ザズベイカプセル30mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，塩野義製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

塩野義製薬株式会社

ザズベイカプセル30mg

第１部

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯 3
1.5.2 開発の経緯 3
1.5.2.1 非臨床開発の経緯 3
1.5.2.2 臨床開発の経緯 3

図

図 1.5.2-1 ズラノロンの開発の経緯図 4

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

当該内容については 2.5.1 項参照.

1.5.2 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示す.

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

非臨床開発の経緯を 2.4.1 項に示す.

1.5.2.2 臨床開発の経緯

臨床開発の経緯を 2.5.1 項に示す．現在，国内での小児開発について検討中である.

図 1.5.2-1　　ズラノロンの開発の経緯図

資料区分	試験項目		分担		実施時期 (西暦 20xx 年)														添付資料番号
			SH・国内	SA・海外	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
品質	原薬	特性, 製造, 品質評価																	3.2.S.1.1～3.2.S.6
		安定性																	3.2.S.7.1～3.2.S.7.3
	製剤	製剤検討, 製造, 品質評価																	3.2.P.1～3.2.P.7
		安定性																	3.2.P.8.1～3.2.P.8.3
薬理	薬効を裏付ける試験		○	○															4.2.1.1-01～48
	副次的薬理			○															4.2.1.2-01～05
	安全性薬理			○															4.2.1.3-01～05
	薬力学的相互作用			○															4.2.1.4-01～08
薬物動態	分析法・バリデーション			○															4.2.2.1-01～15, 5.3.1.4-01～14
	吸収，分布，代謝，排泄			○															4.2.2.2-01～22, 4.2.2.4-01～04

資料区分	試験項目	分担		実施時期 (西暦 20xx 年)														添付資料番号
		SH・国内	SA・海外	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
毒性	単回投与毒性		○	[redacted]														4.2.3.1-01 ～04
	反復投与毒性		○															4.2.3.2-03 ～09
																		4.2.3.2-10 ～16
	遺伝毒性		○															4.2.3.3-01 ～06
	がん原性		○															4.2.3.2-01 ～02, 4.2.3.4-01 ～02
	生殖発生毒性 [a]		○															4.2.3.5-01 ～12

資料区分	試験項目		分担		実施時期 (西暦 20xx 年)														添付資料番号
			SH・国内	SA・海外	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
毒性					[redacted]														
	その他の毒性			○															4.2.3.7-01～16
ヒト生体試料を用いた試験				○															5.3.2.1-01～03, 5.3.2.2-01～15
臨床試験	生物薬剤学試験	BA/FE (217-CLP-109)		○															5.3.1.2-01
	臨床薬物動態試験	単回/反復投与(A3711)	○																5.3.3.1-01
		マスバランス (217-CLP-105)		○															5.3.3.1-02
		乳汁移行評価 (217-CLP-114)		○															5.3.3.1-03

資料区分	試験項目		分担		実施時期 (西暦 20xx 年)														添付資料番号
			SH・国内	SA・海外	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
臨床試験	臨床薬物動態試験	高齢者薬物動態 (217-CLP-115)		○															5.3.3.1-04
		腎機能障害者対象 (217-CLP-107)		○															5.3.3.3-01
		肝機能障害者対象 (217-CLP-108)		○															5.3.3.3-02
		薬物相互作用 1 (217-CLP-102)		○															5.3.3.4-01
		薬物相互作用 2 (217-CLP-106)		○															5.3.3.4-02
		薬物相互作用 (217-CLP-111)		○															5.3.3.4-03
		薬物相互作用 (217-CLP-116)		○															5.3.3.4-04

資料区分	試験項目		分担		実施時期 (西暦 20xx 年)														添付資料番号
			SH・国内	SA・海外	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
臨床試験	臨床薬力学試験	Thorough QT/QTc (217-CLP-112)		○															5.3.4.1-01
		薬物嗜好性 (217-CLP-110)		○															5.3.4.1-02
		自動車運転 1 (217-CLP-113)		○															5.3.4.1-03
		自動車運転 2 (217-CLP-117)		○															5.3.4.1-04
	有効性及び安全性試験	第 2 相用量設定 (A3731)	○										6 ━	━ 9					5.3.5.1-01
		第 3 相単剤検証 (A3734)	○												2 ━	━	━	━ 5	5.3.5.1-02
		第3相併用 (A3736)	○												11 ━	━	━	━ 3	5.3.5.1-03
		第 2 相 POC (217-MDD-201B)		○						4 ■■	■■ 11								5.3.5.1-04
		第 3 相検証-1 (217-MDD-301A)		○							11	■■■■■■	3						5.3.5.1-05
		第 3 相検証-2 (217-MDD-301B)		○									5 ■■■■	4					5.3.5.1-06

資料区分	試験項目		分担		実施時期 (西暦 20xx 年)														添付資料番号
			SH・国内	SA・海外	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
臨床試験	有効性及び安全性試験	第 3 相同時併用(217-MDD-305)		○									11	12					5.3.5.1-07
		第 3 相検証-1 (217-PPD-201B)		○						1	12								5.3.5.1-08
		第 3 相検証-2 (217-PPD-301)		○									6		4				5.3.5.1-09
		第 3 相長期-1 (217-MDD-303A)		○								2				6			5.3.5.2-01
		第 3 相長期-2 (217-MDD-303B)		○															5.3.5.2-02

BA/FE = バイオアベイラビリティ/食事の影響；CYP = シトクロム P450；SA = Sage Therapeutic 社；SH = 塩野義製薬株式会社；POC = プルーフ オブ コンセプト；TP = トランスポーター
実線は評価資料，点線は参考資料を示す.

ザズベイカプセル30mg

第１部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等

1.6.1 外国での承認状況

ズラノロンは, 2023 年 8 月に米国で産後うつ病 (PPD) に対する治療薬として承認された (一般名 : zuranolone, 商品名 : ZURZUVAE). 一方, PPD と同時に審査を受けた大うつ病性障害 (MDD) に対する治療薬としては 2024 年 8 月時点で未承認である．なお，米国の他に，2024 年 7 月に英国及び欧州で PPD に対する治療薬として承認申請され，2025 年 8 月には英国で承認された (一般名：zuranolone，商品名：ZURZUVAE).

米国での最新の添付文書の概要を以下に示し，原本を添付した.

添付文書の概要

この概要には、ZURZUVAE を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が記載されているわけではない。ZURZUVAE の添付文書全文を参照すること。

ZURZUVAE™ (ズラノロン) カプセル、経口用、CIV
米国での初回承認：2023 年

警告：運転又は潜在的に危険を伴うその他の作業に従事する能力の障害

詳細な枠組み警告については添付文書全文を参照。

ZURZUVAE は中枢神経系 (CNS) 抑制作用に起因して運転障害を引き起こす。投与後少なくとも 12 時間は、運転やその他の危険を伴う作業に従事しないよう患者に指導すること。患者は、患者自身の運転能力や ZURZUVAE に起因する影響の程度を評価できない可能性がある *(5.1、5.2)*。

効能・効果

ZURZUVAE は神経活性ステロイドで、ガンマアミノ酪酸 (GABA) 受容体のポジティブモジュレーターであり、成人での産後うつ病 (PPD) の治療を適応とする。(1)

用法及び用量

脂肪を含有する食品とともに投与する。(2.1)

- 推奨用法・用量は 50 mg 1 日 1 回経口投与であり、14 日間夕刻に投与する。(2.1)
- 中枢神経抑制作用が認められた場合は、40 mg 1 日 1 回投与に減量することができる。(2.1)
- ZURZUVAE は単独で使用することも、経口抗うつ薬療法の補助として使用することもできる。(2.1)
- *高度の肝機能障害*：推奨用法・用量は 30 mg 1 日 1 回経口投与であり、14 日間夕刻に投与する。(2.3、8.6)
- *中等度又は高度の腎機能障害：*推奨用法・用量は 30 mg 1 日 1 回経口投与であり、14 日間夕刻に投与する。(2.4、8.7)

剤型及び含量

カプセル剤：20 mg、25 mg、30 mg (3)

禁忌

なし。(4)

警告及び使用上の注意

- 中枢神経系抑制作用：傾眠、錯乱等の中枢神経系抑制作用を引き起こすことがある。中枢神経抑制が認められた場合は、ZURZUVAE の減量又は投与中止を検討すること。(5.2)
- 自殺念慮及び行動：PPD が悪化した患者、又は自殺念慮及び行動が発現した患者に対しては、ZURZUVAE の中止を含む治療レジメンの変更を検討すること。(5.3)
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦には、子宮内で ZURZUVAE に曝露した胎児への潜在的リスクを説明すること。妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクについて説明し、ZURZUVAE 投与中及び最終投与後 1 週間は、有効な避妊法を使用するよう指導すること。(5.4、8.1、8.2、8.3)

副作用

最も高頻度で認められた副作用（発現率 5%以上かつプラセボよりも高いもの）は、傾眠、浮動性めまい、下痢、疲労、上咽頭炎、及び尿路感染であった。(6.1)

副作用が疑われる事象は、Biogen (1-844-987-9882) 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

薬物相互作用

- 中枢神経抑制薬：併用により精神運動機能の障害や中枢神経抑制作用が増強する可能性がある。他の中枢神経抑制薬との併用が避けられない場合は、減量を検討すること。(7)
- 強い CYP3A4 阻害薬：併用により ZURZUVAE に関連する副作用のリスクが高まる可能性がある。強い CYP3A4 阻害薬と併用する場合は、ZURZUVAE を 30 mg 1 日 1 回 14 日間夕刻に経口投与に減量すること。(2.2、7)
- CYP3A4 誘導薬：ZURZUVAE の効果が減弱する可能性がある。併用を避けること。(2.2、7)

患者への助言に関する情報及び患者向け医薬品ガイドについては 17 項を参照すること。

2024 年 7 月改訂

添付文書全文：目次

警告：運転又は潜在的に危険を伴うその他の作業に従事する能力の障害

添付文書全文

警告：運転又は潜在的に危険を伴うその他の作業に従事する能力の障害

ZURZUVAE は、中枢神経系 (CNS) 抑制作用に起因する運転障害を引き起こす *[警告及び使用上の注意 (5.1、5.2) 参照]*。

14 日間の治療コース中は、ZURZUVAE 投与後少なくとも 12 時間は、運転やその他の危険を伴う作業に従事しないよう患者に指導すること。患者には自身の運転能力や ZURZUVAE に起因する運転障害の程度を評価できない可能性があることを、患者に説明すること *[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]*。

1 効能・効果

ZURZUVAE は、成人での産後うつ病 (PPD) の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 推奨用法・用量

ZURZUVAE の推奨用法・用量は 50 mg 1 日 1 回経口投与であり、14 日間夕刻に投与する。脂肪を含有する食品とともに投与する (例：400～1000 [キロ] カロリー、脂肪 25%～50%) *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。この 14 日間に中枢神経抑制作用が発現した場合は、この 14 日間の期間中、40 mg を 1 日 1 回夕刻に投与に減量することを検討する。

ZURZUVAE は単独で使用することも、経口抗うつ薬療法の補助として使用することもできる。

1 回の治療コースにおいて、14 日間を超えて投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。

2.2 CYP3A4 誘導薬又は CYP3A4 阻害薬との併用時の用量調節

CYP3A4 誘導薬

ZURZUVAE と CYP3A4 誘導薬との併用は避けること *[薬物相互作用 (7) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。

CYP3A4 阻害薬

強い CYP3A4 阻害薬と併用する場合は、ZURZUVAE 30 mg 1 日 1 回 14 日間夕刻に経口投与に減量すること *[薬物相互作用 (7) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。ZURZUVAE を中等度の CYP3A4 阻害薬と併用する場合、用量調節は推奨されない。

2.3 肝障害患者における推奨用量

高度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者に対する ZURZUVAE の推奨用量は、30 mg 1 日 1 回経口投与であり、14 日間夕刻に投与する *[特別な集団への投与 (8.6)及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。
軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝障害を有する患者に対する推奨用量は、肝機能が正常な患者と同じである。

2.4 腎障害患者における推奨用量

中等度又は高度の腎障害 (eGFR が 60 mL/分/1.73 m^2 未満) を有する患者に対する ZURZUVAE の推奨用量は、30 mg 1 日 1 回経口投与であり、14 日間夕刻に投与する *[特別な集団への投与 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。
軽度の腎障害 (eGFR 60～89 mL/分/1.73 m^2) を有する患者に対する推奨用量は、腎機能が正常な患者と同じである。

2.5 飲み忘れに関する推奨事項

夕刻の服用を忘れた場合は、翌日の夕刻の通常の時刻に翌日の分を服用すること。飲み忘れた分を補うために、その日に追加のカプセルの服用を行わないこと。14 日間の治療コースが終了するまで、ZURZUVAE の 1 日 1 回の服用を継続する。

3 剤型及び含量

カプセル剤：

- •20 mg：キャップが淡橙色、ボディがアイボリーから淡黄色、カプセルボディに「S-217 20 mg」と黒で印字
- 25 mg：キャップが淡橙色、ボディが淡橙色、カプセルボディに「S-217 25 mg」と黒で印字
- 30 mg：キャップが橙色、ボディが淡橙色、カプセルボディに「S-217 30 mg」と黒で印字

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 運転又は潜在的に危険を伴うその他の作業に従事する能力の障害

ZURZUVAE は、中枢神経系 (CNS) 抑制作用による運転障害を引き起こす *[警告及び使用上の注意 (5.2)参照]*。2 つの運転シミュレーション試験では、ZURZUVAE 30 mg (推奨用量の 0.6 倍) を 5 日間夜間に反復投与、及び ZURZUVAE 50 mg (推奨用量) を 7 日間夜間に反復投与した後の健康成人の運転能力が用量依存的に低下した *[臨床試験 (14.2) 参照]*。
14 日間の治療コース中は、ZURZUVAE 投与後少なくとも 12 時間は、自動車の運転やその他の完全な精神的覚醒を要する危険を伴う作業 (機械の操作等) に従事しないよう患者に指導すること。患者自身の運転能力や ZURZUVAE に起因する運転障害の程度を自身では評価できない可能性があることを、患者に説明すること。

5.2 中枢神経系抑制作用

ZURZUVAE は傾眠、錯乱等の中枢神経抑制作用を引き起こすことがある。

試験 1 では、ZURZUVAE 50 mg を連日投与した患者の 36%、及びプラセボを連日投与した患者の 6%に傾眠が発現した。試験 2 では、もう 1 種類のズラノロンカプセル (ZURZUVAE 40 mg にほぼ相当) の連日投与を受けた患者の 19%及びプラセボの連日投与を受けた患者の 11%に傾眠が発現した *[臨床試験 (14) 参照]*。各臨床試験において、ZURZUVAE 投与患者の数例に錯乱状態が発現した。このうち 1 例は高度であり、傾眠、浮動性めまい及び歩行障害も認められた。ZURZUVAE 投与患者では、プラセボ投与患者と比較して、傾眠、浮動性めまい、錯乱状態により用量減量、投与中断、又は投与中止が必要となった割合が高かった *[副作用 (6.1) 参照]*。

ZURZUVAE は中枢神経抑制作用を有するため、転倒のリスクが高くなる可能性がある。

ZURZUVAE 投与患者では、アルコール、ベンゾジアゼピン系薬、オピオイド、三環系抗うつ薬等の他の CNS 抑制薬、あるいはズラノロン濃度を上昇させる薬は、精神運動能力障害又は CNS 抑制作用 (傾眠、認知障害)、及び呼吸抑制のリスク等を増大させる可能性がある *[薬物相互作用 (7) 参照]*。

ZURZUVAE 投与に伴って生じる中枢神経系抑制作用のリスクを低減するため、及び/又は中枢神経系抑制作用を軽減するために、次の措置を講じる。

- 中枢神経系抑制作用が認められた場合は、ZURZUVAE の減量又は投与中止を検討する [用法及び用量 (2.1) 参照]。
- 他の中枢神経抑制薬との併用が避けられない場合は、減量を検討すること。
- 強い CYP3A4 阻害薬を服用している患者に対して、ZURZUVAE を減量すること [用法及び用量 (2.2) 参照]。

5.3 自殺念慮及び自殺行動

成人患者約 77,000 例及び小児患者 4500 例を対象とした抗うつ薬 (SSRI 及びその他のクラスの抗うつ薬) の長期投与に関するプラセボ対照試験の併合解析では、24 歳以下の抗うつ薬投与患者における自殺念慮及び自殺行為の発現率は、プラセボ投与患者より高かった。薬物間で自殺念慮や自殺行動のリスクに大きな差異が認められたが、検討したほとんどの薬物について、若年患者でリスク増加が確認された。効能・効果の違いにより、自殺念慮や自殺行動の絶対リスクに差があり、大うつ病性障害 (MDD) 患者で発現率が最も高かった。投与患者 1000 例あたりの自殺念慮及び自殺行動の発現件数における薬剤-プラセボ間の差を表 1 に示す。

表 1　小児*及び成人患者を対象とした抗うつ薬の併合プラセボ対照試験での自殺念慮及び自殺行為を発現した患者数のリスク差

年齢範囲 (歳)	実薬群とプラセボ群の自殺念慮又は自殺行為の例数の差 (投与患者 1000 例あたり)
	プラセボよりも多い
<18	14 例多い
18～24	5 例多い
	プラセボよりも少ない
25～64	1 例少ない

* ZURZUVAE は小児患者には承認されていない。

ZURZUVAE はモノアミン作動系に直接影響を及ぼさない。うつ病が悪化した患者又は自殺念慮や自殺行動が発現した患者では、ZURZUVAE の投与中止を含む治療レジメンの変更を検討すること。

5.4　胚・胎児毒性

動物試験の結果に基づき、ZURZUVAE を妊婦に投与した場合、胎児に影響を及ぼす可能性がある。妊娠期間中又は妊娠及び授乳期間中に曝露したラット試験において、発生に対する有害作用 (胎児奇形、胚・胎児及び出生児死亡、成長障害) が認められた。また、ヒトでの脳の発達期間 (妊娠後期から出生後数年間) に相当する脳の発達期間中にズラノロンに曝露したラットにおいて、神経細胞死が観察された。*[特別な集団への投与 (8.1、8.2) 参照]*。

妊婦には、子宮内で ZURZUVAE に曝露した胎児への潜在的リスクを説明すること。妊娠可能な女性患者には、ZURZUVAE 投与中及び最終投与後 1 週間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること *[特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]*。

6　副作用

以下の副作用については、添付文書の他の項で詳細に考察する。

- 運転又は潜在的に危険を伴うその他の作業に従事する能力の障害 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- 中枢神経系抑制作用 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 自殺念慮及び自殺行動 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]

6.1　臨床試験の経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

産後うつ病 (PPD) の治療を目的とした ZURZUVAE の安全性について、PPD 患者 347 例を対象として、ZURZUVAE 50 mg (試験 1) 又は ZURZUVAE 40 mg にほぼ相当するもう 1 種類のズラノロンカプセル (試験 2) を 1 日 1 回 14 日間投与した 2 つのプラセボ対照臨床試験で評価した *[臨床成績 (14.1)]*。これらの試験には、PPD と診断された 18 歳から 44 歳の成人患者が含まれた。

すべての PPD の臨床試験で検討した全用量で (試験 1 及び 2)、重篤な副作用は錯乱状態 (1%) であった *[臨床試験 (14.1)]*。

試験 1 では、ZURZUVAE 50 mg 群及びプラセボ群で投与中止に至った副作用の発現率はそれぞれ 2%及び 1%であった。ZURZUVAE 投与患者で最も高頻度であり、投与中止に至った副作用は傾眠であった。

ZURZUVAE 投与患者の 14%に、副作用のための減量が行われた。ZURZUVAE 投与患者で最も高頻度であり、減量に至った副作用は、傾眠 (10%) 及び浮動性めまい (6%) であった。

ZURZUVAE 投与患者で最も高頻度の副作用 (5%以上かつプラセボ群よりも頻度が高い) は、傾眠、浮動性めまい、下痢、疲労、及び尿路感染であった。

試験 1 において、ZURZUVAE 50 mg を投与された PPD 患者の 2%以上に発現し、かつ、プラセボ群の患者よりも発現率が高かった副作用を表 2 に要約する。

表 2　ZURZUVAE 50 mg を投与された PPD 患者の 2%以上に発現し、プラセボ投与患者よりも発現頻度が高かった副作用 (試験 1)

副作用	プラセボ (N = 98) (%)	ZURZUVAE 50 mg (N = 98) (%)
傾眠 [1]	6	36
浮動性めまい [2]	9	13
下痢	2	6
疲労 [3]	2	5
尿路感染	4	5
記憶障害	0	3
腹痛 [4]	0	3
振戦	0	2
感覚鈍麻	0	2
筋攣縮	0	2
筋肉痛	0	2
COVID-19	0	2
不安	1	2
発疹	1	2

1　傾眠には鎮静及び過眠症が含まれる。
2　浮動性めまいには回転性めまいが含まれる。
3　疲労には無力症が含まれる。
4　腹痛には上腹部痛が含まれる。

試験 2 では、もう 1 種類のズラノロンカプセル剤 (ZURZUVAE 40 mg にほぼ相当) 及びプラセボの投与を受けた患者での中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 1%及び 0%であった。投与中止に至った副作用は傾眠であった。

ズラノロン投与患者の 4%に、副作用による減量が行われた。減量に至った副作用は傾眠及び錯乱状態であった。
ズラノロン投与群で最も高頻度 (5%以上かつプラセボ群よりも頻度が高い) の副作用は、傾眠、上咽頭炎、浮動性めまい、疲労、及び下痢であった。
試験 2 でズラノロン投与患者の 2%以上に発現し、プラセボ投与患者よりも発現率が高かった副作用を表 3 に要約する。

表 3　もう 1 種類のズラノロンカプセル剤*を投与された PPD 患者の 2%以上に発現し、プラセボ投与患者よりも発現頻度が高かった副作用 (試験 2)

副作用	プラセボ (N = 73) (%)	もう 1 種類のズラノロンカプセル製剤* (N = 78) (%)
傾眠 [1]	11	19
上咽頭炎 [2]	3	9
浮動性めまい	6	8
疲労 [3]	1	5
下痢	3	5
口内乾燥	0	4
副鼻腔うっ血	0	3
歯痛	0	3

1　傾眠には鎮静が含まれる。
2　上咽頭炎には上気道感染が含まれる。
3　疲労には嗜眠が含まれる。
*　このズラノロンカプセル製剤は、ZURZUVAE 40 mg にほぼ相当する。

7　薬物相互作用

ZURZUVAE との臨床的に重要な薬物相互作用を表 4 に示す。

表 4　ZURZUVAE との臨床的に重要な薬物相互作用

中枢神経抑制薬及びアルコール	
臨床的影響	相加的な薬理作用により、アルコールを含む中枢神経抑制薬との併用により、精神運動能力障害又は中枢神経抑制作用が増大する可能性がある。
管理	他の中枢神経抑制薬との併用が避けられない場合は、減量を検討すること。他の中枢神経系薬又はアルコールと併用する場合は、慎重に投与すること *[警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]*。
強い CYP3A4 阻害薬	

臨床的影響	ZURZUVAE と強い CYP3A4 阻害薬の併用によりズラノロンの曝露量が上昇し *[臨床薬理 (12.3) 参照]*、これによって ZURZUVAE に関連する副作用のリスクが増加する可能性がある。
管理	強い CYP3A4 阻害薬と併用する場合は、ZURZUVAE を減量すること *[用法及び用量 (2.3) 参照]*。
CYP3A4 誘導薬	
臨床的影響	ZURZUVAE と CYP3A4 誘導薬の併用によりズラノロンの曝露量が低下し *[臨床薬理 (12.3) 参照]*、これによって ZURZUVAE の効果が低下する可能性がある。
管理	ZURZUVAE と CYP3A4 誘導薬との併用を避けること *[用法及び用量 (2.3) 参照]*。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠曝露レジストリ

妊娠期間中に ZURZUVAE 等の抗うつ薬に曝露した妊婦の妊娠転帰をモニタリングする妊娠曝露レジストリがある。医療従事者は、National Pregnancy Registry for Antidepressants (抗うつ薬に関する米国妊娠レジストリ)(1-844-405-6185) に電話するか、https://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/antidepressants/にオンラインでアクセスして患者を登録することが推奨される。

リスクの要約

動物試験の結果に基づき、ZURZUVAE が胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦には胎児への潜在的リスクを説明すること。妊婦の ZURZUVAE 使用に関して臨床開発プログラムで得られたデータは、重大な先天性欠損、流産、母体又は胎児の有害な転帰の薬物関連リスクを評価するには不十分である。

動物では、器官形成期の妊娠ラットへのズラノロン経口投与後に胚・胎児死亡及び胎児奇形を含む発生毒性が認められ、無毒性量 (NOAEL) での血漿中曝露量は、ヒトの最大推奨用量 (MRHD) 50 mg を投与された母体での血漿中曝露量の 7 倍であった。妊娠中及び授乳中のラットにズラノロンを経口投与したとき、ヒトの MRHD での母体曝露量と同程度の母体曝露量で、出生時の発生毒性 (周産期死亡を含む) が認められ，母動物にも毒性を示す用量で、発生毒性が認められた。ヒトでの脳の発達期間 (妊娠後期から出生後数年間) に相当する脳の発達期間中にズラノロンに曝露したラットにおいて神経細胞死が観察された。

対象集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天性欠損、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的

に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び15%～20%である。

データ

動物データ

器官形成期の妊娠ラットにズラノロン (0、2.5、7.5、又は 22.5 mg/kg/日) を経口投与したとき、最高用量で鎮静及び母動物の死亡並びに、胎児奇形の発現率増加、胚・胎児生存率の低下、及び胎児体重の減少が認められた。胚・胎児発生に対する無影響量 (7.5 mg/kg/日) を投与したとき、母体曝露量 (AUC) は、MRHD 50 mg でのヒト曝露量の約 7 倍であった。

妊娠ウサギの胚・胎児発生に対するズラノロンの影響については十分に評価されなかった。

妊娠期間中から授乳期間中を通じてラットにズラノロン (0、1、4、又は 10 mg/kg/日) を経口投与したとき、中間用量及び高用量で出生児の周産期死亡率の上昇及び持続的な体重減少が認められ、また、母体死亡及び有害な臨床徴候も認められた。ラットに対して出生前及び出生後の発達に対する無影響量 (1 mg/kg/日) を投与したとき、母体曝露量 (AUC) は、MRHD でのヒト曝露量の約 2 倍であった。

生後 7 日目のラットにズラノロン (0、2.5、又は 7.5 mg/kg) を単回経口投与したとき、評価した最大用量で脳のアポトーシス性神経変性増加が認められた。無影響量 (2.5 mg/kg) を投与したときの血漿中曝露量 (AUC) は、MRHD でのヒト血漿中曝露量と同程度であった。ラットの生後 7 日目における脳の発達は、ヒトでの妊娠後期から出生後数年の期間にみられる脳の発達に相当する。

8.2 授乳

リスクの要約

女性 14 例を対象とした臨床授乳試験から入手可能なデータでは、ズラノロンがヒト母乳中に低濃度で存在することが示されている *(データを参照)*。授乳中の乳児に対するズラノロンの影響に関するデータはなく、乳汁産生に対する影響に関するデータは限られている。

授乳が発達及び健康にもたらすベネフィットは、母親の ZURZUVAE に対する臨床的必要性、及び ZURZUVAE 又は母親の基礎疾患による授乳児への有害作用の可能性と併せて考慮すべきである。

データ

ZURZUVAE 30 mg を 5 日間連日経口投与した健康な授乳婦 14 例を対象として、定常状態での乳汁中濃度を検討した。定常状態 (Day 5) に算出した乳児への ZURZUVAE の最大相対用量は 1%未満であった。乳児の 1 日用量は低く (約 0.0013 mg/kg/日)、母体用量と比較した乳児の平均相対用量である 0.357%を反映している。ZURZUVAE の乳汁中濃度は最終投与後 4～6 日までに定量限界 (BQL) 未満となった。

8.3 生殖能を有する男性及び女性

動物試験に基づき、ZURZUVAE を妊婦に投与したときに、胚・胎児に害を及ぼす可能性がある*[警*

告及び使用上の注意 (5.4) 及び特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

避妊

妊娠可能な女性患者には、ZURZUVAE 投与中及び最終投与後 1 週間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること。

8.4 小児への投与

小児患者における ZURZUVAE の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

PPD は妊娠に関連する状態であるため、PPD 患者を対象とした ZURZUVAE の高齢者への投与経験はない。

8.6 肝障害

高度の肝障害患者では、ズラノロンへの曝露量が増加した。高度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者に対する ZURZUVAE の推奨用量は、正常な肝機能を有する患者よりも低い *[用法及び用量 (2.3) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。

軽度又は中等度の肝障害 (Child-Pugh A 又は Child-Pugh B) を有する患者に対する ZURZUVAE の推奨用量は、正常な肝機能を有する患者と同じである *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。

8.7 腎障害

中等度 (eGFR 30～59 mL/分/1.73 m^2) 及び高度 (eGFR 15～29 mL/分/1.73 m^2) の腎障害を有する患者では、ズラノロンへの曝露量が増加した *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。

中等度及び高度の腎障害を有する患者に対する ZURZUVAE の推奨用量は、腎機能が正常な患者よりも低い *[用法及び用量 (2.4) 参照]*。軽度の腎障害 (eGFR 60～89 mL/分/1.73 m^2) を有する患者に対する推奨用量は、腎機能が正常な患者と同じである。なお、ZURZUVAE に関して、eGFR が 15 mL/分/1.73 m^2 未満又は透析を必要とする患者を対象とした試験は実施していない。

9 薬物乱用及び依存

9.1 規制物質

ZURZUVAE は、スケジュール IV 規制物質であるズラノロンを含有する。

9.2 乱用

ズラノロンには、誤用、乱用、及び嗜癖を含む物質使用障害のリスクを伴う乱用の可能性がある。乱用とは、求められる精神的又は生理学的作用のために、薬物を一度でも意図的に非治療的に使用することである。誤用とは、医療提供者によって処方された方法以外の方法、又は処方されなかった方法での、個人による、治療目的での意図的な薬の使用である。薬物嗜癖とは、薬物を服用したいという強い願望、薬物使用のコントロールが難しい (例：有害な結果にもかかわらず薬

物使用を継続すること、他の活動や義務より薬物使用を優先すること)、及び耐性又は身体的依存の可能性を含む、行動的、認知的、生理学的な現象の一群である。薬物乱用又は物質使用障害の既往歴を有する患者は、ZURZUVAE によってこれらの転帰に至るリスクが高くなる可能性がある。ヒト乱用可能性試験において、中枢神経系抑制薬の娯楽的使用歴がある非依存の健康被験者を対象に、ZURZUVAE 30 mg、60 mg、及び 90 mg (それぞれ推奨 1 日用量の 0.6 倍、1.2 倍、及び 1.8 倍) の単回経口投与を、アルプラゾラム (1.5 mg 及び 3 mg) 及びプラセボの単回経口投与と比較した。この試験では、主観的な正の評価項目 (「薬物嗜好」、「全般的な薬物嗜好」、「再度薬物を服用する」、「高揚」、及び「良好な薬物効果」) に関して、ZURZUVAE はアルプラゾラムと同等であり、プラセボよりも高い用量依存的乱用の可能性を示した。このヒト乱用可能性試験では、ZURZUVAE の使用に伴い、多幸気分、酩酊感、及び傾眠等の乱用関連の副作用が用量依存的に報告された。

9.3 依存

ZURZUVAE により身体依存性が現れる可能性がある。身体的依存とは、反復的な薬物使用に対する生理学的適応の結果として発現する状態であり、薬物の突然の中止又は著しい用量減量後に離脱徴候及び症状が現れる。

健康被験者にズラノロン 50 mg を 5～7 日間投与 (7 日目は 50 mg 又は 100 mg を投与) 後、中止時に報告された副作用は、不眠症、動悸、食欲減退、悪夢、悪心、多汗症、及び妄想症等であった。これらの副作用は、ズラノロンによる身体依存の可能性を示している。これらの副作用の重症度は軽度から中等度であった。

ZURZUVAE を推奨用量より高い用量で使用する及び/又は推奨されるよりも長期間使用する場合 *[用法及び用量 (2.1) 参照]*、ZURZUVAE を突然中止したときの身体的依存形成のリスク及びその後の離脱症候群について、臨床試験では評価していない。ただし、ズラノロンを、ヒト最大推奨用量を超える曝露量となる用量で 14 日間投与後、突然中止したイヌに痙攣が認められた *[非臨床毒性 (13.2) 参照]*。

10 過量投与

市販前の臨床試験において、ZURZUVAE の企図的過量投与が 1 件報告されている。患者は 330 mg (最大推奨用量の 6.5 倍) の ZURZUVAE を服用し、意識変容状態であることが報告された。本事象は静脈内輸液による治療後、翌日に回復した。

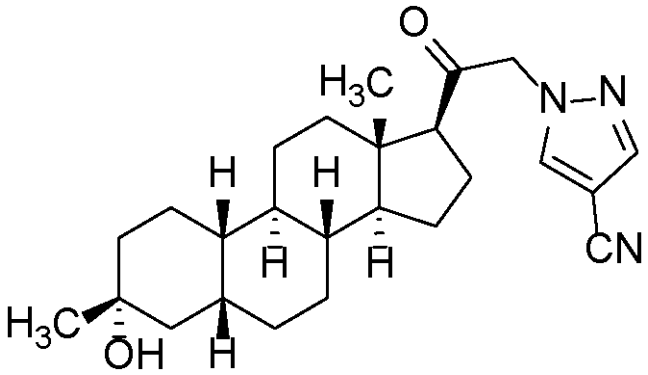
ZURZUVAE の過量投与により、傾眠、意識障害等の強い中枢神経抑制作用が発現する可能性がある。ZURZUVAE の過量投与に対する特別な解毒剤はない。

過量投与の管理に関するその他の推奨事項は、Poison Help Line (1-800-222-1222) 又は毒物専門医師に問い合わせることを検討する。

11 性状

ZURZUVAE は、神経活性ステロイドでガンマ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体ポジティブモジュレーターであるズラノロンを含有する。化学名は 1-[(3α, 5β)-3-hydroxy-3-methyl-20- oxo-19- norpregnan-

21-yl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile であり、化学構造式は以下のとおりである。



ズラノロンの分子式は $C_{25}H_{35}N_3O_2$、相対分子量は 409.57 である。

ズラノロンは白色～オフホワイトの非吸湿性の結晶性の固体である。酢酸エチル、メタノール、及びエタノールにやや溶けにくく、メチル *tert*-ブチルエーテル及びイソプロパノールに溶けにくく、テトラヒドロフラン、アセトンに溶けやすく、水及び *n*-ヘプタンにほとんど溶けない。

ZURZUVAE には経口投与用の 20 mg、25 mg、30 mg カプセルがある。各カプセルは、有効成分としてズラノロン、及び以下の添加物を含有する：軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、マンニトール、結晶セルロース、及びフマル酸ステアリルナトリウム。カプセル本体にはゼラチン、赤色酸化鉄、二酸化チタン及び黄色酸化鉄が含まれ、黒インク [水酸化アンモニウム、黒色酸化鉄、プロピレングリコール及び shellac glaze (光沢剤) を含有] で印刷されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

PPD の治療におけるズラノロンの作用機序は完全には解明されていないが、$GABA_A$ 受容体のポジティブアロステリックモジュレーションに関連すると考えられる。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

最大推奨用量の 2 倍の用量では、ZURZUVAE による臨床的に重大な QTc 間隔延長は発現しない。

アルコール又はアルプラゾラムによる精神運動能力

アルコール又はアルプラゾラムと ZURZUVAE 50 mg/日の反復併用投与により、精神運動能力障害が認められた *[警告及び使用上の注意 (5.2)、薬物相互作用 (7) 参照]*。

12.3 薬物動態

中脂肪食 (700 [キロ] カロリー、脂肪 30%) 摂取後のズラノロン曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、用量 30 mg～60 mg (ZURZUVAE 推奨用量の 1.2 倍) の範囲では、ほぼ用量に比例して増加した。

ZURZUVAE 1 日 1 回投与により、全身曝露量に約 1.5 倍の蓄積が認められ、3～5 日で定常状態に達した。

吸収

経口投与後、ズラノロン濃度は 5～6 時間でピークに達する (T_{max})。

ZURZUVAE の絶対的バイオアベイラビリティは検討されていない。

食事の影響

低脂肪食 (400～500 [キロ] カロリー、脂肪 25%) を摂取した健康被験者に ZURZUVAE 30 mg を投与したとき、空腹時に投与したときと比較して、C_{max} が約 3.5 倍、AUC_{last} が約 1.8 倍増加した。高脂肪食 (800～1000 [キロ] カロリー、脂肪 50%) の摂取では、空腹状態と比較して C_{max} は約 4.3 倍、AUC_{last} は約 2 倍に増加した。T_{max} は食事の影響を受けなかった。

分布

経口投与後のズラノロンの分布容積は 500 L 超である。平均血中濃度/血漿中濃度比は 0.54～0.58 であった。血漿蛋白結合率は 99.5%超である。

消失

ズラノロンの終末相半減期は、成人集団で約 19.7 時間から 24.6 時間である。ズラノロンの見かけのクリアランス (CL/F) の平均値は 33 L/時である。

代謝

ズラノロンは広範に代謝され、関与する主要酵素として CYP3A4 が特定されている。ヒト循環血中に総薬物関連物質の 10%を超える代謝物はなく、ズラノロンの治療効果に寄与すると考えられる代謝物はなかった。

排泄

放射性標識したズラノロンを経口投与したとき、尿中には投与量の 45%が代謝物として回収され、ズラノロンの未変化体は無視できる程度であった。糞中には 41%が代謝物として回収され、ズラノロンの未変化体は 2%未満であった。

特別な集団

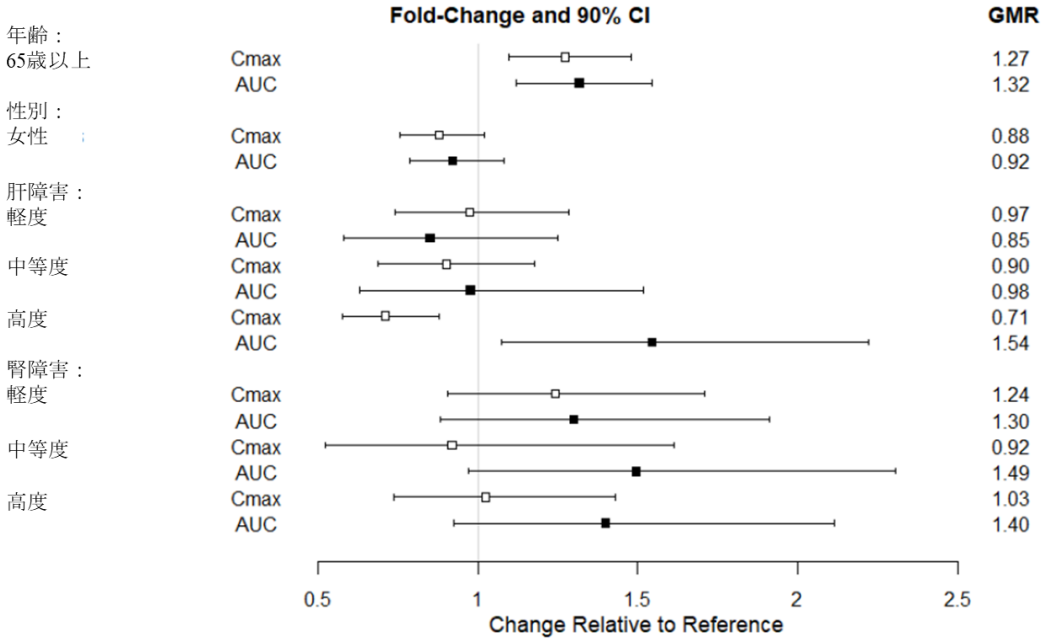
人種群

黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者では、他の人種 (アジア人、白人又はその他) の被験者と比較して CL/F が 14%高かった。

男性及び女性患者、腎障害を有する患者、肝障害を有する患者

特別の集団におけるズラノロン曝露を図 1 に要約する [用法及び用量 (2.4、2.5) 及び特別な集団への投与 (8.6、8.7) 参照]。

図 1　　ズラノロンの薬物動態に対する特別な集団の影響

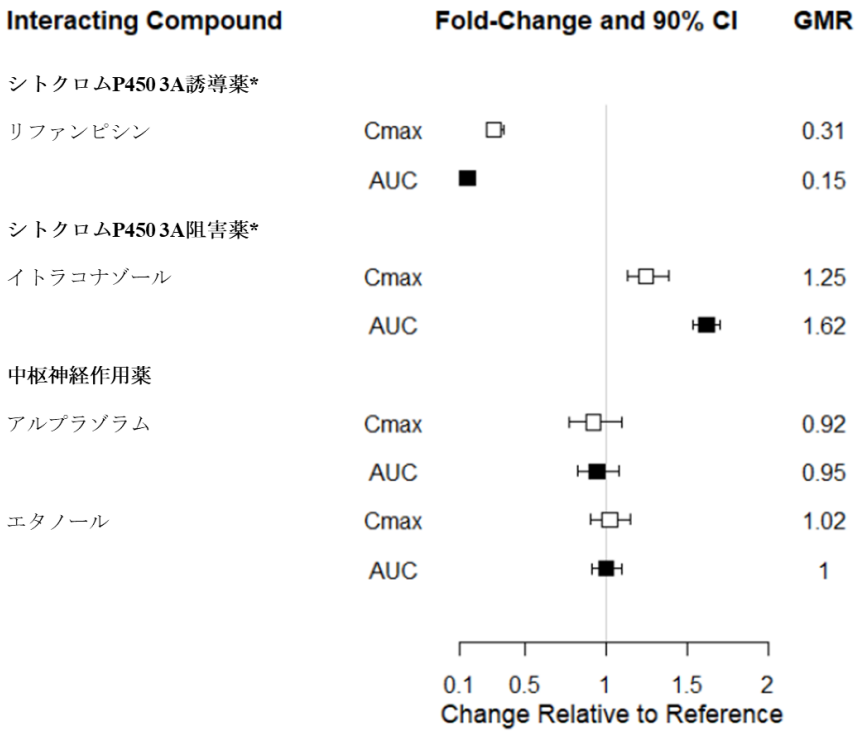


データでは、若年被験者 (18 歳から 45 歳) に対して 65 歳以上の被験者、男性被験者に対して女性被験者、正常な腎機能及び肝機能を有する被験者に対して腎障害を有する被験者及び肝障害を有する被験者について、それぞれの比較を示す。肝障害：軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B)、高度 (Child-Pugh 分類 C)。腎障害：軽度(eGFR 60～89 mL/分/1.73 m^2)、中等度 (eGFR 30～59 mL/分/1.73 m^2)、高度 (eGFR が 30 mL/分/1.73 m^2 未満であり透析を受けていない)。CI = 信頼区間；GMR = 幾何平均比

<u>薬物相互作用試験</u>

併用薬がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を図 2 に要約する *[用法及び用量 (2.3) 及び薬物相互作用 (7) 参照]*。

図 2　　併用薬がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響



データは、ズラノロン+併用薬とズラノロン単独との比較を示す。
CI = 信頼区間；GMR = 幾何平均比
* 臨床的に重要な薬物相互作用

ZURZUVAE はアルプラゾラム及びエタノールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。アルプラゾラム及びエタノールを併用した場合、精神運動能力の障害が増強した *[警告及び使用上の注意 (5.2) 及び薬物相互作用 (7) 参照]*。

In vitro 試験

酵素系：ズラノロンは、CYP1A2、2B6、2C19、2C8、2C9、2D6、及び 3A4 の阻害薬ではない。ズラノロンは、治療用量の範囲では CYP1A2、CYP2B6、及び CYP3A4 の誘導薬ではない。

トランスポーター系：ズラノロンは、P-糖蛋白 (P-gp)、BCRP、OATP1B1、及び OATP1B3 の基質ではない。ズラノロンは、P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT2、OCT1、OCT2、MATE1、及び MATE2 を阻害しない。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

トランスジェニックマウスを用いた 26 週間がん原性試験でのズラノロン (0、10、30 又は 100 mg/kg/日) 経口投与、及びラットを用いた 104 週間がん原性試験でのズラノロン (雄は 0、2、6 又は 20 mg/kg/日、雌は 0、0.2、0.6 又は 1.5 mg/kg/日) 経口投与では、どちらの種も腫瘍の増加と関連しなかった。ラットで検討した最高用量での血漿曝露量 (AUC) は、ヒトの MRHD 50 mg

を投与したときの血漿中曝露量の約 4 倍であった。

変異原性

微生物を用いた in vitro 変異原性 (Ames) 試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた in vitro 染色体異常試験、及びラットを用いた in vivo 骨髄小核試験において、ズラノロンは遺伝毒性を示さなかった。

受胎能障害

ズラノロン非投与雌ラットとの交配前及び交配期間中に、雄ラットにズラノロン (0、3、10、又は 30 mg/kg/日) を経口投与したとき、高用量で着床後胚損失率の増加とそれに対応した生存胚数の減少が認められ、これは父体毒性と考えられたが、受胎能又は精子パラメータに対する有害作用は認められなかった。また、6 週間の休薬期間後の雄の交配時に、生殖に対する有害作用は認められなかった。雄生殖毒性に対する無影響量 (10 mg/kg/日) を投与したとき、血漿中ズラノロン曝露量 (AUC) は、MRHD でのヒト曝露量の約 4 倍であった。雌ラットにズラノロン (0、1、3、又は 10 mg/kg/日) を交配前及び交配期間中を通じて、また妊娠初期まで継続して経口投与したとき、高用量で発情周期の異常が認められたが、受胎能又は初期胚発生に対する有害作用は認められなかった。雌の生殖毒性に対する無影響量 (3 mg/kg/日) を投与したとき、曝露量は、MRHD でのヒト曝露量の約 4 倍であった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

2.5 mg/kg の 9 ヵ月間反復投与後の休薬 4 日目に、イヌ 1 例に死亡が認められた。また、2.5 mg/kg の 14 日間反復投与後の休薬 2～4 日目に、イヌ 2 例に死亡/安楽死が認められた。2.5 mg/kg の 14 日間反復投与後の休薬 3 日目に、イヌ 1 例に痙攣が認められた。イヌにおける無影響量での血漿中曝露量 (AUC) は、MRHD でのヒト曝露量の約 3 倍であった。

14 臨床成績

14.1 産後うつ病

妊娠後期又は出産後 4 週間以内に Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断･統計マニュアル) の大うつ病エピソード (DSM-5) の基準を満たす PPD 患者を対象とした、2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検多施設共同試験 (試験 1：NCT04442503，試験 2：NCT02978326) で、成人の PPD の治療に対する ZURZUVAE の有効性が示された。これらの試験では、ベースラインの 30 日以上前から安定用量の経口抗うつ薬を服用している患者は、既存の経口抗うつ薬の併用が許可された。これらの試験には、ベースライン時の HAM-D17 スコアが 26 点以上の患者を組入れた。

試験 1 では、試験参加者に、脂肪を含有する食事とともに、ZURZUVAE 50 mg (N = 98) 又はプラセボ (N = 97) を 1 日 1 回 14 日間夕刻に投与した。忍容性に基づき ZURZUVAE 又はプラセボの 40 mg 1 日 1 回投与へ減量することとした。14 日間の治療コース後、4 週間以上の追跡調査を行った。

試験 2 では、試験参加者に、もう 1 種類のズラノロンカプセル製剤 (ZURZUVAE 40 mg にほぼ相当)(N＝76) 又はプラセボ (N＝74) を 1 日 1 回 14 日間夕刻に食事と共に投与した。14 日間の治療コース後、4 週間以上の追跡調査を行った。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

試験 1 及び試験 2 における試験参加者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、ZURZUVAE 群とプラセボ群で類似していた。試験 1 の試験参加者の年齢の平均値は 30 歳 (範囲 : 19 歳～44 歳) であった。白人が 70%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 22%、アジア人が 1%、その他の人種が 7%であり、民族は 38%がヒスパニック系又はラテン系であった。試験参加者の 15%がベースライン時に経口抗うつ薬を安定的し使用していた。試験 2 の試験参加者の年齢の平均値は 28 歳 (範囲:18 歳～44 歳) であった。白人が 56%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 41%、アジア人が 1%、その他の人種が 2%であり、民族は 23%がヒスパニック系又はラテン系であった。試験参加者の 19%がベースライン時に経口抗うつ薬を安定的に使用していた。

試験 1 及び試験 2 の主要評価項目は、Day 15 の HAM-D17 合計スコアで測定した抑うつ症状のベースラインからの変化量であった。これらの試験では、表 5 に示すように、ZURZUVAE 群では、プラセボ群と比較して、主要評価項目に統計学的に有意に大きな改善が認められた。試験 1 の主な副次的評価項目は、Day 3、Day 28 及び Day 45 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量等であった。

表 5　主要評価項目の結果：Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (PPD 患者を対象とした試験 1 及び試験 2)

試験番号	投与群	N	平均ベースラインスコア（SD）	ベースラインからの LS 平均変化（SE）	プラセボを差し引いた差 (95% CI)
1	ZURZUVAE 50 mg	98	28.6 (2.49)	-15.6 (0.82)	-4.0 (-6.3, -1.7)
	プラセボ	97	28.8 (2.34)	-11.6 (0.82)	
2	ズラノロン (別のカプセル製剤)*	76	28.4 (2.09)	-17.8 (1.04)	-4.2 (-6.9, -1.5)
	プラセボ	74	28.8 (2.32)	-13.6 (1.07)	

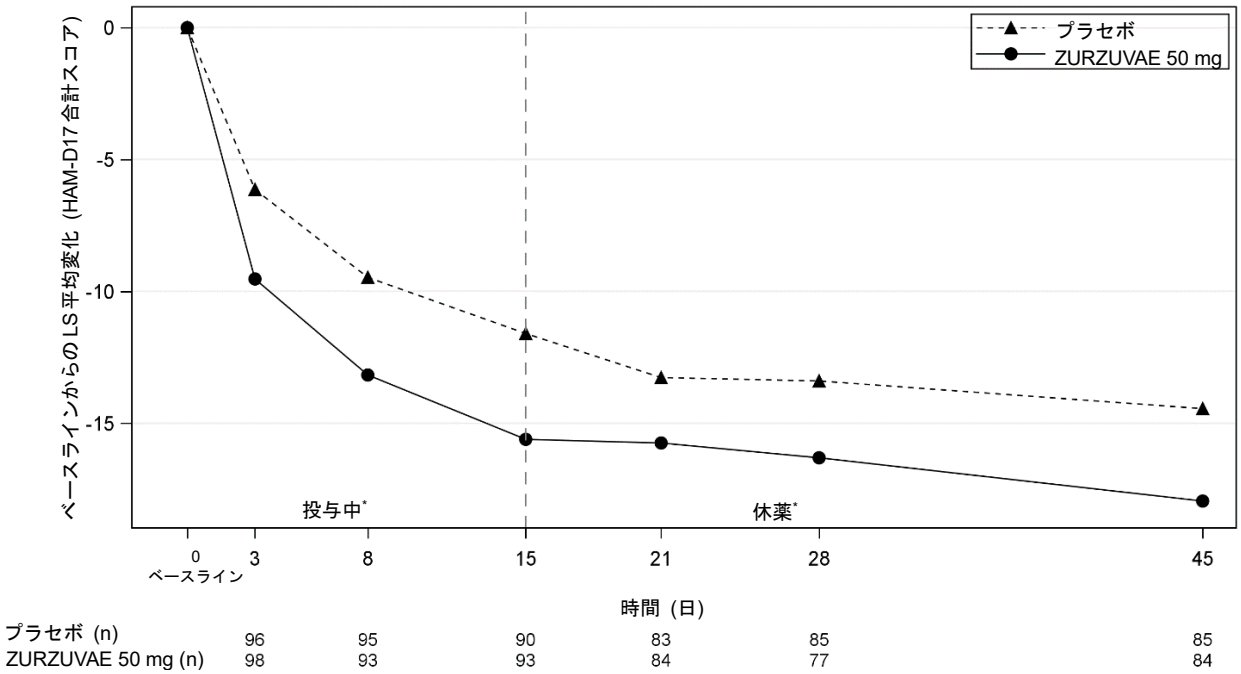
HAM-D17＝ ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目; SD＝ 標準偏差；LS＝ 最小二乗；SE＝ 標準誤差；CI＝ 信頼区間

* このズラノロンカプセル製剤は、ZURZUVAE 40 mg にほぼ相当する。

主要評価項目のサブグループ解析では、年齢、人種、BMI に関して、ZURZUVAE 50 mg の HAM-D17 合計スコアの変化量について差は示唆されなかった。

試験 1 でプラセボと比較した ZURZUVAE 50 mg の HAM-D17 合計スコアの変化量に関する経時変化を図 3 に示す。

図 3　　試験 1 の PPD 試験参加者での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (日数)



プラセボ (n)	96	95	90	83	85	85
ZURZUVAE 50 mg (n)	98	93	93	84	77	84

*　どちらの期間も二重盲検であった。

14.2　運転への影響

無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー試験 (試験 3 及び試験 4) では、コンピュータを利用した運転シミュレーションを用いて、夜間の ZURZUVAE 投与が、投与 9 時間後、翌朝の運転能力に及ぼす影響を評価した。

試験 3

試験 3 では、ZURZUVAE 50 mg を 6 夜連続で投与し、7 日目の夜は、50 mg 又は 100 mg (推奨用量の 2 倍) を単回投与した。運転技能に関する主要評価項目は、Day 2 及び Day 8 (それぞれ単回投与後及び反復投与後) にプラセボ群と比較した ZURZUVAE 群の Standard Deviation of Lateral Position (横揺れの程度)(SDLP)(運転障害の尺度) の変化量であった。

試験 3 には健康被験者 67 例を組み入れた。年齢の中央値は 45 歳 (範囲：22 歳～81 歳、7 例が 65 歳以上)、男性 38 例及び女性 29 例、白人が 88%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5%、アジア人が 3%、その他の人種が 5%であり、民族は 12%がヒスパニック/ラテン系であった。

ZURZUVAE 50 mg 単回投与では、プラセボと比較して、翌朝の運転技能に統計学的に有意な影響が認められた。運転に対する統計学的に有意な影響は、Day 8 の ZURZUVAE 50 mg の連日投与後にも認められた。最終日の夜に ZURZUVAE 100 mg (最大推奨用量の 2 倍) を投与した場合に運転能力の障害が増強した *[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]*。

試験 3 での運転障害に関する曝露-反応解析は、プラセボで補正した投与 12 時間後の推定平均 SDLP 値が、運転障害に関する閾値を下回ることを示唆した。

試験 4

試験 4 では、ZURZUVAE 30 mg (最大推奨 1 日量の 0.6 倍) を 4 日連続で夜に投与し、5 日目の夜に 30 mg 又は 60 mg (推奨 1 日量の 1.2 倍) を単回投与した。運転技能に関する主要評価項目は、Day 2 及び Day 6 (それぞれ単回及び反復投与後) のプラセボ群と比較した ZURZUVAE 群の SDLP の変化量であった。

試験 4 には 60 例が参加した。60%が男性、40%が女性であった。年齢の中央値は 41 歳 (範囲：22 歳～62 歳) であった。白人が 90%、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 5%、アジア人が 3%、その他の人種が 2%であり、民族は 15%がヒスパニック/ラテン系であった。

ZURZUVAE 30 mg 単回投与では、プラセボと比較して、翌朝の運転技能に統計学的に有意な影響が認められた。Day 6 の運転能力に対する影響を平均すると、プラセボと比較して、ZURZUVAE 30 mg に統計学的有意差は認められなかったが、ZURZUVAE を服用中の数名の被験者で運転能力が低下した。ZURZUVAE 60 mg (最大推奨用量の 1.2 倍) の最終日の夜の投与により、プラセボと比較して、翌朝の運転能力に統計学的に有意な影響が認められた *[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]*。

16 供給形態/保存及び取扱い

供給形態

ZURZUVAE (ズラノロン) は、以下のように 20 mg、25 mg、及び 30 mg のカプセルとして供給される.

カプセルの含量	カプセルの色	カプセルのマーク	包装形態	NDC
20 mg	淡橙色のキャップ、アイボリーから淡黄色の本体	本体に黒で「S-217 20 mg」の記載	ボトル 14 本入り	64406-029-01
25 mg	淡橙色のキャップ、淡橙色の本体	本体に黒で「S-217 25 mg」の記載	ボトル 14 本入り	64406-030-01
			28 カプセル入り PTP 包装	64406-030-02
30 mg	橙色のキャップ、淡橙色の本体	本体に黒で「S-217 30 mg」の記載	ボトル 14 本入り	64406-031-01

貯法

20°C～25°C (68°F～77°F) の室温で保存する。許容範囲は 15°C～30°C (59°F～86°F) である [USP Controlled Room Temperature 参照]。

17 患者への助言に関する情報

FDA に承認された患者向け添付文書 (患者向け医薬品ガイド) を読むよう患者に指導すること。

運転又は潜在的に危険を伴うその他の作業に従事する能力の障害

ZURZUVAE は運転障害を引き起こすことを患者に説明すること。ZURZUVAE は夕刻に服用するよう患者に指導すること。ZURZUVAE 投与後少なくとも 12 時間は、自動車の運転やその他の完

全な精神的覚醒を要する危険を伴う作業 (機械の操作等) に従事しないよう患者に指導すること。患者は、患者自身の運転能力や ZURZUVAE に起因する能力低下の程度を評価できない可能性があることを患者に警告すること *[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]*。

中枢神経系抑制作用

ZURZUVAE は傾眠、浮動性めまい、鎮静、錯乱を引き起こす可能性があることを患者に説明すること。ZURZUVAE を、アルコール、その他の中枢神経抑制薬、又は ZURZUVAE の濃度を上昇させる薬と併用する場合は、慎重に使用するよう患者に指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.2)、副作用 (6.1)、薬物相互作用 (7) 参照]*。

自殺念慮及び自殺行動

自殺念慮や自殺行動の発現に注意し、そのような症状は直ちに医療従事者に報告するよう患者に指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]*。

投与に関する指示

ZURZUVAE は脂肪を含有する食品とともに服用するよう患者に説明すること *[用法及び用量 (2.1) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。

1 日の服用を忘れた場合は、飲み忘れた分は翌日の予定の時刻に服用するよう患者に指導すること。飲み忘れた分を補うために、その日に追加のカプセルの服用を行わないこと *[用法及び用量 (2.1、2.5) 参照]*。

乱用、誤用及び身体的依存

ZURZUVAE には誤用、乱用、嗜癖を含む物質使用障害のリスクに関連する乱用の可能性があること、及び ZURZUVAE には身体的依存性の可能性があることを患者に忠告すること *[薬物乱用及び依存 (9.2、9.3) 参照]*。

妊娠

妊婦及び妊娠可能な女性には、胎児に対する潜在的リスクについて説明し、ZURZUVAE 投与中に妊娠した場合又は妊娠する予定がある場合は、担当の医療従事者に知らせるよう指導すること。妊娠可能な女性患者には、ZURZUVAE 投与中及び最終投与後 1 週間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.4)、特別な集団への投与 (8.1、8.3) 参照]*。

妊娠中に ZURZUVAE に曝露した女性を対象に、妊娠の転帰をモニタリングする妊娠曝露レジストリが存在することを患者に忠告すること *[特別な集団への投与 (8.1) 参照]*。

製造業者：

Biogen Inc.

225 Binney Street

Cambridge, MA 02142 USA

ZURZUVAE は Sage Therapeutics, Inc.の商標である。

© 2024 Sage Therapeutics and Biogen

患者向け医薬品ガイド
ZURZUVAE™（zur-ZOO-vay）
（ズラノロン）
カプセル、経口用、CIV

ZURZUVAE について最も知っておくべき情報は何ですか?

次のような重篤な副作用が現れることがあります。

- **運転又はその他の危険な活動を行う能力の低下**。ZURZUVAE が、認識や覚醒を低下させる可能性があり、これによって安全に運転する、あるいはその他の危険な活動を安全に行う能力に影響を及ぼす可能性があります。
  - 14 日間の ZURZUVAE による治療コース中は、毎回 ZURZUVAE 服用後は少なくとも 12 時間は、自動車の運転、機械の操作、及び危険を伴う作業を行わないでください。
  - 安全に運転できるかどうか、あるいは ZURZUVAE による影響をどの程度受けているか、自分ではわからない可能性があります。
- **認識及び覚醒の低下［中枢神経系（CNS）抑制作用］**。ZURZUVAE により眠気、傾眠状態、思考緩慢、浮動性めまい、錯乱、歩行障害が現れる可能性があります。
  - ZURZUVAE 投与中は、これらの症状のために、転倒のリスクが高くなる可能性があります。
  - ZURZUVAE の服用中は、アルコール、中枢神経抑制作用のある他の薬、又はオピオイドの服用により、これらの症状が悪化し、呼吸困難が生じることがあります。
  - ZURZUVAE の投与中に、これらの症状のうちのいずれかが発現した場合や、悪化した場合は、担当の医療従事者に知らせてください。これらの症状が発現した場合、担当の医療従事者が ZURZUVAE の投与量を減量したり、投与を中止したりすることがあります。

ZURZUVAE とは?

ZURZUVAE は産後うつ病（PPD）成人患者の治療に使用される処方薬です。

小児に対する使用に関して、ZURZUVAE の安全性及び有効性は不明です。

ZURZUVAE は、乱用や依存に至る可能性があるズラノロンを含有するため、連邦政府が規制する物質（C-IV）です。盗難防止のために、ZURZUVAE を安全な場所に保管してください。

ZURZUVAE を販売や授与しないでください。他の人に害を及ぼすおそれがあり、法律に違反しています。

次の場合を含め、ZURZUVAE の服用を開始する前にすべての医学的状態を担当の医療従事者に伝えてください。

- 飲酒
- 処方薬、街角で売られている薬物、又はアルコールを乱用している、又は依存している
- 肝疾患又は腎疾患がある
- 妊娠中又は妊娠を予定している。ZURZUVAE は胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。

  妊娠可能な女性：
  - ZURZUVAE の投与中に妊娠した場合又は妊娠を計画している場合は、直ちに担当の医療従事者に知らせてください。
  - ZURZUVAE 投与中及び最終投与後 1 週間は、有効な避妊法を使用してください。
  - 妊娠中に ZURZUVAE に曝露した女性に関する妊娠レジストリがあります。レジストリの目的は、ZURZUVAE に曝露した女性及びその乳児の健康に関する情報を収集することです。ZURZUVAE 投与中に妊娠した場合、National Pregnancy Registry for Antidepressants（抗うつ薬に関する米国妊娠レジストリ）（1-844-405-6185）への登録について担当の医療従事者に相談するか、又はオンラインで https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/にアクセスしてください。
- 授乳中又は授乳を予定している。ZURZUVAE は母乳中に移行しますが、乳児に悪影響を及ぼすかどうかは不明です。ZURZUVAE 投与中の、授乳のリスクとベネフィットについて、また、乳児への最善の哺乳方法について、担当の医療従事者に相談してください。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含め、**服用しているすべての薬を担当の医療従事者に知らせてください。**

ZURZUVAE と一部の薬は相互に作用し、重篤な副作用を引き起こす可能性があります。ZURZUVAE は他の薬の作用に影響を及ぼす可能性があり、他の薬が ZURZUVAE の作用に影響を及ぼす可能性があります。

特に以下の薬を服用している場合は、担当の医療従事者に伝えてください。

- 抗うつ薬
- オピオイド
- ベンゾジアゼピン系薬等の中枢神経抑制薬

服用している薬を知っておいてください。薬のリストを保管して、新しい薬を入手する際は担当の医療従事者や薬剤師に提示してください。ZURZUVAE を他の薬と一緒に使用できるかどうかは、担当の医療従事者が判断します。

ZURZUVAE の服用方法

- ZURZUVAE は、担当の医療従事者の指示どおりに正確に服用してください。
- ZURZUVAE は、1 日 1 回、脂肪が含まれている食品とともに 14 日間（1 回の治療コース）夕刻に服用してください。摂るべき食品の例について担当の医療従事者と相談してください。

- ZURZUVAE を飲み忘れた場合は、飲み忘れた分は服用せず、翌日の夕刻の通常時刻に翌日の分を服用してください。飲み忘れた分を補うための追加のカプセルの服用を**行わないでください**。残りの治療コースが終了するまで、ZURZUVAE の 1 日 1 回の服用を継続してください。
- 特定の副作用が生じた場合、担当の医療従事者が ZURZUVAE の用量を変更することがあります。担当の医療従事者に相談せずに用量を変更しないでください。
- ZURZUVAE を過剰に服用した場合は、担当の医療従事者か中毒のヘルプライン（1-800-222-1222）に連絡するか、最寄りの病院の救急外来を受診してください。

ZURZUVAE の服用中に避けるべきことは?

- ZURZUVAE により眠気、混乱、めまい等が現れることがあるので、**ZURZUVAE 服用後少なくとも 12 時間**は自動車の運転、機械の操作、及び危険を伴う作業は**行わないでください**。
- ZURZUVAE 服用中は、担当の医療従事者に相談せずに、アルコールを摂取したり、眠気やめまいを引き起こしたりする他の薬を服用**しないでください**。

「ZURZUVAE について最も知っておくべき情報は何ですか?」を参照すること。

ZURZUVAE で起こりうる副作用は?

次のような重篤な副作用が現れることがあります。

- **「ZURZUVAE について最も知っておくべき情報は何ですか?」を参照すること。**
- **自殺念慮や自殺行為のリスクの増加。**ZURZUVAE 及び他の抗うつ薬は、24 歳以下の人々において自殺念慮及び自殺行為のリスクを高める可能性があります。**ZURZUVAE は小児用ではありません。**
  - うつ病やその他の重篤な精神疾患は、自殺念慮や自殺行為の最も重要な原因です。

自殺念慮や自殺行動をどのように観察し、予防することができるか?

- 気分、行動、思考、感情の突然の変化や、自殺念慮や自殺行動が生じた場合は特に注意してください。これは抗うつ薬を開始する場合や用量を変更する場合に非常に重要です。
- 気分、行動、思考又は感情に新たな変化又は突然の変化が生じた場合は、直ちに担当の医療従事者に知らせてください。
- すべてのフォローアップの来院は、予定どおり、担当の医療従事者と行ってください。特に症状について懸念がある場合は、必要に応じて次回の来院を待たずに担当の医療従事者に電話してください。

以下の症状のいずれかが発現した場合、特に新たに発現した症状、悪化した症状、又は心配な症状がある場合は、直ちに担当の医療従事者に連絡してください。

- 自殺企図
- 自殺又は死についての考え
- うつ病の新規発症又は悪化
- 非常に興奮する、又は落ち着きがない
- 睡眠障害（不眠症）
- パニック発作
- 易刺激性の新規発現又は悪化
- 攻撃的な行動、怒り、暴力的
- 活動と会話の極度の増加（躁病）
- 危険な衝動に従って行動する

- 不安の新規発現又は悪化
- 行動又は気分のその他の異常な変化

ZURZUVAE の最も高頻度の副作用は次のとおりです。

- 眠気又は傾眠状態
- 下痢
- 浮動性めまい
- 疲労感、脱力感、又は活力喪失
- 感冒
- 尿路感染

これらが ZURZUVAE で起こりうるすべての副作用ではありません。
副作用に関する医学的な助言について、担当医師に連絡してください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することができます。

ZURZUVAE の保管方法

- 68°F～77°F（20°C～25°C）の室温で保管してください。

ZURZUVAE 及びすべての薬は、小児の手の届かないところに保管してください。

ZURZUVAE の安全かつ有効な使用に関する一般情報

医薬品は、患者向け医薬品ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方されていない疾患には使用しないでください。症状が同じであっても、ZURZUVAE を他人に譲渡しないでください。悪影響をもたらす可能性があります。医療専門家向けに作成された ZURZUVAE に関する情報について、担当の薬剤師又は医療従事者に尋ねることができます。

ZURZUVAE の成分は?

有効成分：ズラノロン

添加物：ZURZUVAE カプセルは、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、マンニトール、結晶セルロース及びフマル酸ステアリルナトリウムを含有します。カプセル本体にはゼラチン、赤色酸化鉄、二酸化チタン及び黄色酸化鉄が含まれます。印刷用インクは、水酸化アンモニウム、黒色酸化鉄、プロピレングリコール及び shellac glaze（光沢剤）を含有します。

製造業者：

Biogen Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142

ZURZUVAE は Sage Therapeutics, Inc.の商標である。

ZURZUVAE の詳細については、www.ZURZUVAE.com にアクセスするか、1-844-987-9882 に電話してください。

この患者向け医薬品ガイドは、米国食品医薬品局により承認されています。 2024 年 7 月改訂

1.6.2 企業中核データシート

MDD を対象とした企業中核データシートは作成されていない.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ZURZUVAE safely and effectively. See full prescribing information for ZURZUVAE.

ZURZUVAE™ (zuranolone) capsules, for oral use, CIV
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: IMPAIRED ABILITY TO DRIVE OR ENGAGE IN OTHER POTENTIALLY HAZARDOUS ACTIVITIES

See full prescribing information for complete boxed warning.

ZURZUVAE causes driving impairment due to central nervous system (CNS) depressant effects. Advise patients not to drive or engage in other potentially hazardous activities until at least 12 hours after administration. Patients may not be able to assess their own driving competence or the degree of impairment caused by ZURZUVAE *(5.1, 5.2)*.

INDICATIONS AND USAGE

ZURZUVAE is a neuroactive steroid gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor positive modulator indicated for the treatment of postpartum depression (PPD) in adults. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer with fat-containing food. (2.1)
- Recommended dosage is 50 mg orally once daily in the evening for 14 days. (2.1)
- Dosage may be reduced to 40 mg once daily if CNS depressant effects occur. (2.1)
- ZURZUVAE can be used alone or as an adjunct to oral antidepressant therapy. (2.1)
- *Severe Hepatic Impairment:* Recommended dosage is 30 mg orally once daily in the evening for 14 days. (2.3, 8.6)
- *Moderate or Severe Renal Impairment:* Recommended dosage is 30 mg orally once daily in the evening for 14 days. (2.4, 8.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 20 mg, 25 mg, and 30 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *CNS Depressant Effects:* ZURZUVAE can cause CNS depressant effects such as somnolence and confusion. If patients develop CNS depression, consider dosage reduction or discontinuation of ZURZUVAE. (5.2)
- *Suicidal Thoughts and Behavior:* Consider changing the therapeutic regimen, including discontinuing ZURZUVAE, in patients whose PPD worsens, or who experience emergent suicidal thoughts and behaviors. (5.3)
- *Embryo-fetal Toxicity:* May cause fetal harm. Advise a pregnant woman of the potential risk to an infant exposed to ZURZUVAE in utero. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during ZURZUVAE treatment and for one week after the final dose. (5.4, 8.1, 8.2, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥5% and greater than placebo) were somnolence, dizziness, diarrhea, fatigue, nasopharyngitis, and urinary tract infection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Biogen at 1-844-987-9882 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

DRUG INTERACTIONS

- *CNS Depressants:* Concomitant use may increase impairment of psychomotor performance or CNS depressant effects. If use with another CNS depressant is unavoidable, consider dosage reduction. (7)
- *Strong CYP3A4 Inhibitors:* Concomitant use may increase the risk of ZURZUVAE-associated adverse reactions. Reduce the ZURZUVAE dosage to 30 mg orally once daily in the evening for 14 days when used concomitantly with a strong CYP3A4 inhibitor. (2.2, 7)
- *CYP3A4 Inducers:* Concomitant use may decrease the efficacy of ZURZUVAE. Avoid concomitant use. (2.2, 7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised 07/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS

WARNING: IMPAIRED ABILITY TO DRIVE OR ENGAGE IN OTHER POTENTIALLY HAZARDOUS ACTIVITIES

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modifications for Concomitant Use with CYP3A4 Inhibitors or CYP3A4 Inducers
2.3 Recommended Dosage for Patients with Hepatic Impairment
2.4 Recommended Dosage for Patients with Renal Impairment
2.5 Recommendations Regarding a Missed Dose
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Impaired Ability to Drive or Engage in Other Potentially Hazardous Activities
5.2 Central Nervous System Depressant Effects
5.3 Suicidal Thoughts and Behavior
5.4 Embryo-fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Postpartum Depression
14.2 Effects on Driving
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: IMPAIRED ABILITY TO DRIVE OR ENGAGE IN OTHER POTENTIALLY HAZARDOUS ACTIVITIES

ZURZUVAE causes driving impairment due to central nervous system (CNS) depressant effects *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

Advise patients not to drive or engage in other potentially hazardous activities until at least 12 hours after ZURZUVAE administration for the duration of the 14-day treatment course. Inform patients that they may not be able to assess their own driving competence, or the degree of driving impairment caused by ZURZUVAE *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

ZURZUVAE is indicated for the treatment of postpartum depression (PPD) in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of ZURZUVAE is 50 mg taken orally once daily in the evening for 14 days. Administer ZURZUVAE with fat-containing food (e.g., 400 to 1,000 calories, 25% to 50% fat) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. If patients experience CNS depressant effects within the 14-day period, consider reducing the dosage to 40 mg once daily in the evening within the 14-day period.

ZURZUVAE can be used alone or as an adjunct to oral antidepressant therapy.

The safety and effectiveness of ZURZUVAE use beyond 14 days in a single treatment course have not been established.

2.2 Dosage Modifications for Concomitant Use with CYP3A4 Inducers or CYP3A4 Inhibitors

CYP3A4 Inducers

Avoid concomitant use of ZURZUVAE with CYP3A4 inducers *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

CYP3A4 Inhibitors

Reduce the ZURZUVAE dosage to 30 mg orally once daily in the evening for 14 days when used concomitantly with a strong CYP3A4 inhibitor *[see Drug Interactions (7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dosage modification is recommended when ZURZUVAE is concomitantly used with a moderate CYP3A4 inhibitor.

2.3 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

The recommended dosage of ZURZUVAE in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is 30 mg orally once daily in the evening for 14 days *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. The recommended dosage in patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment is the same as those in patients with normal hepatic function.

2.4 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

The recommended dosage of ZURZUVAE in patients with moderate or severe renal impairment (eGFR <60 mL/min/1.73 m^2) is 30 mg orally once daily in the evening for 14 days *[see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The recommended dosage in patients with mild renal impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) is the same as those in patients with normal renal function.

2.5 Recommendations Regarding a Missed Dose

If a ZURZUVAE evening dose is missed, take the next dose at the regular time the following evening. Do not take extra capsules on the same day to make up for the missed dose. Continue taking ZURZUVAE once daily until the remainder of the 14-day treatment course is completed.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 20 mg: light-orange cap, ivory to light-yellow body, printed with “S-217 20 mg” on body of capsule in black
- 25 mg: light-orange cap, light-orange body, printed with “S-217 25 mg” on body of capsule in black
- 30 mg: orange cap, light-orange body, printed with “S-217 30 mg” on body of capsule in black

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Impaired Ability to Drive or Engage in Other Potentially Hazardous Activities

ZURZUVAE causes driving impairment due to central nervous system (CNS) depressant effects *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. In two driving simulation studies, the driving ability of healthy adults was impaired in a dose-dependent manner following repeat nighttime

administration of 30 mg of ZURZUVAE (0.6 times the recommended dose) for five days as well as 50 mg of ZURZUVAE (recommended dose) for seven days *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Advise patients not to drive a motor vehicle or engage in other potentially hazardous activities requiring complete mental alertness, such as operating machinery, until at least 12 hours after ZURZUVAE administration for the duration of the 14-day treatment course. Inform patients that they may not be able to assess their own driving competence or the degree of driving impairment caused by ZURZUVAE.

5.2 Central Nervous System Depressant Effects

ZURZUVAE can cause CNS depressant effects such as somnolence and confusion.

In Study 1, 36% of patients who received 50 mg of ZURZUVAE and 6% of patients who received placebo daily developed somnolence. In Study 2, 19% of patients who received another zuranolone capsule formulation (approximately equivalent to 40 mg of ZURZUVAE) and 11% of patients who received placebo daily developed somnolence *[see Clinical Studies (14)]*. In each clinical study, some ZURZUVAE-treated patients developed confusional state. One of these cases was severe, and was also associated with somnolence, dizziness, and gait disturbance. A higher percentage of ZURZUVAE-treated patients, compared to placebo-treated patients, experienced somnolence, dizziness, or confusion that required dosage reduction, interruption, or discontinuation *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Because ZURZUVAE can cause CNS depressant effects, patients may be at higher risk of falls.

Other CNS depressants such as alcohol, benzodiazepines, opioids, tricyclic antidepressants, or drugs that increase zuranolone concentration, may increase impairment of psychomotor performance or CNS depressant effects such as somnolence, cognitive impairment, and the risk of respiratory depression in ZURZUVAE-treated patients *[see Drug Interactions (7)]*.

To reduce the risk of CNS depressant effects and/or mitigate CNS depressant effects that occurs with ZURZUVAE treatment:

- If patients develop CNS depressant effects, consider dosage reduction or discontinuation of ZURZUVAE *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- If use with another CNS depressant is unavoidable, consider dosage reduction.
- Reduce the ZURZUVAE dosage in patients taking strong CYP3A4 inhibitors *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.3 Suicidal Thoughts and Behavior

In pooled analyses of placebo-controlled trials of chronically administered antidepressant drugs (SSRIs and other antidepressant classes) that included approximately 77,000 adult patients and 4,500 pediatric patients, the incidence of suicidal thoughts and behaviors in antidepressant-treated patients age 24 years and younger was greater than in placebo-treated patients. There was considerable variation in risk of suicidal thoughts and behaviors among drugs, but there was an increased risk identified in young patients for most drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidal thoughts and behaviors across the different indications, with the highest incidence in patients with major depressive disorder (MDD). The drug-placebo differences in the

number of cases of suicidal thoughts and behaviors per 1000 patients treated are provided in Table 1.

Table 1 Risk Differences of the Number of Patients with Suicidal Thoughts or Behaviors in the Pooled Placebo-Controlled Trials of Antidepressants in Pediatric* and Adult Patients

Age Range (years)	Drug-Placebo Difference in Number of Patients with Suicidal Thoughts or Behaviors per 1000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional patients
18-24	5 additional patients
	Decreases Compared to Placebo
25-64	1 fewer patient

*ZURZUVAE is not approved in pediatric patients.

ZURZUVAE does not directly affect monoaminergic systems. Consider changing the therapeutic regimen, including discontinuing ZURZUVAE, in patients whose depression becomes worse or who experience emergent suicidal thoughts and behaviors.

5.4 Embryo-fetal Toxicity

Based on findings from animal studies, ZURZUVAE may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In rat studies following exposure during gestation or throughout gestation and lactation, adverse effects on development (fetal malformations, embryofetal and offspring mortality, growth deficits) were observed. In addition, neuronal death was observed in rats exposed to zuranolone during a period of brain development that in humans begins during the third trimester of pregnancy and continues during the first few years after birth *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.2)]*.

Advise a pregnant woman of the potential risk to an infant exposed to ZURZUVAE in utero. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZURZUVAE and for one week after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Impaired Ability to Drive or Engage in Other Potentially Hazardous Activities *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Central Nervous System Depressant Effects *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Suicidal Thoughts and Behavior *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of ZURZUVAE for the treatment of postpartum depression (PPD) was evaluated in two placebo-controlled clinical studies in 347 women with PPD treated with 50 mg of ZURZUVAE (Study 1), or with another zuranolone capsule formulation approximately equivalent to 40 mg of ZURZUVAE (Study 2) once daily for 14 days *[Clinical Studies (14.1)]*. The studies included adult patients age 18 to 44 years diagnosed with PPD.

Across PPD clinical studies at all doses studied (Studies 1 and 2), serious adverse reactions included confusional state (1%) *[Clinical Studies (14.1)]*.

In Study 1, the incidence of adverse reactions that led to discontinuation in patients treated with 50 mg of ZURZUVAE and placebo was 2% and 1%, respectively. The most common adverse reaction leading to treatment discontinuation in ZURZUVAE-treated patients was somnolence.

Dosage reduction due to an adverse reaction occurred in 14% of ZURZUVAE-treated patients. The most common adverse reactions leading to dosage reduction in ZURZUVAE-treated patients were somnolence (10%) and dizziness (6%).

The most common adverse reactions (≥5% and greater than placebo) in ZURZUVAE-treated patients were somnolence, dizziness, diarrhea, fatigue, and urinary tract infection.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥2% of patients with PPD treated with 50 mg of ZURZUVAE and at a higher incidence than in patients who received placebo in Study 1.

Table 2 Adverse Reactions that Occurred in ≥2% of Patients with PPD Treated with 50 mg of ZURZUVAE and Greater than in Patients Treated with Placebo (Study 1)

Adverse Reaction	Placebo (N=98) (%)	50 mg of ZURZUVAE (N=98) (%)
Somnolence[1]	6	36
Dizziness[2]	9	13
Diarrhea	2	6
Fatigue[3]	2	5
Urinary tract infection	4	5
Memory impairment	0	3
Abdominal pain[4]	0	3
Tremor	0	2
Hypoesthesia	0	2
Muscle twitching	0	2
Myalgia	0	2
COVID-19	0	2
Anxiety	1	2
Rash	1	2

[1] Somnolence includes sedation and hypersomnia

[2] Dizziness includes vertigo
[3] Fatigue includes asthenia
[4] Abdominal pain includes upper abdominal pain

In Study 2, the incidence of adverse reactions that led to discontinuation in patients who received another zuranolone capsule formulation (approximately equivalent to 40 mg of ZURZUVAE) and placebo was 1% and 0%, respectively. The adverse reaction that led to treatment discontinuation was somnolence.

Dosage reduction due to an adverse reaction occurred in 4% of zuranolone-treated patients. The adverse reactions that led to dosage reduction were somnolence and confusional state.

The most common (≥5% and greater than placebo) adverse reactions in zuranolone-treated patients were somnolence, nasopharyngitis, dizziness, fatigue, and diarrhea.

Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥2% of zuranolone-treated patients with PPD and at a higher incidence than in placebo-treated patients in Study 2.

Table 3 Adverse Reactions that Occurred in ≥2% of Patients with PPD Treated with Another Zuranolone Capsule Formulation* and Greater than in Patients Treated with Placebo (Study 2)

Adverse Reaction	Placebo (N=73) (%)	Another Zuranolone Capsule Formulation* (N=78) (%)
Somnolence[1]	11	19
Nasopharyngitis[2]	3	9
Dizziness	6	8
Fatigue[3]	1	5
Diarrhea	3	5
Dry mouth	0	4
Sinus congestion	0	3
Toothache	0	3

[1] Somnolence includes sedation
[2] Nasopharyngitis includes upper respiratory tract infection
[3] Fatigue includes lethargy
* This capsule formulation of zuranolone is approximately equivalent to 40 mg of ZURZUVAE.

7 DRUG INTERACTIONS

Table 4 displays clinically important drug interactions with ZURZUVAE.

Table 4 Clinically Important Drug Interactions with ZURZUVAE

CNS Depressant Drugs and Alcohol	
Clinical Impact	Due to additive pharmacological effects, the concomitant use of CNS depressant drugs, including alcohol, may increase impairment of psychomotor performance or CNS depressant effects.

Management	If use with another CNS depressant is unavoidable, consider dosage reduction. Caution should be used when ZURZUVAE is administered in combination with other CNS drugs or alcohol *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
Strong CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Impact	Concomitant use of ZURZUVAE with a strong CYP3A4 inhibitor increases the exposure of zuranolone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of ZURZUVAE-associated adverse reactions.
Management	Reduce the ZURZUVAE dosage when used with a strong CYP3A4 inhibitor *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact	Concomitant use of ZURZUVAE with a CYP3A4 inducer decreases the exposure of zuranolone *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of ZURZUVAE.
Management	Avoid concomitant use of ZURZUVAE with CYP3A4 inducers *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antidepressants, including ZURZUVAE, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1-844-405-6185 or visiting online at https://womensmentalhealth.org/research/pregnancyregistry/antidepressants/

Risk Summary

Based on findings from animal studies, ZURZUVAE may cause fetal harm. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Available data on ZURZUVAE use in pregnant women from the clinical development program are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.

In animals, oral administration of zuranolone to pregnant rats during organogenesis resulted in developmental toxicity, including embryofetal death and fetal malformations, with a no adverse effect level (NOAEL) associated with maternal plasma exposures 7 times greater than in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 50 mg. Oral administration of zuranolone to rats during pregnancy and lactation resulted in developmental toxicity in the offspring, including, perinatal mortality, at maternal exposures similar to that in humans at the MRHD. Developmental toxicity was observed at doses that were also maternally toxic. Neuronal death was observed in rats exposed to zuranolone during a period of brain development that begins during the third trimester of pregnancy in humans and continues up to a few years after birth.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of zuranolone (0, 2.5, 7.5, or 22.5 mg/kg/day) to pregnant rats during organogenesis resulted in increased incidences of fetal malformations, reductions in embryofetal survival, and reduced fetal body weights as well as maternal mortality and sedation at the highest dose. The no effect dose (7.5 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development was associated with maternal exposures (AUC) approximately 7 times that in humans at the MRHD of 50 mg.

Potential adverse effects of zuranolone on embryofetal development in pregnant rabbits were not adequately assessed.

Oral administration of zuranolone (0, 1, 4, or 10 mg/kg/day) to rats throughout pregnancy and into lactation resulted in increased perinatal mortality and persistent bodyweight reductions in the offspring at the mid and high doses, which also produced maternal mortality and adverse clinical signs. The no-effect dose (1 mg/kg/day) for adverse effects on pre- and postnatal development in rats was associated with maternal exposures (AUC) approximately 2 times that in the humans at the MRHD.

Oral administration of a single dose of zuranolone (0, 2.5, or 7.5 mg/kg) to rats on postnatal day 7 resulted in increased apoptotic neurodegeneration in the brain at the highest dose tested. The no-effect dose (2.5 mg/kg) was associated with plasma exposures (AUC) comparable to that in humans at the MRHD. Brain development on PND 7 in rats corresponds to a period of brain development that begins during the third trimester of pregnancy in humans and continue up to a few years after birth.

8.2 Lactation

Risk Summary

Available data from a clinical lactation study in 14 women indicate that zuranolone is present in low levels in human milk *(see Data).* There are no data on the effects of zuranolone on a breastfed infant and limited data on the effects on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZURZUVAE and any potential adverse effects on the breastfed child from ZURZUVAE or from the underlying maternal condition.

Data

A steady-state milk study was conducted in 14 healthy lactating women treated with daily oral administration of 30 mg of ZURZUVAE for 5 days. At steady state (Day 5), the calculated maximum relative infant dose for ZURZUVAE was < 1%. The daily infant dose was low (approximately 0.0013 mg/kg/day), reflecting a mean relative infant dose of 0.357% compared to

the maternal dose. Concentrations of ZURZUVAE in breastmilk were below the level of quantification limit (BQL) by 4-6 days after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal studies, ZURZUVAE may cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZURZUVAE and for one week after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ZURZUVAE in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

PPD is a condition associated with pregnancy; there is no geriatric experience with ZURZUVAE in patients with PPD.

8.6 Hepatic Impairment

Exposure to zuranolone was increased in patients with severe hepatic impairment. The recommended ZURZUVAE dosage in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) is lower than patients with normal hepatic function *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The recommended ZURZUVAE dosage in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or Child-Pugh B) is the same as those with normal hepatic function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

Exposure to zuranolone was increased in patients with moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2) and severe (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2) renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The recommended ZURZUVAE dosage in patients with moderate and severe renal impairment is lower than those with normal renal function *[see Dosage and Administration (2.4)]*. The recommended dosage in patients with mild renal impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) is the same as those in patients with normal renal function. ZURZUVAE has not been studied in patients with eGFR of < 15 mL/min/1.73 m^2 or patients requiring dialysis.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

ZURZUVAE contains zuranolone, a Schedule IV controlled substance.

9.2 Abuse

Zuranolone has abuse potential with associated risks of misuse, abuse, and substance use disorder including addiction. Abuse is the intentional non-therapeutic use of a drug, even once, for its desired psychological or physiological effects. Misuse is the intentional use, for therapeutic purposes, of a drug by an individual in a way other than prescribed by a health care provider or for whom it was not prescribed. Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that may include a strong desire to take the drug, difficulties in controlling drug use (e.g., continuing drug use despite harmful consequences, giving a higher priority to drug use than other activities and obligations), and possible tolerance or physical dependence. Individuals with a history of drug abuse or substance use disorders may be at a greater risk of these outcomes with ZURZUVAE.

In a human abuse potential study, single oral doses of 30 mg, 60 mg, and 90 mg of ZURZUVAE (0.6 times, 1.2 times, and 1.8 times the recommended daily dose, respectively) were compared to single oral doses of alprazolam (1.5 mg and 3 mg) and placebo in healthy, nondependent individuals with a history of recreational CNS depressant use. The study demonstrated that ZURZUVAE has dose-dependent abuse potential comparable to alprazolam and greater abuse potential than placebo on positive subjective measures of "drug liking," "overall drug liking," "take drug again," "high," and "good drug effects." In the human abuse potential study, dose-dependent, abuse-related adverse reactions, including euphoric mood, feeling drunk, and somnolence, were reported with ZURZUVAE use.

9.3 Dependence

ZURZUVAE may produce physical dependence. Physical dependence is a state that develops as a result of physiological adaptation in response to repeated drug use, manifested by withdrawal signs and symptoms after abrupt discontinuation or a significant dose reduction of a drug.

Adverse reactions reported upon discontinuation of zuranolone in healthy subjects who received 50 mg of zuranolone for 5 to 7 days (on the 7th day subjects received 50 mg or 100 mg) included: insomnia, palpitations, decreased appetite, nightmare, nausea, hyperhidrosis, and paranoia. These adverse reactions indicate a potential for physical dependence with zuranolone. These adverse reactions were mild-to-moderate in severity.

The risk for developing physical dependence and a subsequent withdrawal syndrome upon abrupt ZURZUVAE discontinuation for individuals who take a higher than recommended dosage and/or use ZURZUVAE for a longer duration than recommended *[see Dosage and Administration (2.1)]* has not been evaluated in clinical studies. However, convulsions were observed in a dog upon abrupt zuranolone discontinuation after dogs were administered zuranolone for 14 days at doses that produced exposures higher than the maximum recommended human dose *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*.

10 OVERDOSAGE

There was a case of intentional overdose with ZURZUVAE reported during premarketing clinical trials. The patient took 330 mg (6.5 times the maximum recommended dose) of

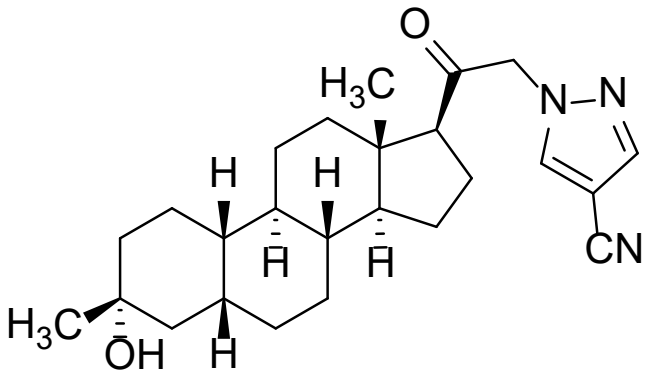
ZURZUVAE and was reported to be in an altered state of consciousness. The event resolved the next day, following treatment with intravenous fluids.

Overdosage with ZURZUVAE may result in excessive CNS depressant effects such as somnolence and disturbance in consciousness. There is no specific antidote for ZURZUVAE overdosage.

Consider contacting the Poison Help Line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations.

11 DESCRIPTION

ZURZUVAE contains zuranolone, a neuroactive steroid gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor positive modulator. The chemical name is 1-[(3α, 5β)-3-hydroxy-3-methyl-20- oxo-19-norpregnan-21-yl]-1H-pyrazole-4-carbonitrile and it has the following chemical structure:



The molecular formula of zuranolone is $C_{25}H_{35}N_3O_2$ and the relative molecular mass is 409.57.

Zuranolone is a white to off-white, non-hygroscopic, crystalline solid. It is sparingly soluble in ethyl acetate, methanol, and ethanol; slightly soluble in methyl *tert*-butyl ether and isopropanol; soluble in tetrahydrofuran and acetone; and practically insoluble in water and *n*-heptane.

ZURZUVAE is available in 20 mg, 25 mg, and 30 mg capsules for oral administration. Each capsule contains zuranolone as the active ingredient and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, mannitol, microcrystalline cellulose, and sodium stearyl fumarate. The capsule shells contain gelatin, red iron oxide, titanium dioxide, and yellow iron oxide, and are imprinted with black ink (containing ammonium hydroxide, black iron oxide, propylene glycol, and shellac glaze).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of zuranolone in the treatment of PPD is not fully understood, but is thought to be related to its positive allosteric modulation of $GABA_A$ receptors.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At two times the maximum recommended dose, ZURZUVAE does not cause clinically significant QTc interval prolongation.

Psychomotor Performance with Alcohol or Alprazolam

Co-administration of repeated 50 mg daily doses of ZURZUVAE with alcohol or alprazolam led to impairment in psychomotor performance *[see Warnings and Precautions (5.2), Drug Interactions (7)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Zuranolone exposure (C_{max} and AUC) increased approximately dose proportionally with doses ranging from 30 mg to 60 mg (1.2 times of the recommended dosage of ZURZUVAE) with a moderate-fat meal (700 calories; 30% fat). Once-daily administration of ZURZUVAE resulted in accumulation of approximately 1.5-fold in systemic exposures and steady state was achieved in 3 to 5 days.

Absorption

Following oral administration, peak zuranolone concentrations occur at 5 to 6 hours (T_{max}).

The absolute bioavailability of ZURZUVAE was not evaluated.

Effect of Food

Following administration of 30 mg of ZURZUVAE to healthy subjects, the C_{max} increased by approximately 3.5-fold and the AUC_{last} increased by approximately 1.8-fold with a low-fat meal (400 to 500 calories, 25% fat) compared to fasted conditions. The C_{max} increased by approximately 4.3-fold and the AUC_{last} increased by approximately 2-fold with a high-fat meal (800 to 1,000 calories, 50% fat) compared to fasted conditions. The T_{max} was not impacted by food.

Distribution

The volume of distribution of zuranolone following oral administration is greater than 500 L. The mean blood-to-plasma concentration ratio ranged from 0.54 to 0.58. Plasma protein binding is greater than 99.5%.

Elimination

The terminal half-life of zuranolone is approximately 19.7 to 24.6 hours in an adult population. The mean apparent clearance (CL/F) of zuranolone is 33 L/h.

Metabolism

Zuranolone undergoes extensive metabolism, with CYP3A4 identified as a primary enzyme involved. There were no circulating human metabolites greater than 10% of total drug-related materials and none are considered to contribute to the therapeutic effects of zuranolone.

Excretion

Reference ID: 5422900

Following oral administration of radiolabeled zuranolone, 45% of the dose was recovered in urine as metabolites with negligible unchanged zuranolone and 41% in feces as metabolites with less than 2% as unchanged zuranolone.

Specific Populations

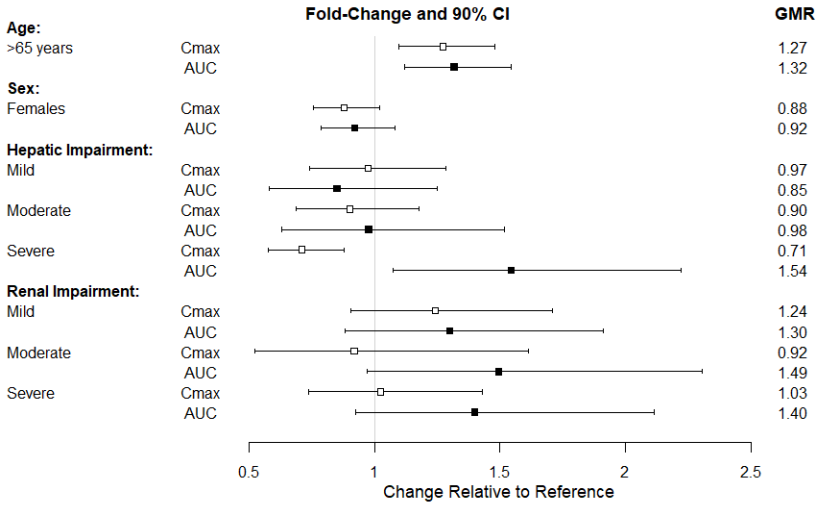
Racial Groups

Black or African American participants had a 14% higher CL/F compared to participants of other races (Asian, White, or other).

Male and Female Patients, Patients with Renal Impairment, Patients with Hepatic Impairment

Exposures of zuranolone in specific populations are summarized in Figure 1 *[see Dosage and Administration (2.4, 2.5) and Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]*.

Figure 1 Effect of Specific Populations on the Pharmacokinetics of Zuranolone

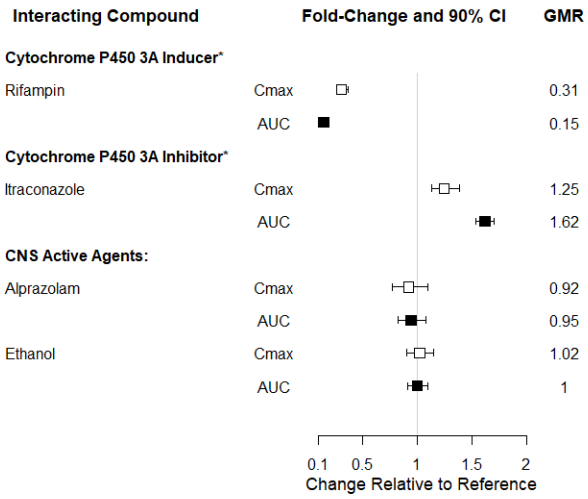


Data shown for participants ≥65 years relative to younger participants (18 to 45 years); female participants relative to male participants; renal and hepatic impairment relative to participants with normal renal and hepatic function, respectively. Hepatic impairment: Mild (Child-Pugh Class A); moderate (Child-Pugh Class B); severe (Child-Pugh Class C). Renal impairment: Mild (eGFR 60-89 mL/min/1.73m^2); moderate (eGFR 30-59 mL/min/1.73m^2); severe (eGFR <30 mL/min/1.73m^2 and not on dialysis). CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio

Drug Interaction Studies

The effect of co-administered drugs on the pharmacokinetics of zuranolone is summarized in Figure 2 *[see Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7)]*.

Figure 2 Effect of Co-Administered Drugs on the Pharmacokinetics of Zuranolone



Data shown are zuranolone plus co-administered drug relative to zuranolone alone. CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; * clinically significant drug interaction

ZURZUVAE did not affect the pharmacokinetics of alprazolam or ethanol. Increased impairment of psychomotor performance was observed when ZURZUVAE was co-administered with alprazolam or ethanol *[see Warnings and Precautions (5.2) and Drug Interactions (7)]*.

In Vitro Studies

Enzyme systems: Zuranolone is not an inhibitor of CYP1A2, 2B6, 2C19, 2C8, 2C9, 2D6 or 3A4. Zuranolone is not an inducer for CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4 at the therapeutic dose range.

Transporter systems: Zuranolone is not a substrate of P-glycoprotein (P-gp), BCRP, OATP1B1 or OATP1B3. Zuranolone does not inhibit P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT2, OCT1, OCT2, MATE1, or MATE2.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Oral administration of zuranolone in a 26-week carcinogenicity study in transgenic mice (0, 10, 30, or 100 mg/kg/day), and in a 104-week carcinogenicty study in rats (0, 2, 6, or 20 mg/kg/day in males and 0, 0.2, 0.6, or 1.5 mg/kg/day in females) was not associated with increases in tumors in either species. Plasma exposures (AUC) in rats at the highest dose tested were approximately 4 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 50 mg.

Mutagenesis

Zuranolone was not genotoxic when tested in an in vitro microbial mutagenicity (Ames) assay, an in vitro chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary cells, and an in vivo bone marrow micronucleus assay in rats.

Impairment of Fertility

Oral administration of zuranolone (0, 3, 10, or 30 mg/kg/day) to male rats prior to and during mating with untreated females resulted in increased post-implantation loss and a corresponding decrease in the number of viable embryos at the high dose, which was also paternally toxic. There were no adverse effects on fertility or sperm parameters. Adverse effects on reproduction were not observed when males were remated after a 6-week treatment-free period. The no effect dose (10 mg/kg/day) for male reproductive toxicity was associated with a plasma zuranolone exposure (AUC) of approximately 4 times the human exposure at the MRHD. Oral administration of zuranolone (0, 1, 3, or 10 mg/kg/day) to female rats prior to and throughout mating and continuing through early gestation resulted in disruption of estrous cyclicity at the high dose, but there were no adverse effects on fertility or early embryonic development. The no-effect dose (3 mg/kg/day) for female reproductive toxicity was associated with exposures approximately 4 times that in humans at the MRHD.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Death was observed in 1 dog four days after repeat dosing with 2.5 mg/kg for 9 months was stopped. Death/euthanasia in 2 dogs was also observed 2 to 4 days after dosing with 2.5 mg/kg for 14 days was stopped. Convulsions were observed in 1 dog three days after repeat dosing with 2.5 mg/kg for 14 days was stopped. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose in dogs was approximately 3 times the human exposure at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Postpartum Depression

The efficacy of ZURZUVAE for the treatment of postpartum depression (PPD) in adults was demonstrated in two randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter studies (Study 1, NCT04442503 and Study 2, NCT02978326) in women with PPD who met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria for a major depressive episode (DSM-5) with onset of symptoms in the third trimester or within 4 weeks of delivery. In these studies, concomitant use of existing oral antidepressants was allowed for patients taking a stable dose of oral antidepressant for at least 30 days before baseline. These studies included patients with HAMD-17 scores ≥ 26 at baseline.

In Study 1, patients received 50 mg of ZURZUVAE (N=98) or placebo (N=97) once daily in the evening with fat-containing food for 14 days, with the option to reduce the dosage based on tolerability to 40 mg once daily of ZURZUVAE or placebo. The patients were followed for a minimum of 4 weeks after the 14-day treatment course.

In Study 2, patients received another zuranolone capsule formulation (approximately equivalent to 40 mg of ZURZUVAE) (N=76) or placebo (N=74) once daily in the evening with food for 14 days. The patients were followed for a minimum of 4 weeks after the 14-day treatment course.

Baseline Demographics and Disease Characteristics

In Studies 1 and 2, the baseline demographic and disease characteristics of patients were similar between the ZURZUVAE and placebo groups. In Study 1, patients had a mean age of 30 years (range 19 to 44 years); were 70% White, 22% Black or African American, 1% Asian, and 7% were other races; and 38% were of Hispanic or Latino ethnicity. Baseline use of stable oral antidepressants was reported in 15% of patients. In Study 2, patients had a mean age of 28 years (range 18 to 44 years); were 56% White, 41% Black or African American, 1% Asian, and 2% were other races; and 23% were of Hispanic or Latino ethnicity. Baseline use of stable oral antidepressants was reported in 19% of patients.

The primary endpoint for Studies 1 and 2 was the change from baseline in depressive symptoms as measured by the HAMD-17 total score at Day 15. In these studies, patients in the ZURZUVAE groups experienced statistically significantly greater improvement on the primary endpoint compared to patients in the placebo groups, as shown in Table 5. For Study 1, the key secondary endpoints included change from baseline in HAMD-17 total score at Days 3, 28, and 45.

Table 5 Results for the Primary Endpoint: Change from Baseline in the HAMD-17 Total Score at Day 15 (Studies 1 and 2 in Women with PPD)

Study Number	Treatment Group	N	Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference (95% CI)
1	50 mg of ZURZUVAE	98	28.6 (2.49)	-15.6 (0.82)	-4.0 (-6.3, -1.7)
	Placebo	97	28.8 (2.34)	-11.6 (0.82)	
2	Zuranolone (another capsule formulation)*	76	28.4 (2.09)	-17.8 (1.04)	-4.2 (-6.9, -1.5)
	Placebo	74	28.8 (2.32)	-13.6 (1.07)	

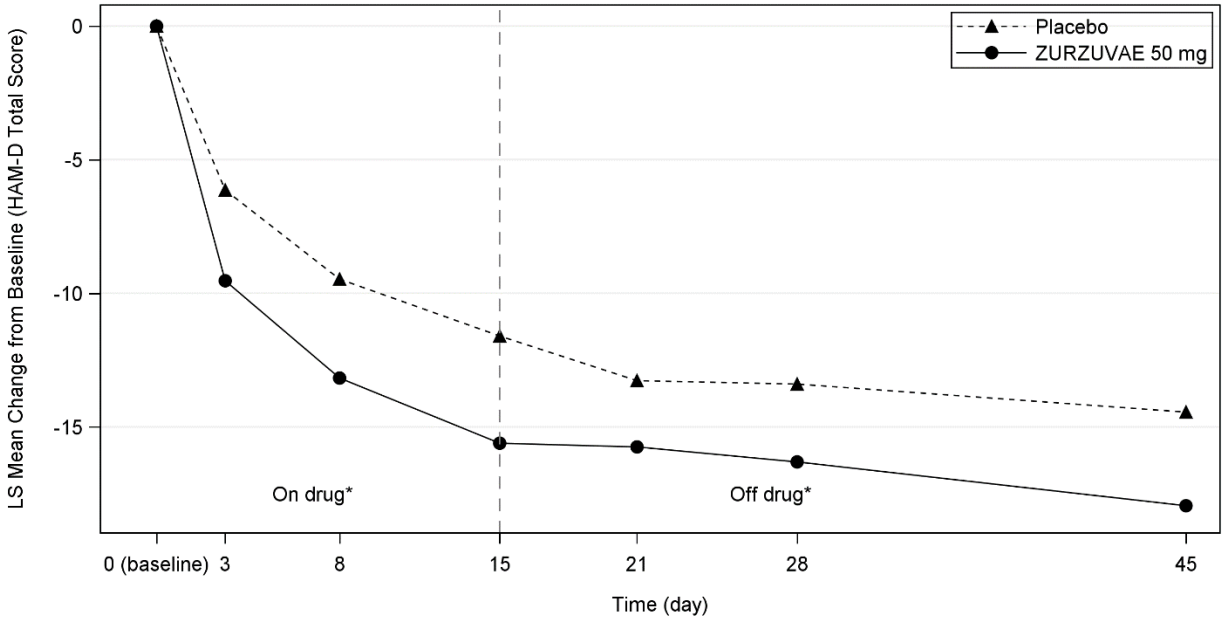
HAMD-17: 17-item Hamilton depression rating scale; SD: standard deviation; LS: least squares; SE: standard error; CI: confidence interval

*This capsule formulation of zuranolone is approximately equivalent to 40 mg of ZURZUVAE.

Subgroup analyses of the primary endpoint did not suggest differences in response to 50 mg of ZURZUVAE for age, race, or BMI.

The time course of response for 50 mg ZURZUVAE compared to placebo for Study 1 is shown in Figure 3.

Figure 3 Mean Change from Baseline in HAM-D Total Score Over Time (Days) in Women with PPD in Study 1



Placebo (n)	96	95	90	83	85	85
ZURZUVAE 50 mg (n)	98	93	93	84	77	84

*Both phases were double-blind.

14.2 Effects on Driving

Two randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, four-way crossover studies (Study 3 and Study 4) evaluated the effects of nighttime ZURZUVAE administration on next-morning driving performance, 9 hours after dosing, using a computer-based driving simulation.

Study 3

In Study 3, 50 mg of ZURZUVAE was administered for six consecutive nights and on the seventh night a single dose of 50 mg or 100 mg (two times the recommended dose) was administered. The primary driving performance outcome measure was the change in Standard Deviation of Lateral Position (SDLP) (a measure of driving impairment) in the ZURZUVAE group compared to the placebo group on Days 2 and 8 (after a single dose and repeat doses, respectively).

Study 3 included 67 healthy participants. The median age was 45 years old (age ranged from 22 to 81 years old; 7 participants were ≥ 65 years of age); there were 38 males and 29 females; 88% were White, 5% were Black or African American, 3% were Asian, and 5% were other races; and 12% were of Hispanic/Latino ethnicity.

A single 50 mg dose of ZURZUVAE caused statistically significant impairment in next-morning driving performance compared to placebo. Statistically significant effects on driving were also observed on Day 8 following daily administration of 50 mg of ZURZUVAE. Administration of 100 mg of ZURZUVAE (twice the maximum recommended dose) on the final night increased impairment in driving ability *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

The exposure-response analysis for driving impairment in Study 3 suggested that the projected mean placebo-adjusted SDLP at 12 hours post-dose would be less than the threshold associated with driving impairment.

Study 4

In Study 4, 30 mg of ZURZUVAE (0.6 times the maximum recommended daily dose) was administered for four consecutive nights and on the fifth night a single dose of 30 mg or 60 mg (1.2 times the recommended daily dose) was administered. The primary driving performance outcome measure was the change in SDLP in the ZURZUVAE group compared to the placebo group on Days 2 and 6 (after a single dose and repeat doses, respectively).

Study 4 included 60 participants; 60% and 40% were male and female, respectively; the median age was 41 years old (range was 22 to 62 years old); 90% were White, 5% were Black or African American, 3% were Asian, and 2% were other races; and 15% were of Hispanic/Latino ethnicity.

A single 30 mg dose of ZURZUVAE caused a statistically significant impairment in next-morning driving performance compared to placebo. The mean effect on driving performance was not statistically significantly different following 30 mg of ZURZUVAE compared to placebo on Day 6; however, driving ability was impaired in some participants taking ZURZUVAE. Administration of 60 mg of ZURZUVAE (1.2 times the maximum recommended dose) on the final night caused statistically significant impairment in next-morning driving performance compared to placebo *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ZURZUVAE (zuranolone) is supplied as 20 mg, 25 mg, and 30 mg capsules as follows:

Capsule Strength	Capsule Colors	Capsule Markings	Packaging Configuration	NDC
20 mg	light-orange cap ivory to light-yellow body	Black “S-217 20 mg” on body	Bottle of 14	64406-029-01
25 mg	light-orange cap light-orange body	Black “S-217 25 mg” on body	Bottle of 14	64406-030-01
			Blister pack of 28	64406-030-02
30 mg	orange cap light-orange body	Black “S-217 30 mg” on body	Bottle of 14	64406-031-01

Storage

Store at room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Impaired Ability to Drive or Engage in Other Potentially Hazardous Activities
Inform patients that ZURZUVAE causes driving impairment. Advise patients to take ZURZUVAE in the evening. Advise patients not to drive a motor vehicle or engage in other potentially hazardous activities requiring complete mental alertness, such as operating machinery, until at least 12 hours after ZURZUVAE administration. Warn patients that they may not be able to assess their own ability to drive or the degree of impairment caused by ZURZUVAE *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Central Nervous System Depressant Effects
Inform patients that ZURZUVAE can cause somnolence, dizziness, sedation, and confusion. Advise patients to use caution if taking ZURZUVAE in combination with alcohol, other CNS depressants, or medications that increase the concentration of ZURZUVAE *[see Warnings and Precautions (5.2), Adverse Reactions (6.1) and Drug Interactions (7)]*.

Suicidal Thoughts and Behavior
Advise patients to look for the emergence of suicidal thoughts and behaviors and instruct them to report such symptoms to the healthcare provider immediately *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Administration Instructions
Inform patients to take ZURZUVAE with fat-containing food *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Instruct patients that if a daily dose is missed, the missed dose should be taken the next day as scheduled. Patients should be advised not to take extra capsules to make up for the missed dose *[see Dosage and Administration (2.1, 2.5)]*.

Abuse, Misuse, and Physical Dependence
Advise patients that ZURZUVAE has abuse potential with associated risks of misuse, abuse, and substance use disorder including addiction and that ZURZUVAE is associated with the potential for physical dependence *[*see *Drug Abuse and Dependence (9.2, 9.3)]*.

Pregnancy
Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with ZURZUVAE. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZURZUVAE and for one week after the final dose *[see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ZURZUVAE during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured for:
Biogen Inc.
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142 USA

ZURZUVAE is a trademark of Sage Therapeutics, Inc.
© 2024 Sage Therapeutics and Biogen

MEDICATION GUIDE
ZURZUVAE™ (zur-ZOO-vay)
(zuranolone)
capsules, for oral use, CIV

What is the most important information I should know about ZURZUVAE?

ZURZUVAE may cause serious side effects, including:

- **Decreased ability to drive or do other dangerous activities.** ZURZUVAE may decrease your awareness and alertness, which can affect your ability to drive safely or safely do other dangerous activities.
  - **Do not** drive**,** operate machinery, or do other dangerous activities **until at least 12 hours after taking each dose** during your 14-day treatment course of ZURZUVAE**.**
  - You may not be able to tell on your own if you can drive safely or tell how much ZURZUVAE is affecting you.
- **Decreased awareness and alertness [central nervous system (CNS) depressant effects].** ZURZUVAE may cause sleepiness, drowsiness, slow thinking, dizziness, confusion, and trouble walking.
  - Because of these symptoms, you may be at a higher risk for falls during treatment with ZURZUVAE.
  - Taking alcohol, other medicines that cause CNS depressant effects, or opioids while taking ZURZUVAE can make these symptoms worse and may also cause trouble breathing.
  - Tell your healthcare provider if you develop any of these symptoms, or if they get worse during treatment with ZURZUVAE. Your healthcare provider may decrease your dose or stop ZURZUVAE treatment if you develop these symptoms.

What is ZURZUVAE?

ZURZUVAE is a prescription medicine used to treat adults with postpartum depression (PPD).

It is not known if ZURZUVAE is safe and effective for use in children.

ZURZUVAE is a federal controlled substance (C-IV) because it contains zuranolone that can be abused or lead to dependence. Keep ZURZUVAE in a safe place to protect it from theft. Do not sell or give away ZURZUVAE because it may harm others and is against the law.

Before taking ZURZUVAE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- drink alcohol
- have abused or been dependent on prescription medicines, street drugs, or alcohol
- have liver or kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. ZURZUVAE may harm your unborn baby.

  Females who are able to become pregnant:
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or plan to become pregnant during treatment with ZURZUVAE.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment with ZURZUVAE and for 1 week after the final dose.
  - There is a pregnancy registry for females who are exposed to ZURZUVAE during pregnancy. The purpose of the registry is to collect information about the health of females exposed to ZURZUVAE and their baby. If you become pregnant during treatment with ZURZUVAE, talk to your healthcare provider about registering with the National Pregnancy Registry for Antidepressants at 1-844-405-6185 or visit online at https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/antidepressants/
- are breastfeeding or plan to breastfeed. ZURZUVAE passes into breast milk, and it is not known if it can harm your baby. Talk to your healthcare provider about the risks and benefits of breastfeeding and about the best way to feed your baby during treatment with ZURZUVAE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

ZURZUVAE and some medicines may interact with each other and cause serious side effects. ZURZUVAE may affect the way other medicines work and other medicines may affect the way ZURZUVAE works.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- antidepressants
- opioids
- CNS depressants such as benzodiazepines

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine. Your healthcare provider will decide if other medicines can be taken with ZURZUVAE.

How should I take ZURZUVAE?

- Take ZURZUVAE exactly as your healthcare provider tells you to take it.

- Take ZURZUVAE 1 time daily in the evening with fat-containing food for 14 days (a treatment course). Talk to your healthcare provider about examples of foods you should eat.
- If you forget to take ZURZUVAE, skip the missed dose and take the next dose at your regular time the next evening. **Do not** take extra capsules to make up for the missed dose. Continue taking ZURZUVAE 1 time daily until you complete the rest of your treatment course.
- Your healthcare provider may change your dose of ZURZUVAE if you have certain side effects. Do not change your dose without talking to your healthcare provider.
- If you take too much ZURZUVAE, call your healthcare provider or Poison Help Line at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking ZURZUVAE?

- **Do not** drive a car, operate machinery, or do other dangerous activities until **at least 12 hours after taking each dose of ZURZUVAE** because ZURZUVAE may make you feel sleepy, confused, or dizzy**.**
- **Do not** drink alcohol or take other medicines that make you sleepy or dizzy while taking ZURZUVAE without talking to your healthcare provider.

See "**What is the most important information I should know about ZURZUVAE?**"

What are the possible side effects of ZURZUVAE?

ZURZUVAE may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about ZURZUVAE?"**
- **Increased risk of suicidal thoughts or actions.** ZURZUVAE and other antidepressant medicines may increase the risk of suicidal thoughts and actions in people 24 years of age and younger**. ZURZUVAE is not for use in children.**
  - Depression or other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts or actions.

  How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions?
  - Pay close attention to any changes, especially sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings, or if you develop suicidal thoughts or actions. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
  - Tell your healthcare provider right away if you have any new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.
  - Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled. Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

  Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:
  - attempts to commit suicide
  - thoughts about suicide or dying
  - new or worse depression
  - feeling very agitated or restless
  - trouble sleeping (insomnia)
  - new or worse anxiety
  - panic attacks
  - new or worse irritability
  - acting aggressive, being angry, or violent
  - an extreme increase in activity and talking (mania)
  - acting on dangerous impulses
  - other unusual changes in behavior or mood

The most common side effects of ZURZUVAE include:

- sleepiness or drowsiness
- dizziness
- common cold
- diarrhea
- feeling tired, weak, or having no energy
- urinary tract infection

These are not all of the possible side effects of ZURZUVAE.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ZURZUVAE?

- Store ZURZUVAE at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep ZURZUVAE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ZURZUVAE.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ZURZUVAE for a condition for which it was not prescribed. Do not give ZURZUVAE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ZURZUVAE that is written for health professionals.

What are the ingredients in ZURZUVAE?

Active ingredient: zuranolone

Inactive ingredients: ZURZUVAE capsules contain colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, mannitol, microcrystalline cellulose, and sodium stearyl fumarate. The capsule shells contain gelatin, red iron oxide, titanium dioxide, and yellow iron oxide. The imprinting ink contains ammonium hydroxide, black iron oxide, propylene glycol, and shellac glaze.

Manufactured for:
Biogen Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142

ZURZUVAE is a trademark of Sage Therapeutics, Inc.

For more information about ZURZUVAE go to www.ZURZUVAE.com or call 1-844-987-9882.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 07/2024

ザズベイカプセル30mg

第１部

(7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤の添付文書 (案) 及びその同種同効品として，トリンテリックス錠 10 mg/20 mg，イフェクサーSR カプセル 37.5 mg/75 mg，レクサプロ錠 10 mg/20 mg，リフレックス錠 15 mg/30 mg の添付文書 (2025 年 9 月時点の最新版) の概要を表 1.7-1 に示す.

表 1.7-1 同種同効品一覧

一般的名称	ズラノロン	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	エスシタロプラムシュウ酸塩	ミルタザピン
販売名	ザズベイカプセル 30 mg	トリンテリックス錠 10 mg/20 mg	イフェクサーSR カプセル 37.5 mg/75 mg	レクサプロ錠 10 mg/20 mg	リフレックス錠 15 mg/30 mg
会社名	塩野義製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	持田製薬株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
効能・効果	うつ病・うつ状態	うつ病・うつ状態	うつ病・うつ状態	うつ病・うつ状態, 社会不安障害	うつ病・うつ状態
添付文書の作成・改訂日	–	2023 年 10 月改訂 (第 3 版)	2024 年 7 月改訂 (第 7 版)	2025 年 4 月改訂 (第 7 版)	2021 年 1 月改訂 (第 5 版)

＊＊2023年10月改訂（第3版）
＊2021年12月改訂

日本標準商品分類番号
871179

セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節剤

貯法：室温保存
有効期間：3年

ボルチオキセチン臭化水素酸塩錠

トリンテリックス®錠10mg
トリンテリックス®錠20mg
Trintellix®Tablets 10mg & 20mg

	トリンテリックス錠10mg	トリンテリックス錠20mg
承認番号	30100AMX00246	30100AMX00247
販売開始	2019年11月	2019年11月

規制区分：劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩及びサフィナミドメシル酸塩）を投与中又は投与中止後14日間以内の患者［10.1、11.1.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	トリンテリックス錠10mg	トリンテリックス錠20mg
有効成分	1錠中 ボルチオキセチン臭化水素酸塩12.71mg （ボルチオキセチンとして10mg）	1錠中 ボルチオキセチン臭化水素酸塩25.42mg （ボルチオキセチンとして20mg）
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		トリンテリックス錠10mg	トリンテリックス錠20mg
剤形		両面割線入りのフィルムコーティング錠	
錠剤の色		微黄色	微黄赤色
識別コード		△114	△115
形状	上面		
	下面		
	側面		
直径（mm）		約7.6	約7.6
厚さ（mm）		約3.3	約3.3
質量（mg）		約156	約156

4．効能又は効果
うつ病・うつ状態

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照］
＊**5.2** 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.2参照］

6．用法及び用量
通常、成人にはボルチオキセチンとして10mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
7.2 CYP2D6の阻害作用を有する薬剤を投与中の患者又は遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。投与に際しては、患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。［9.1.1、10.2、16.4、16.7.1参照］

8．重要な基本的注意
8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.1、8.2-8.4、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照］
8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.2-9.1.5、15.1.1参照］
8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.2、9.1.3、15.1.1参照］
8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.1、8.1-8.3、9.1.2-9.1.5、15.1.1参照］
8.5 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する際には患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
8.6 眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、これらの症状を自覚した場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう患者に指導すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 遺伝的にCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者
［7.2、16.4、16.7.1参照］

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.3、15.1.1参照]

9.1.3 双極性障害患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1参照]

9.1.4 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状が増悪するおそれがある。[8.2、8.4、9.1.5参照]

9.1.5 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.4参照]

9.1.6 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.7 出血傾向又は出血性素因のある患者
出血傾向が増強することがある。[11.2参照]

9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進の患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、催奇形作用及び胎児生存率への影響は認められなかった。なお、母動物に毒性がみられる用量〔ラット及びウサギにおいて、最大臨床用量（20mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（AUC）のそれぞれ30倍以上及び1倍未満の曝露量〕において、胎児体重の減少及び骨化の遅延が認められている。また、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では、最大臨床用量（20mg/日）におけるボルチオキセチンの曝露量（C_{max}）の8.4倍以上の曝露量で出生児の体重増加不良、発達遅延及び死亡率の増加が認められている。

9.5.2 妊娠末期に選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）を投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。

9.5.3 海外の疫学調査において、妊娠中にSSRIを投与された女性が出産した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

****9.7.2** 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害（DSM[注]-Vにおける分類）患者を対象とした、本剤のプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある[1]。[5.2参照]

＊注）DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）

9.8 高齢者
慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。[11.1.3参照]

10. 相互作用
本剤は肝薬物代謝酵素CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8及びCYP2B6で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ [2.2、11.1.1参照]	セロトニン症候群があらわれることがあるので、左記薬剤を投与中又は投与中止後14日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後に左記薬剤を投与する際には14日間以上の間隔をあけること。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リネゾリド メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） [11.1.1参照]	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
＊セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） セロトニン前駆物（L-トリプトファン）含有製剤又は食品 トラマドール塩酸塩含有製剤 メサドン塩酸塩 ペチジン塩酸塩含有製剤 タペンタドール塩酸塩 フェンタニル含有製剤 ペンタゾシン含有製剤 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品　等 [11.1.1参照]		本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用によりセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP2D6阻害剤 パロキセチン塩酸塩水和物、 キニジン硫酸塩水和物 等 [7.2、16.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用があらわれるおそれがある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝薬物代謝酵素（CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8及びCYP2B6）の誘導作用を有する薬剤 リファンピシン、カルバマゼピン、 フェニトイン　等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがあるので、併用する場合は、患者の状態に応じて、本剤の用量を適宜調節すること。	本剤の代謝が促進されるおそれがある。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリンカリウム 等	出血傾向が増強するおそれがある。	本剤の投与により血小板凝集能が阻害されるおそれがある。
アルコール（飲酒）	本剤投与中は飲酒を避けさせることが望ましい。	本剤との相互作用は認められていないが、他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。セロトニン作用薬との併用時には、特に注意すること。[2.2、10.1、10.2参照]

11.1.2 痙攣（頻度不明）

[9.1.6参照]

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。高齢者、肝硬変を有する患者、SIADH、低ナトリウム血症を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者等では特に注意すること。[9.8参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
免疫				アナフィラキシー反応
* 内分泌				高プロラクチン血症
精神神経系		傾眠、頭痛、めまい、不眠症	異常な夢、リビドー減退	
消化器	悪心	下痢、便秘、嘔吐		
血管			潮紅	出血（挫傷、斑状出血、鼻出血、胃腸出血、膣出血を含む）注)
* 皮膚		そう痒・全身性そう痒、じん麻疹・発疹	寝汗	血管浮腫、多汗症
その他		倦怠感	勃起不全、射精遅延	

注）[9.1.7参照]

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

海外の製造販売後において、過量投与後に痙攣、セロトニン症候群がみられたとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤（本剤は含まず）の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.1.3参照]

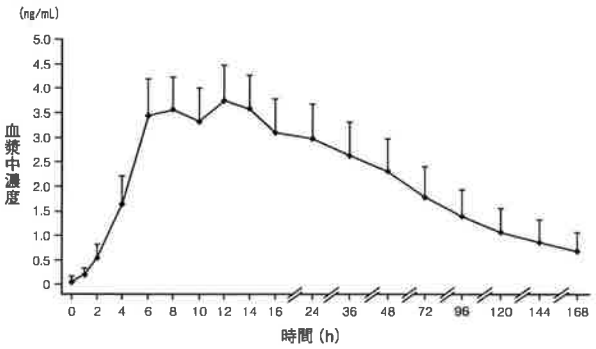
15.1.2 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、SSRI及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（18例）にボルチオキセチンとして10mgを空腹時に単回投与したときのボルチオキセチンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[2]。



血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

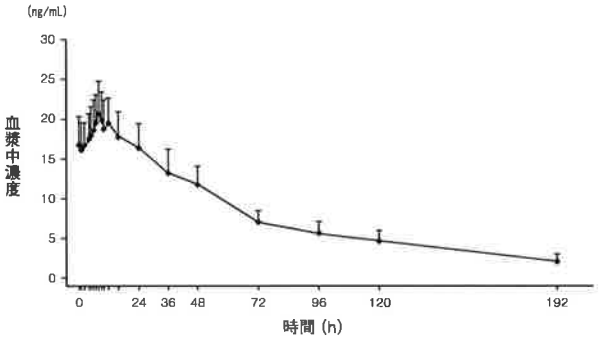
薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{168} (h・ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
10mg	3.923 (0.70785)	12.0 (6-14)	289.9 (88.126)	67.63 (18.516)

平均値（標準偏差）、ただしT_{max}は中央値（最小-最大）

16.1.2 反復投与

健康成人男性（6例）に、ボルチオキセチンとして10mgを12日間投与したときのボルチオキセチンの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった[3]。



血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

薬物動態学的パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24} (h・ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)
10mg	21.15 (4.0451)	8.0 (6-12)	431.7 (76.023)	65.06 (13.276)

平均値（標準偏差）、ただしT_{max}は中央値（最小-最大）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人(22例)にボルチオキセチンとして単回経口投与(20mg)及び静脈内投与（10mg）したときの絶対的バイオアベイラビリティは74.9%であった[4]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性（18例）にボルチオキセチンとして10mgを空腹時又は食後に投与したとき、C_{max}及びAUCに統計学的有意差は認められず、食事の影響は認められなかった[2]。

16.3 分布

ボルチオキセチンは血管外に広く分布する。*in vitro*での血漿タンパク結合率は98.2～99.3%であった[5]。

健康成人データを用いた母集団薬物動態解析の結果、見かけの分布容積は約2600Lであった[6]。

16.4 代謝

主に酸化及びグルクロン酸抱合により広範な代謝を受ける。ボルチオキセチンの代謝には複数のCYP分子種（CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19、CYP2C9、CYP2A6、CYP2C8及びCYP2B6）が関与する[7]。ボルチオキセチンはP-糖蛋白質の基質である可能性は低く、P-糖蛋白質に対して弱い阻害作用を示す。[10.2参照]

健康成人データを用いた母集団薬物動態解析の結果、ボルチオキセチンの血漿中濃度は、CYP2D6遺伝子の表現型がExtensive Metabolizerの患者と比較して、Poor Metabolizerの患者で約2倍になることが想定された[8]。[7.2、9.1.1、10.2、16.7.1参照]

16.5 排泄

未変化体はほぼ検出されず、代謝物は主に尿中及び糞便中に排泄された。健康成人男性(6例)にボルチオキセチンとして50mg[注]を単回投与したとき、投与360時間後までに総放射能の約59%が尿中に、26%が糞便中に排泄された[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

ボルチオキセチンとして10mgを投与したとき、軽度腎機能障害患者（Cockcroft-Gaultの式で求めたクレアチニンクリアランス51～80mL/min）(8例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンのAUCは9.13%高く、C_{max}は10.50%低かった。中等度腎機能障害患者（30～50mL/min）(8例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンのAUCは16.03%高かったが、C_{max}は同程度であった。高度腎機能障害患者（30mL/min未満）(9例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ10.52%及び8.18%高かった[10]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

ボルチオキセチンとして10mgを投与したとき、軽度肝機能障害患者（Child-Pughによる重症度分類でClass A）(8例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ9.07%及び14.45%低かった。中等度肝機能障害患者（Class B）(8例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンのAUC及びC_{max}はそれぞれ1.93%及び16.12%低かった[11]。ボルチオキセチンとして5mg[注]を投与したとき、高度肝機能障害患者（Class C）(6例)において、健康成人と比較しボルチオキセチンのAUCは10%高く、C_{max}は24%低かった[12]（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

ボルチオキセチンとして10mgを投与したとき、ボルチオキセチンの曝露量は、高齢男性の方が成人男性に比べ約9%高かった[13]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP2D6阻害薬

健康成人（28例）にボルチオキセチンとして10mg1日1回とBupropion（本邦未承認薬）150mgを1日2回反復併用投与したとき、ボルチオキセチンのAUC_{24}及びC_{max}は、単独投与時に比べそれぞれ2.3倍及び2.1倍に増加した[14]（外国人データ）。[7.2、9.1.1、10.2、16.4参照]

16.7.2 肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する薬剤

健康成人（14例）にリファンピシン600mg反復投与時にボルチオキセチンとして20mgを単回投与したとき、ボルチオキセチンの単独投与時に比べてAUCは77.20%低かった[15]（外国人データ）。[10.2参照]

注）本剤の国内承認用量は、1日1回10mgであり、患者の状態により1日20mgを超えない範囲で適宜増減する。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（二重盲検比較試験）

大うつ病性障害患者を対象とした二重盲検比較試験において、投与8週時点におけるMADRS合計スコアのベースラインからの変化量（MMRM）は、プラセボ群と比較して本剤10mg群及び20mg群で統計学的に有意な低下がみられた[16]。

MADRS合計スコアのベースラインからの変化量

投与群	MADRS合計スコア（MMRM）		
	ベースラインからの変化量	プラセボ群との最小二乗平均値の差	
	最小二乗平均値（標準誤差）	点推定値（標準誤差）	p値
プラセボ群 (n=161)	-12.37（0.714）	-	-
本剤10mg群 (n=165)	-15.03（0.699）	-2.66（0.999）	0.0080
本剤20mg群 (n=163)	-15.45（0.705）	-3.07（1.003）	0.0023

副作用発現頻度は、本剤10mg群で35.2%（58/165例）、本剤20mg群で36.2%（59/163例）であり、主な副作用は、本剤10mg群で悪心12.1%（20/165例）、嘔吐5.5%（9/165例）、傾眠4.2%（7/165例）、下痢3.0%（5/165例）、頭痛3.0%（5/165例）、本剤20mg群で悪心15.3%（25/163例）、傾眠6.7%（11/163例）、便秘3.1%（5/163例）、腹部不快感3.1%（5/163例）であった[16]。

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（長期投与試験）

二重盲検比較試験終了後の大うつ病性障害患者を対象とした非盲検長期投与試験において、ボルチオキセチン10mgを2週間投与後、可変用量（5、10又は20mg）で50週間投与したときのMADRS合計スコアに基づき、抗うつ効果が維持された[17]。

MADRS合計スコアのベースラインからの変化量

投与期間	例数	ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）
2週	119	-0.6（5.11）
4週	118	-2.4（6.79）
8週	116	-4.6（6.85）
12週	115	-6.0（7.02）
20週	111	-6.5（7.32）
28週	102	-6.9（7.36）
36週	95	-7.4（8.32）

投与期間	例数	ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）
44週	90	-8.6（7.18）
52週	88	-9.9（6.62）
LOCF	119	-8.1（8.67）

LOCF：Last observation carried forward

副作用発現頻度は、50.4%（60/119例）であり、主な副作用は、悪心16.8%（20/119例）、体重増加5.9%（7/119例）、下痢5.0%（6/119例）、傾眠5.0%（6/119例）であった[17]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボルチオキセチンはセロトニン再取り込み阻害作用並びにセロトニン受容体調節作用（セロトニン3受容体、セロトニン7受容体及びセロトニン1D受容体のアンタゴニスト作用、セロトニン1B受容体部分アゴニスト作用、セロトニン1A受容体アゴニスト作用）を有する。セロトニン再取り込み阻害作用（cIC_{50}=5.4nmol/L）は、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用（cIC_{50}=107nmol/L）やドパミン再取り込み阻害作用（cIC_{50}=1470nmol/L）と比較してより強力である。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 マウス尾懸垂試験において不動時間を短縮した[18]。

18.2.2 マウス強制水泳試験において不動時間を短縮した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

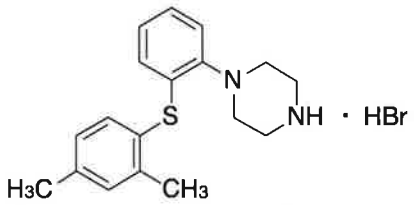
一般名：ボルチオキセチン臭化水素酸塩（Vortioxetine Hydrobromide）〔JAN〕

化学名：1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine monohydrobromide

分子式：$C_{18}H_{22}N_2S \cdot HBr$

分子量：379.36

化学構造式：



性状：本品は白色～微褐白色の粉末である。

融点：231.7℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

PTP 100錠（10錠×10）

23. 主要文献

**1) Findling RL, et al.：J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2022；61(9)：1106-1118.

2) ボルチオキセチンの薬物動態試験成績①（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.1）

3) ボルチオキセチンの薬物動態試験成績②（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.5）

4) ボルチオキセチンの吸収に関する検討（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.3）

5) ボルチオキセチンの分布に関する検討①（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.2）

6) ボルチオキセチンの分布に関する検討②（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）

7) ボルチオキセチンの代謝に関する検討①（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.2）

8) ボルチオキセチンの代謝に関する検討②（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）

9) ボルチオキセチンの排泄に関する検討（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.8）

10) ボルチオキセチンの腎機能障害患者における薬物動態試験成績（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.13）

11) ボルチオキセチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績①（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.11）

12) ボルチオキセチンの肝機能障害患者における薬物動態試験成績②（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.12）

13) ボルチオキセチンの高齢者における薬物動態試験成績（2019年9月20日承認、CTD 2.7.2.3）

14) ボルチオキセチンの薬物相互作用に関する検討①（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.14）

15) ボルチオキセチンの薬物相互作用に関する検討②（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.15）

16) ボルチオキセチンの臨床試験成績①（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.32）

17) ボルチオキセチンの臨床試験成績②（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.46）

18) ボルチオキセチンの抗うつ作用に関する検討（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 提携

ルンドベック・ジャパン株式会社

東京都港区虎ノ門四丁目1番17号　神谷町プライムプレイス

トリンテリックス®及びTrintellix®はH. Lundbeck A/Sの商標です。

VIATRIS

＊＊2024年7月改訂（第7版）
＊2024年1月改訂（第6版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
ベンラファキシン塩酸塩徐放性カプセル

日本標準商品分類番号
871179

劇薬、処方箋医薬品注）

イフェクサー®SR カプセル 37.5 mg
イフェクサー®SR カプセル 75 mg
EFFEXOR® SR CAPSULES

	37.5mg	75mg
承認番号	22700AMX01007	22700AMX01008
販売開始	2015年12月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

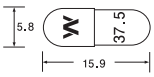
2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者［10.1参照］
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［9.3.1参照］
2.4 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15mL/min未満）のある患者又は透析中の患者［9.2.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	イフェクサーSRカプセル37.5mg	イフェクサーSRカプセル75mg
有効成分	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩42.43mg （ベンラファキシンとして37.5mg）	1カプセル中 ベンラファキシン塩酸塩84.85mg （ベンラファキシンとして75mg）
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース （カプセル本体） ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、ヒプロメロース、エチルセルロース （カプセル本体） ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
イフェクサーSR カプセル37.5mg		W 37.5	キャップ：淡灰色 ボディ：淡紅色 3号硬カプセル 徐放カプセル
イフェクサーSR カプセル75mg		W 75	キャップ：淡紅色 ボディ：淡紅色 1号硬カプセル 徐放カプセル

4．効能又は効果
うつ病・うつ状態

5．効能又は効果に関連する注意
5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある。また、本剤の投与により、特に18歳未満の大うつ病性障害患者では、プラセボと比較して自殺念慮、自殺企図のリスクが高くなる可能性が示唆されているため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］
5.2 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.2参照］

6．用法及び用量
通常、成人にはベンラファキシンとして1日37.5mgを初期用量とし、1週後より1日75mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日225mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として75mgずつ行うこと。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与量は、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。増量により不眠症状、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれるおそれがある。［15.1.3参照］
7.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、本剤37.5mgを2日に1回投与から開始し、1週間後に本剤37.5mgを1日1回投与に増量すること。なお、患者の症状に応じて、1週間以上の間隔をあけて、本剤37.5mg/日ずつ、1日112.5mgを超えない範囲で増量することとし、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。［9.3.2、16.6.2参照］
7.3 軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者では、血中濃度が上昇し、特に投与初期に副作用が発現しやすくなるおそれがあるため、必要に応じて減量又は投与間隔の延長を考慮し、増量に際しては患者の状態を十分に観察すること。［9.3.2、16.6.2参照］

8．重要な基本的注意
8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］
8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1参照］
8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照］
8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患の悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。［5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、9.7.3、15.1.1参照］
8.5 心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、本剤投与中は、適宜血圧・脈拍数等を測定し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.7、11.1.11参照］
8.6 眠気、めまい等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。また、患者に、これらの症状を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、指導すること。
8.7 投与中止（突然の中止）又は減量により、攻撃性、軽躁、不安、激越、神経過敏、錯乱、睡眠障害、疲労、傾眠、錯感覚、めまい、痙攣、頭痛、感冒様症状、耳鳴、協調運動障害、振戦、発汗、口内乾燥、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、視覚障害等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。
8.8 血清コレステロールの上昇が報告されているので、本剤を長期に投与する場合はコレステロール値の測定を考慮し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 双極性障害患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、9.7.3、15.1.1参照]

9.1.2 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.7.3、15.1.1参照]

9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.4参照]

9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。[8.2、8.4、9.1.3参照]

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすことがある。[11.1.5参照]

9.1.6 緑内障又は眼内圧亢進のある患者

症状が増悪することがある。

9.1.7 高血圧又は心疾患のある患者

本剤投与前に適切にコントロールし、定期的に血圧・脈拍数等を測定すること。

心拍数増加、血圧上昇、高血圧クリーゼがあらわれ、症状を悪化させるおそれがある。[8.5、11.1.11参照]

**9.1.8 QT延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者

QT延長、心室頻拍（torsade de pointesを含む）を起こす可能性がある。[10.2、11.1.4参照]

9.1.9 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者

皮膚や粘膜の出血、消化管出血等が報告されており、出血傾向が増強することがある。[10.2参照]

9.1.10 前立腺肥大等排尿困難のある患者

ノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状が悪化することがある。

9.2 腎機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.2.1 重度の腎機能障害（糸球体ろ過量15mL/min未満）のある患者又は透析中の患者

投与しないこと。また、本剤は透析ではほとんど除去されない。[2.4参照]

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。[2.3参照]

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

[7.2、7.3、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIが投与された女性が出産した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。

9.5.2 妊娠ラットにベンラファキシン30mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約0.4倍）を経口投与したとき、胎児の生存率低下及び体重抑制が認められた[1]。

9.5.3 妊娠ラットに活性代謝物である*O*-脱メチルベンラファキシン100mg/kg/日（AUCに基づく曝露量比較で臨床曝露量の約1.7倍）を経口投与したとき、受胎能の低下が認められた[1]。

9.5.4 妊娠ウサギにベンラファキシンを経口投与した実験で、胎児への移行が認められた[2]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている[3,4]。[16.3.2参照]

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施した7～17歳の大うつ病性障害（DSM-Ⅳ[注]における分類）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において本剤の有効性が確認できなかったとの報告がある[5]。[5.2参照]

注）DSM-Ⅳ：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders，4th edition（DSM-Ⅳ精神疾患の診断・統計マニュアル）

9.7.3 18歳未満の精神疾患を対象としたプラセボ対照試験における、プラセボに対する本剤の自殺行動・自殺念慮のリスク比と95%信頼区間は4.97［1.09，22.72］であり、本剤投与時に自殺行動・自殺念慮のリスクが増加したとの報告がある[6]。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]

9.8 高齢者

肝機能、腎機能の低下を考慮し、用量等に注意して投与すること。一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多い。また、高齢者において低ナトリウム血症及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の危険性が高くなることがある。[11.1.3参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6及び一部CYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） サフィナミドメシル酸塩（エクフィナ） [2.2参照]	本剤又は他の抗うつ剤で、併用により発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等の症状があらわれることがある。なお、MAO阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合は14日間以上、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合は7日間以上の間隔をおくこと。	主にMAO阻害剤による神経外アミン総量の増加及び抗うつ剤によるモノアミン作動性神経終末におけるアミン再取り込み阻害によると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
**アルコール（飲酒）	本剤投与中は、飲酒を避けることが望ましい。	相互に中枢神経抑制作用を増強させる可能性がある。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） [11.1.1参照]	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	左記薬剤のMAO阻害作用によりセロトニン作用が増強されると考えられる。
セロトニン作用薬 炭酸リチウム、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）及び選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、トラマドール塩酸塩含有製剤、メサドン塩酸塩、ペンタゾシン含有製剤、ペチジン塩酸塩含有製剤、タペンタドール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物含有製剤、フェンタニル含有製剤、トリプタン系薬剤、L-トリプトファン含有製剤、リネゾリド等 [11.1.1参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。
セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [11.1.1参照]	相互にセロトニン作用を増強することにより、セロトニン症候群等があらわれるおそれがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、相互にセロトニン作用が増強することがある。
	本剤及び*O*-脱メチル体の血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	セイヨウオトギリソウが本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導すると考えられる。
アドレナリン、ノルアドレナリン	これらの薬剤（特に注射剤）との併用により、心血管作用（血圧上昇等）が増強することがあるので、本剤及びこれらの薬剤の用量を減量するなど注意して投与すること。	本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、アドレナリン作用が増強することがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
出血傾向が増強する薬剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリン等の抗凝固剤 [9.1.9参照]	出血傾向が増強するおそれがあるので、注意して投与すること。	SNRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
ハロペリドール [16.7.1参照]	ハロペリドールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	機序不明
イミプラミン塩酸塩 [16.7.3参照]	イミプラミンの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	
シメチジン [16.7.5参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、注意して投与すること。	シメチジンの薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、エリスロマイシン、リトナビル等 [16.7.4参照]	本剤及び*O*-脱メチル体の血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	CYP3A4阻害剤であるケトコナゾール（経口剤）の併用による本剤の副代謝経路の阻害が報告されている。
メトプロロール酒石酸塩 [16.7.6参照]	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
	メトプロロールの降圧作用が減弱するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤のノルアドレナリン再取り込み阻害作用によると考えられる。
インジナビル硫酸塩エタノール付加物 [16.7.8参照]	インジナビルの血中濃度が低下するおそれがあるので注意して投与すること。	機序不明
リスペリドン [16.7.7参照]	リスペリドンの血中濃度が上昇するおそれがあるので注意して投与すること。	本剤の薬物代謝酵素（CYP2D6）の阻害作用により、リスペリドンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.8、11.1.4参照]	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（0.2%）

不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経失調等があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2参照]

11.1.2 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.1.3 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、これらの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。[9.8参照]

****11.1.4 QT延長**（0.5%）、**心室頻拍（torsade de pointesを含む）**（頻度不明）、**心室細動**（頻度不明）

[9.1.8、10.2参照]

11.1.5 痙攣（0.2%）

[9.1.5参照]

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）があらわれることがある。

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）、**再生不良性貧血**（頻度不明）、**汎血球減少症**（頻度不明）、**好中球数減少**（0.2%）、**血小板数減少**（0.2%）

必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.10 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.11 高血圧クリーゼ（頻度不明）

血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。[8.5、9.1.7参照]

11.1.12 尿閉（0.2%）

導尿を実施するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症	じん麻疹	血管浮腫、光線過敏性反応
精神神経系	傾眠（26.9%）、浮動性めまい（24.4%）、頭痛（19.3%）、不眠症（16.0%）	易刺激性、異常感覚（錯感覚、感覚鈍麻等）、筋緊張亢進（筋骨格硬直、筋痙縮等）、振戦	躁病、激越、落ち着きのなさ、幻覚、せん妄、異常な夢（悪夢等）、無感情、失神、味覚異常、リビドー減退、アカシジア、ジスキネジー、ミオクローヌス	錯乱状態、神経過敏、鎮静、離人症、錐体外路障害（ジストニーを含む）、協調運動障害、平衡障害
消化器	悪心（33.5%）、腹部不快感（腹痛、膨満、便秘等）（27.2%）、口内乾燥（24.3%）、嘔吐、下痢	食欲減退		膵炎、歯ぎしり
感覚器	調節障害	耳鳴、視覚障害		散瞳、閉塞隅角緑内障
循環器	動悸（13.2%）	血圧上昇、頻脈	血圧低下、起立性低血圧	
血液			異常出血（斑状出血、粘膜出血、胃腸出血等）	出血時間延長
肝臓	肝機能検査値異常（ALT・AST・γ-GTP・LDH・Al-P・血中ビリルビンの上昇等）（10.0%）			肝炎
泌尿器・生殖器	排尿困難	頻尿	月経障害、射精障害、勃起不全	尿失禁、オルガズム障害、無オルガズム症
代謝・内分泌		血中コレステロール増加	低ナトリウム血症	血中プロラクチン増加
その他	体重減少、発汗（寝汗等）、無力症（疲労、倦怠感等）	ほてり、体重増加	あくび、悪寒、呼吸困難、脱毛症、骨折	

****13. 過量投与**

市販後において、本剤の過量投与、又は他剤やアルコールを併用した本剤の過量投与が報告されている。

****13.1 症状**

主な症状として、頻脈、意識レベルの変化、散瞳、発作、嘔吐であり、心電図の変化（QT延長、脚ブロック、QRSの延長）、心室性頻脈、徐脈、低血圧、横紋筋融解症、回転性めまい、肝臓壊死、セロトニン症候群及び死亡も報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。必要に応じて活性炭投与等の適切な処置を行うこと。催吐は薦められない。本剤は分布容積が大きいので、強制利尿、透析、血液灌流及び交換輸血はあまり効果的でない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 服用時の注意

カプセルの内容物を砕いたり、すりつぶしたりせず、そのまま噛まずに服用するよう指導すること。砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、血中濃度が上昇するおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施した大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、9.7.3参照］

15.1.2 主に50歳以上を対象に実施した海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与した患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

15.1.3 健康成人及び大うつ病性障害患者に、本剤225mg以上を投与したとき、チラミン昇圧反応の抑制が報告されており、血圧上昇等のノルアドレナリン作用があらわれる可能性がある[7,8]。また、国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）では、本剤75mgより高用量を投与したとき、軽微な不眠傾向が認められた[9]。［7.1参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与したとき、ベンラファキシン未変化体の血漿中濃度は投与6時間後に最高値に達した。本剤の主代謝物であり薬理活性を有するO-脱メチルベンラファキシン（ODV）の血漿中濃度は投与8～10時間後に最高値に達した。未変化体の最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は用量比例性を示さなかった[10]。

投与量（mg）	測定物質	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）
37.5	未変化体	12±7	9.3±3.3	206±178
	ODV[a)]	54±6	11.8±3.2	1316±311
75	未変化体	33±15	7.9±2.3	505±257
	ODV[a)]	98±19	12.3±2.1	2462±391
150	未変化体	89±65	9.7±2.5	1830±1753
	ODV[a)]	176±42	11.1±2.7	4598±995
225	未変化体	101±20	7.6±1.6	1471±238
	ODV[a)]	322±22	11.7±1.1	8254±547

a）ベンラファキシン換算
平均値±標準偏差、例数：各用量6例

16.1.2 反復投与

健康成人男性に本剤を1日1回7日間反復経口投与したとき、未変化体及びODVのいずれも反復投与開始3日目には定常状態に到達した[11]。

投与量（mg）	測定物質	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	
		1日目	7日目	1日目	7日目
75	未変化体	38±20	46±24	485±321	630±403
	ODV[b)]	104±20	149±26	1732±272	2697±430
150	未変化体	108±58	143±90	1521±1021	2186±1680
	ODV[b)]	196±64	276±87	3316±1056	5237±1728

b）ベンラファキシン換算
平均値±標準偏差、例数：各用量6例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性6例に本剤75mgを空腹時及び食後に単回経口投与し、食事の影響を検討した結果、未変化体及びODVのC_{max}及びAUCに空腹時投与時と食後投与時の差は認められなかった[12]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

ヒト血漿又は血清を用いて平衡透析法により測定したベンラファキシン及びODVの蛋白結合率は、いずれも約30%であった[13]。

16.3.2 乳汁中移行

ベンラファキシン（非徐放化製剤）を服薬中（平均投与量244mg/日）の授乳婦6例の定常状態におけるベンラファキシンとODVの乳汁中濃度は血漿中濃度のそれぞれ2.5倍と2.7倍であった[4]（外国人データ）。［9.6参照］

16.5 排泄

健康成人男性9例に^{14}C標識ベンラファキシン50mg（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、投与後48時間で総放射能の87%が尿中に排泄され、その内訳は未変化体（4.7%）、ODV（29.4%）、ODVのグルクロン酸抱合体（26.4%）、その他の代謝物（26.5%）であった[14]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを単回経口投与したとき、未変化体及びODVの$AUC_{0-\infty}$は腎機能の低下に伴い増大する傾向がみられた[15]（外国人データ）。［9.2.2参照］

対象	例数	測定物質	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F[c)]（L/h/kg）	CL_r（mL/h/kg）
健康成人	18	未変化体	494±483	2.1±1.4	73±37
		ODV	2044±880	0.36±0.15	96±36
軽度腎障害	6	未変化体	458±244	2.1±1.8	36±12
		ODV	2821±886	0.26±0.07	65±26
中等度腎障害	5	未変化体	844±839	1.3±0.6	37±16
		ODV	2047±1045	0.46±0.25	46±17

c）ODVではCL/F/f_m
平均値±標準偏差

16.6.2 肝機能障害患者

Child-PughA又はBの肝機能障害患者にベンラファキシン（非徐放化製剤）を単回経口投与したとき、肝機能がより低い集団で未変化体の$AUC_{0-\infty}$は高い値を示したが、ODVの$AUC_{0-\infty}$には一定の傾向はみられなかった[16]（外国人データ）。［7.2、7.3、9.3.2参照］

対象	例数	投与量（mg）	測定物質	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	CL/F[d)]（L/h/kg）
健康成人	20	75	未変化体	769±763	2.25±1.75
			ODV	2861±1039	0.46±0.53
Child-PughA	8	37.5	未変化体	1823±1265[e)]	0.90±0.83
			ODV	4231±2289[e)]	0.28±0.09
Child-PughB	11	37.5	未変化体	2407±1874[e)]	0.62±0.55
			ODV	2651±977[e)]	0.94±2.10

d）ODVではCL/F/f_m
e）投与量を75mgとした場合の換算値として表記
平均値±標準偏差

16.6.3 CYP2D6遺伝子多型別の薬物動態

CYP2D6の遺伝子型より高代謝型（EM）と低代謝型（PM）に分類された健康成人にそれぞれ本剤75mgを空腹時単回経口投与したとき、未変化体とODVの血漿中濃度はCYP2D6表現型の影響を受けることが示唆された[17]（外国人データ）。

CYP2D6表現型	例数	測定物質	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）
EM	7	未変化体	40±14	10.9±2.4	591±246
		ODV	104±27	13.6±3.2	3078±838
PM	6	未変化体	99±11	12.7±1.8	2548±451
		ODV	23±12	14.4±3.6	844±329

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ハロペリドール

健康成人25例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mgの1日2回反復経口投与下において、ハロペリドール2mgを併用単回投与し薬物動態を検討した。併用によりハロペリドールのAUCは約70%増加した[18]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 アルプラゾラム

健康成人16例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mgの1日2回反復経口投与下において、アルプラゾラム2mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、アルプラゾラムのAUCは約30%減少した[19]（外国人データ）。

16.7.3 イミプラミン

デキストロメトルファン（主消失経路はCYP2D6による代謝）及びメフェニトイン（主消失経路はCYP2Cによる代謝）の代謝能が高い健康成人男性27例を2投与群に無作為に割り付け、ベンラファキシン（非徐放化製剤）反復経口投与下において、イミプラミンを併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用によりイミプラミンの薬物動態に影響はみられなかったが、イミプラ

ミンの活性代謝物であるデシプラミンのAUCは35%増加した[20]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 ケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人（CYP2D6高代謝能群［EM］14例、CYP2D6低代謝能群［PM］7例）にケトコナゾール100mgを12時間毎に4回経口投与し、その3回目にベンラファキシン（非徐放化製剤）をEMには50mg、PMには25mgを併用単回投与し薬物動態を検討した。併用により、EMではベンラファキシン及びODVのAUCが平均でそれぞれ21%、23%増加した。PMでは併用によるベンラファキシンのAUC及びC_{max}の変化率の範囲は単独投与時と比較して、それぞれ－1.9%～＋206%、－4.8%～+119%であり影響が一貫していなかった[21]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 シメチジン

健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回、シメチジン800mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンのAUCは約62%増加したが、ODVには影響を与えず、ベンラファキシンとODVのAUCの合算値としては約13%の増加であった[22]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 メトプロロール

健康成人18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回及びメトプロロール100mgを1日1回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、メトプロロールのC_{max}とAUCはそれぞれ39%と33%増加した[23]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.7 リスペリドン

健康成人30例にベンラファキシン（非徐放化製剤）75mgの1日2回反復経口投与下において、リスペリドン1mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった。併用によりリスペリドンのC_{max}は29%増加し、AUCは32%増加したが、リスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシリスペリドン）及び総活性体（リスペリドンと9-ヒドロキシリスペリドンの合計）としての影響はわずかであった[24]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.8 インジナビル

健康成人9例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgの1日3回反復経口投与下において、インジナビル800mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用によりベンラファキシンの薬物動態にほとんど影響はみられなかったが、インジナビルのC_{max}は36%減少し、AUCは28%減少した。しかし、健康成人12例に本剤75mgを1日1回反復経口投与下において、インジナビル800mgを併用単回経口投与したときの薬物動態に関する報告では、ベンラファキシン及びインジナビルの薬物動態にほとんど影響はみられなかった[25,26]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.9 リチウム

健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回7日間経口投与後、リチウム600mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、リチウムの薬物動態には、ほとんど影響はみられなかった[27]（外国人データ）。

16.7.10 カルバマゼピン

健康成人16例にカルバマゼピン200mgを1日2回単独反復経口投与あるいはベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回併用反復経口投与し薬物動態を検討した。ベンラファキシンとカルバマゼピンの薬物動態にほとんど影響はみられなかった[28]（外国人データ）。

16.7.11 ジアゼパム

健康成人男性18例にベンラファキシン（非徐放化製剤）50mgを1日3回反復経口投与後、ジアゼパム10mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシンとジアゼパムの薬物動態にほとんど影響はみられなかった[29]（外国人データ）。

16.7.12 トルブタミド

健康成人12例にベンラファキシン（非徐放化製剤）37.5mg又は75mgを1日2回反復経口投与後、トルブタミド500mgを併用単回経口投与し薬物動態を検討した。併用により、ベンラファキシン及びトルブタミドの薬物動態にほとんど影響はみられなかった[30]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

承認時における臨床試験成績の概要は以下のとおりであった。

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）

うつ病・うつ状態の患者を対象として、本剤（75mg又は75～225mg）又はプラセボを8週間投与した結果、主要評価項目であるハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D_{17}）合計点の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、本剤（75mg）のプラセボに対する優越性が示された[9]。

HAM-D_{17}合計点の要約とプラセボ群との比較結果

投与群	例数	HAM-D_{17}合計点の平均値（標準偏差）			プラセボ群との対比較[a]	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差［95%信頼区間］	p値
プラセボ群	184	22.4（4.10）	13.2（6.73）	-9.2（6.78）	－	－
75mg/日群	174	22.6（4.05）	11.8（7.20）	-10.8（7.26）	1.50［0.14，2.87］	0.031
75～225mg/日群	177	22.3（4.00）	12.0（6.69）	-10.3（6.55）	1.12［-0.24，2.48］	0.106

a）治療群を因子、ベースラインのHAM-D_{17}合計点を共変量とした共分散分析モデル

有害事象発現頻度はプラセボ群で67.2%（123/183例）、75 mg/日群で75.3%（131/174例）、75～225 mg/日群で81.7%（147/180例）であった。主な有害事象は、悪心（13.1%、22.4%、29.4%）、鼻咽頭炎（22.4%、20.1%、17.8%）、傾眠（8.2%、12.1%、17.2%）、頭痛（7.7%、9.2%、10.0%）、口渇（7.7%、6.3%、10.0%）であった。

17.1.2 長期継続投与試験

国内第Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）を完了した患者（50例）を対象として、本剤（75～225mg）を最大44週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持された[31]。

HAM-D_{17}合計点の要約（平均値（標準偏差））

評価時期	例数	HAM-D_{17}合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	50	12.0（6.10）	－
8週	48	8.4（4.59）	-3.88（4.61）
24週	44	6.8（5.46）	-5.68（5.08）
44週	40	5.7（6.00）	-7.08（5.98）

有害事象は49/50例に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい、傾眠、便秘、悪心及び血圧上昇であった。

17.1.3 長期継続投与試験

国内第Ⅲ相試験（ミルナシプラン対照比較試験）を完了した患者（247例）を対象として、本剤（75～150mg）を最大52週間投与した結果、治療を継続できた患者では長期間にわたり抗うつ効果が維持された[31]。

HAM-D_{17}合計点の要約（平均値（標準偏差））

評価時期	例数	HAM-D_{17}合計点	ベースラインからの変化量
ベースライン	247	10.0（6.09）	－
8週	238	7.4（5.79）	-2.60（5.56）
26週	201	6.7（5.65）	-3.44（5.64）
52週	167	5.0（4.98）	-5.40（5.54）

有害事象発現頻度は98.4%（243/247例）であった。主な事象は、鼻咽頭炎（66.0%）、悪心（48.6%）、傾眠（48.2%）、浮動性めまい（40.9%）、不眠症（40.9%）、頭痛（38.9%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本薬及び活性代謝物である*O*-脱メチルベンラファキシン（ODV）は*in vitro*においてラット脳シナプトソーム分画におけるセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示し、ドパミンの取り込みに対し弱い阻害作用を示した[32]。*in vivo*においてもセロトニン及びノルアドレナリンの取り込み阻害作用を示した[33]。

18.1.2 ラット前頭葉皮質における細胞外セロトニン及びノルアドレナリンの濃度を共に増加させたが、セロトニンの増加は一過性かつ軽度であった[33]。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 マウス尾懸垂試験において無動時間を短縮した[34]。

18.2.2 マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した[35]。

18.2.3 ラット学習性無力モデルにおいて回避学習改善効果を示した[36]。

18.2.4 ラット居住者・侵入者モデルにおいて抗うつ薬様作用を示した[37]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベンラファキシン塩酸塩（Venlafaxine Hydrochloride）

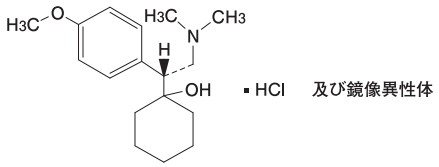
化学名：1-[(1*RS*)-2-Dimethylamino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol monohydrochloride

分子式：$C_{17}H_{27}NO_2$・HCl

分子量：313.86

性状：白色の粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

化学構造式：



21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈イフェクサーSRカプセル37.5mg〉

70カプセル［14カプセル（PTP）×5］
100カプセル［10カプセル（PTP）×10］
500カプセル［10カプセル（PTP）×50］
100カプセル［瓶］

〈イフェクサーSRカプセル75mg〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］
500カプセル［10カプセル（PTP）×50］
100カプセル［瓶］

23．主要文献

1）社内資料：毒性試験（2015年9月28日承認、CTD2.4.5.3）
2）社内資料：胎児移行性（ウサギ）（GTR-17290）（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.4.4）
3）社内資料：乳汁中排泄（ラット）（GTR-17952）（2015年9月28日承認、CTD2.6.4.6.3）
4）Ilett KF，et al.：Br J Clin Pharmacol．2002；53（1）：17-22
5）Emslie GJ，et al.：J Am Acad Child Adolesc Psychiatry．2007；46（4）：479-488
6）Hammad TA，et al.：Arch Gen Psychiatry．2006；63（3）：332-339
7）Harvey AT，et al.：Arch Gen Psychiatry．2000；57（5）：503-509
8）Debonnel G，et al.：Int J Neuropsychopharmacol．2007；10（1）：51-61
9）社内資料：国内第3相試験（B2411263試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.35）
10）社内資料：健康成人における単回投与時の薬物動態（156-JA試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.8）
11）社内資料：健康成人における反復投与時の薬物動態（153-JA試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.9）
12）社内資料：薬物動態における食事の影響（156-JA試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.1.2.4）
13）社内資料：タンパク結合率（*in vitro*）（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
14）Howell SR，et al.：Xenobiotica．1993；23（4）：349-359
15）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3.5）
16）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.3.6）
17）Preskorn S，et al.：J Clin Psychopharmacol．2009；29（1）：39-43
18）社内資料：ハロペリドールとの薬物相互作用（95-059-MA試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.1.2.5.10）
19）Amchin J，et al.：Psychopharmacol Bull．1998；34（2）：211-219
20）社内資料：イミプラミンとの薬物相互作用（129-US試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.1.2.5.7）
21）Lindh JD，et al.：Eur J Clin Pharmacol．2003；59（5-6）：401-406
22）Troy SM，et al.：J Clin Pharmacol．1998；38（5）：467-474
23）社内資料：メトプロロールとの薬物相互作用（132-SW試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.1.2.5.6）
24）Amchin J，et al.：J Clin Pharmacol．1999；39（3）：297-309
25）Levin GM，et al.：Psychopharmacol Bull．2001；35（2）：62-71
26）Jann MW，et al.：Eur J Clin Pharmacol．2012；68（5）：715-721
27）Troy SM，et al.：J Clin Pharmacol．1996；36（2）：175-181
28）社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用（133-UK試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
29）Troy SM，et al.：J Clin Pharmacol．1995；35（4）：410-419
30）社内資料：トルブタミドとの薬物相互作用（118-US試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.2.2.5.11）
31）社内資料：長期投与試験（B2411264試験、818-JA試験）（2015年9月28日承認、CTD2.7.6.44）
32）社内資料：ラット脳シナプトソームにおけるモノアミン取り込み阻害作用（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
33）社内資料：ラット大脳前頭皮質における細胞外5-HTおよびNA濃度増加作用（RPT-43824）（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
34）社内資料：尾懸垂試験における無動時間短縮作用（マウス）（RPT-43898）（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.2）
35）社内資料：強制水泳試験における無動時間短縮作用（マウス）（GTR-21946）（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.3）
36）社内資料：学習性無力モデルにおける回避学習改善効果（ラット）（GTR-21948）（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.4）
37）社内資料：居住者・侵入者モデルにおける攻撃行動に対する作用（ラット）（2015年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2.5）

****24．文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

***26．製造販売業者等**

****26.1 製造販売元**

ヴィアトリス製薬合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

Ⓡ登録商標

N22
2025年4月改訂（第7版）
＊2024年4月改訂（第6版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
871179

	10mg	20mg
承認番号	22300AMX00517000	23000AMX00835000
販売開始	2011年8月	2019年6月

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

エスシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ®錠10mg
レクサプロ®錠20mg
LEXAPRO® Tablets 10mg
LEXAPRO® Tablets 20mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩）を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者［10.1、11.1.3 参照］

2.3 ピモジドを投与中の患者［10.1、11.1.4、16.7.2 参照］

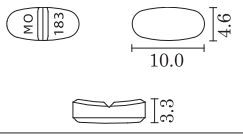
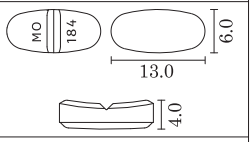
2.4 QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等）［心室頻拍（torsade de pointesを含む）、心電図QT間隔の過度な延長を起こすことがある。］［8.7、11.1.4 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レクサプロ錠10mg	レクサプロ錠20mg
有効成分	1錠中　エスシタロプラムシュウ酸塩 12.77mg（エスシタロプラムとして10mg）	1錠中　エスシタロプラムシュウ酸塩 25.54mg（エスシタロプラムとして20mg）
添加剤	タルク、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	レクサプロ錠10mg	レクサプロ錠20mg
性状	白色でだ円形の割線のあるフィルムコーティング錠	
外形（mm）		
重量（mg）	約128	約255
識別コード	MO183	MO184

4. 効能又は効果

うつ病・うつ状態、社会不安障害

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照］

〈うつ病・うつ状態〉

5.2 本剤を12歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。［9.7.2 参照］

〈社会不安障害〉

5.3 社会不安障害の診断は、DSM注）等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

注）DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）

6. 用法及び用量

通常、成人にはエスシタロプラムとして10mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて行い、1日最高用量は20mgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

7.2 肝機能障害患者、高齢者、遺伝的にCYP2C19の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現しやすいおそれがあるため、10mgを上限とすることが望ましい。また、投与に際しては患者の状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。［8.7、9.1.1、9.1.2、9.3、9.8、11.1.4、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.2-16.6.4 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［5.1、8.2-8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照］

8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.3-9.1.6、15.1.1 参照］

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.3、9.1.4、15.1.1 参照］

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.1、8.1-8.3、9.1.3-9.1.6、15.1.1 参照］

8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。

8.6 投与中止（突然の中止）により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯感覚、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

8.7 本剤投与によりQT延長がみられていることから、心血管系障害を有する患者に対しては、本剤の投与を開始する前に心血管系の状態に注意を払うこと。［2.4、7.2、9.1.1、11.1.4 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT延長を起こすリスクのある患者

［7.2、8.7、10.2、11.1.4 参照］

(1) 著明な徐脈等の不整脈又はその既往歴のある患者

(2) うっ血性心不全の患者

(3) 低カリウム血症の患者

9.1.2 CYP2C19の活性が遺伝的に欠損している患者

［7.2、16.1.1、16.1.2、16.5、16.6.4 参照］

9.1.3 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.4、15.1.1 参照］

9.1.4 躁うつ病患者

躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.3、15.1.1 参照］

9.1.5 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.6 参照］

9.1.6 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.5 参照］

9.1.7 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣発作を起こすことがある。［11.1.1 参照］

9.1.8 出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者

出血傾向が増強するおそれがある。［10.2 参照］

9.1.9 閉塞隅角緑内障の患者

眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。［7.2、16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.1 生殖発生毒性試験（ラット）において、臨床曝露量を超える高い曝露により胎児毒性（体重減少、骨化遅延）及び出生児の死亡率の増加が認められた。なお、動物実験（ラット）において、催奇形作用は認められていない。

9.5.2 本剤のラセミ体であるシタロプラムの生殖発生毒性試験（ラット）において、心血管系の異常を有する胎児数の増加が認められたが、再試験においては認められなかった。

9.5.3 妊娠末期に本剤あるいは他のSSRI、SNRIを投与された妊婦から出生した新生児において、入院期間の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする、離脱症状と同様の症状が出産直後にあらわれたとの報告がある。臨床所見としては、呼吸窮迫、チアノーゼ、無呼吸、発作、体温調節障害、哺乳障害、嘔吐、低血糖症、筋緊張低下、筋緊張亢進、反射亢進、振戦、ぴくつき、易刺激性、持続性の泣きが報告されている。

9.5.4 海外の疫学調査において、妊娠中に本剤のラセミ体であるシタロプラムを含む他のSSRIを投与された妊婦から出生した新生児において、新生児遷延性肺高血圧症のリスクが増加したとの報告がある[1,2]。このうち1つの調査では、妊娠34週以降に生まれた新生児における新生児遷延性肺高血圧症発生のリスク比は、妊娠早期の投与では2.4（95%信頼区間1.2-4.3）、妊娠早期及び後期の投与では3.6（95%信頼区間1.2-8.3）であった[2]。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害（DSM-Ⅳにおける分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において、6～11歳の患者で有効性が確認できなかったとの報告がある[3]。［5.2 参照］

9.8 高齢者

用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。高齢者での薬物動態試験で、血中濃度が高い傾向が認められている。［7.2、16.6.3 参照］

10. 相互作用

本剤は主にCYP2C19で代謝され、CYP2D6及びCYP3A4も代謝に関与している。［16.4.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩 エフピー ラサギリンメシル酸塩 アジレクト サフィナミドメシル酸塩 エクフィナ ［2.2、11.1.3 参照］	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後14日間以内の患者には投与しないこと。また、本剤投与後にMAO阻害剤を投与する場合には、14日間以上の間隔をあけること。	セロトニンの分解が阻害され、脳内セロトニン濃度が高まると考えられる。
ピモジド ［2.3、11.1.4、16.7.2 参照］	本剤のラセミ体であるシタロプラムとピモジドとの併用により、QT延長が発現したとの報告がある。	機序は不明である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作用薬 トリプタン系薬剤 スマトリプタンコハク酸塩　等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン前駆物質（L-トリプトファン）含有製剤又は食品等 トラマドール塩酸塩 リネゾリド 炭酸リチウム セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品　等 ［11.1.3 参照］	セロトニン症候群等のセロトニン作用による症状があらわれることがある。これらの薬物を併用する際には観察を十分に行うこと。	本剤はセロトニン再取り込み阻害作用を有するため、併用により、セロトニン作用が増強することがある。
メチルチオニニウム塩化物水和物（メチレンブルー） ［11.1.3 参照］		メチルチオニニウム塩化物水和物はMAO阻害作用を有するため、セロトニン作用が増強される。
三環系抗うつ剤 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩　等 フェノチアジン系抗精神病剤 リスペリドン ブチロフェノン系抗精神病剤 ハロペリドール 抗不整脈剤 フレカイニド酢酸塩 プロパフェノン塩酸塩 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、これらの薬剤を減量するなど注意すること。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断剤 メトプロロール酒石酸塩 [16.7.1 参照]	メトプロロールの血中濃度が上昇するおそれがあるので、メトプロロールを減量するなど注意すること。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素であるCYP2D6を阻害することによると考えられる。
シメチジン [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	シメチジンが本剤の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
オメプラゾール ランソプラゾール チクロピジン塩酸塩 [16.7.1 参照]		これらの薬剤が本剤の代謝酵素であるCYP2C19を阻害することによると考えられる。
ワルファリンカリウム [16.7.2 参照]	本剤のラセミ体であるシタロプラムとワルファリンとの併用により、ワルファリンのプロトロンビン時間が軽度延長（約5%）したとの報告がある。 本剤の投与を開始もしくは中止する場合は、プロトロンビン時間を慎重にモニターすること。	機序は不明である。
出血傾向が増強する薬剤 非定型抗精神病剤 フェノチアジン系抗精神病剤 三環系抗うつ剤 アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤 ワルファリンカリウム　等 [9.1.8 参照]	出血傾向が増強することがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。
アルコール（飲酒）	本剤服用中は飲酒を避けることが望ましい。	他の抗うつ剤で作用の増強が報告されている。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.1、11.1.4 参照]	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（0.1%）

[9.1.7 参照]

11.1.2 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）

低ナトリウム血症、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、幻覚、痙攣、失神等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.3 セロトニン症候群（頻度不明）

不安、焦燥、興奮、振戦、ミオクローヌス、高熱等のセロトニン症候群があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。異常が認められた場合には投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[2.2、10.1、10.2 参照]

11.1.4 QT延長（頻度不明）、**心室頻拍（torsade de pointesを含む）**（頻度不明）

[2.3、2.4、7.2、8.7、9.1.1、10.1、10.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	倦怠感	異常感	無力症、浮腫、熱感、発熱、悪寒、疲労、体重増加、体重減少	
過敏症			発疹、湿疹、蕁麻疹、そう痒	アナフィラキシー反応、血管浮腫
精神神経系	傾眠（22.6%）、浮動性めまい、頭痛	あくび、不眠症、体位性めまい、感覚鈍麻、易刺激性（いらいら感、焦燥）	アカシジア、睡眠障害、異常夢（悪夢を含む）、激越、不安、錯乱状態、躁病、落ち着きのなさ、錯感覚（ピリピリ感等）、振戦、リビドー減退、歯ぎしり	パニック発作、精神運動不穏、失神、幻覚、神経過敏、離人症、ジスキネジー、運動障害、無オルガズム症
消化器	悪心（20.7%）、口渇	腹部不快感、下痢、食欲減退、腹痛、嘔吐、便秘	腹部膨満、胃炎、食欲亢進、消化不良	
循環器		動悸	起立性低血圧、QT延長	頻脈、徐脈
血液			赤血球減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、白血球増加、血小板増加、血小板減少、鼻出血	出血傾向（斑状出血、消化管出血等）
肝臓		AST・ALT・Al-P・γ-GTP・ビリルビンの上昇等の肝機能検査値異常		肝炎
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、肩こり、こわばり	
泌尿器・生殖器		排尿困難、尿蛋白陽性、射精障害	頻尿、尿閉、不正出血、勃起不全、射精遅延	持続勃起症、月経過多
その他		回転性めまい、耳鳴、多汗症	副鼻腔炎、味覚異常、脱毛、コレステロール上昇、血中ナトリウム低下、乳汁漏出、胸部不快感、寝汗、羞明、霧視、過換気、尿糖陽性	視覚異常、散瞳、高プロラクチン血症

13. 過量投与

13.1 症状

海外において、本剤1000mgを超える過量投与が報告されている。また、本剤を過量投与した患者において、死亡例が海外で報告されている。主な症状として、中枢神経障害（めまい、振戦、不安、焦燥、興奮、セロトニン症候群、痙攣、昏睡）、胃腸障害（悪心・嘔吐等）、心血管障害（低血圧、頻脈、QT延長、不整脈）、電解質及び水分バランス異常（低カリウム血症、低ナトリウム血症）等が報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、本剤を含む複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.1、8.1-8.4、9.1.3、9.1.4 参照]

15.1.2 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

15.1.3 海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、心毒性（心筋炎に基づくうっ血性心不全）による死亡が認められている。心毒性は本剤のC_{max}に依存して発現するものと考えられ、発現の閾値におけるラット及びヒト曝露量の乖離は約8倍と推察されている。

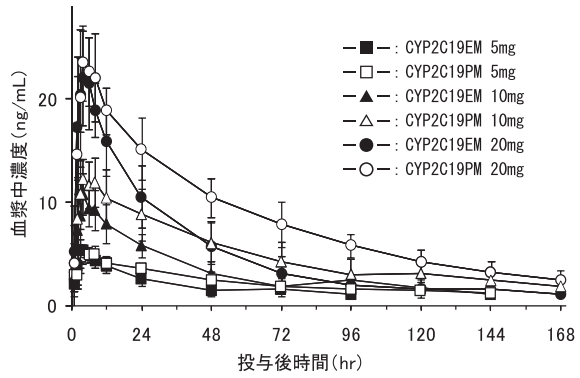
15.2.2 ラット反復投与毒性試験において、本剤投与後に、肺、精巣上体及び副腎にリン脂質症に関連する所見（光顕的に認められる泡沫状肺胞マクロファージの集簇及び細胞の空胞化）が認められ、これらの所見はヒトにおける曝露量よりも低い曝露量より認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（CYP2C19のPM（Poor Metabolizer）及びEM（Extensive Metabolizer）各6例）に絶食下で本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与した。CYP2C19EM群では投与後3.8～4.3時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、消失半減期（$t_{1/2}$）は24.6～27.7時間であり、C_{max}及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は投与量にほぼ比例して増加した。CYP2C19PM群における最高血漿中濃度到達時間及びC_{max}はCYP2C19EM群と同程度であったが、AUC及び$t_{1/2}$はCYP2C19EM群の約2倍であった[4]。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]



単回投与時の薬物動態パラメータ

CYP2C19 遺伝子型[注1)]	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
EM	5	5.7±0.8	3.8±1.3	183±70	24.6±9.9
	10	10.8±2.1	3.8±0.4	418±153	27.7±7.5
	20	23.0±4.3	4.3±1.4	807±282	27.4±7.2
PM	5	5.5±0.6	4.2±1.5	384±109	55.8±16.4
	10	12.9±2.3	4.8±1.8	885±384	51.2±16.9
	20	24.7±4.7	5.2±1.8	1595±356	55.3±8.7

(Mean±S.D.,n=6)

注1）EM：*CYP2C19*1/*1*、*CYP2C19*1/*2*、*CYP2C19*1/*3*
PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*、*CYP2C19*3/*3*

16.1.2 反復投与

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）に本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与した。CYP2C19EM群、CYP2C19PM群のいずれにおいても血漿中濃度は投与回数に従い徐々に上昇し、CYP2C19EM群では投与15日目までに、CYP2C19PM群では投与19日目までにほぼ定常状態に達した。CYP2C19PM群の21日間反復投与後におけるC_{max}、AUC及び$t_{1/2}$のいずれも、CYP2C19EM群と比較して約2倍高値であった[4]。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]

反復投与時の薬物動態パラメータ（投与21日目）

CYP2C19 遺伝子型[注2)]	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
EM	26.8±6.1	3.0±1.0	506±132	37.7±7.5
PM	53.9±12.9	6.4±3.3	1094±266	57.8±14.7

(Mean±S.D.,n=5)

注2）EM：*CYP2C19*1/*1*、*CYP2C19*1/*2*、*CYP2C19*1/*3*
PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*、*CYP2C19*3/*3*

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（17例）に絶食下又は高脂肪食摂取後に本剤20mgを単回経口投与したとき、C_{max}及びAUCは両群で統計学的有意差は認められず、食事の影響は認められなかった[5]（外国人データ）。

16.2.2 生物学的利用率

本剤のラセミ体であるシタロプラム40mgを健康成人12例に単回経口投与したときの生物学的利用率は79.5%であった[6]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与したときのみかけの分布容積（Vz/F）は872～1053Lであった[4]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にエスシタロプラム（20～100ng/mL）を添加したとき、検討した濃度範囲における血漿蛋白結合率はほぼ一定であり、その平均値は55.4%であった[7]（*in vitro*、外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 エスシタロプラムは主にCYP2C19によりデメチル化体へ代謝され、また、デメチル化体への代謝には、CYP2D6及びCYP3A4が関与する。デメチル化体はCYP2D6によりジデメチル化体へ代謝される[8]。また、エスシタロプラムの一部はCYP2D6あるいはモノアミンオキシダーゼ並びにアルデヒド酸化酵素により酸化された*N*-オキサイド体あるいはプロピオン酸体に代謝されることが報告されている[9,10]。エスシタロプラムは、肝臓でこれら代謝物に変換された後、そのまま、あるいはグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されると考えられる[11]。[10. 参照]

16.4.2 健康成人に本剤を単回あるいは反復経口投与したときのC_{max}及びAUCは、エスシタロプラム、デメチル化体、ジデメチル化体の順に高かった。また、ジデメチル化体の尿中排泄率は、エスシタロプラムあるいはデメチル化体に比較して低かった[4]。

16.5 排泄

健康成人（CYP2C19のPM及びEM各6例）に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与したとき、投与後168時間後までのエスシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM群では投与量の12.9～13.2%、CYP2C19PM群では21.2～21.9%であった。また、健康成人（CYP2C19のPM及びEM各5例）に本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与したとき、最終回投与後24時間までのエスシタロプラムの尿中排泄率は、CYP2C19EM群では投与量の17.4%、CYP2C19PM群では30.7%であった[4]。[7.2、9.1.2、16.6.4 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤のラセミ体であるシタロプラム20mgを腎機能が低下（糸球体濾過量：10～53mL/min）した患者7例に単回経口投与したとき、健康成人と比較して$t_{1/2}$は1.35倍延長し、AUC（投与量で補正）は1.24倍に上昇したが、C_{max}（投与量で補正）、t_{max}及びVz/Fはほぼ同程度であった[12]（外国人データ）。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

本剤20mgを軽度～中等度（Child-Pugh分類のA又はB）の肝機能低下患者8例に単回経口投与したとき、肝機能障害の程度に応じてAUCが上昇し、軽度、中等度の肝機能低下患者におけるAUCは、健康成人のそれぞれ1.37倍、1.61倍であった[13]（外国人データ）。［7.2、9.3 参照］

16.6.3 高齢者

本剤10mg、20mg及び30mg[注3]を絶食下単回経口投与したときの高齢者（14例、65～73歳）におけるC_{max}は非高齢者（15例、19～35歳）と同程度であったが、AUC及び$t_{1/2}$は非高齢者と比較してそれぞれ1.29～1.35倍、1.48～1.53倍上昇あるいは延長した[14]。また、本剤10mgを1日1回21日間反復経口投与したときの高齢者（18例、64～80歳）におけるエスシタロプラムのC_{max}及びAUCは、非高齢者（18例、23～35歳）のそれぞれ1.34倍、1.50倍に上昇した[15]（外国人データ）。［7.2、9.8 参照］

16.6.4 薬物代謝酵素の活性が遺伝的に欠損している者

(1) CYP2C19

［7.2、9.1.2、16.1.1、16.1.2、16.5 参照］

(2) CYP2D6

本剤を健康成人に経口投与あるいは静脈内投与[注3]したとき、CYP2D6PMにおけるC_{max}及びAUCは、8例中1例でCYP2D6EMにおける値のそれぞれ1.2倍及び1.3倍であったが、他の7例ではCYP2D6EMと同程度であった[16]（外国人データ）。

注3）本剤の承認用法及び用量は、1日1回20mgまでの経口投与である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤を用いた試験の成績

(1) オメプラゾール

健康成人（16例）にオメプラゾール30mgを1日1回6日間反復経口投与し、5日目に本剤20mgを併用経口投与したとき、本剤のC_{max}には影響は認められなかったが、AUCが1.51倍に上昇した[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

(2) シメチジン

健康成人（16例）にシメチジン400mgを1日2回5日間反復経口投与し、4日目に本剤20mgを併用経口投与したとき、本剤のC_{max}には影響は認められなかったが、AUCが1.72倍に上昇した[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

(3) メトプロロール

健康成人（15例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にメトプロロール100mgを併用経口投与したとき、メトプロロールのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.75倍、2.27倍に上昇した[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

(4) デシプラミン

健康成人（20例）に本剤を反復経口投与（10mg/日を1週間、引き続き20mg/日を3週間）し、最終投与日（28日）にデシプラミン50mg（国内販売中止）を併用経口投与したとき、デシプラミンのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.41倍、2.07倍に上昇した[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

(5) リトナビル

健康成人（18例）に本剤20mgとリトナビル600mgを併用経口投与したとき、本剤及びリトナビルの薬物動態に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

16.7.2 本剤のラセミ体であるシタロプラム（国内未発売）を用いた試験の成績

(1) レボメプロマジン

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、7日目にレボメプロマジン50mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びレボメプロマジンの薬物動態に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

(2) トリアゾラム

健康成人（17例）にシタロプラムを反復経口投与（20mg/日を7日間、引き続き40mg/日を23日間）し、最終投与日（30日）にトリアゾラム0.25mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びトリアゾラムの薬物動態に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

(3) カルバマゼピン

健康成人（12例）にカルバマゼピンを反復経口投与（100mgを2回/日を3日間、引き続き200mgを2回/日を3日間、400mg/日を29日間）し、22日目よりシタロプラム40mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、カルバマゼピンの薬物動態に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

(4) ピモジド

健康成人（26例）にシタロプラム40mgを1日1回11日間反復経口投与し、最終投与日（11日）にピモジド2mgを併用経口投与したとき、ピモジドの薬物動態に影響は認められなかった。一方、併用時のQTcはピモジド単独投与時と比べ有意に延長した（QTcのベースラインからの変化量：併用時9.6～14.1msec、単独投与時2.1～2.3msec）[17]（外国人データ）。［2.3、10.1 参照］

(5) ケトコナゾール

健康成人（17例）にシタロプラム40mg及びケトコナゾール（経口剤は国内未発売）200mgを併用経口投与したとき、シタロプラムの薬物動態に影響は認められなかった。また、ケトコナゾール単独投与時と比べ、ケトコナゾールのt_{max}は遅延（併用時2.4時間、単独投与時1.9時間）し、C_{max}が0.79倍に低下したが、AUC及び$t_{1/2}$は同程度であった[17]（外国人データ）。

(6) ワルファリン

健康成人（12例）にシタロプラム40mgを1日1回21日間反復経口投与し、15日目にワルファリン25mgを併用経口投与したとき、*S*-ワルファリン及び*R*-ワルファリンの薬物動態に影響は認められなかった。また、併用時のプロトロンビン時間の最大値（R_{max}）及びプロトロンビン時間-時間曲線下面積（AUC_{PT}）はワルファリン単独投与時に比べ有意に増加したがその増加の程度は軽度であった（R_{max}及びAUC_{PT}：併用時26.7sec及び3260sec・hr、単独投与時25.1sec及び3098sec・hr）[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

(7) ジゴキシン

健康成人（11例）にシタロプラム40mgを1日1回29日間反復経口投与し、22日目にジゴキシン1mgを併用経口投与したとき、シタロプラム及びジゴキシンの薬物動態に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

(8) リチウム

健康成人（8例）にシタロプラム40mgを1日1回10日間反復経口投与し、3日目から7日目までリチウム30mmolを1日1回5日間反復併用経口投与したとき、シタロプラム及びリチウムの薬物動態に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈うつ病・うつ状態〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）、プラセボ又はパロキセチン塩酸塩水和物（パロキセチンとして1日20～40mg）を8週間投与した結果、主要評価項目であるMontgomery Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）合計点の変化量は下表のとおりであり、本剤（10mg及び20mg併合群）のプラセボに対する優越性が示された。観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg投与群で63.3%（76/120例）、エスシタロプラム20mg投与群で75.6%（90/119例）であった。主な副作用は、10mg投与群では傾眠15.0%（18/120例）、悪心13.3%（16/120例）、浮動性めまい9.2%（11/120例）、20mg投与群では傾眠20.2%（24/119例）、悪心21.0%（25/119例）、浮動性めまい10.1%（12/119例）であった[18]。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

投与群		例数	MADRS合計点[注1]		変化量		
			ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量[注1]	プラセボ群との対比較[注2]	
						群間差[注3] [95%信頼区間]	p値
プラセボ群		124	29.0 ±5.6	18.3 ±10.1	-10.7 ±9.5	-	-
本剤	10mg群	120	29.4 ±5.8	15.6 ±11.0	-13.7 ±10.0	-3.0 [-5.4, -0.5]	0.018[注4]
本剤	20mg群	119	29.8 ±6.0	16.2 ±10.1	-13.6 ±8.8	-2.7 [-5.0, -0.4]	0.021[注4]
本剤	併合群	239	29.6 ±5.9	15.9 ±10.5	-13.7 ±9.4	-2.8 [-4.9, -0.8]	0.006[注4]
パロキセチン群		121	29.8 ±5.9	15.6 ±10.0	-14.2 ±9.9	-3.2 [-5.6, -0.8]	0.009[注4]

注1）Mean±S.D.

注2）投与群を因子、ベースラインのMADRS合計点を共変量とした共分散分析

注3）最小二乗平均値

注4）有意差あり（$p<0.05$）

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg又は20mg投与群では80.4%（74/92例）であった。主な副作用は、傾眠30.4%（28/92例）、悪心23.9%（22/92例）、頭痛19.6%（18/92例）、浮動性めまい15.2%（14/92例）であった[19)]。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS合計点[注5)]	変化量[注5)]
ベースライン	92	31.3±5.5	-
8週時	87	15.0±9.3	-16.5±8.5
24週時	79	10.8±9.1	-20.3±8.6
52週時	66	8.0±7.4	-23.0±7.6

注5）Mean±S.D.

17.1.3 国内第Ⅲ相高齢者長期投与試験

高齢の大うつ病性障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg又は20mg投与群では81.8%（18/22例）であった。主な副作用は、口渇、傾眠及び悪心各22.7%（5/22例）であった[20)]。

MADRS合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	MADRS合計点[注6)]	変化量[注6)]
ベースライン	22	31.4±8.6	-
8週時	19	17.1±9.9	-13.7±9.0
24週時	14	11.5±8.5	-18.6±7.6
52週時	13	7.4±6.4	-23.3±6.6

注6）Mean±S.D.

〈社会不安障害〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

社会不安障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）又はプラセボを12週間投与した結果、主要評価項目であるLiebowitz Social Anxiety Scale-J（LSAS-J）合計点の変化量は下表のとおりであった。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg投与群で51.5%（102/198例）、エスシタロプラム20mg投与群で57.5%（111/193例）であった。主な副作用は、10mg群では傾眠18.7%（37/198例）、悪心14.6%（29/198例）、20mg投与群では傾眠22.3%（43/193例）、悪心17.6%（34/193例）であった[21)]。

LSAS-J合計点及びベースラインからの変化量（LOCF）

投与群		例数	LSAS-J合計点[注7)]		変化量		
			ベースライン	投与12週時	ベースラインからの変化量[注7)]	プラセボ群との対比較[注8)]	
						群間差[注9)] [95%信頼区間]	p値
プラセボ群		196	95.3 ±18.5	72.2 ±27.4	-23.1 ±21.4	-	-
本剤	10mg群	198	94.5 ±18.2	67.6 ±29.0	-26.9 ±23.3	-3.9 [-8.3, 0.6]	0.089
本剤	20mg群	193	93.4 ±17.8	60.7 ±28.0	-32.6 ±25.6	-9.8 [-14.5, -5.2]	-[注10)]

注7）Mean±S.D.

注8）投与群を因子、ベースラインのLSAS-J合計点を共変量とした共分散分析

注9）最小二乗平均値

注10）プラセボ群に対する本剤10mg群の優越性が示された場合に限り、プラセボ群に対する本剤20mg群の優越性を検討する計画であったため、検定が行われなかった。

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験

社会不安障害患者を対象として、本剤（エスシタロプラムとして1日10mg又は20mg）を最大52週間投与した結果、52週まで有効性は維持された。

観察期及び後観察期の副作用発現頻度は、エスシタロプラム10mg又は20mg投与群では60.1%（95/158例）であった。観察期の主な副作用は、傾眠24.7%（39/158例）、悪心19.0%（30/158例）であった。後観察期において発現率が10%以上の副作用は認められなかった[22)]。

LSAS-J合計点及びベースラインからの変化量

評価時期	例数	LSAS-J合計点[注11)]	変化量[注11)]
ベースライン	158	95.3±19.5	-
12週時	141	69.0±25.1	-26.6±21.5
24週時	138	59.9±28.7	-35.6±27.2
52週時	126	49.9±28.0	-44.8±28.8

注11）Mean±S.D.

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

健康成人117例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（Thorough QT試験）において、QTcFのベースラインからの変化量（プラセボ補正）は、本剤1日10mg投与において4.3msec、1日30mg投与[注12)]において10.7msecであった[23)]（外国人データ）。

QTcFのベースラインからの変化量（プラセボ補正）

薬剤	QTcF（90%信頼区間）（msec）
エスシタロプラム 10mg/日	4.3（2.2, 6.4）
エスシタロプラム 30mg/日[注12)]	10.7（8.6, 12.8）
モキシフロキサシン 400mg/日	9.2（7.7, 10.7）

注12）本剤の承認用法及び用量は、1日1回20mgまでの経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エスシタロプラムは選択的なセロトニン（5-HT）再取り込み阻害作用を示し、脳内での細胞外5-HT濃度を持続的に上昇させることにより5-HT神経系を賦活化し抗うつ作用を示すと考えられる。

18.2 抗うつ作用

18.2.1 マウス強制水泳試験において無動時間を短縮した[24,25)]。

18.2.2 ラット慢性緩和ストレスモデルにおいて、ストレス負荷により減少したショ糖溶液摂取量をストレス非負荷動物と同程度に回復させた[26,27)]。

18.2.3 ラット社会的ストレスモデルにおいて、居住ラットの侵入ラットに対する攻撃行動を単回投与では減少させ、逆に反復投与では増加させた[28)]。

18.3 セロトニン再取り込み阻害作用

18.3.1 ラット脳シナプトソームを用いた*in vitro*実験において5-HT取り込みを阻害し（50%抑制濃度は2.1nmol/L）、*in vivo*においてもラット前頭皮質中の細胞外5-HT濃度を上昇させた[29,30)]。

18.3.2 ヒトモノアミントランスポータ発現細胞において、エスシタロプラムの5-HTトランスポータに対する選択性（結合親和性定数の比率）はノルアドレナリントランスポータ及びドパミントランスポータと比較して各々7100倍及び24000倍であった[31)]（*in vitro*）。

18.3.3 脳内5-HT神経系の賦活化により惹起されるマウスの行動変化を増強したが、ノルアドレナリン神経系及びドパミン神経系の賦活化により惹起される行動変化には影響を及ぼさなかった[29,32,33)]。

18.3.4 ヒト及び各種動物由来の受容体、イオンチャネル及びトランスポータ（計144種類）を用いた実験において、エスシタロプラムは高濃度でσ_1受容体に対する結合性が認められたが、その他の各種神経伝達物質の受容体に対してほとんど結合性を示さなかった[25,34)]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：エスシタロプラムシュウ酸塩（Escitalopram Oxalate）

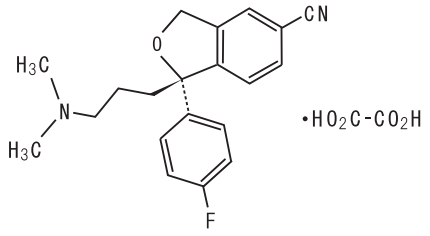
化学名：(1*S*)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile monooxalate

分子式：$C_{20}H_{21}FN_2O \cdot C_2H_2O_4$

分子量：414.43

性状：白色～淡黄色の粉末である。メタノールに溶けやすく、水及びエタノール（95）にやや溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

〈レクサプロ錠10mg〉

ＰＴＰ：28錠（14錠×2）、100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）

ボトル：500錠（バラ）

〈レクサプロ錠20mg〉

ＰＴＰ：100錠（10錠×10）

23. 主要文献

1）Chambers, C. D. et al.：N. Engl. J. Med. 2006；354（6）：579-587
2）Källén, B. et al.：Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2008；17（8）：801-806
3）Wagner, K. D. et al.：J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2006；45（3）：280-288
4）持田製薬社内資料：国内第I相試験－エスシタロプラムの単回及び反復投与試験－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.4.1）
5）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼす食事の影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.3.2）
6）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シタロプラムの生物学的利用率－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.2.1）
7）持田製薬社内資料：薬物動態試験－エスシタロプラムの蛋白結合の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.4.3、2.6.5.6.2）
8）持田製薬社内資料：薬物動態試験－エスシタロプラムの*in vitro*代謝の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.4.5.2）
9）Olesen, O. V. et al.：Pharmacology. 1999；59（6）：298-309
10）Rochat, B. et al.：Biochem. Pharmacol. 1998；56（1）：15-23
11）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－シタロプラムのマスバランス－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.4.5）
12）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－腎機能障害患者におけるシタロプラムの薬物動態－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.5）
13）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－肝機能障害患者におけるエスシタロプラムの薬物動態－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.4）
14）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（単回投与）－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.1）
15）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－高齢者におけるエスシタロプラムの薬物動態（反復投与）－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.5.2）
16）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラムの薬物動態に及ぼすCYP2D6遺伝子多型の影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.2.3）
17）持田製薬社内資料：海外臨床薬物動態試験－エスシタロプラム及びシタロプラムの薬物相互作用試験－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.6）
18）持田製薬社内資料：用量反応非劣性試験－大うつ病性障害患者におけるプラセボ及び塩酸パロキセチンを対照とした有効性及び安全性の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.8.2）
19）持田製薬社内資料：長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性及び有効性の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.9.1）
20）持田製薬社内資料：高齢者長期投与試験－大うつ病性障害患者における長期投与の安全性、有効性及び薬物動態の検討－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.9.2）
21）持田製薬社内資料：社会不安障害に対するプラセボ対照試験（2015年11月20日承認、CTD 2.7.6.1.1）
22）持田製薬社内資料：社会不安障害に対する長期投与試験（2015年11月20日承認、CTD 2.7.6.2.1）
23）持田製薬社内資料：海外Thorough QT試験－エスシタロプラムの心臓再分極に及ぼす影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.7.6.7.4）
24）持田製薬社内資料：薬理試験－うつ病モデル及び不安障害モデルにおける有効性－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1、2.6.2.3.1）
25）Sánchez, C. et al.：Psychopharmacology. 2003；167（4）：353-362
26）Montgomery, S. A. et al.：Pharmacol. Toxicol. 2001；88（5）：282-286
27）Sánchez, C. et al.：Behav. Pharmacol. 2003；14（5-6）：465-470
28）持田製薬社内資料：薬理試験－ラット社会的ストレスモデルの行動様式に及ぼす影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.1）
29）持田製薬社内資料：薬理試験－ラット脳シナプトソームの5-HT取り込み（*in vitro*）及びテトラベナジン誘発によるマウスの行動（*in vivo*）に及ぼす影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）
30）Mørk, A. et al.：Neuropharmacology. 2003；45（2）：167-173
31）Owens, M. J. et al.：Biol. Psychiatry. 2001；50（5）：345-350
32）Hyttel, J. et al.：J. Neural Transm. Gen. Sect. 1992；88（2）：157-160
33）持田製薬社内資料：薬理試験－エスシタロプラム及び代謝物のモノアミン取り込みに及ぼす影響（*in vitro*及び*in vivo*）－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）
34）持田製薬社内資料：薬理試験－各種受容体及びトランスポータに対するリガンドの結合に及ぼす影響－（2011年4月22日承認、CTD 2.6.2.2.2、2.6.2.3.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社　くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地　〒160-8515
TEL 03-5229-3906　0120-189-522
FAX 03-5229-3955

＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MOCHIDA 持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

26.2 提携

Lundbeck

**2021年1月改訂(第5版)
*2020年6月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品注)

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤
ミルタザピン錠

リフレックス®錠15mg
リフレックス®錠30mg

REFLEX® TABLETS

日本標準商品分類番号
871179

	承認番号	販売開始
15mg	22100AMX01832000	2009年9月
30mg	22800AMX00355000	2016年5月

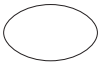
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2.2 MAO阻害剤(セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩)を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者[10.1、11.1.1参照]

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
リフレックス錠15mg	ミルタザピン15mg	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
リフレックス錠30mg	ミルタザピン30mg	トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
リフレックス錠15mg	フィルムコーティング錠	黄色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			長径：10 短径：6	3.5	154
リフレックス錠30mg	フィルムコーティング錠	黄赤色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			長径：13 短径：7	4.6	306

4. 効能・効果
うつ病・うつ状態

5. 効能・効果に関連する注意
5.1 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]
5.2 本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[9.7.1、9.7.2参照]

6. 用法・用量
通常、成人にはミルタザピンとして1日15mgを初期用量とし、15～30mgを1日1回就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状に応じ1日45mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として15mgずつ行うこと。

7. 用法・用量に関連する注意
本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら投与すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.1、8.2-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]
8.2 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.4、15.1.1参照]
8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1.1参照]
8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.4、15.1.1参照]
8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。[15.1.3、15.2参照]
8.6 投与中止(突然の中止)により、不安、焦燥、興奮、浮動性めまい、錯覚感、頭痛及び悪心等があらわれることが報告されている。投与を中止する場合には、突然の中止を避け、患者の状態を観察しながら徐々に減量すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1.1参照]
9.1.2 躁うつ病患者
躁転、自殺企図があらわれることがある。[5.1、8.1-8.4、9.1.1、15.1.1参照]
9.1.3 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.4参照]
9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。[8.2、8.4、9.1.3参照]
9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣発作を起こすことがある。
9.1.6 心疾患(心筋梗塞、狭心症、伝導障害等)又は低血圧のある患者
症状を悪化させるおそれがある。
9.1.7 QT延長又はその既往歴のある患者、著明な徐脈や低カリウム血症等がある患者
QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起こすおそれがある。[10.2、11.1.7参照]
9.1.8 緑内障又は眼内圧亢進のある患者
症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。
9.1.9 排尿困難のある患者
症状を悪化させるおそれがある。本剤はノルアドレナリン放出を促進する。
9.2 腎機能障害患者
本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[16.6.1参照]
9.3 肝機能障害患者
肝機能障害を悪化させるおそれがある。また、本剤のクリアランスが低下する可能性がある。[11.1.4、16.6.2参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠及び授乳期のラットに100mg/kg/日を経口投与(ヒトに45mgを投与したときの全身曝露量(AUC)の約2倍に相当)すると、着床後死亡率の上昇、出生児の体重増加抑制及び死亡率の増加が観察された。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続若しくは中止又は本剤投与の継続若しくは中止を検討すること。動物及びヒトで乳汁中に移行することが報告されている[1)]。

9.7 小児等
9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。[5.2参照]
9.7.2 海外で実施された7～17歳の大うつ病性障害(DSM-IV[注])における分類)患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。[5.2参照]
注)DSM-IV：American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル)

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3参照]

10. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素CYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4により代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 セレギリン塩酸塩 (エフピー) ラサギリンメシル酸塩 (アジレクト) サフィナミドメシル酸塩 (エクフィナ) [2.2、11.1.1参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者に投与しないこと。また、本剤投与後MAO阻害剤に切り替える場合は、2週間以上の間隔をあけること。	脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられる。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 HIVプロテアーゼ阻害剤 アゾール系抗真菌薬(ケトコナゾール等) エリスロマイシン等 [16.7.1参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。また、これらの薬剤の投与中止後、本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP3A4の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等 [16.7.2、16.7.3参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。また、これら薬剤の併用を中止する場合、本剤の作用が増強される可能性がある。	CYP3A4の誘導作用により、本剤の血漿中濃度が減少する可能性がある。
シメチジン [16.7.4参照]	本剤の作用を増強するおそれがある。	複数のCYP分子種(CYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4等)の阻害作用により本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。
鎮静剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等 ジアゼパム [16.7.5参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。また、ジアゼパムとの併用により精神運動機能及び学習獲得能力が減退するとの報告がある。	相加的な鎮静作用を示すことが考えられる。
アルコール (飲酒) [16.7.6参照]	鎮静作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。	相加的・相乗的な鎮静作用を示すことが考えられる。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 L-トリプトファン含有製剤 トリプタン系薬剤 トラマドール塩酸塩 リネゾリド メチルチオニニウム塩化物水和物(メチレンブルー) 炭酸リチウム等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [11.1.1、16.7.7、16.7.8参照]	セロトニン症候群等が生じるおそれがあるので、注意して投与すること。	セロトニン作用が増強するおそれがある。
ワルファリンカリウム [16.7.9参照]	プロトロンビン時間が増加するおそれがあるので、プロトロンビン時間の国際標準比(INR)をモニターすることが望ましい。	機序不明
QT延長を起こすことが知られている薬剤 [9.1.7、11.1.7参照]	QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 セロトニン症候群(頻度不明)
不安、焦燥、興奮、錯乱、発汗、下痢、発熱、高血圧、固縮、頻脈、ミオクローヌス、自律神経不安定等があらわれることがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること。[2.2、10.1、10.2、16.7.7、16.7.8参照]異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

11.1.2 無顆粒球症、好中球減少症(いずれも頻度不明)
感染症の兆候がみられた場合など、必要に応じて血液検査を行うこと。

11.1.3 痙攣(頻度不明)

11.1.4 肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)
AST、ALTの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3参照]

11.1.5 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)
低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(いずれも頻度不明)

11.1.7 QT延長、心室頻拍(いずれも頻度不明)
[9.1.7、10.2参照]

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
全身症状	体重増加、倦怠感(15.2%)	異常感、末梢性浮腫	胸痛、易刺激性、浮腫、末梢冷感、体重減少	疲労
内分泌				高プロラクチン血症、乳汁漏出症、女性化乳房
**精神神経系	傾眠(50.0%)、浮動性めまい、頭痛	体位性めまい、感覚鈍麻、振戦、不眠症、構語障害	注意力障害、アカシジア、痙攣、悪夢、鎮静、錯感覚、下肢静止不能症候群、異常な夢、不安、軽躁、躁病	激越、錯乱、運動過多、ミオクローヌス、失神、幻覚、精神運動の不穏(運動過剰症)、嗜眠、口の錯感覚、せん妄、攻撃性、健忘
消化器	便秘(12.7%)、口渇(20.6%)	上腹部痛、下痢、悪心、胃不快感、嘔吐、腹部膨満	腹痛、口内乾燥、おくび、口の感覚鈍麻	口腔浮腫、唾液分泌亢進
循環器		動悸、血圧上昇	心拍数増加	起立性低血圧、低血圧
呼吸器			しゃっくり	
血液			ヘモグロビン減少、白血球減少、白血球増多、好酸球増多、好中球増多、リンパ球減少	再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少症
皮膚			紅斑、多汗症、そう痒症、発疹	水疱
感覚器			視調節障害、眼瞼浮腫、視覚障害	

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇（12.4%）、γ-GTP上昇	Al-P上昇	LDH上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		頻尿	尿糖陽性、尿蛋白陽性	尿閉、排尿困難
＊生殖器			不正子宮出血	持続勃起症
骨格筋・結合組織		関節痛	筋肉痛、筋力低下、背部痛、四肢不快感	CK上昇
その他		過食、食欲亢進、コレステロール上昇	食欲不振	

13. 過量投与

13.1 症状

主な症状として頻脈、高血圧又は低血圧を伴う見当識障害及び鎮静作用等の中枢神経系の抑制が報告されている。

13.2 処置

特異的な解毒剤はない。必要に応じて、活性炭投与等の適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

15.1.3 健康成人において、深睡眠が増加し、入眠までの時間が短縮したとの報告がある[2]。[8.5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた睡眠・覚醒行動試験において、深睡眠が増加したとの報告がある[3]。[8.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性にミルタザピン15又は30mgを単回経口投与したとき、速やかな吸収がみられ、半減期はそれぞれ31.7、32.7時間であった[4]。

表1　健康成人における単回経口投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量（mg）	n	Tmax（hr）	Cmax（ng/mL）	$T_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng･hr/mL）
15	4	1.1±0.3	38.1± 5.8	31.7±8.2	477.2±115.5
30	4	1.4±0.3	76.4±17.0	32.7±4.4	1006.3±116.4

Mean±S.D.

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性にミルタザピン15、30又は45mgを空腹時に1日1回9日間反復経口投与したとき、各投与量の最終投与において、投与後1.5時間（中央値）で最高血漿中濃度に達し、AUC_{0-24}及びCmaxはこれらの用量の範囲で用量相関性を示した。45mg最終投与後の半減期は23.2時間であった。各投与量ともに、7日以内に定常状態に達し、また蓄積性は認められなかった[5]。

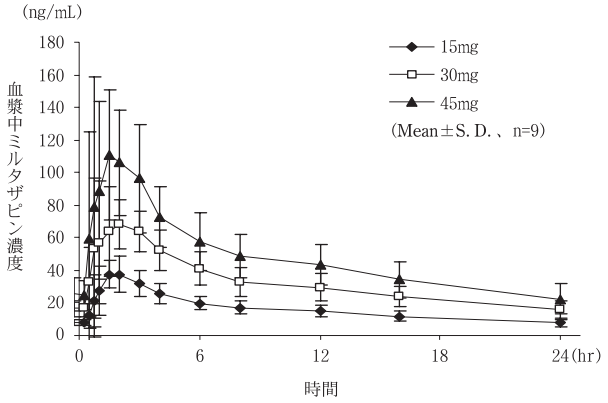


図　健康成人における反復経口投与時の血漿中ミルタザピン濃度推移

表2　健康成人における反復投与時のミルタザピンの薬物動態学的パラメータ

用量（mg/日）	n	Tmax*（hr）	Cmax（ng/mL）	$T_{1/2}$（hr）	AUC_{0-24}（ng･hr/mL）
15	9	1.5（0.75～3）	43.4±9.44	—	393±84.6
30	9	1.5（0.75～3）	83.2±27.5	—	778±178
45	9	1.5（0.75～3）	146±49.8	23.2±6.06	1147±288

＊中央値（最小値～最大値）　　Mean±S.D.

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にミルタザピン[注1]15mgを絶食時及び高脂肪食摂取時に単回経口投与したとき、絶食時に比べ高脂肪食摂取時にはTmaxがわずかに遅延した（絶食時1.6時間、高脂肪食摂取時2.4時間）が、Cmax、$AUC_{0-\infty}$及び半減期には食事の影響は認められなかった[6]（外国人データ）。

注1）本剤と処方が異なるものの、溶出試験成績等から同等とみなせる製剤を使用。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

本剤のヒト血漿蛋白への結合率は、0.01～10μg/mLの濃度範囲で平均85%であった[7]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は広範に代謝され、その主要代謝経路は、8位の水酸化、N-2位の脱メチル化、N-2位の酸化及びグルクロン酸抱合による第4級アミン化であると推定された。8位水酸化にはCYP2D6及びCYP1A2が主に関与し、N-2位脱メチル化及びN-2位酸化には主にCYP3A4、またCYP1A2も関与しているものと考えられた。[10.参照]また、ミルタザピンのCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4に対する阻害作用は弱いものと考えられた[8,9]（*in vitro*、外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人に[^{14}C]で標識した本剤20mgを投与したとき、投与後168時間までに投与した放射能の80～94%が尿及び糞中に排泄され（尿中に約75%、糞中に約15%）、そのほとんどは代謝物であった。尿中への未変化体の排泄量は投与した放射能の5%以下であり、糞中への未変化体の排泄も非常に少量であった[9]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン15mgを単回投与したとき、中等度及び重度の腎機能低下者群（クレアチニンクリアランス値が40mL/min未満）における$AUC_{0-\infty}$は、腎機能正常者群に比べてそれぞれ54%及び116%増加し、クリアランスは有意に低下した。しかし、軽度の腎機能低下者群では、腎機能正常者群に比べて差はなかった[10]（外国人データ）。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害時の血漿中濃度

ミルタザピン15mgを単回投与したときの半減期は肝機能低下高齢者群で健康高齢者群に比べ約40%長かった。また、$AUC_{0-\infty}$は健康高齢者群に比べ肝機能低下高齢者群で57%高く、体重で補正したクリアランスは肝機能低下高齢者群で33%低かった[11]（外国人データ）。[9.3参照]

16.6.3 高齢者の血漿中濃度

ミルタザピン20mgを1日1回7日間投与したときの定常状態におけるAUC_{0-24}は、非高齢者に比べ高齢者で有意に高かった（男性：1.8倍、女性：1.1倍）[12]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.4 男女における血漿中濃度

ミルタザピン20mgを1日1回7日間投与したときの定常状態におけるAUC_{0-24}は、男性に比べ女性で高かった（非高齢者：2.0倍、高齢者：1.2倍）。また、半減期は男性に比べて女性で有意に長かった（非高齢者：1.6倍、高齢者：1.3倍）[12]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性22例にミルタザピン30mgをケトコナゾール[注2]（CYP3A4阻害薬）1日2回200mgの7日間反復経口投与の投与3日目に単回経口投与したところ、単独投与時に比べミルタザピンのCmax及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ42%及び52%増加した[13]（外国人データ）。[10.2参照]

注2）経口剤国内未発売

16.7.2 カルバマゼピン
健康成人男性にカルバマゼピン(CYP3A4誘導薬)1日2回400mgを21日間反復経口投与後ミルタザピン30mgを7日間反復経口投与で併用、あるいはミルタザピン30mgを7日間反復経口投与後カルバマゼピン1日2回400mgを21日間反復経口投与で併用したところ、いずれの場合もミルタザピンの$AUC_{0\text{-}24}$はカルバマゼピンによる酵素誘導前に比べ約60%減少した。一方、カルバマゼピンの薬物動態パラメータは併用により影響を受けなかった[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.3 フェニトイン
健康成人男性にミルタザピン1日1回15mgを2日間反復経口投与し、続けて1日1回30mgを5日間反復経口投与後、ミルタザピン1日1回30mg及びフェニトイン(CYP3A4誘導薬)1日1回200mgを10日間反復経口投与で併用したところ、併用によりミルタザピンのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ30%及び46%減少した。一方、フェニトインの薬物動態には併用による影響は認められなかった[14](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.4 シメチジン
健康成人男性12例にシメチジン(CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4等の阻害薬)1日2回800mgを5日間反復経口投与後ミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、ミルタザピンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$は単独投与時と比べてそれぞれ24%及び63%増加したが、半減期には有意な差は認められなかった。一方、シメチジンの薬物動態には併用による影響は認められなかった[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.5 ジアゼパム
健康成人男性及び女性にミルタザピン15mgとジアゼパム15mgを併用で単回経口投与したところ、ミルタザピンの血漿中濃度は単独投与時とほぼ同様に推移した。一方、ジアゼパムの血漿中濃度には併用による影響は認められなかった[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 エタノール
健康成人男性6例にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与後、8日目にミルタザピン15mg単回経口投与後30分にエタノール60gを単回経口投与したところ、血漿中ミルタザピン濃度はエタノールの併用により高く推移する傾向が認められた。一方、エタノールの血漿中濃度推移はエタノール単独投与時と同様であったが、AUCはエタノール単独投与時と比較し低かった[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.7 パロキセチン
健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgとパロキセチン(CYP2D6阻害薬)1日1回40mgを9日間反復経口投与したところ、ミルタザピンの$AUC_{0\text{-}24}$は単独投与時と比べ18%増加した。一方、パロキセチンのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$は併用により影響を受けなかった[13](外国人データ)。[10.2、11.1.1参照]

16.7.8 炭酸リチウム
健康成人男性にミルタザピン30mgの単回経口投与を単独又は炭酸リチウム1日1回600mgの反復経口投与の10日目に単回経口投与したところ、併用によるミルタザピンの薬物動態への影響は認められなかった[15](外国人データ)。[10.2、11.1.1参照]

16.7.9 ワルファリン
プロトロンビン時間が1.4～2.0INRとなるようにワルファリンを経口投与した健康成人男性16例にミルタザピン1日1回30mgを7日間反復経口投与で併用したところ、プロトロンビン時間はワルファリン単独投与時と比較し、わずかではあるが有意に延長した(ワルファリン単独投与時：1.6±0.1INR、ミルタザピン併用時：1.8±0.3INR)[13](外国人データ)。[10.2参照]

16.7.10 アミトリプチリン
健康成人男性及び女性にミルタザピン1日1回30mgの9日間反復経口投与とアミトリプチリン1日1回75mgを9日間反復経口投与を併用したところ、併用により男性ではミルタザピンのCmaxは36%増加したが、女性ではミルタザピンの薬物動態パラメータに変化はみられなかった。一方、併用により女性ではアミトリプチリンのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$はそれぞれ23%及び13%減少したが、男性ではCmaxが23%増加した[13](外国人データ)。

16.7.11 リスペリドン
統合失調症患者[注3)]にミルタザピン1日1回30mgの反復経口投与とリスペリドン1日2回1～3mgの反復経口投与(いずれも1週間以上)を併用した結果、併用によるリスペリドンの薬物動態への影響は認められなかった[16](外国人データ)。
注3)本剤の承認効能は「うつ病・うつ状態」である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内第Ⅱ相プラセボ対照比較試験
うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験を実施した。すべての本剤投与群で初期用量は15mg/日とし、30mg/日群及び45mg/日群は2週目に30mgへ強制増量、45mg/日群は3週目に45mgへ強制増量し、各群共に増量後は用量を維持した。本剤15mg/日群及び30mg/日群の、投与終了(中止)時のHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)はプラセボ群に比較して有意に大きかった。なお、本剤45mg/日群での効果は、30mg/日群を上回るものではなかった[17]。

表1　HAM-D合計スコア(17項目)の投与終了(中止)時の変化量(LOCF)

投与群	n	HAM-D変化量[1)]	差[2)]
プラセボ群	70	−10.4(7.5)	—
15mg/日群	65	−13.3(6.8)*	−2.8(−5.3～−0.4)
30mg/日群	66	−13.8(6.9)*	−3.4(−5.8～−1.0)
45mg/日群	69	−11.9(7.6)	−1.6(−4.2～0.9)

1)Mean(S.D.)、*：p<0.05　プラセボ群に対して有意差あり(ANCOVA)
2)プラセボ群に対する最小2乗平均の差の推定値及びその95%信頼区間

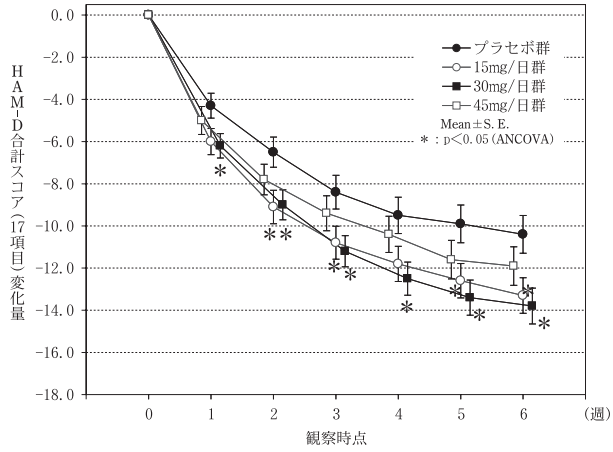


図　HAM-D合計スコア(17項目)変化量の推移(LOCF)

副作用発現頻度は、本剤15mg/日群で85.5%(59/69例)、30mg/日群で80.0%(56/70例)、45mg/日群で80.3%(57/71例)及びプラセボ群で67.1%(47/70例)であった。最も多かった副作用は傾眠で、本剤15mg/日群で44.9%(31/69例)、30mg/日群で54.3%(38/70例)、45mg/日群で42.3%(30/71例)及びプラセボ群で30.0%(21/70例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相フルボキサミン対照比較試験
うつ病患者を対象とした6週間の無作為化二重盲検比較試験において、本剤投与群(15～45mg/日)の投与終了(中止)時におけるHAM-D合計スコア(17項目)の投与開始前からの変化量(LOCF)は−13.8±7.3(n=95)であった。一方、フルボキサミンマレイン酸塩群(50～150mg/日)では−11.7±8.1(n=98)であり、変化量の差とその95%信頼区間は−2.20(−4.35～−0.04)であった(p=0.0462)[18]。
副作用発現頻度は、本剤投与群で78.1%(75/96例)及びフルボキサミンマレイン酸塩群で68.4%(67/98例)であった。最も多かった副作用は傾眠で、本剤投与群で43.8%(42/96例)及びフルボキサミンマレイン酸塩群で21.4%(21/98例)であった。

17.1.3 国内第Ⅱ相長期投与試験
うつ病患者を対象とした52週間投与(15～45mg/日)により、HAM-D合計スコア(17項目)は、投与開始前の10.2±6.5(n=107)から投与開始6週では、6.9±5.1となった(OC)。投与6週後以降、投与52週後(4.0±5.2)まで7未満で安定して推移し、本剤の長期投与での効果が確認された。また、本剤30mg/日から45mg/日への増量により改善した症例も認められた[19]。

表2　HAM-D合計スコア(17項目)(OC)

観察時点	投与開始前	投与6週後	投与12週後	投与24週後	投与52週後
n	107	100	97	83	71
HAM-D合計スコア[1)]	10.2(6.5)	6.9(5.1)	5.7(4.9)	4.1(4.1)	4.0(5.2)

1)Mean(S.D.)

副作用発現頻度は、79.8%(87/109例)であった。最も多かった副作用は傾眠42.2%(46/109例)であった。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ミルタザピンは中枢のシナプス前α_2アドレナリン自己受容体及びヘテロ受容体に対して拮抗作用を示し、中枢のセロトニン及びノルアドレナリンの両方の神経伝達を増強する。ミルタザピンは5-HT_2及び5-HT_3受容体を阻害するため、セロトニンの神経伝達増大により主に5-HT_1受容体が活性化される。ミルタザピンのS(+)鏡像異性体はα_2受容体と5-HT_2受容体を主に阻害し、R(−)鏡像異性体は5-HT_3受容体を主に阻害する。N-脱メチル代謝物はラット脳で唯一検出された代謝物で、α_2受容体、5-HT_2受容体及び5-HT_3受容体への親和性はミルタザピンと同程度であった[3,20]。

18.2 抗うつ作用
18.2.1 隔離飼育されたマウスの攻撃行動を抑制した[3]。
18.2.2 ラットを用いたDRL72オペラント行動薬理試験において強化獲得率を上昇させた[21]。
18.2.3 反復投与で嗅球摘出ラットの運動量亢進を抑制した[22]。
18.2.4 反復投与でラットを用いた強制水泳試験における不動時間を短縮させた[23]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミルタザピン（Mirtazapine）

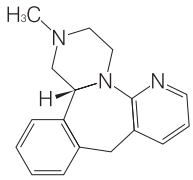
化学名：（14b*RS*）-1,2,3,4,10,14b-Hexahydro-2-methylpyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazepine

分子式：$C_{17}H_{19}N_3$

分子量：265.35

性　状：ミルタザピンは白色～乳白色の結晶又は粉末である。
メタノール及びエタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



及び鏡像異性体

22．包装

〈リフレックス錠15mg〉

PTP包装　100錠（10錠×10）　500錠（10錠×50）
1000錠（10錠×100）

バラ包装（ボトル入）　500錠

〈リフレックス錠30mg〉

PTP包装　100錠（10錠×10）

23．主要文献

1）Kristensen, J. H., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 2007；63(3)：322-327
2）Ruigt, G. S. F., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990；38(6)：551-554
3）社内資料：薬理試験（2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2）
4）大谷義夫ほか：基礎と臨床．1990；24(10)：5365-5377
5）社内資料：反復投与試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：食事の影響試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.1.2）
7）社内資料：血漿タンパクとの結合（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）
8）Dahl, M.-L., et al.：Clin. Drug Invest. 1997；13(1)：37-46
9）社内資料：マスバランス試験（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）
10）Bengtsson, F., et al.：Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1998；13：357-365
11）社内資料：肝機能低下の影響（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）
12）Timmer, C. J., et al.：Human psychopharmacology. 1996；11：497-509
13）社内資料：薬物相互作用（2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2）
14）Spaans, E., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002；58：423-429
15）Sitsen, J. M. A., et al.：J. Psychopharmacol. 2000；14(2)：172-176
16）Loonen, A. J. M., et al.：Eur. Neuropsychopharmacol. 1999；10：51-57
17）木下利彦：臨床精神薬理．2009；12(2)：289-306
18）村崎光邦ほか：臨床精神薬理．2010；13(2)：339-355
19）木下利彦：臨床精神薬理．2009；12(3)：503-520
20）Haddjeri, N., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996；277(2)：861-871
21）Andrews, J. S., et al.：Drug Dev. Res. 1994；32(2)：58-66
22）O' Connor, W. T., et al.：Neuropharmacology. 1986；25(3)：267-270
23）Nowakowska, E., et al.：Pol. J. Pharmacol. 1999；51(6)：463-469

24．文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396　電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

ザズベイカプセル 30 mg

第 1 部

(8) 添付文書 (案)

最新の添付文書を参照のこと。

塩野義製薬株式会社

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
871179

承認番号	00000XXX0000000
販売開始	-

貯　　法：室温保存
有効期間：4 年

アロプレグナノロン様 $GABA_A$ 受容体機能賦活剤
ズラノロンカプセル

劇薬、習慣性医薬品[注 1)]、処方箋医薬品[注 2)]

ザズベイ®カプセル30mg

ZURZUVAE® Capsules

注 1）注意－習慣性あり
注 2）注意－医師等の処方箋により使用すること

SHIONOGI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

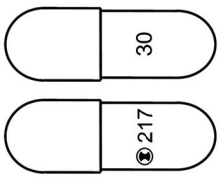
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ザズベイカプセル 30mg
有効成分	1 カプセル中 ズラノロン 30mg
添加物	ケイ酸処理結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酢酸、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・効果

○うつ病・うつ状態

5. 効能・効果に関連する注意

5.1 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1 参照］
5.2 本剤は、抑うつ症状が認められる患者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。［7.1 参照］

6. 用法・用量

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

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに、本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。［5.2 参照］
7.2 本剤を 14 日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められ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。
7.3 本剤 14 日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や、本剤投与終了から 6 週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には、本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。
7.4 本剤を 14 日間投与し、抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても、患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。
7.5 他の抗うつ薬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。［17.1.1、17.1.2 参照］

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1 参照］

9.1.2 双極性障害患者

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

9.1.3 統合失調症の素因のある患者
精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.4、9.1.5 参照］
9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.3、9.1.5 参照］
9.1.5 脳に器質的障害のある患者
精神症状が増悪することがある。また、中枢神経抑制作用が強くあらわれるおそれがある。［8.2、8.4、9.1.3、9.1.4 参照］
9.1.6 睡眠時無呼吸症候群又は中等度以上の呼吸障害のある患者
呼吸抑制があらわれるおそれがある。
9.2 腎機能障害患者
腎機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者
肝機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められた。所見が認められなかった用量と臨床用量における曝露量比は 3.9 倍であった。［2.2、9.4 参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。［16.3.2 参照］
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下していることが多く、傾眠、鎮静、錯乱の危険性が高くなることがある。［16.6.3 参照］

10. 相互作用
本剤は主に CYP3A で代謝される。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 錯乱状態（頻度不明）
錯乱状態、せん妄、失見当識があらわれることがある。
11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与
13.1 症状
過度の中枢神経抑制症状があらわれる可能性がある。
13.2 処置
特異的な解毒剤はない。

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

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

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
健康成人 9 例にズラノロン 10mg、20mg、30mg を食後単回経口投与[注)]したときの血漿中濃度推移を図 16-1 に、薬物動態パラメータ[1)]を表 16-1 に示す。

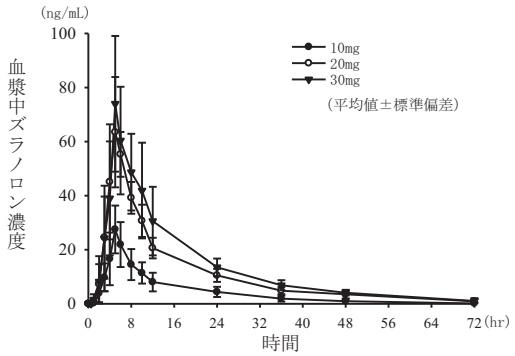


図16-1　単回投与時の平均血漿中濃度推移（健康成人）

表16-1　薬物動態パラメータ（健康成人、食後単回投与）

投与量 (mg)	例数	Cmax※1 (ng/mL)	Tmax※2 (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$※1 (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$※1 (hr)
10	9	27.6 (32.5)	5.00 (4.00, 6.00)	287.1 (39.9)	13.5 (36.9)
20		67.8 (22.4)	5.00 (4.00, 6.00)	763.0 (23.3)	14.1 (29.5)
30		80.3 (18.9)	5.00 (4.00, 10.00)	952.2 (16.2)	13.9 (26.6)

※1：幾何平均値（%変動係数）
※2：中央値（最小値、最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例にザラノロン30mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与注）したとき、空腹時単回経口投与に比べてCmax、AUCはそれぞれ4.09倍、2.33倍に増加した[1]。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

健康成人を対象とした単回投与試験における*ex vivo*の血漿蛋白結合率を測定した結果、99.5%以上であった[2)、3)、4)]（外国人データ）。

16.3.2 乳汁移行

健康授乳婦14例にザラノロン30mgを1日1回5日間食後反復経口投与し、投与5日目の乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中へのザラノロンの移行が認められたものの、母乳を介して乳児が摂取する1日量は母体投与量の0.357%であった[2]（外国人データ）。［9.6参照］

16.4 代謝

ザラノロンのヒトでの代謝は肝ミクロソームにおいてCYP3Aが主要な酵素であり、CYP2B6、2C8及び2C9も一部関与することが示された[5]（in vitro試験）。健康成人男性8例に[^{14}C]-ザラノロン30mgを空腹時単回投与したとき、血漿中での総放射能のAUCに対するザラノロン未変化体のAUCは4.87%であり、多数の代謝物が確認された[6]（外国人データ）。［10参照］

16.5 排泄

健康成人男性8例に[^{14}C]-ザラノロン30mgを空腹時単回経口投与したとき、投与144時間後までの尿中には投与放射能の41.2%が排泄され、未変化体は検出されなかった。投与216時間後までの糞中には投与放射能の37.0%が排泄され、未変化体としては投与放射能の1.6%が排泄された[6]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度及び重度腎機能障害患者（それぞれ6例、5例及び7例）にザラノロン30mgを食後単回経口投与したとき、ザラノロンのCmax及びAUCの幾何最小二乗平均比（腎機能障害患者/健康成人）は、Cmaxが軽度、中等度及び重度でそれぞれ1.24、0.92及び1.03、AUCがそれぞれ1.30、1.50及び1.40であり、健康成人と比較して 腎機能障害患者でAUCが増加した[3]（外国人データ）。［9.2参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度及び重度肝機能障害患者（それぞれChild-Pugh分類A、B及びC、各6例）にザラノロン30mg（重度肝機能障害患者では20mg注)）を食後単回経口投与したとき、ザラノロンのCmax及びAUCの投与量で補正したパラメータの幾何最小二乗平均比（肝機能障害患者/健康成人）は、Cmaxが軽度、中等度及び重度でそれぞれ0.99、0.97及び0.76、AUCがそれぞれ0.86、1.08及び1.56であり、健康成人と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者では違いは認められなかったものの、重度肝機能障害患者ではAUCが増加した[4]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者と健康非高齢者（各9例）との間でザラノロン30mg食後単回投与時の薬物動態を比較したとき、高齢者の$T_{1/2}$は17.9時間であり、非高齢者（13.9時間）と比べて延長したものの、Cmax及びAUCの幾何最小二乗平均比（高齢者／非高齢者）は、0.95及び0.88であり、違いは認められなかった[1]。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（16例）に、イトラコナゾール（200mg/日反復経口投与）投与中にザラノロン（20mg単回経口投与）を併用投与注)し、ザラノロンの薬物動態を評価した。イトラコナゾールの併用により、ザラノロンのCmax、AUCはそれぞれ1.25倍、1.62倍に増加した[7]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人（16例）に、リファンピシン（600mg/日反復経口投与）投与後にザラノロン（30mg単回経口投与）を併用投与し、ザラノロンの薬物動態を評価した。リファンピシンの併用により、ザラノロンのCmax、AUCはそれぞれ0.31倍、0.15倍に低下した[7]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 シンバスタチン

健康成人男性（12例）に、ザラノロン（30mg/日7日間反復投与）投与終了翌日にシンバスタチン（20mg単回経口投与）を投与し、シンバスタチン及び活性代謝物であるオープンアシド体の薬物動態を評価した。ザラノロンの前投与により、シンバスタチンのCmax、AUCはそれぞれ1.10倍、1.13倍に増加し、オープンアシド体のCmax、AUCはそれぞれ1.25倍、1.11倍に増加した[8]（外国人データ）。

16.7.4 ブプロピオン

健康成人男性（12例）に、ザラノロン（30mg/日7日間反復投与）投与終了2日後にブプロピオン（100mg単回経口投与）を投与し、ブプロピオン及びブプロピオンの代謝物である水酸化体の薬物動態を評価した。ザラノロンの前投与により、ブプロピオンのCmaxは0.92倍に低下し、AUCは1.04倍に増加し、ブプロピオンの水酸化体のCmax、AUCはそれぞれ0.86倍、0.87倍に低下した[8]（外国人データ）。

16.7.5 アルプラゾラム

健康成人（25例）に、ザラノロン（30mg/日6日間反復投与）最終投与時にアルプラゾラム（1mg単回経口投与）を投与したとき、アルプラゾラムの併用により、ザラノロン単独投与と比較して認知機能が低下した[9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 エタノール

健康成人（24例）に、ザラノロン（30mg/日6日間反復投与）最終投与時にエタノール（男性：0.7g/kg、女性：0.6g/kg単回経口投与）を投与したとき、エタノールの併用により、ザラノロン単独投与と比較して認知機能が低下した[9]（外国人データ）。［10.2参照］

注）本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはザラノロンとして30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与する」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（単剤治療）

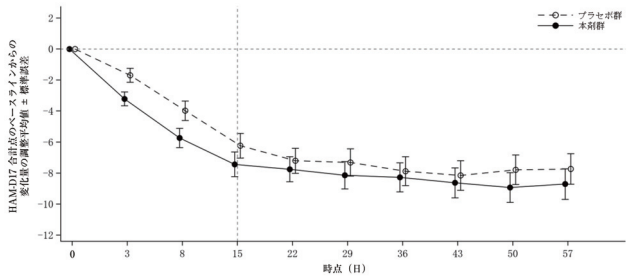
18歳以上75歳以下の大うつ病性障害患者を対象に、二重盲検パートと非盲検非対照パートで構成されるプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検パートでは、本剤30mg又はプラセボを1日1回14日間投与し、その後6週間観察することとし、非盲検非対照パートでは、本剤による治療が必要となった時に本剤1日1回14日間投与し、少なくとも6週間観察することとし、本剤による治療の繰り返し回数は最大6回とした。その結果、主要評価項目である、二重盲検パート（404例）での本剤又はプラセボの14日間投与終了後におけるハミルトンうつ病評価尺度17項目版（HAM-D17）合計点のベースラインからの変化量は、表17-1のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、二重盲検パートにおけるHAM-D17合計点の推移は図17-1のとおりであった[10)]。

表17-1　二重盲検パートにおけるHAM-D17合計点及びベースラインからの変化量

投与群	例数	HAM-D17合計点※1		変化量※3		
		ベースライン※2	14日間投与終了後	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較	
					群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	199	24.1 (2.1)	17.8 (5.6)	-6.23 (0.41)	-	-
本剤群	205	24.1 (2.0)	16.7 (5.8)	-7.43 (0.40)	-1.20 [-2.32, -0.08]	0.0365

※1：平均値（標準偏差）
※2：無作為割付時
※3：変化量は調整済み平均値（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合計点、性、評価対象うつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量とするMMRM（mixed effect model for repeated measures）解析。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。有意水準両側5%。

図17-1　二重盲検パートにおけるベースラインからのHAM-D17合計点変化量の調整平均値の推移図



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合計点、性、評価対象うつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量とするMMRM解析

非盲検非対照パート（271例）での本剤による治療を繰り返し行った際の治療回数毎※のHAM-D17合計点及びベースラインからの変化量は表17-2のとおりであった。なお、非盲検長期投与パートでの本剤による治療回数は、1回58例（21.4%）、2回43例（15.9%）、3回23例（8.5%）、4回21例（7.7%）、5回27例（10.0%）、6回99例（36.5%）であった[10)]。

※：本剤14日間投与及びそれに続く42日間観察を1サイクルと定義した。

表17-2　非盲検非対照パートにおけるHAM-D17合計点及びベースラインからの変化量

治療回数	HAM-D17合計点				
	ベースライン※1		14日間投与終了後※2		
	例数	平均値(標準偏差)	例数	平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量(標準偏差)
1	271	19.3 (3.7)	247	14.1 (5.3)	-5.0 (4.8)
2	213	18.6 (3.3)	200	13.5 (5.6)	-5.2 (4.8)
3	170	18.0 (3.4)	163	13.3 (4.8)	-4.6 (4.4)
4	147	18.0 (3.2)	143	13.6 (5.0)	-4.4 (4.6)
5	126	18.1 (3.2)	115	13.6 (5.2)	-4.6 (4.8)
6	99	18.2 (3.2)	95	14.0 (4.9)	-4.1 (4.2)

※1：各投与サイクル開始時
※2：本剤の14日間投与終了時

二重盲検パートでの本剤群の副作用発現頻度は34.1%（70/205例）であった。本剤投与期間中の主な副作用は傾眠13.2%（27/205例）、浮動性めまい12.2%（25/205例）、異常感6.3%（13/205例）であった[10)]。

非盲検非対照パートでの本剤の副作用発現頻度は33.9%（103/304例）であった。主な副作用は、傾眠14.5%（44/304例）、浮動性めまい9.2%（28/304例）であった[10)]。［7.5参照］

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（他の抗うつ薬に対する上乗せ治療）

18歳以上75歳以下で他の抗うつ薬投与中の大うつ病性障害患者（107例）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）又はボルチオキセチン臭化水素酸塩）1剤に本剤（30mg）又はプラセボを上乗せ投与して14日間投与し、その後6週間観察した。その結果、主要評価項目である本剤又はプラセボの14日間投与終了後におけるHAM-D17合計点の反応率※は表17-3のとおりであり、プラセボ群と比較した本剤群の調整オッズ比の点推定は0.56であり、事前に定めた閾値である1.14を下回った。また、HAM-D17合計点の推移は図17-2のとおりであった[11)]。なお、プラセボ群と本剤群との間における臨床的に意味のある差を検出するための標本サイズは確保されておらず、統計学的な仮説検定に基づく群間比較は計画されなかった。

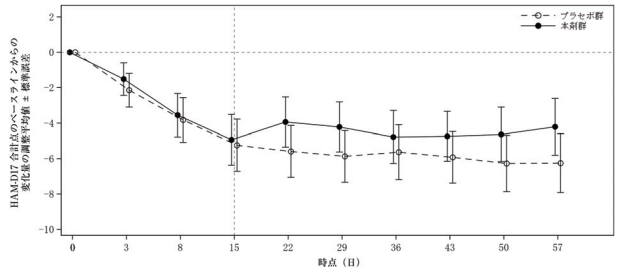
※：反応率とは、HAM-D17合計スコアがベースラインから50%以上減少した患者の割合と定義した。

表17-3　HAM-D17合計点及び反応率

投与群	例数	HAM-D17合計点			反応率※3	オッズ比[95%信頼区間] ※4
		ベースライン※1	14日間投与終了後※1	ベースラインからの変化量※2		
プラセボ群	52	20.8 (3.4)	15.3 (5.6)	-5.2 (0.74)	21.6% (11/51例)	-
本剤群	55	20.1 (3.0)	15.3 (5.0)	-4.9 (0.72)	13.2% (7/53例)	0.56 [0.20, 1.59]

※1：平均値（標準偏差）
※2：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合計点、性、評価対象うつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量とするMMRM（mixed effect model for repeated measures）解析。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。
※3：割合（例数）
※4：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合計点、性別を共変量として含むIPW-GEE（Inverse probability-weighted generalized estimating equation）解析。作業相関行列は独立構造とされた。

図 17-2　ベースラインからの HAM-D17 合計点変化量の調整平均値の推移図



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 合計点、性、評価対象うつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量とする MMRM 解析

本剤群の副作用発現頻度は 41.8%（23/55 例）であった。本剤投与期間中の主な副作用は傾眠 20.0%（11/55 例）、浮動性めまい 7.3%（4/55 例）、悪心 7.3%（4/55 例）であった[11]。［7.5 参照］

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ズラノロンは後シナプス部位及びシナプス外の $GABA_A$ 受容体に作用する $GABA_A$ 受容体ポジティブアロステリックモジュレーターであり、主要な抑制性神経伝達物質である GABA による一過的及び持続的抑制性電流の誘導を増強した[12)、13)]。

18.2 薬理作用

マウスの社会的敗北ストレス誘発性うつ病モデルを用いた社会性行動試験において、投与 1 日目から他のマウスとの接触時間を増加させた[14)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ズラノロン
（Zuranolone）（JAN）

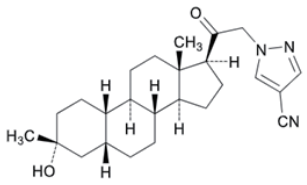
化学名：1-(3α-Hydroxy-3β-methyl-20-oxo-19-nor-5β-pregnan-21-yl)-1H-pyrazole-4-carbonitrile

分子式：$C_{25}H_{35}N_3O_2$

分子量：409.56

性状：白色の粉末又は塊である。

化学構造式：



融点：211～213℃

分配係数：4.3［オクタノール/水］

22. 包装

14 カプセル［7 カプセル（PTP）×2］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1）社内資料：国内薬物動態試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.1）〔XXXXXXXXX〕
2）社内資料：海外乳汁移行評価試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.1.3）〔XXXXXXXXX〕
3）社内資料：海外腎機能障害者対象薬物動態試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.1）〔XXXXXXXXX〕
4）社内資料：海外肝機能障害者対象薬物動態試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.3.2）〔XXXXXXXXX〕
5）社内資料：ズラノロンの代謝酵素同定試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要：2.6.4.5.1.2）〔XXXXXXXXX〕
6）社内資料：海外マスバランス試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.6.4.5.2.4、2.7.2.2.1.2）〔XXXXXXXXX〕
7）社内資料：CYP3A 誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.2）〔XXXXXXXXX〕
8）社内資料：CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.1）〔XXXXXXXXX〕
9）社内資料：中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.2.2.4.3）〔XXXXXXXXX〕
10）社内資料：国内第Ⅲ相試験/単剤治療（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.3.5.1、2.7.6.17）〔XXXXXXXXX〕
11）社内資料：国内第Ⅲ相試験/併用治療（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.7.6.18）〔XXXXXXXXX〕
12）社内資料：ヒト $GABA_A$ 受容体に対するズラノロンの影響（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.2、2.6.2.2.1.3）〔XXXXXXXXX〕
13）社内資料：げっ歯類脳スライス標本の神経細胞における持続性 GABA 誘発電流及び一過性 GABA 誘発電流に対するズラノロンの作用（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.6.2.2.1.5）〔XXXXXXXXX〕
14）社内資料：ストレス誘発性うつモデルマウスに対するズラノロンの抗うつ作用（xxxx/xx/xx 承認、申請資料概要 2.6.2.2.2.8）〔XXXXXXXXX〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
https://med.shionogi.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

ザズベイカプセル30mg

第１部

(8) 添付文書（案）の設定根拠

塩野義製薬株式会社

目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠 3
1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能・効果 3
1.8.1.2 効能・効果の設定根拠 3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 6
1.8.2.1 用法・用量 6
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠 6
1.8.2.2.1 用法について 6
1.8.2.2.2 用量について 7
1.8.3 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 9

表

表 1.8.3-1 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠 9

1.8　添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1　効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果

うつ病・うつ状態

1.8.1.2　効能・効果の設定根拠

ズラノロンは，経口投与可能な神経活性ステロイドであり，γ-アミノ酪酸 (GABA) 作動性クロライドイオンチャネル (GABA$_A$) 受容体に対するポジティブアロステリックモジュレータ (PAM) として作用する．ズラノロンは，シナプス直下及びシナプス領域外の GABA$_A$ 受容体に結合し，一過性及び持続性の GABA 誘発電流を増強することで，抗うつ効果が期待される (2.5.1.2.1 項参照).

国内第 2 相試験 (A3731) 及び国内第 3 相試験 (A3734 及び A3736) の計 3 試験を評価資料とし，A3731 試験及び A3734 試験 Part A ではズラノロン単剤の有効性及び安全性を，A3736 試験 Part A では他の抗うつ薬 1 剤にズラノロンを上乗せしたときの有効性及び安全性を評価した．これら 3 試験は，効能・効果「うつ病・うつ状態」を取得するため，精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断された日本人うつ病患者を対象に実施した．3 試験のうち，ズラノロン単剤を 1 日 1 回 14 日間投与したときの有効性及び安全性を評価した A3731 試験及び A3734 試験 Part A では，「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」(以降，日本うつ病学会治療ガイドライン) で積極的な薬物治療が推奨されている中等度以上のうつ病に相当する (2.5.1.1.5 項参照)，HAM-D17 合計スコアが 22 点以上かつ患者の健康に関する質問票-9 (PHQ-9) 合計スコアが 15 点以上の患者を対象とした．一方で，他の抗うつ薬 1 剤にズラノロンを上乗せしたときの有効性及び安全性を評価した A3736 試験 Part A では，選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)，又はセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 (S-RIM) のうちのいずれか 1 剤を承認用量の範囲内で服薬中であり，HAM-D17 合計スコアが 14 点以上かつ PHQ-9 合計スコアが 10 点以上の患者を対象とした．いずれの試験も，治療抵抗性うつ病患者は除外した (2.5.4.1.1 項参照).

また，A3734 試験 Part B では，1 年間の観察で，他の抗うつ薬を併用することなく治療必要時にズラノロンの 1 日 1 回 14 日間投与を少なくとも 6 週間の休薬を経て繰り返したときの有効性及び安全性を評価した．A3736 試験 Part B では，1 年間の観察で，他の抗うつ薬を使用中の治療必要時にズラノロンの 1 日 1 回 14 日間上乗せ投与を，少なくとも 6 週間の休薬を経て繰り返したときの有効性及び安全性を評価した．A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B は，各試験の Part A からの移行であり，HAM-D17 合計スコアが 14 点以上かつうつ病エピソード (DSM-5 の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している条件を満たす場合にズラノロンによる治療介入 (最大 6 回) を行った (2.5.4.1.2 項参照).

(1) ズラノロン単剤の有効性

A3731 試験及び A3734 試験 Part A は，プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験，A3734 試験 Part B は非盲検非対照試験で実施した．

A3731 試験及び A3734 試験 Part A の主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，A3731 試験の 20 mg 群で−8.18，30 mg 群で−8.33，プラセボ群で−6.09，A3734 試験 Part A の 30 mg 群で−7.43，プラセボ群で−6.23 であった．反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) を用いてプラセボ群と比較した調整群間差 (95%信頼区間) は，A3731 試験の 20 mg 群で−2.09 (−3.86，−0.33)(p = 0.0204)，30 mg 群で−2.24 (−4.03，−0.45)(p = 0.0146)，A3734 試験 Part A の 30 mg 群で−1.20 (−2.32，−0.08)(p = 0.0365) であり，いずれのズラノロン群もプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善を認め，プラセボ群に対する優越性が確認された (2.5.4.2.3.1 項参照)．ほとんどの副次評価項目でも，プラセボ群と比較してズラノロン各群で改善傾向を示し，副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持するものであった (2.5.4.2.6 項参照)．

A3731 試験及び A3734 試験 Part A を併合した集団 (A3731/A3734 Part A 併合) での部分集団解析では，全ての部分集団 (HAM-D17 合計スコアのベースライン値，性別，BMI，うつ病相回数，今回病相の罹病期間，今回病相に対する前治療薬の有無，年齢，及び HAM-D 自殺スコアのベースライン値別) で 30 mg 群はプラセボ群と比較して HAM-D17 合計スコアが減少し，全体の結果と同様の傾向であった (2.5.4.2.3.5 項参照)．

A3734 試験 Part B では，各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，全ての治療サイクルで治療介入前の合計スコア (ベースライン) から減少 (−4.1〜−5.2) した．また，各治療サイクルでの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルを重ねてもベースラインのスコアが悪化する傾向はみられなかった (2.5.4.2.5.1 項参照)．これらのことから，ズラノロンによる初回治療後，再度治療が必要となった際にズラノロンを繰り返し投与したときの有効性も示唆された (2.5.4.2.6 項参照)．

(2) 他の抗うつ薬 1 剤にズラノロンを上乗せ投与したときの有効性

A3736 試験 Part A は，プラセボ対照，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験，A3736 試験 Part B は非盲検非対照試験で実施した．

主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 反応率 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合) は，30 mg 群で 13.2% (7/53 例)，プラセボ群で 21.6% (11/51 例) であった．Inverse probability weighted-generalized estimating equation (IPW-GEE) を用いてプラセボ群と比較した 30 mg 群の調整オッズ比 (95%信頼区間) は，0.56 (0.20, 1.59) であり，その点推定値が事前に規定した基準値である 1.14 を超えなかった (2.5.4.2.3.2 項参照)．また，副次評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で−4.94，プラセボ群で−5.24 であった．MMRM を用いてプラセボ群と比較した調整群間差 (95%信頼区間) は，0.30 (−1.75, 2.36)(p=0.7700) であり，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プラセボ群より小さかった (2.5.4.2.3.1 項参照)．これらのことから，他の抗うつ薬 1 剤にズラノロン 30 mg を上乗せ投与したときの有効性は確認されなかっ

た.

A3736 試験 Part B では，各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，全ての治療サイクルで治療介入前の合計スコア (ベースライン) から減少 (−3.0〜−4.3) した．また，各治療サイクルでの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルを重ねてもベースラインのスコアが悪化する傾向はみられなかった (2.5.4.2.5.1 項参照)．しかし，A3736 試験 Part A の結果から抗うつ薬併用時はズラノロン 30 mg のうつ症状改善効果が確認されなかったため，A3736 試験 Part B の結果の解釈は困難であると考える (2.5.4.2.6 項参照).

(3) 安全性

A3731/A3734 Part A 併合での有害事象の発現割合は，20 mg 群で 53.6% (45/84 例)，30 mg 群で 54.9% (156/284 例)，プラセボ群で 43.5% (121/278 例) であり，20 mg 群及び 30 mg 群の有害事象の発現割合はプラセボ群より高かった. プラセボ群と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は，傾眠及び浮動性めまいであったが，多くは軽度であり，軽快又は回復した.

A3736 試験 Part A での有害事象の発現割合は，30 mg 群で 67.3% (37/55 例)，プラセボ群で 42.3% (22/52 例) であり，30 mg 群でプラセボ群より高かった．プラセボ群と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は，傾眠，浮動性めまい，及び悪心であったが，いずれも軽度であり，多くは回復した (2.5.5.9 項参照).

A3734 試験 Part B の結果，1 年間の観察で治療必要時にズラノロンによる再治療をしたときの単剤の安全性について，ズラノロンによる再治療を繰り返すことにより発現割合が増加する事象は認められず，治療回毎の各事象の発現割合に大きな差はなかった (2.5.5.9 項参照).

A3736 試験 Part B では，他の抗うつ薬投与中に 1 年間の観察を行い，治療必要時にズラノロンを追加投与したが，ズラノロンの上乗せ投与を繰り返すことにより発現割合が増加する事象は認められず，また，治療回毎の各事象の発現割合に大きな差はなかった (2.5.5.9 項参照).

ズラノロンの作用機序及び非臨床成績から予測されるリスク，並びに抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドラインを参考に，鎮静，傾眠，めまい，錯乱状態，呼吸異常，転倒及び傷害，依存性，自殺，性機能障害，及びアクチベーション症候群に関連する有害事象を注目すべき有害事象として設定し，国内 3 試験に加え海外のうつ病又は産後うつ病患者を対象とした臨床試験で評価した．その結果，鎮静，傾眠，及びめまいに関連する有害事象は，プラセボ群よりもズラノロン群で発現割合は高かったが，重篤な有害事象はなく，ほとんどは軽度又は中等度であった．その他は，ズラノロン群とプラセボ群の間で発現割合に明確な差は認められなかった (2.5.5.9 項参照).

以上のとおり，DSM-5 で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断された中等度以上の日本人うつ病患者を対象に実施した国内試験で，ズラノロン 20 mg 及び 30 mg の 1 日 1 回 14 日間の単剤投与は抗うつ効果を示すことが確認された．また，比較検証は行っていないものの，ズラノロンによる初回治療後，再度治療が必要となった際にズラノロンを再投与したときの有効性も示唆された．安全性については，ズラノロン 20 mg 及び 30 mg を 1 日 1 回 14 日間の単剤投与及び再投与したとき，並びにズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間抗うつ薬 1 剤に上乗せ投与及

び再投与したときの安全性に大きな懸念はなく，忍容性は良好であった．したがって，ズラノロンの効能・効果は「うつ病・うつ状態」と設定した．

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

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

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 用法について

(1) 1 日あたりの投与回数

日本人健康成人を対象とした国内薬物動態試験 (A3711 試験) で，日本人健康成人又は日本人健康高齢者にズラノロン 10～30 mg を 1 日 1 回夕食後 7 日間反復投与したときの半減期は 15～20 時間であったことから (2.5.3.1.1.3 項参照)，国内 3 試験の 1 日あたりの投与回数は 1 回とした．その結果，1.8.1.2 項で記載した通り，ズラノロン単剤投与で抗うつ効果を示すことが確認され，単剤で再投与したときの有効性も示唆された．また，ズラノロンの安全性に大きな懸念は認められなかった．以上のことから，ズラノロンの 1 日あたりの投与回数は 1 回が妥当と判断した．

(2) 投与期間

$GABA_A$ 受容体の PAM は，長期間の投与をすることで依存性を形成することが一般的に知られている．そのため，$GABA_A$ 受容体の PAM として作用するベンゾジアゼピン系薬剤の推奨使用期間に基づき，国内 3 試験のズラノロンの投与期間は 14 日間に設定して実施した (2.5.1.3.1 項参照)．その結果，いずれの試験でもズラノロンによる依存性に関連する有害事象は発現せず，依存性が形成される懸念は認められなかった (2.5.5.6.4.7 項参照)．1.8.1.2 項で記載した通り，ズラノロン単剤投与で抗うつ効果を示すことが確認され，単剤で再投与したときの有効性も示唆されたことから，投与期間は 14 日間が妥当と判断した．

(3) 投与条件 (食事の影響，投与タイミング)

A3711 試験で，ズラノロン 30 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した結果，摂食によりズラノロンの薬物曝露が増大することを確認した (2.5.2.3 項参照)．一方，ズラノロンは $GABA_A$ 受容体に対する PAM として作用するため (2.5.1.2.1 項参照)，投与の際には中枢神経系に抑制的に働きかけることで生じる副作用 (傾眠，めまい等) を考慮する必要がある．これらを踏まえ，有効性の観点でズラノロン投与による高い曝露量を得るためには食後投与が適切であり (2.5.2.3 項参照)，副作用が日中の生活に及ぼす影響を考慮して投与タイミングは夕食後が適切と考え，国内 3 試験の投与条件は夕食後投与とした．その結果，1.8.1.2 項で

記載した通り，ズラノロン単剤投与で抗うつ効果を示すことが確認され，単剤で再投与したときの有効性も示唆された．また，ズラノロンの安全性に大きな懸念は認めなかった．以上のことから，ズラノロンの投与条件は夕食後投与が妥当と判断した．

(4) 休薬期間

前述した通り，$GABA_A$ 受容体の PAM は，長期投与することで依存性を形成する可能性があるため，ズラノロンには長期投与による依存性や耐性の形成リスクがあると考えられた．イヌ 29 週間又は 44 週間間歇経口投与毒性試験では，ズラノロン 1.2 又は 2.5 mg/kg/日を，14 日間投与及び 3 又は 6 週間の休薬 (1 サイクル) を 6 サイクル繰り返した．その結果，2.5 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例で，1 サイクル目の休薬期間中に退薬症候によると考えられる死亡及び瀕死が認められたが，サイクル数の増加に伴い，退薬症候の発現頻度や程度が増悪する傾向はなかった (2.6.6.3.9 項参照)．依存性や耐性の形成リスクを踏まえ，ズラノロンの連続的な長期投与を避けるため，A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B では，14 日間投与終了後の休薬期間を 6 週間以上とした．その結果，両試験で治療必要時にズラノロン 30 mg の 14 日間投与を 6 週間以上の休薬を経て繰り返したとき，依存性に関連する有害事象は発現せず (2.5.5.6.4.7 項参照)，A3734 試験 Part B では繰り返し投与による有効性の減弱も認められなかった (2.5.4.2.5.1 項参照)．これらのことから，休薬期間を 6 週間以上とすることは妥当と判断した．

1.8.2.2.2 用量について

A3731 試験の用量は，先行して実施された A3711 試験及び海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B) の結果を参考に設定した．A3711 試験では，ズラノロン 20 mg 又は 30 mg の単回又は 7 日間反復投与時の日本人健康成人での安全性及び忍容性を確認し，日本人健康成人及び白人健康成人の間で薬物動態に大きな差はないことを確認した (2.5.3.2.4 項参照)．217-MDD-201B 試験では，中等度以上の海外うつ病患者に対してズラノロン 30 mg (忍容性不良時には 20 mg に減量) を 1 日 1 回 14 日間投与したときのズラノロンの有効性及び安全性を確認した (2.7.6.19 項参照)．これらの結果を踏まえ，ズラノロンの用量は 20 mg 又は 30 mg の固定用量とし，日本人うつ病患者でのプラセボ群を対照として有効性，安全性，及び忍容性を国内 3 試験で評価した．その結果，1.8.1.2 項で記載した通り，A3731 試験及び A3734 試験 Part A で 20 mg 及び 30 mg 共にズラノロン単剤投与で抗うつ効果を示すことが確認され，単剤で再投与したときの有効性も示唆された．また，ズラノロンの安全性に大きな懸念は認められなかった．ズラノロン 20 mg と 30 mg の用量間の有効性及び安全性に関しては，A3731 試験で主要評価項目の結果に用量間で大きな違いはみられず，有害事象の発現割合に用量間で明確な差は認められなかったことから，20 mg 及び 30 mg 共に有効かつ忍容性のある用量と考えた (1.8.1.2 項参照)．一方で，投与開始早期 (Day 3 及び 8) の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び HAM-D17 反応率は，A3731 試験で 20 mg より 30 mg の方が優れている傾向を示した (2.5.4.2.6 項参照)．効果発現までの時間が緩徐である点は既存の抗うつ薬の課題の一つであること (2.5.1.1.5.3 項参照) から，即効性の観点で 30 mg がより適切な用量であると考えた．

体重，年齢，性別，人種，肝機能及び腎機能がズラノロンの薬物曝露に及ぼす影響を検討し

た結果，高度肝機能障害者で $AUC_{0\text{-}inf}$ が正常者の 1.56 倍，軽度・中等度・高度腎機能障害で $AUC_{0\text{-}inf}$ が正常者の 1.30～1.50 倍，高齢者で $AUC_{0\text{-}\tau}$ が非高齢者の 1.32 倍に増加することが示されている．肝機能及び腎機能については，母集団薬物動態解析でズラノロンの薬物動態に及ぼす影響要因として選択されなかったが，母集団薬物動態解析での肝機能障害者及び腎機能障害者の情報が少なかったことから，肝機能及び腎機能がズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性はあると考えられる．しかし，海外のうつ病又は産後うつ病患者を対象とした臨床試験では 1 日用量として最大 50 mg の投与経験があり，ズラノロン 50 mg 投与時の有効性，安全性，及び忍容性は 5 試験 (217-MDD-301B，217-MDD-303A，217-MDD-303B，217-MDD-305，及び 217-PPD-301) で評価している．これら 5 試験のうち 217-MDD-301B 試験でズラノロン 50 mg の 1 日 1 回 14 日間投与時の推定 $AUC_{0\text{-}inf}$ は，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間投与時の推定 $AUC_{0\text{-}inf}$ の 1.62 倍であり，前述の肝機能障害者，又は腎機能障害者での曝露増加 (最大 1.56 倍) はその範囲内であった．そのため，ズラノロン 50 mg 投与時相当の曝露の上昇がみられたとしても，有効性は示され，安全性に大きな問題はなく，忍容性も許容可能と考えられることから，肝機能及び腎機能に応じた用量調節の必要はないと判断した (2.5.3.2.5 項，2.5.3.2.6 項参照)．年齢については，A3711 試験で健康成人と健康高齢者間の薬物動態に大きな違いがなかったものの，海外高齢者対象薬物動態試験 (217-CLP-115 試験) で非高齢者に対して高齢者で曝露がやや高くなる傾向が認められた ($AUC_{0\text{-}\tau}$ は 1.32 倍に増加)．しかし，この曝露増加も前述したズラノロン 50 mg の 1 日 1 回 14 日間投与時の推定 $AUC_{0\text{-}inf}$ の範囲内であり，肝機能及び腎機能と同様に年齢による用量調節の必要はないと判断した (2.5.3.2.2 項参照)．体重，性別，及び人種については，ズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さかったため，用量調節の必要はないと判断した (2.5.3.2.1 項，2.5.3.2.3 項，2.5.3.2.4 項参照)．

以上から，ズラノロンの最適な用量は 30 mg であり，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間単剤で夕食後投与したとき，及び治療必要時にズラノロンの 14 日間投与を少なくとも 6 週間の休薬を経て繰り返したときの有効性が認められ，安全性に大きな懸念はなく，忍容性は良好であると考えた．そのため，ズラノロンの用法・用量は，「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．」と設定した．

1.8.3　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

ズラノロンの使用上の注意 (案) は「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」 (薬生発 0611 第 1 号，令和 3 年 6 月 11 日付) に準拠し，ズラノロンの非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した.

表 1.8.3-1　使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)	
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	過敏症に対する一般的な注意事項として設定した.
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験結果より，ヒトに本剤を投与した際，催奇形性を含む胚・胎児毒性を引き起こす可能性があること及び本邦での抑うつ症状に対する他の治療選択肢を勘案し，設定した.
5. 効能・効果に関連する注意	
5.1 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮､自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［8.1-8.4、9.1.1、9.1.2、15.1 参照］	ズラノロンを投与した 24 歳以下の患者において，自殺念慮及び自殺企図のリスクが増加する傾向は認められていないが，抗うつ剤に共通の注意事項であり，ズラノロンの外国添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
5.2 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。［7.1 参照］	本剤は抑うつ症状の改善を目的に投与する薬剤であり，潜在的な薬物依存リスクを考慮すると，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て投与すべきでないことから設定した.
7. 用法・用量に関連する注意	
7.1 薬物依存を生じるおそれがあるので、用法・用量を遵守するとともに､本剤による治療を再度行う場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。［5.2 参照］	国内臨床試験において薬物依存は報告されていないが，非臨床試験及び薬物嗜好性試験 (217-CLP-110) の結果から薬物依存リスクが示唆されていることを考慮し，設定した.
7.2 本剤を 14 日間投与し､抑うつ症状が寛解又は回復	本剤による治療を再度行う場合，本剤

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
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。	投与終了から 6 週間以上の間隔をあけることが重要であること，本剤による治療で十分に効果を示していないと考えられる患者では，他の治療法を検討することが適切であることから設定した.
7.3 本剤 14 日間投与後に抑うつ症状の改善が認められない場合や､本剤投与終了から 6 週間未満に抑うつ症状が悪化し薬物療法を行う必要がある場合には､本剤による治療を再度行わずに他の抗うつ薬による治療を行うなど、他の治療法を検討すること。	本剤 14 日間投与で十分な効果が認められない患者や，本剤投与終了から 6 週間未満に抑うつ症状が再燃する患者では，他の治療法を検討することが適切であるため設定した.
7.4 本剤を 14 日間投与し､抑うつ症状が寛解又は回復した場合においても､患者の状態を定期的に観察するとともに、精神療法等の非薬物療法を行うなど、患者の状態に応じて適切な治療を行うこと。	本剤 14 日間投与後は，患者の状態を定期的に観察しながら，適切な治療を行うことが重要であるため設定した.
7.5 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［17.1.1、17.1.2 参照］	国内第 3 相併用試験 (A3736) の結果，主要評価項目においてオッズ比に基づいて事前に定めた達成基準を満たさなかったことを考慮し，設定した.
8. 重要な基本的注意	
8.1 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので､患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること｡[5.1､8.2-8.4､9.1.1､9.1.2､15.1 参照]	ズラノロンの投与による自殺念慮及び自殺企図のリスクの増加は認められていないが，抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
8.2 うつ症状を呈する患者は、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状･行動を来した症例において､基礎疾患の悪化又は自殺念慮､自殺企図､他害行為が報告されている｡患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに､本剤投与時にこれらの症状の増悪が観察された場合には､投与を中止することを検討した上で適切な処置を行うこと。	国内外臨床試験において，不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア/精神運動不穏，軽躁，躁病等の発現頻度に，ズラノロン群とプラセボ群の間で明確な差はなかったが，抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
［5.1、8.1、8.3、8.4、9.1.1-9.1.5、15.1 参照］ 8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。［5.1、8.1、8.2、8.4、9.1.1、9.1.2、15.1 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［5.1、8.1-8.3、9.1.1-9.1.5、15.1 参照］	ズラノロンの投与による自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化のリスクは認められていないが，抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
8.5 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。	国内臨床試験において傾眠，めまい等が認められたこと，海外で実施した自動車運転能力評価試験 (217-CLP-113, 217-CLP-117) において運転への影響が認められたことから設定した.

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者 自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.2、15.1 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
9.1.2 双極性障害患者 躁転、自殺企図があらわれることがある。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、15.1 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
9.1.3 統合失調症の素因のある患者 精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.4、9.1.5 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
9.1.4 衝動性が高い併存障害を有する患者 精神症状が増悪することがある。［8.2、8.4、9.1.3、9.1.5 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であり，同種同効薬の添付文書を参考に設定した.
9.1.5 脳に器質的障害のある患者 精神症状が増悪することがある。また、中枢神経抑制作用が強くあらわれるおそれがある。［8.2、8.4、9.1.3、9.1.4 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であること，ズラノロンの中枢神経抑制作用が強くあらわれる可能性があることから設定した.
9.1.6 睡眠時無呼吸症候群又は中等度以上の呼吸障害のある患者 呼吸抑制があらわれるおそれがある。	国内臨床試験においてズラノロンによる呼吸器への影響は認められていないが，国内臨床試験で除外されていた患者であり，ズラノロンの薬理作用を踏まえ設定した.
9.2 腎機能障害患者 腎機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.1 参照］	腎機能障害患者薬物動態試験 (217-CLP-107) の結果，腎機能障害患者では腎機能正常患者に比べてズラノロンの曝露量の増加が認められたことから設定した.
9.3 肝機能障害患者	
9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 肝機能が正常な患者と比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［16.6.2 参照］	肝機能障害患者薬物動態試験 (217-CLP-108) の結果，高度肝機能障害患者では肝機能正常患者に比べてズラノロンの曝露量の増加が認められたことから設定した.
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終	ラットにおいて，催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められ，所見が認め

<table>
<tr><th>使用上の注意 (案) の記載内容</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラットにおいて催奇形性及び胚・胎児生存率の低下が認められた。所見が認められなかった用量と臨床用量における曝露量比は 3.9 倍であった。[2.2、9.4 参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下していることが多く、傾眠、鎮静、錯乱の危険性が高くなることがある。[16.6.3 参照]</td><td>られなかった用量と申請用量である 30 mg における曝露量比は 3.9 倍であったことから設定した．避妊期間はズラノロンの半減期を考慮して設定した．
ズラノロンの非臨床試験成績に基づき設定した．

乳汁移行評価試験 (217-CLP-114) において，ヒト母乳中へのズラノロンの移行が認められた．一方，哺乳中の児における影響は不明であることを踏まえ，設定した．
小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した．
国内薬物動態試験 (A3711) において，高齢者と非高齢者でズラノロンの曝露量は同程度であったが，高齢者は一般に生理機能が低下していることが多く，中枢神経抑制症状の危険性が高くなる可能性があることから設定した．</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A を強く阻害する薬剤
HIV プロテアーゼ阻害剤
アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等）
クラリスロマイシン　等
[16.7.1 参照]</td><td>本剤の作用を増強するおそれがある。</td><td>CYP3A の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が増大する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A を誘導</td><td>本剤の作用が減</td><td>CYP3A の誘導</td></tr>
</table></td><td>相互作用に関わる基本的な情報として設定した．

CYP3A4 誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験 (217-CLP-106) の成績に基づき設定した．</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意 (案) の記載内容</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>する薬剤
リファンピシン
カルバマゼピン
フェニトイン
等
［16.7.2 参照］</td><td>弱するおそれがある。</td><td>作用により、本剤の代謝が促進され血漿中濃度が低下する可能性がある。</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3"><table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>中枢神経抑制作用を有する薬剤
ベンゾジアゼピン系薬剤
フェノチアジン誘導体
バルビツール酸誘導体　等
［16.7.5 参照］</td><td rowspan="2">中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。</td><td rowspan="2">中枢神経抑制剤との併用で相加的な増強作用が考えられる。</td></tr>
<tr><td>ミルタザピン
三環系・四環系抗うつ剤
イミプラミン塩酸塩、アミトリプチリン塩酸塩等</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）
［16.7.6 参照］</td><td>中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。本剤服用中は飲酒を避けさせることが望ましい。</td><td>エタノールと本剤は相加的な中枢神経抑制作用を示すことが考えられる。</td></tr>
</table></td><td>海外薬物相互作用試験 (217-CLP-111, 217-CLP-116) において，アルプラゾラム又はエタノールとの併用により，ズラノロンを単独で投与したときよりも認知機能の低下が認められたこと，及びズラノロンの薬理作用を踏まえて設定した.</td></tr>
<tr><td colspan="3">11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 錯乱状態（頻度不明）
錯乱状態、せん妄、失見当識があらわれることがある。

11.2 その他の副作用<table>
<tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神</td><td>傾　　眠</td><td>頭痛</td><td>振戦、鎮</td><td>嗜眠</td></tr>
</table></td><td>副作用に対する一般的な注意喚起として設定した.

海外臨床試験において当該事象の報告があり，重篤例の報告もあることから設定した.

国内外の臨床試験成績に基づき設定した. 副作用の発現頻度は, 国内臨床試験</td></tr>
</table>

使用上の注意 (案) の記載内容	設定根拠
<table><tr><td>経系</td><td>(20.0%)、めまい(12.6%)</td><td></td><td>静、注意力障害、健忘</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心、下痢、口渇・口内乾燥</td><td>嘔吐、腹部不快感、腹痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>ALT 上昇</td><td>AST 上昇、γ-GTP 上昇</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>浮遊感、倦怠感</td><td>歩行障害、酩酊感</td><td></td></tr></table>	(A3731，A3734，A3736) を統合した結果に基づき設定した.
13. 過量投与 **13.1 症状** 過度の中枢神経抑制症状があらわれる可能性がある。 **13.2 処置** 特異的な解毒剤はない。	国内臨床試験において，過量投与後にズラノロンの中枢神経抑制作用に基づくと考えられる有害事象が報告されたため設定した.
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	PTP 包装を用いる薬剤共通の注意事項として設定した.
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤（本剤は含まず）の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。［5.1、8.1-8.4、9.1.1、9.1.2 参照］	抗うつ剤に共通の注意事項であり，ズラノロンの外国添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した.

ザズベイカプセル30mg

第１部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) については, 令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号により通知された.

一般的名称：

(日本名)　ズラノロン

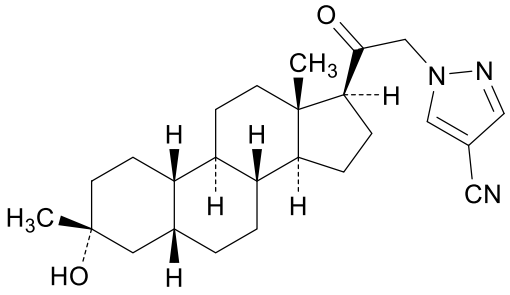
(英　名)　Zuranolone

化学名：

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

(英　名)　1-(3α-hydroxy-3β-methyl-20-oxo-19-nor-5β-pregnan-21-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

化学構造式：



1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) については，以下の通り，WHO Drug Information, Vol. 33, No.3, 2019, Recommended INN: List 82, pp. 703 に収載されている.

一般的名称：Zuranolone

化学名：1-(3α-hydroxy-3β-methyl-20-oxo-19-nor-5β-pregnan-21-yl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

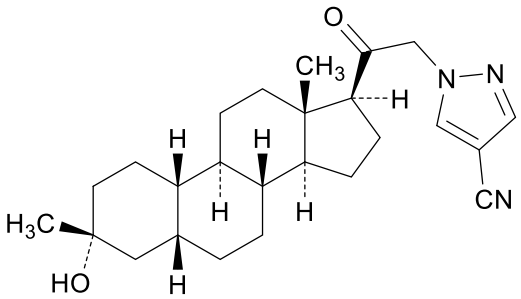
ザズベイカプセル30mg

第１部

(10) 毒薬･劇薬等の指定審査資料のまとめ

塩野義製薬株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-(3α-ヒドロキシ-3β-メチル-20-オキソ-19-ノル-5β-プレグナン-21-イル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボニトリル
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ズラノロン 製剤：ザズベイカプセル 30mg (1 カプセル中ズラノロン 30 mg 含有)
毒性	**急性毒性** （下表）

動物種	性	投与経路	概略の致死量
マウス	雄	経口	1000 mg/kg
マウス	雌	経口	> 1000 mg/kg
ラット [1)]	雄	経口	45 mg/kg
ラット	雌	経口	5 mg/kg
イヌ [2)]	雄	経口	> 3.5 mg/kg
イヌ	雌	経口	> 3.0 mg/kg

1)　ラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験の初回投与時
2)　イヌ 7 日間反復投与毒性試験の初回投与時

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見

	ラット	2週間	経口	M: 0, 3, 10, 22.5 F: 0, 1, 3, 8	M: 22.5 F: 3	≥10 mg/kg/日 (雄)：軽度～中等度鎮静 8 mg/kg/日 (雌)：死亡，軽度～重度鎮静
	ラット	3か月間	経口	M: 0, 0.8, 2.5, 8, 30 F: 0, 0.15, 0.5, 1.5, 5	M: 30 F: 1.5	30 mg/kg/日 (雄)：振戦，接触反応の亢進(いずれも散発的) 5 mg/kg/日 (雌)：死亡，重度鎮静，振戦，接触反応の亢進(振戦及び接触反応の亢進は散発的) ≥0.8 (雄) 及び≥0.15 mg/kg/日 (雌)：軽度～中等度の鎮静
	ラット	6か月間	経口	M: 0, 3, 10, 30 F: 0, 0.5, 1.5, 5	M: 10 F: 5	30 mg/kg/日 (雄)：瀕死，重度鎮静 ≥3 (雄) 及び≥0.5 mg/kg/日 (雌)：軽度～中等度鎮静
	イヌ	2週間	経口	0, 0.4, 1, 2.5	2.5	2.5 mg/kg/日：重度鎮静，鎮静による2次的な深部体温低下 1 mg/kg/日：中等度～重度鎮静 (重度鎮静は散発的)，鎮静による2次的な心拍数増加 0.4 mg/kg/日：軽度鎮静
	イヌ	3か月間	経口	0, 0.06, 0.2, 0.6, 2	0.6	2 mg/kg/日：死亡(雄)，軽度～重度鎮静，異常発声，筋緊張亢進，振戦 ≥0.6 mg/kg/日：鎮静による2次的な心拍数増加 ≥0.06 mg/kg/日：軽度～中等度鎮静

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>イヌ</td><td>9か月間</td><td>経口</td><td>0, 0.6, 1.2, 2.5</td><td>1.2</td><td>2.5 mg/kg/日：死亡/瀕死 (雌), 強直性/間代性痙攣, 重度鎮静, 振戦
≥0.6 mg/kg/日：軽度～中等度鎮静</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率 3) 40.9% (210/514 例)
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数 3)</th></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>103</td></tr>
<tr><td>めまい 4)</td><td>65</td></tr>
<tr><td>浮遊感 5)</td><td>25</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>18</td></tr>
<tr><td>倦怠感 6)</td><td>16
等</td></tr>
</table>
3) 国内第 2 相試験 (A3731) 及び国内第 3 相試験 (A3734, A3736) 併合の 30 mg 群における結果に基づき算出
4) MedDRA PT「浮動性めまい」又は「回転性めまい」に該当する事象
5) MedDRA PT「異常感」に該当する事象
6) MedDRA PT「倦怠感」又は「無力症」に該当する事象</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>塩野義製薬株式会社</td></tr>
</table>

[redacted]

ズラノロン原薬に関する概略の致死量を下記に示す.

動物種	性	投与経路	概略の致死量
ラット	雄	経口	45 mg/kg
ラット	雌	経口	5 mg/kg
イヌ	雄	経口	> 3.5 mg/kg
イヌ	雌	経口	> 3 mg/kg

イヌにおいて，単回経口投与毒性試験では，3 mg/kg の投与量で雌雄ともに重度の鎮静等の急性症状は認められたものの，死亡は認められなかった．同様に 7 日間反復経口投与毒性試験における投与 1 日目では，雄で 3.5 mg/kg/日の投与量において重度の鎮静がみられたものの，投与 2 日目の投与前には鎮静に関連する一般状態の変化の大部分が回復し，死亡は認められなかった．イヌにおいてズラノロンによる急性症状に明らかな雌雄差はなく，全身曝露にも明確な性差が認められないことから，イヌにおけるズラノロン原薬の概略の致死量は 3.5 mg/kg を上回ると考える．

ザズベイカプセル		30 mg
カプセル内容重量 (mg)		250.0
ズラノロン含量	(mg)	30.0
	(%)	12.0

ズラノロンを 30 mg 含有する[redacted]について，下記計算式を基に算出した結果を下記に示す.

[redacted] = [ズラノロン原薬の概略の致死量] [redacted]

動物種	性	投与経路	[redacted]
ラット	雄	経口	45 [redacted] mg/kg
ラット	雌	経口	5 [redacted] mg/kg
イヌ	雌雄	経口	> 3.5 [redacted] mg/kg

ズラノロン[redacted]はラットのデータから [redacted] mg/kg，イヌのデータから [redacted] mg/kg と推定し，劇薬指定 (経口投与による概略の致死量が 30 mg/kg 以上 300 mg/kg 未満) 基準と同等と考える.

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（ズラノロン，[redacted]）

資料番号	タイトル	著者 （著者名･所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 名称	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 STRUCTURE	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 GENERAL PROPERTIES	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 MANUFACTURER(S)	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROL	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.1	3.2.S.2.3 CONTROL OF MATERIALS - OVERVIEW	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.2	3.2.S.2.3 CONTROL OF MATERIALS - REAGENTS, SOLVENTS AND AUXILIARY MATERIALS	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.3	3.2.S.2.3 CONTROL OF MATERIALS - 出発物質A	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.3.4	3.2.S.2.3 CONTROL OF MATERIALS - 出発物質B	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4.1	3.2.S.2.4 CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4.2	3.2.S.2.4 CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES - 化合物A	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4.3	3.2.S.2.4 CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES - 化合物B	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.4.4	3.2.S.2.4 CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES - 化合物C	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6 MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.1	3.2.S.3.2 IMPURITIES - OVERVIEW OF CONTROL STRATEGY	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.2	3.2.S.3.2 IMPURITIES	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.3	ZURANOLONE *N*-NITROSAMINE RISK ASSESSMENT REPORT	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.4	Computational Mutagenicity Analysis of Diastereomers of Actual and Potential Impurities for the SAGE-217 Drug Substance Manufacturing Process	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.3.2.5	Computational Mutagenicity Analysis of Actual and Potential SAGE-217 Related Substances and Process Impurities	—	—	塩野義製薬 株式会社	国内	—	評価資料

3.2.S.3.2.6	Computational Mutagenicity Analysis of Actual and Potential Impurities Generated from the SAGE-217 Manufacturing Process	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.3.2.7	Computational Mutagenicity Analysis of Actual and Potential Impurities Generated from the SAGE-217 Manufacturing Process	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.3.2.8	Regulatory-Compliant Computational Assessment of the Genotoxicity of 化合物C with CASE Ultra and DEREK	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.3.2.9	Computational Mutagenicity Analysis of Three Reagents and Reagent By-products from the SAGE-217 Manufacturing Process	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 規格及び試験方法	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.1	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 確認試験(1)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.2	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 確認試験(2)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.3	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 純度試験(1) [redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.4	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 純度試験(2) 類縁物質(i) 類縁物質 1	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.5	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 純度試験(2) 類縁物質(ii) 類縁物質 2	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.6	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 純度試験(2) 類縁物質(iii) 類縁物質 3	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.7	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 純度試験(2) 類縁物質(iv) 類縁物質 4	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.8	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 純度試験(3) 残留溶媒	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.9	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 水分	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.10	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 強熱残分	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.11	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), [redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.2.12	3.2.S.4.2 試験方法(分析方法), 定量法	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - INTRODUCTION	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料
3.2.S.4.3.1	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - IDENTIFICATION (1)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	−	評価資料

3.2.S.4.3.2	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - ASSAY AND IDENTIFICATION (2)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.3	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - PURITY TEST (1) [redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.4	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - PURITY TEST (2) RELATED SUBSTANCES (I) RELATED SUBSTANCES 1	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.5	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - PURITY TEST (2) RELATED SUBSTANCES (II) RELATED SUBSTANCES 2	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.6	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - PURITY TEST (2) RELATED SUBSTANCES (IV) RELATED SUBSTANCES 4	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.7	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - PURITY TEST (3) RESIDUAL SOLVENTS	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.8	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - WATER CONTENT	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3.9	3.2.S.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES - [redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 BATCH ANALYSES	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5.1	3.2.S.4.5 JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.5.2	Permitted Daily Exposure (PDE) of [redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.5	3.2.S.5 標準品又は標準物質	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.6	3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3 STABILITY DATA	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P 製剤（ザズベイカプセル 30mg，カプセル剤）

資料番号	タイトル	著者 （著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	3.2.P.1 製剤及び処方	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 製剤成分	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2 製剤	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 製剤工程の開発の経緯	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 容器及び施栓系	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 製造者	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2 製造処方	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 規格及び試験方法	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2 試験方法(分析方法)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6 新規添加剤	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1 規格及び試験方法	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.1	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，確認試験	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.2	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，純度試験 類縁物質	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.3	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，[redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.4	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，製剤均一性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.5	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，[redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.6	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，溶出性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2.7	3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)，定量法	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.1	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，確認試験	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.2	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，純度試験 類縁物質	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3.3	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，[redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料

3.2.P.5.3.4	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，製剤均一性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.5	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，[redacted]	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.6	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，溶出性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3.7	3.2.P.5.3 試験方法(分析方法)のバリデーション，定量法	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 ロット分析	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 不純物の特性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	3.2.P.6 標準品又は標準物質	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	3.2.P.7 容器及び施栓系	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3 安定性データ	—	—	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
該当資料なし					

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	In Vitro Pharmacology Study of 23 Compounds [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-02	In Vitro Pharmacology Study of 14 Compounds [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-03	In Vitro Pharmacology Study of Several Compounds	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-04	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha-1-beta-2-gamma-2) Channel Currents recorded from Stably Transfected Ltk Cells - EC50 determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-05	Assessment of PAM Modulation for SGE-00797ロットE at Human GABAA Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-06	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha-4-beta-3-delta) Channel Currents recorded from Transiently Transfected CHO Cells - EC50 determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-07	Analysis of Modulatory Effects of Recombinant GABAA (alpha1-beta2-gamma2) Channel Currents recorded from Stably Transfected Ltk Cells EC50 determiniation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-08	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha)1(beta)2(gamma)2 and (alpha)4(beta)3(delta) Channel Currents - EC50 Determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.1.1-09	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA alpha-4-beta-3-delta Steady State Channel Currents recorded from Transiently Transfected CHO Cells - EC50 determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-10	Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha-1-beta-2-gamma-2) Channel Currents recorded from Stably Transfected Ltk Cells in the presence of increasing GABA Concentrations	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-11	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha-2-beta-2-gamma-2) Channel Currents recorded from Stably Transfected Ltk Cells - EC50 determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-12	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha-2-beta-2-gamma-2) Channel Currents recorded from Stably Transfected Ltk Cells - EC50 determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-13	Effects of SGE-00797ロットC on GABAa alpha-1/beta-3/gamma-2, GABAa alpha-2/beta-3/gamma-2, GABAa alpha-3/beta-3/gamma-2 and GABAa alpha-5/beta-3/gamma-2 Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-14	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA (alpha-6-beta-3-delta) Channel Currents recorded from Transiently Transfected CHO Cells - EC50 determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-15	Analysis of Modulatory Effects on Recombinant GABAA alpha-6-beta-3-delta Channel Currents- EC50 Determination	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.1.1-16	Functional Characterization of Compounds at GABAa Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-17	Direct gating effects on GABAA alpha-4-beta-3-delta receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-18	Functional Characterization of Compounds at GABAa Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-19	Investigation of the Effects of Compound SGE-00797 ﾛｯﾄF At 0.01, 0.03, 0.1, 0.31 and 3 uM in Cerebellar Granule Neurons of the Rat Using Whole Cell Patch-Clamp Recording Techniques	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-20	Investigation of the Effects of Test Compound SGE-00797 ﾛｯﾄF at 0.01, 0.03, 1 and 3 in Dentate Gyrus Neurons of the Rat Using Whole Cell Patch-Clamp Recording Techniques	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.1-21	Examining the Mechanism Underlying the Sustained Effects of Neurosteriods on Tonic Inhibition	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-22	Investigation Into Persistent Effects of SAGE Compound SGE-00797 ﾛｯﾄF at 1 μM in Dentate Gyrus Granule Neurons of the Rat Using Whole Cell Patch-Clamp Techniques	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-23	Effect of SGE-00797 ﾛｯﾄC (1, 3 and 10mg/kg, p.o.) in Pentylenetetrazole (PTZ, 120 mg/kg, s.c.) treated mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-24	Effect of SGE-00797 ﾛｯﾄD (0.1, 0.3 and 1 mg/kg, p.o.) in Pentylenetetrazole (PTZ, 120 mg/kg, s.c.) treated mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.1.1-25	Effect of SGE-797 ロットB(0.1, 0.3, and 1 mg/kg; 1, 3 and 10mg/kg, i.p.) in Pentylenetetrazole (PTZ, 120 mg/kg, s.c.) treated mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-26	Effect of SGE-00797 ロットC(1mg/kg, i.p., at 15, 30, 60, 120, 240 min respectively before PTZ treatment) in Pentylenetetrazole (PTZ, 120 mg/kg, s.c.) treated mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-27	Effects of SGE-00797ロットD(0.3, 1 and 3 mg/kg, i.p. at 30 min) and Diazepam (1 mg/kg, i.p. at 30 min) on 6-Hz-electroshock induced seizures in CD1 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-28	Effects of SGE-00797ロットD in a Fragile X Mouse Model: Locomotor Activity (LMA) and Audiogenic Seizure (AGS) Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-29	Effects of SGE-00797ロットD in a Fragile X Mouse Model: Locomotor Activity (LMA) and Audiogenic Seizure (AGS) Assays SSN-848	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-30	Dose-response effects of SGE-797 on seizures in the MTLE mouse model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-31	Anticonvulsant Activity of SGE-0797ロットD in a Status Epilepticus Model by EEG: Efficacy at 15 Minutes Post Onset Dose-Response	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-32	Evaluation of Intravenously Administered SGE-00797ロットCin a Status Epilepticus Model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-33	Anticonvulsant Activity of SGE-0797ロットD(4 and 5 mg/kg) in a Status Epilepticus Model by EEG: Efficacy at 60 minutes Post Onset	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.1.1-34	Pharmaco-EEG analysis of SGE-797 (1, 3, 5 mg/kg, i.v.) in tethered rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-35	Pharmaco-EEG analysis of SGE-797 (0.3, 3, 20 mg/kg, p.o.) in tethered rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-36	A study of effect of Diazepam (2 mg/kg, i.p.) and SGE-00797ロットD(0.3, 1, 3 mg/kg, i.p.) on Elevated Plus Maze test in C57 BL/6J Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-37	Effects of SGE-00797 ロットD (also known as SGE-797) in the Elevated Plus Maze Model of Anxiety	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-38	Effect of Diazepam (3.75 mg/kg; ip at 30min), SGE-00797 ロットD (0.5, 2.5, 5mg/kg; ip at 30 min) on Vogel conflict test in SD rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-39	Effect of Diazepam (3.75 mg/kg; ip at 30min), SGE-00797 ロットD (0.5, 1, 2.5, 5 mg/kg; ip at 30 min) on Vogel conflict test in SD rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-40	Effect of Diazepam (3.75 mg/kg; ip at 30min), SGE-00797 ロットD (0.5, 1, 2.5, 5 mg/kg; ip at 60 min) on Vogel conflict test in SD rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-41	The Study of Reserpine (1 mg/kg, s.c, twice) Induced Oral Dyskinesia Model and to Evaluate Whether SGE-00797 ロットD (0.3, 1 and 3 mg/kg, i.p.) 24 hr Post 2nd Reserpine Dosing Could Prevent the Onset of Tongue Protrusion in Male Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.1.1-42	Effect of Diazepam (3 mg/kg, i.p.), SGE-797ロットB(1, 3 and 10mg/kg, i.p.) on Spontaneous Locomotion Activity in Mice; Satellite blood and brain tissue sampling at 30 min after dosing	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-43	Effect of Diazepam (3 mg/kg, i.p., 30 min, 10 ml/kg), SGE-00797ロットD (3, 5, 10 mg/kg, i.p., 30 min, 10 ml/kg), vehicle (15% HP-β-CD, i.p. 30 min, 10 ml/kg) on Spontaneous Locomotion Activity in Mice; Satellite blood and brain tissue sampling at 30 min after dosing	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-44	Effect of Diazepam (3 mg/kg, i.p. at 30 min), SGE-00797ロットD(1, 3, and 10 mg/kg, i.p. at 30 min) on Rotarod performance in CD1 mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-45	Evaluation of SGE-797ロットD in the PTZ Infusion Seizure Model: Acute (SSN-534) and Subchronic (SSN-535) Tolerance Studies	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.1-46	Antidepressant Effect of S-812217 on Stress-induced Depression in Mouse	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-47	Exploratory Study for Antidepressant Effect of S-812217 on Stress-induced Depression in Mouse	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.1.1-48	Exploratory Study for Effect of S-812217 on Locomotor Activity in Mouse	[redacted] 塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	In Vitro Pharmacology Study of Two Compounds [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.2-02	In Vitro Pharmacology Study of Several Compounds – [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.1.2-03	In vitro Pharmacology Study of 4 Compounds-TRVP1 functional report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-04	In Vitro Pharmacology: Study of 3 Compounds [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.2-05	The Aim of this Study was to Evaluate Five Test Compounds: [redacted], SGE-00797ロットC (0797), [redacted] and [redacted] in Agonist and Antagonist Mode of Following Human Receptors	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-01	Neurobehavioral Evaluation Of Orally Administered Sage-217 In Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-02	Effects of SGE-00797ロットA on Nav1.5, hERG, KCNQ1/minK, Cav1.2, Kv4.3/KChIP2.2 , Kv1.5, Kir2.1 and HCN2 Ion Channels Expressed in Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-03	Evaluation Of The Effects Of Sage-217 On Cloned Herg Channels Expressed In Human Embryonic Kidney (Hek293) Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-04	Cardiovascular Evaluation Of Orally Administered Sage-217 In The Beagle Dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-05	Pulmonary Evaluation Of Orally Administered Sage-217 In Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.4-01	Combination with Diazepam on Recombinant GABAA α1β2γ2 Channel Currents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.1.4-02	Combination with Diazepam on Recombinant GABAA α4β2δ Channel Currents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.4-03	Combination with Pentobarbital on Recombinant GABAa α1β2γ2 and α4β3δ Channel Currents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.4-04	Combination with Propofol on Recombinant GABAA α1β2γ2 Channel Currents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.4-05	Combination with Propofol on Recombinant GABAA α4β2δ Channel Currents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.1.4-06	Analysis of Synergistic Effects with Diazepam / Pentobarbital on Recombinant GABAA α1β2γ2 Channel Currents - direct Gating	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.4-07	Effect of co-administration of SGE-00797 ロットD (0.1, 0.3 and 1 mg/kg, i.p.) and Diazepam (0.1 mg/kg, i.p.) in Pentylenetetrazole (PTZ, 120 mg/kg, s.c.) treated mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.1.4-08	Evaluation of Intravenously Administered Diazepam in Combination with SGE-797 In a Status Epilepticus Model. Administration 60 minutes After SE Onset	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Mouse Plasma by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.2.1-02	Cross-Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Transgenic (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic (Wild Type) [RasH2]) strain Mouse Plasma by Liquid Chromatography Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-03	Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in CD-1 Mouse and Transgenic Mouse [CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic] Plasma Samples With K2EDTA by LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-04	Full Validation of an LC-MS/MS Assay for SAGE-217 in Rat Plasma with K2EDTA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-05	Quantitative Determination of SAGE-217 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-06	Quantitative Determination of SAGE-217 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (Low Range)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-07	The Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Rat Plasma (Range 1 to 500 ng/mL) using LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-08	Determination of the Stability of SAGE-217 in Rat Plasma (Range 1 to 500 ng/mL) after Storage at -20°C and -80°C for at Least 3 and 6 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-09	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Rat Plasma (K2EDTA) and Neonatal Rat Plasma (K2EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-10	Full Validation of an LC-MS/MS Assay for SAGE-217 in Dog Plasma with K2EDTA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.2.1-11	Quantitative Determination of SAGE-217 in Dog Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-12	Quantitative Determination of SAGE-217 in Dog Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (Low Range)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-13	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Dog Plasma (K2EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-14	Quantitative Determination of SAGE-217 in Rabbit Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-15	Midazolam: The Validation of a Method for the Determination of Midazolam in Rat Plasma (Range 0.1 to 100 ng/mL) using LC MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous, Intraperitoneal and Oral Administrations to Male CDl Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-02	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male CD1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-03	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following a Single Oral Gavage Dose Administration to Male and Female C57BL/6 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-04	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Intraperitoneal Administration to Male C57BL6 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-05	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Following a Single Intraperitoneal or Intravenous Administration in Female Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.2.2-06	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Following Single and Repeated Intravenous Administration in Cannulated Female Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-07	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous Administration to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-08	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-09	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-10	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-11	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation Following a Single Intravenous, Intraperitoneal, or Oral (Gavage) Administration in Male Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-12	A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Following a Single Intravenous, Intraperitoneal, or Oral (Gavage) Administration in Male Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-13	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Oral Administrations to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-14	Pharmacokinetics and Tolerability Study in Female Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-15	Effect of Formulation on Pharmacokinetics after Single Oral Administration of SAGE-217 to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.2.2-16	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of 14C-SAGE-217 Following Oral Administration to Sprague Dawley and Long Evans Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-17	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Intraperitoneal Administration to Male SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-18	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Non-naive Male Beagle Dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-19	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Oral Administrations to Non-naïve Male Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-20	Absorption, Metabolism, and Excretion of 14C-SAGE-217 Following Oral Administration to Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-21	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following 7-Day Repeat Oral Administrations to Male and Female SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.2-22	Pharmacokinetics of SAGE-217 Following 7-Day Repeat oral Administrations to Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	Metabolite Radioprofiling and Identification in TgRas WT/WT Mice Following a Single Oral Administration of [14C]-SAGE-217	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.2.4-02	Determination of Potential Structures for SAGE-217 M63 Metabolites (M63 Structure Memo)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.4-03	Determination of Potential Structures for SAGE-217 M99 Metabolites	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.2.4-04	Structure Assignment for SAGE-217 Metabolites M135, M136 and M137	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-01	A Single-Dose Oral Gavage Pharmacokinetic/Tolerability Study in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.1-02	A Single-Dose Oral Gavage Tolerability Study in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.1-03	A Single-Dose Oral Gavage Pharmacokinetic/Tolerability Study in Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.1-04	A Single-Dose Oral Gavage Tolerability Study in Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	An Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type [rasH2] Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-02	A 28-Day Oral Toxicity Study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wild Type [rasH2] Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-03	A 5-Day Oral (Gavage) Tolerability and Toxicokinetic Study in Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-04	A Two-Phase, Non-Glp Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-05	A 7-Day Repeat-Dose Oral Gavage Tolerability Study in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-06	14-Day Oral Toxicity Study of SAGE-217 in Sprague Dawley Rats with a Two-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-07	14-Day Oral Toxicokinetic Study of SAGE-217 in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-08	A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-09	A 6-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-10	An Exploratory Oral Gavage Tolerability and Toxicokinetic Study of SAGE-217 in the Beagle Dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-11	A Two-Phase Non-Glp Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-12	A 7-Day Repeat-Dose Oral Gavage Tolerability Study in Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.2.3.2-13	14-Day Toxicity Study of SAGE-217 in Dogs with a Two-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-14	A 3-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-15	A 9-Month Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-16	A 29-Week or 44-Week Oral (Gavage) Episodic Dosing Toxicity Study in Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3-01	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.3-02	Bacterial Reverse Mutation Assay in Salmonella typhimurium and Escherichia coli	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.3-03	In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.3-04	Salmonella - E. coli/Mammalian Microsome Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.3-05	In situ Micronucleus Screen in Chinese Hamster Ovary cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.3-06	In Vivo Micronucleus Assay in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4-01	An Oral Gavage 104-Week Oncogenicity Study in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.4-02	A 26-Week Oral Oncogenicity Study in CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	A Fertility and Early Embryonic Development Study by Oral (Gavage) Administration to Female Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-02	A Fertility and Early Embryonic Development Study by Oral (Gavage) Administration in Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-03	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study by Oral (Gavage) Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.5-04	An Embryo-Fetal Development Study by Oral (Gavage) Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-05	A Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study by Oral (Stomach Tube) Administration to Pregnant Rabbits, including a Preliminary Evaluation in Non-Pregnant Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.5-06	An Embryo-Fetal Development Study by Oral Administration to Pregnant Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-07	A Prenatal / Postnatal Development Study by Oral (Gavage) Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-08	A 2 Phase Dose Range-Finding Juvenile Toxicity Study by Oral (Gavage) Administration to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.5-09	A 7-Week Juvenile Toxicity Study by Oral (Gavage) Administration to Rats with a 6-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.5-10	An Oral (Gavage) Neurodegeneration Study with Toxicokinetics in Postnatal Day 7 Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.3.5-11	An Oral Gavage Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study in Pregnant CD-1 IGS Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.5-12	An Oral Gavage Study of the Effects on Embryo-Fetal Development in CD-1 IGS Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	Assessment of Stimulus Generalization to Midazolam in a Two-Choice Drug Discrimination Paradigm in Male Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-02	Assessment of Stimulus Generalization to Midazolam in a Two-Choice Drug Discrimination Paradigm in Female Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-03	Assessment of Spontaneous Withdrawal Following 28 Days Oral Dosing in Male Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-04	Assessment of Spontaneous Withdrawal Following 28 Days Oral Dosing in Female Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-05	Assessment of Reinforcing Properties in a Cocaine Self-Administration Substitution Procedure in Female Lister Hooded Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-06	Bacterial Reverse Mutation Assay of 化合物C	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料

4.2.3.7-07	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-08	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物B	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-09	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物C	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-10	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物D	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-11	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物E	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-12	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物F	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-13	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物G	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-14	Bacterial Reverse Mutation Assay of 不純物H	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.7-15	UV-Vis Absorbance Profile of SAGE-217 (FP0115)	—	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号
4.3-001	Neurosteroids promote phosphorylation and membrane insertion of extrasynaptic GABAA receptors.	Abramian AM, Comenencia-Ortiz E, Modgil A, et. al.	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(19):7132-7	2.4-19, 2.6.2-01
4.3-002	Ethanol modulates the interaction of the endogenous neurosteroid allopregnanolone with the alphalbeta2gamma2L GABAA receptor.	Akk G, Li P, Manion BD, Evers AS, Steinbach JH.	海外	Mol Pharmacol. 2007;71(2):461-72.	2.4-46, 2.6.2-39
4.3-003	Brexanolone, a GABAA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review.	Amber N. Edinoff, Amira S. Odisho, Kendall Lewis, et al.	海外	A Comprehensive Review. doi: 10.3389/fpsyt.2021.699740	2.6.1-12

4.3-005	Allopregnanolone Mediates Affective Switching Through Modulation of Oscillatory States in the Basolateral Amygdala.	Antonoudiou P, Colmers PLW, Walton NL, et al.	海外	Biol Psychiatry. 2022;91(3):283-293.	2.4-10, 2.6.1-10, 2.6.2-22
4.3-006	Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response.	Arnone D.	海外	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019;91:28-37.	2.4-08, 2.6.1-08
4.3-007	Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator.	Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, et al.	海外	Neuropharmacology. 2020;181:108333.	2.6.2-07
4.3-008	EEG in non-clinical drug safety assessments: Current and emerging considerations.	Authier S, Delatte MS, Kallman MJ, Stevens J, Markgraf C.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods. 2016;81:274-85.	2.4-64, 2.6.6-19
4.3-009	Telemetry video-electroencephalography (EEG) in rats, dogs and non-human primates: methods in follow-up safety pharmacology seizure liability assessments.	Bassett L, Troncy E, Pouliot M, Paquette D, Ascah A, Authier S.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods. 2014;70(3):230-40.	2.4-65, 2.6.6-20
4.3-010	The influence of subunit composition on the interaction of neurosteroids with GABA(A) receptors.	Belelli D, Casula A, Ling A, Lambert JJ.	海外	Neuropharmacology. 2002;43(4):651-61.	2.6.2-09
4.3-011	Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress.	Berton O, McClung CA, Dileone RJ, et al.	海外	Science. 2006; 311(5762):864-8.	2.4-23, 2.6.2-28
4.3-012	Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain.	Bittigau P, Sifringer M, Genz K, et.al.	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 12;99(23):15089-94.	2.4-62, 2.6.6-01
4.3-013	Interactions between non-barbiturate injectable anesthetics and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice--an isobolographic analysis.	Borowicz KK, Łuszczki J, Czuczwar SJ.	海外	Eur Neuropsychopharmacol. 2004;14(2):163-72.	2.4-44, 2.6.2-37

4.3-014	Resting state brain network function in major depression - Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research.	Brakowski J, Spinelli S, Dörig N, et al.	海外	J Psychiatr Res. 2017;92:147-159.	2.4-07, 2.6.1-07
4.3-015	Extrapolating brain development from experimental species to humans.	Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJ.	海外	Neurotoxicology. 2007;28(5):931-7.	2.4-63, 2.6.6-04
4.3-016	GABAB Receptors Regulate Extrasynaptic GABAA Receptors.	Connelly WM, Fyson SJ, Errington AC, et al.	海外	J Neurosci. 2013;33(9):3780-5.	2.6.2-26
4.3-017	Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment.	Culpepper L, Davidson JR, Dietrich AJ, Goodman WK, Kroenke K, Schwenk TL.	海外	Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(2):79-86.	2.6.1-26
4.3-018	Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder.	Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V.	海外	Transl Psychiatry. 2023;13(1):228	2.6.1-20
4.3-019	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	海外	Pharm Res 1993;10(7):1093-5.	2.6.4-01
4.3-020	Possible alterations in GABAA receptor signaling that underlie benzodiazepine-resistant seizures.	Deeb TZ, Maguire J, Moss SJ.	海外	Epilepsia. 2012;53 Suppl 9(0 9):79-88.	2.6.2-41
4.3-021	Barbiturate-benzodiazepine interactions at the gamma-aminobutyric acidA receptor in rat cerebral cortical synaptoneurosomes.	DeLorey TM, Kissin I, Brown P, Brown GB.	海外	Anesth Analg. 1993;77(3):598-605.	2.4-40, 2.6.2-33
4.3-022	A Substitution Technique for Determining Barbiturate-like Physiological Dependence Capacity in the Dog.	Deneau GA, Weiss S.	海外	Pharmacopsychiatry 1968; 1(4): 270-275.	2.4-69, 2.6.6-24
4.3-023	Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression.	Drevets WC.	海外	Prog Brain Res. 2000;126:413-31.	2.4-01, 2.6.1-01
4.3-024	Pharmacokinetics of diazepam following multiple-dose oral administration to healthy human subjects.	Eatman FB, Colburn WA, Boxenbaum HG, et al.	海外	J Pharmacokinet Biopharm. 1977;5(5):481-94.	2.4-72, 2.6.6-27

4.3-025	γ-aminobutyric acid type A α4, β2, and δ subunits assemble to produce more than one functionally distinct receptor type.	Eaton MM, Bracamontes J, Shu HJ, et al.	海外	Mol Pharmacol. 2014;86(6):647-56.	2.6.2-10
4.3-026	An Emerging Circuit Pharmacology of GABAA Receptors.	Engin E, Benham RS, Rudolph U.	海外	Trends Pharmacol Sci. 2018;39(8):710-732.	2.6.1-14
4.3-027	Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors.	Farrant M, Nusser Z.	海外	Nat Rev Neurosci. 2005;6(3):215-29.	2.6.1-15, 2.6.2-11
4.3-028	Abstinence syndrome in dogs after chronic barbiturate medication.	Fraser HF, Isbell H.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1954;112(3):261-7.	2.4-68, 2.6.6-23
4.3-029	Continuous evaluation of drug withdrawal in the rat using telemetry: effects of morphine and chlordiazepoxide.	Froger-Colléaux C, Rompion S, Guillaume P, Porsolt RD, Castagné V, Moser P.	海外	J Pharmacol Toxicol Methods. 2011;64(1):81-8.	2.6.6-09
4.3-030	Neurobiology of non-REM sleep in depression: further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation.	Germain A, Nofzinger EA, Kupfer DJ, Buysse DJ.	海外	Am J Psychiatry. 2004;161(10):1856-63.	2.4-05, 2.6.1-05
4.3-031	Benzodiazepines modulate GABAA receptors by regulating the preactivation step after GABA binding.	Gielen MC, Lumb MJ, Smart TG.	海外	J Neurosci. 2012;32(17):5707-15.	2.6.2-06
4.3-032	Human models as tools in the development of psychotropic drugs.	Gilles C, Schunck T, Erb G, et al.	海外	Dialogues Clin Neurosci. 2002;4(4):377-87.	2.4-30, 2.6.2-48
4.3-033	Effects of the 5-HT3 antagonist GR38032F (ondansetron) on benzodiazepine withdrawal in rats.	Goudie AJ, Leathley MJ.	海外	Eur J Pharmacol. 1990;185(2-3):179-86.	2.6.6-07
4.3-034	Evidence for a dissociation between benzodiazepine withdrawal signs.	Goudie AJ, Harrison AA, Leathley MJ.	海外	Neuroreport. 1993;4(3):295-8.	2.6.6-08
4.3-035	GABAA receptor subunit gamma2 and delta subtypes confer unique kinetic properties on recombinant GABAA receptor currents in mouse fibroblasts.	Haas KF, Macdonald RL.	海外	J Physiol. 1999;514 (Pt1):27-45.	2.6.2-04

4.3-036	A clinical trial of propofol infusion anaesthesia in dogs.	Hall LW, Chambers JP.	海外	J. small Anim. Pract. 1987;28: 623-637	2.4-36, 2.6.2-54
4.3-037	Anticonvulsant profile of the neuroactive steroid, SGE-516, in animal models.	Hammond RS, Althaus AL, Ackley MA, et al.	海外	Epilepsy Res. 2017;134:16-25.	2.6.2-15
4.3-038	Structure-activity relationships for steroid interaction with the gamma-aminobutyric acidA receptor complex.	Harrison NL, Majewska MD, Harrington JW, Barker JL.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1987;241(1):346-53.	2.6.2-12
4.3-039	Diazepam metabolism in normal man. II. Serum concentration and clinical effect after oral administration and cumulation.	Hillestad L, Hansen T, Melsom H.	海外	Clin Pharmacol Ther. 1974;16(3):485-9.	2.4-71, 2.6.6-26
4.3-040	Pharmacological profile of a 17β-heteroaryl-substituted neuroactive steroid.	Hogenkamp DJ, Tran MB, Yoshimura RF, Johnstone TB, Kanner R, Gee KW.	海外	Psychopharmacology (Berl). 2014;231(17):3517-24.	2.6.2-14
4.3-041	Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment.	Holtzheimer PE, Mayberg HS.	海外	Trends Neurosci. 2011;34(1):1-9.	2.4-06, 2.6.1-06
4.3-042	Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites.	Hosie AM, Wilkins ME, da Silva HM, Smart TG.	海外	Nature. 2006;444(7118):486-9.	2.4-14, 2.6.1-21, 2.6.2-08
4.3-043	Neurosteroid binding sites on GABA(A) receptors.	Hosie AM, Wilkins ME, Smart TG.	海外	Pharmacol Ther. 2007;116(1):7-19.	2.4-15, 2.6.1-22, 2.6.2-42
4.3-044	Conserved site for neurosteroid modulation of GABA A receptors.	Hosie AM, Clarke L, da Silva H, Smart TG.	海外	Neuropharmacology. 2009;56(1):149-54.	2.4-16, 2.6.1-23, 2.6.2-43
4.3-045	Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition.	Jacob TC, Michels G, Silayeva L, Haydon J, Succol F, Moss SJ.	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(45):18595-600.	2.4-21, 2.6.2-46
4.3-046	The monoamine theory of depression as a target to effective pharmacotherapy.	Karabin T, Biala G, Kruk-Slomka M.	海外	Curr. Issues Pharm. Med. Sci., 2023; 36 (2): 108-13.	2.4-09, 2.6.1-09
4.3-047	Crystal structures of a GABAA-receptor chimera reveal new endogenous neurosteroid-binding sites.	Laverty D, Thomas P, Field M, et al.	海外	Nat Struct Mol Biol. 2017;24(11):977-985.	2.4-17, 2.6.1-24, 2.6.2-44

4.3-048	The impact of tonic GABAA receptor-mediated inhibition on neuronal excitability varies across brain region and cell type.	Lee V, Maguire J.	海外	Front Neural Circuits. 2014;8:3.	2.6.1-18
4.3-049	Altered sleep brain functional connectivity in acutely depressed patients.	Leistedt SJ, Coumans N, Dumont M, Lanquart JP, Stam CJ, Linkowski P.	海外	Hum Brain Mapp. 2009;30(7):2207-19.	2.4-03, 2.6.1-03
4.3-050	The neurosteroid 5β-pregnan-3α-ol-20-one enhances actions of etomidate as a positive allosteric modulator of α1β2γ2L GABAA receptors.	Li P, Bracamontes JR, Manion BD, et al.	海外	Br J Pharmacol. 2014;171(23):5446-57.	2.4-47, 2.6.2-40
4.3-051	Abuse and dependence liability of benzodiazepine-type drugs: GABA(A) receptor modulation and beyond.	Licata SC, Rowlett JK.	海外	Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(1):74-89.	2.4-13, 2.6.6-03
4.3-052	Physical dependence on diazepam in the dog: precipitation of different abstinence syndromes by the benzodiazepine receptor antagonists Ro 15-1788 and ZK 93426.	Löscher W, Hönack D, Fassbender CP.	海外	Br J Pharmacol. 1989;97(3):843-52.	2.4-67, 2.6.6-22
4.3-053	Synergistic protection of allopregnanolone and phenobarbital against maximal electroshock seizures in mice.	Lu YQ, Yu R.	海外	Acta Pharmacol Sin. 2001;22(4):361-4.	2.4-43, 2.6.2-36
4.3-054	Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor.	Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM.	海外	Science. 1986;232(4753):1004-7.	2.4-52
4.3-055	Electroencephalogram effect measures and relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics of centrally acting drugs.	Mandema JW, Danhof M.	海外	Clin Pharmacokinet. 1992;23(3):191-215.	2.4-26, 2.6.2-18
4.3-056	Differential behavioral effects of low efficacy positive GABAA modulators in combination with benzodiazepines and a neuroactive steroid in rhesus monkeys.	McMahon LR, France CP.	海外	Br J Pharmacol. 2006;147(3):260-8.	2.4-45, 2.6.2-38

4.3-057	Physical dependence on diazepam and lorazepam in the dog.	McNicholas LF, Martin WR, Cherian S.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 1983;226(3):783-9.	2.4-66, 2.6.6-21
4.3-058	Endogenous and synthetic neuroactive steroids evoke sustained increases in the efficacy of GABAergic inhibition via a protein kinase C-dependent mechanism.	Modgil A, Parakala ML, Ackley MA, Doherty JJ, Moss SJ, Davies PA.	海外	Neuropharmacology. 2017;113(Pt A):314-322.	2.4-20, 2.6.2-02
4.3-059	A Phase 1c Trial Comparing the Efficacy and Safety of a New Aqueous Formulation of Alphaxalone with Propofol.	Monagle J, Siu L, Worrell J, Goodchild CS, Serrao JM.	海外	Anesth Analg. 2015;121(4):914-924.	2.4-34, 2.6.2-52
4.3-060	Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats.	Morrisett RA, Jope RS, Snead OC 3rd.	海外	Exp Neurol. 1987;97(1):193-200.	2.6.2-16
4.3-061	Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs.	Muir W, Lerche P, Wiese A, Nelson L, Pasloske K, Whittem T.	海外	Vet Anaesth Analg. 2008;35(6):451-62	2.4-35, 2.6.2-53
4.3-062	Diazepam-induced loss of inhibitory synapses mediated by PLCδ/Ca2+/calcineurin signalling downstream of GABAA receptors.	Nicholson MW, Sweeney A, Pekle E, et al.	海外	Mol Psychiatry. 2018;23(9):1851-1867.	2.4-22, 2.6.2-47
4.3-063	Anaesthetic effects of pregnanolone in combination with allopregnanolone, thiopental, hexobarbital and flurazepam: an EEG study in the rat.	Norberg L, Bäckström T, Wahlström G.	海外	Br J Anaesth. 1999;82(5):731-7.	2.4-42, 2.6.2-35
4.3-064	The 'resting-state hypothesis' of major depressive disorder-a translational subcortical-cortical framework for a system disorder.	Northoff G, Wiebking C, Feinberg T, Panksepp J.	海外	Neurosci Biobehav Rev. 2011;35(9):1929-45.	2.4-04, 2.6.1-04
4.3-065	Selective modulation of tonic and phasic inhibitions in dentate gyrus granule cells.	Nusser Z, Mody I.	海外	J Neurophysiol. 2002;87(5):2624-8.	2.6.1-17

4.3-066	The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions.	Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM.	海外	J Pharmaco Exp Ther 2006;316(1):336-48.	2.4-51,2.6.4-05
4.3-067	GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology.	Olsen RW, Sieghart W.	海外	Neuropharmacology. 2009;56(1):141-8.	2.6.2-03
4.3-068	Propofol increases agonist efficacy at the GABA(A) receptor.	O'Shea SM, Wong LC, Harrison NL.	海外	Brain Res. 2000;852(2):344-8.	2.6.2-05
4.3-069	Tonic GABAA conductance bidirectionally controls interneuron firing pattern and synchronization in the CA3 hippocampal network.	Pavlov I, Savtchenko LP, Song I, et al.	海外	Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(1):504-9.	2.6.1-19
4.3-070	The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression.	Pawluski JL, Lonstein JS, Fleming AS.	海外	Trends Neurosci. 2017; 40 (2) :106-20.	2.4-11, 2.6.1-11
4.3-071	Effects of gabaergic drugs on reserpine-induced oral dyskinesia.	Peixoto MF, Araujo NP, Silva RH, et al.	海外	Behav Brain Res. 2005;160(1):51-59.	2.6.2-25
4.3-072	Modulation of the GABAA receptor by depressant barbiturates and pregnane steroids.	Peters JA, Kirkness EF, Callachan H, Lambert JJ, Turner AJ.	海外	Br J Pharmacol. 1988;94(4):1257-69.	2.4-39, 2.6.2-32
4.3-073	Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders.	Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R.	海外	Biol Psychiatry. 2003;54(5):515-28.	2.4-02, 2.6.1-02
4.3-074	A comparative electrographic analysis of the effect of sec-butyl-propylacetamide on pharmacoresistant status epilepticus.	Pouliot W, Bialer M, Hen N, et al.	海外	Neuroscience. 2013;231:145-56.	2.6.2-17
4.3-075	Additive and non-additive effects of mixtures of short-acting intravenous anaesthetic agents and their significance for theories of anaesthesia.	Richards CD, White AE.	海外	Br J Pharmacol. 1981;74(1):161-70.	2.4-38, 2.6.2-31
4.3-076	Anesthetic drug interaction: an overview.	Rosow CE.	海外	J Clin Anesth. 1997;9(6 Suppl):27S-32S.	2.4-41, 2.6.2-34

4.3-077	Mechanistic Rationale for the Treatment of Depression With SAGE-217, a Neuroactive Steroid GABAA Receptor Positive Allosteric Modulator.	[redacted]	海外	-	2.4-33, 2.6.2-51
4.3-078	Structure and subunit composition of GABA(A) receptors.	Sieghart W, Fuchs K, Tretter V, Ebert V, Jechlinger M, Hoger H, Adamiker D.	海外	Neurochem Int. 1999;34(5):379-85.	2.6.1-13
4.3-079	Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA(A) receptors.	Sigel E.	海外	Curr Top Med Chem. 2002;2(8):833-9.	2.4-18, 2.6.1-25, 2.6.2-45
4.3-080	Excitatory movements in a dog following propofol anesthesia.	Smedile LE, Duke T, Taylor SM.	海外	J Am Anim Hosp Assoc. 1996;32(4):365-8.	2.4-37, 2.6.2-55
4.3-081	Distinct mechanisms of allopregnanolone and diazepam underlie neuronal scillations and differential antidepressant effect.	Takasu K, Yawata Y, Tashima R, et al.	海外	Front Cell Neurosci. 2024;17:1274459.	2.4-25, 2.6.2-30
4.3-082	Postsynaptic GABAB receptors enhance extrasynaptic GABAA receptor function in dentate gyrus granule cells.	Tao W, Higgs MH, Spain WJ, Ransom CB.	海外	J Neurosci. 2013;33(9):3738-43.	2.6.2-27
4.3-083	Procedural sedation: A review of sedative agents, monitoring, and management of complications.	Tobias JD, Leder M.	海外	Saudi J Anaesth. 2011;5(4):395-410.	2.4-53, 2.6.6-10
4.3-084	Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action.	Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ.	海外	Nat Neurosci. 2006;9(4):519-25.	2.4-24, 2.6.2-29
4.3-085	VALIUM (diazepam) Package insert 2008	Roche laboratories	海外	-	2.4-70, 2.6.6-25
4.3-086	Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats.	van Lier H, Drinkenburg WH, van Eeten YJ, Coenen AM.	海外	Neuropharmacology. 2004;47(2):163-74.	2.4-31, 2.6.2-49
4.3-087	Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates.	Vida I, Bartos M, Jonas P.	海外	Neuron. 2006;49(1):107-17.	2.6.1-16

4.3-088	Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of concentration-dependent hysteresis and biphasic electroencephalogram effects of alphaxalone in rats.	Visser SA, Smulders CJ, Reijers BP, Van der Graaf PH, Peletier LA, Danhof M.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2002;302(3):1158-67.	2.4-27, 2.6.2-19
4.3-089	Mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of GABAA receptor modulators: in vitro-in vivo correlations.	Visser SA, Wolters FL, Gubbens-Stibbe JM, et al.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2003;304(1):88-101.	2.4-28, 2.6.2-20
4.3-090	Mechanism-based modeling of the pharmacodynamic interaction of alphaxalone and midazolam in rats.	Visser SA, Huntjens DR, van der Graaf PH, Peletier LA, Danhof M.	海外	J Pharmacol Exp Ther. 2003;307(2):765-75.	2.4-29, 2.6.2-21
4.3-091	A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents.	Vogel JR, Beer B, Clody DE.	海外	Psychopharmacologia. 1971;21(1):1-7.	2.6.2-23
4.3-092	The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents.	Walf AA, Frye CA.	海外	Nat Protoc. 2007;2(2):322-8.	2.6.2-24
4.3-093	Benzodiazepines: abuse and new use.	Warneke LB.	海外	Can J Psychiatry. 1991;36(3):194-205.	2.4-12, 2.6.6-02
4.3-094	Differential effects of allopregnanolone and diazepam on social behavior through modulation of neural oscillation dynamics in basolateral amygdala and medial prefrontal cortex.	Yawata Y, Tashima R, Aritomi H , et al.	海外	Front Cell Neurosci. 2024;18:1404603.	2.4-32, 2.6.2-50
4.3-095	Factors influencing the acute pentylenetetrazole-induced seizure paradigm and a literature review.	Yuskaitis CJ, Rossitto LA, Groff KJ, et al.	海外	Ann Clin Transl Neurol. 2021 Jul;8(7):1388-1397.	2.6.2-13
4.3-096	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン. 平成30年7月.	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課.	国内	-	2.4-48, 2.6.4-02

4.3-097	Guidance for Industry. In vitro Drug Interaction Studies-Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January 2020.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.	海外	-	2.4-49, 2.6.4-03
4.3-098	Guideline on the Investigation of Drug Interactions. January 2013.	European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products.	海外	-	2.4-50, 2.6.4-04
4.3-099	Guidance for industry: Assessment of abuse potential of drugs. 2017.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.	海外	-	2.6.6-05
4.3-100	Guideline on the non clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. 2006.	European Medicines Agency.	海外	-	2.6.6-06
4.3-101	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3月.	日本うつ病学会.	国内	-	2.6.1-27
4.3-102	The relation between maternal restraint and food deprivation, plasma corticosterone, and induction of cleft palate in the offspring of mice.	Barlow SM, McElhatton PR, Sullivan FM.	海外	Teratology. 1975;12(2):97-103.	2.4-59, 2.6.6-16
4.3-103	The role of hypoxia in the pathogenesis of congenital hyperplasia of blood vessels in the head and neck in children (literature review).	Bychkova IY, Abduvosidov KA, Roginskiy VV.	海外	Acta Biomedica Scientifica. 2022;7(1):37-4.	2.4-57, 2.6.6-14
4.3-104	Human teratogens and genetic phenocopies. Understanding pathogenesis through human genes mutation.	Cassina M, Cagnoli GA, Zuccarello D, Di Gianantonio E, Clementi M.	海外	European Journal of Medical Genetics 2017;60:22-31.	2.4-56, 2.6.6-13
4.3-105	Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens.	Christina DC.	海外	Congenital Anomalies. 2011; 51:16-20.	2.4-55, 2.6.6-12

4.3-106	Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies.	DeSesso JM, Scialli AR.	海外	Birth Defects Res. 2018;110(15):1157-87.	2.4-61, 2.6.6-18
4.3-107	Factors influencing the frequency of cortisone-induced cleft palate in mice.	Kalter H.	海外	J Exp Zool. 1957;134(3):449-67.	2.4-60, 2.6.6-17
4.3-108	Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species.	Khera KS.	海外	Teratology. 1985;31(1):129-53.	2.4-58, 2.6.6-15
4.3-109	Historical control data on developmental toxicity studies in rats.	Kuwagata M, Sakai Y, S Tanaka S, et al.	国内	Congenital Anomalies. 2019;59:125-31.	2.4-54, 2.6.6-11

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
－	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし								

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.1.2－01	A Phase 1, Open-label, Parallel-group Relative Bioavailability and Food Effect Study of the SAGE-217 Automated Capsule Formulation	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし								

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.1.4-01	Validation of an Analytical Method for Determination of S-812217 in Human Plasma by LC /MS /MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.1.4-02	Cross Validation of an Analytical Method for Determination of S-812217 in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料	無
5.3.1.4-03	Validation of an LC-MSMS Method for the Analysis of SAGE-217 in Human Plasma (K2EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無

5.3.1.4-04	Partial Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Human Plasma (K2EDTA) and Human Breast Milk	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-05	Long-term Stability Evaluations for SAGE-217 in Human Plasma (K2EDTA) by LC-MS/MS Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-06	Cross-Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Human Plasma (K2EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-07	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of SAGE-217 in Human Plasma (EDTA)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-08	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of SAGE-217 in Human Plasma (EDTA). Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-09	Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Human K2-EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-10	Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Human K2-EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500), Amendment 1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-11	Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Human K2-EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500), Amendment 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-12	Qualification of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in [redacted] Human Urine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-13	Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Human Breast Milk	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.1.4-14	Long-term Stability Evaluations for SAGE-217 in Human Breast Milk by LC-MS/MS Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無

5.3.1.4-15	Validation Report for Method [redacted]: Determination of Alprazolam in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-16	Validation Addendum Report No. 1 for Method [redacted]:Determination of Alprazolam in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-17	Quantitation of Bupropion, Hydroxybupropion, Erythrohydrobupropion, and Threohydrobupropion in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-18	Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human K2-EDTA Plasma Samples by LC MS/MS (TRIPLE QUAD 5500)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-19	Quantitation of Simvastatin and Simvastatin Acid in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-20	Validation Report for Method [redacted]: Determination of Zopiclone in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-21	Validation Addendum Report No. 1 for Method [redacted]: Determination of Zopiclone in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.1.4-22	Validation Summaries Alcohol Panel	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.2.1-01	In Vitro Plasma Protein Binding of SAGE-217 in Human Plasma, Isolated Human Serum Albumin, and Isolated Human Alpha 1 Glycoprotein	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無

5.3.2.1-02	Plasma Protein Binding of SAGE-217 Metabolites: SGE-02369, SGE-07672, SGE-03632, SGE-03633	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.1-03	Plasma Protein Binding Analysis of Selected Compounds	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.2.2-01	Cytochrome P450 Enzymes Involved in Metabolism of SGE-00797 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.2-02	In Vitro Evaluation of SAGE-217 as a Inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-03	In Vitro Evaluation of SAGE-217 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-04	SGE-02369 and SGE-07672: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-05	SGE-03632 and SGE-03633: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-06	Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by Sge-00797 in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.2-07	In vitro Interaction Studies of SAGE-217 with human BSEP, BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-08	Identification of Metabolites of SGE-0797 in Rat, Dog and Human Hepatocyte Incubation Mixtures	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無

5.3.2.2-09	Identification of Glutathione Adducts of SGE-00797 in Buffer and Liver S9 Fractions from Rat and Human	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.2-10	Metabolite Profile Comparison in Rat, Dog, and Human Plasma Samples Following Oral Doses of SAGE-217	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-11	Assessment of Preclinical Species for SAGE-217 Metabolites Greater than 1% of [14C]-SAGE-217 Related Human Plasma Radioactivity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.2-12	Identification and Profiling of Metabolites of [14C]SAGE-217 in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples in Support of Clinical Trial Protocol 217-CLP-105	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料	無
5.3.2.2-13	Estimation of Concentration of M135 (SGE-03632) and M136 (SGE-3633) Cmax in Human Plasma (ADME study 217-CLP-105)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.2-14	Isolation, Purification and Identification of Metabolite M125 from Human Plasma and Urine after a single oral dose of [14C]SAGE-217	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無
5.3.2.2-15	Isolation, purification, and structural elucidation of SAGE-217 metabolite M125 from bulk human urine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料	無

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし								

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.1-01	S-812217の第1相単回及び反復投与並びに食事の影響試験	塩野義製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	有

5.3.3.1-02	An Open-label, Single-dose Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of SAGE-217 Oral Solution in Healthy Adult Male Subjects	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	無
5.3.3.1-03	An Open-label Study to Evaluate Concentrations of SAGE-217 in the Breast Milk of Healthy, Lactating Women	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有
5.3.3.1-04	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of SAGE-217 in Elderly and Non-Elderly Adults	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	有

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし								

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.3-01	A Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of SAGE-217 in Subjects with Impaired Renal Function and in Subjects with Normal Renal Function	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有
5.3.3.3-02	A Phase 1, Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of SAGE-217 in Subjects with Impaired Hepatic Function and in Subjects with Normal Hepatic Function	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.3.4-01	A Phase I, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Potential for Induction Of CYP3A4 and CYP2B6, and Pharmacodynamics of SAGE-217 Oral Solution in Healthy Volunteers	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有
5.3.3.4-02	A Phase 1, Open-label, 2-Part, 2-Period, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of Rifampin and Itraconazole on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of SAGE-217 in Healthy Subjects	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有
5.3.3.4-03	A 2-part, Phase 1 Study of SAGE-217 Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Alone and in the Presence of Alprazolam or Ethanol	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有
5.3.3.4-04	Neurocognitive Effects, Pharmacokinetics, and Safety of SAGE-217 50 mg Administered Alone and With Alprazolam or Ethanol in Healthy Participants	Sage Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無

5.3.3.5-01	Population Pharmacokinetics of S-812217 for Patients with Major Depressive Disorder in Phase 3 Study (2122A3734)	塩野義製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内海外	－	評価資料	有
5.3.3.5-02	Population Pharmacokinetics of S-812217 for Patients with Major Depressive Disorder in Phase 3 Study (2122A3734) Amendment 1	塩野義製薬株式会社	20■年■月～20■年■月	塩野義製薬株式会社	国内海外	－	評価資料	有

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.4.1-01	A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled Thorough QT Study to Evaluate the Effect of SAGE-217 on Electrocardiogram Parameters	Sage Therapeutics, Inc.	20■年■月～20■年■月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	評価資料	有
5.3.4.1-02	A Randomized, Double-Blind, Active- and Placebo-Controlled, 6-Way Crossover Study to Determine the Abuse Potential of Orally Administered SAGE-217 in Healthy, Nondependent, Recreational Central Nervous System Depressant Users	Sage Therapeutics, Inc.	20■年■月～20■年■月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.4.1-03	A Randomized, Multiple-dose, Double-blind, Active- and Placebo-controlled, 4-Way Crossover Study to Determine the Next Day Residual Effects of SAGE-217 on Simulated Driving Performance in Healthy Subjects	Sage Therapeutics, Inc.	20■年■月～20■年■月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.4.1-04	A Multiple-dose Study to Evaluate Next-Day Effects of SAGE-217 on Simulated Driving Performance in Healthy Participants	Sage Therapeutics, Inc.	20■年■月～20■年■月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし								

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.1-01	S-812217の大うつ病性障害患者を対象とした第2相臨床試験	塩野義製薬株式会社	2020年6月～2021年9月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	有
5.3.5.1-02	S-812217のうつ病患者を対象とした第3相無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検加療必要時再投与試験（中間報告書）	塩野義製薬株式会社	2022年2月～20[redacted]年[redacted]月（[redacted]）	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	有
	S-812217のうつ病患者を対象とした第3相無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検加療必要時再投与試験（最終報告書）	塩野義製薬株式会社	2022年2月～2024年5月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	有
5.3.5.1-03	S-812217の抗うつ薬投与中うつ病患者を対象とした第3相無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検加療必要時再投与試験（中間報告書）	塩野義製薬株式会社	2022年11月～2[redacted]年[redacted]月（[redacted]）	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	有
	S-812217の抗うつ薬投与中うつ病患者を対象とした第3相無作為化二重盲検プラセボ対照及び非盲検加療必要時再投与試験（最終報告書）	塩野義製薬株式会社	2022年11月～2024年3月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	有
5.3.5.1-04	A Phase 2, Two-Part (Open-label Followed by Double-blind) Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of SAGE-217 in the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Major Depressive Disorder	Sage Therapeutics, Inc.	2017年4月～2017年11月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無

5.3.5.1-05	A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy of SAGE-217 in the Treatment of Adult Subjects with Major Depressive Disorder	Sage Therapeutics, Inc.	2018年11月～2020年3月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.5.1-06	A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy of SAGE-217 in the Treatment of Adult Subjects with Major Depressive Disorder	Sage Therapeutics, Inc.	2020年5月～2021年4月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.5.1-07	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of SAGE-217 Plus an Antidepressant versus Placebo Plus an Antidepressant in Adults With Major Depressive Disorder	Sage Therapeutics, Inc.	2020年11月～2021年12月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.5.1-08	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of SAGE-217 in the Treatment of Adult Female Subjects with Severe Postpartum Depression	Sage Therapeutics, Inc.	2017年1月～2018年12月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.5.1-09	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of SAGE-217 in the Treatment of Adults with Severe Postpartum Depression	Sage Therapeutics, Inc.	2020年6月～2022年4月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者 (著者名･所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無

5.3.5.2-01	A Phase 3, Open-label, 1-Year Study of the Safety, Tolerability, and Need For Re-treatment With Sage-217 In Adult Subjects With Major Depressive Disorder	Sage Therapeutics, Inc.	2019年2月～2023年6月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.5.2-02	A Phase 3, Open-label, 1-Year Study of the Safety, Tolerability, and Need for Re-treatment With SAGE-217 in Adult Subjects With Major Depressive Disorder	Sage Therapeutics, Inc.	20■■年■■月～20■■年■■月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.5.3-01	CTD用解析帳票	塩野義製薬株式会社	－	塩野義製薬株式会社	国内海外	－	評価資料	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
該当資料なし								

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.6-01	Periodic Adverse Drug Experience Report No.1	Sage Therapeutics, Inc.	2023年11月～2024年2月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.6-02	Periodic Adverse Drug Experience Report No.2	Sage Therapeutics, Inc.	2024年2月～2024年5月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無
5.3.6-03	Periodic Adverse Drug Experience Report No.3	Sage Therapeutics, Inc.	2024年5月～2024年8月	Sage Therapeutics, Inc.	海外	－	参考資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データ提出の有無
5.3.7.1-01	有害事象一覧表及び重篤な有害事象一覧表（A3731）	塩野義製薬株式会社	2020年6月～2021年9月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.7.1-02	有害事象一覧表及び重篤な有害事象一覧表（A3734）	塩野義製薬株式会社	2022年2月～2024年5月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.7.1-03	有害事象一覧表及び重篤な有害事象一覧表（A3736）	塩野義製薬株式会社	2022年11月～2024年3月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

5.3.7.2-01	臨床検査値症例一覧表（A3731）	塩野義製薬株式会社	2020年6月～2021年9月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.7.2-02	臨床検査値症例一覧表（A3734）	塩野義製薬株式会社	2022年2月～2024年5月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	無
5.3.7.2-03	臨床検査値症例一覧表（A3736）	塩野義製薬株式会社	2022年11月～2024年3月	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料	無

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌	Module 2における資料番号	申請電子データ提出の有無
5.4-01	Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates	World Health Organization	海外	－	2.5-01	無
5.4-02	自殺総合対策大綱	厚生労働省	国内	－	2.5-02	無
5.4-03	Depressive disorder (depression)	World Health Organization	海外	－	2.5-03	無
5.4-04	治療ガイドラインの限界と私のうつ病治療：バランスの良い精緻な薬物療法を行うために	中川敦夫	国内	臨床精神薬理	2.5-04	無
5.4-05	Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines	Cha'vez-Castillo M, Nu'ñez V, Nava M, et al	海外	Advances in Pharmacological Sciences	2.5-05	無
5.4-06	脳科学を応用したうつ病の革新的診断法・治療法開発に向けて	山脇成人	国内	学術の動向	2.5-06	無
5.4-07	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)	American Psychiatric Association	海外	－	2.5-07	無
5.4-08	Depression the treatment and management of depression in adults updated edition	National Collaborating Centre for Mental Health	海外	－	2.5-08	無
5.4-09	臨床試験の各論：②うつ病	中林哲夫	国内	臨床精神薬理	2.5-09	無
5.4-10	こころの健康についての疫学調査に関する研究　総合研究報告書	川上憲人	国内	－	2.5-10	無
5.4-11	令和2年（2020）患者調査の概況	厚生労働省	国内	－	2.5-11	無
5.4-12	平成29年（2017）患者調査の概況	厚生労働省	国内	－	2.5-12	無
5.4-13	産期メンタルヘルスコンセンサスガイド2017	日本周産期メンタルヘルス学会	国内	－	2.5-13	無

5.4-14	Prevalence of perinatal depression among Japanese women: a meta-analysis	Tokumitsu K, Sugawara N, Maruo K, et al	海外	Ann Gen Psychiatry	2.5-14	無
5.4-15	「精神疾患の社会的コストの推計」事業実績報告書	学校法人慶應義塾	国内	－	2.5-15	無
5.4-16	Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges	Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, et al	海外	World J Clin Cases	2.5-16	無
5.4-17	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	日本うつ病学会	国内	－	2.5-17	無
5.4-18	うつ病診療の要点-10	一般診療科におけるうつ病の予防と治療のための委員会	国内	－	2.5-18	無
5.4-19	SSRI/SNRIを中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言	日本うつ病学会	国内	－	2.5-19	無
5.4-20	うつ病の薬物療法	中村暖，山田浩樹，岩波明	国内	昭和学士会誌	2.5-20	無
5.4-21	国内基盤技術調査報告書「60疾患に関する医療ニーズ調査(第6回目)」	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	国内	－	2.5-21	無
5.4-22	国内基盤技術調査報告書「60疾患に関する医療ニーズ調査(第6回目)」分析編	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団	国内	－	2.5-22	無
5.4-23	抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン	厚生労働省	国内	－	2.5-23 2.7.3-1 2.7.4-2	無
5.4-24	新規抗うつ薬に求められるもの：現状と期待	樋口輝彦	国内	臨床精神薬理	2.5-24	無
5.4-25	Prescription patterns following first-line new generation antidepressants for depression in Japan: A naturalistic cohort study based on a large claims database	Furukawa TA, Onishi Y, Hinotsu S, et al	海外	Journal of Affective Disorders	2.5-25	無
5.4-26	Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events	Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, et al	海外	J Clin Psychiatry	2.5-26	無
5.4-27	Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report	Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al	海外	Am J Psychiatry	2.5-27	無
5.4-28	Q：抗うつ薬によるactivation syndromeとはどういうものか？	一般社団法人京都府薬剤師会	国内	－	2.5-28	無

5.4-29	Structure and subunit composition of GABA(A) receptors	Sieghart W, Fuchs K, Tretter V, et al	海外	Neurochem Int	2.5-29	無
5.4-30	An emerging circuit pharmacology of GABAA receptors	Engin E, Benham RS, Rudolph U	海外	Trends Pharmacol Sci	2.5-30	無
5.4-31	Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABAA receptors	Farrant M, Nusser Z	海外	Nat Rev Neurosci	2.5-31	無
5.4-32	Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates	Vida I, Bartos M, Jonas P	海外	Neuron	2.5-32	無
5.4-33	Selective modulation of tonic and phasic inhibitions in dentate gyrus granule cells	Nusser Z, Mody I	海外	J Neurophysiol	2.5-33	無
5.4-34	The impact of tonic GABAA receptor-mediated inhibition on neuronal excitability varies across brain region and cell type	Lee V, Maguire J	海外	Front Neural Circuits	2.5-34	無
5.4-35	Tonic GABAA conductance bidirectionally controls interneuron firing pattern and synchronization in the CA3 hippocampal network	Pavlov I, Savtchenko LP, Song I, et al	海外	Proc Natl Acad Sci U S A	2.5-35	無
5.4-36	GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders	Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, et al	海外	J Genet Eng Biotechnol	2.5-36	無
5.4-37	Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder	Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V	海外	Transl Psychiatry	2.5-37	無
5.4-38	Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABAA receptors	Sigel E	海外	Curr Top Med Chem	2.5-38	無
5.4-39	Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites	Hosie AM, Wilkins ME, da Silva HM, et al	海外	Nature	2.5-39	無

5.4-40	Neurosteroid binding sites on GABAA receptors	Hosie AM, Wilkins ME, Smart TG	海外	Pharmacol Ther	2.5-40	無
5.4-41	Conserved site for neurosteroid modulation of GABAA receptors	Hosie AM, Clarke L, da Silva H, et al	海外	Neuropharmacology	2.5-41	無
5.4-42	Crystal structures of a GABAA-receptor chimera reveal new endogenous neurosteroid-binding sites	Laverty D, Thomas P, Field M, et al	海外	Nat Struct Mol Biol	2.5-42	無
5.4-43	Guidance on appropriate prescribing of benzodiazepines and z-drugs (BZRA) in the treatment of anxiety and insomnia	Health Research Borard	海外	—	2.5-43 2.7.3-4	無
5.4-44	Therapeutic Potential of Vortioxetine for Anxious Depression: A Post Hoc Analysis of Data from a Clinical Trial Conducted in Japan	Inoue T, Fujimoto S, Marumoto T, et al	海外	Neuropsychiatr Dis Treat	2.5-44	無
5.4-45	Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression.	Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, et al	海外	J Affect Disord	2.5-45	無
5.4-46	Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D	Fava M, Alpert JE, Carmin CN, et al	海外	Psychol Med	2.5-46	無
5.4-47	Antidepressant Use During Breastfeeding	Jan Øystein Berle, Olav Spigset	海外	Curr Womens Health Rev	2.7.2-1	無
5.4-48	Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression A Systematic Review and Meta-analysis	Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, et al	海外	JAMA Psychiatry	2.7.3-2	無
5.4-49	Management of benzodiazepine misuse. and dependence	Brett J, Murnion B	海外	Australian Prescriber	2.7.3-3	無
5.4-50	Guidance for Industry. Major Depressive Disorder: Developing Drugs for Treatment	Food and Drug Administration	海外	—	2.7.3-5	無
5.4-51	デパス錠0.25mg, 同0.5mg, 同1.0mg, デパス細粒1%. 添付文書	田辺三菱製薬株式会社	国内	—	2.7.4-1	無