考える。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験における 7.5 mg/kg/日以上投与群で認められた肋骨欠損、肋骨癒合及び胸椎弓の癒合の所見の発現は、自然発生的には極めてまれであり (Congenit Anom (Kyoto) 2019; 59: 125-31)、用量依存的に発現率の増加傾向が認められていることに加え、7.5 mg/kg/日では重度の鎮静等の重篤な母体毒性を伴わなかったこと等を踏まえると、本薬が胚・胎児に直接的に作用した可能性は否定できないと判断する。その上で、22.5 mg/kg/日投与群で認められた複数の形態異常は、試験実施施設及び公表文献 (Congenit Anom (Kyoto) 2019; 59: 125-31) における背景値を上回って発現していることを踏まえると、当該試験結果から本薬は催奇形性のリスクを有すると判断する。以上より、ラットの胚・胎児発生毒性に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断することが妥当である。

マウスを用いた胚・胎児発生毒性試験において認められた口蓋裂は、申請者の説明のとおり、母体毒性又は胎児体重低値のいずれかによる二次的な影響により発現した所見と考えられ、マウスの胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断することは妥当である。

以上を踏まえ、機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について、以下のように考える。

ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量と考えられる胚・胎児発生毒性が認められなかった 2.5 mg/kg/日及びマウスの胚・胎児に対する無毒性量 100 mg/kg/日における本薬の曝露量 (ラット AUC<sub>0-last</sub> :

17) <https://jscp.or.jp/assets/img/maternal-suicide.pdf> (最終確認日: 令和 7 年 8 月 29 日)

3710 ng·h/mL、マウス AUC<sub>0-last</sub> : 5500 ng·h/mL) は、ヒトの臨床用量 (30 mg/日) 経口投与時の AUC<sub>0-24h</sub> (943.7 ng·h/mL) と比較してそれぞれ 3.9 倍及び 5.8 倍であることを踏まえると、本薬の臨床使用において催奇形性作用を含む発生毒性を誘発する可能性は否定できないと判断する。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は推奨できず、本薬の胚・胎児に対するリスクと、抑うつ症状に対する本剤の有効性や本邦での抑うつ症状に対する他の治療選択肢を勘案すると、本剤投与による胚・胎児に対するリスクに対し、うつ病患者に本剤を投与するベネフィットが上回ると判断することは困難であることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は、添付文書において禁忌に設定し、注意喚起することが妥当と判断する。

### 5.R.2 妊娠可能な女性及び生殖能を有する男性患者の避妊について

機構は、本薬投与により胚・胎児発生毒性が認められたこと (5.R.1 参照) を踏まえ、妊娠可能な女性及び生殖能を有する男性患者の避妊について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

妊娠可能な女性の避妊について、意図しない胚・胎児への本薬曝露を避けるため、本薬の半減期が約 15~20 時間であること (6.2.2.1 参照) を踏まえ、本剤の最終投与後 1 週間の避妊が必要と考える。

生殖能を有する男性患者の避妊について、男性患者に投与された本薬が精液に移行し、女性パートナーの膣粘膜から 100% 吸収された場合の女性パートナーにおける本薬の血漿中曝露量 (AUC) は 0.169 ng·h/mL<sup>18)</sup> と推定され、当該血漿中曝露量は、ラット及びマウスにおける胚・胎児に対する無毒性量 (ラット: 7.5 mg/kg/日、マウス: 100 mg/kg/日) における血漿中曝露量 (ラットの AUC<sub>0-last</sub>: 9380 ng·h/mL、マウスの AUC<sub>0-last</sub>: 5500 ng·h/mL) と大きな乖離が認められることから、精液を介して胚・胎児に影響を示す可能性は低く、男性患者の避妊は不要と考える。

機構は、妊娠可能な女性患者については本剤の最終投与後 1 週間の避妊が必要である旨を注意喚起し、男性患者の避妊は不要とする申請者の説明は妥当と判断する。

### 5.R.3 授乳婦への投与について

機構は、本薬は、ヒトにおいて乳汁に移行することが示されていること (6.2.2.3 参照) に加え、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 (CTD 4.2.3.5-07) において、離乳前の F<sub>1</sub> 出生児で体重低値の所見が認められていること (表 17)、GABA<sub>A</sub> 受容体において幼若ラットで神経変性を引き起こす旨の報告があること (Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 15089-94) を踏まえ、幼若動物を用いた本薬の神経への影響を確認する試験 (CTD 4.2.3.5-10) が実施されていることから、本剤投与中の授乳の可否について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

以下の理由等から、乳児において、乳汁を介して本薬を摂取した乳児に影響が発現する可能性は低いことから、授乳婦に対して、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旨を注意喚起することが適切と考える。

18) ラットでの組織分布試験 (CTD 4.2.2.2-16) から本薬の精液中濃度/血漿中濃度を保守的に 6 と見積もり、男性患者における C<sub>max</sub> (67.2 ng/mL) 及び 1 回の射精での精液量 (6 mL) に基づき、女性パートナーの膣内に曝露される用量を算出した (67.2 ng/mL × 6 mL × 6 = 0.00242 mg)。当該用量を用いて、本薬の膣粘膜からの吸収率を 100% と仮定し、臨床用量 (30 mg) における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>: 943.7 ng·h/mL) 及びマスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-02) の結果からヒトでの本薬の経口吸収率は少なくとも 45% と考えられることを踏まえ、女性パートナーにおける血漿中曝露量 (AUC) を算出した (943.7 ng·h/mL × (0.00242 / 30) × (100 / 45) = 0.169 ng·h/mL)。

- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における離乳前の F<sub>1</sub> 出生児の体重低値は、母動物の摂餌量の低下が認められた用量 (4 mg/kg/日以上) のみで認められており (表 17)、ラットにおいて妊娠中の母動物の摂餌制限により、F<sub>1</sub> 出生児の体重低値が認められる旨の報告 (Reprod Toxicol 2009; 28: 489-94) があることを踏まえると、離乳前の F<sub>1</sub> 出生児の体重低値の所見は母動物の摂餌量の低下に関連した変化と考えられること。なお、F<sub>1</sub> 出生児への影響が認められなかった 1 mg/kg/日における本薬の曝露量 (AUC<sub>0-last</sub>: 2420 ng·h/mL) はヒトの臨床用量における曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>: 943.7 ng·h/mL) と比較して 2.56 倍であった。
- ヒトにおいて乳汁を介した乳児の本薬の摂取量は 0.00125 mg/kg/日であった (6.2.2.3 参照)。幼若ラットを用いた本薬の神経変性への影響を確認した試験における無影響量 (2.5 mg/kg/日) (表 18) から算出したヒト等価用量と比較したときに約 250 倍の安全域があること。

機構は、以下のように考える。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の体重低値が認められているものの、上記の申請者の説明を踏まえると、出生児の体重低値は母体の摂餌量の低下に関連した変化と考えられ、授乳による乳児への本薬による直接的な影響であった可能性は低いと判断する。これに加え、当該試験で認められた出生児の体重低値は、対照群と比較し 93% であることも踏まえると、授乳による乳児への本薬の影響の懸念は低いと考えられることから、本剤の授乳婦への投与について、申請者の説明のとおり、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旨を注意喚起することは妥当と判断する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生体試料中の本薬濃度は LC-MS/MS (定量下限: 1.00 ng/mL) により測定された。

本剤の主な臨床試験である国内第Ⅲ相試験 (A3734 試験及び A3736 試験) では市販予定製剤が使用された。

#### 6.1.1 食事の影響 (CTD 5.3.3.1-01: A3711 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

A3711 試験のパート B において (A3711 試験の構成は 7.1.1 参照)、日本人健康成人 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本薬白色カプセル<sup>19)</sup> 30 mg を絶食下又は高脂肪食 (総カロリー 900 kcal 以上、うち脂質 35% 以上) 摂取後に単回経口投与し、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響がクロスオーバー法により検討された。その結果、絶食下又は高脂肪食摂取後の本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 絶食下又は高脂肪食後投与した際の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

食事条件	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	幾何平均値の比[90%CI] (高脂肪食摂取後/絶食下)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-last</sub>
絶食下	12	18.3 (50.2)	4.0 (2.0, 10.0)	352.9 (38.1)	4.09	2.37
高脂肪食摂取後	12	74.8 (17.1)	5.0 (3.0, 8.0)	836.2 (15.1)	[3.39, 4.94]	[2.02, 2.79]

幾何平均値 (変動係数 (%))

a) 中央値 (最小値, 最大値)

19) 市販予定製剤とはカプセル剤皮の色のみが異なる。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

#### ①血漿タンパク結合（参考 CTD 5.3.2.1-01、5.3.2.1-03）

ヒトの血漿に本薬（10  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加したときの平衡透析法による本薬の血漿タンパク結合率は、98.8%であった。

$\alpha$ 1-酸性糖タンパク（1.0 mg/mL）又はヒト血清アルブミン（45 mg/mL）に本薬（30～500 ng/mL）を添加したときの  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク及びヒト血清アルブミンに対する本薬の結合率は、それぞれ 89.7～91.6%及び 99.3～99.4%であり、いずれも本薬の濃度に依存しなかった。

#### ②ヒトにおける代謝物の検討（参考 CTD 5.3.2.2-08）

ヒトの凍結肝細胞に本薬 100  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、37°Cで 240 分間インキュベーションしたとき、M1～4（モノ水酸化体）の生成が認められた。なお、各代謝物の生成量は測定されていないものの、HPLC で得られたクロマトグラムから、M4 が最も多く認められ、M1 は微量と推定された。

#### ③代謝に関与する酵素の検討（参考 CTD 5.3.2.2-01）

各 P450 分子種阻害剤<sup>20)</sup>存在下又は非存在下で、本薬（2  $\mu\text{mol/L}$ ）とヒト肝ミクロソームをインキュベートさせたとき、CYP3A 阻害剤存在下では、非存在下と比較して、M1 の生成が 50%阻害され、M2～4 の各代謝物の生成が 96～97%阻害された。CYP2B6、2C8 又は 2C9 それぞれの阻害剤存在下では、非存在下と比較して、M1～4 の各代謝物の生成が 22～25、35～48 及び 22～33%阻害された。CYP1A2、2C19 及び 2D6 阻害剤による明確な本薬の代謝阻害は認められなかった。以上の結果より、本薬の代謝には主に CYP3A が関与することが示唆されたと申請者は説明している。

#### ④酵素阻害作用及び酵素誘導作用

CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質<sup>21)</sup>を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬（CYP1A2、2C9、2C19 及び 2D6 に対しては 0.003～3  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP3A に対しては 0.03～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP3A に対して可逆的阻害作用を示した（ $\text{IC}_{50}$  値：16～29  $\mu\text{mol/L}$ ）。その他の P450 分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（ $\text{IC}_{50}$  値：3  $\mu\text{mol/L}$  超）。検討した P450 分子種のいずれに対しても、本薬による時間依存的及び代謝依存的阻害作用は認められなかった（CTD 5.3.2.2-03: SSN-02183 試験）。

CYP2B6 及び 2C8 に対する基質<sup>22)</sup>を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する本薬（0.02～20  $\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用を検討した。その結果、本薬は CYP2C8 に対して可逆的阻害作用を示した（ $\text{IC}_{50}$  値：14  $\mu\text{mol/L}$ ）。また、本薬は CYP2B6 に対して検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった（ $\text{IC}_{50}$  値：20  $\mu\text{mol/L}$  超）。CYP2B6 及び 2C8 のいずれに対しても、本薬による時間依存的及び代謝依存的阻害作用は認められなかった（CTD 5.3.2.2-02: SSN-01539 試験）。

以上の結果並びに本薬の臨床用量（30 mg/日）経口投与時の  $C_{\text{max}}$ （67.2 ng/mL）<sup>10)</sup>及び本薬の血漿タンパク結合率を踏まえると、本薬による P450 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A に対する基質<sup>23)</sup>を用いて、本薬の代謝物<sup>7)</sup>である M117

20) CYP1A2 : furafylline 10  $\mu\text{mol/L}$ 、2B6 : thiotepa 50  $\mu\text{mol/L}$ 、2C8 : モンテルカスト 3  $\mu\text{mol/L}$ 、2C9 : sulfaphenazole 10  $\mu\text{mol/L}$ 、2C19 : benzylnirvanol 1  $\mu\text{mol/L}$ 、2D6 : キニジン 1  $\mu\text{mol/L}$ 、2E1 : diethyldithiocarbamate 50  $\mu\text{mol/L}$ 、3A : ケトコナゾール 1  $\mu\text{mol/L}$

21) CYP1A2 : フェナセチン、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイン、2D6 : デキストロメトルファン、3A : ミダゾラム、テストステロン

22) CYP2B6 : エファビレンツ、2C8 : amodiaquine

23) CYP1A2 : フェナセチン、2B6 : エファビレンツ、2C8 : amodiaquine、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイン、2D6 : デキストロメトルファン、3A : ミダゾラム、テストステロン

(0.01~10 µmol/L)、M125 (0.01~10 µmol/L)、M135 (0.015~15 µmol/L) 及び M136 (0.015~15 µmol/L) のヒト肝ミクロソーム中の各 P450 分子種に対する阻害作用を検討した。その結果、M117 は、CYP2C8 に対して可逆的阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値: 6.3 µmol/L)、その他の P450 分子種に対しては検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値: 10 µmol/L 超)。また、検討したいずれの P450 分子種についても、代謝依存的阻害作用は認められなかった。M125 は、検討したいずれの P450 分子種に対して明確な可逆的阻害作用を示さず (IC<sub>50</sub> 値: 10 µmol/L 超)、代謝依存的阻害作用は認められなかった。M135 は、CYP2B6、2C8、2C19 及び 2D6 に対して可逆的阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値: それぞれ 14、3.9、13 及び 0.43 µmol/L)、CYP1A2、2C9 及び 3A に対しては、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値: 15 µmol/L 超)。また、CYP3A に対しては代謝依存的阻害作用の傾向が認められたものの、IC<sub>50</sub> 値は 15 µmol/L 超であった。M136 は、CYP2C8 に対して可逆的阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値: 8.9 µmol/L)、その他の P450 分子種に対しては、検討された濃度範囲において明確な阻害作用を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値: 15 µmol/L 超)。CYP3A に対しては代謝依存的阻害作用が認められた (IC<sub>50</sub> 値: 13~15 µmol/L 超)。また、検討したいずれの P450 分子種についても、代謝物による時間依存的阻害作用は認められなかった (CTD 5.3.2.2-04: SSN-03597 試験及び CTD 5.3.2.2-05: SSN-03598 試験)。

以上の結果並びにマスマランス試験で確認された M117、M125、M135 及び M136 の C<sub>max</sub> 及びこれらの代謝物の血漿タンパク結合率<sup>24)</sup>を踏まえると、これらの代謝物による P450 阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

ヒト肝細胞に本薬 (0.1~30 µmol/L) を添加し、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用について、mRNA 量及び酵素活性を指標として検討した。その結果、CYP2B6 の mRNA 量及び酵素活性は、概ね濃度依存的に上昇し、最大誘導倍率 (それぞれ本薬 10 µmol/L 及び 30 µmol/L の誘導倍率) はそれぞれ 3.8 倍及び 4.0 倍であった (それぞれ陽性対照 (フェノバルビタール 1000 µmol/L) の 17%及び 31%)。CYP3A4 の mRNA 量は、概ね濃度依存的に上昇し、最大誘導倍率 (本薬 30 µmol/L の誘導倍率) は 6.1 倍 (陽性対照 (リファンピシン 10 µmol/L) の 31%) であった一方、CYP3A4 の酵素活性は、検討された濃度範囲において誘導作用は認められなかった。CYP1A2 の mRNA 量及び酵素活性は、いずれも検討された濃度範囲において誘導作用は認められなかった (参考 CTD 5.3.2.2-06: SSN-01208 試験)。

以上の結果より、本薬の CYP2B6 及び 3A4 の誘導作用について、臨床薬物相互作用試験において検討した (表 26)。

#### ⑤薬物トランスポーターによる輸送 (CTD 5.3.2.2-07: SSN-02185 試験)

BCRP 又は P-gp を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、本薬 (1~100 µmol/L) の膜透過性について検討した結果、本薬の Net ER<sup>25)</sup>は 1 未満であったことから、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないと考えられた。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターに対する阻害剤 (リファンピシン 50 µmol/L) の存在下又は非存在下で本薬 (0.3 及び 3 µmol/L) の各トランスポーターを介した細胞内取込みについて検討した結果、阻害剤の有無で本薬の取込みに明確な差異は認められなかったことから、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

#### ⑥薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.2-07: SSN-02185 試験)

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1及びOCT2を発現させたHEK-293細胞、MATE1及びMATE2-

24) M117 (0.5~5 µmol/L)、M125 (0.5~5 µmol/L)、M135 (2~10 µmol/L) 及び M136 (2~10 µmol/L) の血漿タンパク結合率はそれぞれ、99.8~100、98.3~99.3、95.0~99.3 及び 95.2~99.0%であった (CTD 5.3.2.1-02)。

25) P-gp 又は BCRP 発現細胞の efflux ratio - 非発現細胞の efflux ratio

Kを発現させたMDCKII細胞、又はヒトBSEP、BCRP及びP-gpを発現させたHEK-293細胞の細胞膜ベシクルを用いて、各トランスポーターの基質<sup>26)</sup>の輸送に対する本薬（OATP1B1、OAT3及びBSEPに対しては0.3又は3 µmol/L、OATP1B3、OAT1、OCT1、OCT2、MATE1及びMATE2-Kに対しては0.25又は2.5 µmol/L、BCRP及びP-gpに対しては0.63又は6.26 µmol/L）の阻害作用を検討した。その結果、検討された濃度範囲においていずれのトランスポーターに対しても明確な阻害作用を示さなかった（IC<sub>50</sub>値：OATP1B1、OAT3及びBSEPについて3 µmol/L超、OATP1B3、OAT1、OCT1、OCT2、MATE1及びMATE2-Kについて2.5 µmol/L超、BCRP及びP-gpについて6.26 µmol/L超）。

以上の結果並びに本薬の臨床用量（30 mg/日）経口投与時のC<sub>max</sub>（67.2 ng/mL）<sup>10)</sup>及び本薬の血漿タンパク結合率を踏まえると、本薬によるトランスポーター阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 国内第I相試験（CTD 5.3.3.1-01: A3711 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人及び外国人（白人）健康成人（薬物動態評価例数 54 例：日本人非高齢者 27 例、外国人非高齢者 18 例及び日本人高齢者 9 例）を対象に、本剤 10、20 又は 30 mg を食後に単回及び1日1回7日間反復経口投与したとき（用法・用量の詳細は7.1.1 参照）の単回投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 21、7日間反復投与後の血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、日本人では、外国人と比較して本剤 20 mg 投与時のC<sub>max</sub>及びAUCが高値となる傾向が認められたものの、本剤 30 mg 投与時のC<sub>max</sub>及びAUCは日本人と外国人で明確な差異は認められなかった。また、日本人非高齢者と高齢者で薬物動態に明確な差異は認められなかった。

表 21 健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
日本人非高齢者	10	9	27.6 (32.5)	5.0 (4.0, 6.0)	255.0 (43.8)	13.5 (36.9)
	20	9	67.8 (22.4)	5.0 (4.0, 6.0)	717.9 (23.5)	14.1 (29.5)
	30	9	80.3 (18.9)	5.0 (4.0, 10.0)	911.2 (17.1)	13.9 (26.6)
外国人非高齢者	20	9	50.7 (32.4)	5.0 (3.0, 8.0)	497.5 (34.7)	18.7 (51.6)
	30	9	72.7 (18.6)	5.0 (3.0, 5.0)	898.8 (32.9)	20.2 (35.6)
日本人高齢者	30	9	76.4 (16.8)	5.0 (4.0, 5.0)	799.0 (27.6)	17.9 (24.5)

幾何平均値（変動係数 (%)）

a) 中央値（最小値、最大値）

表 22 健康成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
日本人非高齢者	10	9	18.9 (32.2)	4.0 (4.0, 12.0)	227.1 (29.5)	16.3 (27.8)
	20	9	39.3 (30.8)	12.0 (3.0, 12.0)	556.6 (24.4)	16.4 (23.9)
	30	9	48.6 (22.4)	12.0 (4.0, 12.0)	723.0 (20.5)	15.4 (20.8)
外国人非高齢者	20	9	23.8 (35.8)	12.0 (4.0, 12.0)	365.4 (42.6)	21.3 (30.5)
	30	9	49.9 (25.4)	12.0 (4.0, 12.0)	837.2 (24.6)	23.9 (37.3)
日本人高齢者	30	9	54.7 (30.0)	4.0 (4.0, 12.0)	804.3 (28.2)	20.2 (19.8)

幾何平均値（変動係数 (%)）

a) 中央値（最小値、最大値）

### 6.2.2.2 外国人健康成人を対象としたマスバランス試験（CTD 5.3.3.1-02、5.3.2.2-12: 217-CLP-105 試験<20■年■月～■月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本薬の<sup>14</sup>C 標識体 30 mg を絶食下で単回経口投与したときのマスバランスが検討された。投与 336 時間後までの血漿中には未変化体が認められ、血漿

26) OATP1B1 : Estradiol-17β-D-glucuronide、OATP1B3 : Cholecystokinin-8、OAT1 : テノホビル、OAT3、BCRP : エストロン-3-硫酸塩、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン、BSEP : タウロコロール酸、P-gp : N-メチル-キノジン

中総放射能に対する未変化体の  $AUC_{0-last}$  の割合は 4.9%であった。血漿中  $AUC_{0-last}$  が未変化体より高値であった代謝物は M63（構造未同定）及び M125 であり、血漿中総放射能に対する M63 及び M125 の  $AUC_{0-last}$  の割合はそれぞれ 6.4 及び 7.5%であった。投与 24 時間後までの血液／血漿分配比は、0.54～0.58 であった。

投与 144 時間後までの尿中排泄率は投与放射能に対して 41.2%であり、尿中には未変化体は検出されなかった。投与 216 時間後までの糞中排泄率は投与放射能に対して 37.0%であり、未変化体の糞中排泄率は投与放射能に対して 1.6%であった。

### 6.2.2.3 外国人授乳婦を対象とした第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-03: 217-CLP-114 試験<20■■年■■月～■■月>）

外国人健康成人授乳婦（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤 30 mg を 1 日 1 回 5 日間夕食後に反復経口投与したときの投与 5 日目の乳汁中本薬濃度に基づき、血漿中本薬濃度の定常状態における乳汁を介した乳児の本薬の摂取量<sup>27)</sup>（平均値）を算出した結果、0.00125 mg/kg/日であった。

## 6.2.3 内因性要因の検討

### 6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-01: 217-CLP-107 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人（eGFR 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上の腎機能正常被験者 6 例）及び腎機能障害を有する被験者（軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）6 例、中等度（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）5 例及び重度（eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満）7 例）を対象に、本剤 30 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。投与 5 時間後の本薬の血漿タンパク非結合型分率（幾何平均値）は、腎機能正常被験者、軽度、中等度又は重度腎機能障害被験者でそれぞれ 0.32、0.28、0.31 及び 0.23%であり、腎機能障害の程度により明確な差異は認められなかった。

表 23 腎機能正常及び腎機能障害を有する被験者に本剤 30 mg を単回投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

腎機能	用量 (mg)	評価例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h) <sup>a)</sup>	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]	
							$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
正常	30	6	47.9 (39.8)	5.0 (2.0, 6.0)	22.0 (26.5)	730.1 (51.6)		
軽度	30	6	59.6 (19.5)	5.5 (4.0, 8.0)	26.9 (14.5)	948.2 (19.1)	1.24 [0.91, 1.71]	1.30 [0.88, 1.91]
中等度	30	5	44.0 (69.6)	5.0 (3.0, 6.0)	28.7 (20.4)	1091 (21.9)	0.92 [0.52, 1.61]	1.50 [0.97, 2.30]
重度	30	7	49.1 (28.8)	6.0 (6.0, 12.0)	29.6 (39.3)	1021 (35.3)	1.03 [0.74, 1.43]	1.40 [0.92, 2.12]

幾何平均値（変動係数 (%)）

a) 中央値（最小値, 最大値）

### 6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.3-02: 217-CLP-108 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人健康成人（肝機能正常被験者 6 例）及び肝機能障害を有する被験者（軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）及び重度（Child-Pugh 分類 C）各 6 例）を対象に、本剤 30 mg（重度肝機能障害を有する被験者は 20 mg）を食後に単回経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。投与 5 時間後の本薬の血漿タンパク非結合型分率（幾何平均値）は、肝機能正常被験者、軽度、中等度又は重度肝機能障害被験者でそれぞれ 0.24、0.16、0.29 及び 0.26%であり、肝機能障害の程度により明確な差異は認められなかった。

27) (1 日を通して採取された各乳汁量及び乳汁中濃度から計算される薬物量の総和) / (ベースライン乳児体重)

表 24 肝機能正常及び肝機能障害を有する被験者に本剤 30 又は 20 mg を単回投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

肝機能	用量 (mg)	評価例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	投与量で補正したパラメータの幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
正常	30	6	60.6 (21.5)	5.0 (3.0, 8.0)	24.58 (26.8)	1044 (29.3)		
軽度	30	6	59.2 (31.4)	5.0 (5.0, 12.0)	22.40 (38.9)	887.5 (45.4)	0.99 [0.77, 1.26]	0.86 [0.58, 1.28]
中等度	30	6	54.7 (30.4)	4.5 (3.0, 6.0)	30.41 (36.9)	1020 (55.6)	0.97 [0.78, 1.20]	1.08 [0.74, 1.58]
重度	20	6	28.7 (19.1)	5.0 (3.0, 8.0)	43.96 (44.7)	1074 (41.5)	0.76 [0.58, 0.98]	1.56 [0.98, 2.48]

幾何平均値 (変動係数 (%))

a) 中央値 (最小値, 最大値)

## 6.2.4 薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-01: 217-CLP-102 試験<20■■年■■月〜■■月>、CTD 5.3.3.4-02: 217-CLP-106 試験<20■■年■■月〜■■月>)

本剤<sup>28)</sup>との薬物相互作用を検討した結果、血漿中本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの単独投与時に対する併用時の幾何平均値の比は表 25 及び表 26 のとおりであった。

表 25 併用薬が血漿中本薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の用法・用量	評価例数	幾何平均値の比 <sup>a)</sup> [90%CI]		試験名 CTD
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 <sup>b)</sup>	30 mg 単回	16	0.31 [0.27, 0.37]	0.15 [0.13, 0.17]	217-CLP-106 試験 5.3.3.4-02
イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 <sup>c)</sup>	20 mg 単回	16	1.25 [1.13, 1.39]	1.62 [1.54, 1.70]	

a) 併用投与時/単独投与時

b) 本剤 30 mg を 1 及び 11 日目に食後に単回経口投与、リファンピシン 600 mg を 4~10 日目に 1 日 1 回経口投与、本剤 30 mg を 11 日目に食後に単回経口投与

c) 本剤 20 mg を 1 及び 9 日目に食後に単回経口投与、イトラコナゾール 200 mg を 5~12 日目に 1 日 1 回経口投与

表 26 本剤が血漿中併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	測定対象	評価例数	幾何平均値の比 <sup>a)</sup> [90%CI]		試験名 CTD
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	
30 mg 1 日 1 回 <sup>b)</sup>	bupropion (100 mg 1 日 1 回)	bupropion	12	0.92 [0.77, 1.11]	1.04 [0.96, 1.14]	217-CLP-102 試験 5.3.3.4-01
		hydroxyl-bupropion	12	0.85 [0.78, 0.92]	0.87 [0.81, 0.94] <sup>c)</sup>	
	シンバスタチン (20 mg 1 日 1 回)	シンバスタチン	12	1.10 [0.85, 1.43]	1.13 [1.04, 1.23]	
		オープンアシド体	12	1.25 [0.91, 1.73]	1.11 [0.75, 1.64] <sup>d)</sup>	

a) 併用投与時/単独投与時

b) bupropion 100 mg を 1 及び 11 日目、シンバスタチン 20 mg を 2 及び 10 日目、本剤 30 mg を 3~9 日目に空腹時に 1 日 1 回経口投与

c) AUC<sub>0-last</sub>

d) 10 例

## 6.2.5 薬力学試験

### 6.2.5.1 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-01: 217-CLP-112 試験<20■■年■■月〜■■月>)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 64 例) を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験により、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。プラセボ、本剤又はモフロキサシンの投与スケジュールは表 27 のとおりであり、いずれも食後に 1 日 1 回反復経口投与された。

28) 217-CLP-102 試験では、本薬を 40% (w/v) HPβCD 水溶液に溶解させた内用液剤が用いられた。

表 27 投与スケジュール

投与群	例数	1 日目	2 日目	3～7 日目	8 日目	9 日目
第 1 群	32	プラセボ	本剤 50 mg	本剤 50 mg	本剤 100 mg	プラセボ
第 2A 群	16	プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg	プラセボ	プラセボ	プラセボ
第 2B 群	16	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	モキシフロキサシン 400 mg

事前に規定された線形混合効果モデルを用いて、血漿中本薬濃度と Fridericia 式による補正 QT 間隔のベースラインからの変化量 ( $\Delta QTcF$ ) の関係が検討された。本剤 100 mg を経口投与したときの本薬曝露量 ( $C_{max}$  の幾何平均値 : 132.8 ng/mL (臨床用量投与時の最大曝露量の条件下 (Worst case scenario) である 97.4 ng/mL<sup>29)</sup> を超える)) において、QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ( $\Delta\Delta QTcF$ ) の 90%CI の上限値は 5.1 msec であり、10 msec を下回ると推定されたことから、本剤の QT 間隔延長リスクは低いと判断された。なお、線形混合効果モデルを用いて、血漿中モキシフロキサシン濃度と  $\Delta QTcF$  の関係を検討した結果、モキシフロキサシン 400 mg 投与時における  $\Delta\Delta QTcF$  の 90%CI の下限値は 7.0 msec と推定された。

#### 6.2.5.2 薬物乱用可能性評価試験 (参考 CTD 5.3.4.1-02: 217-CLP-110 試験<20 年 月～ 月>)

嗜好性中枢神経抑制薬の使用経験を有する外国人被験者 (薬力学評価例数 60 例) を対象に、クロスオーバー法により、プラセボ、本剤 30、60 又は 90 mg 若しくはアルプラゾラム 1.5 又は 3 mg (陽性対照) を食後に単回経口投与した結果、Drug Liking VAS<sup>30)</sup> の最大効果 (平均値±標準偏差) は、プラセボで 58.1 ± 12.8、本剤 30、60 及び 90 mg で 68.5 ± 16.7、76.3 ± 14.4、83.3 ± 12.9、アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg で 79.8 ± 13.5 及び 83.7 ± 12.2 であった。Drug Liking VAS の最大効果は、本剤 30 及び 60 mg 投与時では、プラセボ投与時と比較して高値であったものの、アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時それぞれと比較して低値であり、本薬 90 mg 投与時では、アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時それぞれと比較して統計学的な有意差は認められなかった。

#### 6.2.5.3 自動車運転能力評価試験 (参考 CTD 5.3.4.1-03: 217-CLP-113 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 60 例) を対象に、クロスオーバー法により、プラセボ、本剤 30 mg 又は 30/60 mg<sup>31)</sup>、若しくはゾピクロン 7.5 mg を夕食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、本剤の自動車運転技能に及ぼす影響について、運転シミュレータを用いて検討された。本剤 30 mg 又はゾピクロン 7.5 mg を単回投与後の 2 日目の朝の SDLP<sup>32)</sup> のプラセボとの差の平均値 [95%CI] は、それぞれ 3.14 [1.56, 4.71]<sup>33)</sup> 又は 3.59 [1.81, 5.37] cm、本剤 30 mg、本剤 30/60 mg、又はゾピクロン 5 日間投与後の 6 日目の朝の SDLP のプラセボとの差の平均値 [95%CI] は、それぞれ 1.07 [-0.52, 2.65]、6.48 [4.88, 8.08] 及び 1.73 [0.21, 3.34] であり、本剤 30 mg 単回投与後及び本剤 30/60 mg の 5 日間投与後の SDLP のプラセボとの差の 95%CI の上限値は事前に規定した閾値である 4.4 cm<sup>34)</sup> を上回った。

29) 強い CYP3A4 阻害剤併用下において本剤 30 mg/日を反復経口投与したときの  $C_{max}$  の推定値。PPK モデルに基づき、本剤 30 mg/日を反復経口投与したときの  $C_{max}$  は 67.2 ng/mL と推定され、217-CLP-106 試験 (CTD 5.3.3.4-02) の結果から、強い CYP3A 阻害剤併用下で本剤を反復経口投与したとき、 $C_{max}$  は 1.45 倍に上昇すると考えられた。

30) 薬剤に対する嗜好性を VAS (0 (最も嗜好しない) ~ 100 (最も嗜好する)) で評価した。

31) 1~4 日目には本剤 30 mg が投与され、5 日目には本剤 60 mg が投与された。

32) シミュレータ内で時速 95 km で車線に沿って 100 km 運転したときの横方向位置の標準偏差

33) 2 日目における 30 mg 反復投与例及び 30/60 mg 反復投与例の平均とプラセボとの差

34) 血中アルコール濃度が 0.05% のときにおける、運転シミュレータを用いて示された SDLP への影響を踏まえて設定された。

#### 6.2.5.4 アルプラゾラム又はエタノールとの相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-03: 217-CLP-111 試験<20 年 月～ 月>)

外国人健康成人 (薬力学評価例数: パート A 及び B それぞれ 25 例及び 24 例) を対象に、クロスオーバー法により、プラセボ又は本剤 30 mg を朝食後に 1 日 1 回 6 日間反復経口投与するとともに、プラセボ又は本剤 30 mg を 6 日目に投与する際にアルプラゾラム 1 mg (パート A) 又はエタノール (男性: 0.7 g/kg、女性: 0.6 g/kg) (パート B) を併用投与したときの認知機能及び覚醒機能が評価された。その結果、本剤 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールの併用投与時では、いずれも本剤単独 5 日間投与時と比較して認知機能の低下 (視覚記憶の低下及び実行機能の低下) が認められたが、その程度はアルプラゾラム又はエタノール単独投与と同程度であり、鎮静の程度が悪化する傾向は認められなかった。

#### 6.2.6 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01、5.3.3.5-02)

国内外の臨床試験 18 試験<sup>35)</sup>から得られた血漿中本薬の薬物動態データ (1577 例、計 13744 測定点) を用いて PPK 解析が実施された (NONMEM version 7.4)。本薬の経口投与時の薬物動態は、2 つのトランジットコンパートメントを含む吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量探索<sup>36)</sup>の結果、クリアランス (CL/F) に対して体重が、見かけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F) 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F) に対して性別及び体重が統計学的に有意な共変量として選択された。

最終モデルの共変量である性別及び体重について、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ 、 $C_{trough}$  及び AUC) に及ぼす影響が検討された。その結果、性別について、男性患者に対する女性患者の各薬物動態パラメータの中央値の比はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。体重について、95 パーセンタイル値及び 5 パーセンタイル値の患者それぞれに対する中央値の患者の各薬物動態パラメータの中央値の比はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。

当該 PPK モデルに基づき、国内外の臨床試験 (A3731 試験、A3734 試験、217-MDD-201B 試験<sup>37)</sup>、217-MDD-301A 試験<sup>38)</sup>及び 217-PPD-201B 試験<sup>39)</sup>) において抑うつ症状を有する患者に本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの投与 14 日目の  $C_{max}$  及び AUC<sub>0-24h</sub> をベイズ法により推定した結果、 $C_{max}$  及び AUC<sub>0-24h</sub> の中央値はそれぞれ 67.2 ng/mL 及び 943.7 ng·h/mL と推定された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態に対する食事の影響及び用法における食事の規定について

申請者は、本剤経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響及び申請用法・用量における食事のタイミングについて、以下のように説明している。

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (A3711 試験パート B) の結果、本薬の  $C_{max}$  及び AUC は高

35) 健康成人を対象とした国内外の臨床試験 11 試験 (217-CLP-103 試験、217-CLP-106 試験、217-CLP-107 試験、217-CLP-108 試験、217-CLP-109 試験、217-CLP-110 試験、217-CLP-111 試験、217-CLP-114 試験、217-CLP-115 試験、217-EMX-101 試験及び A3711 試験)、MDD 患者を対象とした国内外の臨床試験 5 試験 (217-MDD-201B 試験、217-MDD-301A 試験、217-MDD-301B 試験、A3731 試験及び A3734 試験)、産後うつ患者を対象とした海外臨床試験 2 試験 (217-PPD-201B 試験及び 217-PPD-301 試験)

36) 検討された共変量: 性別、人種 (白人/黒人又はアフリカ系アメリカ人/アジア人/その他)、体重、年齢、eGFR、肝機能障害 (正常/軽度/中等度/重度)

37) 18 歳以上 65 歳以下の MDD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (参考 CTD 5.3.5.1-04)。用法・用量はプラセボ又は本剤 30 mg (忍容性不良時は 20 mg に減量可能) を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。

38) 18 歳以上 65 歳以下の MDD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (参考 CTD 5.3.5.1-05)。用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 若しくは 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。

39) 18 歳以上 45 歳以下の産後うつ病患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (参考 CTD 5.3.5.1-08)。用法・用量はプラセボ又は本剤 30 mg (忍容性不良時は 20 mg に減量可能) を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。

脂肪食の摂取により増加することが示され(表 20)、当該要因について、本薬は脂溶性が高いことから、食事の脂質成分や摂食による胆汁分泌が本薬の溶解度を高め、吸収が増加した可能性が考えられた。国内第Ⅲ相試験(A3734 試験)等では、本剤を食後に服用する規定を設定した上で、有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、本剤の用法において、食後投与を規定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の  $C_{max}$  及び AUC は、絶食下投与時と比較して高脂肪食摂取後で増加することが示され、A3734 試験等では、本剤の投与タイミングは食後と規定した上で、有効性及び安全性が確認されたこと(7.R.2 及び 7.R.3 参照)を踏まえると、本剤の用法において、食後投与を規定することは妥当と判断する。

## 6.R.2 本剤の曝露量の変動する要因のある患者における用量調節の必要性について

### 6.R.2.1 腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者への投与について

申請者は、腎機能障害を有する患者又は肝機能障害を有する患者における用量調節及び注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

腎機能正常被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験(217-CLP-107 試験)において、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者では本薬の AUC は約 1.3~1.5 倍に上昇したが(表 23)、当該試験において重篤な有害事象は認められず、臨床上大きな問題となる安全性の懸念は認められなかった。

肝機能正常被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験(217-CLP-108 試験)において、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では本薬の AUC に明確な変動は認められず、重度の肝機能障害を有する被験者では本薬の AUC は約 1.6 倍に上昇したが(表 24)、当該試験において重篤な有害事象は認められず、臨床上大きな問題となる安全性の懸念は認められなかった。

以上の試験結果に加え、以下の検討結果を踏まえ、腎機能障害を有する患者及び重度の肝機能障害を有する患者に対して、本剤の曝露量が上昇する旨を注意喚起する必要性はあるものの、用量調節は不要と考える。

- 国内第Ⅲ相試験①(A3734 試験)において、本剤 30 mg が投与された腎機能障害を有する患者(軽度 175 例、中等度 13 例、重度 2 例)のうち、中等度腎機能障害を有する患者 1 例で治療期に重篤な有害事象(COVID-19・肝機能検査異常)が認められた。肝機能検査異常については因果関係が否定されず、投与中止に至っているものの、転帰は回復しており、当該事象発現前日に多量の飲酒をした影響も考えられた事象であり(7.R.3.1 参照)、腎機能障害を有する患者において臨床上大きな問題となる安全性の懸念は認められなかった。なお、当該試験では重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった。
- 国内第Ⅲ相試験②(A3736 試験)において、本剤 30 mg が投与された腎機能障害を有する患者(軽度 47 例、中等度 2 例)で、重篤な有害事象は認められず、腎機能障害を有する患者において臨床上大きな問題となる安全性の懸念は認められなかった。なお、当該試験では重度の肝機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

- MDD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（217-MDD-301B 試験<sup>40)</sup>）の用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされ、PPK モデル（6.2.6 参照）に基づく、当該用法・用量における投与 14 日目の AUC<sub>0-24h</sub>（中央値）の推定値は 1529 ng·h/mL であり、本邦の臨床用量（30 mg/日）における AUC<sub>0-24h</sub>（943.7 ng·h/mL）と比較して 1.62 倍であった。当該試験の本剤 50 mg 投与時の有害事象の発現割合は 55.2%（148/268 例）であり、重篤な有害事象は 1 例（精神病性障害・言語緩慢）に認められ、いずれの事象も因果関係は否定されていないものの、転帰は回復であり、本剤 30 mg 投与時と比較して、本剤 50 mg 投与時で臨床的大きな問題となる安全性の懸念は認められなかった。
- 米国の承認用法・用量<sup>41)</sup>において、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者及び重度の肝機能障害を有する患者に対する推奨用量は 30 mg とされており、市販後の安全性情報において特段の問題は認められていない。

### 6.R.2.2 CYP3A 阻害剤及び CYP3A 誘導剤との併用投与について

申請者は、本剤と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用について、以下のように説明している。

本剤と CYP3A4 阻害剤との併用について、臨床薬物相互作用試験において、強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと本剤を併用したとき、本薬の AUC は約 1.6 倍に上昇し（表 25）、国内第Ⅲ相試験等において、CYP3A の強い阻害剤は併用禁止薬とされていた。しかしながら、強い CYP3A 阻害剤併用下で本邦における臨床用量である本剤 30 mg を経口投与したときの本薬の AUC は、本剤 50 mg 単独経口投与時の AUC と同程度と考えられ、本剤 50 mg を投与することとされた海外第Ⅲ相試験で臨床的大きな問題となる安全性の懸念は認められておらず（6.R.2.1 参照）、米国では本剤を強い CYP3A4 阻害剤と併用する際の推奨用量は 30 mg とされ<sup>41)</sup>、市販後の安全性情報において特段の問題は認められていない。以上のこと等を踏まえると、強い CYP3A 阻害剤は併用注意として本剤の曝露量が上昇する旨を注意喚起する必要はあるものの、強い CYP3A 阻害剤との併用において本剤の用量調節は不要と考える。

本剤と CYP3A4 誘導剤との併用について、臨床薬物相互作用試験において、CYP3A 誘導剤であるリファンピシンと本剤を併用したとき、本薬の AUC は約 0.15 倍に低下したことから（表 25）、CYP3A 誘導剤は併用注意として注意喚起する必要があると考える。

機構は、6.R.2.1 及び 6.R.2.2 を踏まえ、本剤の曝露量が変動する要因のある患者における用量調節の必要性について、以下のように考える。

腎機能障害を有する患者又は重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与した際や、本剤と CYP3A の強い阻害剤を併用した際において、本薬の AUC が上昇する傾向が認められたものの、6.R.2.1 及び 6.R.2.2 の申請者の説明を踏まえると、腎機能障害を有する患者又は重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与する場合、及び強い CYP3A 阻害剤と併用する場合のいずれにおいても、本剤の用量調節を不要とし、曝露量が上昇することについて注意喚起するとともに、本剤投与後は慎重に患者の状態を観察することが適切と判断する。また、CYP3A 誘導剤を併用注意として注意喚起することは妥当と判断する。

40) 18 歳以上 64 歳以下の MDD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 CTD 5.3.5.1-06）。用法・用量はプラセボ又は本剤 50 mg（忍容性不良時は 40 mg に減量可能）を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。また、治験薬投与開始日の 60 日以上前から同一用量で継続している抗うつ薬は併用可能とされ、治験薬投与開始 42 日目まで同一用量で継続することとされた。

41) 米国では、通常 50 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与する用法・用量で承認されている。

## 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 28 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 28 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	A3711 試験 5.3.3.1-01	I	健康成人	パート A : 72 パート B : 12 パート C : 8	パート A : プラセボ又は本剤 10、20 若しくは 30 mg を単回経口投与後、7 日間反復経口投与 パート B : 本剤 30 mg を単回経口投与 パート C : プラセボ又は本剤 10 若しくは 30 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	A3731 試験 5.3.5.1-01	II	MDD 患者	250 <sup>a)</sup>	プラセボ又は本剤 20 若しくは 30 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与	有効性 安全性
	国内	A3734 試験 5.3.5.1-02	III	MDD 患者	パート A : 412 <sup>a)</sup> パート B : 307	パート A : プラセボ又は本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与 パート B : 本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、6 週間以上休薬した上で 52 週間投与を繰り返す。	有効性 安全性
	国内	A3736 試験 5.3.5.1-03	III	MDD 患者	パート A : 108 <sup>a)</sup> パート B : 82	パート A : プラセボ又は本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与 パート B : 本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、6 週間以上休薬した上で 52 週間投与を繰り返す。	有効性 安全性

a) 無作為化例数

### 7.1 第 I 相試験

#### 7.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01: A3711 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人を対象に、本剤を単回又は反復経口投与したときの安全性等を検討するため、臨床試験が実施された。なお、本試験は、パート A (単回及び反復投与試験)、パート B (食事の影響に関する試験 (6.1.1 参照)) 及びパート C (脳波測定試験) から構成されており、以降は、パート A について記載する。

パート A は、日本人及び外国人 (白人) 健康成人 (目標症例数: 日本人非高齢者 36 例、外国人非高齢者 24 例、日本人高齢者 12 例) を対象にプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験で実施された。

用法・用量について、プラセボ又は本剤を朝食後に単回経口投与し、その 3 日後に、プラセボ又は本剤 10、20、若しくは 30 mg を夕食後に 1 日 1 回 7 日間経口投与することとされ、各投与対象に対する本剤の用量は表 29 のとおり設定され、各投与群の被験者は、1 : 3 の割合でプラセボ又は本剤に無作為に割り付けられた。

表 29 各投与対象に対する本剤の用量

投与対象	日本人非高齢者			外国人非高齢者		日本人高齢者
	10 mg	20 mg	30 mg	20 mg	30 mg	30 mg <sup>a)</sup>

a) 日本人非高齢者の結果に基づき、忍容性が確認された最高用量である 30 mg が設定された。なお、日本人高齢者に対する本剤 30 mg 投与で忍容性が確認できなかった場合は、本剤 10 又は 20 mg の投与群を追加する予定であったが、本剤 30 mg 投与に懸念は認められなかったため、本剤 10 又は 20 mg の投与群は追加されなかった。

無作為化された 72 例全例が安全性解析対象集団とされ、中止例はプラセボ投与の 1 例に認められ、中止理由は被験者の自己都合であった。

有害事象は、日本人非高齢者では、プラセボ群 1/9 例、本剤 10 mg 群 1/9 例、本剤 30 mg 群 2/9 例に認められ、外国人非高齢者では、プラセボ群 2/6 例、本剤 20 mg 群 4/9 例、本剤 30 mg 群 4/9 例に認められ、日本人高齢者では、本剤 30 mg 群 1/9 例に認められた。死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの群において 2 例以上に認められた有害事象は、傾眠 (日本人非高齢者のプラセボ群 1 例、

本剤 30 mg 群 1 例、外国人非高齢者のプラセボ群 2 例、本剤 20 mg 群 3 例、本剤 30 mg 群 3 例、日本人高齢者の本剤 30 mg 群 1 例) であった。

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: A3731 試験<2020 年 6 月~2021 年 9 月>)

18 歳以上 75 歳以下の DSM-5 により MDD と診断された患者 (目標症例数 240 例<sup>42)</sup>: プラセボ群 80 例、本剤 20 mg 群 80 例、本剤 30 mg 群 80 例) を対象に、本剤の有効性、安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、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おり、継続期間が同意取得前 12 カ月間以下で、HAM-D17 合計スコア<sup>43)</sup>が 22 点以上かつ PHQ-9 スコア<sup>44)</sup>が 15 点以上の患者とされた。

本試験は、治療期 (2 週間)、後観察期 A (6 週間) 及び後観察期 B (6 週間) で構成された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 若しくは 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。

無作為化<sup>45)</sup>された 250 例 (プラセボ群 83 例、本剤 20 mg 群 85 例、本剤 30 mg 群 82 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 1 例 (プラセボ群) 及び GCP 逸脱例 7 例 (3 例、1 例、3 例) を除く 242 例 (79 例、84 例、79 例) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は治療期 10 例 (3 例、4 例、3 例)、後観察期 A 24 例 (7 例、10 例、7 例)、後観察期 B 16 例<sup>46)</sup> (6 例、6 例、4 例) であった。治療期の主な中止理由は、被験者の申し出 7 例 (2 例、3 例、2 例) であり、後観察期の主な中止理由は、被験者の申し出 (後観察期 A 11 例 (1 例、5 例、5 例)、後観察期 B 9 例 (4 例、3 例、2 例)) 及び効果不十分 (後観察期 A 8 例 (4 例、3 例、1 例)、後観察期 B 6 例 (2 例、2 例、2 例)) であった。

主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目 (治験薬投与終了翌日) における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は表 30 のとおりであり、本剤 20 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 30 治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	HAM-D17 合計スコア <sup>a)</sup>		ベースラインからの変化量 <sup>b) c)</sup>	プラセボとの比較 <sup>d)</sup>	
	ベースライン	15 日目		群間差 [95%CI]	p 値 <sup>d)</sup>
プラセボ群	24.4 ± 2.0 (79)	18.3 ± 5.5 (79)	-6.1 ± 0.64		
本剤 20 mg 群	24.9 ± 2.4 (84)	16.5 ± 6.1 (80)	-8.2 ± 0.63	-2.1 [-3.9, -0.3]	0.0204
本剤 30 mg 群	24.7 ± 2.2 (79)	16.2 ± 6.2 (77)	-8.3 ± 0.65	-2.2 [-4.0, -0.5]	0.0146

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 調整済み平均値 ± 標準誤差

c) 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、性別を共変量として含む MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。

d) 有意水準両側 5%、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は固定順序法により制御され、30 mg 群、20 mg 群の順で検定が行われた。

42) 主要評価項目の本剤群とプラセボ群の群間差を -3.5、標準偏差を 7.5、有意水準両側 5%、検出力 80% とし、脱落率を 5% と仮定して、目標症例数は各群 80 例と設定された。

43) 抑うつ症状に関する 17 項目の質問について、各項目を 0~2、3 又は 4 (0 が症状なし、最高スコアが最重症) の 3~5 段階で医師が評価した合計スコア

44) 過去 2 週間の抑うつ症状に関する 9 項目の質問に 0: 全くない、1: 数日あてははまる、2: 半分以上の日で当てはまる、3: ほとんど毎日あてはまる、の 4 段階で患者が評価した合計スコア

45) ベースライン時の HAM-D17 合計スコア (25 点未満、25 点以上) 及び性別を層別因子としてプラセボ群、本剤 20 mg 群又は本剤 30 mg 群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。

46) 後観察期 A から後観察期 B に移行しなかった被験者を含む。

治療期及び後観察期 A（治験薬投与終了 6 週後（治験薬投与開始 57 日目まで））の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 31 のとおりであった。

表 31 治験薬投与開始 57 日目までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量<sup>a)</sup>の推移 (FAS)

	3 日目	8 日目	15 日目 <sup>b)</sup>	22 日目	43 日目	57 日目
プラセボ群 <sup>c)</sup>	-1.6 ± 0.37 (78)	-4.1 ± 0.53 (79)	-6.1 ± 0.64 (79)	-7.6 ± 0.71 (76)	-8.5 ± 0.82 (71)	-8.7 ± 0.85 (68)
本剤	-2.6 ± 0.36 (83)	-5.8 ± 0.51 (83)	-8.2 ± 0.63 (80)	-8.8 ± 0.70 (80)	-10.8 ± 0.81 (74)	-10.5 ± 0.84 (69)
20 mg 群 <sup>d)</sup>	-1.0 [-2.0, 0.1]	-1.7 [-3.1, -0.2]	-2.1 [-3.9, -0.3]	-1.2 [-3.2, 0.8]	-2.3 [-4.5, 0.0]	-1.8 [-4.2, 0.5]
本剤	-2.7 ± 0.37 (79)	-6.3 ± 0.53 (78)	-8.3 ± 0.65 (77)	-9.1 ± 0.72 (74)	-10.2 ± 0.83 (69)	-10.2 ± 0.87 (68)
30 mg 群 <sup>d)</sup>	-1.1 [-2.2, -0.1]	-2.1 [-3.6, -0.7]	-2.2 [-4.0, -0.5]	-1.5 [-3.5, 0.5]	-1.7 [-4.0, 0.6]	-1.5 [-3.9, 0.9]

- a) 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、性別を共変量として含む MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。  
b) 主要評価時点（15 日目を降は、治験薬は投与されていない。）  
c) 調整済み平均値 ± 標準誤差（評価例数）  
d) 上段：調整済み平均値 ± 標準誤差（評価例数）、下段：プラセボとの群間差 [95%CI]

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32 すべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 30 mg 群
評価例数	79	84	79
すべての有害事象	41 (51.9)	46 (54.8)	43 (54.4)
重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.2)	0
いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象			
傾眠	5 (6.3)	10 (11.9)	17 (21.5)
浮動性めまい	3 (3.8)	9 (10.7)	7 (8.9)
上咽頭炎	4 (5.1)	6 (7.1)	6 (7.6)
頭痛	3 (3.8)	6 (7.1)	4 (5.1)
悪心	4 (5.1)	4 (4.8)	3 (3.8)
膀胱炎	1 (1.3)	0	2 (2.5)
季節性アレルギー	0	0	2 (2.5)
便秘	2 (2.5)	3 (3.6)	2 (2.5)
下痢	0	2 (2.4)	2 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.5)
痔核	0	0	2 (2.5)
熱感	0	0	2 (2.5)
倦怠感	2 (2.5)	0	2 (2.5)
口渇	1 (1.3)	0	2 (2.5)
挫傷	1 (1.3)	0	2 (2.5)
蕁麻疹	0	0	2 (2.5)
腹部不快感	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.5)	2 (2.4)	1 (1.3)
ALT 増加	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)
血中尿酸増加	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)
下肢静止不能症候群	2 (2.5)	0	1 (1.3)
上腹部痛	2 (2.5)	0	1 (1.3)
背部痛	2 (2.5)	3 (3.6)	0
異常感	2 (2.5)	1 (1.2)	0
悪夢	2 (2.5)	0	0

発現例数（発現割合 (%)）

いずれの群でも死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 20 mg 群 1 例（浮動性めまい・傾眠）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.3 第Ⅲ相試験

### 7.3.1 国内第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-02: A3734 試験<2022年2月~2024年5月>)

18歳以上75歳以下のDSM-5によりMDDと診断された患者(目標症例数400例<sup>47)</sup>:プラセボ群200例、本剤30mg群200例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、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おり、継続期間が同意取得前12カ月間以下で、HAM-D17合計スコアが22点以上かつPHQ-9スコアが15点以上の患者とされた。

本試験は、二重盲検期(パートA:8週間)及び非盲検長期投与期(パートB:52週間<sup>48)</sup>)で構成され、二重盲検期を完了し、安全性に問題ないと判断された被験者は、非盲検長期投与期に移行することが可能とされた。二重盲検期は、治療期(2週間)及び後観察期(6週間)で構成され、非盲検長期投与期は、本剤による治療ごとに、治療期(2週間)、後観察期(6週間)及び効果維持観察期(後観察期の後から本剤による治療が必要と判断されるまで<sup>49)</sup>)で構成された。

用法・用量は、二重盲検期の治療期では、プラセボ又は本剤30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与することとされた。また、非盲検長期投与期の治療期では、本剤30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与することとされた。なお、二重盲検期及び非盲検長期投与期の治療期で本剤投与後6週(後観察期終了)以降に治療開始基準<sup>50)</sup>を満たした被験者が治療期に移行<sup>51)</sup>し、本剤による治療(本剤14日間投与)を行うこととされ、非盲検長期投与期における本剤による治療の繰り返し回数は最大6回とされた。

二重盲検期において無作為化<sup>52)</sup>された412例(プラセボ群205例、本剤30mg群207例、以下同順)のうち、GCP逸脱例5例(4例、1例)、HAM-D17合計スコアの未観測かつ未投与例1例(プラセボ群)、HAM-D17合計スコアの未観測例1例(本剤30mg群)及び未投与例1例(プラセボ群)を除く404例(199例、205例)が二重盲検期の安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は35例(11例、24例)であり、主な中止理由は、効果不十分10例(2例、8例)、被験者の申し出9例(4例、5例)であった。

二重盲検期を完了した377例(194例、183例)のうち、307例(162例、145例)が非盲検長期投与期に移行され、非盲検長期投与期において本剤による治療を行わなかった被験者33例及びGCP逸脱例3例を除く271例が非盲検長期投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。非盲検長期投与期中止例は174例(本剤による治療回数:0回7例、1回45例、2回31例、3回10例、4回10例、5回9例、6回62例)であり、主な中止理由は、本剤による治療回数が0~5回の被験者では、被験者の申し出61例であり、6回の被験者では6回目の本剤による治療完了後に再投与基準に合致61

47) 主要評価項目の本剤30mg群とプラセボ群の群間差を-2.1、標準偏差を6.1、有意水準両側5%、検出力90%とし、脱落率を10%と仮定して、目標症例数は各群200例と設定された。

48) 非盲検長期投与期は、二重盲検期から非盲検長期投与期に移行してから初めて本剤を投与してから52週間とされた。非盲検長期投与期において本剤が投与されなかった被験者においては、二重盲検期において治験薬を投与してから52週間とされた。

49) 後観察期の後、8週間ごとに本剤の治療の要否が判断された。また、PHQ-9スコアが10点以上となった場合又は治験担当医師の判断によって、追加の来院が実施され、当該来院時にも本剤の治療の要否が判断された。

50) 以下の条件をいずれも満たした場合、治療開始基準を満たすとされた。

・ HAM-D17合計スコアが14点以上

・ 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

51) 治療開始基準を満たさなかった被験者は、非盲検長期投与期の効果維持観察期に移行することとされ、治療開始基準を満たすまで、治療期には移行せず、本剤投与はしないこととされた。

52) ベースライン時のHAM-D17合計スコア(25点未満、25点以上)、性別及び現在の抑うつエピソードに対する前治療の有無を層別因子としてプラセボ群又は本剤30mg群に1:1の比で無作為に割り付けた。

例であった。

主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目（二重盲検期の治験薬投与終了（治療期）翌日）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は表 33 のとおりであり、本剤 30 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 33 治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

投与群	ベースライン	15 日目	ベースラインから の変化量 <sup>a) b)</sup>	プラセボとの比較 <sup>b)</sup>	
				変化量の群間差 [95%CI]	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	24.1 ± 2.1 (199)	17.8 ± 5.6 (194)	-6.2 ± 0.41		
本剤 30 mg 群	24.1 ± 2.0 (205)	16.7 ± 5.8 (192)	-7.4 ± 0.40	-1.2 [-2.3, -0.1]	0.0365

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済み平均値 ± 標準誤差

b) 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含む MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。

c) 有意水準両側 5%

二重盲検期の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 34 のとおりであった。

表 34 治験薬投与開始 57 日目までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量<sup>a)</sup>の推移 (FAS)

	3 日目	8 日目	15 日目 <sup>b)</sup>	22 日目	43 日目	57 日目
プラセボ群 <sup>c)</sup>	-1.7 ± 0.23 (199)	-4.0 ± 0.32 (196)	-6.2 ± 0.41 (194)	-7.2 ± 0.41 (195)	-8.2 ± 0.49 (188)	-7.7 ± 0.50 (184)
本剤	-3.2 ± 0.23 (201)	-5.7 ± 0.32 (198)	-7.4 ± 0.40 (192)	-7.8 ± 0.41 (187)	-8.6 ± 0.49 (178)	-8.7 ± 0.50 (175)
30 mg 群 <sup>d)</sup>	-1.5 [-2.2, -0.9]	-1.8 [-2.6, -0.9]	-1.2 [-2.3, -0.1]	-0.6 [-1.7, 0.6]	-0.5 [-1.8, 0.9]	-1.0 [-2.4, 0.4]

a) 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含む MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。

b) 主要評価時点 (15 日目以降は、治験薬は投与されていない。)

c) 調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

d) 上段：調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)、下段：プラセボとの群間差 [95%CI]

非盲検長期投与期の本剤による治療ごとにおける本剤投与（治療期）終了翌日（本剤投与開始 15 日目）の HAM-D17 合計スコアのベースライン（各回の投与開始前の最後の測定値）からの変化量は表 35 のとおりであった。

表 35 非盲検長期投与期の本剤による治療ごとにおける本剤投与終了翌日（本剤投与開始 15 日目）の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

二重盲検期の 投与群	本剤による治療回数					
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目
プラセボ群	-4.8 ± 4.8 (126)	-5.4 ± 4.6 (104)	-5.0 ± 4.4 (89)	-4.5 ± 4.8 (83)	-4.8 ± 5.2 (63)	-4.5 ± 4.5 (54)
本剤 30 mg 群	-5.3 ± 4.8 (121)	-4.9 ± 4.9 (96)	-4.1 ± 4.4 (74)	-4.4 ± 4.5 (60)	-4.2 ± 4.2 (52)	-3.6 ± 3.7 (41)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群又は非盲検長期投与期におけるいずれかの投与期において 2%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 すべての有害事象及びいずれかの群又は非盲検長期投与期におけるいずれかの投与期において  
2%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	二重盲検期				非盲検長期投与期		
	治療期		後観察期		治療期	後観察期	効果維持 観察期
	プラセボ群	本剤 30 mg 群	プラセボ群	本剤 30 mg 群			
評価例数	199	205	199	205	304	304	201
すべての有害事象	45 (22.6)	96 (46.8)	48 (24.1)	50 (24.4)	159 (52.3)	131 (43.1)	50 (24.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	3 (1.0)	4 (1.3)	0
投与中止に至った有害事象	0	2 (1.0)	0	0	8 (2.6)	0	0
いずれかの群で2%以上に認められた有害事象							
傾眠	11 (5.5)	27 (13.2)	1 (0.5)	0	45 (14.8)	1 (0.3)	0
浮動性めまい	2 (1.0)	25 (12.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	29 (9.5)	0	2 (1.0)
異常感	1 (0.5)	13 (6.3)	0	0	15 (4.9)	1 (0.3)	0
頭痛	3 (1.5)	7 (3.4)	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (3.3)	7 (2.3)	3 (1.5)
悪心	2 (1.0)	7 (3.4)	0	1 (0.5)	7 (2.3)	7 (2.3)	1 (0.5)
COVID-19	3 (1.5)	5 (2.4)	6 (3.0)	3 (1.5)	8 (2.6)	18 (5.9)	10 (5.0)
無力症	0	4 (2.0)	0	1 (0.5)	6 (2.0)	0	0
回転性めまい	0	4 (2.0)	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)	0
発熱	0	3 (1.5)	3 (1.5)	7 (3.4)	11 (3.6)	16 (5.3)	4 (2.0)
下痢	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	5 (2.4)	5 (1.6)	7 (2.3)	2 (1.0)
上咽頭炎	3 (1.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	6 (2.9)	13 (4.3)	25 (8.2)	8 (4.0)
筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.5)
背部痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	7 (2.3)	7 (2.3)	2 (1.0)
ALT 増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	5 (1.6)	6 (2.0)	1 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、非盲検長期投与期の治療期で3例（意識変容状態、COVID-19・肝機能検査異常、機械的イレウス各1例）、後観察期で4例（大腸ポリープ・脳梗塞、頭位性回転性めまい、自然気胸、悪性胸水・浸潤性乳管癌各1例）に認められ、治療期に認められた意識変容状態及び肝機能検査異常は治療薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、二重盲検期の治療期で本剤 30 mg 群 2 例（浮動性めまい、浮動性めまい・頭痛・悪心・倦怠感各1例）、非盲検長期投与期の治療期で8例（肝機能検査異常、酩酊感、アカシジア、動悸・悪心、傾眠、頭痛・浮動性めまい・倦怠感、浮動性めまい、意識変容状態各1例）に認められ、いずれも治療薬との因果関係は否定されなかった。

### 7.3.2 国内第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-03: A3736 試験<2022年11月～2024年3月>）

18歳以上75歳以下のDSM-5によりMDDと診断され、4週間以上抗うつ薬（SSRI、SNRI又はボルチオキセチン臭化水素酸塩）1剤を投与中の患者（目標症例数100例<sup>53)</sup>：プラセボ群50例、本剤30mg群50例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、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おり、継続期間が同意取得前12カ月間以下で、HAM-D17合計スコアが14点以上かつPHQ-9スコアが10点以上の患者とされた。

本試験は、二重盲検期（パートA：8週間）及び非盲検長期投与期（パートB：52週間<sup>48)</sup>）で構成され、二重盲検期を完了し、安全性に問題ないと判断された被験者は、非盲検長期投与期に移行することが可能とされた。二重盲検期は、治療期（2週間）及び後観察期（6週間）で構成され、非盲検長期投与期は、本剤による治療ごとに、治療期（2週間）、後観察期（6週間）及び効果維持観察期（後観察期の

53) プラセボのHAM-D17反応率を20%と仮定し、本剤30mg群のプラセボ群に対するHAM-D17反応率（HAM-D17合計スコアがベースラインから50%以上減少した被験者の割合）のオッズ比を2.1と想定し、本剤30mg群のプラセボ群に対するHAM-D17反応率のオッズ比が1.14を上回る確率を90%以上確保するために1群あたり43例が必要とされた。その上で、目標症例数としては100例（各群50例）とされた。

後から本剤による治療が必要と判断されるまで<sup>49)</sup>で構成された。なお、二重盲検期の主要評価項目の結果が未達であったこと(表 37)を踏まえ、治験依頼者(申請者)の判断で非盲検長期投与期は早期中止された。

用法・用量は、二重盲検期の治療期では、プラセボ又は本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。また、非盲検長期投与期の治療期では、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。なお、二重盲検期及び非盲検長期投与期の治療期で本剤投与後 6 週(後観察期終了)以降に治療開始基準<sup>50)</sup>を満たした被験者は治療期に移行し<sup>51)</sup>、本剤による治療(本剤 14 日間投与)を行うこととされ、非盲検長期投与期における本剤による治療の繰り返し回数は最大 6 回とされた。なお、試験期間中は、同意取得時から服用していた抗うつ薬 1 剤を用法・用量を変更せずに投与することとされた。

二重盲検期において無作為化<sup>54)</sup>された 108 例(プラセボ群 53 例、本剤 30 mg 群 55 例、以下同順)のうち、未投与例 1 例(プラセボ群)を除く 107 例(52 例、55 例)が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 7 例(4 例、3 例)であり、主な中止理由は、被験者の申し出 3 例(2 例、1 例)であった。

二重盲検期を完了した 101 例(49 例、52 例)のうち、82 例(35 例、47 例)が非盲検長期投与期に移行され、非盲検長期投与期において本剤による治療を行わなかった被験者 6 例を除く 76 例が非盲検長期投与期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。非盲検長期投与期中止例は 77 例(本剤による治療回数: 0 回 5 例、1 回 15 例、2 回 16 例、3 回 11 例、4 回 13 例、5 回 6 例、6 回 11 例)であり、そのうち治験依頼者による中止が 48 例であり、それ以外の主な中止理由は、本剤による治療回数が 0~5 回の被験者では、被験者の申し出 11 例であり、6 回の被験者では 6 回目の本剤による治療完了後に再投与基準に合致 6 例であった。

主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目(二重盲検期の治験薬投与終了(治療期)翌日)における HAM-D17 反応率<sup>55)</sup>は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較した本剤 30 mg 群の調整オッズ比の点推定値は 0.56 であり、事前に規定した閾値である 1.14 を下回った。

表 37 二重盲検期の治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 反応率 (FAS)

投与群	HAM-D17 合計スコア			HAM-D17 反応率 <sup>b)</sup>	オッズ比 [95%CI] <sup>c)</sup>
	ベースライン	15 日目	変化量 <sup>a)</sup>		
プラセボ群	20.8 ± 3.4 (52)	15.3 ± 5.6 (51)	-5.2 ± 0.74	21.6% (11/51 例)	
本剤 30 mg 群	20.1 ± 3.0 (55)	15.3 ± 5.0 (53)	-4.9 ± 0.72	13.2% (7/53 例)	0.56 [0.20, 1.59]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

- a) 調整済み平均値 ± 標準誤差、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、性別を共変量として含む MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。
- b) 割合 (例数)
- c) 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、性別を共変量として含む IPW-GEE 解析。作業相関行列は独立構造とされた。

二重盲検期の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移は表 38 のとおりであった。

54) ベースライン時の HAM-D17 合計スコア (20 点未満、20 点以上) 及び性別を層別因子としてプラセボ群又は本剤 30 mg 群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。

55) HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

表 38 治験薬投与開始 57 日目までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量<sup>a)</sup>の推移 (FAS)

	3 日目	8 日目	15 日目 <sup>b)</sup>	22 日目	43 日目	57 日目
プラセボ群 <sup>c)</sup>	-2.1 ± 0.48 (52)	-3.8 ± 0.64 (52)	-5.2 ± 0.74 (51)	-5.6 ± 0.74 (50)	-5.9 ± 0.73 (49)	-6.3 ± 0.84 (46)
本剤	-1.5 ± 0.47 (55)	-3.6 ± 0.62 (55)	-4.9 ± 0.72 (53)	-3.9 ± 0.71 (52)	-4.7 ± 0.71 (52)	-4.2 ± 0.81 (52)
30 mg 群 <sup>d)</sup>	0.6 [-0.7, 2.0]	0.3 [-1.5, 2.0]	0.3 [-1.8, 2.4]	1.7 [-0.4, 3.7]	1.2 [-0.8, 3.2]	2.0 [-0.3, 4.4]

a) 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、性別を共変量として含む MMRM による解析により算出。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。

b) 主要評価時点 (15 日目を以降は、治験薬は投与されていない。)

c) 調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

d) 上段：調整済み平均値 ± 標準誤差 (評価例数)、下段：プラセボとの群間差 [95%CI]

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群又は非盲検長期投与期におけるいずれかの投与期において 3 例以上に認められた有害事象の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39 すべての有害事象及びいずれかの群又は非盲検長期投与期におけるいずれかの投与期において 3 例以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	二重盲検期				非盲検長期投与期		
	治療期		後観察期		治療期	後観察期	効果維持 観察期
	プラセボ群	本剤 30 mg 群	プラセボ群	本剤 30 mg 群			
評価例数	52	55	52	55	82	82	46
すべての有害事象	12 (23.1)	27 (49.1)	15 (28.8)	20 (36.4)	41 (50.0)	42 (51.2)	16 (34.8)
重篤な有害事象	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.2)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.8)	0	0	4 (4.9)	0	0
いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象							
傾眠	2 (3.8)	11 (20.0)	0	0	10 (12.2)	0	0
浮動性めまい	1 (1.9)	4 (7.3)	0	0	5 (6.1)	2 (2.4)	1 (2.2)
悪心	0	4 (7.3)	2 (3.8)	3 (5.5)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
上咽頭炎	0	2 (3.6)	2 (3.8)	3 (5.5)	5 (6.1)	16 (19.5)	8 (17.4)
口渇	1 (1.9)	2 (3.6)	0	0	3 (3.7)	0	0
副鼻腔炎	0	1 (1.8)	0	0	0	3 (3.7)	0
COVID-19	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.4)	5 (6.1)	1 (2.2)
インフルエンザ	0	0	0	1 (1.8)	0	5 (6.1)	1 (2.2)
頭痛	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)	0	4 (4.9)	1 (2.2)
嘔吐	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.2)	3 (3.7)	0
背部痛	1 (1.9)	0	3 (5.8)	0	1 (1.2)	2 (2.4)	0

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、二重盲検期の治療期のプラセボ群で 1 例 (肝機能異常)、非盲検長期投与期の治療期で 1 例 (肝機能異常) に認められ、二重盲検期の治療期で認められた肝機能異常は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、二重盲検期の治療期で本剤 30 mg 群の 1 例 (無力症)、非盲検長期投与期の治療期で 4 例 (浮動性めまい 2 例、不眠症、肝機能異常各 1 例) に認められ、肝機能異常を除く事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国内第Ⅲ相試験計画及び本剤の有効性評価方針について

申請者は、本剤の国内第Ⅲ相試験計画について、以下のように説明している。

本剤は、GABA<sub>A</sub> 受容体のアロステリック部位に結合し、GABA<sub>A</sub> 受容体機能を亢進させる薬剤であり、本剤とは結合部位は異なるものの、GABA<sub>A</sub> 受容体機能を同様に亢進させるベンゾジアゼピン系薬剤では依存形成のリスクが懸念され、海外の診療ガイドラインではベンゾジアゼピン系薬剤で推奨される投与期間は約 2 週間であるとされている (Guidance on appropriate prescribing of benzodiazepines and z-drugs (BZRA) for the treatment of anxiety and insomnia. Health Research Board; 2021)。以上を踏まえ、本剤においても長期間の連用を避けることが適切と判断し、Sage Therapeutics 社の米国における本剤の臨床開発において、本剤の投与期間は 14 日間とすることとされ、MDD 患者を対象として海外第Ⅱ相試験 (217-

MDD-201B 試験<sup>37)</sup>等が実施された。その結果、プラセボと比較して本剤投与開始 15 日目（本剤投与終了翌日）において抑うつ症状が改善する結果が得られ、本剤投与終了後においても一定程度効果が持続する傾向が認められた。海外の開発状況等を踏まえ、本邦においても本剤の投与期間は 14 日間とし、その後休薬した上で、患者の状態に応じて本剤 14 日間投与を繰り返して行う抗うつ薬として開発することとした。その上で、MDD 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A3731 試験）を計画、実施した結果、本剤の有効性を示唆する結果が得られた（表 30）。

本邦における薬物療法によるうつ病の治療経過の主なパターンとして、治療目的に応じて、治療開始から寛解までの症状改善を目的とした急性期、寛解後の再燃を予防し回復を目指す継続期、回復後の再発を予防する目的で治療を継続する維持期の 3 つの治療フェーズがある（うつ病診療の要点-10.一般社団法人うつ病センター（改訂第四版）；2017）。

A3731 試験等から、本剤投与終了翌日の 15 日目までに速やかに抑うつ症状を改善する結果等が得られたことや、依存形成のリスクから慢性的な本剤の投与は避けるべきであることを踏まえ、本剤は、うつ病と診断された初発の患者、又は抑うつ症状が再燃・再発し、治療介入が必要な症状を有する患者に対する急性期治療を目的とした薬剤とすることを前提に、国内第Ⅲ相試験を計画することとした。

国内第Ⅲ相試験として、MDD 患者に対する本剤単剤の急性期治療における有効性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相試験①（A3734 試験）を計画、実施するとともに（7.3.1 参照）、他の抗うつ薬では急性期治療の後も再燃・再発を予防するために抗うつ薬を継続して投与することが推奨されていること（国内うつ病治療ガイドライン）等を踏まえると、実臨床では他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与されることが想定されたことから、他の抗うつ薬を投与中の MDD 患者に本剤を上乗せ投与した時の有効性を探索的に検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験②（A3736 試験）も計画、実施することとした。

A3734 試験及び A3736 試験の計画時に海外で既に実施されていた、本剤 20 又は 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与時の MDD 患者に対する本剤の有効性を検証するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（海外第Ⅲ相試験：217-MDD-301A 試験<sup>56)</sup>）では、主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量（調整済み平均値±標準誤差）の結果は、プラセボ群、本剤 20 mg 群又は本剤 30 mg 群でそれぞれ $-11.1 \pm 0.59$ 、 $-11.5 \pm 0.62$  又は $-12.5 \pm 0.68$  であり、本剤 20 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（群間差 [95%信頼区間] (p 値)：本剤 20 mg 群 $-0.4$  [ $-2.0, 1.3$ ] (p=0.66)、本剤 30 mg 群 $-1.4$  [ $-3.1, 0.3$ ] (p=0.12) )<sup>57)</sup>。A3734 試験及び A3736 試験を計画、実施するにあたり、当該要因について、国内外で実施された臨床試験のデザインの差異等から以下のとおり考察した。

- A3731 試験で禁止されていた他の抗うつ薬の併用が 217-MDD-301A 試験では許容されていたことから、217-MDD-301A 試験の主要評価項目における、抗うつ薬の併用有無別の部分集団解析を実施した結果は表 40 のとおりであり、抗うつ薬を併用していない集団では本剤群でプラセボ群よりも改

56) 18 歳以上 65 歳以下の MDD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考 CTD5.3.5.1-05）。主な選択基準は、抑うつ症状が 4 週間以上継続しており、MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale) 合計スコアが 32 点以上かつ HAM-D17 合計スコアが 22 点以上の患者とされた。用法・用量は、プラセボ又は本剤 20 若しくは 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。また、治験薬投与開始日の 60 日以上前から同一用量で継続している抗うつ薬は併用可能とされ、治験薬投与開始 42 日目まで同一用量で継続することとされた。無作為化され、治験薬が投与された 570 例（プラセボ群 190 例、本剤 20 mg 群 188 例、本剤 30 mg 群 192 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされ、ベースラインの HAM-D17 合計スコアが 22 点以上の 482 例（157 例、159 例、166 例）が有効性解析対象集団とされた。

57) 各群における結果及び群間差は、投与群、ベースラインの HAM-D17 合計スコア、ベースラインの抗うつ薬の有無、評価時点、投与群と時点の交互作用を固定効果として含む MMRM により解析された。共分散構造は Unstructured とされ、自由度調整は Kenward-Roger 法により行われた。有意水準は両側 5% であり、本剤 30 mg 群とプラセボ群の比較における検定が有意であった場合に本剤 20 mg 群とプラセボ群の比較における検定が行われる計画であった。

善する傾向が認められたのに対し、抗うつ薬を併用していた集団では本剤群でプラセボ群よりも改善する傾向は認められなかった。

表 40 治験薬投与開始 15 日目における抗うつ薬の併用有無別の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (217-MDD-301A 試験、mFAS<sup>a)</sup>)

抗うつ薬の併用	投与群	評価例数	15 日目におけるベースラインからの変化量 <sup>b)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>c)</sup>
無	プラセボ群	96	-9.9 ± 0.72	
	本剤 20 mg 群	107	-11.0 ± 0.75	-1.1 [-3.1, 1.0]
	本剤 30 mg 群	109	-12.5 ± 0.72	-2.5 [-4.5, -0.5]
有	プラセボ群	45	-13.4 ± 0.96	
	本剤 20 mg 群	45	-12.3 ± 1.07	1.1 [-1.8, 3.9]
	本剤 30 mg 群	44	-12.2 ± 1.43	1.2 [-2.3, 4.6]

a) 無作為化された症例のうち、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点で HAM-D17 合計スコアが観測され、かつベースラインの HAM-D17 合計スコアが 22 点以上の集団

b) 調整済み平均値 ± 標準誤差

c) 主要解析と同様の解析モデルに基づく解析

- 治験期間中に抗うつ薬を併用していた集団は、組入れ前に投与されていた抗うつ薬の効果が十分に得られていない患者であり、217-MDD-301A 試験では臨床症状がより改善しにくい患者が一定程度組み入れられたことにより、当該要因等が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性が考えられた。海外では、217-MDD-301A 試験成績等を踏まえ、本剤の臨床用量を 50 mg まで増量する方針で新たに臨床試験が実施されたものの、上述した 217-MDD-301A 試験において本剤の有効性が示されなかった要因や、A3731 試験において本剤の有効性を示唆する結果が認められていること等を踏まえると、A3731 試験成績に基づき新たに A3734 試験及び A3736 試験を計画、実施することが妥当と判断した。

機構は、A3734 試験及び A3736 試験それぞれの主要評価項目の妥当性について説明した上で、2 つの国内第Ⅲ相試験成績に基づきどのように本剤の有効性を検討する方針であるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A3734 試験の主要評価項目について、本邦の抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 22 年 11 月 16 日付け薬食審査発 1116 第 1 号）を踏まえ、A3731 試験と同じ HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量とした。主要評価項目の評価時点については、SSRI 等の既承認の抗うつ薬では効果の有無を判定するのに 6～8 週間程度の投与期間が必要とされと考えられており、臨床試験においても主要評価時点は 6～8 週間と設定されている。しかしながら、本剤は、A3731 試験の主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目（治験薬投与終了翌日）の HAM-D17 合計スコアにおいて、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められたこと（表 30）に加え、ベースラインからの変化量の本剤群とプラセボ群の群間差は治験薬投与開始 15 日目（治験薬投与終了翌日）が最大であり、治験薬投与終了 6 週間後（57 日目）までプラセボ群と比較して本剤群において HAM-D17 合計スコアが改善する傾向が認められている（表 31）。以上の臨床試験の結果等から、本剤の有効性を検証することを目的に計画、実施する A3734 試験の主要評価時期は、治験薬投与開始 15 日目（治験薬投与終了翌日）とすることが適切と考えた。

一方、A3736 試験の主要評価項目について、A3731 試験及び A3734 試験と同じ主要評価項目とすることを検討したものの、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ことから、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、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。そのため、他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有効性を一定程度検討可能で、かつ国内で実施可能なデザインとして、本剤単剤投与時と他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与時の治験薬投与 15 日目（治験薬投与終了翌日）の HAM-D17 反応率<sup>55)</sup>のオッズ比が同程度であることを示すことを成功基準とすることとした。A3736 試験の主要評価項目は、治験薬投与 15 日目の HAM-D17 反応率のプラセボに対する本剤投与時のオッズ比の点推定値が、A3731 試験における治験薬投与開始 15 日目（治験薬投与終了翌日）の HAM-D17 反応率のオッズ比の 95%信頼区間の下限值（1.14）を上回ることと設定した。当該基準を達成した場合、他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有効性は、少なくとも本剤単剤を投与したときと同程度あることが示唆されるため、A3736 試験の主要評価項目の設定は妥当と考えた。

以上の A3734 試験及び A3736 試験のデザインを踏まえ、うつ病患者に対する本剤の有効性は、主に A3734 試験成績に基づき評価することとし、A3736 試験成績において、他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有用性を探索的に検討することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤は、GABA<sub>A</sub>受容体機能を亢進させる薬剤であり、依存性試験において、本薬は精神依存性及び身体依存形成能を有すると判断されていること（5.6.3 参照）を踏まえると、依存形成のリスクの観点から本剤を長期的に連用することは適切ではないため、本剤の投与期間を 14 日間に限定するとともに、本邦におけるうつ病患者に対する薬物療法の治療体系や本剤の作用特性から、市販後においては急性期治療に使用することを想定して開発したことは理解できる。また、海外では 217-MDD-301A 試験の主要評価項目において、本剤 20 mg 群及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったものの、当該要因に関する申請者の説明や、国内第Ⅱ相試験（A3731 試験）成績等を踏まえると、A3731 試験成績に基づき、国内第Ⅲ相試験を計画、実施したことも理解できる。

その上で、国内うつ病治療ガイドラインにおいて抗うつ薬による治療は原則単剤で使用するものとされており、また、抑うつ症状が寛解した後も再燃・再発の予防を目的に治療を一定期間継続することとされている。本邦のうつ病患者に対する薬物療法の治療体系等を踏まえると、本剤の市販後では、抑うつ症状が寛解した後の再燃・再発の予防を目的とした治療を見据え、本剤による治療を行う場合に既承認の SSRI 等の抗うつ薬とともに薬物療法を行うことも想定される。そのため、本剤の有効性評価にあたり、本剤単剤投与時の有効性を検証するための国内第Ⅲ相試験①（A3734 試験）に加え、統計学的な仮説検定に基づくプラセボ群と本剤群との群間比較を行わず、実施可能な範囲で、他の抗うつ薬を投与中のうつ病患者に対する本剤の上乗せ投与時の有効性を探索的に検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験②（A3736 試験）を計画、実施したことは理解できる。

A3734 試験の主要評価項目を治験薬投与開始 15 日目（治験薬投与終了翌日）における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量と設定したことについて、国内第Ⅱ相試験（A3731 試験）成績等を踏まえると妥当であったと考えるが、うつ病患者に対する治療は、急性期治療後においても抑うつ症状が悪化せず、再燃・再発しないように維持されることが重要であることから、本剤の臨床的意義を検討する際には、本剤投与終了後の臨床症状の経過を含めて本剤の有効性を評価する必要があると考える。

また、A3736 試験において、既承認の SSRI 等の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有効性について一定の評価は可能と考えるものの、試験の実施可能性の観点を踏まえて設定された成功基準では有効性評価には限界があると考えられる。

以上より、本剤の有効性については、A3734 試験成績を中心に評価することとし、それに加え、既承

認の SSRI 等の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有効性を A3736 試験成績に基づき可能な限り考察する方針とする。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 本剤の有効性について

申請者は、うつ病患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

A3734 試験の主要評価項目の結果において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され（表 33）、本剤 14 日間投与終了 6 週間後（57 日目）においても本剤 30 mg 群の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は改善する傾向が維持され、その改善の程度は、プラセボ群よりも大きい傾向であった（表 34）。また、A3734 試験二重盲検期の副次評価項目とした HAM-D17 反応率<sup>55)</sup>及び HAM-D17 寛解率<sup>58)</sup>の治験薬投与開始 15 日目及びその 6 週間後（57 日目）の結果はそれぞれ表 41 のとおりであり、いずれの評価項目及び評価時点においても本剤 30 mg 群でプラセボ群と比較して抑うつ症状が改善する傾向が認められた。

表 41 主な副次評価項目の結果（A3734 試験二重盲検期、FAS）

	評価時点	プラセボ群	本剤 30 mg 群	オッズ比 [95%CI] <sup>a)</sup>
HAM-D17 反応率 <sup>b)</sup>	15 日目	17.0% (33/194 例)	22.4% (43/192 例)	1.40 [0.85, 2.33]
	57 日目	25.5% (47/184 例)	31.4% (55/175 例)	1.21 [0.77, 1.93]
HAM-D17 寛解率 <sup>b)</sup>	15 日目	4.6% (9/194 例)	7.8% (15/192 例)	1.74 [0.74, 4.07]
	57 日目	13.6% (25/184 例)	19.4% (34/175 例)	1.44 [0.82, 2.54]

a) 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、うつエピソードに対する前投薬の有無及び性別を共変量として含む IPW-GEE 解析

b) 割合（例数）

A3734 試験二重盲検期における背景因子別の主要評価項目の部分集団解析結果は表 42 のとおりであり、A3734 試験の結果からは本剤の有効性に影響を与える因子は認められなかった。

58) HAM-D17 合計スコアが 7 点以下となった被験者の割合

表 42 背景因子別の治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量  
(A3734 試験二重盲検期、FAS)

背景因子	投与群	ベースライン	投与 15 日目	変化量 <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>	群間差 [95%CI] <sup>b)</sup>	
ベースラインの HAM-D17 合計スコア	25 未満	プラセボ群	22.8 ± 0.8 (132)	17.3 ± 5.0 (129)	-5.5 ± 0.47	
		本剤 30 mg 群	23.0 ± 0.8 (136)	16.1 ± 5.7 (128)	-7.0 ± 0.46	-1.49 [-2.78, -0.19]
	25 以上	プラセボ群	26.7 ± 1.6 (67)	18.9 ± 6.7 (65)	-7.6 ± 0.78	
		本剤 30 mg 群	26.4 ± 1.7 (69)	17.8 ± 5.9 (64)	-8.3 ± 0.78	-0.69 [-2.88, 1.49]
エピソード	単一性	プラセボ群	23.9 ± 2.2 (85)	17.8 ± 6.0 (81)	-6.1 ± 0.57	
		本剤 30 mg 群	23.9 ± 1.5 (84)	17.2 ± 5.1 (80)	-6.7 ± 0.57	-0.66 [-2.25, 0.93]
	反復性	プラセボ群	24.3 ± 2.1 (114)	17.8 ± 5.4 (113)	-6.4 ± 0.57	
		本剤 30 mg 群	24.3 ± 2.3 (121)	16.3 ± 6.3 (112)	-7.9 ± 0.56	-1.59 [-3.15, -0.02]
抗うつ薬の前治療	無	プラセボ群	24.1 ± 2.2 (137)	17.3 ± 5.9 (132)	-6.6 ± 0.52	
		本剤 30 mg 群	24.0 ± 1.9 (133)	16.7 ± 6.1 (123)	-7.3 ± 0.53	-0.63 [-2.08, 0.82]
	有	プラセボ群	24.3 ± 2.0 (62)	18.9 ± 4.8 (62)	-5.4 ± 0.65	
		本剤 30 mg 群	24.3 ± 2.0 (72)	16.6 ± 5.4 (69)	-7.7 ± 0.61	-2.38 [-4.14, -0.62]
抗不安薬の前治療	無	プラセボ群	24.1 ± 2.1 (164)	18.0 ± 5.6 (160)	-6.0 ± 0.45	
		本剤 30 mg 群	24.2 ± 2.1 (176)	16.9 ± 5.8 (167)	-7.2 ± 0.43	-1.21 [-2.43, 0.01]
	有	プラセボ群	24.4 ± 2.5 (35)	17.1 ± 5.9 (34)	-7.4 ± 1.01	
		本剤 30 mg 群	23.9 ± 1.3 (29)	15.2 ± 5.8 (25)	-8.7 ± 1.14	-1.32 [-4.38, 1.75]
睡眠薬の前治療	無	プラセボ群	24.0 ± 2.1 (140)	17.5 ± 5.7 (136)	-6.5 ± 0.49	
		本剤 30 mg 群	24.0 ± 1.8 (136)	16.8 ± 5.9 (130)	-7.3 ± 0.50	-0.82 [-2.19, 0.55]
	有	プラセボ群	24.5 ± 2.2 (59)	18.7 ± 5.3 (58)	-5.7 ± 0.75	
		本剤 30 mg 群	24.5 ± 2.2 (69)	16.5 ± 5.8 (62)	-7.7 ± 0.70	-2.00 [-4.03, 0.04]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 調整済み平均値 ± 標準誤差

b) 主要解析と同様の解析モデルに基づく解析

本剤による治療を繰り返し行った際の本剤の有効性について、非盲検長期投与期の本剤 14 日間投与による治療ごとにおける本剤投与開始 15 日目 (本剤投与終了翌日) の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は、治療回数に関わらず抑うつ症状が同程度改善する傾向が認められ (表 35)、本剤投与終了後から次の本剤による治療が開始されるまでの期間が短くなる傾向は認められなかった。また、A3734 試験非盲検長期投与期における本剤による治療回数は表 43 のとおりであり、最大 6 回投与された被験者が最も多かったものの、次いで多かったのは 1 回又は 2 回投与された被験者であった。

表 43 A3734 試験非盲検長期投与期における本剤による治療回数

二重盲検期の投与群	プラセボ群	本剤 30 mg 群	
評価例数	143	128	
治療回数	1	29 (20.3)	29 (22.7)
	2	20 (14.0)	23 (18.0)
	3	10 (7.0)	13 (10.2)
	4	13 (9.1)	8 (6.3)
	5	15 (10.5)	12 (9.4)
	6	56 (39.2)	43 (33.6)

例数 (割合)

以上より、A3734 試験成績から、抑うつ症状に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

A3734 試験の二重盲検期の主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、副次評価項目である治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率において、プラセボ群と比較して本剤 30 mg 群で改善する傾向が示された。また、治験薬投与終了後の 6 週間において、HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は治験薬投与開始 22 日目以降では本剤とプラセボの群間差 (絶

対値)は小さくなる傾向が認められているものの、HAM-D17 合計スコアが経時的に悪化する傾向は認められておらず、プラセボ群よりも本剤 30 mg 群の方が改善する傾向が認められており、HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率においても同様の傾向であったことを確認した。また、A3734 試験の非盲検長期投与期において、本剤による治療を繰り返し行った場合においても、抑うつ症状が改善する傾向が認められた。以上の A3734 試験成績を踏まえると、抑うつ症状に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

ただし、A3734 試験の非盲検長期投与期において、ほとんどの被験者で本剤による治療が複数回実施され、その多くは休薬期間として設定された本剤投与終了後の 6 週間後に直ちに本剤による治療が必要とされ、最大治療回数である 6 回の治療が多く、被験者で行われていたことを踏まえ、本剤による治療を繰り返し行うことの適切性については 7.R.5.2 で引き続き検討する。

### 7.R.2.2 他の抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの有効性について

機構は、A3736 試験成績に基づき他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

既承認の抗うつ薬 (SSRI、SNRI 又はボルチオキセチン臭化水素酸塩) 投与中で単剤治療では反応不十分な MDD 患者を対象とした A3736 試験において、本剤を上乗せ投与した際の有効性等を評価した結果、主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目の HAM-D17 反応率におけるプラセボ群と比較した本剤群の調整オッズ比の点推定値は、事前に規定した閾値を下回り (7.3.2 参照)、他の抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの本剤の有効性は示されなかった。当該結果の要因について、A3736 試験に組み入れられた被験者背景や併用していた抗うつ薬による影響を様々な観点から検討したものの、明確な要因は特定されなかった。既承認の抗うつ薬でもプラセボに対する優越性が示されなかった試験の割合は約 50%との報告があり (Eur Psychiatry 2001; 16: 418-23)、抗うつ薬に対する効果不十分例を対象とした抗うつ薬の増強療法の臨床試験では、成功確率は 31.4%との報告 (Mol Psychiatry 2020; 25: 1967-74) があることを踏まえると、A3736 試験は、薬物療法の効果が認められにくい患者を対象としていた可能性があり、試験の成功確率が低い試験であったと考えられた。

A3736 試験成績において抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの本剤の有効性は示されなかったものの、A3736 試験は実施可能性の観点から A3734 試験とは異なる主要評価項目とし、有効性に関する仮説を十分な精度で検証する試験計画ではなかったことを踏まえると、A3736 試験の結果解釈には一定の限界があり、抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの本剤の有効性を否定する結果とまでは言えないと考える。これに加え、外国人 MDD 患者を対象とした本剤 50 mg 投与時の有効性等を評価することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (217-MDD-301B 試験<sup>40)</sup>) 等では抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの本剤の有効性を示唆する結果が得られていること、本剤は SSRI、SNRI 又はボルチオキセチン臭化水素酸塩等のモノアミン仮説に基づく抗うつ薬とは作用機序が異なり一定の上乗せ効果が期待できること、抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの安全性に大きな懸念は認められていないこと (7.R.3 参照) 等を考慮すると、臨床現場において、抗うつ薬に本剤を上乗せして投与する選択肢を残すことには一定の意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

抗うつ薬に本剤を上乗せ投与したときの本剤の有効性について、A3736 試験の主要評価項目である治験薬投与開始 15 日目における HAM-D17 反応率において、プラセボ群と比較した本剤群の調整オッズ比

の点推定値は、事前に規定した閾値を下回り、抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの本剤の有効性は示されず、また、その要因は明確ではなく、抗うつ薬に本剤を上乗せ投与した際の臨床的意義は不明である。一方、A3736 試験は実施可能性の観点から有効性に関する仮説を十分な精度で検証する試験ではなかったとの申請者の説明を踏まえると、A3736 試験成績から抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの有効性を評価するには一定の限界があることも理解できる。本剤は、既承認のモノアミン仮説に基づく抗うつ薬とは作用機序が異なることや、抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの安全性に大きな懸念は認められていないこと（7.R.3 参照）等を考慮すると、A3736 試験成績のみを以て他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与することを制限する必要まではない。

ただし、本剤単剤で検討された A3734 試験では、本剤投与終了後 6 週間の休薬期間の HAM-D17 合計スコアの改善の程度は小さく、HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は治験薬投与開始 22 日目以降では本剤とプラセボの群間差（絶対値）は小さくなる傾向にあった。以上を踏まえると、市販後においては、本剤による治療に加え、既承認の他の抗うつ薬も用いてうつ病に対する治療介入が行われることも想定される。その場合、医療現場において他の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与する選択肢が考慮される可能性もあるため、その際には、A3736 試験における本剤の抗うつ薬に対する上乗せ投与に関する有効性等の結果を十分に理解した上で、その適否を慎重に検討するよう注意喚起することが必要と判断する。

### 7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績に基づく、以下の 7.R.3.1～7.R.3.5 における検討により、本剤の使用にあたっては、中枢神経系の有害事象及び自殺関連の有害事象の発現には注意を要するとともに、依存性及び乱用のリスクを踏まえ本剤の適正使用が重要と考えるが、これらの事象も含めて適切な注意喚起の下で使用されることで、日本人うつ病患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

#### 7.R.3.1 本剤の安全性について

機構は、本剤の安全性について、国内第Ⅲ相試験（A3734 試験及び A3736 試験）の有害事象の発現状況に基づいて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤単剤を投与した A3734 試験及び既承認の SSRI 等の抗うつ薬に本剤を上乗せ投与した A3736 試験の有害事象の発現状況を確認した結果、いずれにおいても死亡例は認められなかった。本剤投与時において発現が認められた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は、A3734 試験の非盲検長期投与期で 2 例（意識変容状態、肝機能検査異常各 1 例）に認められ、いずれの事象も転帰は回復であった。A3734 試験で認められた意識変容状態については、本剤を一度に 11 カプセル投与した後に発現した事象であり、当該被験者において自殺企図や衝動性亢進等の有害事象は認められなかったことから、過量投与は原疾患に関連する可能性が考えられた。また、肝機能検査異常については、当該事象発現前に多量の飲酒が確認されたことから、飲酒による影響の可能性が考えられた。

本剤に特徴的な有害事象として、プラセボ群と比較して、本剤 30 mg 群において傾眠、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象の発現が多く認められたものの（表 36 及び表 39）、重度の事象は認められなかった。また、本剤を繰り返し投与した際において、本剤の投与期間（治療期）において有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、本剤投与後の後観察期や効果維持観察期において、離脱症状等の臨床で大きな問題となる有害事象の発現は認められなかった。

A3734 試験における本剤による治療回数別の有害事象の発現状況は表 44 のとおりであり、治療回数の増加に伴い、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 44 A3734 試験における本剤による治療回数別の有害事象の発現状況

	治療回						
	1	2	3	4	5	6	7
評価例数	348	241	192	160	134	111	43
有害事象	196 (56.3)	120 (49.8)	77 (40.1)	61 (38.1)	46 (34.3)	34 (30.6)	15 (34.9)
重篤な有害事象	1 (0.3)	5 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0
投与中止に至った有害事象	7 (2.0)	3 (1.2)	0	0	0	0	0
因果関係が否定されない有害事象 発現例数 (発現割合 (%))	110 (31.6)	54 (22.4)	30 (15.6)	21 (13.1)	20 (14.9)	12 (10.8)	5 (11.6)

また、A3734 試験と A3736 試験の有害事象の発現状況（表 36 及び表 39）を比較した結果、有害事象の発現割合や認められた事象の傾向に大きな差異は認められず、抗うつ薬に本剤を上乗せしたときに特有の有害事象が発現する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

A3734 試験及び A3736 試験の有害事象の発現状況を踏まえると、傾眠、めまい等の有害事象が比較的多く発現する傾向が認められているものの、臨床上大きな問題となる安全性の懸念は認められていないと判断する。ただし、本剤の薬理作用やベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている事象等を踏まえた上で、中枢神経系の有害事象、呼吸異常に関連する有害事象、自殺関連の有害事象及び依存性及び乱用に関連する有害事象について、7.R.3.2～7.R.3.5 において、引き続き検討する。

### 7.R.3.2 中枢神経系に関連する有害事象について

機構は、本薬の非臨床試験において重度の鎮静が認められていること等を踏まえ、本剤の中枢神経系に関連する有害事象<sup>59)</sup>の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A3734 試験及び A3736 試験における中枢神経系に関連する有害事象の発現状況は表 45 のとおりであり、いずれの臨床試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたものの、重篤な有害事象は認められなかった。また、治療回数の増加に伴い、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 45 A3734 試験及び A3736 試験における中枢神経系に関連する有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	A3734 試験			A3736 試験		
	二重盲検期		非盲検 長期投与期	二重盲検期		非盲検 長期投与期
	プラセボ群	本剤 30 mg 群		プラセボ群	本剤 30 mg 群	
評価例数	199	205	304	52	55	82
すべての有害事象	14 (7.0)	49 (23.9)	70 (23.0)	3 (5.8)	14 (25.5)	15 (18.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	2 (1.0)	3 (1.0)	0	0	2 (2.4)
すべての有害事象						
傾眠	12 (6.0)	27 (13.2)	46 (15.1)	2 (3.8)	11 (20.0)	10 (12.2)
浮動性めまい	3 (1.5)	26 (12.7)	31 (10.2)	1 (1.9)	4 (7.3)	8 (9.8)
回転性めまい	0	4 (2.0)	3 (1.0)	0	0	0
鎮静	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (1.2)
体位性めまい	0	0	1 (0.3)	0	0	0
過眠症	0	0	0	1 (1.9)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

59) MedDRA PT 「鎮静」、「鎮静合併症」、「傾眠」、「過眠症」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「労作性めまい」、「回転性めまい」、「錯乱状態」、「譫妄」及び「失見当識」

MDD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、A3734 試験及び A3736 試験で認められた中枢神経系に関連する有害事象の他、錯乱状態に関連する有害事象（錯乱状態、失見当識及び譫妄）の発現が少数例であるものの認められており、重篤な有害事象として、錯乱状態 1 例（217-MDD-303A 試験<sup>60)</sup>、譫妄 2 例（217-MDD-301A 試験 1 例、217-MDD-303A 試験 1 例）が認められた。

最新の海外市販後の安全性情報（2025 年 2 月時点）<sup>61)</sup>において、傾眠 115 件、浮動性めまい 75 件、鎮静 31 件が報告され、そのうち、重篤な有害事象は傾眠 3 件、浮動性めまい 3 件、鎮静 2 件であった。

以上より、本剤投与時において、中枢神経系に関連する有害事象として、傾眠、めまい等の有害事象及び錯乱状態等の有害事象の発現に留意する必要があるとあり、添付文書において適切に注意喚起を行う必要はあるものの、本剤投与による臨床上的大きな懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績等を踏まえると、本剤投与時には傾眠、めまい等の有害事象及び錯乱状態等の有害事象の発現には留意が必要であり、臨床試験等での発現状況に関して添付文書等において適切な注意喚起が必要と判断する。

### 7.R.3.3 呼吸異常に関連する有害事象について

機構は、本薬の非臨床試験において呼吸異常を伴う過度の鎮静が認められていること等を踏まえ、本剤の呼吸異常に関連する有害事象<sup>62)</sup>の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A3734 試験及び A3736 試験では、本剤の呼吸抑制のリスクが懸念されたことから、除外基準において睡眠時無呼吸症候群等の呼吸機能に関連する既往歴がある患者が除外される規定<sup>63)</sup>とし、その上で当該試験を実施した結果、呼吸異常に関連する有害事象の発現は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験においても因果関係が否定されない重篤な呼吸異常に関連する有害事象は認められておらず、最新の海外市販後の安全性情報（2025 年 2 月時点）<sup>61)</sup>においても呼吸機能への影響に係る懸念は認められていない。

以上より、本剤投与による呼吸機能への影響のリスクは低いと考えるが、本剤の薬理作用を踏まえると、睡眠時無呼吸症候群等の呼吸機能に関連する既往歴がある患者に対しては、呼吸異常に関連する有害事象の発現に留意しながら本剤を投与することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績等において、本剤投与による呼吸機能への影響に関する懸念は認められていないことから、本剤投与による呼吸機能への影響のリスクは低いと考えるものの、本剤の薬理作用を踏まえ、睡眠時無呼吸症候群等の呼吸機能に関連する既往歴がある患者に対して本剤を投与する際には、呼

60) 本剤による治療を繰り返し行ったとき（最大 48 週間）の安全性及び有効性を検討する目的で実施された MDD 患者を対象とした非盲検非対照試験（参考 CTD 5.3.5.2-01）。用法・用量は、試験開始当初は本剤 30 mg（忍容性不良時は 20 mg に減量可能）を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされたが、217-MDD-301A 試験の結果を踏まえ、試験途中（治験実施計画書第 3 版以降）では、本剤の用量を 50 mg（忍容性不良時は 40 mg に減量可能）に変更された。本剤 14 日間投与後、本剤による治療が再度必要と判断された被験者は、本剤最終投与から 8 週間以上の間隔が空いている場合、本剤による治療が再度行われることとされ、本剤による治療の繰り返し回数は最大 5 回とされた。

61) 2023 年 8 月 4 日～2025 年 2 月 3 日。推定曝露は■■■■ 人年と推定されている。

62) MedDRA SMQ「呼吸不全（広域）」に含まれる PT

63) A3734 試験及び A3736 試験では、睡眠時無呼吸症候群（疑いを含む）、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、肺高血圧症及び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は除外することとされた。

吸異常に関連する有害事象の発現に留意することが適切と判断する。

#### 7.R.3.4 自殺関連の有害事象について

機構は、うつ病患者では自殺リスクが懸念されること、抗うつ薬において自殺リスクが増加する報告も認められること等を踏まえ、本剤の自殺関連の有害事象<sup>64)</sup>の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A3734 試験及び A3736 試験において、自殺関連の有害事象は認められなかった。また、A3734 試験及び A3736 試験の二重盲検期における C-SSRS を用いた評価において、自殺念慮の質問項目 1 (Wish to be Dead) にベースライン時には該当せず、治験薬投与翌日以降に該当した被験者の割合は、A3734 試験の二重盲検期ではプラセボ群 2.0% (4/199 例)、本剤群 2.9% (6/205 例)、A3736 試験ではプラセボ群 1.9% (1/52 例)、本剤群 3.6% (2/55 例) であった。自殺念慮の質問項目 2 (Non-Specific Active Suicidal Thoughts) にベースライン時には該当せず、治験薬投与翌日以降に該当した被験者の割合は、A3734 試験ではプラセボ群 2.0% (4/199 例)、本剤群 1.5% (3/205 例)、A3736 試験ではプラセボ群 0 例、本剤群 1.8% (1/55 例) であり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかった。A3734 試験及び A3736 試験の非盲検長期投与期における C-SSRS を用いた評価において、二重盲検期と異なる傾向は認められず、本剤による治療回数を増やしても自殺念慮及び自殺行動が増加する傾向は認められなかった。

MDD 患者を対象とした海外臨床試験 (217-MDD-201B 試験、217-MDD-301A 試験、217-MDD-301B 試験及び 217-MDD-305 試験<sup>65)</sup>) の本剤投与時において、自殺関連の有害事象は 1.7% (15/905 例) に認められ、海外長期投与試験 (217-MDD-303A 試験及び 217-MDD-303B 試験<sup>66)</sup>) の本剤投与時において自殺関連の有害事象は 1.3% (18/1428 例) に認められたものの、他の抗うつ薬 (ボルチオキセチン臭化水素酸塩、ベンラファキシン塩酸塩等) の臨床試験における自殺関連の有害事象の発現割合が 0.4~5%程度の範囲であることを踏まえると、本剤の自殺関連の有害事象の発現割合は他の抗うつ薬と比較して高い傾向はなかった。

最新の海外市販後の安全性情報 (2025 年 2 月時点) <sup>61)</sup>において、自殺関連の有害事象は 34 件が報告され、そのうち重篤な有害事象は、自殺念慮 27 件、自殺既遂、自殺企図及び企図的過量投与各 1 件が報告されたものの、本剤との因果関係が強く疑われる報告は認められなかった。

以上より、本剤投与により自殺の発現リスクが高まる傾向は認められていないものの、うつ病患者に対する治療において自殺関連の有害事象の発現に留意する必要があるため、添付文書において自殺の発現リスクに関する注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、国内外の臨床試験成績等を踏まえると、他の抗うつ薬と比較して本剤投与により自殺の発現リスクが高まる傾向は認められていないものの、うつ病患者に対する治療において自殺関連の有害事象の発現が認められる可能性は否定できないことから、添付文書において自殺の発現リスクについて注意

64) MedDRA SMQ 「自殺/自傷 (狭域)」に含まれる PT

65) 18 歳以上 64 歳以下の MDD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (参考 CTD 5.3.5.1-07)。主な選択基準は、抑うつ症状が 4 週間以上継続しており HAM-D17 合計スコアが 24 点以上の患者とされた。用法・用量は、プラセボ又は本剤 50 mg (忍容性不良時は 40 mg に減量可能) を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与するとともに、SSRI 又は SNRI を 42 日間経口投与することとされた。

66) 本剤による治療を繰り返し行ったとき (最大 48 週間) の安全性及び有効性を検討する目的で実施された MDD 患者を対象とした非盲検非対照試験 (参考 CTD 5.3.5.2-02)。用法・用量は、本剤 50 mg (忍容性不良時は 40 mg に減量可能) を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされた。本剤 14 日間投与後、本剤による治療が再度必要と判断された被験者は、本剤最終投与から 8 週間以上の間隔が空いている場合、本剤による治療が再度行われることとされ、本剤による治療の繰り返し回数は最大 4 回とされた。

喚起を行うとともに、市販後において、引き続き発現状況を注視することが適切と判断する。

### 7.R.3.5 依存性及び乱用について

機構は、本薬の非臨床試験において本薬は精神依存性及び身体依存形成能を有すると判断されており（5.6.3 参照）、既承認のベンゾジアゼピン系薬剤では依存形成のリスクが懸念されていることを踏まえ、本剤の依存性及び乱用のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A3734 試験及び A3736 試験の用法・用量は、本剤の依存形成のリスクの観点から、本剤の投与期間を 14 日間に限定し、本剤による治療を再度行う場合は 6 週間以上の間隔を空けることとした。その上で、A3734 試験及び A3736 試験の依存性及び乱用に関連する有害事象<sup>67)</sup>の発現は認められず、依存性調査票<sup>68)</sup>も含めて依存性及び乱用のリスクについて依存性評価委員会<sup>69)</sup>において評価された結果、明らかな薬物依存形成や乱用に該当する症例は認められなかったと判断された。

また、海外臨床試験及び最新の海外市販後の安全性情報（2025 年 2 月時点）<sup>61)</sup>において、本剤の依存性及び乱用の懸念は認められていない。

以上より、国内外の臨床試験等では本剤の依存性及び乱用の明確な懸念は認められなかったものの、非臨床試験において精神依存性及び身体依存形成能を有すると判断されていることや、本剤の薬物乱用可能性評価試験（217-CLP-110 試験）において本剤はアルプラゾラムと同程度又はアルプラゾラムより軽度の依存性を有することが示唆されたこと（6.2.5.2 参照）等を踏まえると、本剤投与による依存形成の潜在的なリスクはあると考える。したがって、添付文書において依存形成のリスクについて注意喚起を行うとともに、本剤による治療を漫然と繰り返し行わないよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験及び薬物乱用可能性評価試験の成績を踏まえると本剤は依存形成のリスクを有する薬剤と考えられるものの、国内外の臨床試験成績等において、ヒトにおける本剤の依存性及び乱用の明確な懸念は認められていないことを踏まえると、現時点では申請時用法・用量のとおり、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとし、少なくとも 6 週間の間隔を空けた上で本剤による治療を再度行う投与方法において、依存性及び乱用の発現リスクは低いと判断する。ただし、本剤の依存形成のリスクを踏まえると、適切な投与対象に対して用法・用量を遵守して投与するとともに、本剤による治療を漫然と繰り返し行わないようにすることが重要である。そのため、添付文書等において当該内容を注意喚起するとともに、本剤の適正使用に努めることが適切と判断する。また、市販後において、引き続き依存性及び乱用に係る情報を収集する必要があると判断する。

### 7.R.4 投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の投与対象及び臨床的位置付けについて、A3734 試験成績等に加え、本邦におけるうつ病に対する治療体系を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

67) MedDRA SMQ「薬物乱用、依存及び離脱（広域）」に含まれる PT

68) 薬物依存性及び乱用を評価する 10 項目からなる質問票（D-2-A）と離脱症状を評価する 6 項目からなる質問票（D-2-B）を用いて被験者に問診を行い、各質問項目に対して「非常に、かなり、少し、いいえ」の 4 段階で評価された。

69) 依存性評価委員会は外部の 3 名の精神科医で構成され、実施手順書に基づき依存性及び乱用の有害事象を発現した症例及び依存性調査票において一つ以上の項目で「非常に」又は「かなり」が選択された被験者は、依存性評価委員会において個別データを確認しながら評価することとされた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦におけるうつ病に対する治療は、抑うつ症状が軽度の場合には、積極的な薬物療法は推奨されておらず、精神療法等の非薬物療法が検討され、中等度以上のうつ病において薬物療法を行うことが検討される。本邦において、SSRI、SNRI、ボルチオキセチン臭化水素酸塩等のモノアミン仮説に基づく抗うつ薬が承認されており、これらの抗うつ薬を用いて薬物療法を行う場合には、急性期治療において抑うつ症状が寛解した後、再燃・再発を予防するために十分な継続療法・維持療法を行い、薬物療法の終結を急ぎすぎないこととされている（国内うつ病治療ガイドライン）。SSRI等の抗うつ薬を用いた急性期治療は抗うつ薬の効果判定に8週間程度要するため、効果を実感する前に患者が治療から脱落することがあり、効果発現が緩徐であることが薬物療法の課題の一つとされている（臨精薬理 2009; 12: 1703-8）。

本剤は、SSRI等のモノアミン仮説に基づく抗うつ薬とは異なる作用機序で、GABA<sub>A</sub>受容体機能の亢進を介して抗うつ作用を示すことが期待される薬剤であり（3.R.1 参照）、依存形成のリスクの懸念から、急性期治療に使用する位置付けとして開発を行い、国内臨床試験を実施した。その結果、国内第Ⅲ相試験①（A3734 試験）において、主要評価項目である治験薬投与開始15日目のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量においてプラセボに対する本剤の優越性が検証される等、本剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、かつ安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）ことから、本剤はうつ病に対する急性期治療において既承認の抗うつ薬よりも早期に効果発現することが期待される新たな治療選択肢になると考える。

機構は、本剤の投与対象及び臨床的位置付けを踏まえた上で、申請時効能・効果の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、A3734 試験等において有効性が示された一方、依存形成のリスクから長期的に本剤を連用することは避けるべきであるため、抑うつ症状を有する、うつ病と診断された初発の患者、又は抑うつ症状が再燃・再発し、治療介入が必要な症状を有する患者を本剤の投与対象とし、再燃・再発予防を目的とした本剤の投与を行わないことが適切と考える。

その上で、本剤の効能・効果について、本剤の投与対象は、急性期治療を要するうつ病患者であり、再燃・再発予防を目的とした投与を行わないこと以外は、既承認のSSRI等の抗うつ薬と同様である。本剤の効能・効果について、急性期治療に限る旨を明記することも検討したものの、急性期の定義は必ずしも明確ではなく、医師によっては重症な患者や緊急性の高い患者を想起する可能性も考えられるため、本剤の投与対象が適切に理解されない懸念がある。そのため、本剤の効能・効果は、「うつ病・うつ状態」とした上で、再燃・再発予防を目的とした投与を行わないよう添付文書等で注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

A3734 試験成績等において、抑うつ症状に対する本剤の有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であったことから（7.R.3 参照）、本剤はうつ病患者の急性期治療における治療選択肢の一つとなると考える。また、本剤の依存形成のリスクを踏まえると、本剤は長期的に連用することは避けるべきであり、継続期、維持期における再燃・再発予防の目的での治療は行わずに、急性期治療のみとすることは妥当であり、本剤の投与対象は、SSRI等のモノアミン仮説に基づく抗うつ薬とは異なり、再燃・再発予防を目的とした投与を行わないことを正確かつ適切に医療現場に対して情報提供することが重要と考える。

その上で、本剤の効能・効果について、本剤の投与対象に加え、申請者の説明を踏まえると、申請時効能・効果のとおり、「うつ病・うつ状態」とし、再燃・再発予防を目的とした投与を行わないよう添付文書等で注意喚起することは妥当と考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.5 用法・用量について

### 7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の申請時用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（A3731 試験）成績において、本剤 20 mg 及び 30 mg のいずれの用量でも有効性が示唆され、本剤 20 mg と 30 mg では安全性に大きな差異はない一方で、主要評価項目に限らず、他の有効性評価項目の結果を踏まえると本剤 20 mg より本剤 30 mg の方が高い有効性が期待できたこと等から、国内第Ⅲ相試験（A3734 試験及び A3736 試験）の用量として 30 mg を選択し、本剤の用法・用量は、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとされ、非盲検長期投与期において本剤による治療を行う場合には、休薬期間として少なくとも本剤投与終了後 6 週間の間隔を空けることとされた。なお、投与タイミングは、本薬の薬物動態に食事の影響が認められたこと（6.R.1 参照）及び本剤の有害事象として傾眠、めまい等が発現すること（7.R.3.2 参照）を考慮し、国内臨床試験等では夕食後に投与することとされた。その結果、本剤 14 日間投与時における抑うつ症状に対する有効性が示されるとともに、本剤による治療を繰り返し行っても有効性は減弱することなく、一定の有効性が期待できることが示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能であった（7.R.3 参照）。

以上より、本剤の用法・用量について、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとし、本剤による治療を再度行う場合には、6 週間以上の間隔を空けるよう設定することが適切と考える。

### 7.R.5.2 本剤 14 日間投与終了後の治療について

機構は、本剤は依存形成のリスクから急性期治療のみに使用する薬剤とされ、本剤 14 日間投与後は少なくとも 6 週間休薬する用法とされていることを踏まえ、本剤 14 日間投与終了後におけるうつ病患者に対する治療について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤 14 日間投与終了後における治療について、本剤投与終了後においても 1~2 週間ごとに定期的な通院を行い、患者の状態を確認することが望ましく、患者ごとに臨床経過、心理社会的要因等を考慮し、医療者と患者の共同意思決定（Shared Decision Making）により精神療法等の非薬物療法又は他の抗うつ薬への切替えによる薬物療法のいずれかが選択され则认为。本剤投与終了後においても抑うつ症状の改善が十分に認められない患者や、本剤投与により抑うつ症状が改善され、精神療法等による非薬物療法を実施したものの、休薬期間である本剤投与終了後 6 週間以内に症状が悪化した場合には、他の薬剤に切り替えて薬物療法が行われることが想定される。一方、本剤 14 日間投与により抑うつ症状の改善が認められ、抑うつ症状が軽度又は寛解し、本剤投与終了後 6 週間の休薬期間中に再燃・再発が認められなかった場合には、引き続き患者の観察、非薬物療法等による治療を継続し、再燃・再発が認められ、薬物療法が必要となった際に、本剤による治療又は他の薬剤による治療が選択されることになると考えられる。その際、本剤による治療が選択された場合には、上述の判断を繰り返し行うこととなる。

機構は、うつ病患者に対して本剤による治療を繰り返し行うことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A3734 試験の非盲検長期投与期において、本剤による治療を繰り返しても抑うつ症状が同程度改善する傾向が認められ、本剤投与終了後から次の本剤による治療が開始されるまでの期間が短くなる傾向は認められず (7.R.2 参照)、複数回本剤による治療を繰り返し行った結果、寛解 (HAM-D17 合計スコア 7 点以下) に至った症例も一定数認められた。また、本剤による繰り返し治療を行った際における安全性について臨床上大きな問題は認められていないこと (7.R.3 参照) 等を踏まえると、本剤投与終了後 6 週間休薬することを遵守した上で、本剤による治療を繰り返し行うことは問題ないと考え。ただし、過去のうつ病罹患歴や治療歴等で再燃傾向が認められる患者等、本剤による急性期治療のみの薬物療法では再燃する可能性が高いと考えられる患者に対しては、本剤による治療を繰り返さず、他の治療法に切り替えて投与することが適切と考える。

機構は、7.R.5.1 及び 7.R.5.2 の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

本剤の用法・用量について、本剤は依存形成のリスクから急性期治療のみに使用することを前提に実施された A3734 試験等の成績を踏まえると、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとし、少なくとも 6 週間の間隔を空けた上で、再燃・再発時に本剤による治療を再度行えるように用法・用量を設定することは妥当と考える。

また、本剤 14 日間投与終了後の治療について、申請者の説明のとおり、本剤投与終了後においても定期的に患者の状態、治療経過を確認し、患者ごとに精神療法等の非薬物療法又は他の抗うつ薬への切替えによる薬物療法を選択し、継続して治療を行うことが重要と考える。ただし、本剤は依存形成のリスクがあることから、本剤の投与期間は 14 日間であり、休薬期間を 6 週間以上とする用法・用量を遵守することが極めて重要であることに加え、本剤による治療を漫然と繰り返し行うことは適切ではないと考える。その上で、A3734 試験の非盲検長期投与期において多くの被験者で 6 週間の休薬期間後に直ちに本剤による治療を繰り返し行っており、当該患者では本剤による治療を繰り返しても抑うつ症状の完全寛解に至る経過をたどっていない可能性がある。そのため、本剤による治療を行っても一定の間隔で再燃・再発を繰り返す患者等においては、他の治療法を検討するよう注意喚起することが適切と判断する。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の安全性に関する検討 (7.R.3 参照) を踏まえ、本剤投与時には傾眠、めまい等の発現に留意する必要があると考え、使用実態下における当該事象の発現状況を確認することを主な目的とした一般使用成績調査を計画している。

機構は、申請者の対応に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の計画を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査

を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-02）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のうつ病・うつ状態に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。本品目はうつ病・うつ状態における治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和7年10月8日

### 申請品目

[販売名] ザズベイクプセル 30 mg  
[一般名] ブラノロン  
[申請者] 塩野義製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年9月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した安全性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 有効性、投与対象、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

##### 1.1.1 有効性、投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の有効性、投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 投与対象、臨床的位置付け及び効能・効果」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- A3734 試験の二重盲検期の主要評価項目である治験薬投与開始15日目におけるHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量において本剤のプラセボに対する優越性が検証され(表33)、副次評価項目である治験薬投与開始15日目におけるHAM-D17反応率及びHAM-D17寛解率において、プラセボ群と比較して本剤30mg群で改善する傾向が示されたこと(表41)等を踏まえると、抑うつ症状に対する本剤の有効性は示されたとの機構の判断は妥当である。A3734試験の二重盲検期の治験薬投与開始3及び8日目において、プラセボ群と比較して本剤30mg群においてHAM-D17合計スコアが減少する傾向が認められていること(表34)から、既承認のSSRI等の抗うつ薬とは異なり、本剤は投与開始後、早期に抗うつ作用を示すことが期待される。
- 他の抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの有効性等を検討することを目的に実施されたA3736試験について、主要評価項目である治験薬投与開始15日目のHAM-D17反応率におけるプラセボ群と比較した本剤群の調整オッズ比の点推定値は、事前に規定した閾値を下回っていること(7.3.2参照)に加え、A3736試験の二重盲検期のHAM-D17合計スコアのベースラインからの変化量の推移(表38)において、いずれの評価時点でもプラセボ群より本剤群の方が、有効性が劣っている傾向が認められている。以上を踏まえると、A3736試験は、有効性に関する仮説を十分な精度で検証する試

験ではなかったことを考慮しても、少なくとも抗うつ薬に本剤を上乗せしたときの本剤の大きな効果は否定されるような結果と考えられる。市販後において、抗うつ薬に本剤を上乗せ投与することを制限する必要まではないが、添付文書や医療従事者向けの資材等により A3736 試験成績を情報提供するとともに、A3736 試験における本剤の抗うつ薬に対する上乗せ投与に関する有効性等の結果を十分に理解した上で、その適否を慎重に検討するよう注意喚起する機構の判断は妥当と考える。

- 本剤は、依存形成のリスクの観点から長期的に連用することは避けるべきであり、再燃・再発予防を目的とした投与は行わず、急性期治療のみで使用されることを踏まえ、効能・効果を「うつ病・うつ状態」とし、再燃・再発予防を目的とした投与を行わないよう添付文書において注意喚起するとの機構の判断は妥当と考える。

### 1.1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 用法・用量について、A3734 試験成績等を踏まえ、本剤 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与することとし、本剤による治療を再度行う場合には、6 週間以上の間隔を空けることとするとの機構の判断は妥当と考える。
- 本剤 14 日間投与終了後の治療について、本剤投与終了後においても定期的に患者の状態、治療経過を確認し、患者ごとに精神療法等の非薬物療法又は他の抗うつ薬への切替えによる薬物療法を選択し、継続して治療を行うことが重要であるとの機構の判断は妥当と考える。その上で、A3734 試験の非盲検長期投与期において、多くの被験者で本剤による治療が複数回実施されており、最も多かったのは 6 回実施された被験者であったこと(表 43)等を踏まえると、本剤の効果発現は早い一方で、本剤による治療後において再燃・再発せずに完全寛解に向けた治療法としては必ずしも十分ではない可能性もある。したがって、本剤は依存形成のリスクがあることから用法・用量を遵守することが極めて重要であることに加え、本剤による治療を漫然と繰り返し行わないよう注意喚起するとともに、本剤による治療を行っても一定の間隔で再燃・再発を繰り返す患者等においては、他の治療法を検討するよう注意喚起するとの機構の判断は妥当と考える。

1.1.1 及び 1.1.2 における専門協議での議論を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果は申請時効能・効果のとおりとするとともに、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、以下のとおり注意喚起することが適切であり、また、本剤の用法・用量は、以下のとおり整備するとともに、用法・用量に関連する注意の項において、以下のとおり注意喚起することが適切と判断した。その上で、本剤の適正使用にあたり、本剤の投与対象、臨床的位置付け、治療法等が明確になるよう、医療従事者及び患者に対して資材等で適切に情報提供を行うことが適切と判断した。

以上の点について、申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果] (申請時効能・効果から変更なし)

うつ病・うつ状態

[効能・効果に関連する注意] (一部抜粋)

本剤は、抑うつ症状が認められる患者に対して投与すること。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。

[用法・用量] (申請時用法・用量から下線部追加、取消線部削除)

通常、成人にはズラノロンとして 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与する。またなお、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。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 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・再発が認められた場合には本剤による治療を再度行うことができるが、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。
- 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。
- 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。
- 他の抗うつ薬で治療中の患者に本剤を投与する場合は、本剤単剤による治療を行うことを検討すること。他の抗うつ薬に本剤を上乗せして治療を行う場合には、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、慎重に検討すること。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 に示す安全性検討事項を設定すること、表 47 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 48 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>傾眠・めまい等</li> <li>錯乱状態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過度の鎮静</li> <li>依存・乱用</li> <li>自殺念慮・自殺行動</li> <li>胚・胎児毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>患者向け資材の作成、配布</li> </ul>

表 48 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	うつ病・うつ状態患者
観察期間	52 週
予定症例数	1500 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（年齢、性別、病相回数、合併症等）</li> <li>本剤の投与状況（本剤による治療回数を含む）</li> <li>本剤以外のうつ病・うつ状態に対する治療薬の投与状況</li> <li>観察期間中に施行された薬物療法以外のうつ病・うつ状態に対する療法</li> <li>有害事象</li> <li>うつ症状（HAM-D17、PHQ-9 等）</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

### [効能・効果]

うつ病・うつ状態

### [用法・用量]

通常、成人にはズラノロンとして 30 mg 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。

### [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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDP	Chlordiazepoxide	クロルジアゼポキシド
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	血漿中最高濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS コロナウイルスによる感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C <sub>trough</sub>	Trough concentration	血漿中トラフ濃度
DI	Deionized	脱イオン化
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%効果濃度
ED <sub>50</sub>	50% effective dose	50%効果用量
EEG	Electroencephalography	脳波
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E <sub>max</sub>	Maximum effect	最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価法
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GABA	$\gamma$ -aminobutyric acid	$\gamma$ -アミノ酪酸
HAM-D17	Hamilton rating scale for depression	ハミルトンうつ病評価尺度の17項目
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HP $\beta$ CD	Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin	ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
IPSC	Inhibitory postsynaptic current	抑制性シナプス後電流
IPW-GEE	Inverse probability-weighted generalized estimating equation	逆確率重みづけ一般化推定方程式
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibitory constant	阻害定数

LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計法
Ltk	Mouse fibroblast cell line	マウス線維芽細胞株
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MDD	Major depressive disorder	大うつ病性障害
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	Modified full analysis set	修正した最大の解析対象集団
MMRM	Mixed-effects model repeated measures	反復測定効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P450	Cytochrome P450	シトクロム P450
PAM	Positive allosteric modulator	ポジティブアロステリックモジュレータ
PAPS	3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate	3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸
PAR	Proven acceptable range	立証された許容範囲
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9	患者の健康に関する質問票-9
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
PVP-VA	Polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate	ポリビニルピロリドン-酢酸ビニル
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's method	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SDLP	Standard Deviation of Lateral position	横方向位置の標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
Tg	Transgenic	トランスジェニック
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TRPV1	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1	一過性受容体電位カチオンチャンネルサブファミリーV メンバー1
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内うつ病治療ガイドライン	—	日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ.うつ病 (DSM-5) /大うつ病性障害 2016 2024 年改訂 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会
本剤	—	ザズベイクプセル 30 mg

本薬	—	ズラノロン
----	---	-------