ザズベイカプセル 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 8
2.5 臨床に関する概括評価 11
2.5.1 製品開発の根拠 11
2.5.1.1 うつ病について 11
2.5.1.1.1 病態 11
2.5.1.1.2 診断 11
2.5.1.1.3 疫学 11
2.5.1.1.4 社会経済に与える影響 12
2.5.1.1.5 治療方法 12
2.5.1.1.5.1 薬物療法 13
2.5.1.1.5.2 薬物療法の治療満足度 14
2.5.1.1.5.3 薬物療法の課題 15
2.5.1.2 ズラノロンについて 18
2.5.1.2.1 ズラノロンの作用機序 18
2.5.1.2.2 ズラノロンの特徴 20
2.5.1.3 臨床開発計画 21
2.5.1.3.1 海外での開発経緯 21
2.5.1.3.2 日本での開発経緯 22
2.5.1.3.3 日本の規制当局によるガイダンス及び助言 22
2.5.1.3.3.1 医薬品後期第 II 相試験開始前相談 (オーファン以外) (#P5551) 22
2.5.1.3.3.2 医薬品対面助言事後相談 (#後 519 号) 22
2.5.1.3.3.3 医薬品第 II 相試験終了後相談 (オーファン以外) (#P6212) 23
2.5.1.3.3.4 医薬品追加相談 (オーファン以外) (#P6662) 23
2.5.1.3.3.5 医薬品対面助言事後相談 (#後 753 号) 24
2.5.1.3.3.6 医薬品申請前相談 (オーファン以外) (#P7848) 24
2.5.1.3.4 臨床データパッケージ 24
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 34
2.5.2.1 製剤の概要 34
2.5.2.2 市販予定製剤との生物学的同等性 34
2.5.2.3 食事の影響 34
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 35
2.5.3.1 薬物動態 35
2.5.3.1.1 吸収，分布，代謝及び排泄 35
2.5.3.1.1.1 吸収 35
2.5.3.1.1.2 分布 35
2.5.3.1.1.3 代謝及び排泄 35

2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析 36
2.5.3.2 内因性要因 36
2.5.3.2.1 体重の影響 36
2.5.3.2.2 年齢の影響 36
2.5.3.2.3 性別の影響 37
2.5.3.2.4 人種の影響 37
2.5.3.2.5 肝機能の影響 38
2.5.3.2.6 腎機能の影響 38
2.5.3.3 外因的要因 39
2.5.3.3.1 薬物相互作用 39
2.5.3.3.1.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 39
2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 40
2.5.3.4 薬力学的作用 40
2.5.4 有効性の概括評価 41
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 41
2.5.4.1.1 対象患者 41
2.5.4.1.2 用法用量及び観察期間 42
2.5.4.1.3 有効性評価項目 42
2.5.4.1.4 統計手法 43
2.5.4.1.4.1 解析対象集団 43
2.5.4.1.4.2 解析方法 43
2.5.4.2 有効性成績 44
2.5.4.2.1 試験参加者の内訳 44
2.5.4.2.1.1 国内比較試験（A3731，A3734 Part A，A3736 Part A） 44
2.5.4.2.1.2 A3734 試験 Part B 44
2.5.4.2.1.3 A3736 試験 Part B 44
2.5.4.2.2 人口統計学的特性 45
2.5.4.2.2.1 国内比較試験（A3731，A3734 Part A，A3736 Part A） 45
2.5.4.2.2.2 A3734 試験 Part B 45
2.5.4.2.2.3 A3736 試験 Part B 45
2.5.4.2.3 ズラノロン短期有効性 45
2.5.4.2.3.1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 45
2.5.4.2.3.2 HAM-D17 反応率 47
2.5.4.2.3.3 HAM-D17 寛解率 48
2.5.4.2.3.4 その他の評価項目 49
2.5.4.2.3.5 部分集団 52
2.5.4.2.4 特定の患者集団での有効性 52
2.5.4.2.4.1 不安・焦燥の症状が強い患者 53

2.5.4.2.4.2 うつの中核症状 (抑うつ，興味喜びの喪失) が強い患者 58
2.5.4.2.4.3 自殺念慮・自殺企図がある患者 63
2.5.4.2.5 ズラノロン長期有効性 68
2.5.4.2.5.1 治療サイクルごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 68
2.5.4.2.6 有効性評価のまとめ 69
2.5.5 安全性の概括評価 71
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 71
2.5.5.2 安全性の評価期間 71
2.5.5.3 安全性解析対象集団 72
2.5.5.4 曝露状況 72
2.5.5.5 人口統計学的特性 72
2.5.5.6 有害事象 73
2.5.5.6.1 比較的よくみられる有害事象 74
2.5.5.6.1.1 A3731/A3734 Part A 併合 (単剤) 74
2.5.5.6.1.2 A3736 試験 Part A (併用) 75
2.5.5.6.1.3 A3734 Part A/Part B (単剤) 76
2.5.5.6.1.4 A3736 Part A/Part B (併用) 78
2.5.5.6.1.5 国内患者対象試験でズラノロン 30 mg を投与された試験参加者全体 81
2.5.5.6.2 死亡及びその他重篤な有害事象 82
2.5.5.6.2.1 死亡 82
2.5.5.6.2.2 その他の重篤な有害事象 82
2.5.5.6.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 83
2.5.5.6.4 注目すべき有害事象 84
2.5.5.6.4.1 鎮静に関連する有害事象 84
2.5.5.6.4.2 傾眠に関連する有害事象 84
2.5.5.6.4.3 めまいに関連する有害事象 85
2.5.5.6.4.4 錯乱状態に関連する有害事象 86
2.5.5.6.4.5 呼吸異常に関連する有害事象 86
2.5.5.6.4.6 転倒及び傷害に関連する有害事象 87
2.5.5.6.4.7 依存性に関連する有害事象 87
2.5.5.6.4.8 自殺に関連する有害事象 87
2.5.5.6.4.9 性機能障害に関連する有害事象 88
2.5.5.6.4.10 アクチベーション症候群に関連する有害事象 88
2.5.5.6.5 部分集団 89
2.5.5.7 有害事象の予防，軽減，管理方法 89
2.5.5.7.1 腎機能障害者 89

2.5.5.7.2 肝機能障害者 89
2.5.5.7.3 妊婦及び授乳婦 89
2.5.5.7.3.1 妊婦 89
2.5.5.7.3.2 授乳婦 90
2.5.5.7.4 過量投与 90
2.5.5.7.5 薬物乱用 91
2.5.5.7.6 離脱症状及び反跳現象 91
2.5.5.7.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 91
2.5.5.8 市販後データ 92
2.5.5.9 安全性評価のまとめ 92
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 93
2.5.6.1 治療の背景 93
2.5.6.1.1 疾患又は症状 93
2.5.6.1.2 現行の治療 94
2.5.6.2 ベネフィット 94
2.5.6.2.1 ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回 14 日間単独投与でうつ病に対して優れた効果を示すこと 94
2.5.6.2.2 投与開始後速やかに効果を示すこと 95
2.5.6.2.3 新規作用機序の抗うつ薬であること 97
2.5.6.2.4 用量調節 (漸増・漸減) が不要であること 97
2.5.6.3 リスク 98
2.5.6.3.1 傾眠及びめまい 98
2.5.6.3.2 錯乱状態 99
2.5.6.3.3 過度の鎮静 99
2.5.6.3.4 胚・胎児毒性 99
2.5.6.3.5 依存・乱用 100
2.5.6.3.6 自殺念慮・自殺行動 100
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 101
2.5.7 参考文献 101

表

表 2.5.1.1-1 既存の抗うつ薬に対する満足度の項目別調査の結果 15
表 2.5.1.1-2 即効性のある抗うつ薬に期待される医療上のメリットに関する調査結果 16
表 2.5.1.1-3 即効性のある抗うつ薬が貢献すると期待される患者集団に関する調査結果 17
表 2.5.1.2-1 $GABA_A$ 受容体に対するリガンド結合部位及び薬理学的特性 20

表 2.5.1.3-1 臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧 26
表 2.5.2.1-1 国内の臨床試験で使用した製剤一覧 34
表 2.5.4.2-1 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (国内比較試験) 46
表 2.5.4.2-2 Day 15 の HAM-D17 反応率 (FAS) (国内比較試験) 47
表 2.5.4.2-3 Day 15 の HAM-D17 寛解率 (FAS) (国内比較試験) 48
表 2.5.4.2-4 Day 15 の CGI-I 及び PGI-I 改善率 (FAS) (A3731，A3734 Part A，A3736 Part A) 49
表 2.5.4.2-5 Day 15 の CGI-S，PGI-I，PHQ-9，SF-36 及び ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731，A3734 Part A，A3736 Part A) 51
表 2.5.4.2-6 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731) 54
表 2.5.4.2-7 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A) 55
表 2.5.4.2-8 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 不安サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3731) 56
表 2.5.4.2-9 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 不安サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A) 57
表 2.5.4.2-10 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731) 59
表 2.5.4.2-11 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A) 60
表 2.5.4.2-12 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 中核サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3731) 61
表 2.5.4.2-13 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 中核サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A) 62
表 2.5.4.2-14 ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731) 64
表 2.5.4.2-15 ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団におけ

る Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A) 65
表 2.5.4.2-16 ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 自殺スコアのベースラインからの変化量 (A3731) 66
表 2.5.4.2-17 ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 自殺スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A) 67
表 2.5.5.6-1 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3731/A3734 Part A 併合) 74
表 2.5.5.6-2 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3736 試験 Part A) 75
表 2.5.5.6-3 治療回別の発現割合 2%以上の有害事象の発現割合 (A3734 Part A/Part B) 77
表 2.5.5.6-4 治療回別の発現割合 2%以上の有害事象のうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3734 Part A/Part B) 78
表 2.5.5.6-5 治療回別の発現割合 2%以上の有害事象の発現割合 (A3736 Part A/Part B) 79
表 2.5.5.6-6 治療回別の発現割合 2%以上の有害事象のうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3736 Part A/Part B) 81
表 2.5.5.6-7 ズラノロン 30 mg 投与時に発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合 (国内患者試験全併合) 82
表 2.5.6.2-1 既存の抗うつ薬のうつ病患者対象国内第 2 相及び第 3 相試験の対プラセボ効果サイズ 95
表 2.5.6.2-2 既存の抗うつ薬のうつ病患者対象国内第 2 相及び第 3 相試験の対プラセボ効果サイズ (Day 15 時点) 96

図

図 2.5.1.1-1 うつ病の治療経過 14
図 2.5.1.2-1 $GABA_A$ 受容体における各リガンドの結合部位及び抑制性神経伝達の増大作用メカニズム 19

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	時間 0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing	時間 0 から濃度測定可能最終評価時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	時間 0 から投与間隔時間 τ までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
BZ	benzodiazepine	ベンゾジアゼピン
C_{24}	plasma concentration at 24 hours postdose	投与後 24 時間後の血漿中薬物濃度
CGI-I	clinical global impression - global improvement	臨床全般印象度-改善度
CGI-S	clinical global impression - severity	臨床全般印象度-重症度
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
D-2-A	Dependence-2A	薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価
D-2-B	Dependence-2B	離脱症状評価
DEQ-5	Drug Effects Questionnaire-5	(物質に対する依存の可能性を評価する指標)
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders-5	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ESS	the Epworth Sleepiness Scale	エプワース睡眠尺度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

FAS-B	full analysis set-B	Part B でズラノロンを服薬した全試験参加者
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
$GABA_A$	γ-aminobutyric acid-gated chloride channel	γ-アミノ酪酸作動性クロライドイオンチャネル
HAM-D17	Hamilton depression rating scale (contained 17 items)	ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版
IPW-GEE	inverse probability weighted-generalized estimating equation	逆確率重み付き一般化推定方程式
ISI	insominia severity index	不眠重症度質問票
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定値に対する混合効果モデル
NaSSA	noradrenergic and specific serotonergic antidepressant	ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PAM	positive allosteric modulator	ポジティブアロステリックモジュレータ
PGI-I	patient global impression of improvement	患者による改善に関する包括印象度
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9	患者さんの健康に関する質問票-9
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction	Fridericia 式により補正した QT 間隔
ΔΔQTcF	baseline-adjusted, placebo-corrected QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 法を用いてベースライン時に補正したプラセボ補正 QT 間隔
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SDM	shared decision making	(医師と患者との双方向的なコミュニケーションに基づいて治療方針を決定するプロセス)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	(自分自身の健康をどのように考えているかを評価する指標)
SNRI	serotonin noradrenaline reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

S-RIM	serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator	セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的アナログスケール
Vc/F	apparent volume of distribution in central compartment	みかけの中央コンパートメントの分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution in peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase	みかけの終末相分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 うつ病について

2.5.1.1.1 病態

うつ病は，抑うつ気分，興味関心の低下などの精神症状や，睡眠障害，食欲不振/過食，自殺念慮などの身体症状を伴う精神疾患であり，気分，不安，及び睡眠に関与する脳の神経ネットワーク活動の調節不全と関連していることが報告されている [2.4.1 項参照]．うつ病は，多様な臨床徴候によって特徴づけられるだけでなく [1]，心に余裕がなくなることで判断力が低下し，冷静な選択ができなくなった結果，自殺に関連した考えに発展することも特徴の一つである．そのため，うつ病は，厚生労働省が推進している自殺総合対策大綱の重点施策に設定されるなど，深刻な社会問題として取り上げられている疾患である [2].

うつ病は，社会的，心理的，及び生物学的要因が複雑で相互に作用して引き起こされるが [3, 4]，その発症メカニズムは明らかになっていない．これまで，脳内のセロトニン，ノルアドレナリン，ドパミンなどの神経伝達の障害を中心としたモノアミン仮説が支持されてきたが，近年，グルタミン酸系や γ-アミノ酪酸 (GABA) 系の神経伝達及び脳由来神経栄養因子などの因子が関与するとされる仮説も提唱されているなど，現在もメカニズム解明の研究が進められている [5，6].

2.5.1.1.2 診断

うつ病の診断には，世界基準である精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) が使用される．DSM-5 で抑うつ障害群に分類されるうつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害が，うつ病の正式な診断名である．DSM-5 での診断基準に基づくと，9 つの診断基準項目 (抑うつ気分，興味又は喜びの喪失，食欲や体重，睡眠，精神運動活動，気力，罪責感，集中力に影響する変化，自殺傾向) のうち，中核症状である「抑うつ気分」又は「興味又は喜びの喪失」を含む 5 項目以上の精神・身体症状が 2 週間以上持続し，苦痛もしくは社会的・職業的な機能障害を引き起こしている場合にうつ病と診断される [7]．9 つの診断基準項目のうち，「合致する項目が 5 項目を超えず，苦痛及び機能障害がわずかな状態にとどまる場合」が軽度，「合致する項目が 5 項目をはるかに超え，苦痛及び機能障害が著しく認められる場合」が重度，「軽度と重度の中間に相当する場合」が中等度と分類される．うつ病の評価指標の 1 つであるハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 (HAM-D17) では，0～7 点が正常，8～13 点が軽度，14～18 点が中等度，19～22 点が重度，23 点以上が最重度とされている [8，9].

2.5.1.1.3 疫学

米国ワシントン大学保健指標・保健評価研究所が 2019 年に実施した Global Burden of Disease study によると，世界中のうつ病患者数は，全世界の人口の約 3.8%にあたる約 2 億 8000 万人と推定されている [3].

日本では，2002 年から 2006 年に実施された世界精神保健日本調査の結果，うつ病の生涯有病率は 6.3%と推定されており，調査当時の DSM-IV 診断基準で気分障害 (抑うつ障害群及び双

極性障害)，不安障害，及び物質関連障害に分類される精神障害の中でうつ病の生涯有病率は最も高い [10]. 厚生労働省が実施した 2020 年の患者調査では，日本で医療機関を受診した気分障害 (抑うつ障害群及び双極性障害) の推計患者数は約 119 万人と報告されている [11]. また，厚生労働省が発表した 2022 年の自殺統計によると，うつ病は日本の自殺原因の約 16%を占め，自殺の最も大きな原因として報告されている [12].

女性のうつ病罹患率は男性より高く [12]，女性ホルモンの変動や妊娠・出産などの女性特有のライフイベントなどが関係していると考えられている．中でも，産後うつ病 (うつ病 [DSM-5]/大うつ病性障害のうち周産期に発症するもの) [13] は，日本人女性で出産後 1 ヵ月時点の有病率が 14.3%との報告もあり [14]，うつ病全体の有病率と比べても高く，重要な課題として捉えられている．

2.5.1.1.4 社会経済に与える影響

2017 年の World Health Organization の報告によると，うつ病は，人類にとって健康損失の最大の原因であり，病気によって失われた年数を示す障害生存年数では，うつ病が全疾病の中で最も高い [1].

日本では，2011 年に報告された「精神疾患の社会的コストの推計」によると，うつ病の直接費用 (医療費及び社会サービス費用 [自立支援法関連サービス費用]) は約 2090 億円，間接費用 (罹病費用 [就業者の生産性低下による損失及び非就業による損失] 及び死亡費用 [自殺者数に期待生涯収入を乗じた費用]) は約 2 兆 8800 億円と推計され，うつ病の社会経済に与える影響 (社会保障費による負担や労働損失) は甚大であることがわかる [15].

2.5.1.1.5 治療方法

うつ病治療には，薬物療法，精神療法，薬物療法と精神療法の組み合わせ，電気痙攣療法などがあり，世界的に実施されている [16]. 日本では主に，薬物療法や体系化された精神療法 (認知療法・認知行動療法など) が実施されるが，その他，患者の症状や重症度などに応じて運動療法，高照度光療法，修正型電気痙攣療法，及び経頭蓋磁気刺激法が実施される．

治療方法の選択に関して，「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) では，各種治療方法の検討に移る前に，重症度に関わらず全ての患者に対して基礎的介入 (支持的精神療法と心理教育) を行い，その上で患者の背景に応じた適切な治療方針を検討することが推奨されている．うつ病の病態は複雑で，症状やその経過も個々の患者で異なるため，医師とうつ病患者との双方向的なコミュニケーションに基づいて治療方針を決定する「shared decision making (SDM)」が重視されている [17]. 各治療選択肢のメリット及びデメリット，患者の希望や好み，患者の健康状態や疾患の状況などを医師とうつ病患者が共有し，協同して意思決定することが，質の高いうつ病治療を実施するために不可欠であるとされている [4].

このように，治療方法の選択は個々の患者で異なるものの，一般的に軽度のうつ病患者では，基礎的介入に加え，薬物療法や精神療法の実施が検討される．中等度以上のうつ病患者では，軽度のうつ病患者よりも医療介入の必要性が高いため，積極的な薬物療法が推奨される．また，

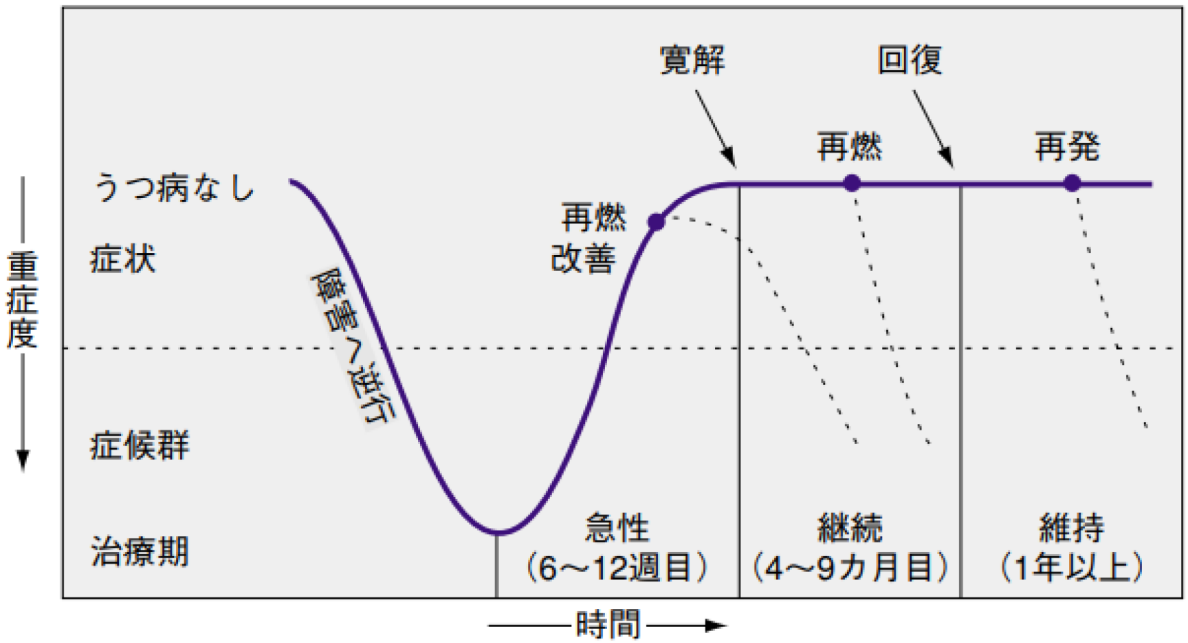
運動療法及び高照度光療法は，個々の患者に応じて薬物療法や精神療法との併用で検討される．さらに，自殺の可能性や生命の危機が差し迫った状態の患者や抗うつ薬治療で難治の患者には，修正型電気痙攣療法や経頭蓋磁気刺激法が考慮される [17].

2.5.1.1.5.1 薬物療法

日本で承認されている抗うつ薬は全てモノアミン仮説 (2.5.1.1.1 項) に基づいた作用機序を持つ薬剤であり，三環系抗うつ薬，四環系抗うつ薬，選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)，ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA)，及びセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調整薬 (S-RIM) が使われている．SSRI，SNRI，NaSSA，及び S-RIM は，三環系又は四環系抗うつ薬と比較して忍容性に優れているが，アクチベーション症候群などの治療初期の副作用や治療中止又は終了後の離脱症状に注意して使用するよう注意喚起されている．また，日本うつ病学会治療ガイドラインでは，抗うつ薬は原則単剤で使用することとされ，第一選択薬による治療に無反応な場合や，十分量を十分な期間使用しても部分的な反応しか示さない場合には，抗うつ薬の変更や非定型抗精神病薬 (アリピプラゾールなど) の併用による増強療法が推奨されている．ただし，難治例など，場合によっては抗うつ薬の 2 剤併用による治療が検討されることもある．

薬物療法によるうつ病の治療経過の主なパターンを図 2.5.1.1-1 に示す．うつ病の薬物療法には治療目的に応じて 3 つの治療フェーズがある．治療開始から寛解導入までの症状改善を目的とした急性期，寛解後の再燃を予防し回復を目指す継続期，及び回復後の再発を予防する目的で治療を継続する維持期の 3 つである[18]. 薬物治療が必要な患者では，急性期治療として抗うつ薬単剤による 6 週間から 12 週間を目安とした薬物治療が行われる．投与は低用量から開始し，副作用に注意しながら十分量まで漸増する．抗うつ薬の効果判定には投与開始後 8 週間程度の経過観察が必要とされ [17]，効果不十分であれば他の抗うつ薬への変更や増強療法が試みられる．また，抗うつ薬を中止する場合は，徐々に減量し，患者にも自己中断しないよう説明することが必要とされる [19]. その後，継続期治療では寛解後 4〜9 ヵ月の薬物治療の継続，維持期治療では回復後さらなる長期的 (1 年以上) な薬物治療の継続が推奨されている．維持期治療については，薬物治療を継続する期間やその必要性には様々な意見があり，十分な知見が得られていない現状にある [20]. 寛解後に再燃した場合や回復後に再発した場合には，上述した急性期治療から始まる治療が繰り返される．

図 2.5.1.1-1　　うつ病の治療経過



出典：一般社団法人日本うつ病センター．うつ病診療の要点-10 [18].

2.5.1.1.5.2　　薬物療法の治療満足度

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による，総合内科専門医 202 名を対象とした 60 疾患の医療ニーズ調査 (2019 年) で，うつ病治療に対する薬剤貢献度 (「十分貢献」又は「ある程度貢献」と回答した割合) は 79.0%，治療満足度 (「十分満足」又は「ある程度満足」と回答した割合) は 40.8%であった [21]．この調査は 1994 年から計 6 回実施されてきたが，初回の調査以降，うつ病治療に対する薬剤貢献度は 43.5%から 79.0%に大幅に向上したものの，治療満足度は 28.2%から 40.8%と半数以上が満足していない状態が続き，うつ病は薬剤貢献度と治療満足度の乖離が大きい疾患の 1 つとして報告されている [22]．薬剤貢献度の向上は，継続的な新薬の登場によって薬剤の選択肢が増えたことで，治療可能なうつ病患者層が拡大したと医師が感じたことによると考えられるが，一方で治療満足度は低いままであることから，この調査は，うつ病治療には課題があると感じている医師が多いことを示唆している．

うつ病の治療実態を把握するため，塩野義製薬株式会社は 20■ 年■ 月に精神科医又は心療内科医 (直近 1 ヵ月間でうつ病・うつ状態の患者を 10 名以上診察し，1 名以上の患者に対して薬物治療を実施している主に精神科又は心療内科に所属する医師) 200 名に対する市場調査を実施した．既存の抗うつ薬に対する満足度を項目別に 7 段階評価 (点数が高いほど評価が高い) で聴取した結果を表 2.5.1.1-1 に示す．スコア 1 又は 2 を低評価，スコア 3，4，又は 5 を中立評価，スコア 6 又は 7 を高評価としてそれぞれの回答率を算出した．満足度が高評価の項目でも回答率はいずれも 20%台であり，前述の調査の結果と同様に治療満足度が低い傾向を示す結果であった．一方，低評価が多かった項目は回答率の順に「治療抵抗性への効果 (12.0%)」，「効果発現の早さ (6.0%)」，及び「寛解率の高さ (5.0%)」であった．

表 2.5.1.1-1　　既存の抗うつ薬に対する満足度の項目別調査の結果

質問項目 [a]		N=200					
		低評価の回答率 [b]		中立評価の回答率 [c]		高評価の回答率 [d]	
		n	%	n	%	n	%
1	治療抵抗性への効果	24	12.0%	145	72.5%	31	15.5%
2	効果発現の早さ	12	6.0%	141	70.5%	47	23.5%
3	寛解率の高さ	10	5.0%	148	74.0%	42	21.0%
4	治療中止後の離脱症状の発現頻度や程度	6	3.0%	156	78.0%	38	19.0%
5	薬物治療終結のしやすさ	6	3.0%	151	75.5%	43	21.5%
6	治療初期の副作用・忍容性(アクチベーション症候群以外)	5	2.5%	146	73.0%	49	24.5%
7	アクチベーション症候群	5	2.5%	155	77.5%	40	20.0%
8	中核症状への効果	4	2.0%	147	73.5%	49	24.5%
9	不眠への効果	4	2.0%	152	76.0%	44	22.0%
10	不安・焦燥への効果	3	1.5%	139	69.5%	58	29.0%
11	薬剤の選択肢の多さ	3	1.5%	147	73.5%	50	25.0%

a　各項目に対して 7 段階 (「どちらでもない」の 4 を中心に,「まったく満足していない」を 1,「非常に満足している」を 7 とする) で聴取した.
b　1 又は 2 のスコアを付けた医師の割合.
c　3，4，又は 5 のスコアを付けた医師の割合.
d　6 又は 7 のスコアを付けた医師の割合.

2.5.1.1.5.3　　薬物療法の課題

2.5.1.1.5.2 項で述べたように，市場調査の結果から，既存の抗うつ薬には様々な課題があることがわかり，その中でも有効性に関わる以下の 3 点の課題は特に改善の余地があると考えられる.

- 治療抵抗性うつ病への効果が低いこと
- 効果発現が緩徐であること
- 寛解率が低いこと

特に満足度が低評価で回答率が高かった項目は，治療抵抗性うつ病への効果が低いことであった．治療抵抗性の一般的な定義は,「忍容性に問題がない限り，作用機序が異なる 2 種類以上の抗うつ薬を，十分量かつ十分な期間投与しても一定の治療効果が得られない状態」を指す [23]．治療抵抗性うつ病の治療は，非定型抗精神病薬による増強療法，又は修正型電気痙攣療法や経頭蓋磁気刺激法などの非薬物療法が行われる一方，作用機序の異なる抗うつ薬の種類が少ないため，既存の抗うつ薬による治療選択肢は限られている (2.5.1.1.5 項及び 2.5.1.1.5.1 項参照).

次に満足度が低評価で回答率が高かった項目は，効果発現が緩徐であること及び寛解率が低いことであった．既存の抗うつ薬の多くは，投与開始後 4～6 週，抗うつ薬によっては 8 週程度で効果が発現し始める [17]．そのため，薬の効果を実感できるまでは心理的苦痛が持続し，投与開始後 1 ヵ月間程度で薬の効果を実感できない患者は，抗うつ薬への期待を失う可能性が高

く，治療から脱落する場合がある [24]．抗うつ薬を処方された日本のうつ病患者を対象とした調査では，1592 例中半数以上 (55%) が 3 ヵ月以内に服用を中止していることが報告され [25]，海外での抗うつ薬の服薬コンプライアンス調査 (272 例のうつ病患者対象) では，抗うつ薬の服薬中止理由は，副作用による中止 (23%) の次に効果不十分による中止が多く (10%)，効果不十分による中止患者では，服用開始から中止までの平均期間は 7 週と報告されている [26]．このことから，既存の抗うつ薬投与初期の治療継続性の低さは効果発現が緩徐であることが一因と考えられる．実際，即効性のある抗うつ薬に期待する医療上のメリットに関して，2.5.1.1.5.2 項で述べた今回の市場調査の結果，回答者の 50%以上で期待度が高評価であった項目は「うつの辛い症状を速やかに改善できる (62.5%)」，「患者の治療へのモチベーションが高まる (51.5%)」，「うつ症状の改善により心配な状況を速やかに脱することができる (51.0%)」，「患者の Quality of Life (QOL) が高まる (51.0%)」，及び「効果判定が早くできる (50.5%)」であり，即効性のある抗うつ薬の医療上のニーズはあることが示された (表 2.5.1.1-2 参照)．さらに，即効性のある抗うつ薬が貢献できる患者集団として「不安・焦燥の症状が強い患者 (82.5%)」，「うつの中核症状が強い患者 (80.5%)」，及び「自殺念慮・自殺企図がある患者 (79.0%)」が挙げられていた (表 2.5.1.1-3 参照)．

表 2.5.1.1-2 即効性のある抗うつ薬に期待される医療上のメリットに関する調査結果

質問項目 [a]		N=200					
		低評価の回答率 [b]		中立評価の回答率 [c]		高評価の回答率 [d]	
		n	%	n	%	n	%
1	うつの辛い症状を速やかに改善できる	1	0.5%	74	37.0%	125	62.5%
2	患者の治療へのモチベーションが高まる	3	1.5%	94	47.0%	103	51.5%
3	うつ症状の改善により心配な状況 (自殺等の懸念・問題行動など目が離せない状況) を速やかに脱することができる	2	1.0%	96	48.0%	102	51.0%
4	患者の QOL が高まる	1	0.5%	97	48.5%	102	51.0%
5	効果判定が早くできる	5	2.5%	94	47.0%	101	50.5%
6	早期に職場復帰ができる	2	1.0%	106	53.0%	92	46.0%
7	入院による治療を回避できる	1	0.5%	108	54.0%	91	45.5%
8	仕事を続けながら治療ができる	1	0.5%	110	55.0%	89	44.5%
9	長期的に症状が重症化しにくい	2	1.0%	124	62.0%	74	37.0%
10	周囲との人間関係の悪化を最小限にできる	2	1.0%	136	68.0%	62	31.0%

QOL: Quality of Life

a 各項目に対して 7 段階 (「どちらでもない」の 4 を中心に，「まったく期待していない」を 1，「非常に期待している」を 7 とする) で聴取した．

b 1 又は 2 のスコアを付けた医師の割合．

c 3，4，又は 5 のスコアを付けた医師の割合．

d 6 又は 7 のスコアを付けた医師の割合．

表 2.5.1.1-3　　即効性のある抗うつ薬が貢献すると期待される患者集団に関する調査結果

質問項目 [a]		N=200					
		低評価の回答率 [b]		中立評価の回答率 [c]		高評価の回答率 [d]	
		n	%	n	%	n	%
1	不安・焦燥の症状が強い患者	1	0.5%	34	17.0%	165	82.5%
2	うつの中核症状 (抑うつ，興味喜びの喪失) が強い患者	1	0.5%	38	19.0%	161	80.5%
3	自殺念慮・自殺企図がある患者	6	3.0%	36	18.0%	158	79.0%
4	産後 (産後 6 か月以内) うつの患者	8	4.0%	56	28.0%	136	68.0%
5	不眠症状が強い患者	5	2.5%	62	31.0%	133	66.5%
6	季節性うつの患者	20	10.0%	76	38.0%	104	52.0%
7	カタトニア (緊張病) の患者	30	15.0%	68	34.0%	102	51.0%
8	非定型うつの患者	28	14.0%	85	42.5%	87	43.5%

a　各項目に対して 4 段階 (1：適していない，2：やや適している，3：適している，4：非常に適している) で聴取した.
b　1 のスコアを付けた医師の割合.
c　2 のスコアを付けた医師の割合.
d　3 又は 4 のスコアを付けた医師の割合.

抗うつ薬の寛解率の低さに関して，米国で実施された大規模臨床研究である STAR*D study では，抗うつ薬を 3 回まで切り替えても寛解に至らなかったうつ病患者は 33%に上ると報告されている [27]．この結果は，既存の抗うつ薬による寛解率は十分ではないことを示している．2.5.1.1.5 項で述べた通り，うつ病の病態は複雑で症状やその経過も個々の患者で異なるため，抗うつ薬に対する治療反応が患者ごとに一様ではないこと，及び前述した投与初期の治療継続性が低いことが寛解率の低さに寄与していると考えられる．寛解状態に至らない場合，残存するうつ症状で生活の質は改善されない.

一方，安全性に関しては，満足度で低評価の回答は多くなかったが，治療初期の副作用・忍容性やアクチベーション症候群，治療中止後の離脱症状の発現頻度や程度など，既存の抗うつ薬には課題がある．既存の抗うつ薬は，投与初期や増量期に脳内のセロトニンやノルアドレナリンの増加に起因する副作用が惹起されやすいと一般的に考えられており，海外での抗うつ薬の服薬コンプライアンス調査 (272 例のうつ病患者対象) でも，抗うつ薬の中止理由で最も多いのは副作用であり，副作用が中止理由となった患者の服用開始から中止までの平均期間は 6.5 週と報告されている [26]．治療中止後の離脱症状に関しては，抗うつ薬を服用しているうつ病患者の約 20%に発現するとの報告があり [28]，減量又は中止時には脳内モノアミン量が変化することで一過性に生じる徴候 (中止後症状) (ふらつき，めまい，頭痛，不安，嘔気・嘔吐，不眠など) が現れると一般的に考えられている．日本うつ病学会治療ガイドラインでは，治療開始時は少量から漸増すること，治療中止又は終了時は緩徐に漸減することが必要とされているため，医師又は患者に対して用量調節管理が発生し利便性が低いと考えられる.

以上のことから，うつ病の薬物療法に対する医療上のニーズは十分に満たされていない状況である．うつ病患者の治療に対するコンプライアンスを維持し，生活の質を向上させるため，

既存の抗うつ薬とは異なる新たな作用機序を持つ即効性のある抗うつ薬は課題解決に寄与すると考える.

2.5.1.2 ズラノロンについて

ズラノロン (別名：S-812217) は，Sage Therapeutics, Inc. (以下，「Sage 社」) (現：Supernus Pharmaceuticals, Inc.) が創製した低分子経口薬であり，日本でのうつ病・うつ状態の患者を対象とした開発は塩野義製薬株式会社が進めている.

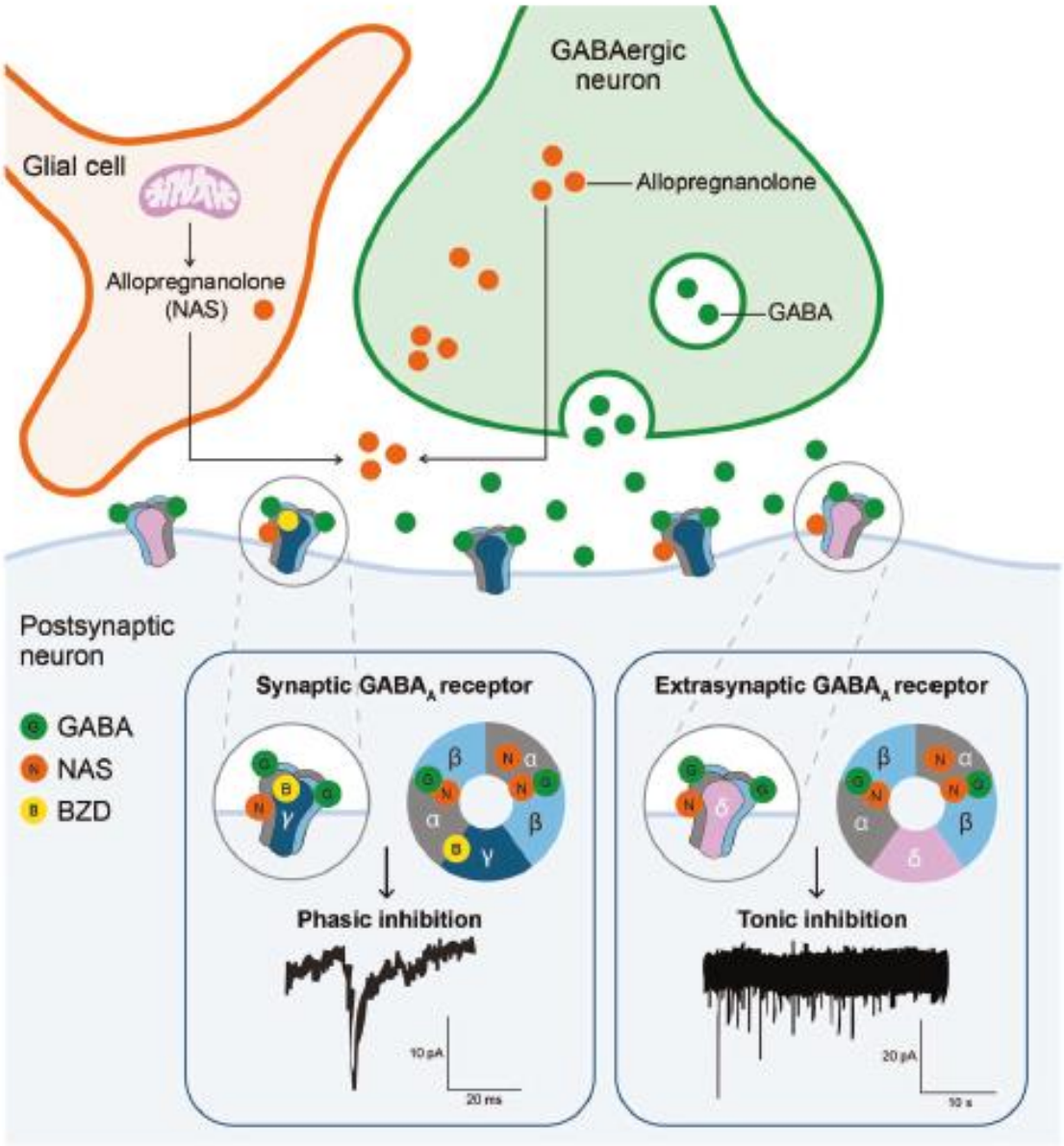
2.5.1.2.1 ズラノロンの作用機序

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.

$GABA_A$ 受容体は，複数のサブユニット (α，β，γ，δ など) からなる 5 量体構造のクロライドイオン透過型イオンチャネルであり [29]，サブユニットの組み合わせにより受容体の特性や薬理学的特性が変わる．具体的には，αβγ サブユニットで構成される $GABA_A$ 受容体は主にシナプス直下に存在し，シナプス間隙での GABA 濃度が高いため，αβγ 型 $GABA_A$ 受容体は GABA 誘発電流の反応性は大きいものの，すぐに脱感作する一過性の GABA 誘発電流となる特徴がある (図 2.5.1.2-1 参照) [30，31]．一方，αβδ サブユニットで構成される $GABA_A$ 受容体は主にシナプス領域外に存在し，シナプス直下に存在する $GABA_A$ 受容体に比べて GABA に対して高親和性を持つため，GABA 濃度が低いシナプス領域外でも十分活性化され，さらに脱感作を起こしにくい性質を持ち，持続性の GABA 誘発電流となる特徴がある (図 2.5.1.2-1 参照) [32，33，34，35].

$GABA_A$ 受容体は，内因性及び外因性リガンドが結合する部位によって受容体の機能が調節される．具体的には，GABA 結合部位，神経活性ステロイド結合部位，ベンゾジアゼピン結合部位，バルビツール酸結合部位，エタノール結合部位などがあり，表 2.5.1.2-1 に示す機能を持つことが知られている [36].

図 2.5.1.2-1 $GABA_A$ 受容体における各リガンドの結合部位及び抑制性神経伝達の増大作用メカニズム



BZD = ベンゾジアゼピン系薬物; GABA = γ-アミノ酪酸; NAS = 神経活性ステロイド
2.6.1.1 項参照
出典：Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2023 Jun 26;13(1):228. [37]

表 2.5.1.2-1　　$GABA_A$ 受容体に対するリガンド結合部位及び薬理学的特性

リガンド結合部位	サイト	代表的なリガンド	薬理学的特性
GABA 結合部位	αβ	GABA	GABA の結合によりイオンチャネルが開き，クロライドイオンの流入を引き起こすことで，細胞の過分極を促進し，神経伝達を行う.
神経活性ステロイド結合部位	αβ	アロプレグナノロンなど	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，GABA の作用を増強し，鎮静，抗不安，抗うつ効果を示す.
ベンゾジアゼピン結合部位	αγ	ジアゼパム，アルプラゾラムなど	シナプス直下の $GABA_A$ 受容体に結合し，GABA の作用を増強し，抑制性神経伝達を促進する．これにより，鎮静，催眠，抗不安，抗けいれん作用を示す.
バルビツール酸結合部位	αβ, βγ	フェノバルビタール	シナプス直下の $GABA_A$ 受容体に結合し，GABA の作用を増強し，クロライドイオンチャネルの開口時間を延長する．これにより，強力な鎮静，催眠，及び抗けいれん作用を示す.
エタノール結合部位	不明	エタノール	GABA の作用を増強し，鎮静及び酩酊作用を示す.

出典：Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. J Genet Eng Biotechnol. 2021;19(1):123. [36]

$GABA_A$ 受容体に結合する代表的な薬剤として，ベンゾジアゼピン (BZ) 系薬剤がある．BZ 系薬剤は $GABA_A$ 受容体の αγ サブユニットに結合するため [38]，主にシナプス直下の $GABA_A$ 受容体に作用する．これにより，一過性の GABA 誘発電流を増強し，抑制性神経伝達を促進することで，鎮静，抗不安，抗けいれん作用を発揮する．一方，ズラノロンは内因性神経活性ステロイドであるアロプレグナノロンと同様に，$GABA_A$ 受容体の αβ サブユニットに結合するため [39，40，41，42]，シナプス直下のみならずシナプス領域外の $GABA_A$ 受容体にも結合することができることから，一過性及び持続性の GABA 誘発電流を増強し，抗不安及び抗うつ効果が期待される.

以上のことから，ズラノロンは $GABA_A$ 受容体に対して BZ 系薬剤とは異なる結合部位を介して薬効を発揮するため，うつ病の周辺症状である不安や不眠に対して補助的に使用される BZ 系薬剤とは異なり，抗うつ作用の発揮が期待される.

2.5.1.2.2　　ズラノロンの特徴

ズラノロンの主な特徴は 2 点あり，即効性がある点と既存の抗うつ薬とは異なる安全性プロファイルを有する点である.

ズラノロンは $GABA_A$ 受容体に PAM として作用する経口投与可能な神経活性ステロイドであり，その化学構造は内因性神経活性ステロイドであるアロプレグナノロンに類似したアナログ化合物である．アロプレグナノロンの静脈内投与製剤の brexanolone (商品名：ZULRESSO) は，2019 年に米国で産後うつ病の治療薬として承認を取得し，その抗うつ効果の特徴として，投与開始直後から抗うつ効果が現れ始め，60 時間の投与終了時点でプラセボと比較して有意な効果を示す点である．そのため，ズラノロンは brexanolone とは投与経路及び投与方法が異なるもの

の，即効性のポテンシャルを有すると考えられた．また，非臨床薬理試験の in vivo 評価で，ストレス誘発性うつモデルマウスに対してズラノロンは投与開始 1 日目から抗うつ様作用を示した．既存の抗うつ薬では，当該モデルマウスに対して数週間の反復投与後に抗うつ様作用を示すことからも，ズラノロンには即効性があると考えられた (2.4.2.1 項参照).

既存の抗うつ薬では，脳内のセロトニン又はノルアドレナリンの増加に起因する嘔気・嘔吐，性機能障害，睡眠障害，体重増加，及びアクチベーション症候群などの副作用が認められている [20]．ズラノロンの作用機序は，中枢神経系で抑制的に働きかける $GABA_A$ 受容体の活性化であるため，上述した既存の抗うつ薬で認められる副作用の懸念は低いと考えられた．

これらのズラノロンの特徴から，2.5.1.1.5.3 項で示したうつ病に対する薬物治療の課題解決に貢献できることが示唆された．

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 海外での開発経緯

Sage 社は，ズラノロンのうつ病及び産後うつ病に対する臨床開発を 20[redacted] 年[redacted] 月から米国で開始した．うつ病患者を対象とした主な臨床試験として，第 2 相プラセボ対照試験の 1 試験 (217-MDD-201B)，第 3 相プラセボ対照試験の 3 試験 (217-MDD-301A，217-MDD-301B，217-MDD-305)，第 3 相非盲検単群長期試験の 2 試験 (217-MDD-303A，217-MDD-303B) が米国で実施された．産後うつ病患者を対象とした臨床試験として，第 3 相プラセボ対照試験の 2 試験 (217-PPD-201B，217-PPD-301) が米国で実施された．

ズラノロンの特徴は，2.5.1.2.2 項で述べた通り，即効性がある点及び既存の抗うつ薬とは異なる安全性プロファイルを有する点である．うつ病患者又は産後うつ病患者を対象とした臨床試験では，特に即効性を評価できる試験デザインとして，用量漸増を不要とする固定用量とし，217-MDD-305 試験以外では 14 日間投与終了翌日 (Day 15) を主要評価時点とすることに加え (217-MDD-305 試験の主要評価時点は Day 3)，副次評価として投与開始 3 及び 8 日目にも有効性を評価した．ズラノロンが $GABA_A$ 受容体の PAM として作用することから，長期間の投与により依存形成を引き起こすリスクがあるため，ズラノロンと同じく $GABA_A$ 受容体の PAM として作用する BZ 系薬剤の推奨使用期間に基づき，投与期間は 14 日間と設定した [43].

217-MDD-201B 試験及び 217-PPD-201B 試験では 30 mg のプラセボに対する優越性が確認されたものの，217-MDD-301A 試験では 30 mg のプラセボに対する優越性が確認されなかった．そのため，217-MDD-301B，217-MDD-305，及び 217-PPD-301 試験では投与量を 50 mg に増量した．当該 3 試験では，50 mg のプラセボに対する優越性が確認され，安全性及び忍容性も許容可能と考えられた．これらの結果から，Sage 社は，用法用量を 50 mg (忍容性不良時には 40 mg に減量可) の 1 日 1 回 14 日間投与として 2022 年 12 月 5 日に New Drug Application を FDA に提出し，2023 年 8 月 4 日にズラノロン (一般名：zuranolone，商品名：ZURZUVAE) は，産後うつ病に対する治療薬として承認された．一方，産後うつ病と同時に審査を受けたうつ病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産後うつ病に対する治療薬として承認申請された．

2.5.1.3.2 日本での開発経緯

塩野義製薬株式会社は，20[redacted] 年 [redacted] 月から日本でズラノロンのうつ病に対する臨床開発を開始した．2024 年 8 月時点で，第 1 相試験の 1 試験 (国内薬物動態試験 [A3711])，第 2 相試験の 1 試験 (国内第 2 相用量設定試験 [A3731])，及び第 3 相試験の 1 試験 (国内第 3 相単剤検証試験 [A3734]) の計 3 試験を完了した．第 3 相試験の 1 試験 (国内第 3 相併用試験 [A3736]) は Part A で主要評価項目が未達であったため，Part B は治験依頼者の判断で早期中止した．

A3734 試験及び A3736 試験は，それぞれ，無作為化二重盲検プラセボ対照試験としての Part A，及びそれに続く非盲検加療必要時再投与試験としての Part B で構成された．今回，A3731 試験及び A3734 試験 Part A の成績から，日本人うつ病患者にズラノロン 30 mg を単独投与したときの有効性及び安全性が確認できたと判断したため，用法用量を 30 mg の 1 日 1 回 14 日間投与，適応症をうつ病・うつ状態としてズラノロンの製造販売承認申請を行うこととした．

2.5.1.3.3 日本の規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.3.3.1 医薬品[redacted]相談 (オーファン以外) (#[redacted])

[redacted]当該試験の試験デザインを相談するため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (オーファン以外) (#[redacted]) を実施した．その結果，[redacted]について受け入れ可能との見解を得た．それに加えて，[redacted]についても受け入れ可能との見解を得た．[redacted]との見解が示された．この見解を受けて，[redacted]について別途相談することとした．

相談後，[redacted]とした．

2.5.1.3.3.2 医薬品[redacted]相談 (#[redacted])

#[redacted] での機構の意見を受け，[redacted]を相談するため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (#[redacted]) を実施した．その結果，[redacted]で受け入れ可能との見解を得た．

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

2.5.1.3.3.3 医薬品[redacted]相談 (オーファン以外) (#[redacted])

[redacted]呼吸抑制リスクの対応策を相談するため, 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談 (オーファン以外) (#[redacted]) を実施した．その結果, [redacted]は受け入れ可能との見解を得た．しかし, [redacted]との見解が示されたため, [redacted]と共に相談することとした.

2.5.1.3.3.4 医薬品[redacted] (オーファン以外) (#[redacted])

#[redacted] 実施後, [redacted]を相談するため, 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted] (オーファン以外) (#[redacted]) を実施した．その結果, [redacted]との見解が示された．前者は, [redacted]とし，後者は[redacted]パッケージに含めることとした．以下, [redacted]については受け入れ可能との見解を得た.

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.3.3.5 医薬品[redacted]相談 (#[redacted])

#[redacted] 及び 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施された事前面談での機構の意見を踏まえ，[redacted]を相談するため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談 (#[redacted]) を実施した．その結果，前者は，[redacted]との見解が示されたため，[redacted]こととした．後者の[redacted]に異論はない旨の見解を得た．

2.5.1.3.3.6 医薬品[redacted] (オーファン以外) (#[redacted])

ズラノロンの[redacted]を相談するため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted] (オーファン以外) (#[redacted]) を実施した．その結果，[redacted]は可能であること，[redacted]との見解を得た．ただし，[redacted]見解が示された．

- [redacted]
- [redacted]

2.5.1.3.4 臨床データパッケージ

今回の製造販売承認申請に際して，提出する臨床データパッケージの概要を表 2.5.1.3-1 に示す．うつ病患者を対象とした国内第 2 相及び第 3 相試験の 3 試験 (A3731，A3734，及び A3736 試験) を評価資料とし，日本人うつ病患者でのズラノロンの有効性及び安全性を評価した．この他に，国内臨床薬物動態試験 1 試験 (A3711 試験) と，海外で実施された臨床薬物動態試験 8 試験 (217-CLP-105，217-CLP-114，217-CLP-107，217-CLP-108，217-CLP-102，217-CLP-106，217-CLP-111，及び 217-CLP-116 試験) 及び臨床薬力学試験 1 試験 (217-CLP-112 試験) を評価資料とした．評価資料としたこれらの海外臨床薬物動態試験及び海外臨床薬力学試験は，以下の理由により日本人への外挿は可能と考えた．

- 日本人及び白人の健康成人に，ズラノロン 10 mg，20 mg，又は 30 mg (白人は 20 mg 又は 30 mg の 2 用量) を単回及び反復投与したときの薬物動態を比較した結果，ズラノロンの薬物動態に日本人と白人との間で大きな差はなかった [2.7.2.3.4.4 項参照].

なお，海外で実施された生物薬剤学試験 1 試験 (217-CLP-109 試験)，臨床薬物動態試験 1 試

験 (217-CLP-115 試験), 及び臨床薬力学試験 3 試験 (217-CLP-110, 217-CLP-113, 及び 217-CLP-117 試験) 並びにうつ病患者又は産後うつ病患者を対象とした海外第 2 相及び第 3 相試験 8 試験 (217-MDD-201B, 217-MDD-301A, 217-MDD-301B, 217-MDD-305, 217-MDD-303A, 217-MDD-303B, 217-PPD-201B, 及び 217-PPD-301 試験) を参考資料とした.

表 2.5.1.3-1　　臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
生物薬剤学試験									
比較バイオアベイラビリティ (BA) 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験									
海外バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験 (参考)	217-CLP-109	5.3.1.2-01	Autofill カプセルと ProFill カプセルのバイオアベイラビリティの比較，食事の影響の検討	単一施設，非無作為化，非盲検，5 群並行	• ズラノロンカプセル (Autofill 又は ProFill)：30 mg 1 日 1 回空腹時/食後経口投与	60	健康成人	単回	完了 完全な報告書
臨床薬物動態 (PK) 試験									
健康被験者における PK 及び初期忍容試験									
国内薬物動態試験 (評価)	A3711	5.3.3.1-01	健康成人における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	Part A (単回及び反復投与) 単一施設，プラセボ対照，無作為化，二重盲検	• ズラノロンカプセル：10, 20, 30 mg • プラセボ 1 日 1 回空腹時経口投与	72	健康成人 (日本人，白人) 健康高齢者	単回 反復 (7 日間)	完了 完全な報告書
				Part B (食事の影響) 単一施設，無作為化，非盲検，2 期クロスオーバー	• ズラノロンカプセル：30 mg 1 日 1 回食間/食後経口投与	12	健康成人	単回 × 2	
				Part C (脳波測定) 単一施設，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，3 期クロスオーバー	• ズラノロンカプセル：10, 30 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与	8	健康成人	単回 × 3	
海外マスバランス試験 (評価)	217-CLP-105	5.3.3.1-02	ズラノロンの吸収，分布，代謝及び排泄の検討	単一施設，非盲検，非対照	• ^{14}C 標識体ズラノロン内服液：30 mg 1 日 1 回食後経口投与	8	健康成人	単回	完了 完全な報告書
海外乳汁移行評価試験 (評価)	217-CLP-114	5.3.3.1-03	ズラノロンの乳汁への移行の検討	単一施設，非盲検	• ズラノロンカプセル：30 mg 1 日 1 回食後経口投与	15	健康成人 (授乳婦)	反復 (5 日間)	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
海外高齢者対象薬物動態試験 (参考)	217-CLP-115	5.3.3.1-04	ズラノロンの薬物動態に対する年齢及び性別の影響の検討	単一施設，非盲検，並行群間，反復投与	• ズラノロンカプセル：50 mg • ズラノロンカプセル：60～100 mg 1 日 1 回食後経口投与	36	健康成人， 健康高齢者	a：反復 (5 日間) b：単回 (6 日目)	完了 完全な報告書
内因性要因を検討した PK 試験									
海外腎機能障害者対象薬物動態試験 (評価)	217-CLP-107	5.3.3.3-01	腎機能障害者における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	単一施設，単一用量，非盲検	ズラノロンカプセル：30 mg 1 日 1 回食後経口投与	24	腎機能正常者 腎機能障害者	単回	完了 完全な報告書
海外肝機能障害者対象薬物動態試験 (評価)	217-CLP-108	5.3.3.3-02	肝機能障害者における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	単一施設，単一用量，非盲検	[高度肝機能障害者] • ズラノロンカプセル：20 mg [正常，軽度及び中等度肝機能障害者] • ズラノロンカプセル：30 mg 1 日 1 回食後経口投与	24	肝機能正常者 肝機能障害者	単回	完了 完全な報告書
外因性要因を検討した PK 試験									
海外 CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (評価)	217-CLP-102	5.3.3.4-01	CYP2B6，CYP3A4 基質とズラノロンとの薬物相互作用の検討	[MAD part] 二重盲検，並行群間，プラセボ対照 [DDI part] 非盲検	[MAD part] • ズラノロン内服液：15, 30, 35 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [DDI part] • ズラノロン内服液：30 mg • ブプロピオン：100 mg • シンバスタチン：20 mg 1 日 1 回食後経口投与	[MAD part] 36 [DDI part] 12	健康成人	[MAD part] 反復 (7 日間) [DDI part] 単回 (1 日)	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
海外 CYP3A4 誘導剤/阻害剤との薬物相互作用試験 (評価)	217-CLP-106	5.3.3.4-02	CYP3A4 誘導剤/阻害剤とズラノロンとの薬物相互作用の検討	[Part A，Part B] 非盲検，非対照，1 群 2 期上乗せ法	[Part A] • ズラノロンカプセル：30 mg • リファンピシン：600 mg 1 日 1 回食後経口投与 [Part B] • ズラノロンカプセル：20 mg • イトラコナゾール：200 mg 1 日 1 回食後経口投与	[Part A] 16 [Part B] 16	健康成人	[Part A] ズラノロン: 2 回 リファンピシン: 7 日間 [Part B] ズラノロン: 2 回 イトラコナゾール: 8 日間	完了 完全な報告書
海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1 (評価)	217-CLP-111	5.3.3.4-03	アルプラゾラム/エタノールとズラノロン 30 mg との薬物相互作用の検討	[Part A，Part B] 単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー	[Part A，Part B] • ズラノロンカプセル：30 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [Part A] • アルプラゾラム：1 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [Part B] • エタノール：0.7 g/kg (男性), 0.6 g/kg (女性) • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与	[Part A] 25 [Part B] 24	健康成人	[ズラノロン] 6 日間 × 2 期	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2 (評価)	217-CLP-116	5.3.3.4-04	アルプラゾラム/エタノールとズラノロン 50 mg との薬物相互作用の検討	[Part A，Part B] 単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー	[Part A，Part B] • ズラノロンカプセル：50 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [Part A] • アルプラゾラム：1 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [Part B] • エタノール 0.7 g/kg (男性), 0.6 g/kg (女性)/プラセボ 1 日 1 回食後経口投与	[Part A] 24 [Part B] 25	健康成人	[ズラノロン] 9 日間 × 2 期	完了 完全な報告書
臨床薬力学 (PD) 試験									
健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験									
海外 Thorough QT/QTc 試験 (評価)	217-CLP-112	5.3.4.1-01	QTc 間隔及び心血管系に対する安全性への影響の評価	単一施設，プラセボ及び陽性 (モキシフロキサシン) 対照，無作為化，二重盲検，4 期クロスオーバー	[Group 1] • ズラノロンカプセル：50, 100 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [Group 2A/2B] • ズラノロンのプラセボ • モキシフロキサシン 1 日 1 回食後経口投与	Group 1: 32 Group 2A: 16 Group 2B: 16	健康成人	6 日間	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
海外薬物嗜好性試験 (参考)	217-CLP-110	5.3.4.1-02	ズラノロンの乱用の可能性をアルプラゾラムと比較評価	[Part A] 無作為化，二重盲検，プラセボ対照 [Part B] 無作為化，二重盲検，プラセボ及び陽性 (アルプラゾラム) 対照，クロスオーバー	[Part A] • ズラノロンカプセル：60, 80, 90 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与 [Part B] • ズラノロンカプセル：30, 60, 90 mg • アルプラゾラム：1.5, 3 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与	[Part A] 24 [Part B] 75	健康成人	単回	完了 完全な報告書
海外自動車運転能力評価試験 1 (参考)	217-CLP-113	5.3.4.1-03	自動車運転能力に及ぼす影響を評価	無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，クロスオーバー	• ズラノロンカプセル：30, 60 mg • ゾピクロン：7.5 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与	60	健康成人	[ズラノロン] 3 日間又は 5 日間	完了 完全な報告書
海外自動車運転能力評価試験 2 (参考)	217-CLP-117	5.3.4.1-04	自動車運転能力に及ぼす影響を評価	無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，クロスオーバー	• ズラノロンカプセル：50, 100 mg • ゾピクロン：7.5 mg • プラセボ 1 日 1 回食後経口投与	60	健康成人	[ズラノロン] 5 日間又は 7 日間	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性試験									
申請する適応症に関する比較対照試験									
国内第 2 相用量設定試験 (評価)	A3731	5.3.5.1-01	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	• ズラノロンカプセル：20, 30 mg • プラセボ 1 日 1 回夕食後経口投与	250	うつ病患者	14 日間	完了 完全な報告書
国内第 3 相単剤検証床試験 (評価)	A3734	5.3.5.1-02	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	[Part A] 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間 [Part B][c] 非盲検，非対照	[Part A] • ズラノロンカプセル：30 mg • プラセボ 1 日 1 回夕食後経口投与 [Part B] • ズラノロンカプセル：30 mg 加療必要時 [d] に 1 日 1 回夕食後経口投与	[Part A] 412 [Part B] 307	うつ病患者	[Part A] 14 日間 [Part B] 14 日間 (最大治療サイクル [e] 数は 6 回)	Part A 完了 Part B 完了 完全な報告書
国内第 3 相併用試験 (評価)	A3736	5.3.5.1-03	抗うつ薬治療中のうつ病患者に対する有効性及び安全性の評価 [f]	[Part A] 多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間 [Part B][c] 非盲検，非対照	[Part A] • ズラノロンカプセル：30 mg • プラセボ 1 日 1 回夕食後経口投与 [Part B] • ズラノロンカプセル：30 mg 加療必要時 [d] に 1 日 1 回夕食後経口投与	[Part A] 108 [Part B] 82	うつ病患者	[Part A] 14 日間 [Part B] 14 日間 (最大治療サイクル [e] 数は 6 回)	Part A 完了 Part B 完了 完全な報告書
海外うつ病対象第 2 相試験 (参考)	217-MDD-201B	5.3.5.1-04	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	• ズラノロンカプセル：30 (20) mg • プラセボ 1 日 1 回夕食後経口投与	89	うつ病患者	14 日間	完了 完全な報告書
海外うつ病対象第 3 相試験-1 (参考)	217-MDD-301A	5.3.5.1-05	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	[Part A] • ズラノロンカプセル：20, 30 mg • プラセボ 1 日 1 回夕食後経口投与	581	うつ病患者	14 日間	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法[a] 投与経路	試験 参加者 数[b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
海外うつ病対象第3相試験-2 (参考)	217-MDD-301B	5.3.5.1-06	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	[Part B] • ズラノロンカプセル：50 (40) mg • プラセボ 1日1回夕食後経口投与	543	うつ病患者	14日間	完了 完全な報告書
海外うつ病対象第3相同時併用開始試験 (参考)	217-MDD-305	5.3.5.1-07	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	• ズラノロンカプセル：50 (40) mg • プラセボ • 同時併用を開始する抗うつ薬：SSRI又はSNRIのいずれか1剤 ズラノロン又はプラセボ：1日1回夕食後経口投与 同時併用を開始する抗うつ薬：添付文書に従って投与 (42日間)	440	うつ病患者	14日間	完了 完全な報告書
海外産後うつ病対象第3相試験 (参考)	217-PPD-201B	5.3.5.1-08	産後うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	• ズラノロンカプセル：30 (20) mg • プラセボ 1日1回夕食後経口投与	153	産後うつ病患者	14日間	完了 完全な報告書
海外産後うつ病対象第3相試験 (参考)	217-PPD-301	5.3.5.1-09	産後うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	• ズラノロンカプセル：50 (40) mg • プラセボ 1日1回夕食後経口投与	200	産後うつ病患者	14日間	完了 完全な報告書
非対照試験									
海外うつ病対象第3相長期試験-1 (参考)	217-MDD-303A	5.3.5.2-01	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，非対照，非盲検	• ズラノロンカプセル：30 (20), 50 (40) mg 1日1回夕食後経口投与 初回投14日間投与終了時にHAM-D17反応[g]した試験参加者で治療期開始基準[h]を満たした場合にも本剤を1日1回14日間投与.	1256	うつ病患者	14日間 (最大治療サイクル[i]数は5回)	完了 完全な報告書

試験の種類 (区分)	試験 番号	試験報告書 の添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	被験薬 投与方法 [a] 投与経路	試験 参加者 数 [b]	対象 試験参加者	投与期間	試験の 進行状況 報告書の種類
海外うつ病対象第3相長期試験-2 (参考)	217-MDD-303B	5.3.5.2-02	うつ病患者に対する有効性及び安全性の評価	多施設共同，非対照，非盲検	• ズラノロンカプセル：50 (40) mg 1日1回夕食後経口投与 217-MDD-305試験に参加した試験参加者が移行 投与終了後，治療期開始基準 [h] を満たした場合にも本剤を1日1回投与.	277	うつ病患者	14日間 (最大治療サイクル [i] 数は4回)	完了 完全な報告書

a　忍容性不良時に減量可能であった試験は，減量後の用量を括弧内に示した.
b　無作為割付例数 (比較対照試験) 又は試験参加者数 (非対照試験)
c　Part Aを完了し，Part B移行の同意が得られ，安全性に問題のない試験参加者を対象とした.
d　A3734試験Part B及びA3736試験Part Bの治療期開始基準は以下の条件のいずれも満たす場合とした.
- ハミルトンうつ病評価尺度17項目版 (HAM-D17) 合計スコアが14点以上の場合
- うつ病エピソード (精神障害の診断・統計マニュアル第5版 [DSM-5] の診断基準に従う) が2週間以上持続している場合

e　14日間の治療期＋6週間の後観察期を1治療サイクルとした.
f　A3736試験では，Day 1の4週間以上前から服用している抗うつ薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬 [SSRI]，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 [SNRI]，セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 [S-RIM] のうちいずれか1剤) を治験終了まで承認用量範囲内で用法用量を変更せずに服用することとした.
g　HAM-D17合計スコアがベースラインから50%以上減少と定義
h　217-MDD-303A及び217-MDD-303B試験の治療期開始基準は，以下の条件をいずれも満たす場合とした.
- HAM-D17合計スコアが20点以上の場合
- 治験薬の最終投与から56日が経過している場合

i　14日間の治療期＋2週間の追跡期を1治療サイクルとした.

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤の概要

海外の臨床試験では内服液，ProFill カプセル (単純混合法により製した充てん末を手動で充てんしたカプセル) の 10 mg，20 mg，及び 30 mg カプセル，又は製造性に優れた Autofill カプセル (ローラーコンパクターを用いた乾式造粒法により製した充てん用顆粒をカプセル充てん機で充てんしたカプセル) の 10 mg，20 mg，及び 30 mg カプセルを使用した．

国内の臨床試験では，Autofill カプセルの 10 mg，20 mg，及び 30 mg カプセルを使用した (2.7.1.1.1 項参照)．国内の臨床試験で使用した製剤一覧 (プラセボを除く) を表 2.5.2.1-1 に示す．

表 2.5.2.1-1　国内の臨床試験で使用した製剤一覧

試験の種類	試験番号	用量群	使用製剤	
			処方と剤型	規格 (服薬カプセル数)
国内薬物動態試験	A3711	10 mg	Autofill カプセル	10 mg カプセル (1 カプセル)
		20 mg		20 mg カプセル (1 カプセル)
		30 mg		30 mg カプセル (1 カプセル)
国内第 2 相用量設定試験	A3731	20 mg	Autofill カプセル	10 mg カプセル (2 カプセル)
		30 mg		10 mg カプセル (3 カプセル)
国内第 3 相単剤検証試験	A3734	30 mg	Autofill カプセル	30 mg カプセル (1 カプセル)
国内第 3 相併用試験	A3736	30 mg	Autofill カプセル	30 mg カプセル (1 カプセル)

2.5.2.2　市販予定製剤との生物学的同等性

国内第 3 相試験 (A3734 試験及び A3736 試験) で使用した 30 mg カプセルと市販予定の 30 mg カプセルは処方及び使用カプセルが同一の製剤である．

国内第 3 相試験 (A3734 試験及び A3736 試験) に使用した 30 mg カプセルは，国内第 2 相試験 (A3731 試験) に使用した 10 mg カプセルと全ての成分の組成比が同一である含量違いの製剤である．「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号) の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき，溶出試験により生物学的同等性を評価した結果，両製剤は生物学的に同等であると判断した (2.7.1.1.1 項参照)．

2.5.2.3　食事の影響

日本人健康成人を対象に，ズラノロン 30 mg (市販予定製剤と生物学的に同等な 30 mg カプセル) を単回経口投与したときのズラノロンの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果，高脂肪食投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び投与時から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は空腹時投与と比較して，それぞれ 4.09 倍，2.33 倍に増加した．217-CLP-109 試験でも同程度の食事の影響が認められた (2.7.1.3.2 項参照)．

以上のことから，ズラノロンは食後に投与することで，血漿中の曝露量が増加することが確認された．

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収，分布，代謝及び排泄

2.5.3.1.1.1 吸収

A3711 試験で，健康成人にズラノロン 10～30 mg を朝食後に単回投与したとき，最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は 5.00 時間であり，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，10～30 mg の用量範囲で用量に比例して増加した (2.7.2.2.1.1 項参照).

2.5.3.1.1.2 分布

ズラノロンは血漿タンパクとの結合が強く，外国人健康成人，肝機能又は腎機能障害者及び授乳中の女性での平均血漿タンパク結合率は 99.5%以上であった．また，血液/血漿分配比は 0.5377～0.5756 であり，赤血球へ選択的に分布しないと考えられた (2.7.2.3.2.2 項参照).

授乳中の外国人健康成人女性にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間夕食後投与したとき，投与 5 日目に母乳を介して乳児が摂取するズラノロンの 1 日量は 0.00125 mg/kg/日，投与量に対する相対的乳児摂取量は 0.357%であった (2.7.2.2.1.3 項参照).

A3711 試験でズラノロンを日本人健康成人に 10～30 mg を朝食後単回経口投与したとき，見かけの終末相分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は 533～678 L であった (2.7.2.2.1.1 項参照).

2.5.3.1.1.3 代謝及び排泄

217-CLP-105 試験では，47 種の代謝物の構造情報が得られ，ズラノロンは広範な代謝を受けると考えられた．主な代謝経路は酸化であり，二次的なグルクロン酸抱合及び硫酸抱合もみられた．また，20-ケト基の還元，C3-ヒドロキシの除去，シアノピラゾール基の酸化的 *N*-脱アルキル化及び C3-エピマー化も，ズラノロンの代謝経路の特徴として認められた (2.6.4.5.2.4 項参照)．血漿中総放射能の AUC に対する未変化のズラノロンの AUC は 4.87%であったが，血漿中総曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はなかった．血漿中総曝露の 1%以上で確認された全ての代謝物は，ラットやイヌの血漿中においても確認された．ズラノロンは主にシトクロム P450 (CYP) 3A によって代謝され，程度は低いものの CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2B6 も関与すると考えられる (2.6.4.5.1.2 項参照). ヒトの主要な代謝物 (SGE-02369 [M117], SGE-07672 [M125]，SGE-03632 [M135]，及び SGE-03633 [M136]) はいずれもズラノロンの薬理活性に与える影響はないと考えられた (2.6.2.2.1.1 項参照)．また，ズラノロン及びその代謝物は，尿 (投与放射能の 45.1%) 及び糞便 (投与放射能の 40.6%) の両方から排泄された．血漿中総放射能に対する血漿中ズラノロン濃度の比較から，ズラノロンの代謝物は血漿中総放射能の 94%以上を占めた (2.7.2.2.1.2 項参照)．尿及び糞便中の未変化体の回収率は低く，ズラノロンのクリアランスが主に代謝によるものと考えられた.

日本人健康成人にズラノロン 10～30 mg を朝食後単回投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) は 26.2～34.8 L/hr であり，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 13.5～14.1 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．また，日本人健康成人にズラノロン 10～30 mg を夕食後 7 日間反復投与したとき，及び日本人健康高齢者にズラノロン 30 mg を夕食後 7 日間反復投与したときの $t_{1/2,z}$ は，

それぞれ 15.4～16.4 時間及び 20.2 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照).

2.5.3.1.2 母集団薬物動態解析

これまでの国内及び海外臨床試験, 計 18 試験から得られたズラノロンの血漿中濃度 (1577 例, 13744 点) に基づき，母集団薬物動態解析により薬物動態を評価した．母集団薬物動態モデルには 2 つの吸収 transit コンパートメントを含む 2-コンパートメントモデルを選択した．薬物動態に対する共変量は，体重，年齢，推定糸球体濾過量 (eGFR)，性別，人種 (白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，その他)，肝機能障害の程度 (正常，軽度，中等度，高度) を候補として検討した.

その結果，CL/F に対して体重が，見かけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F) 及び見かけの末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F) に対して体重及び性別が共変量として選択された (2.7.2.3.3 項参照).

得られた母集団薬物動態パラメータに基づき，うつ病患者にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 14 日目の C_{max} 及びズラノロンの投与から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24h}$) を推定した結果，中央値はそれぞれ 67.2 ng/mL 及び 943.7 ng·hr/mL であった．また，国内患者対象試験で実施していない用法用量ではあるが，海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301B) 試験でズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 14 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値はそれぞれ 96.1 ng/mL 及び 1529 ng·hr/mL と推定されたことから，ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与時の曝露は，申請用法用量投与時 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) の曝露と比べて C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ でそれぞれ 1.43 倍及び 1.62 倍と推定された (2.7.2.3.3 項参照).

2.5.3.2 内因性要因

2.5.3.2.1 体重の影響

母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす体重の影響を検討した結果，体重は CL/F，Vp/F 及び Vc/F の影響要因として選択された．フォレストプロットの結果 (2.7.2.3.3 項参照) から，体重は C_{max} にわずかに影響を与えるものの，AUC 及び投与後 24 時間後の血漿中薬物濃度 (C_{24}) には影響を与えないと考えられた (2.7.2.3.4.1 項参照).

したがって，体重がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さく，体重による用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.2.2 年齢の影響

A3711 試験でズラノロン 30 mg を単回経口投与したときの健康成人と健康高齢者の薬物動態を比較した結果，健康成人に対する高齢者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比はそれぞれ 0.95 倍，0.88 倍，及び 0.90 倍であった．217-CLP-115 試験では，ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき，非高齢者に対する高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はそれぞれ 1.27 倍及び 1.32 倍に増加した (2.7.2.3.4.2 項参照).

一方，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす年齢の影響を

検討した結果，年齢は影響要因として選択されなかった (2.7.2.3.4.2 項参照).

A3711 試験では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こと，及び母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) で年齢は影響要因として選択されなかったことから，年齢がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さいと考えられるが，217-CLP-115 試験では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．A3711 試験及び 217-CLP-115 試験で高齢者に対する曝露で異なる傾向が認められた原因は不明ではあるものの，217-CLP-115 試験で確認された $AUC_{0-\tau}$ の上昇 (1.32 倍) は，2.5.3.1.2 項で提示した，申請用法用量投与時 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) に対して，ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与時の曝露比 (1.62 倍) の範囲内であった．このズラノロン 50 mg 投与時の有効性，安全性，及び忍容性は海外患者対象試験 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 (2.7.6.21，2.7.6.22，2.7.6.24，2.7.6.25，及び 2.7.6.26 項参照).

したがって，高齢者でズラノロンの曝露が上昇する可能性はあるが，年齢がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さく，申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) での曝露は海外患者対象試験で投与経験がある最大の 1 日用量 (50 mg) の曝露を超えないと考えられること，海外患者対象試験の結果からズラノロン 50 mg 投与時の有効性が示され，安全性に大きな問題はなく，忍容性も許容可能と考えていることから，年齢による用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.2.3 性別の影響

217-CLP-115 試験で定常状態における女性のズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，男性と比べてそれぞれ 0.88 倍及び 0.92 倍に低下した (2.7.2.2.1.4 項参照).

一方，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果，性別は Vp/F 及び Vc/F の影響要因として選択された．フォレストプロットの結果 (2.7.2.3.3 項参照) から，性別は C_{max} にわずかに影響を与えるものの，AUC 及び C_{24} には影響を与えないと考えられた (2.7.2.3.4.3 項参照).

したがって，性別がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さく，性別による用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.2.4 人種の影響

A3711 試験でズラノロン 30 mg を単回経口投与したときの日本人健康成人と白人健康成人の薬物動態を比較した結果，日本人健康成人に対する白人健康成人の C_{max}，AUC_{0-last}，及び AUC_{0-inf} の比はそれぞれ 0.91 倍，0.99 倍及び 1.04 倍であり，日本人健康成人と白人健康成人の間にズラノロン投与による大きな曝露差はないと考えられた (2.7.2.3.4.4 項参照).

また，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす人種 (白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，その他) の影響を検討した結果，人種は影響要因として選択されなかった (2.7.2.3.4.4 項参照).

したがって，人種がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さく，人種による用量調節の必

要はないと判断した.

2.5.3.2.5 肝機能の影響

217-CLP-108 試験で外国人の軽度，中等度及び高度肝機能障害者を対象に，肝機能がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，軽度及び中等度肝機能障害者のズラノロンの薬物動態は肝機能正常者と同程度であった. 一方, 高度肝機能障害者の C_{max} は, 肝機能正常者の 0.76 倍であったが，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ 1.39 倍及び 1.56 倍に増加した (2.7.2.2.3.2 項参照).

一方, 母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす肝機能 (正常，軽度，中等度，高度) の影響を検討した結果，肝機能は影響要因として選択されなかった (2.7.2.3.4.5 項参照). 母集団薬物動態解析では肝機能障害者の情報が少ないことから，217-CLP-108 試験の結果のように肝機能はズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性がある. しかし，217-CLP-108 試験の高度肝機能障害者で確認された $AUC_{0\text{-inf}}$ の上昇 (1.56 倍) は，申請用量 (ズラノロン 30 mg) より高いズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与された 217-MDD-301B 試験での曝露比 (1.62 倍) の範囲内であった (2.5.3.1.2 項参照). このズラノロン 50 mg 投与時の有効性，安全性，及び忍容性は海外患者対象試験 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 (2.7.6.21, 2.7.6.22, 2.7.6.24, 2.7.6.25，及び 2.7.6.26 項参照).

したがって，高度肝機能障害者でズラノロンの曝露が上昇し，肝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が，申請用法用量投与時 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) での曝露は，海外患者対象試験で投与経験がある最大の 1 日用量 (50 mg) の曝露を超えないと考えられること，海外患者対象試験の結果からズラノロン 50 mg 投与時の有効性が示され，安全性に大きな問題はなく，忍容性も許容可能であると考えていることから，肝機能による用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.2.6 腎機能の影響

217-CLP-107 試験で外国人の軽度，中等度及び高度腎機能障害者を対象に，腎機能がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は腎機能正常者と比べて腎機能障害者でそれぞれ 0.92～1.24 倍及び 1.30～1.50 倍に増加した.

一方，母集団薬物動態解析 (2.5.3.1.2 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす eGFR の影響を検討した結果，eGFR は影響要因として選択されなかった (2.7.2.3.4.6 項参照). 母集団薬物動態解析では腎機能障害者の情報が少ないことから，217-CLP-107 試験の結果のように腎機能はズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性がある. しかし, 217-CLP-107 試験の腎機能障害患者で確認された $AUC_{0\text{-inf}}$ の上昇 (最大 1.50 倍) は，申請用量 (ズラノロン 30 mg) より高いズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与された 217-MDD-301B 試験での曝露 (1.62 倍) の範囲内であった (2.5.3.1.2 項参照). このズラノロン 50 mg 投与時の有効性，安全性，及び忍容性は海外患者対象試験 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 (2.7.6.21，2.7.6.22，2.7.6.24，2.7.6.25，及び 2.7.6.26 項参照).

したがって，腎機能障害者でズラノロンの曝露が上昇し，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が，申請用法用量投与時 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) での曝露は，海外患者対象試験で投与経験がある最大の 1 日用量 (50 mg) の曝露を超えないと考えられること，海外患者対象試験の結果からズラノロン 50 mg 投与時の有効性が示され，安全性に大きな問題はなく，忍容性も許容可能であると考えていることから，腎機能による用量調節の必要はないと判断した.

2.5.3.3　外因的要因

2.5.3.3.1　薬物相互作用

2.5.3.3.1.1　本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 薬物相互作用試験の結果，ズラノロンは CYP2C8 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示した．日本の薬物相互作用ガイドラインに従い，申請用量であるズラノロン 30 mg の 1 日 1 回反復投与時のズラノロンの推定 C_{max} (母集団薬物動態解析から推定) 及び血漿タンパク結合率を基に，メカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いてズラノロンが各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響 (AUC 比) を考察した. その結果, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A のいずれの CYP 酵素に対しても AUC 比が判断基準値である 1.25 を超えず，ズラノロンが申請用量で CYP 酵素の阻害を介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えた (2.7.2.3.5.1 項参照).

ズラノロンの主要なヒト代謝物である SGE-02369 (M117)，SGE-07672 (M125)，SGE-03632 (M135), 及び SGE-03633 (M136) の CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 及び CYP3A に対する阻害評価を実施した．その結果，いずれの代謝物も CYP 酵素の阻害を介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えた (2.7.2.3.5.1 項参照).

In vitro 試験の結果，ズラノロンは CYP1A2 を誘導しなかったが，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性を示した．ズラノロンが CYP2B6 及び CYP3A4 基質の薬物動態に及ぼす影響について, ブプロピオン (CYP2B6 基質) 及びシンバスタチン (CYP3A 基質) を用いた臨床薬物相互作用試験 (217-CLP-102) で評価した．その結果，CYP2B6 及び CYP3A に対する誘導作用は観察されなかった (2.7.2.3.5.1 項参照).

ズラノロンの P-糖タンパク質 (P-gp)，乳がん耐性タンパク質 (BCRP)，有機アニオントランスポーターポリペプチド(OATP) 1B1, OATP1B3, 有機カチオントランスポーター (OCT) 1, OCT2, 有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3, multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, MATE2-K 及び 胆汁酸排出トランスポーター(BSEP) に対する阻害作用を in vitro 評価した．その結果，ズラノロンがトランスポーター阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えた (2.7.2.3.5.1 項参照).

中枢神経抑制薬との薬物相互作用を検討した 217-CLP-116 試験では，ズラノロンの反復投与は，アルプラゾラム及びエタノールの薬物動態に影響しないと考えられた．認知機能へ及ぼす影響について評価した結果，ズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与では，アルプラゾラム又はエタノールの単独投与時と同程度もしくは小さかったが，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与では，アルプラゾラム又はエタノール

の単独投与時より大きくなることが示唆された (2.7.2.3.5.1 項参照).

以上から，ズラノロンが CYP 又はトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した．一方，ズラノロンと中枢神経抑制薬との併用投与により認知機能へ影響を及ぼすことが示唆された (2.7.2.3.5.1 項参照).

2.5.3.3.1.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

ズラノロンは主に CYP3A によって代謝され，程度は低いものの CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2B6 によっても代謝されると考えられた．そのため，CYP3A 阻害薬及び誘導薬がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため，リファンピシン (強い CYP3A 誘導薬) 及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害薬) による薬物相互作用の可能性を検討した．その結果，ズラノロンとリファンピシンの併用投与により，ズラノロン単独投与時と比較して，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 0.31 倍及び 0.15 倍に低下した．また，ズラノロンとイトラコナゾールの併用投与により，ズラノロン単独投与時と比較して，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.25 倍及び 1.62 倍に増加した. これらの結果から，ズラノロンをリファンピシン又はイトラコナゾールと併用投与したとき，ズラノロンの薬物動態は影響を受けることが示唆されたが，イトラコナゾールとの併用投与では $AUC_{0\text{-}inf}$ の変化は 2 倍未満であることから，ズラノロンの代謝における CYP3A の寄与は高くないと考えた (2.7.2.3.5.2 項参照).

ズラノロンは OATP1B1，OATP1B3，P-gp 及び BCRP の基質ではなかったことから，これらのトランスポーターに対する阻害剤の併用がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響はないと考えた (2.7.2.3.5.2 項参照).

中枢神経抑制薬との薬物相互作用を検討した 217-CLP-111 試験及び 217-CLP-116 試験では，アルプラゾラム又はエタノールがズラノロン 30 mg 及び 50 mg の薬物動態に影響しないと考えた (2.7.2.3.5.2 項参照).

以上から，CYP3A の強い阻害薬及び誘導薬はズラノロンの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された (2.7.2.3.5.2 項参照).

2.5.3.4 薬力学的作用

Thorough QT/QTc 試験 (217-CLP-112) で，外国人健康成人を対象に，ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与後，100 mg を単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響を検討した．ズラノロン 100 mg を投与したときの C_{max} の幾何平均値は 132.8 ng/mL であり，この曝露範囲内では，Fridericia 補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差 (ΔΔQTcF) の調整平均値の片側 95%信頼区間の上限は各時点で 10 msec 未満であった．母集団薬物動態解析から推定されたズラノロン 30 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与後 14 日目の C_{max} の中央値は 67.2 ng/mL であり，検討した曝露範囲内にあることから，ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回投与では QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された (2.7.2.2.5.1 項参照).

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

ズラノロンのうつ病患者に対する有効性は，うつ病患者を対象とした国内第 2 相試験 1 試験 (A3731) 及び第 3 相試験 2 試験 (A3734 及び A3736) の計 3 試験 (国内患者対象試験) を評価資料として評価した (表 2.5.1.3-1 参照)．ズラノロンを初回投与したときの有効性のうち，A3731 試験及び A3734 試験 Part A でズラノロン単剤の短期有効性，A3736 試験 Part A で他の抗うつ薬 1 剤にズラノロンを上乗せ投与したときの短期有効性を評価した．

治療必要時にズラノロン単剤による再治療をしたときの長期有効性は，A3734 試験 Part B の結果に基づき評価した．A3734 試験 Part B を完了した試験参加者は 133 例，Part B を中止した試験参加者は 174 例であった (表 2.7.3.5-1 参照)．

他の抗うつ薬 1 剤投与中の治療必要時にズラノロンの上乗せ投与を繰り返したときの長期有効性は，A3736 試験 Part B の結果に基づき評価した．A3736 試験は Part A で主要評価項目が未達であったため，Part B は治験依頼者の判断で早期中止し，最初の試験参加者の同意取得日から[redacted]に最後の試験参加者の観察が終了した．A3736 試験 Part B を完了した試験参加者は 5 例，Part B を中止した試験参加者は 77 例であった (表 2.7.3.5-2 参照)

参考資料は，うつ病又は産後うつ病患者を対象に実施した海外患者対象試験のうち，第 2 相試験 1 試験 (217-MDD-201B) 及び第 3 相試験 4 試験 (217-MDD-301A，217-MDD-301B，217-PPD-201B，217-PPD-301) の計 5 試験とした．各試験結果は 2.7.6.19 項，2.7.6.20 項，2.7.6.21 項，2.7.6.23 項，及び 2.7.6.24 項に記載した．

2.5.4.1.1　対象患者

国内患者対象試験のうち，比較対照試験として実施した A3731 試験，A3734 試験 Part A，及び A3736 試験 Part A (国内比較試験) の対象患者は，いずれの試験も DSM-5 で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断され，かつ現在のエピソードの継続期間が 8 週間以上 12 ヵ月以下の患者とした．いずれの試験も対象年齢は 18 歳以上 75 歳以下の患者とし，治療抵抗性うつ病の患者は除外した．A3731 試験及び A3734 試験では，Day 1 (治験薬投与開始日) の 14 日前以内に抗うつ薬を使用した患者を除外し，ベースラインのうつ病の重症度として，HAM-D17 合計スコアが 22 点以上かつ PHQ-9 合計スコアが 15 点以上の患者を対象とした．A3736 試験では，SSRI，SNRI，又は S-RIM のうちのいずれか 1 剤を承認用量範囲内で使用中の患者を対象とし，ベースラインの 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．A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B の対象患者は，各試験の Part A を完了し Part B に移行した試験参加者とした (2.7.3.1.3 項参照)．

薬物治療が必要なうつ病患者を試験の対象とするため，医師と患者の双方でうつ病の重症度を評価した．具体的には，A3731 試験及び A3734 試験では，医師が HAM-D17，患者が PHQ-9 を用いて評価し，各々の評価が中等度～重度に相当する患者を選択対象とした．A3736 試験では，既に抗うつ薬 1 剤で治療中であること及びガイドラインでは中等度以上のうつ病患者に積極的な薬物治療が推奨されていることを考慮して，HAM-D17 及び PHQ-9 の各基準を中等度に相当する患者を対象とした．

2.5.4.1.2 用法用量及び観察期間

国内比較試験の用法は，いずれの試験でも 1 日 1 回夕食後に 14 日間投与とした．投与期間を 14 日間とした理由は 2.5.1.3.1 項に記載した．1 回あたりの用量は，A3731 試験では 20 mg 又は 30 mg，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A では 30 mg を選択した．投与条件として，2.5.2.3 項で述べたように，ズラノロンは食事の影響を受けるため，夕食後 1 時間以内に服薬すること，夕食後 1 時間以内に服薬できなかった場合は就寝までに軽食を摂取し服薬することとした．14 日間投与後の最低休薬期間は 2.5.1.3.3.4 項で述べた通り 6 週間とし，観察期間は，A3731 試験では治療期 14 日間と後観察期 12 週間 (後観察期 A：6 週間，後観察期 B：6 週間)，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A では治療期 14 日間と後観察期 6 週間とした．A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B は，先行する各試験の Part A からの移行であり，用法用量は Part A と同様とした．2 週間投与及び 6 週間休薬を 1 治療サイクルとして，下記の治療期開始基準を満たす場合に治療介入することとした．観察期間は，Part B での最初の治療サイクル開始から 1 年間とし，治療サイクル数は最大 6 サイクルとした．ただし，Part A でズラノロンの投与を受けた試験参加者で Part B 移行後に一度もズラノロンによる治療介入がなかった試験参加者の観察期間は，Part A でのズラノロン投与開始時から 1 年間とした (2.7.3.1.2.1 項，2.7.3.1.2.2 項，2.7.3.1.2.3 項，及び 2.7.3.1.4 項参照)．

＜A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B での治療期開始基準＞
以下の条件をいずれも満たす場合

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

2.5.4.1.3 有効性評価項目

国内比較試験の主要な有効性評価は，いずれの試験も抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン [23] に基づき設定した．A3731 試験及び A3734 試験では，ガイドラインで推奨される「HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量」を指標として，ズラノロン 14 日間投与終了後の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした．一方，A3736 試験では「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) を指標として Day 15 の HAM-D17 反応率を主要評価項目とし，主要評価項目の達成基準をズラノロンのプラセボに対する反応率のオッズ比の点推定値が 1.14 を超えることとした．抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは，一般的に抗うつ薬の検証的試験の投与期間は，薬効発現時期に照らし合わせて 6～8 週間とされ，主要評価は投与終了時とされている (2.7.3.1.5 項参照)．ズラノロンの投与期間を 14 日間とした理由は 2.5.1.3.1 項で述べた通りであり，217-MDD-201B 試験結果 (2.7.3.2.4 項参照) からも，ズラノロンは 14 日間 (2 週間) 投与で薬効が期待されたため，国内比較試験の主要評価項目の評価時点は投与終了翌日である Day 15 とした．また，投与終了以降の有効性も確認するため，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は Day 57 まで評価した．その他の評価項目では，HAM-D17 サブスケールスコア，HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 以下となった試験参加者の割

合)，臨床全般印象度-改善度 (CGI-I)，臨床全般印象度-重症度 (CGI-S)，患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I)，PHQ-9，36-Item Short Form Health Survey (SF-36)，不眠重症度質問票 (ISI) を副次評価項目に設定し，Day 57 まで評価した．A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B では，先行する各試験の Part A と同様の評価指標を設定した (2.7.3.1.5 項参照).

2.5.4.1.4 統計手法

2.5.4.1.4.1 解析対象集団

国内比較試験では，有効性の主要解析対象集団は最大の解析対象集団 (FAS) とした．FAS は，無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回服薬し，ベースラインと治験薬投与後の少なくとも 1 時点で HAM-D17 が観測された全試験参加者と定義した．解析は割付けられた投与群に基づき行った．

A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B では，長期有効性評価のために，Part A を含めて治験薬を少なくとも 1 回服薬し，少なくとも 1 時点で Part B における HAM-D17 が観測されている全試験参加者 (FAS) のうち，Part B で治験薬を少なくとも 1 回服薬した全試験参加者 (FAS-B) を有効性の主要解析対象集団とした．なお，臨床現場では，初回の 14 日間投与で有効性がみられた集団が，ズラノロンによる再治療の対象となる可能性が高い集団として想定されるため，その集団として「FAS-B のうち，Part A 及び Part B を通じて，ズラノロン初回投与時の Day 15 の HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少しかつ 13 点以下の試験参加者」(以下，初回投与時の反応例集団) を事後解析のために定義した (2.7.3.1.6.1 項参照).

2.5.4.1.4.2 解析方法

A3731 試験及び A3734 試験 Part A での主要評価項目は Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量とし，反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) を用いて，ズラノロン群とプラセボ群の間で比較し評価した．ベースラインからの変化量を応答として，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，ベースラインの HAM-D17 合計スコア，及び性別を両試験に共通する共変量とし，A3734 試験 Part A ではさらに現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量として加え，MMRM をあてはめた．A3736 試験 Part A では，inverse probability weighted-generalized estimating equation (IPW-GEE) を用いて，主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 反応率のズラノロン群のプラセボ群に対するオッズ比を指標として評価した．HAM-D17 反応の有無を応答として，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，性別，ベースラインの HAM-D17 合計スコア (19 点以下，20 点以上) を共変量とする IPW-GEE をあてはめた．また，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び HAM-D17 反応率では，A3734 試験 Part A の統計解析方法に基づき A3731 試験及び A3734 試験 Part A を併合 (A3731/A3734 Part A 併合) した解析も実施した．評価期間を統一するために，A3731/A3734 Part A 併合では A3731 試験の後観察期-B を含めなかった．A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B では，HAM-D17 合計スコアなどのベースラインからの変化量に該当する項目は，治療サイクルごと評価時点ごとに要約統計量を算出した．また，A3734 試験 Part B 及び A3736 試験 Part B の初回投与時の反応例集団では，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量に関して解析した．

ベースラインは，いずれの試験も Part A では Day 1 に得られる値，Part B では各治療サイクルの Day 1 に得られる値と定義した．Part B で Day 1 の値がない場合は，一つ前の治療サイクルの最終の値を使用した．A3731 試験及び A3734 試験では，全ての統計学的検定の有意水準は両側 0.05 とした (2.7.3.1.6.2 項参照).

2.5.4.2 有効性成績

2.5.4.2.1 試験参加者の内訳

2.5.4.2.1.1 国内比較試験 (A3731，A3734 Part A，A3736 Part A)

A3731 試験で無作為割付けされた試験参加者は 20 mg 群で 85 例，30 mg 群で 82 例，プラセボ群で 83 例であり，このうち FAS は 20 mg 群で 84 例 (98.8%)，30 mg 群で 79 例 (96.3%)，プラセボ群で 79 例 (95.2%) であった.

A3734 試験 Part A で無作為割付けされた試験参加者は 30 mg 群で 207 例，プラセボ群で 205 例であり，このうち FAS は 30 mg 群で 205 例 (99.0%)，プラセボ群で 199 例 (97.1%) であった.

A3736 試験 Part A で無作為割付けされた試験参加者は 30 mg 群で 55 例，プラセボ群で 53 例であり，このうち FAS は 30 mg 群で 55 例 (100%)，プラセボ群で 52 例 (98.1%) であった.

中止例は，A3731 試験の 20 mg 群で 14 例 (16.5%)，30 mg 群で 10 例 (12.2%)，プラセボ群で 10 例 (12.0%)，A3734 試験 Part A の 30 mg 群で 24 例 (11.6%)，プラセボ群で 11 例 (5.4%)，A3736 試 Part A の 30 mg 群で 3 例 (5.5%)，プラセボ群で 4 例 (7.5%) であった．最も多かった中止理由は，試験参加者からの申し出であり，試験ごとの投与群間及び試験間で違いはなかった (2.7.3.3.1.1 項参照).

2.5.4.2.1.2 A3734 試験 Part B

A3734 試験で Part B に移行した試験参加者は 307 例，FAS-B は 271 例，ズラノロン初回投与時の反応例集団は 47 例であった．Part B を完了した試験参加者は 133 例 (43.3%)，中止した試験参加者は 174 例 (56.7%) であった．中止例で最も多かった中止理由は，試験参加者からの申し出であった.

A3734 試験 Part B での治療サイクル数別の試験参加者の内訳 (FAS-B) は，Part B 全体で 1 回が 21.4% (58/271 例)，2 回が 15.9% (43/271 例)，3 回が 8.5% (23/271 例)，4 回が 7.7% (21/271 例)，5 回が 10.0% (27/271 例)，6 回が 36.5% (99/271 例) であった (2.7.3.5.1.1 項参照).

2.5.4.2.1.3 A3736 試験 Part B

A3736 試験で Part B に移行した試験参加者は 82 例，FAS-B は 76 例，ズラノロン初回投与時の反応例集団は 7 例であった．Part B を完了した試験参加者は 5 例 (6.1%)，中止した試験参加者は 77 例 (93.9%) であった．中止例で最も多かった中止理由は，治験依頼者による試験中止であった.

A3736 試験 Part B での治療サイクル数別の試験参加者の内訳 (FAS-B) は，Part B 全体で 1 回が 19.7% (15/76 例)，2 回が 21.1% (16/76 例)，3 回が 14.5% (11/76 例)，4 回が 18.4% (14/76 例)，5 回が 7.9% (6/76 例)，6 回が 18.4% (14/76 例) であった (2.7.3.5.1.1 項参照).

2.5.4.2.2　人口統計学的特性

2.5.4.2.2.1　国内比較試験 (A3731，A3734 Part A，A3736 Part A)

国内比較試験では，いずれの試験でも層別割付因子に性別を設定したため，各試験の投与群間で男女の割合は同様であった．年齢の中央値は，A3731 試験では 20 mg 群 37.5 歳，30 mg 群 38.0 歳，プラセボ群 41.0 歳，A3734 試験 Part A では 30 mg 群 39.0 歳，プラセボ群 40.0 歳，A3736 試験 Part A では 30 mg 群 40.0 歳，プラセボ群 39.0 歳であった．いずれの群でも年齢層は 25 歳以上 45 歳未満が約半数を占めた．65 歳以上の高齢者はいずれの群でも少なく，群別で 65 歳以上の高齢者が占める割合の範囲は 0%～3.0%であった．国内比較試験の人口統計学的特性は，選択基準が異なっていた A3736 試験 Part A の今回病相に対する前治療薬の有無，併用抗うつ薬，及びベースラインの HAM-D17 合計スコアのベースライン値を除き，試験ごとの群間及び試験間で大きな違いはなかった (2.7.3.3.1.2 項参照).

2.5.4.2.2.2　A3734 試験 Part B

A3734 試験 Part B は，Part A の試験参加者から同意が得られた試験参加者が参加するパートであり，Part A の FAS と Part B の FAS-B の人口統計学的特性に大きな違いはなかった．また，A3734 試験 Part B の FAS-B とズラノロン初回投与時の反応例集団の人口統計学的特性を比較しても，両集団間で明らかに異なる傾向はみられなかった (2.7.3.5.1.1 項参照).

2.5.4.2.2.3　A3736 試験 Part B

A3736 試験 Part B は，Part A の試験参加者から同意が得られた試験参加者が参加するパートであり，Part A の FAS と Part B の FAS-B の人口統計学的特性に大きな違いはなかった．また，A3736 試験 Part B の FAS-B とズラノロン初回投与時の反応例集団の人口統計学的特性を比較しても，両集団間で明らかに異なる傾向はみられなかった (2.7.3.5.1.1 項参照).

2.5.4.2.3　ズラノロン短期有効性

2.5.4.2.3.1　HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

(1)　A3731 試験，A3734 試験 Part A (単剤)

Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4.2-1 に示す.

主要評価項目である FAS における 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 試験では 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 では 30 mg 群で−7.43，プラセボ群で−6.23 であった．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) であった．両試験共にプラセボ群と比較して 20 mg 群及び 30 mg 群の減少量は大きく，統計学的な有意差が認められ，20 mg 群及び 30 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された．なお，A3731/A3734 Part A 併合では，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−7.60，プラセボ群で−6.12，2 群間の調整群間差 (95%

信頼区間) は−1.48 (−2.43, −0.53) (p = 0.0023) であった (2.7.3.3.2.1 項参照).

表 2.5.4.2-1 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (国内比較試験)

投与群	ベースラインからの変化量 [a]		プラセボ群との比較 [a]	
	例数	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値
A3731 (単剤)				
Placebo	79	-6.09 (0.64)	---	---
20 mg	84	-8.18 (0.63)	-2.09 [-3.86, -0.33]	0.0204
30 mg	79	-8.33 (0.65)	-2.24 [-4.03, -0.45]	0.0146
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	199	-6.23 (0.41)	---	---
30 mg	205	-7.43 (0.40)	-1.20 [-2.32, -0.08]	0.0365
A3731/A3734 Part A 併合 (単剤併合)				
Placebo	278	-6.12 (0.35)	---	---
30 mg	284	-7.60 (0.35)	-1.48 [-2.43, -0.53]	0.0023
A3736 Part A (併用)				
Placebo	52	-5.24 (0.74)	---	---
30 mg	55	-4.94 (0.72)	0.30 [-1.75, 2.36]	0.7700

a mixed-effects model for repeated measures (MMRM) analysis.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction between study intervention and time point.
Covariate: baseline HAM-D17 total score and sex for A3731 and A3736, baseline HAM-D17 total score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes for A3734 and merged A3731 + A3734.
Covariance structure: unstructured.
出典：2.7.3.3.2.1 項_表 2.7.3.3-7

投与終了翌日の Day 15 までの HAM-D17 合計スコアは, 両試験共にいずれの群でも Day 15 まで経時的に減少した. プラセボ群と比較した HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の調整群間差 (95%信頼区間) は, A3731 試験の Day 3 では, 20 mg 群で−0.96 (−1.98, 0.06) (p = 0.0637), 30 mg 群で−1.14 (−2.17, −0.12) (p = 0.0293), Day 8 では, 20 mg 群で−1.65 (−3.10, −0.20) (p = 0.0263), 30 mg 群で−2.14 (−3.61, −0.66) (p = 0.0047) であり, A3734 試験 Part A の Day 3 では, 30 mg 群で−1.52 (−2.16, −0.89) (p < 0.0001), Day 8 では, 30 mg 群で−1.76 (−2.64, 0.88) (p = 0.0001) であった. 20 mg 群及び 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治療期中の全ての評価時点でプラセボ群より大きく, 投与終了以降 Day 57 までの HAM-D17 合計スコアは, 両試験の全ての群が Day 15 のスコアを概ね維持した (2.7.3.3.2.2 項参照).

(2) A3736 試験 Part A (併用)

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, 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) であった (表 2.5.4.2-1 参照). 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 (2.7.3.3.2.1 項参照).

2.5.4.2.3.2 HAM-D17 反応率

(1) A3731 試験，A3734 試験 Part A (単剤)

Day 15 の HAM-D17 反応率を表 2.5.4.2-2 に示す.

Day 15 の HAM-D17 反応率は，A3731 試験の 20 mg 群では 22.5% (18/80 例)，30 mg 群では 31.2% (24/77 例)，プラセボ群では 16.5% (13/79 例)，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では 22.4% (43/192 例)，プラセボ群では 17.0% (33/194 例) であった．両試験共に Day 15 の HAM-D17 反応率はプラセボ群より 20 mg 群及び 30 mg 群で高かった．A3731/A3734 Part A 併合でも，Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 24.9% (67/269 例)，プラセボ群で 16.8% (46/273 例) であり，プラセボ群より 30 mg 群で高かった (2.7.3.3.2.3 項参照).

表 2.5.4.2-2 Day 15 の HAM-D17 反応率 (FAS) (国内比較試験)

投与群	Day 15			
	例数 [a]	Response n[b] (%)	プラセボ群との比較 [c] 調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
A3731 (単剤)				
Placebo	79	13 (16.5)	---	---
20 mg	80	18 (22.5)	1.49 [0.67, 3.29]	0.3259
30 mg	77	24 (31.2)	2.36 [1.09, 5.11]	0.0298
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	194	33 (17.0)	---	---
30 mg	192	43 (22.4)	1.40 [0.85, 2.33]	0.1904
A3731/A3734 Part A 併合 (単剤併合)				
Placebo	273	46 (16.8)	---	---
30 mg	269	67 (24.9)	1.64 [1.07, 2.50]	0.0227
A3736 Part A (併用)				
Placebo	51	11 (21.6)	---	---
30 mg	53	7 (13.2)	0.56 [0.20, 1.59]	0.2791

a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit as well at baseline was used as the denominator of percentage.
b Number of participants with a HAM-D17 response. (HAM-D17 response is defined as a 50% or greater reduction from baseline in HAM-D17 total score.)
c Inverse probability weighted-generalized estimating equation (IPW-GEE) analysis. If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction effect (study intervention and time point).
Covariate: baseline HAM-D17 total score, Sex (Male, Female) and presence or absence of prior drug for depressive episodes (A3734 only).
Working correlation structure: independent.

出典：2.7.3.3.2.3 項_表 2.7.3.3-13

HAM-D17 反応率は, 両試験共にいずれの群でも投与終了翌日の Day 15 まで経時的に増加し，投与終了以降も Day 57 まで増加傾向は継続した．30 mg 群の HAM-D17 反応率は全ての評価時点でプラセボ群より高かった．A3731/A3734 Part A 併合でも，30 mg 群の HAM-D17 反応率の推移は A3731 試験及び A3734 試験 Part A と同様の傾向であった (2.7.3.3.2.3 項参照).

(2) A3736 試験 Part A (併用)

Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 13.2% (7/53 例)，プラセボ群で 21.6% (11/51 例) であり，プラセボ群より 30 mg 群で低かった．プラセボ群と比較した調整済みオッズ比 (95%信頼区間) は 0.56 (0.20，1.59) であり (表 2.5.4.2-2 参照)，事前に規定した主要評価項目の達成基準である 1.14 を超えず，他の抗うつ薬 1 剤にズラノロン 30 mg を上乗せしたときの有効性は示されなかった (2.7.3.3.2.3 項参照).

2.5.4.2.3.3 HAM-D17 寛解率

(1) A3731 試験，A3734 試験 Part A (単剤)

Day 15 の HAM-D17 寛解率を表 2.5.4.2-3 に示す.

Day 15 の HAM-D17 寛解率は，A3731 試験の 20 mg 群では 10.0% (8/80 例)，30 mg 群では 9.1% (7/77 例)，プラセボ群では 3.8% (3/79 例)，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では 7.8% (15/192 例)，プラセボ群では 4.6% (9/194 例) であった．両試験共に Day 15 の HAM-D17 寛解率はプラセボ群より 20 mg 群及び 30 mg 群で高かった．A3731/A3734 Part A 併合でも，Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群で 8.2% (22/269 例)，プラセボ群で 4.4% (12/273 例) であり，プラセボ群より 30 mg 群で高かった (2.7.3.3.2.4 項参照).

表 2.5.4.2-3 Day 15 の HAM-D17 寛解率 (FAS) (国内比較試験)

投与群	Day 15			
	例数 [a]	Remission n[b] (%)	プラセボ群との比較 [c] 調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
A3731 (単剤)				
Placebo	79	3 (3.8)	---	---
20 mg	80	8 (10.0)	2.81 [0.72, 10.88]	0.1351
30 mg	77	7 (9.1)	2.55 [0.64, 10.12]	0.1833
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	194	9 (4.6)	---	---
30 mg	192	15 (7.8)	1.74 [0.74, 4.07]	0.2033
A3731/A3734 Part A 併合 (単剤併合)				
Placebo	273	12 (4.4)	---	---
30 mg	269	22 (8.2)	1.94 [0.94, 4.00]	0.0741
A3736 Part A (併用)				
Placebo	51	5 (9.8)	---	---
30 mg	53	3 (5.7)	0.54 [0.12, 2.42]	0.4209

a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit was used as the denominator of percentage.
b Number of participants with a HAM-D17 remission. (HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of <= 7.)
c Inverse probability weighted-generalized estimating equation (IPW-GEE) analysis. If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction effect (study intervention and time point).
Covariate: baseline HAM-D17 total score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes (A3734 only).
Working correlation structure: independent.

出典：2.7.3.3.2.4 項_表 2.7.3.3-16

HAM-D17寛解率は, 両試験共にいずれの群でも投与終了翌日のDay 15まで経時的に増加し, 投与終了以降もDay 57まで増加傾向は継続した. 30 mg群のHAM-D17寛解率は, A3731試験のDay 3を除く全ての評価時点でプラセボ群より高かった. A3731/A3734 Part A併合でも, 30 mg群のHAM-D17寛解率の推移はA3731試験及びA3734試験Part Aと同様の傾向であった (2.7.3.3.2.4項参照).

(2) A3736試験 Part A (併用)

Day 15のHAM-D17寛解率は, 30 mg群で5.7% (3/53例), プラセボ群で9.8% (5/51例) であり (表 2.5.4.2-3参照), プラセボ群より30 mg群で低かった (2.7.3.3.2.4項参照).

2.5.4.2.3.4 その他の評価項目

(1) A3731試験, A3734試験 Part A (単剤)

Day 15のCGI-I及びPGI-I改善率を表 2.5.4.2-4, Day 15のCGI-S, PHQ-9, SF-36及びISIスコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4.2-5に示す.

Day 15では, CGI-I改善率及びPGI-I改善率, 並びにCGI-Sスコア, SF-36精神的側面スコア, 及びISIスコアのベースラインからの変化量は, 両試験共に20 mg群及び30 mg群でプラセボ群より大きかった. PHQ-9スコア及びSF-36身体的側面スコアのベースラインからの変化量は, A3731試験の20 mg群及び30 mg群でのみプラセボ群より大きかった (2.7.3.3.2.5項, 2.7.3.3.2.6項, 2.7.3.3.2.7項).

表 2.5.4.2-4 Day 15のCGI-I及びPGI-I改善率 (FAS) (A3731, A3734 Part A, A3736 Part A)

試験群	例数	改善例 n (%)	プラセボ群との比較	
			調整済みオッズ比 [95% CI]	p値
CGI-I改善率 [a]				
A3731 (単剤)				
Placebo	79	18 (22.8)	---	---
20 mg	80	24 (30.0)	1.42 [0.70, 2.90]	0.3358
30 mg	77	27 (35.1)	1.82 [0.90, 3.71]	0.0970
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	194	51 (26.3)	---	---
30 mg	192	60 (31.3)	1.29 [0.83, 2.02]	0.2530
A3736 Part A (併用)				
placebo	51	15 (29.4)	---	---
30 mg	53	11 (20.8)	0.67 [0.26, 1.74]	0.4132
PGI-I改善率 [b]				
A3731 (単剤)				
Placebo	82	8 (10.1)	---	---
20 mg	80	17 (21.5)	2.38 [0.97, 5.85]	0.0584
30 mg	80	14 (18.2)	2.01 [0.79, 5.10]	0.1413
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	198	25 (12.6)	---	---
30 mg	198	30 (15.2)	1.22 [0.69, 2.17]	0.4872
A3736 Part A (併用)				
Placebo	51	3 (5.9)	---	---

試験群	例数	改善例 n (%)	プラセボ群との比較	
			調整済みオッズ比 [95% CI]	p 値
30 mg	53	10 (18.9)	4.27 [1.05, 17.40]	0.0429

CI = 信頼区間

a CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」と判定された試験参加者の割合.

b PGI-I が「とても良くなった」又は「良くなった」と判定された試験参加者の割合.

出典：2.7.6.16.2.2 項_表 2.7.6.16-9, 10，2.7.6.17.2.2 項_表 2.7.6.17-13, 15，2.7.6.18.2.2 項_表 2.7.6.18-12, 14

表 2.5.4.2-5 Day 15 の CGI-S，PGI-I，PHQ-9，SF-36 及び ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731，A3734 Part A，A3736 Part A)

試験群	例数	ベースラインからの変化量 調整平均値 (SE)	プラセボ群との比較	
			調整群間差 [95% CI]	p 値
CGI-S スコア [a] のベースラインからの変化量				
A3731 (単剤)				
Placebo	---	---	---	---
20 mg	---	---	---	---
30 mg	---	---	---	---
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	194	-0.59 (0.06)	---	---
30 mg	192	-0.72 (0.06)	-0.13 [-0.30, 0.04]	0.1315
A3736 Part A (併用)				
Placebo	51	-0.59 (0.11)	---	---
30 mg	53	-0.50 (0.11)	0.09 [-0.21, 0.39]	0.5554
PHQ-9 スコア [a] のベースラインからの変化量				
A3731 (単剤)				
Placebo	79	-3.94 (0.58)	---	---
20 mg	81	-4.41 (0.57)	-0.47 [-2.07, 1.13]	0.5657
30 mg	76	-5.03 (0.59)	-1.09 [-2.71, 0.53]	0.1875
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	176	-4.93 (0.38)	---	---
30 mg	162	-4.70 (0.38)	0.24 [-0.81, 1.29]	0.6580
A3736 Part A (併用)				
Placebo	45	-4.20 (0.61)	---	---
30 mg	42	-3.53 (0.61)	0.67 [-1.04, 2.38]	0.4402
SF-36 スコア [b] のベースラインからの変化量				
精神的側面の QOL サマリースコア				
A3731 (単剤)				
Placebo	79	2.61 (0.93)	---	---
20 mg	79	4.98 (0.92)	2.37 [-0.20, 4.94]	0.0706
30 mg	77	3.51 (0.94)	0.90 [-1.71, 3.51]	0.4969
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	195	3.06 (0.47)	---	---
30 mg	193	3.80 (0.47)	0.74 [-0.55, 2.04]	0.2613
A3736 Part A (併用)				
Placebo	---	---	---	---
30 mg	---	---	---	---
身体的側面の QOL サマリースコア				
A3731 (単剤)				
Placebo	79	-0.29 (0.88)	---	---
20 mg	79	0.42 (0.87)	0.71 [-1.72, 3.13]	0.5671
30 mg	77	0.85 (0.89)	1.13 [-1.32, 3.58]	0.3635
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	195	0.70 (0.51)	---	---
30 mg	193	-0.24 (0.51)	-0.94 [-2.36, 0.48]	0.1935
A3736 Part A (併用)				
Placebo	---	---	---	---
30 mg	---	---	---	---
ISI スコア [a] のベースラインからの変化量				
A3731 (単剤)				
Placebo	79	-2.50 (0.61)	---	---
20 mg	79	-4.49 (0.60)	-1.98 [-3.66, -0.31]	0.0206
30 mg	77	-4.54 (0.61)	-2.03 [-3.73, -0.33]	0.0195

試験群	例数	ベースラインからの変化量 調整平均値 (SE)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% CI]	 p 値
A3734 Part A (単剤)				
Placebo	198	-2.76 (0.34)	---	---
30 mg	198	-4.17 (0.34)	-1.41 [-2.36, -0.45]	0.0039
A3736 Part A (併用)				
Placebo	51	-2.32 (0.75)	---	---
30 mg	53	-3.37 (0.73)	-1.05 [-3.14, 1.03]	0.3192

CI = 信頼区間: SE = 標準誤差
a スコアが低くなれば改善したことを示す.
b スコアが高くなれば改善したことを示す.
出典：2.7.6.16.2.2 項_表 2.7.6.16-11, 12, 13，2.7.6.17.2.2 項_表 2.7.6.17-14, 16, 17, 18，2.7.6.18.2.2 項_表 2.7.6.18-13, 15, 16,

(2) A3736 試験 Part A (併用)

Day 15 では，PGI-I 改善率及び ISI スコアのベースラインからの変化量のみ 30 mg 群はプラセボ群より大きかった (表 2.5.4.2-4，表 2.5.4.2-5，2.7.3.3.2.5 項，2.7.3.3.2.6 項，及び 2.7.3.3.2.7 項参照).

2.5.4.2.3.5 部分集団

Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を, HAM-D17 合計スコアのベースライン値 (A3731 及び A3734 Part A では 24 以下，25 以上，A3736 では 20 未満，20 以上)，性別 (男性，女性)，BMI (25 未満，25 以上)，うつ病相回数 (3 回未満，3 回以上)，今回病相の罹病期間 (4 ヵ月未満，4 ヵ月以上)，今回病相に対する前治療薬の有無 (あり，なし)，年齢 (18 歳以上 25 歳未満，25 歳以上 45 歳未満，45 歳以上 65 歳未満，65 歳以上)，HAM-D17 自殺スコアのベースライン値 (0，1 以上) の部分集団で解析した．また，A3736 試験 Part A では，併用薬の種類 (SSRI，SNRI，S-RIM，その他) 及び無作為化前の抗うつ薬使用期間 (4～8 週間，8 週間以上) の部分集団でも解析した. 部分集団解析には，A3731/A3734 Part A 併合集団及び A3736 試験 Part A の FAS 集団を用いた.

A3731/A3734 Part A 併合の部分集団解析では，全ての部分集団で 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．A3736 試験 Part A の部分集団解析では，全ての部分集団で 30 mg 群はプラセボ群と同程度であった (2.7.3.3.3 項参照).

2.5.4.2.4 特定の患者集団での有効性

2.5.1.1.5.3 項で述べた市場調査で，回答者の 8 割から得られた見解によれば，即効性のある抗うつ薬は，うつ病の関連症状のなかでも，特に不安・焦燥の症状が強い患者，うつの中核症状 (抑うつ，興味喜びの喪失) が強い患者，及び自殺念慮・自殺企図がある患者に対してより貢献できると示された．そのため，これら 3 つのタイプの患者に対するズラノロン単剤での有効性を事後的に評価した結果を以下に示した.

2.5.4.2.4.1 不安・焦燥の症状が強い患者

不安や焦燥感の強いうつ病患者は，過度の緊張や心配，集中力や注意力の低下が原因で社会的孤立が進み，自殺へと繋がる衝動的な行動を起こす危険性が高いと考えられる．そのため，日本うつ病学会治療ガイドラインでは，不安性の苦痛を伴ううつ病患者では，自殺リスクの上昇，罹病の長期化，治療反応性の低下に繋がりやすいことに留意した治療を進める必要がある旨が説明されている [17].

ズラノロンによる不安・焦燥の症状が強いうつ病患者に対する有効性を考察するため，米国で実施された大規模臨床研究である STAR*D study など複数の臨床試験 [44, 45, 46] を参考に，不安・焦燥の症状が強いうつ病患者の定義をベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上の試験参加者として，国内比較試験を対象に考察した．A3731 試験及び A3734 試験 Part A で，ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団での Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.5.4.2-6 及び表 2.5.4.2-7，Day 15 までの HAM-D17 不安サブスケールスコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.5.4.2-8 及び表 2.5.4.2-9 に示す.

ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上の集団は，A3731 試験で 242 例中 205 例 (84.7%)，A3734 試験 Part A で 404 例中 321 例 (79.5%) であり，両試験共に約 8 割であった.

HAM-D17 合計スコアに関して，ズラノロン各群のスコアは両試験のいずれの集団でも Day 3～15 で経時的に減少し，ベースラインからの変化量はほとんどの時点 (A3734 試験 Part A で 7 点未満の集団の 30 mg 群での Day 15 を除く) でプラセボ群より大きかった．特にプラセボ群に対する調整群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった観察時点は，以下の通りであった.

- 7 点以上の集団 : A3731 試験の 20 mg 群では Day 8 及び 15，30 mg 群では Day 8，A3734 試験の 30 mg 群では Day 3～15
- 7 点未満の集団 : A3731 試験の 20 mg 群では該当時点なし，30 mg 群では Day 8，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では Day 3

HAM-D17 不安サブスケールスコアに関して，ズラノロン各群のスコアは両試験のいずれの集団でも Day 3～15 で経時的に減少し, ベースラインからの変化量はほとんどの時点 (A3731 試験で 7 点未満の集団の 30 mg 群での Day 3 を除く) でプラセボ群より大きかった．特にプラセボ群に対する調整群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった観察時点は, 以下の通りであった.

- 7 点以上の集団 : A3731 試験の 20 mg 群及び 30 mg 群では該当時点なし，A3734 試験の 30 mg 群では Day 3 及び 8
- 7 点未満の集団 : A3731 試験の 20 mg 群では該当時点なし，30 mg 群で Day 8，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では該当時点なし

以上の事後解析の結果から，ズラノロンは不安・焦燥の症状が強い患者 (ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上) に対して，投与開始初期から不安・焦燥の症状を改善する傾向がみられ，抗うつ効果を発揮することが確認できた.

表 2.5.4.2-6 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731)

ベースラインのHAM-D17不安サブスケールスコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 7	Baseline	Placebo	66	24.7 (1.95)	---	---	---
		20 mg	76	25.0 (2.41)	---	---	---
		30 mg	63	24.9 (2.34)	---	---	---
	Day 3	Placebo	65	22.9 (3.46)	-1.70 (0.39)	---	---
		20 mg	75	22.2 (3.49)	-2.63 (0.36)	-0.93 [-1.96, 0.10]	0.0778
		30 mg	63	22.4 (3.90)	-2.45 (0.39)	-0.75 [-1.84, 0.33]	0.1744
	Day 8	Placebo	66	20.3 (4.79)	-4.34 (0.58)	---	---
		20 mg	75	18.9 (4.93)	-5.96 (0.55)	-1.62 [-3.18, -0.06]	0.0421
		30 mg	62	18.5 (5.64)	-6.21 (0.60)	-1.87 [-3.51, -0.23]	0.0256
	Day 15	Placebo	66	18.5 (5.46)	-6.11 (0.70)	---	---
		20 mg	72	16.3 (6.11)	-8.48 (0.66)	-2.36 [-4.24, -0.48]	0.0140
		30 mg	61	16.6 (6.14)	-8.08 (0.72)	-1.97 [-3.94, 0.00]	0.0505
< 7	Baseline	Placebo	13	22.9 (1.19)	---	---	---
		20 mg	8	23.6 (1.19)	---	---	---
		30 mg	16	23.9 (1.36)	---	---	---
	Day 3	Placebo	13	22.3 (2.78)	-0.59 (1.24)	---	---
		20 mg	8	22.3 (4.20)	-2.06 (1.62)	-1.47 [-5.74, 2.80]	0.4882
		30 mg	16	20.1 (5.14)	-4.16 (1.15)	-3.57 [-7.17, 0.04]	0.0522
	Day 8	Placebo	13	20.4 (3.20)	-2.51 (1.46)	---	---
		20 mg	8	20.3 (3.69)	-4.06 (1.89)	-1.55 [-6.52, 3.43]	0.5296
		30 mg	16	17.6 (5.85)	-6.72 (1.34)	-4.21 [-8.39, -0.03]	0.0486
	Day 15	Placebo	13	17.4 (5.77)	-5.51 (1.82)	---	---
		20 mg	8	18.6 (6.09)	-5.68 (2.34)	-0.17 [-6.28, 5.94]	0.9543
		30 mg	16	14.7 (6.37)	-9.59 (1.66)	-4.08 [-9.19, 1.03]	0.1137

Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.4

表 2.5.4.2-7 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A)

ベースラインの HAM-D17不安サブスケールスコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 7	Baseline	Placebo	158	24.5 (2.20)	---	---	---
		30 mg	163	24.5 (2.02)	---	---	---
	Day 3	Placebo	158	22.6 (3.01)	-1.86 (0.26)	---	---
		30 mg	159	21.2 (3.94)	-3.34 (0.26)	-1.48 [-2.20, -0.76]	<.0001
	Day 8	Placebo	155	20.3 (4.54)	-4.14 (0.37)	---	---
		30 mg	157	18.4 (5.11)	-6.11 (0.36)	-1.97 [-2.98, -0.96]	0.0002
	Day 15	Placebo	154	18.0 (5.68)	-6.43 (0.46)	---	---
		30 mg	151	16.4 (5.97)	-8.02 (0.46)	-1.59 [-2.88, -0.30]	0.0157
< 7	Baseline	Placebo	41	22.8 (1.04)	---	---	---
		30 mg	42	22.8 (1.04)	---	---	---
	Day 3	Placebo	41	21.7 (2.14)	-1.15 (0.48)	---	---
		30 mg	42	20.0 (4.11)	-3.03 (0.49)	-1.88 [-3.23, -0.53]	0.0070
	Day 8	Placebo	41	19.4 (3.81)	-3.47 (0.65)	---	---
		30 mg	41	18.3 (4.70)	-4.61 (0.65)	-1.14 [-2.96, 0.67]	0.2139
	Day 15	Placebo	40	17.1 (5.35)	-5.59 (0.81)	---	---
		30 mg	41	17.6 (5.19)	-5.48 (0.82)	0.11 [-2.17, 2.40]	0.9216

Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.5

表 2.5.4.2-8 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 不安サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3731)

ベースラインの HAM-D17不安サブスケールスコア	サブスケール	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
							調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 7	Anxiety	Baseline	Placebo	66	8.3 (1.05)	---	---	---
			20 mg	76	8.3 (1.20)	---	---	---
			30 mg	63	8.5 (1.37)	---	---	---
		Day 3	Placebo	65	7.6 (1.52)	-0.66 (0.15)	---	---
			20 mg	75	7.6 (1.53)	-0.69 (0.14)	-0.03 [-0.44, 0.38]	0.8938
			30 mg	63	7.9 (1.90)	-0.55 (0.16)	0.10 [-0.32, 0.53]	0.6331
		Day 8	Placebo	66	6.9 (1.95)	-1.42 (0.24)	---	---
			20 mg	75	6.4 (2.18)	-1.88 (0.22)	-0.47 [-1.11, 0.17]	0.1500
			30 mg	62	6.6 (2.49)	-1.87 (0.24)	-0.46 [-1.13, 0.21]	0.1792
		Day 15	Placebo	66	6.2 (2.06)	-2.10 (0.27)	---	---
			20 mg	72	5.5 (2.46)	-2.69 (0.26)	-0.59 [-1.33, 0.15]	0.1154
			30 mg	61	5.9 (2.60)	-2.48 (0.28)	-0.39 [-1.16, 0.39]	0.3278
< 7	Anxiety	Baseline	Placebo	13	5.5 (0.52)	---	---	---
			20 mg	8	6.0 (0.00)	---	---	---
			30 mg	16	5.7 (0.60)	---	---	---
		Day 3	Placebo	13	5.6 (1.04)	0.13 (0.36)	---	---
			20 mg	8	6.0 (1.07)	-0.13 (0.49)	-0.25 [-1.56, 1.05]	0.6934
			30 mg	16	5.3 (1.61)	-0.52 (0.33)	-0.65 [-1.66, 0.37]	0.2032
		Day 8	Placebo	13	5.7 (1.93)	0.20 (0.46)	---	---
			20 mg	8	5.4 (0.52)	-0.75 (0.61)	-0.96 [-2.56, 0.64]	0.2332
			30 mg	16	4.6 (1.75)	-1.21 (0.42)	-1.41 [-2.69, -0.13]	0.0313
		Day 15	Placebo	13	4.6 (2.02)	-0.87 (0.55)	---	---
			20 mg	8	4.9 (1.81)	-1.25 (0.72)	-0.38 [-2.27, 1.51]	0.6857
			30 mg	16	4.1 (2.11)	-1.71 (0.50)	-0.84 [-2.36, 0.69]	0.2739

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, subscale score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.12

表 2.5.4.2-9 ベースラインの HAM-D17 不安サブスケールスコアが 7 点以上又は 7 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 不安サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A)

ベースラインの HAM-D17不安サブスケールスコア	サブスケール	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
							調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 7	Anxiety	Baseline	Placebo	158	8.3 (1.27)	---	---	---
			30 mg	163	8.3 (1.13)	---	---	---
		Day 3	Placebo	158	7.7 (1.50)	-0.67 (0.11)	---	---
			30 mg	159	7.3 (1.74)	-1.02 (0.11)	-0.35 [-0.65, -0.05]	0.0228
		Day 8	Placebo	155	6.9 (1.90)	-1.46 (0.15)	---	---
			30 mg	157	6.4 (2.10)	-1.97 (0.15)	-0.51 [-0.92, -0.11]	0.0139
		Day 15	Placebo	154	6.1 (2.13)	-2.20 (0.17)	---	---
			30 mg	151	5.7 (2.40)	-2.63 (0.17)	-0.43 [-0.92, 0.05]	0.0788
< 7	Anxiety	Baseline	Placebo	41	5.6 (0.71)	---	---	---
			30 mg	42	5.6 (0.62)	---	---	---
		Day 3	Placebo	41	5.5 (0.84)	-0.09 (0.18)	---	---
			30 mg	42	5.2 (1.54)	-0.50 (0.19)	-0.42 [-0.93, 0.09]	0.1069
		Day 8	Placebo	41	5.2 (1.21)	-0.40 (0.20)	---	---
			30 mg	41	4.8 (1.44)	-0.88 (0.20)	-0.48 [-1.04, 0.08]	0.0911
		Day 15	Placebo	40	4.5 (1.38)	-1.08 (0.24)	---	---
			30 mg	41	4.5 (1.64)	-1.11 (0.25)	-0.03 [-0.72, 0.65]	0.9247

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, subscale score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.13

2.5.4.2.4.2 うつの中核症状 (抑うつ，興味喜びの喪失) が強い患者

中核症状は，うつ病の主症状であり，具体的には，悲しさ，興味の喪失，罪悪感や自尊心の低下などが含まれる．中核症状が強い患者では，これらの症状が顕著であり，生活全般に多大な苦痛をもたらし，患者の生活の質に深刻な影響を及ぼすと考えられる．

中核症状が強いうつ病患者の定義として一般的に使用されている基準はないので，ズラノロンによる中核症状が強いうつ病患者に対する有効性を考察するため，国内比較試験でベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアの中央値であった 9 点を基準として，9 点以上の試験参加者を中核症状が強いうつ病患者と定義した．A3731 試験及び A3734 試験 Part A で，ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団での Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.5.4.2-10 及び表 2.5.4.2-11，Day 15 までの HAM-D17 中核サブスケールスコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.5.4.2-12 及び表 2.5.4.2-13 に示す．

ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上の集団は，A3731 試験で 242 例中 187 例 (77.3%)，A3734 試験 Part A で 404 例中 277 例 (68.6%) であり，両試験共に約 7～8 割であった．

HAM-D17 合計スコアに関して，ズラノロン各群のスコアは両試験のいずれの集団でも Day 3～15 で経時的に減少し，ベースラインからの変化量は全ての時点でプラセボ群より大きかった．特にプラセボ群に対する調整群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった観察時点は，以下の通りであった．

- 9 点以上の集団：A3731 試験の 20 mg 群では Day 15，30 mg 群では Day 3 及び 8，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では Day 3 及び 8
- 9 点未満の集団：A3731 試験の 20 mg 群では Day 8，30 mg 群では該当時点なし，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では Day 3

HAM-D17 中核サブスケールスコアに関して，ズラノロン各群のスコアは両試験のいずれの集団でも Day 3～15 で経時的に減少し，ベースラインからの変化量はほとんどの時点 (A3731 試験で 9 点未満の集団の 20 mg 群及び 30 mg 群での Day 3，及び A3734 試験で 9 点未満の集団の 30 mg 群での Day 15 を除く) でプラセボ群より大きかった．特にプラセボ群に対する調整群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった観察時点は，以下の通りであった．

- 9 点以上の集団：A3731 試験の 20 mg 群では該当時点なし，30 mg 群では Day 3，A3734 試験の 30 mg 群では Day 3
- 9 点未満の集団：A3731 試験の 20 mg 群及び 30 mg 群では該当時点なし，A3734 試験の 30 mg 群では Day 3

以上の事後解析の結果から，ズラノロンは中核症状が強い患者 (ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上) に対して，投与開始初期から中核症状を改善する傾向がみられ，抗うつ効果を発揮することが確認できた．

表 2.5.4.2-10 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731)

ベースラインの HAM-D17中核サブスケールスコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 9	Baseline	Placebo	63	24.6 (2.08)	---	---	---
		20 mg	65	25.4 (2.42)	---	---	---
		30 mg	59	24.9 (2.19)	---	---	---
	Day 3	Placebo	62	23.2 (3.31)	-1.31 (0.43)	---	---
		20 mg	64	23.0 (3.24)	-2.13 (0.41)	-0.81 [-1.96, 0.34]	0.1663
		30 mg	59	22.2 (4.15)	-2.58 (0.43)	-1.27 [-2.43, -0.10]	0.0335
	Day 8	Placebo	63	20.4 (4.67)	-4.12 (0.63)	---	---
		20 mg	64	19.9 (4.86)	-5.27 (0.62)	-1.15 [-2.87, 0.57]	0.1893
		30 mg	58	18.6 (5.88)	-6.12 (0.65)	-2.00 [-3.76, -0.24]	0.0260
	Day 15	Placebo	63	18.6 (5.57)	-5.93 (0.75)	---	---
		20 mg	62	17.0 (6.24)	-8.01 (0.74)	-2.08 [-4.15, -0.02]	0.0481
		30 mg	57	16.7 (6.44)	-7.94 (0.78)	-2.01 [-4.13, 0.10]	0.0618
< 9	Baseline	Placebo	16	23.8 (1.28)	---	---	---
		20 mg	19	23.2 (0.90)	---	---	---
		30 mg	20	24.1 (2.19)	---	---	---
	Day 3	Placebo	16	21.2 (3.10)	-2.62 (0.80)	---	---
		20 mg	19	19.6 (3.27)	-3.50 (0.77)	-0.88 [-3.12, 1.37]	0.4372
		30 mg	20	21.0 (4.47)	-3.21 (0.73)	-0.58 [-2.77, 1.61]	0.5947
	Day 8	Placebo	16	19.8 (4.13)	-4.00 (0.98)	---	---
		20 mg	19	16.2 (3.47)	-6.92 (0.93)	-2.92 [-5.63, -0.21]	0.0353
		30 mg	20	17.5 (4.98)	-6.66 (0.89)	-2.66 [-5.32, 0.00]	0.0498
	Day 15	Placebo	16	17.2 (5.18)	-6.62 (1.29)	---	---
		20 mg	18	14.9 (5.49)	-8.21 (1.22)	-1.59 [-5.15, 1.97]	0.3749
		30 mg	20	14.7 (5.30)	-9.46 (1.16)	-2.83 [-6.32, 0.66]	0.1093

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.6

表 2.5.4.2-11 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A)

ベースラインの HAM-D17中核サブスケールスコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 9	Baseline	Placebo	136	24.5 (2.25)	---	---	---
		30 mg	141	24.5 (2.05)	---	---	---
	Day 3	Placebo	136	22.7 (3.02)	-1.74 (0.29)	---	---
		30 mg	140	21.1 (4.12)	-3.37 (0.28)	-1.64 [-2.43, -0.84]	<.0001
	Day 8	Placebo	136	20.4 (4.72)	-4.07 (0.41)	---	---
		30 mg	137	18.6 (5.19)	-5.98 (0.40)	-1.91 [-3.04, -0.78]	0.0010
	Day 15	Placebo	133	17.9 (6.02)	-6.46 (0.51)	---	---
		30 mg	130	16.6 (5.92)	-7.83 (0.51)	-1.37 [-2.78, 0.05]	0.0590
< 9	Baseline	Placebo	63	23.3 (1.59)	---	---	---
		30 mg	64	23.3 (1.50)	---	---	---
	Day 3	Placebo	63	21.7 (2.42)	-1.57 (0.38)	---	---
		30 mg	61	20.5 (3.70)	-2.85 (0.38)	-1.28 [-2.34, -0.22]	0.0182
	Day 8	Placebo	60	19.4 (3.50)	-3.78 (0.50)	---	---
		30 mg	61	17.9 (4.61)	-5.17 (0.50)	-1.39 [-2.79, 0.01]	0.0513
	Day 15	Placebo	61	17.6 (4.64)	-5.70 (0.66)	---	---
		30 mg	62	16.9 (5.63)	-6.54 (0.65)	-0.84 [-2.67, 0.99]	0.3650

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.7

表 2.5.4.2-12 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 中核サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3731)

ベースラインの HAM-D17中核サブスケールスコア	サブスケール	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
							調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 9	Core	Baseline	Placebo	63	9.9 (1.05)	---	---	---
			20 mg	65	10.3 (1.21)	---	---	---
			30 mg	59	10.1 (1.28)	---	---	---
		Day 3	Placebo	62	9.5 (1.54)	-0.46 (0.20)	---	---
			20 mg	64	9.6 (1.56)	-0.62 (0.19)	-0.16 [-0.69, 0.37]	0.5633
			30 mg	59	9.0 (2.12)	-1.03 (0.20)	-0.57 [-1.11, -0.04]	0.0369
		Day 8	Placebo	63	8.1 (2.05)	-1.77 (0.29)	---	---
			20 mg	64	8.3 (2.47)	-1.91 (0.29)	-0.14 [-0.94, 0.66]	0.7308
			30 mg	58	7.9 (2.62)	-2.14 (0.30)	-0.37 [-1.18, 0.45]	0.3795
		Day 15	Placebo	63	7.5 (2.45)	-2.42 (0.34)	---	---
			20 mg	62	7.0 (3.02)	-3.15 (0.34)	-0.73 [-1.68, 0.22]	0.1323
			30 mg	57	6.9 (2.94)	-3.16 (0.36)	-0.74 [-1.71, 0.24]	0.1369
< 9	Core	Baseline	Placebo	16	7.6 (0.63)	---	---	---
			20 mg	19	7.6 (0.60)	---	---	---
			30 mg	20	7.5 (0.76)	---	---	---
		Day 3	Placebo	16	6.6 (1.31)	-0.94 (0.33)	---	---
			20 mg	19	6.8 (1.62)	-0.81 (0.31)	0.12 [-0.80, 1.04]	0.7880
			30 mg	20	6.7 (1.35)	-0.91 (0.30)	0.03 [-0.88, 0.94]	0.9496
		Day 8	Placebo	16	5.9 (1.73)	-1.56 (0.38)	---	---
			20 mg	19	5.8 (1.51)	-1.81 (0.36)	-0.25 [-1.30, 0.79]	0.6311
			30 mg	20	5.5 (1.43)	-2.06 (0.34)	-0.50 [-1.53, 0.54]	0.3394
		Day 15	Placebo	16	5.1 (2.32)	-2.44 (0.54)	---	---
			20 mg	18	5.2 (2.33)	-2.46 (0.51)	-0.02 [-1.50, 1.47]	0.9803
			30 mg	20	4.7 (2.11)	-2.86 (0.49)	-0.42 [-1.89, 1.04]	0.5665

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, subscale score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.14

表 2.5.4.2-13 ベースラインの HAM-D17 中核サブスケールスコアが 9 点以上又は 9 点未満の集団における Day 15 までの HAM-D17 中核サブスケールスコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A)

ベースラインの HAM-D17中核サブスケールスコア	サブスケール	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
							調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 9	Core	Baseline	Placebo	136	10.0 (0.99)	---	---	---
			30 mg	141	10.0 (1.13)	---	---	---
		Day 3	Placebo	136	9.5 (1.30)	-0.53 (0.12)	---	---
			30 mg	140	9.1 (1.93)	-0.87 (0.11)	-0.33 [-0.65, -0.02]	0.0391
		Day 8	Placebo	136	8.4 (2.33)	-1.64 (0.18)	---	---
			30 mg	137	8.1 (2.52)	-1.96 (0.18)	-0.32 [-0.83, 0.18]	0.2107
		Day 15	Placebo	133	7.4 (2.86)	-2.65 (0.23)	---	---
			30 mg	130	7.2 (3.03)	-2.78 (0.23)	-0.12 [-0.76, 0.52]	0.7022
< 9	Core	Baseline	Placebo	63	7.5 (0.74)	---	---	---
			30 mg	64	7.5 (0.69)	---	---	---
		Day 3	Placebo	63	7.3 (0.92)	-0.17 (0.11)	---	---
			30 mg	61	7.0 (1.08)	-0.55 (0.11)	-0.38 [-0.69, -0.07]	0.0164
		Day 8	Placebo	60	6.6 (1.45)	-0.77 (0.20)	---	---
			30 mg	61	6.3 (1.87)	-1.13 (0.20)	-0.35 [-0.90, 0.19]	0.2037
		Day 15	Placebo	61	5.9 (1.92)	-1.54 (0.25)	---	---
			30 mg	62	6.2 (2.21)	-1.41 (0.25)	0.13 [-0.58, 0.83]	0.7183

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, subscale score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.15

2.5.4.2.4.3 自殺念慮・自殺企図がある患者

うつ病患者が自殺念慮や自殺企図を有する場合，治療介入を行わなければ，その自殺関連行動から自殺リスクを大幅に高めることが知られている．包括的な支援が不可欠であり，場合によっては入院治療が必要になることもあるため，これらの状態の遷延化を防ぐことが重要であると考えられる．

国内患者対象試験は，試験参加者の安全性確保を目的に，コロンビア自殺重症度評価尺度 [C-SSRS] を用いて自殺リスクが高いうつ病患者を除外して実施したため，明らかな自殺傾向があるうつ病患者でのズラノロンの有効性は評価できなかった．そのため，自殺関連の指標として HAM-D17 自殺スコア (HAM-D17 自殺スコアのスケール区分：0 [なし]，1 [生きている価値がないという感じ]，2 [死ぬ，死ねたらという願望]，3 [自殺念慮，自殺をほのめかす行動]，4 [自殺企図]) を用いて，HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上の試験参加者を自殺念慮・自殺企図がある患者として定義し，ズラノロンの有効性を考察した．A3731 試験及び A3734 試験 Part A で，ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団での Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.5.4.2-14 及び表 2.5.4.2-15，Day 15 までの HAM-D17 自殺スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.5.4.2-16 及び表 2.5.4.2-17 に示す．

ベースラインの自殺スコアが 1 点以上の集団は，A3731 試験で 242 例中 130 例 (53.7%)，A3734 試験 Part A で 404 例中 239 例 (59.2%) であり，両試験共に約 5〜6 割であった．

HAM-D17 合計スコアに関して，ズラノロン各群のスコアは両試験のいずれの集団でも Day 3〜15 で経時的に減少し，ベースラインからの変化量は全ての時点でプラセボ群より大きかった．特にプラセボ群に対する調整群間差の 95%信頼区間に 0 を含まなかった観察時点は，以下の通りであった．

- 1 点以上の集団：A3731 試験の 20 mg 群では該当時点なし，30 mg 群では Day 3〜15，A3734 試験の 30 mg 群では Day 3 及び 8
- 0 点の集団：A3731 試験の 20 mg 群では Day 3〜15，30 mg 群では該当時点なし，A3734 試験 Part A の 30 mg 群では Day 3 及び 8

集団別の HAM-D17 自殺スコアの推移に関して，1 点以上の集団で自殺スコアのベースライン値の平均値 (標準偏差) は，A3731 試験の 20 mg 群で 1.3 (0.45)，30 mg 群で 1.3 (0.44)，プラセボ群で 1.3 (0.45)，A3734 試験の 30 mg 群で 1.2 (0.44)，プラセボ群で 1.1 (0.36) と低く，その後の変化量も小さかった．また，0 点の集団でも変化量は小さかった．そのため，A3731 試験及び A3734 試験 Part A の試験参加者数では，今回の HAM-D17 自殺スコアを用いた定義に基づいた有効性の考察は困難であった．

以上の事後解析の結果から，ズラノロンは自殺念慮・自殺企図のある患者 (ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上) に対して，投与開始初期から抗うつ効果を発揮することは確認できたものの，自殺念慮・自殺企図の改善効果は評価できなかった．

表 2.5.4.2-14 ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731)

ベースラインの HAM-D17自殺スコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 1	Baseline	Placebo	33	24.7 (2.18)	---	---	---
		20 mg	47	25.2 (2.66)	---	---	---
		30 mg	50	25.1 (2.26)	---	---	---
	Day 3	Placebo	32	23.2 (3.34)	-1.32 (0.61)	---	---
		20 mg	46	22.9 (3.13)	-2.05 (0.51)	-0.73 [-2.27, 0.80]	0.3449
		30 mg	50	22.0 (4.58)	-2.94 (0.49)	-1.62 [-3.13, -0.11]	0.0355
	Day 8	Placebo	33	20.4 (4.53)	-4.18 (0.84)	---	---
		20 mg	46	20.3 (4.51)	-4.74 (0.71)	-0.56 [-2.70, 1.58]	0.6055
		30 mg	50	18.1 (5.84)	-6.80 (0.68)	-2.62 [-4.72, -0.51]	0.0152
	Day 15	Placebo	33	18.8 (5.45)	-5.79 (1.01)	---	---
		20 mg	43	18.1 (5.88)	-6.89 (0.86)	-1.11 [-3.71, 1.50]	0.4023
		30 mg	49	15.6 (6.46)	-9.23 (0.82)	-3.44 [-6.00, -0.89]	0.0087
0	Baseline	Placebo	46	24.2 (1.78)	---	---	---
		20 mg	37	24.4 (1.83)	---	---	---
		30 mg	29	24.0 (1.99)	---	---	---
	Day 3	Placebo	46	22.5 (3.37)	-1.70 (0.47)	---	---
		20 mg	37	21.3 (3.82)	-3.18 (0.53)	-1.48 [-2.86, -0.10]	0.0361
		30 mg	29	21.8 (3.65)	-2.28 (0.59)	-0.58 [-2.07, 0.91]	0.4425
	Day 8	Placebo	46	20.2 (4.61)	-3.98 (0.68)	---	---
		20 mg	37	17.4 (4.77)	-7.04 (0.76)	-3.06 [-5.08, -1.04]	0.0033
		30 mg	28	18.8 (5.39)	-5.18 (0.87)	-1.20 [-3.39, 0.98]	0.2779
	Day 15	Placebo	46	18.0 (5.56)	-6.22 (0.82)	---	---
		20 mg	37	14.7 (5.92)	-9.77 (0.91)	-3.55 [-5.97, -1.13]	0.0044
		30 mg	28	17.3 (5.66)	-6.63 (1.04)	-0.41 [-3.04, 2.22]	0.7580

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.8

表 2.5.4.2-15 ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A)

ベースラインの HAM-D17自殺スコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 1	Baseline	Placebo	121	24.2 (2.26)	---	---	---
		30 mg	118	24.2 (1.86)	---	---	---
	Day 3	Placebo	121	22.7 (3.03)	-1.54 (0.27)	---	---
		30 mg	117	21.2 (3.85)	-2.95 (0.28)	-1.41 [-2.18, -0.65]	0.0003
	Day 8	Placebo	119	20.6 (4.23)	-3.57 (0.37)	---	---
		30 mg	115	18.9 (4.82)	-5.33 (0.38)	-1.75 [-2.79, -0.72]	0.0010
	Day 15	Placebo	117	18.3 (5.51)	-5.77 (0.50)	---	---
		30 mg	109	17.2 (5.89)	-6.82 (0.51)	-1.05 [-2.46, 0.36]	0.1436
0	Baseline	Placebo	78	24.0 (1.92)	---	---	---
		30 mg	87	24.1 (2.13)	---	---	---
	Day 3	Placebo	78	22.1 (2.59)	-1.97 (0.39)	---	---
		30 mg	84	20.5 (4.17)	-3.56 (0.37)	-1.58 [-2.65, -0.52]	0.0038
	Day 8	Placebo	77	19.3 (4.57)	-4.64 (0.56)	---	---
		30 mg	83	17.6 (5.22)	-6.26 (0.54)	-1.63 [-3.16, -0.09]	0.0385
	Day 15	Placebo	77	17.1 (5.73)	-6.98 (0.67)	---	---
		30 mg	83	16.1 (5.70)	-8.22 (0.63)	-1.24 [-3.06, 0.58]	0.1795

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.9

表 2.5.4.2-16　ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 自殺スコアのベースラインからの変化量 (A3731)

ベースラインの HAM-D17自殺スコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 1	Baseline	Placebo	33	1.3 (0.45)	---	---	---
		20 mg	47	1.3 (0.45)	---	---	---
		30 mg	50	1.3 (0.44)	---	---	---
	Day 3	Placebo	32	1.0 (0.65)	-0.21 (0.09)	---	---
		20 mg	46	1.0 (0.63)	-0.22 (0.07)	-0.01 [-0.23, 0.21]	0.9358
		30 mg	50	1.0 (0.61)	-0.24 (0.07)	-0.04 [-0.25, 0.18]	0.7432
	Day 8	Placebo	33	0.9 (0.58)	-0.34 (0.10)	---	---
		20 mg	46	0.9 (0.66)	-0.33 (0.09)	0.01 [-0.25, 0.26]	0.9500
		30 mg	50	0.9 (0.69)	-0.36 (0.08)	-0.02 [-0.28, 0.23]	0.8480
	Day 15	Placebo	33	0.9 (0.70)	-0.31 (0.11)	---	---
		20 mg	43	0.8 (0.71)	-0.50 (0.10)	-0.19 [-0.48, 0.10]	0.2078
		30 mg	49	0.7 (0.69)	-0.56 (0.09)	-0.25 [-0.53, 0.03]	0.0841
0	Baseline	Placebo	46	0.0 (0.00)	---	---	---
		20 mg	37	0.0 (0.00)	---	---	---
		30 mg	29	0.0 (0.00)	---	---	---
	Day 3	Placebo	46	0.1 (0.33)	0.06 (0.03)	---	---
		20 mg	37	0.0 (0.00)	0.00 (0.03)	-0.07 [-0.16, 0.03]	0.1548
		30 mg	29	0.0 (0.00)	0.00 (0.04)	-0.06 [-0.16, 0.04]	0.2230
	Day 8	Placebo	46	0.1 (0.25)	0.06 (0.03)	---	---
		20 mg	37	0.0 (0.00)	0.00 (0.03)	-0.07 [-0.15, 0.02]	0.1121
		30 mg	28	0.0 (0.19)	0.04 (0.04)	-0.03 [-0.11, 0.06]	0.5739
	Day 15	Placebo	46	0.1 (0.25)	0.06 (0.02)	---	---
		20 mg	37	0.0 (0.00)	0.00 (0.03)	-0.07 [-0.14, 0.00]	0.0648
		30 mg	28	0.0 (0.00)	0.00 (0.03)	-0.06 [-0.14, 0.02]	0.1160

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 suicide score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.18

表 2.5.4.2-17　ベースラインの HAM-D17 自殺スコアが 1 点以上又は 0 点の集団における Day 15 までの HAM-D17 自殺スコアのベースラインからの変化量 (A3734 Part A)

ベースラインの HAM-D17自殺スコア	時点	投与群	n	算術平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の調整平均値 (標準誤差)	プラセボとの比較	
						調整群間差 [95%信頼区間]	p値
>= 1	Baseline	Placebo	121	1.1 (0.36)	---	---	---
		30 mg	118	1.2 (0.44)	---	---	---
	Day 3	Placebo	121	1.0 (0.41)	-0.12 (0.04)	---	---
		30 mg	117	1.0 (0.62)	-0.20 (0.04)	-0.08 [-0.19, 0.02]	0.1266
	Day 8	Placebo	119	0.9 (0.53)	-0.25 (0.05)	---	---
		30 mg	115	0.9 (0.61)	-0.31 (0.05)	-0.06 [-0.19, 0.08]	0.4066
	Day 15	Placebo	117	0.8 (0.62)	-0.35 (0.05)	---	---
		30 mg	109	0.8 (0.72)	-0.39 (0.06)	-0.04 [-0.19, 0.11]	0.6111
0	Baseline	Placebo	78	0.0 (0.00)	---	---	---
		30 mg	87	0.0 (0.00)	---	---	---
	Day 3	Placebo	78	0.0 (0.16)	0.03 (0.02)	---	---
		30 mg	84	0.0 (0.21)	0.05 (0.02)	0.02 [-0.04, 0.08]	0.4395
	Day 8	Placebo	77	0.0 (0.19)	0.04 (0.03)	---	---
		30 mg	83	0.1 (0.26)	0.07 (0.03)	0.03 [-0.04, 0.10]	0.4115
	Day 15	Placebo	77	0.0 (0.19)	0.04 (0.04)	---	---
		30 mg	83	0.1 (0.38)	0.15 (0.04)	0.11 [0.01, 0.21]	0.0346

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 suicide score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.19

2.5.4.2.5 ズラノロン長期有効性

本項では A3734 試験 Part B の FAS-B に加え，ズラノロン初回投与時の反応例集団 (事後解析) の結果も示す.

2.5.4.2.5.1 治療サイクルごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

(1) A3734 試験 Part B (FAS-B) (単剤)

A3734 試験 Part B での治療サイクルごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増え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．治療サイクルごとの Day 15 の HAM-D17 合計スコアについて，各治療サイクルのベースラインからの変化量 (算術平均値) は, 1 サイクル目が−5.0 (n = 247), 2 サイクル目が−5.2 (n = 200), 3 サイクル目が−4.6 (n = 163)，4 サイクル目が−4.4 (n = 143)，5 サイクル目が−4.6 (n = 115)，6 サイクル目が−4.1 (n = 95) であり，全ての治療サイクルで HAM-D17 合計スコアは減少した．HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量に Part B の治療サイクル間で大きな差はなかった (2.7.3.5.1.2 項参照).

(2) A3734 試験 Part B (ズラノロン初回投与時の反応例集団) (単剤)

ズラノロン初回投与時の反応例集団について，A3734 試験 Part B での治療サイクルごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり, 治療サイクルが増え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．治療サイクルごとの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (算術平均値) は，1 サイクル目が−9.8 (n = 46)，2 サイクル目が−9.2 (n = 35)，3 サイクル目が−7.6 (n = 29)，4 サイクル目が−8.7 (n = 23)，5 サイクル目が−8.2 (n = 17)，6 サイクル目が−9.5 (n = 11) であり，全ての治療サイクルで HAM-D17 合計スコアは減少し，治療サイクル間で大きな差はなかった．変化量は全ての治療サイクルで A3734 試験 Part B の FAS-B よりも大きく，治療サイクルを繰り返すことで変化量が小さくなる傾向は認められなかった (2.7.3.5.1.2 項参照).

(3) A3736 試験 Part B (FAS-B) (併用)

A3736 試験 Part B での治療サイクルごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増え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．治療サイクルごとの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (算術平均値) は, 1 サイクル目が−3.6 (n = 74), 2 サイクル目が−4.0 (n = 59), 3 サイクル目が−4.3 (n = 45), 4 サイクル目が−3.9 (n = 33)，5 サイクル目が−3.0 (n = 20)，6 サイクル目が−3.5 (n = 14) であり，全ての治療サイクルで HAM-D17 合計スコアは減少した．HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量に Part B の治療サイクル間で大きな差はなかった (2.7.3.5.1.2 項参照) が，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 の本結果の解釈は困難であると考える.

(4) A3736 試験 Part B (ズラノロン初回投与時の反応例集団) (併用)

ズラノロン初回投与時の反応例集団について，A3736 試験 Part B での治療サイクルごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増え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．治療サイクルごとの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (算術平均値) は，1 サイクル目が−10.0 (n = 7)，2 サイクル目が−10.8 (n = 5)，3 サイクル目が−8.3 (n = 3)，4 サイクル目が−9.5 (n = 2) であり，1〜4 サイクルの全ての治療サイクルで HAM-D17 合計スコアは減少し，治療サイクル間で大きな差はなかった．変化量は全ての治療サイクルで A3734 試験 Part B の FAS-B よりも大きく，治療サイクルを繰り返すことで変化量が小さくなる傾向は認められなかった (2.7.3.5.1.2 項参照) が，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 の本結果の解釈は困難であると考える．

2.5.4.2.6 有効性評価のまとめ

ズラノロン 20 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときの単剤の短期有効性は A3731 試験及び A3734 試験 Part A の結果に基づいて評価した．主要評価項目 (Day 15 [14 日間投与終了時] の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) で，両試験共にズラノロンの各群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を認め，20 mg 群及び 30 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された．各評価時点の HAM-D17 合計スコアでは，両試験共にズラノロンの各群は投与開始後の最初の評価時点である Day 3 を含む治療期中の全ての評価時点で，プラセボ群よりも HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量が大きかったことから，ズラノロン 20 mg 群及び 30 mg 群は投与開始後速やかに抗うつ効果を示すことも確認した (2.5.4.2.3.1 項参照)．その他の副次評価項目でも，ズラノロンの各群はほとんどの評価項目で改善傾向を示したことから，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と考える (2.5.4.2.3.2 項，2.5.4.2.3.3 項，及び 2.5.4.2.3.4 項参照)．

ズラノロン 20 mg 又は 30 mg の用量間では，A3731 試験で主要評価項目の結果に大きな違いはみられなかったものの，投与開始早期 (Day 3 及び 8) での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び HAM-D17 反応率が，20 mg よりも 30 mg で優れている傾向を示した．そのため，即効性の観点から 20 mg より 30 mg の方がより適切な用量であると考える (2.7.3.4.1 項参照)．

部分集団解析では，全ての部分集団で 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)．また，即効性のある抗うつ薬がより貢献できると考えられる「不安・焦燥の症状が強い患者」及び「うつの中核症状 (抑うつ，興味喜びの喪失) が強い患者」に対しても，ズラノロンは投与開始初期から各症状を改善する傾向がみられ，抗うつ効果を示すことを確認した (2.5.4.2.4 項参照)．

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は A3736 試験 Part A の結果に基づいて評価した．主要評価項目 (Day 15 の HAM-D17 反応率) の 30 mg 群のプラセボ群に対する調整オッズ比で，事前に規定した有効性評価の達成基準である「30 mg 群のプラセボ群に対する HAM-D17 反応率のオッズ比の点推定値が 1.14 を超えること」を満たさず，30 mg 群の

抗うつ薬への上乗せ投与時の有効性は確認されなかった (2.5.4.2.3.2 項参照).

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長期有効性は A3734 試験 Part B の結果に基づいて評価した．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ベースラインからの減少がみられ，加療必要時にズラノロンによる再治療をしたときの有効性も示唆された (2.5.4.2.5.1 項参照)．さらに，ズラノロン初回投与時の反応例集団では，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，全ての治療サイクルで FAS-B よりも大きかった (2.5.4.2.5.1 項参照)．なお，他の抗うつ薬 1 剤投与中の治療必要時にズラノロンの上乗せ投与を繰り返したときの長期有効性は，A3736 試験 Part B の結果に基づいて評価することとしていたが，A3736 試験 Part A で主要評価項目が未達であったことから，A3736 試験 Part B の結果の解釈は困難であると考える．

以上から，ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回 14 日間の単剤投与は，中等度以上のうつ病患者に対して抗うつ効果を示し，ズラノロン単剤による治療を繰り返したときの抗うつ効果も示唆されたと考える．

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

ズラノロンのうつ病患者に対する安全性評価は，国内患者対象試験を評価資料として評価した (表 2.5.1.3-1 参照)．ズラノロンを初回投与したときの安全性のうち，A3731 試験及び A3734 試験 Part A でズラノロン単剤の安全性，A3736 試験 Part A でズラノロンと他の抗うつ薬 1 剤併用時の安全性を評価した．また，治療必要時にズラノロン単剤による再治療をしたときの安全性は，A3734 試験 Part A 及び Part B を通した全期間でのズラノロン治療回数別 (1～7 回) の結果，他の抗うつ薬 1 剤投与時の治療必要時にズラノロンの上乗せ投与を繰り返したときの安全性は，A3736 試験 Part A 及び Part B を通した全期間でのズラノロン治療回数別 (1～7 回) の結果に基づき評価した．

A3734 試験 Part B では，観察期間が 6 ヵ月以上であった試験参加者は 252 例 (表 2.7.4.7-1 参照)，Part B を完了した試験参加者は 133 例，Part B を中止した試験参加者は 174 例であった (表 2.7.3.5-1 参照)．

A3736 試験 Part B では，観察期間が 6 ヵ月以上であった試験参加者は 59 例 (表 2.7.4.7-3 参照)，Part B を完了した試験参加者は 5 例，Part B を中止した試験参加者は 77 例であった (表 2.7.3.5-2 参照)．

参考資料は，うつ病又は産後うつ病患者を対象に実施した海外患者対象試験のうち，第 2 相試験 1 試験 (217-MDD-201B) 及び第 3 相試験 7 試験 (217-MDD-301A，217-MDD-301B，217-MDD-305，217-PPD-201B，217-PPD-301，217-MDD-303A，217-MDD-303B) の計 8 試験とした．各試験結果は 2.7.6.19～2.7.6.26 項に記載した．

併合解析は，2.7.4.1.1.2 項に記載した以下の方法で実施した．

- A3731/A3734 Part A 併合：A3731 試験 (治療期及び後観察期-A) 及び A3734 試験 Part A の併合
- A3734 Part A/Part B：A3734 試験 Part A 及び Part B を通した全期間の併合
- A3736 Part A/Part B：A3736 試験 Part A 及び Part B を通した全期間の併合
- 海外うつ病対象比較試験併合：217-MDD-201B，217-MDD-301A，217-MDD-301B，及び 217-MDD-305 試験
- 海外産後うつ病対象比較試験併合：217-PPD-201B 及び 217-PPD-301 試験
- 海外うつ病対象長期試験併合：217-MDD-303A 及び 217-MDD-303B 試験

2.5.5.2 安全性の評価期間

A3731/A3734 Part A 併合及び A3736 試験 Part A の安全性評価期間は，治療期 (2 週) 及び後観察期 (6 週) の 8 週間とした．A3731 試験の後観察期-B の有害事象を含めた解析は 2.7.6.16 項に示した．

A3734 Part A/Part B 及び A3736 Part A/Part B の安全性評価期間は，Part B で治療期に移行した試験参加者では Part B の初回投与から 1 年間，Part B で一度も治療期に移行しなかった試験参加者では Part A の投与開始から 1 年間とした (2.7.4.1.1.2 項参照)．ただし，A3736 Part A/Part B は，試験を中止したため，中止時点で試験を完了していない試験参加者は試験中止時までとし

た.

2.5.5.3 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与され，かつ安全性評価項目が少なくとも 1 つ評価された全試験参加者と定義した．なお，安全性解析対象集団を対象とした解析では，実際に投与された治験薬に基づいて解析した (2.7.4.1.1.3 項参照).

2.5.5.4 曝露状況

A3731/A3734 Part A 併合の安全性解析対象集団は，20 mg 群で 84 例，30 mg 群で 284 例，プラセボ群で 278 例であった．投与順守率の平均値 (標準偏差) は，20 mg 群で 99.4% (2.5)，30 mg 群で 98.3% (7.2)，プラセボ群で 99.3% (3.1) であり，いずれの群でもほとんどの試験参加者に規定どおり投与された．投与日数の中央値 (最小値～最大値) は，20 mg 群で 14.0 (3～14) 日，30 mg 群で 14.0 (1～14) 日，プラセボ群で 14.0 (12～14) 日であり，群間で大きな差はなかった.

A3736 試験 Part A の安全性解析対象集団は，30 mg 群で 55 例，プラセボ群で 52 例であった．投与順守率の平均値 (標準偏差) は，30 mg 群で 99.4% (2.1)，プラセボ群で 99.5% (2.2) であり，いずれの群でもほとんどの試験参加者に規定どおりに投与された．投与日数の中央値 (最小値～最大値) は，30 mg 群で 14.0 (9～14) 日，プラセボ群で 14.0 (7～14) 日であった.

A3734 Part A/Part B での安全性解析対象集団は 404 例であった．ズラノロンの治療を受けた回数別の試験参加者の割合は，1 回が 26.2% (106/404 例)，2 回が 12.1% (49/404 例)，3 回が 8.2% (33/404 例)，4 回が 6.4% (26/404 例)，5 回が 5.7% (23/404 例)，6 回が 16.8% (68/404 例)，7 回が 10.6% (43/404 例) であった．治療なしの試験参加者の割合は 13.9% (56/404 例) であった．累積投与日数の中央値 (最小値～最大値) は，42.0 (1～98) 日であった.

A3736 Part A/Part B での安全性解析対象集団は 107 例であった．ズラノロンの治療を受けた回数別の試験参加者の割合は，1 回が 16.8% (18/107 例)，2 回が 13.1% (14/107 例)，3 回が 13.1% (14/107 例)，4 回が 12.1% (13/107 例)，5 回が 9.3% (10/107 例)，6 回が 10.3% (11/107 例)，7 回が 6.5% (7/107 例) であった．治療なしの試験参加者の割合は 18.7% (20/107 例) であった．累積投与日数の中央値 (最小値～最大値) は，42.0 (9～98) 日であった (2.7.4.1.2 項参照).

2.5.5.5 人口統計学的特性

国内患者対象試験では，いずれの試験でも層別割付因子に性別を設定したため，A3731/A3734 Part A 併合及び A3736 試験の投与群間並びに A3734 Part A/Part B での男女の割合は同様であった．A3736 Part A/Part B での男女の割合は，男性がわずかに多かった.

A3731/A3734 Part A 併合での年齢の中央値は 20 mg 群で 37.5 歳，30 mg 群で 39.0 歳，プラセボ群で 41.0 歳，平均 BMI は 20 mg 群で 23.90，30 mg 群で 22.83，プラセボ群で 23.25 であり，いずれも群間で大きな差はなかった．また，65 歳以上の高齢者は少なく，20 mg 群で 1.2% (1/84 例)，30 mg 群で 2.1% (6/284 例)，プラセボ群で 2.2% (6/278 例) であった.

A3736 試験 Part A での年齢の中央値は 30 mg 群で 40.0 歳，プラセボ群で 39.0 歳，平均 BMI

は 30 mg 群で 24.79，プラセボ群で 25.26 であり，いずれも群間で大きな差はなかった．また，65 歳以上の高齢者は少なく，30 mg 群で 1.8% (1/55 例)，プラセボ群で 0% (0/52 例) であった．使用した併用抗うつ薬の種類も群間で大きな差はなかった．

A3734 Part A/Part B での年齢の中央値は 39.5 歳，平均 BMI は 23.06 であった．また，65 歳以上の高齢者は少なく，2.0% (7/348 例) であった．

A3736 Part A/Part B での年齢の中央値は 40.0 歳，平均 BMI は 25.03 であった．また，65 歳以上の高齢者は少なく，1.1% (1/87 例) であった (2.7.4.1.3 項参照)．

2.5.5.6 有害事象

A3731/A3734 Part A 併合では，死亡を含む重篤な有害事象はなかった．投与中止に至った有害事象は，20 mg 群の 1.2% (1/84 例)，30 mg 群の 0.7% (2/284 例) で発現した．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) であった．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く，20 mg 群と 30 mg 群では同程度であった．治験薬との因果関係が関連ありと判断された有害事象 (以降，「副作用」と示す) も同様に，ズラノロンの各群の発現割合はプラセボ群と比較して高かったが，20 mg 群と 30 mg 群では同程度であった．

A3736 試験 Part A では，死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は，プラセボ群で 1 例に発現した．投与中止に至った有害事象は，30 mg 群の 1.8% (1/55 例) で発現した．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，プラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった．副作用も同様に，30 mg 群の発現割合はプラセボ群と比較して高かった．

単剤投与である A3731/A3734 Part A 併合及び併用投与である A3736 試験 Part A のプラセボ群間では，有害事象及び副作用の発現割合は同程度であったものの，A3736 試験 Part A の 30 mg 群の有害事象及び副作用の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合のズラノロンの各群と比較して高かった．

A3734 Part A/Part B では，死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 1.7% (6/348 例) であり，いずれも 1～3 及び 5 回目の治療で発現した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 2.9% (10/348 例) であり，いずれも 1～2 回目の治療で発現した．有害事象の発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 77.9% (271/348 例) であり，治療回数別では 1 回目の治療時が 56.3% (196/348 例) と最も高く，治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はみられなかった．副作用も同様に，治療回数の増加に伴い発現割合が増加する傾向はみられなかった．

A3736 Part A/Part B では，死亡例はなかった．死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 1.1% (1/87 例) であり，3 回目の治療で発現した．投与中止に至った有害事象の発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5.7% (5/87 例) であり，いずれも 1～3 回目の治療で発現した．有害事象の発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 88.5% (77/87 例) であり，A3734 Part A/Part B

と比較してやや高かった．有害事象の治療回数別の発現割合では，1 回目の治療が 65.5% (57/87 例) と最も高く，治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はみられなかった．副作用も同様に，治療回数の増加に伴い発現割合が増加する傾向はみられなかった (2.7.4.2.1 項参照).

2.5.5.6.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.6.1.1　A3731/A3734 Part A 併合 (単剤)

A3731/A3734 Part A 併合で，いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合を表 2.5.5.6-1 に示す.

いずれかのズラノロン群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は，傾眠 (20 mg 群 11.9% [10/84 例]，30 mg 群 15.5% [44/284 例]，プラセボ群 6.1% [17/278 例]) 及び浮動性めまい (20 mg 群 10.7% [9/84 例]，30 mg 群 11.6% [33/284 例]，プラセボ群 2.2% [6/278 例]) であった. いずれかのズラノロン群でプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった副作用も傾眠及び浮動性めまいであった．傾眠の発現割合は 20 mg 群よりも 30 mg 群で高く，浮動性めまいの発現割合は 20 mg 群と 30 mg 群で同程度であった.

重症度が高度の有害事象は発現せず，多くが軽度であった．傾眠及び浮動性めまいの重症度は，いずれの群でも軽度の事象がほとんどであった.

発現した有害事象の多くが治験終了までに軽快又は回復し，転帰が死亡，回復したが後遺症あり，及び不明の有害事象はなかった．未回復の有害事象はいずれも軽度であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．傾眠及び浮動性めまいは，傾眠 2 例 (未回復) 及び浮動性めまい 1 例 (軽快) を除き，全て回復した.

発現時期別では，投与期間中の発現割合がプラセボ群よりズラノロン各群で高く，ズラノロンの各群の投与開始後 1 週目の発現割合は他の時期と比較して最も高かった．プラセボ群と比較してズラノロンの各群で発現割合が 5%以上高かった傾眠及び浮動性めまいは，ほとんどが治験薬投与期間である投与開始後 2 週目までに発現した．治験薬投与終了以降に顕著に増加する有害事象はなかった (2.7.4.2.1.1 項参照).

表 2.5.5.6-1　いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3731/A3734 Part A 併合)

System organ class - Preferred term	有害事象			副作用		
	20 mg 群 N = 84	30 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 278	20 mg 群 N = 84	30 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 278
感染症および寄生虫症	9 (10.7)	35 (12.3)	26 (9.4)	0	0	0
- 上咽頭炎	6 (7.1)	13 (4.6)	9 (3.2)	0	0	0
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	8 (2.8)	9 (3.2)	0	0	0
神経系障害	23 (27.4)	77 (27.1)	31 (11.2)	19 (22.6)	71 (25.0)	22 (7.9)
- 傾眠	10 (11.9)	44 (15.5)	17 (6.1)	9 (10.7)	44 (15.5)	14 (5.0)
- 浮動性めまい	9 (10.7)	33 (11.6)	6 (2.2)	8 (9.5)	33 (11.6)	4 (1.4)
- 頭痛	5 (6.0)	13 (4.6)	7 (2.5)	3 (3.6)	5 (1.8)	6 (2.2)
胃腸障害	12 (14.3)	34 (12.0)	29 (10.4)	6 (7.1)	14 (4.9)	13 (4.7)
- 悪心	4 (4.8)	11 (3.9)	6 (2.2)	2 (2.4)	7 (2.5)	3 (1.1)
- 下痢	2 (2.4)	8 (2.8)	4 (1.4)	1 (1.2)	2 (0.7)	2 (0.7)

System organ class - Preferred term	有害事象			副作用		
	20 mg 群 N = 84	30 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 278	20 mg 群 N = 84	30 mg 群 N = 284	プラセボ群 N = 278
- 便秘	3 (3.6)	4 (1.4)	7 (2.5)	2 (2.4)	2 (0.7)	3 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.8)	11 (3.9)	9 (3.2)	0	1 (0.4)	0
- 背部痛	3 (3.6)	2 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)	39 (13.7)	15 (5.4)	1 (1.2)	26 (9.2)	6 (2.2)
- 異常感	1 (1.2)	13 (4.6)	3 (1.1)	1 (1.2)	13 (4.6)	3 (1.1)
- 発熱	0	9 (3.2)	4 (1.4)	0	0	0
- 無力症	0	6 (2.1)	0	0	4 (1.4)	0
臨床検査	9 (10.7)	17 (6.0)	24 (8.6)	3 (3.6)	4 (1.4)	3 (1.1)
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (1.2)	0	0

例数 (%)
出典：2.7.4.2.1.1.1 項_表 2.7.4.2-4, 表 2.7.4.2-5, CTD 用解析_Table 14.3.1.2.1j 改変

2.5.5.6.1.2 A3736 試験 Part A (併用)

A3736 試験 Part A で, いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合を表 2.5.5.6-2 に示す．30 mg 群でプラセボ群よりも発現割合が 5%以上高かった有害事象は，傾眠 (30 mg 群 20.0% [11/55 例]，プラセボ群 3.8% [2/52 例])，浮動性めまい (30 mg 群 7.3% [4/55 例]，プラセボ群 1.9% [1/52 例])，及び悪心 (30 mg 群 12.7% [7/55 例]，プラセボ群 3.8% [2/52 例]) であった．また，30 mg 群でプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった副作用も傾眠，浮動性めまい，及び悪心であった．

重症度が高度の有害事象の発現はなく，多くが軽度であった．傾眠，浮動性めまい，及び悪心は，いずれも軽度であった．

発現した有害事象の多くが治験終了までに回復し，転帰が死亡，回復したが後遺症あり，及び不明の有害事象はなかった．未回復の有害事象はいずれも軽度であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．傾眠，浮動性めまい，及び悪心は，悪心 3 例 (未回復 3 例) を除き，全て回復した．

発現時期別では，投与期間中の発現割合がプラセボ群より 30 mg 群で高く，30 mg 群の投与開始 1 週目の発現割合は他の時期と比較して最も高かった．プラセボ群と比較して 30 mg 群で発現割合が 5%以上高かった傾眠，浮動性めまい，及び悪心は，ほとんどが治験薬投与期間である投与開始後 2 週目までに発現した．治験薬投与終了以降に顕著に増加する有害事象はなかった (2.7.4.2.1.1 項参照).

表 2.5.5.6-2 いずれかの群で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3736 試験 Part A)

System organ class - Preferred term	有害事象		副作用	
	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52
感染症および寄生虫症	6 (10.9)	3 (5.8)	0	0
- 上咽頭炎	4 (7.3)	2 (3.8)	0	0

System organ class - Preferred term	有害事象		副作用	
	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52
代謝および栄養障害	2 (3.6)	1 (1.9)	0	0
- 栄養補給障害	2 (3.6)	0	0	0
精神障害	3 (5.5)	3 (5.8)	0	2 (3.8)
- 不眠症	2 (3.6)	3 (5.8)	0	2 (3.8)
神経系障害	15 (27.3)	5 (9.6)	14 (25.5)	2 (3.8)
- 傾眠	11 (20.0)	2 (3.8)	11 (20.0)	2 (3.8)
- 浮動性めまい	4 (7.3)	1 (1.9)	4 (7.3)	0
胃腸障害	13 (23.6)	6 (11.5)	6 (10.9)	0
- 悪心	7 (12.7)	2 (3.8)	4 (7.3)	0
- 齲歯	2 (3.6)	0	0	0
- 下痢	2 (3.6)	1 (1.9)	2 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	6 (11.5)	0	0
- 背部痛	0	4 (7.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.5)	4 (7.7)	2 (3.6)	1 (1.9)
- 口渇	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.9)
- 発熱	0	2 (3.8)	0	0
臨床検査	5 (9.1)	3 (5.8)	2 (3.6)	1 (1.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.6)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.9)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0

例数 (%)
出典：2.7.4.2.1.1.1 項_表 2.7.4.2-6, 表 2.7.4.2-7, CTD 用解析_Table 14.3.1.2.2.1-1j 改変

2.5.5.6.1.3 A3734 Part A/Part B (単剤)

A3734 Part A/Part B のいずれかの治療回で発現割合 2%以上の有害事象の発現割合及びいずれかの治療回で発現割合 2%以上の有害事象のうち副作用と判断された事象の発現割合をそれぞれ表 2.5.5.6-3 及び表 2.5.5.6-4 に示す.

ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した有害事象は, 上咽頭炎 (14.4% [50/348 例]), COVID-19 (14.1% [49/348 例]), 傾眠 (19.5% [68/348 例]), 浮動性めまい (13.8% [48/348 例]), 頭痛 (7.8% [27/348 例]), 悪心 (6.3% [22/348 例], 背部痛 (5.5% [19/348 例]), 発熱 (10.6% [37/348 例]), 及び異常感 (6.9% [24/348 例]) であった. 治療回数の増加に伴って発現割合が増加する事象はなかった. また, ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した副作用は, 傾眠, 浮動性めまい, 及び異常感であった.

有害事象の多くが軽度又は中等度であり, 治療回数の増加に伴い, 重症度が上がる傾向はみられなかった. 重症度が高度の有害事象は, 2 回目の治療で 3 例 (1.2%), 5 回目の治療で 1 例 (0.7%) に発現し, 全て重篤であった. 詳細は 2.5.5.6.2 項に示す. ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した有害事象 (上咽頭炎, COVID-19, 傾眠, 浮動性めまい, 頭痛, 悪心, 背部痛, 発熱, 及び異常感) でも, 治療回数の増加に伴い, 重症度が上がる傾向はみられなかった.

発現した有害事象の多くが軽快又は回復し, 転帰が死亡, 及び回復したが後遺症ありの有害事象はなかった. 未回復の有害事象はズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 12.1% (42/348 例) にみられたが, ほとんどが軽度であり, いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された. ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した有害事象

(上咽頭炎，COVID-19，傾眠，浮動性めまい，頭痛，悪心，背部痛，発熱，及び異常感) は，上咽頭炎 2 例 (未回復 2 例)，COVID-19 の 1 例 (未回復)，傾眠 2 例 (未回復 1 例，不明 1 例)，頭痛 1 例 (未回復)，及び背部痛 2 例 (未回復 2 例) を除き，全て軽快又は回復した．

発現時期別では，投与期間中の発現割合が高く，投与開始後 1 週目の発現割合は他の時期と比較して最も高かった．発現時期別の有害事象の発現割合が治療回数の増加に伴って大きく変動する傾向はみられなかった (2.7.4.2.1.1 項参照).

表 2.5.5.6-3 治療回別の発現割合 2%以上の有害事象の発現割合 (A3734 Part A/Part B)

System organ class - Preferred term	治療回							
	1	2	3	4	5	6	7	合計 [a]
	N = 348	N = 241	N = 192	N = 160	N = 134	N = 111	N = 43	N = 348
感染症および寄生虫症	52 (14.9)	35 (14.5)	22 (11.5)	18 (11.3)	10 (7.5)	15 (13.5)	3 (7.0)	118 (33.9)
- 上咽頭炎	15 (4.3)	16 (6.6)	12 (6.3)	4 (2.5)	3 (2.2)	8 (7.2)	1 (2.3)	50 (14.4)
- ＣＯＶＩＤ－１９	24 (6.9)	11 (4.6)	5 (2.6)	2 (1.3)	3 (2.2)	3 (2.7)	1 (2.3)	49 (14.1)
- 外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.3)
免疫系障害	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.3)	5 (1.4)
- 季節性アレルギー	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.3)	4 (1.1)
神経系障害	86 (24.7)	46 (19.1)	25 (13.0)	14 (8.8)	14 (10.4)	11 (9.9)	4 (9.3)	126 (36.2)
- 傾眠	46 (13.2)	18 (7.5)	10 (5.2)	5 (3.1)	3 (2.2)	4 (3.6)	0	68 (19.5)
- 浮動性めまい	37 (10.6)	17 (7.1)	7 (3.6)	6 (3.8)	6 (4.5)	3 (2.7)	2 (4.7)	48 (13.8)
- 頭痛	13 (3.7)	11 (4.6)	5 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.5)	0	0	27 (7.8)
- 頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.3)
- 会話障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (2.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6)	7 (2.9)	5 (2.6)	5 (3.1)	4 (3.0)	1 (0.9)	1 (2.3)	20 (5.7)
- アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (2.3)	3 (0.9)
胃腸障害	36 (10.3)	24 (10.0)	14 (7.3)	6 (3.8)	3 (2.2)	5 (4.5)	0	74 (21.3)
- 悪心	13 (3.7)	4 (1.7)	4 (2.1)	2 (1.3)	0	0	0	22 (6.3)
- 下痢	8 (2.3)	6 (2.5)	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.9)	0	17 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	17 (4.9)	9 (3.7)	8 (4.2)	3 (1.9)	2 (1.5)	2 (1.8)	0	39 (11.2)
- 背部痛	5 (1.4)	3 (1.2)	7 (3.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	1 (0.9)	0	19 (5.5)
生殖系および乳房障害	3 (0.9)	3 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (2.3)	12 (3.4)
- 前立腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	50 (14.4)	25 (10.4)	18 (9.4)	14 (8.8)	13 (9.7)	6 (5.4)	3 (7.0)	87 (25.0)
- 発熱	17 (4.9)	9 (3.7)	6 (3.1)	5 (3.1)	3 (2.2)	1 (0.9)	0	37 (10.6)
- 異常感	17 (4.9)	8 (3.3)	4 (2.1)	3 (1.9)	5 (3.7)	3 (2.7)	2 (4.7)	24 (6.9)
- 無力症	6 (1.7)	3 (1.2)	3 (1.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (2.7)	1 (2.3)	9 (2.6)
臨床検査	20 (5.7)	13 (5.4)	7 (3.6)	8 (5.0)	4 (3.0)	3 (2.7)	4 (9.3)	46 (13.2)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (2.3)	10 (2.9)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.5)	0	0	0	1 (2.3)	5 (1.4)
- 血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (2.3)	3 (0.9)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.9)	1 (2.3)	2 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	9 (2.6)	6 (2.5)	3 (1.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (2.3)	19 (5.5)

System organ class - Preferred term	治療回							
	1 N = 348	2 N = 241	3 N = 192	4 N = 160	5 N = 134	6 N = 111	7 N = 43	合計 [a] N = 348
- 皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (2.3)	3 (0.9)

例数 (%)
ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者のみ示す
a Participants exposed to zuranolone at least once.
出典：2.7.4.2.1.1.1 項_表 2.7.4.2-8

表 2.5.5.6-4　治療回別の発現割合 2%以上の有害事象のうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3734 Part A/Part B)

System organ class - Preferred term	治療回							合計 [a] N = 348
	1 N = 348	2 N = 241	3 N = 192	4 N = 160	5 N = 134	6 N = 111	7 N = 43	
神経系障害	78 (22.4)	35 (14.5)	20 (10.4)	13 (8.1)	10 (7.5)	8 (7.2)	4 (9.3)	108 (31.0)
- 傾眠	45 (12.9)	17 (7.1)	10 (5.2)	4 (2.5)	3 (2.2)	4 (3.6)	0	67 (19.3)
- 浮動性めまい	36 (10.3)	16 (6.6)	7 (3.6)	6 (3.8)	5 (3.7)	3 (2.7)	2 (4.7)	45 (12.9)
- 頭痛	8 (2.3)	3 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0	11 (3.2)
- 頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.3)
- 会話障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (2.3)	1 (0.3)
胃腸障害	15 (4.3)	5 (2.1)	4 (2.1)	0	0	0	0	22 (6.3)
- 悪心	9 (2.6)	3 (1.2)	2 (1.0)	0	0	0	0	13 (3.7)
- 下痢	2 (0.6)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	4 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (8.3)	15 (6.2)	8 (4.2)	7 (4.4)	9 (6.7)	5 (4.5)	3 (7.0)	43 (12.4)
- 異常感	17 (4.9)	7 (2.9)	4 (2.1)	3 (1.9)	5 (3.7)	3 (2.7)	2 (4.7)	24 (6.9)
- 無力症	4 (1.1)	3 (1.2)	3 (1.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (2.3)	7 (2.0)
臨床検査	4 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.5)	2 (1.3)	0	0	0	7 (2.0)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)

例数 (%)
ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者のみ示す
a Participants exposed to zuranolone at least once.
出典：2.7.4.2.1.1.1 項_表 2.7.4.2-9

2.5.5.6.1.4　A3736 Part A/Part B (併用)

A3736 Part A/Part B のいずれかの治療回で発現割合 2%以上の有害事象の発現割合及びいずれかの治療回で発現割合 2%以上の有害事象のうち副作用と判断された事象の発現割合をそれぞれ表 2.5.5.6-5 及び表 2.5.5.6-6 に示す.

ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した有害事象は, 上咽頭炎 (32.2% [28/87 例]), COVID-19 (9.2% [8/87 例]), インフルエンザ (8.0% [7/87 例]), 傾眠 (21.8% [19/87 例]), 浮動性めまい (10.3% [9/87 例]), 頭痛 (6.9% [6/87 例]), 悪心 (10.3% [9/87 例]), 下痢, 口渇, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (各 5.7% [5/87 例]) であった. これらのうち, 治療回数の増加に伴って発現割合が増加する事象

はなかった．また，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した副作用は，傾眠及び浮動性めまいであった．

重症度が高度の有害事象はなく，治療回数の増加に伴い，重症度が上がる傾向はみられなかった．ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した有害事象 (上咽頭炎，COVID-19，インフルエンザ，傾眠，浮動性めまい，頭痛，悪心，下痢，口渇，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加) でも，治療回数の増加に伴い，重症度が上がる傾向はみられなかった．

発現した有害事象の多くが軽快又は回復し，転帰が死亡，及び回復したが後遺症ありの有害事象はなかった．未回復の有害事象はズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 20.7% (18/87 例) にみられたが，ほとんどが軽度であり，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された．ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5%以上に発現した有害事象 (上咽頭炎，COVID-19，インフルエンザ，傾眠，浮動性めまい，頭痛，悪心，下痢，口渇，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加) は，上咽頭炎 2 例 (未回復 2 例)，頭痛 1 例 (未回復)，及び悪心 2 例 (未回復 2 例) を除き，全て軽快又は回復した．

発現時期別では，1 回目の治療は投与期間中の発現割合が高かったが，その他の治療回では一定の傾向はみられなかった．発現時期別の有害事象の発現割合が治療回数の増加に伴って大きく変動する傾向はみられなかった (2.7.4.2.1.1 項参照)．

表 2.5.5.6-5　　治療回別の発現割合 2%以上の有害事象の発現割合 (A3736 Part A/Part B)

System organ class - Preferred term	治療回							合計 [a] N = 87
	1 N = 87	2 N = 69	3 N = 55	4 N = 41	5 N = 28	6 N = 18	7 N = 7	
感染症および寄生虫症	13 (14.9)	9 (13.0)	8 (14.5)	10 (24.4)	8 (28.6)	3 (16.7)	1 (14.3)	42 (48.3)
- 上咽頭炎	7 (8.0)	7 (10.1)	6 (10.9)	5 (12.2)	5 (17.9)	2 (11.1)	0	28 (32.2)
- ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.1)	2 (2.9)	1 (1.8)	1 (2.4)	2 (7.1)	0	1 (14.3)	8 (9.2)
- インフルエンザ	2 (2.3)	0	1 (1.8)	2 (4.9)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	7 (8.0)
- 副鼻腔炎	1 (1.1)	0	0	1 (2.4)	2 (7.1)	0	0	4 (4.6)
- 膀胱炎	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.6)	0	0	2 (2.3)
- 歯周炎	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
- 咽頭炎	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (5.6)	0	2 (2.3)
- 季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (5.6)	0	2 (2.3)
代謝および栄養障害	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.6)	0	3 (3.4)
- 栄養補給障害	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)
- 脱水	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)
精神障害	6 (6.9)	1 (1.4)	3 (5.5)	1 (2.4)	1 (3.6)	1 (5.6)	0	8 (9.2)
- 不眠症	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	3 (3.4)
- 歯ぎしり	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
- 脱抑制	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)
- 軽躁	0	0	1 (1.8)	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
神経系障害	22 (25.3)	8 (11.6)	8 (14.5)	6 (14.6)	2 (7.1)	2 (11.1)	0	31 (35.6)
- 傾眠	14 (16.1)	5 (7.2)	3 (5.5)	1 (2.4)	0	1 (5.6)	0	19 (21.8)
- 浮動性めまい	5 (5.7)	3 (4.3)	3 (5.5)	2 (4.9)	2 (7.1)	0	0	9 (10.3)
- 頭痛	2 (2.3)	0	2 (3.6)	2 (4.9)	0	1 (5.6)	0	6 (6.9)
- 頭部不快感	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
- 鎮静	0	0	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)

System organ class - Preferred term	治療回							合計 [a]
	1 N = 87	2 N = 69	3 N = 55	4 N = 41	5 N = 28	6 N = 18	7 N = 7	N = 87
眼障害	2 (2.3)	1 (1.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	4 (4.6)
- 羞明	1 (1.1)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (2.3)
耳および迷路障害	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1 (2.4)	0	0	0	3 (3.4)
- 耳鳴	1 (1.1)	0	1 (1.8)	1 (2.4)	0	0	0	3 (3.4)
血管障害	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (2.3)
- 高血圧	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	3 (4.3)	1 (1.8)	1 (2.4)	0	0	2 (28.6)	7 (8.0)
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (1.8)	1 (2.4)	0	0	0	2 (2.3)
- 喘息	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
- 喉頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
胃腸障害	16 (18.4)	6 (8.7)	5 (9.1)	4 (9.8)	2 (7.1)	1 (5.6)	0	26 (29.9)
- 悪心	7 (8.0)	1 (1.4)	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (3.6)	1 (5.6)	0	9 (10.3)
- 下痢	4 (4.6)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	5 (5.7)
- 嘔吐	0	1 (1.4)	2 (3.6)	0	0	0	0	3 (3.4)
- 齲歯	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)
- 消化不良	0	1 (1.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (2.3)
- 腹痛	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
- 歯周の炎症	0	0	0	1 (2.4)	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
肝胆道系障害	2 (2.3)	0	1 (1.8)	1 (2.4)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	4 (4.6)
- 高ビリルビン血症	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4)	1 (1.4)	3 (5.5)	2 (4.9)	0	0	0	8 (9.2)
- 乾皮症	0	0	2 (3.6)	1 (2.4)	0	0	0	3 (3.4)
- 蕁麻疹	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.4)	2 (2.9)	3 (5.5)	0	0	1 (5.6)	0	6 (6.9)
- 背部痛	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	3 (3.4)
- 四肢不快感	1 (1.1)	2 (2.9)	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (2.3)
- 筋肉痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.4)	0	2 (4.9)	0	0	0	4 (4.6)
- 血尿	0	1 (1.4)	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (2.3)
- 尿管結石症	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (8.0)	2 (2.9)	3 (5.5)	1 (2.4)	2 (7.1)	1 (5.6)	0	13 (14.9)
- 口渇	4 (4.6)	1 (1.4)	2 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	5 (5.7)
- 発熱	2 (2.3)	0	0	1 (2.4)	0	1 (5.6)	0	4 (4.6)
- 倦怠感	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)
- ワクチン接種部位疼痛	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
臨床検査	9 (10.3)	5 (7.2)	5 (9.1)	1 (2.4)	2 (7.1)	1 (5.6)	0	19 (21.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0	2 (3.6)	1 (2.4)	0	0	0	5 (5.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.4)	0	1 (1.8)	0	1 (3.6)	0	0	5 (5.7)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	2 (3.6)	1 (2.4)	0	0	0	3 (3.4)
- 血中カリウム減少	0	1 (1.4)	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
- 血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.3)	3 (4.3)	0	2 (4.9)	2 (7.1)	0	0	9 (10.3)
- 処置後発熱	0	1 (1.4)	0	1 (2.4)	1 (3.6)	0	0	3 (3.4)
- 熱中症	1 (1.1)	0	0	1 (2.4)	0	0	0	2 (2.3)
- 皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)

例数 (%)

ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者のみ示す

a Participants exposed to zuranolone at least once.

出典：2.7.4.2.1.1.1 項_表 2.7.4.2-10

表 2.5.5.6-6　治療回別の発現割合 2%以上の有害事象のうち副作用と判断された事象の発現割合 (A3736 Part A/Part B)

System organ class - Preferred term	治療回							
	1 N = 87	2 N = 69	3 N = 55	4 N = 41	5 N = 28	6 N = 18	7 N = 7	合計 [a] N = 87
精神障害	3 (3.4)	1 (1.4)	3 (5.5)	0	1 (3.6)	1 (5.6)	0	4 (4.6)
- 脱抑制	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (1.1)
- 軽躁	0	0	1 (1.8)	0	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
- 不眠症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
神経系障害	19 (21.8)	6 (8.7)	5 (9.1)	2 (4.9)	2 (7.1)	1 (5.6)	0	23 (26.4)
- 傾眠	14 (16.1)	4 (5.8)	3 (5.5)	1 (2.4)	0	1 (5.6)	0	18 (20.7)
- 浮動性めまい	5 (5.7)	2 (2.9)	2 (3.6)	1 (2.4)	2 (7.1)	0	0	7 (8.0)
- 鎮静	0	0	1 (1.8)	1 (2.4)	1 (3.6)	0	0	1 (1.1)
胃腸障害	6 (6.9)	0	1 (1.8)	2 (4.9)	0	0	0	7 (8.0)
- 悪心	4 (4.6)	0	1 (1.8)	1 (2.4)	0	0	0	4 (4.6)
- 下痢	2 (2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)
- 消化不良	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
- 四肢不快感	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.6)	1 (1.4)	3 (5.5)	0	1 (3.6)	0	0	6 (6.9)
- 口渇	3 (3.4)	1 (1.4)	2 (3.6)	0	1 (3.6)	0	0	4 (4.6)
臨床検査	2 (2.3)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (2.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (2.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

例数 (%)
ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者のみ示す
a　Participants exposed to zuranolone at least once.
出典：2.7.4.2.1.1.1 項_表 2.7.4.2-11

2.5.5.6.1.5　国内患者対象試験でズラノロン 30 mg を投与された試験参加者全体

A3731 試験，A3734 試験 Part A 及び Part B，並びに A3736 試験 Part A 及び Part B を併合 (国内患者試験全併合) し，ズラノロン 30 mg を投与された試験参加者全体で発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合を表 2.5.5.6-7 に示す.

発現割合 5%以上の有害事象は，上咽頭炎 (16.3% [84/514 例]), COVID-19 (11.1% [57/514 例]), 傾眠 (20.4% [105/514 例]), 浮動性めまい (12.5% [64/514 例]), 頭痛 (7.2% [37/514 例]), 悪心 (6.6% [34/514 例], 及び発熱 (8.2% [42/514 例]) であった．発現割合 5%以上の副作用は，傾眠及び浮動性めまいであった.

表 2.5.5.6-7　　ズラノロン 30 mg 投与時に発現割合 2%以上の有害事象及びこれらのうち副作用と判断された事象の発現割合 (国内患者試験全併合)

System organ class - Preferred term	有害事象	副作用
	N = 514	
感染症および寄生虫症		
- 上咽頭炎	84 (16.3)	0
- COVID-19	57 (11.1)	0
- インフルエンザ	12 (2.3)	0
神経系障害		
- 傾眠	105 (20.4)	103 (20.0)
- 浮動性めまい	64 (12.5)	59 (11.5)
- 頭痛	37 (7.2)	12 (2.3)
胃腸障害		
- 悪心	34 (6.6)	18 (3.5)
- 下痢	24 (4.7)	7 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害		
- 背部痛	24 (4.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
- 発熱	42 (8.2)	0
- 異常感	25 (4.9)	25 (4.9)
- 倦怠感	13 (2.5)	8 (1.6)
- 無力症	11 (2.1)	9 (1.8)
- 口渇	11 (2.1)	10 (1.9)
臨床検査		
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (3.1)	4 (0.8)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (2.9)	2 (0.4)

例数 (%)

2.5.5.6.2　　死亡及びその他重篤な有害事象

2.5.5.6.2.1　　死亡

国内患者対象試験 (A3731，A3734，及び A3736 試験) では，死亡例の報告はなかった．

海外患者対象試験 (217-MDD-201B，217-MDD-301A，217-MDD-301B，217-MDD-305，217-MDD-303A，217-MDD-303B，217-PPD-201B，及び 217-PPD-301 試験) では，217-MDD-301A 試験の 20 mg 群で 1 例, 217-MDD-303A 試験の 30 mg 群で 1 例の計 2 例の死亡例が報告されたが，いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された (2.7.4.2.1.2 項参照).

2.5.5.6.2.2　　その他の重篤な有害事象

国内患者対象試験では，死亡以外の重篤な有害事象は，A3736 試験 Part A で 1 例，A3734 試験 Part B で 6 例，A3736 試験 Part B で 1 例に発現した．

A3736 試験 Part A では，プラセボ群の 1 例で肝機能異常が発現した．当該事象は，軽度であり，治験薬の 14 日間投与終了翌日に発現し，発現後 32 日で回復した．治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

A3734 試験 Part B では，1 例で中等度の COVID-19 及び高度の肝機能検査異常，1 例で高度の意識変容状態，1 例で軽度の大腸ポリープ及び中等度の脳梗塞，1 例で中等度の頭位性回転性め

まい，1 例で高度の機械的イレウス及び高度の自然気胸，1 例で高度の悪性胸水及び中等度の湿潤性乳管癌が発現した．これらのうち，肝機能検査異常及び意識変容状態以外の事象は，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．肝機能検査値異常及び意識変容状態は，以下の理由から治験薬との因果関係は関連ありと判断された．いずれの事象も治験薬の投与を中止し，回復した．

- 肝機能検査異常：2 回目の治療の投与 8 日目に発現し，発現前日 (投与 7 日目) に多量のアルコール摂取はあったものの，治験薬の服薬との時間的関連があるため
- 意識変容状態：ズラノロン 30 mg カプセルを一度に 11 個服薬後に発現 (2 回目の治療の投与 4 日目) しており，治験薬の服薬との時間的関連があるため

A3736 試験 Part B では，1 例で中等度の肝機能異常が発現した．当該事象と治験薬との因果関係は，治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者によって関連なしと判断された．

海外患者対象試験では，死亡以外の重篤な有害事象は，海外うつ病対象比較試験併合で 14 例 (20 mg 群 2 例 [1.1%]，30 mg 群 4 例 [1.7%]，50 mg 群 4 例 [0.8%]，プラセボ群 4 例 [0.6%])，海外産後うつ病対象比較試験併合で 4 例 (30 mg 群 1 例 [1.3%]，50 mg 群 2 例 [2.0%]，プラセボ群 1 例 [0.6%])，海外うつ病対象長期試験併合で 42 例 (30 mg 群 18 例 [2.8%]，用量変更群 1 例 [1.3%]，50 mg 群 23 例 [3.3%]) に発現した．重症度が高度の事象や治験薬の投与中断，投与中止，又は減量を要する事象もあったが，多くの事象は回復又は軽快した (2.7.4.2.1 項及び 2.7.4.2.1.3 項参照)．

2.5.5.6.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

国内患者対象試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，A3731/A3734 Part A 併合で 3 例 (20 mg 群 1 例 [1.2%]，30 mg 群 2 例 [0.7%]，プラセボ群 0 例)，A3736 試験 Part A で 1 例 (30 mg 群 1 例 [1.8%]，プラセボ群 0 例)，A3734 Part A/Part B のズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 10 例 (2.9%)，A3736 Part A/Part B のズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 5 例 (5.7%) に発現した．これらのうち，2.5.5.6.2 項で示した A3734 試験 Part B の死亡以外の重篤な有害事象の 2 例 (肝機能検査異常 1 例，意識変容状態 1 例) を除き，重症度は軽度又は中等度であった．いずれの事象も治験薬の投与中止後に軽快又は回復し，ほとんどが治験薬との因果関係は関連ありと判断された．国内患者対象試験のズラノロン群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい (7 例)，傾眠，頭痛，悪心，及び倦怠感 (各 2 例) であった (2.7.4.2.1，2.7.4.2.1.3，及び 2.7.4.2.1.4.1 項)．

海外患者対象試験では，海外うつ病対象比較試験併合で 50 例 (20 mg 群 3 例 [1.6%]，30 mg 群 6 例 [2.5%]，50 mg 群 23 例 [4.8%]，プラセボ群 18 例 [2.5%])，海外産後うつ病対象比較試験併合で 7 例 (30 mg 群 1 例 [1.3%]，50 mg 群 4 例 [4.1%]，プラセボ群 2 例 [1.2%])，海外うつ病対象長期試験併合で 56 例 (50 mg 群 38 例 [5.4%]，30 mg 群 17 例 [2.6%]，用量変更群 1 例 [1.3%]) で認められた．海外患者対象試験の各併合解析のズラノロン群で 5 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，海外うつ病対象比較試験併合で鎮静 (9 例) 及び浮動性めまい (8 例)，海外うつ病対象長期試験併合で浮動性めまい及び傾眠 (各 11 例) であった

(2.7.4.2.1 項及び 2.7.4.2.1.4.1 項参照).

2.5.5.6.4 注目すべき有害事象

ズラノロンの作用機序，ズラノロンの非臨床成績から想定されるリスク，ズラノロンと同じ $GABA_A$ 受容体に作用する BZ 系薬剤の副作用，及び抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン [23] を参考に注目すべき有害事象を定めた．注目すべき有害事象として，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設定し，2.7.4.2.1.5 項で示した定義に従い評価した．

2.5.5.6.4.1 鎮静に関連する有害事象

国内患者対象試験では，鎮静に関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 20 mg 群で 1.2% (1/84 例)，30 mg 群で 0% (0/284 例)，プラセボ群で 0% (0/278 例) であり，A3736 試験 Part A では鎮静に関連する有害事象の発現はなかった．鎮静に関連する有害事象はズラノロン群でのみ認められたが，ズラノロン群とプラセボ群間では発現割合に明確な差はなかった．A3734 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 0.3% (1/348 例) であり，3 回目の治療で発現した．A3736 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 1.1% (1/87 例) であり，3～5 回目の治療で発現し，治療回数の増加に伴い発現割合は高くなったが，発現した試験参加者は 1 例のみであった．

海外患者対象試験では，鎮静に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 5.9% (11/188 例)，30 mg 群で 4.6% (11/237 例)，50 mg 群で 6.7% (32/480 例)，プラセボ群で 2.1% (15/721 例)，海外産後うつ病対象比較試験併合の 30 mg 群で 5.1% (4/78 例)，50 mg 群で 11.2% (11/98 例)，プラセボ群で 0.6% (1/171 例) であり，プラセボ群よりもズラノロンの各群で高かった．ズラノロンの各群間の発現割合では，20 mg 群及び 30 mg 群は同程度であり，50 mg 群は 20 mg 及び 30 mg 群よりも高かった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 4.5% (29/645 例)，用量変更群で 13.8% (11/80 例)，50 mg 群で 9.2% (65/703 例) であった．

国内及び海外患者対象試験で発現した事象は全て非重篤であった．ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は海外患者対象試験でのみ発現した (30 mg 群 1 例，用量変更群 1 例，50 mg 群 7 例)．高度の事象はいずれも治験薬との因果関係はおそらく関連あり又は関連ありと判断されたが，用量変更群の 1 例を除き，全て回復した (2.7.4.2.1.5.1.1 項参照).

2.5.5.6.4.2 傾眠に関連する有害事象

国内患者対象試験では，傾眠に関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 20 mg 群で 11.9% (10/84 例)，30 mg 群で 15.5% (44/284 例)，プラセボ群で 6.1% (17/278 例)，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 20.0% (11/55 例)，プラセボ群で 5.8% (3/52 例) であり，プラセボ群よりもズラノロン群で高く，20 mg 群よりも 30 mg 群で高かった．A3734 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 19.5% (68/348 例) であり，1 及び 2 回目の治療での発現割合が特に高かったが，3 回目の治療以降では治療回数の増加に伴

い発現割合が高くなる傾向はなかった．A3736 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 21.8% (19/87 例) であり，1～4 及び 6 回目の治療で発現し，治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった．

海外患者対象試験では，傾眠に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 6.9% (13/188 例)，30 mg 群で 7.2% (17/237 例)，50 mg 群で 16.9% (81/480 例)，プラセボ群で 4.9% (35/721 例)，海外産後うつ病対象比較試験併合の 30 mg 群で 15.4% (12/78 例)，50 mg 群で 27.6% (27/98 例)，プラセボ群で 7.6% (13/171 例) であり，プラセボ群よりもズラノロンの各群で高かった．ズラノロンの各群間の発現割合では，20 mg 群及び 30 mg 群は同程度であり，50 mg 群は 20 mg 及び 30 mg 群よりも高かった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 12.7% (82/645 例)，用量変更群で 13.8% (11/80 例)，50 mg 群で 17.8% (125/703 例) であった．

国内及び海外患者対象試験で発現した事象は全て非重篤であった．ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は海外患者対象試験でのみ発現した (217-MDD-301B 試験の 50 mg 群で 1 例，217-MDD-303A 試験の 30 mg 群で 3 例，用量変更群で 1 例，50 mg 群で 5 例)．高度の事象はいずれも治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断されたが，全て回復した (2.7.4.2.1.5.1.2 項参照)．

2.5.5.6.4.3 めまいに関連する有害事象

国内患者対象試験では，めまいに関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 20 mg 群で 13.1% (11/84 例)，30 mg 群で 13.0% (37/284 例)，プラセボ群で 2.2% (6/278 例)，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 7.3% (4/55 例)，プラセボ群で 1.9% (1/52 例) であり，プラセボ群よりもズラノロンの各群で高く，ズラノロンの用量群間では明確な差はなかった．A3734 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 16.1% (56/348 例) であり，1 及び 2 回目の治療での発現割合が特に高かったが，3 回目の治療以降では治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった．A3736 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 10.3% (9/87 例) であり，1～5 回目の治療で発現し，治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった．

海外患者対象試験では，めまいに関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 8.0% (15/188 例)，30 mg 群で 7.2% (17/237 例)，50 mg 群で 15.0% (72/480 例)，プラセボ群で 4.4% (32/721 例)，海外産後うつ病対象比較試験併合の 30 mg 群で 7.7% (6/78 例)，50 mg 群で 14.3% (14/98 例)，プラセボ群で 8.2% (14/171 例) であり，プラセボ群よりもズラノロンの各群で高かった．ズラノロンの各群間の発現割合では，20 mg 群及び 30 mg 群は同程度であり，50 mg 群は 20 mg 及び 30 mg 群よりも高かった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 7.9% (51/645 例)，用量変更群で 13.8% (11/80 例)，50 mg 群で 14.2% (100/703 例) であった．

国内及び海外患者対象試験で発現した事象は全て非重篤であった．ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は海外患者対象試験でのみ発現した (50 mg 群 5 例)．高度の事象はいずれも治験薬との因果関係は関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断されたが，全て

回復した (2.7.4.2.1.5.1.3 項参照).

2.5.5.6.4.4 錯乱状態に関連する有害事象

国内患者対象試験では，錯乱状態に関連する有害事象は発現しなかった.

海外患者対象試験では，錯乱状態に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験の 20 mg 群で 0.5% (1/188 例)，30 mg 群で 0.4% (1/237 例)，50 mg 群で 1.3% (6/480 例)，プラセボ群で 0% (0/721 例)，海外産後うつ病対象比較試験では，30 mg 群で 1.3% (1/78 例)，50 mg 群で 1.0% (1/98 例)，プラセボ群で 0% (0/171 例) であった．ズラノロン群とプラセボ群間では発現割合に明確な差はなかったものの，錯乱状態に関連する有害事象はズラノロン群でのみ認められた．ズラノロンの各群間の発現割合では明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は 30 mg 群で 0.5% (3/645 例)，用量変更群で 1.3% (1/80 例)，50 mg 群で 1.4% (10/703 例) であった.

発現した錯乱状態に関連する有害事象は 24 例であり，そのうち，海外うつ病対象比較試験の 20 mg 群の譫妄 1 例，海外産後うつ病対象比較試験の 30 mg 群の錯乱状態 1 例，海外うつ病対象長期試験併合の 50 mg 群の譫妄 1 例，及び海外うつ病対象長期試験併合の 50 mg 群の錯乱状態 1 例が重篤であった．これらのうち，30 mg 群の錯乱状態，50 mg 群の譫妄及び錯乱状態は，治験薬の投与期間中に発現し，治験薬の投与中止又は減量後に回復した．20 mg 群の譫妄 1 例は治験薬投与終了後に発現し，処置を要することなく回復した．なお，20 mg 群の譫妄 1 例 (関連なし) を除き，全て治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された (2.7.4.2.1.5.1.4 項及び表 2.7.4.7-19 参照).

発現した事象は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は，217-PPD-201B 試験の 30 mg 群 1 例で錯乱状態 (前述の重篤な有害事象と同じ試験参加者)，217-MDD-303A 試験の 50 mg 群 1 例で錯乱状態 (前述の重篤な有害事象と同じ試験参加者)，217-MDD-303A 試験の 30 mg 群 1 例で失見当識が発現した．217-MDD-303A 試験の 30 mg 群の失見当識は，治験薬の投与中止後に回復し，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された (2.7.4.2.1.5.1.4 項参照).

2.5.5.6.4.5 呼吸異常に関連する有害事象

国内患者対象試験では，呼吸抑制に関するリスク因子を持つ試験参加者を除外して実施し，呼吸異常に関連する有害事象は発現しなかった.

海外患者対象試験では，呼吸異常に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 0.5% (1/188 例)，30 mg 群で 0% (0/237 例)，50 mg 群で 0% (0/480 例)，プラセボ群で 0% (0/721 例) であり，海外産後うつ病対象比較試験では呼吸異常に関連する有害事象の発現はなく，ズラノロン群とプラセボ群間では発現割合に明確な差はなかった．ズラノロンの各群間の発現割合でも明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 0% (0/645 例)，用量変更群で 0% (0/80 例)，50 mg 群で 0.1% (1/703 例) であった (2.7.4.2.1.5.1.5 項参照).

2.5.5.6.4.6 転倒及び傷害に関連する有害事象

国内患者対象試験では，転倒及び傷害に関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 20 mg 群で 1.2% (1/84 例)，30 mg 群で 0% (0/284 例)，プラセボ群で 0% (0/278 例) であり，A3736 試験 Part A では転倒及び傷害に関連する有害事象の発現はなく，ズラノロン群とプラセボ群間では発現割合に明確な差はなかった．A3734 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 0.6% (2/348 例) であり，1 及び 2 回目の治療で発現した．A3736 Part A/Part B では，転倒及び傷害に関連する有害事象の発現はなかった．

海外患者対象試験では，転倒及び傷害に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 0% (0/188 例)，30 mg 群で 1.7% (4/237 例)，50 mg 群で 0.8% (4/480 例)，プラセボ群で 0.1% (1/721 例)，海外産後うつ病対象比較試験併合の 30 mg 群で 0% (0/78 例)，50 mg 群で 1.0% (1/98 例)，プラセボ群で 0% (0/171 例) であり，いずれの群でも発現例数は少なく，ズラノロン群とプラセボ群間では発現割合に明確な差はなかった．ズラノロンの各群間の発現割合でも明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合の発現割合は 30 mg 群で 1.1% (7/645 例)，用量変更群で 2.5% (2/80 例)，50 mg 群で 0.9% (6/703 例) であった．

転倒及び傷害に関連する有害事象を発現した試験参加者で，当該事象を発現した時期と同時期に鎮静，傾眠，めまい，又は錯乱状態に関連する有害事象を発現していた試験参加者はいなかった (2.7.4.2.1.5.1.6 項参照)．

2.5.5.6.4.7 依存性に関連する有害事象

国内患者対象試験では，依存性に関連する有害事象は発現しなかった．また，国内患者対象試験では，各試験で依存性評価委員会を設置し，薬物依存性及び薬物乱用リスク評価である D-2-A，離脱症状評価である D-2-B，薬剤効果に関する質問である DEQ-5，及び有害事象の結果から，依存性評価委員会がズラノロンの依存性や乱用の可能性を総合的に評価した．その結果，いずれの試験でも明確に依存性や乱用が認められた試験参加者はいなかった．

海外患者対象試験では，依存性に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 0.5% (1/188 例)，30 mg 群で 0% (0/237 例)，50 mg 群で 0.4% (2/480 例)，プラセボ群で 0.3% (2/721 例) であり，海外産後うつ病対象比較試験併合では依存性に関連する有害事象の発現はなかった．いずれの群でも発現例数は少なく，ズラノロンの各群とプラセボ群間では発現割合に明確な差はなかった．ズラノロンの各群間の発現割合でも明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 0.2% (1/645 例)，用量変更群で 1.3% (1/80 例)，50 mg 群で 0.3% (2/703 例) であった (2.7.4.2.1.5.1.7 項参照)．

2.5.5.6.4.8 自殺に関連する有害事象

国内患者対象試験は，組入れ時の選択除外基準で，C-SSRS の結果による制限を設け，自殺リスクが高い患者を除外して実施した．自殺に関連する有害事象は，いずれの試験でも発現しなかった．治験開始後の自殺念慮や自殺関連行動を C-SSRS を用いて評価し，その結果，自殺念慮及び自殺関連行動に関する懸念は認められなかった．

海外患者対象試験では，自殺に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併

合の 20 mg 群で 2.7% (5/188 例)，30 mg 群で 0.8% (2/237 例)，50 mg 群で 1.7% (8/480 例)，プラセボ群で 1.0% (7/721 例)，海外産後うつ病比較試験併合の 30 mg 群で 0% (0/78 例)，50 mg 群で 1.0% (1/98 例)，プラセボ群で 0.6% (1/171 例) であった．いずれの群でも発現割合に大きな差はなく，ズラノロン群とプラセボ群間で明確な差はなかった．ズラノロンの各群間の発現割合でも明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 0.9% (6/645 例)，用量変更群で 0% (0/80 例)，50 mg 群で 1.7% (12/703 例) であった．全ての試験で治験開始後の自殺念慮や自殺関連行動は C-SSRS を用いて評価し，その結果，いずれの試験でも自殺念慮及び自殺関連行動に関する懸念は認められなかった (2.7.4.2.1.5.1.8 項参照).

2.5.5.6.4.9 性機能障害に関連する有害事象

国内患者対象試験では，性機能障害に関連する有害事象は発現しなかった.

海外患者対象試験では，性機能障害に関連する有害事象は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 0.5% (1/188 例)，30 mg 群で 0% (0/237 例)，50 mg 群で 2.1% (10/480 例)，プラセボ群で 1.4% (10/721 例) であり，海外産後うつ病対象比較試験併合では性機能障害に関連する有害事象の発現はなかった．いずれの群でも発現割合に大きな差はなく，ズラノロン群とプラセボ群間で発現割合に明確な差はなかった．ズラノロンの各群間の発現割合でも明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 0% (0/645 例)，用量変更群で 0% (0/80 例)，50 mg 群で 1.3% (9/703 例) であった (2.7.4.2.1.5.1.9 項参照).

2.5.5.6.4.10 アクチベーション症候群に関連する有害事象

国内患者対象試験では，アクチベーション症候群に関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 20 mg 群で 1.2% (1/84 例)，30 mg 群で 1.4% (4/284 例)，プラセボ群で 1.1% (3/278 例)，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 5.5% (3/55 例)，プラセボ群で 5.8% (3/52 例) であり，ズラノロン群とプラセボ群間で発現割合に明確な差はなかった．A3734 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 1.7% (6/348 例) であり，1，2，及び 4 回目の治療で発現し，治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった．A3736 Part A/Part B での発現割合は，ズラノロンを 1 回以上投与された試験参加者全体で 6.9% (6/87 例) であり，1～3 及び 5 回目の治療で発現し，治療回数の増加に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった.

海外患者対象試験では，アクチベーション症候群に関連する有害事象の発現割合は，海外うつ病対象比較試験併合の 20 mg 群で 5.9% (11/188 例)，30 mg 群で 5.9% (14/237 例)，50 mg 群で 6.3% (30/480 例)，プラセボ群で 6.1% (44/721 例)，海外産後うつ病対象比較試験併合の 30 mg 群で 1.3% (1/78 例)，50 mg 群で 5.1% (5/98 例)，プラセボ群で 1.8% (3/171 例) であり，いずれの群でも発現割合に大きな差はなく，ズラノロンの各群とプラセボ群間で発現割合に明確な差はなかった．ズラノロンの各群間の発現割合でも明確な差はなかった．海外うつ病対象長期試験併合での発現割合は，30 mg 群で 9.5% (61/645 例)，用量変更群で 11.3% (9/80 例)，50 mg 群で 8.5% (60/703 例) であった (2.7.4.2.1.5.1.10 項参照).

2.5.5.6.5 部分集団

A3731/A3734 Part A 併合，A3736 試験 Part A，A3734Part A/Part B，及び A3736 Part A/Part B で，年齢別 (18 歳以上 25 歳未満，25 歳以上 45 歳未満，45 歳以上 65 歳未満，65 歳以上)，性別 (男性，女性)，及び BMI 別 (25 未満，25 以上) の部分集団での有害事象の発現割合を比較した．結果として，A3736 Part A/Part B の年齢別を除き，年齢別，性別，及び BMI 別で，ズラノロン投与により有害事象の発現割合が高くなる特定の集団は認められなかった．A3736 Part A/Part B の年齢別では 25 歳以上 45 歳未満の集団の有害事象の発現割合は 93.6% (44/47 例) と高かったが，45 歳以上 65 歳未満の集団の発現割合 (88.9% [24/27 例]) と大きな違いはなかった．(2.7.4.5.1.1 項，2.7.4.5.1.2 項，及び 2.7.4.5.1.3 項参照).

2.5.5.7 有害事象の予防，軽減，管理方法

2.5.5.7.1 腎機能障害者

海外で実施した腎機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-107) では，軽度，中等度，及び高度腎機能障害者にズラノロン 30 mg を単回投与したとき，ズラノロンの曝露量は腎機能正常者と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ が 1.30～1.50 倍に増加したが，推算糸球体ろ過量 (eGFR) との間に強い相関は示されなかった．重篤な有害事象や中止に至った有害事象は認められず，安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であった (2.7.4.5.1.4 項参照).

腎機能に関する用量調節の要否は，2.5.3.2.6 項に記載の通りである．

2.5.5.7.2 肝機能障害者

海外で実施した肝機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-108) では，軽度及び中等度肝機能障害者にズラノロン 30 mg を単回投与したとき，ズラノロンの薬物動態に変化は認められなかったものの，高度肝機能障害者にズラノロン 20 mg を単回投与したとき，ズラノロンの曝露量は肝機能正常者と比較して $AUC_{0\text{-}inf}$ が 1.56 倍に増加した. 死亡, 死亡以外の重篤な有害事象，及び中止に至った有害事象は認められず，安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であった (2.7.4.5.1.5 項参照).

肝機能に関する用量調節の要否は，2.5.3.2.5 項に記載の通りである．

2.5.5.7.3 妊婦及び授乳婦

2.5.5.7.3.1 妊婦

国内及び海外で実施した試験では，妊娠中の女性の参加は除外した．2024 年 8 月時点で，国内臨床試験では 2 例，海外臨床試験では 13 例の妊娠症例を確認した．このうちズラノロンの投与を受けた試験参加者は 12 例であり，11 例で妊娠の転帰が報告された．転帰は，6 例が健康な新生児の分娩，4 例が選択的中絶，1 例が胎児死亡であった．なお，プラセボの投与を受けた 2 例の転帰は，1 例が健康な新生児の分娩，1 例が選択的中絶であった (2.7.4.5.4 項参照).

非臨床試験では，ウサギ胚・胎児発生試験 (SSN-02116) で胚・胎児毒性は認められなかったが，ラット胚・胎児発生試験 (SSN-01409) で検討した 3 用量 (2.5 mg/kg/日，7.5 mg/kg/日，22.5 mg/kg/日) のうち，最高用量である 22.5 mg/kg/日 (申請用量である 30 mg 投与時の推定曝

露量の 18.0 倍) で投与と関連のある胎児の形態異常が認められ，生殖発生毒性での無毒性量 (NOAEL) は 7.5 mg/kg/日と判断された (2.7.4.5.4 項参照).

以上から，妊娠症例に関するデータは限定的であり，妊婦に対するズラノロンの影響は検討できていないこと，生殖発生毒性の NOAEL (7.5 mg/kg/日) での AUC_{last} 及び C_{max} は，申請用量 30 mg のヒト血漿中曝露量と比較して，それぞれ 9.94 倍及び 9.76 倍の乖離はあるものの (2.6.6.9.3 項参照)，ICH S5 (R3)「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」(令和 3 年 1 月 29 日薬生薬審発 0129 第 8 号) で定められている臨床使用での懸念が小さいとされる基準である最大推奨臨床用量の曝露量の 25 倍より低いことを踏まえると，ズラノロン投与によるヒトでの胎児への影響が懸念される．そのため，妊娠している可能性のある女性及び妊婦へのズラノロンの投与は注意が必要であり，他の治療選択肢が存在することを踏まえると，投与しないことが妥当と考える (2.4.4.5 項参照)．また，ズラノロンの半減期 (15～20 時間) を踏まえると，妊娠する可能性がある女性へのズラノロンの投与も注意が必要と考える．

2.5.5.7.3.2 授乳婦

授乳中の健康成人女性を対象に実施した乳汁移行評価試験 (217-CLP-114) で，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときのズラノロンの乳汁移行性を検討した結果，ズラノロンの乳汁への移行量は母体投与量と比較すると非常に少量 (乳児摂取量：0.00125 mg/kg/日，相対的乳児摂取量：0.357%) であった (2.7.4.5.4 項参照)．また，投与終了後 6 日目には 14 例中 11 例で乳汁中のズラノロン濃度が定量下限以下となり，残り 3 例についても定量下限値付近までズラノロン濃度は低くなった (2.7.2.2.1.3 項参照)．哺乳児に対するズラノロンの影響は検討されていないものの，ズラノロンの乳汁移行性は極めて低いため，授乳を介してズラノロンが哺乳児へ及ぼす影響は低いと考える．

また，薬物動態パラメータの結果から，授乳による母体のズラノロンの薬物動態に及ぼす影響はないと考える (2.7.2.2.1.3 項参照).

2.5.5.7.4 過量投与

国内患者対象試験では，A3734 試験 Part B で 1 例が意図的な過量服薬を行った．この過量服薬は，規定量の 11 倍 (330 mg) のズラノロンを一度に摂取したものであり，これにより重篤な意識変容状態が発現したが，治験薬の投与中止後に回復し，治験薬との因果関係は関連ありと判断された (2.5.5.6.2.2 及び 2.7.4.5.5 項参照).

海外患者対象試験では，意図的な過量服薬を行った試験参加者はいなかったが，偶発的な過量服薬として，ズラノロン 50 mg を投与中であった試験参加者 2 例 (いずれも 217-MDD-301B 試験) が規定量の 2 倍 (100 mg) を一度に服用した．この過量服薬に伴う有害事象は報告されなかった (2.7.4.5.5 項参照).

海外患者対象試験のうち，217-MDD-301B，217-MDD-305，217-MDD-303A，217-MDD-303B，及び 217-PPD-301 試験では，日本での申請用量である 30 mg を超える 50 mg が投与された．有害事象の発現割合は 30 mg 群よりも 50 mg 群で高く，特に傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合は 30 mg 群よりも 50 mg 群で高かった (2.7.4.2.1.1.1 項参照).

これらの結果から，申請用量である 30 mg を超えて服薬した場合には，中枢神経抑制作用に基づく有害事象が発現する可能性が高まると考えるが，海外患者対象試験で 50 mg 投与時までの安全性に大きな問題はなく，忍容性も許容可能と考えている (2.7.6.21，2.7.6.22，2.7.6.24，2.7.6.25，及び 2.7.6.26 項参照).

2.5.5.7.5 薬物乱用

薬物依存ではない中枢神経抑制薬の娯楽的使用者を対象に海外で実施した薬物嗜好性試験 (217-CLP-110) で，Drug Liking VAS (薬物嗜好性を評価する尺度) を用いて薬物嗜好性を評価した結果，ズラノロン 30 mg，60 mg，及び 90 mg はプラセボと比較して，乱用の可能性が高いことが示唆された．陽性対照であるアルプラゾラムとの比較では，ズラノロン 30 mg 及び 60 mg の乱用の可能性はアルプラゾラムよりも著しく低いが，ズラノロン 90 mg ではアルプラゾラムと差はないと考えられた (2.7.4.5.6 項参照).

申請用量である 30 mg では乱用の可能性は低く，国内及び海外患者対象試験に基づいて依存性に関連する有害事象を評価した結果，依存性に関する懸念はみられなかったものの (2.5.5.6.4.7 項参照)，ズラノロンの薬理作用を考慮すると，ズラノロンの投与により依存形成を引き起こすリスクはあると考える．

2.5.5.7.6 離脱症状及び反跳現象

国内及び海外を問わず，ズラノロンの離脱症状及び反跳現象を検討することを目的とした臨床試験は実施していない．

ズラノロンの半減期 (15～20 時間) に基づき，離脱症状及び反跳現象はズラノロン投与終了後 1 週目に発現することが予想される．国内患者対象試験では，有害事象はズラノロン投与開始 1 日目～13 日目までに発現することが多く，ズラノロン投与開始 14 日以降に発現割合が顕著に高くなる有害事象は認められなかった．このことから，ズラノロン 20 mg 又は 30 mg の 1 日 1 回 14 日間投与での離脱症状及び反跳現象の発現の可能性は低いと考える (2.7.4.5.7 項参照).

2.5.5.7.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

海外で健康成人を対象に実施した自動車運転能力評価試験 (217-CLP-113，217-CLP-117) で，CRCDS-MiniSim 運転シミュレータを用い，ズラノロンの自動車運転能力への影響を評価した．30 mg 及び 50 mg のいずれの用量でも投与開始翌日に運転能力の低下が認められた．30 mg では 5 日間反復投与終了翌日にはプラセボ群と比較して有意な運転への影響がないことが確認されたが，50 mg では 7 日間反復投与終了翌日もプラセボ群と比較した有意な運転への影響が認められた (2.7.4.5.8 項参照)．したがって，ズラノロン投与による自動車運転及び機械操作への影響が考えられる．

国内及び海外で実施した試験では，ズラノロンの薬理作用に基づく有害事象として，主に傾眠及びめまいに関連する有害事象が認められ，20 mg 群及び 30 mg 群の発現割合はプラセボ群と比較して高かった (2.5.5.6.4.2 項及び 2.5.5.6.4.3 項参照)．発現した事象のほとんどが軽度で

あったが，危険を伴う機械操作中に傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現した場合や，傾眠又はめまいに関連する有害事象の発現中に危険を伴う機械操作に従事した場合には，重大な事故及び転帰に至る可能性がある．そのため，ズラノロン投与時に自動車運転及び機械操作を行う場合には傾眠又はめまいに関連する有害事象の発現に注意が必要と考える．

2.5.5.8 市販後データ

ズラノロンは米国で 2023 年 8 月に産後うつ病に対する治療薬として承認された．米国での承認 (2023 年 8 月) から 2024 年 7 月 31 日までのズラノロンの市販後推定使用患者数は，累積で約 2682 人である．3 回目の定期的有害事象報告のデータロック日である 2024 年 8 月 3 日までに副作用は 205 例で 506 件報告され，この期間中に報告された副作用の多くは，傾眠，疲労，及び浮動性めまいであった (2.7.4.6 項参照).

2.5.5.9 安全性評価のまとめ

ズラノロン 20 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したときの単剤の安全性を A3731 試験及び A3734 試験 Part A の結果 (A3731/A3734 Part A 併合) に基づいて評価した．死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められず，治験薬の投与中止に至った有害事象は 20 mg 群で 84 例中 1 例 (1.2%)，30 mg 群で 284 例中 2 例 (0.7%) に認められたが，いずれの事象も治験薬の投与中止後に処置を要することなく回復した (2.5.5.6.2 項及び 2.5.5.6.3 項参照)．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 群でプラセボ群より高かった (2.5.5.6 項参照)．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．有害事象は，投与開始後 1 週目の発現割合が他の発現時期別の区分と比較して最も高く，傾眠及び浮動性めまいは，ほとんどが投与開始後 2 週目までに発現した．治験薬投与終了以降に顕著に増加する有害事象はなかった (2.5.5.6.1.1 項参照).

ズラノロン 20 mg 又は 30 mg の安全性に，用量間で明確な差は認められなかった．そのため，安全性の観点からは 20 mg 及び 30 mg 共に忍容性のある用量と考えた．

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安全性は A3736 試験 Part A の結果に基づき評価した．30 mg 群で死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められず，治験薬の投与中止に至った有害事象は 30 mg 群で 55 例中 1 例 (1.8%) に認められたが，治験薬の投与中止後に処置を要することなく回復した (2.5.5.6.2 項及び 2.5.5.6.3 項参照). 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 (2.5.5.6 項参照)．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．有害事象は，投与開始後 1 週目の発現割合が他の発現時期別の区分と比較して最も高く，傾眠，浮動性めまい，及び悪心は，ほとんどが投与開始後 2 週目までに発現した．治験薬投与終了以降に顕著に増加する有害事象はなかった (2.5.5.6.1.2 項参照)．A3736 試験 Part A の 30 mg 群の有害事象の発現傾向は，A3731/A3734 Part A 併合の 30 mg 群と概ね類似していた．

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は A3734 試

験 Part A 及び Part B の結果 (A3734 Part A/Part B) に基づき評価した．死亡は認められず，死亡以外の重篤な有害事象は 348 例中 6 例 (1.7%)，治験薬の投与中止に至った有害事象は 348 例中 10 例 (2.9%) に認められたが，多くは軽快又は回復した (2.5.5.6.2 項及び 2.5.5.6.3 項参照)．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，治療回ごとの各事象の発現割合に大きな差はなかった．また，発現時期別の有害事象では，投与開始後 1 週目の発現割合が他の発現時期別の区分と比較して最も高く，発現時期別の有害事象の発現割合が治療回数の増加に伴って大きく変動する傾向はみられなかった (2.5.5.6.1.3 項参照)．

1 年間の観察で他の抗うつ薬 1 剤投与中の治療必要時にズラノロンの上乗せ投与を繰り返したときの安全性は，A3736 試験 Part A 及び Part B の結果 (A3736 Part A/Part B) に基づき評価した．死亡は認められず，死亡以外の重篤な有害事象は 87 例中 1 例 (1.1%)，治験薬の投与中止に至った有害事象は 87 例中 5 例 (5.7%) に認められたが，いずれも回復又は軽快した (2.5.5.6.2 項及び 2.5.5.6.3 項参照)．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，治療回ごとの各事象の発現割合に大きな差はなかった．また，発現時期別の有害事象では，1 回目の治療は投与期間中の発現割合が高かったが，その他の治療回では一定の傾向はみられず，発現時期別の有害事象の発現割合が治療回数の増加に伴って大きく変動する傾向はみられなかった (2.5.5.6.1.4 項参照)．

注目すべき有害事象のうち，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は，国内及び海外臨床試験の結果からズラノロン群とプラセボ群間で発現割合に明確な差は認められず，安全性に大きな懸念は認められなかった．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が高かった．しかし，発現した鎮静，傾眠，及びめまいに関連する有害事象のうち，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．錯乱状態に関連する有害事象は，ズラノロン群でのみ認められ，発現割合は低かったものの発現した 24 例中 4 例が重篤例として報告された．1 例は治験薬投与終了後に発現し，残り 3 例は治験薬の投与期間中に発現したが，治験薬の投与中止後又は減量後に回復した (2.5.5.6.4 項参照)．

以上から，ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回 14 日間の単剤投与及び抗うつ薬 1 剤にズラノロンを上乗せ投与したとき，ズラノロン単剤による治療を繰り返したとき，及び他の抗うつ薬 1 剤の併用下でズラノロンによる治療を繰り返したときの安全性に大きな懸念はなく，忍容性は良好と考える．

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

うつ病とは，抑うつ気分，興味関心の低下などの精神症状や，睡眠障害，食欲不振/過食，自殺念慮などの身体症状を伴う精神疾患であり，多様な臨床徴候より特徴づけられる．また，心に余裕がなくなることで判断力が低下し，冷静な選択ができなくなった結果，自殺に関連した考えに発展することも特徴の一つである．そのため，うつ病に対する取り組みは，厚生労働省が推進している自殺総合対策大綱の重点施策に設定されるなど，うつ病は深刻な社会問題とし

て取り上げられている疾患である (2.5.1.1.1 項参照).

うつ病の診断には DSM-5 が使用され，そのなかで抑うつ障害群に分類される大うつ病性障害が，一般的にうつ病と呼ばれる状態を定義した診断名である．うつ病の評価指標の 1 つである HAM-D17 では，0～7 点が正常，8～13 点が軽度，14～18 点が中等度，19～22 点が重度，23 点以上が最重度とされている (2.5.1.1.2 項参照).

2.5.6.1.2　現行の治療

うつ病の治療法には，薬物療法を始めとする様々な治療法がある (2.5.1.1.5 項参照)．うつ病の病態は複雑で，症状やその経過も個々の患者で異なるため，日本うつ病学会治療ガイドラインでは，医師とうつ病患者との双方向的なコミュニケーションに基づいて治療方針を決定する SDM が重視されている．そのため，治療方法の選択は個々の患者で異なるが，一般的に軽度のうつ病患者では，基礎的介入に加え，薬物療法や精神療法 (認知療法・認知行動療法など) の実施が検討される．中等度以上のうつ病患者では，軽度のうつ病患者よりも医療介入の必要性が高いため，積極的な薬物療法が推奨される．

薬物療法による治療は，治療目的に応じて 3 つの治療フェーズ (急性期，継続期，維持期) に分けられている．薬物治療が必要な患者では，急性期治療として，抗うつ薬単剤による 6 週間から 12 週間を目安とした薬物治療が行われる．その後，継続期治療では寛解後 4～9 ヵ月の薬物治療の継続，維持期治療では回復後さらなる長期的 (1 年以上) な薬物治療の継続が推奨されている．寛解後に再燃した場合や回復後に再発した場合には，上述した急性期治療から始まる治療サイクルが繰り返される (2.5.1.1.5.1 項参照).

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による医療ニーズ調査 (2019 年) や塩野義製薬株式会社による市場調査 (20■ 年) の結果から，継続的な新薬の登場によって薬剤の選択肢が増え，薬剤貢献度は向上しているものの，依然として治療満足度は低く既存の抗うつ薬による薬物治療には課題があると考えられる (2.5.1.1.5.2 項参照)．既存の抗うつ薬の主な課題としては，治療抵抗性うつ病への効果が低いこと，効果発現が緩徐であること，寛解率が低いことなどが挙げられ，その他に安全性の観点で治療初期の副作用・忍容性やアクチベーション症候群，治療中止後の離脱症状も重要な課題として挙げられる．これらの課題解決に貢献できる新規抗うつ薬に対する期待は大きいと考える (2.5.1.1.5.3 項参照).

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回 14 日間単独投与でうつ病に対して優れた効果を示すこと

中等度以上 (HAM-D17 合計スコアが 22 点以上かつ PHQ-9 合計スコアが 15 点以上) のうつ病患者に対してズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間投与した A3731 試験及び A3734 試験 Part A の 2 つの試験で，30 mg 群は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をプラセボ群より有意に減少させることを確認した (プラセボ群に対する調整群間差：A3731 試験で−2.24 [p = 0.0146]，A3734 試験 Part A で−1.20 [p = 0.0365]，A3731/A3734 Part A 併合で−1.48 [p = 0.0023]) (2.5.4.2.3.1 項参照)．その他の評価項目 (HAM-D17 反応率，

HAM-D17 寛解率，CGI-I 改善率，及び PGI-I 改善率と，CGI-S スコア，SF-36 精神的側面スコア，及び ISI スコアのベースラインからの変化量) でも，主要評価項目の結果を支持する結果であった (2.5.4.2.3.2 項，2.5.4.2.3.3 項，及び 2.5.4.2.3.4 項参照).

A3731 試験及び A3734 試験 Part A で得られた主要評価項目の結果の臨床的意義を検討するため，既存の抗うつ薬の国内第 2 相及び第 3 相試験の対プラセボの効果サイズを比較した結果を表 2.5.6.2-1 に示す．A3731 試験及び A3734 試験 Part A の主要評価時点 (Day 15) での効果サイズは，ぞれぞれ−0.40 及び−0.21 であり，既存の抗うつ薬の主要評価時点 (Day 43 又は 57) での効果サイズの範囲内 (−0.19〜−0.47) であった．したがって，A3731 試験及び A3734 試験 Part A の 30 mg 群で，プラセボ群に対して臨床的意義のある有効性が確認できたと考える．

表 2.5.6.2-1 既存の抗うつ薬のうつ病患者対象国内第 2 相及び第 3 相試験の対プラセボ効果サイズ

一般名		試験名	主要評価時点	試験ごとの効果サイズ [a]	薬剤の統合効果サイズ [b]
既存の抗うつ薬	エスシタロプラム	MLD55-11MDD21	Day 57	-0.05	-0.19
		MLD5511M31	Day 57	-0.30	
	パロキセチン	A203C	Day 43	-0.36	-0.32
		MLD5511M31	Day 57	-0.27[c]	
	ボルチオキセチン	CCT-002	Day 57	-0.24[d]	-0.19
		CCT-003	Day 57	-0.02	
		CCT-004	Day 57	-0.27	
	ミルタザピン	001	Day 43	-0.47	-0.47
	デュロキセチン	A2027	Day 57	-0.20	-0.31
		A203C	Day 43	-0.42	
	ベンラファキシン	B2411263	Day 57	-0.28	-0.28
ズラノロン		A3731	Day 15	-0.40	-0.26
		A3734 Part A	Day 15	-0.21	

PMDA の web サイトにて公開されている申請資料概要を基に作成した．既存の抗うつ薬は，第一選択薬として使用される抗うつ薬で，HAM-D17 又は MADRS (Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale) 合計スコアを評価指標としたプラセボ対照試験が実施された抗うつ薬 (SSRI：エスシタロプラム及びパロキセチン，S-RIM：ボルチオキセチン，NaSSA：ミルタザピン，SNRI：デュロキセチン及びベンラファキシン) を選択した．試験間で評価指標の種類とその標準偏差が異なるため，プラセボ群との群間差を標準偏差で割った効果サイズを算出した．

a HAM-D17に基づく効果サイズを算出.
b 母数モデルに基づくメタアナリシスによる統合効果サイズ.
c 未調整群間差に基づく.
d HAM-D17 の評価がなかったため，MADRS に基づく効果サイズを算出.

以上から，ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回 14 日間投与は，中等度以上のうつ病患者に対して臨床的意義のある有効性を示した新たな抗うつ薬であると考える．

2.5.6.2.2 投与開始後速やかに効果を示すこと

表 2.5.6.2-1 で提示したように，既存の抗うつ薬の臨床試験での主要評価は Day 43 又は Day 57 時点で行われたのに対し，ズラノロンの A3731 試験及び A3734 試験 Part A では，それらよりも早い Day 15 時点で行い，プラセボ群に対する優越性を示した．また，A3731 試験及び A3734 試

験 Part A の 30 mg 群の HAM-D17 合計スコアは，ズラノロン投与開始早期 (Day 3 及び 8) からプラセボ群より減少した (プラセボ群に対する調整群間差：A3731 試験の Day 3 で−1.14 [p = 0.0293]，Day 8 で−2.14 [p = 0.0047]，A3734 試験 Part A の Day 3 で−1.52 [p < 0.0001]，Day 8 で−1.76 [p = 0.0001]) (2.5.4.2.3.1 項参照).

ズラノロンが既存の抗うつ薬に比べ速やかに有効性を発揮することを検討するため，既存の抗うつ薬の国内第 2 相及び第 3 相試験で Day 15 までの対プラセボの効果サイズを比較した結果を表 2.5.6.2-2 に示す．Day 15 時点の効果サイズは，ミルタザピンの 001 試験，ズラノロンの A3731 試験，デュロキセチンの A203C 試験，ズラノロンの A3734 試験 Part A の順に大きい結果であり，既存の抗うつ薬と比較して同等以上であることが示された．また，A3731 試験及び A3734 試験 Part A の Day 3，8，及び 15 での効果サイズは，既存の抗うつ薬の主要評価時点 (Day 43 又は 57) での効果サイズの範囲内 (−0.19～−0.47) であることから (2.5.6.2.1 項参照)，ズラノロンは，投与開始後数日以内に臨床的意義のある効果を速やかに発揮すると考えられる．

表 2.5.6.2-2　既存の抗うつ薬のうつ病患者対象国内第 2 相及び第 3 相試験の対プラセボ効果サイズ (Day 15 時点)

一般名		試験名	評価指標	評価時点	試験ごとの効果サイズ
既存の抗うつ薬	エスシタロプラム	MLD55-11MDD21	HAM-D17	Day 3	---
				Day 8	0.06
				Day 15	-0.04
		MLD5511M31	MADRS[a]	Day 3	---
				Day 8	-0.07
				Day 15	-0.02
	パロキセチン	A203C	HAM-D17	Day 3	---
				Day 8	-0.07
				Day 15	-0.20
		MLD5511M31	MADRS[a]	Day 3	---
				Day 8	-0.04
				Day 15	0.02
	ボルチオキセチン	CCT-002	MADRS[a]	Day 3	---
				Day 8	-0.04
				Day 15	-0.11
		CCT-003	MADRS[a]	Day 3	---
				Day 8	0.14
				Day 15	0.15
		CCT-004[b]	---	---	---
	ミルタザピン	001	HAM-D17	Day 3	---
				Day 8	-0.37
				Day 15	-0.42
	デュロキセチン	A2027	HAM-D17	Day 3	---
				Day 8	0.09
				Day 15	-0.06
		A203C	HAM-D17	Day 3	---
				Day 8	-0.06
				Day 15	-0.29
	ベンラファキシン	B2411263	HAM-D17	Day 3	---
				Day 8	-0.07
				Day 15	-0.13

一般名	試験名	評価指標	評価時点	試験ごとの効果サイズ
ズラノロン	A3731	HAM-D17	Day 3	-0.34
			Day 8	-0.43
			Day 15	-0.40
	A3734 Part A	HAM-D17	Day 3	-0.47
			Day 8	-0.37
			Day 15	-0.21

PMDA の web サイトにて公開されている申請資料概要を基に作成した．既存の抗うつ薬は，第一選択薬として使用される抗うつ薬で，HAM-D17 又は MADRS (Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale) 合計スコアを評価指標としたプラセボ対照試験が実施された抗うつ薬 (SSRI：エスシタロプラム及びパロキセチン，S-RIM：ボルチオキセチン，NaSSA：ミルタザピン，SNRI：デュロキセチン及びベンラファキシン) を選択した．試験間で評価指標の種類とその標準偏差が異なるため，プラセボ群との群間差を標準偏差で割った効果サイズを算出した．
a　HAM-D17 の推移データを確認できなかったため，MADRS を代替指標として算出．
b　Day 3，8，15 のデータを確認できなかったため除外．

2.5.1.1.5.3 項で述べたように，既存の抗うつ薬の課題の一つは，効果発現が緩徐であることである．効果発現が緩徐であることは，既存の抗うつ薬投与初期の治療継続性を低下させる一因になっていると考えられる．その結果，治療開始初期に生命に危機的な影響を及ぼす自殺関連行動が懸念され，自殺リスクが高く目が離せない状態が長引き，かつ二次的な心理社会的損失 (QOL や生産性の低下，仕事の制限，対人関係の悪化など) を引き起こす恐れがある．市場調査の結果からも，うつ症状の早期改善の医療上のメリットはあり，即効性のある抗うつ薬への期待が確認された．

以上から，ズラノロンは投与開始早期から効果を発揮する抗うつ薬であり，既存の抗うつ薬の課題解決に貢献し，即効性がもたらす様々な医療上のメリットを提供できる新しい抗うつ薬であると考える．

2.5.6.2.3　新規作用機序の抗うつ薬であること

日本で承認されている抗うつ薬は，モノアミン仮説に基づいた作用機序を持つ薬剤のみである (2.5.1.1.5.1 項参照)．2.5.1.1.5.2 項で述べたように，公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団による医療ニーズ調査 (2019 年) や塩野義製薬株式会社による市場調査 (2024 年) の結果で，継続的な新薬の登場によって薬剤の選択肢は増え，薬剤貢献度は向上しているものの，うつ病治療に対する治療満足度は依然低いことが示されている．また，異なる作用機序を持つ抗うつ薬は，治療抵抗性うつ病患者への治療選択肢が増えることに寄与できる可能性がある (2.5.1.1.5.3 項参照)．このため，$GABA_A$ 受容体に対する PAM として作用するズラノロン (2.5.1.2.1 項参照) は，既存の抗うつ薬とは異なり，新たな治療選択肢として有用であり，うつ病治療への貢献が期待できると考える．

2.5.6.2.4　用量調節 (漸増・漸減) が不要であること

2.5.1.1.5.3 項で述べたように，既存の抗うつ薬の投与開始時には，副作用対策のために漸増投与が必要であること，投与終了・中止時には，中止後症状の発現を軽減するために漸減投与が必要である．特に，投与初期の副作用による忍容性の低さは，投与初期の治療継続性を低下させる一因になっていると考えられる．

ズラノロンの国内患者対象試験は，固定用量で実施され，これらの試験で確認された発現時期別の有害事象の発現割合のうち，投与期間中の発現割合はプラセボ群よりズラノロン 30 mg 群で高かった (2.5.5.6.1.1 項及び 2.5.5.6.1.2 項参照)．しかし，有害事象による中止率は低く，投与順守率の平均値も 100%に近い値であり，いずれの試験でもズラノロン 30 mg 群とプラセボ群間で同程度であった (有害事象による中止率は，A3731 試験の 30 mg 群で 1.2% [1/82 例]，プラセボ群で 0% [0/83 例]，A3734 試験 Part A の 30 mg 群で 1.4% [3/207 例]，プラセボ群で 0.5% [1/205 例]，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 1.8% [1/55 例]，プラセボ群で 1.9% [1/53 例] [表 2.7.3.3-1 参照]．投与順守率の平均値 [標準偏差] は，A3731/A3734 Part A 併合の 30 mg 群で 98.3 [7.2] %，プラセボ群で 99.3 [3.1] %，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 99.4 [2.1] %，プラセボ群で 99.5 [2.2] % [表 2.7.4.1-14，表 2.7.4.1-15 参照])．また，アクチベーション症候群として定義した 10 事象 (「不安」，「易刺激性」，「パニック発作」，「敵意」，「攻撃性」，「衝動行為」，「アカシジア」，「軽躁」，「躁病」，又は「不眠症」) の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 30 mg 群で 1.4% (4/284 例)，プラセボ群で 1.1% (3/278 例)，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 5.5% (3/55 例)，プラセボ群で 5.8% (3/52 例) であり，30 mg 群とプラセボ群間で発現割合に明確な差はなかった．海外患者対象試験でも，アクチベーション症候群の発現割合にズラノロンの各群とプラセボ群間に明確な差はなかった．そのため，ズラノロン投与によってアクチベーション症候群が惹起される可能性は低いと考えられた (2.5.5.6.4.10 項参照)．これらの結果から，投与初期の漸増は不要と考える．

国内患者対象試験で，中止後症状について評価した結果，治験薬投与終了以降に顕著に増加する有害事象はなかったため，ズラノロン投与によって中止後症状が発現するリスクは低いと考えられた (2.5.5.6.1.1 項，2.5.5.6.1.2 項，2.5.5.6.1.3 項，及び 2.5.5.7.6 項参照)．そのため，投与中止・終了時の漸減は不要と考える．

以上から，ズラノロン投与初期の安全性に問題はなく忍容性は許容可能であり，中止後症状の発現リスクも低いため，用量調節 (漸増・漸減) なく使用可能であることから，医師及び患者に対しての利便性の高い抗うつ薬となることが期待される．

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 傾眠及びめまい

国内患者対象試験で傾眠に関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 30 mg 群で 15.5% (44/284 例)，プラセボ群で 6.1% (17/278 例)，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 20.0% (11/55 例)，プラセボ群で 5.8% (3/52 例) であった．めまいに関連する有害事象の発現割合は，A3731/A3734 Part A 併合の 30 mg 群で 13.0% (37/284 例)，プラセボ群で 2.2% (6/278 例)，A3736 試験 Part A の 30 mg 群で 7.3% (4/55 例)，プラセボ群で 1.9% (1/52 例) であった．傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合は，プラセボ群より 30 mg 群で高かった．また，海外患者対象試験でも，傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合はプラセボ群よりズラノロンの各群で高かった．しかし，国内及び海外患者対象試験で発現した傾眠及びめまいに関連する有害事象は全て非重篤であり，ほとんどが軽度又は中等度であった (2.5.5.6.4.2 項及び 2.5.5.6.4.3 項参照)．

海外で健康成人を対象に実施した自動車運転能力評価試験 (217-CLP-113，217-CLP-117) で，ズラノロンの自動車運転能力への影響を評価した結果，30 mg 及び 50 mg のいずれの用量でも投与開始翌日に運転能力の低下が認められ，50 mg では 7 日間反復投与終了翌日もプラセボ群と比較して有意な運転への影響が認められた．この結果から，危険を伴う機械操作中に傾眠又はめまいに関連する有害事象が発現した場合や，傾眠又はめまいに関連する有害事象の発現中に危険を伴う機械操作に従事した場合には，重大な事故及び転帰に至る可能性があると考える (2.5.5.7.7 項参照).

傾眠及びめまいに関連する有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して 30 mg 群で高かったこと，傾眠又はめまいは自動車運転などの機械操作への影響を増大させる可能性があることから，傾眠及びめまいを医薬品リスク管理計画書 (RMP) で重要な特定されたリスクとした．そのため，リスク最小化策として，自動車運転などの機械操作への影響について添付文書の「重要な基本的注意」項，傾眠及びめまいを添付文書の「副作用 (その他の副作用)」項に記載し注意喚起することとした．

2.5.6.3.2　　錯乱状態

国内及患者対象試験で錯乱状態に関連する有害事象は認められなかったものの，海外患者対象試験ではズラノロン群全体で 1.0% (24/2437 例) に認められた．錯乱状態に関連する有害事象が発現した試験参加者のうち 16.7% (4/24 例) が重篤であった (2.5.5.6.4.4 項参照).

ズラノロンの錯乱状態の発現割合は低く，ほとんどが軽度又は中等度であったものの，錯乱状態が発現した場合，重篤化する可能性があるため，錯乱状態を RMP で重要な特定されたリスクとした．リスク最小化策として，錯乱状態を添付文書の「副作用 (重大な副作用)」項に記載し注意喚起することとした．

2.5.6.3.3　　過度の鎮静

ラット及びイヌ反復経口毒性試験で申請用量 (ズラノロン 30 mg) の曝露量の 4～14 倍で，呼吸抑制を伴う過度の鎮静が認められており，死亡に至った個体も認められた (2.4.4.2 項参照).

鎮静に関連する有害事象は国内及び海外患者対象試験で認められたものの，重篤例の報告はなかった (2.5.5.6.4.1 項参照)．A3731 試験では，スパイロメトリーを用いた呼吸機能検査を実施したが，ズラノロンの呼吸機能への明らかな影響は認められなかった (2.7.6.16 参照)．しかし，ズラノロンの薬理作用を踏まえると，BZ 系薬剤で認められる呼吸抑制を伴う過度の鎮静が発現するリスクは否定できない．また，ヒトで過度の鎮静により呼吸抑制や意識消失などが発現した場合，生命を脅かすおそれがある．そのため，過度の鎮静を RMP で重要な潜在的リスクとした．リスク最小化策として，過度の鎮静を添付文書の「合併症・既往歴等のある患者」及び「過量投与」項に記載し注意喚起することとした．

2.5.6.3.4　　胚・胎児毒性

ラット胚・胎児発生試験で，申請用量 30 mg 投与時の推定曝露の 18.0 倍相当で胚・胎児毒性を示す胎児の形態異常が認められた (生殖発生毒性試験での NOAEL：7.5 mg/kg/日 [申請用量

30 mg での AUC 及び C_{max} の 9.94 倍及び 9.75 倍に相当]) (2.5.5.7.3.1 項参照).

国内及び海外で実施した臨床試験では，妊婦に対するズラノロンの投与経験はないが，2024 年 8 月までにズラノロンの投与を受けた 12 例の妊娠症例が確認され，6 例は健康な新生児の分娩，4 例は選択的中絶，1 例は胎児死亡，1 例は妊娠転帰不明であった.

生殖発生毒性試験の NOAEL (7.5 mg/kg/日) での曝露量は，申請用量 30 mg での曝露量と約 10 倍の乖離はあるものの，「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」で定められている臨床使用での懸念が小さいとされる基準である最大推奨臨床用量の曝露量の 25 倍より低いことを踏まえると，ズラノロン投与によるヒトでの胎児への影響が懸念される (2.5.5.7.3.1 項参照). 一方，妊娠症例に関するデータは限定的であり，妊婦に対するズラノロンの影響は検討できていない.

以上から，胚・胎児毒性を RMP で重要な潜在的リスクとした．リスク最小化策として，胚・胎児毒性リスクについて添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意 (妊婦)」項に記載し注意喚起することとした．また，妊娠する可能性がある女性に対しても，ズラノロンの半減期 (15～20 時間) に基づき，最終投与後 1 週間の避妊の必要性を添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意 (生殖能を有する者)」項で記載し注意喚起することとした.

2.5.6.3.5　　依存・乱用

ズラノロンは BZ 系薬剤と同様に乱用リスクや精神及び身体依存を示す可能性があり，非臨床試験で乱用リスクや精神及び身体依存を示唆する所見が認められた (2.4.4.7.3 項参照).

国内患者対象試験では，依存性に関連する有害事象は認められず，D-2-A，D-2-B，DEQ-5 を用いて薬物依存性や薬物乱用リスクなどを評価したが，薬物依存及び薬物乱用の可能性は否定された．海外患者対象試験では，依存性を疑う事象が認められたが，発現割合はプラセボ群とズラノロン群で同程度であった (2.5.5.6.4.7 項参照).

薬物依存ではない中枢神経系抑制薬の娯楽的使用者を対象とした薬物嗜好性試験 (217-CLP-110 試験) では，ズラノロン 30 mg，60 mg，及び 90 mg はプラセボ群よりも乱用の可能性が高くなることが示唆されたが，申請用量 (ズラノロン 30 mg) では陽性対照であるアルプラゾラムよりも乱用の可能性は著しく低かった (2.5.5.7.5 項参照).

以上より，ズラノロンによる依存・乱用リスクは現時点では明確ではないものの，ズラノロンの薬理作用に基づくと依存・乱用リスクは否定できない．また，薬物嗜好性試験の結果からも乱用の可能性が示唆されたことから，依存・乱用を RMP で重要な潜在的リスクとした．リスク最小化策として，依存・乱用リスクについて添付文書の「効能・効果に関連する注意」，「用法・用量に関連する注意」，及び「重要な基本的注意」項に記載し注意喚起することとした.

2.5.6.3.6　　自殺念慮・自殺行動

国内患者対象試験で自殺に関連する有害事象は認められなかった．海外患者対象試験では自殺に関連する有害事象が報告されたものの，発現割合はズラノロンの各群とプラセボ群で明確な差はなかった．また，国内外の全ての試験で治験開始後の自殺念慮や自殺関連行動は C-SSRS を用いて評価したが，いずれの試験でも自殺念慮及び自殺関連行動に関する懸念は認められな

かった (2.5.5.6.4.8 項参照). したがって，ズラノロンが自殺リスクを増加させる傾向は認められなかった.

一方で，うつ病患者では自殺リスクが高く，日本うつ病学会治療ガイドラインでは特に 24 歳以下で抗うつ薬投与による自殺傾向のリスク増加が報告されており，自殺念慮・自殺行動は抗うつ薬での共通の注意事項である．そのため，抗うつ薬共通のリスクとして，自殺念慮・自殺行動を RMP で重要な潜在的リスクとした．リスク最小化策として，自殺念慮・自殺行動リスクについて添付文書の「効能・効果に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「合併症・既往歴等のある患者」，及び「臨床使用に基づく情報」項に記載し注意喚起することとした.

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

中等度以上のうつ病患者を対象とした A3731 試験及び A3734 試験では，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で，30 mg 群はプラセボ群に対する優越性を示し，臨床的意義のある抗うつ効果が認められた. 既存の抗うつ薬は投与開始後 6～8 週間で効果が得られるのに対し，ズラノロンは投与開始後 2 週間で効果が得られ，さらに投与開始早期である Day 3 から抗うつ効果を発揮する特徴を有する．また，ズラノロンは投与開始時から漸増を必要とせず有効用量での治療が可能であり，投与終了時の漸減も不要である.

安全性については，国内及び海外患者対象試験で大きな問題は認められず，忍容性は良好であった．しかし，ズラノロンの薬理作用や国内外の臨床試験成績から，重要な特定されたリスクとして傾眠及びめまい，並びに錯乱状態，重要な潜在的リスクとして過度の鎮静，胚・胎児毒性，依存・乱用，及び自殺念慮・自殺行動を RMP で設定した．添付文書などで注意喚起し，製造販売後も引き続き情報収集を行うことでリスクは最小化できると考える.

以上のことから，ズラノロンは既存の抗うつ薬とは異なる新しい作用機序により即効性のある抗うつ効果を示し，その安全性も忍容性のあることが確認された．そのため，ズラノロンのベネフィットはリスクを上回ると考えられる．ズラノロンの医療現場への導入は，新たな治療選択肢の一つとなり，うつ病に対する薬物治療の治療成績向上に繋がることが期待される.

2.5.7 参考文献

1. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. 2017.
2. 厚生労働省．自殺総合対策大綱．2022 年.
3. World Health Organization. Depressive disorder (depression). 31 March 2023.
4. 中川敦夫. 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．臨床精神薬理．2022；25：623-31.
5. Cha´vez-Castillo M, Nu´ñez V, Nava M, et al. Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. Adv Pharmacol Sci. 2019;1-20.
6. 山脇成人. 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．学術の動向．2016；21(4)：56-8.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

(DSM-5). 2013.
8. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression the treatment and management of depression in adults updated edition. 2010.
9. 中林哲夫．臨床試験の各論：②うつ病．臨床精神薬理．2018；21(12)：1663-73.
10. 川上憲人．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．2004～2006 年度.
11. 厚生労働省．令和 2 年 (2020) 患者調査の概況.
12. 厚生労働省．平成 29 年 (2017) 患者調査の概況.
13. 日本周産期メンタルヘルス学会．周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド 2017.
14. Tokumitsu K, Sugawara N, Maruo K, Suzuki T, Yasui-Furukori N, Shimoda K. Prevalence of perinatal depression among Japanese women: a meta-analysis. Ann Gen Psychiatry. 2020;19(41):1-18.
15. 学校法人慶應義塾.「精神疾患の社会的コストの推計」事業実績報告書．2011 年 3 月.
16. Karrouri R, Hammani Z, Benjelloun R, Otheman Y. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. World J Clin Cases. 2021;9(31):9350-67.
17. 日本うつ病学会．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 1 日改訂.
18. 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．うつ病診療の要点-10.
19. 日本うつ病学会．SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言．2009 年.
20. 中村暖，山田浩樹，岩波明．うつ病の薬物療法．昭和学士会誌．2014；74(6)：621-7.
21. 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団．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)」．2019 年度.
22. 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団．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．2020 年度.
23. 厚生労働省．抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン．2010 年.
24. 樋口輝彦．新規抗うつ薬に求められるもの：現状と期待．臨床精神薬理．2009；12(8)：1703-8.
25. Furukawa TA, Onishi Y, Hinotsu S, et al. Prescription patterns following first-line new generation antidepressants for depression in Japan: A naturalistic cohort study based on a large claims database. Journal of Affective Disorders. 2013;150:916-22.
26. Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. J Clin Psychiatry. 2001;62(22):30-3.
27. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905-17.
28. 一般社団法人京都府薬剤師会．きょうと薬事情報 Q：抗うつ薬による activation syndrome とはどういうものか？．p.76-7.
29. Sieghart W, Fuchs K, Tretter V, et al. Structure and subunit composition of $GABA_A$ receptors. Neurochem Int. 1999;34:379-85.
30. Engin E, Benham RS, Rudolph U. An emerging circuit pharmacology of $GABA_A$ receptors. Trends

Pharmacol Sci. 2018;39(8):710-32.
31. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of $GABA_A$ receptors. Nat Rev Neurosci. 2005;6(3):215-29.
32. Vida I, Bartos M, Jonas P. Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates. Neuron. 2006;49(1):107-17.
33. Nusser Z, Mody I. Selective modulation of tonic and phasic inhibitions in dentate gyrus granule cells. J Neurophysiol. 2002;87(5):2624-28.
34. Lee V, Maguire J. The impact of tonic $GABA_A$ receptor-mediated inhibition on neuronal excitability varies across brain region and cell type. Front Neural Circuit. 2014;8(3):1-27.
35. Pavlov I, Savtchenko LP, Song I, et al. Tonic $GABA_A$ conductance bidirectionally controls interneuron firing pattern and synchronization in the CA3 hippocampal network. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(1):504-9.
36. Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. $GABA_A$ receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. J Genet Eng Biotechnol. 2021;19(123):1-15.
37. Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. Transl Psychiatry. 2023;13(228):1-16.
38. Sigel E. Mapping of the benzodiazepine recognition site on $GABA_A$ receptors. Curr Top Med Chem. 2002;2(8):833-39.
39. Hosie AM, Wilkins ME, da Silva HMA, Smart TG. Endogenous neurosteroids regulate $GABA_A$ receptors through two discrete transmembrane sites. Nature. 2006;444(7118):486-9.
40. Hosie AM, Wilkins ME, Smart TG. Neurosteroid binding sites on $GABA_A$ receptors. Pharmacol Ther. 2007;116(1):7-19.
41. Hosie AM, Clarke L, da Silva H, Smart TG. Conserved site for neurosteroid modulation of $GABA_A$ receptors. Neuropharmacology. 2009;56(1):149-54.
42. Laverty D, Thomas P, Field M, et al. Crystal structures of a $GABA_A$-receptor chimera reveal new endogenous neurosteroid-binding sites. Nat Struct Mol Biol. 2017;24(11):977-85.
43. Health Research Borard. Guidance on appropriate prescribing of benzodiazepines and z-drugs (BZRA) in the treatment of anxiety and insomnia. 2018.
44. Inoue T, Fujimoto S, Marumoto T, et al. Therapeutic Potential of Vortioxetine for Anxious Depression: A Post Hoc Analysis of Data from a Clinical Trial Conducted in Japan. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:3781-90.
45. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. J Affect Disord. 2000;59(2):119-26.
46. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. Psychol Med. 2004;34(7):1299-308.