

## DI 委員会トピックス

### アロプレグナノロン様GABA<sub>A</sub>受容体機能賦活剤 ザズベイ®カプセル30mg

うつ病は「大うつ病性障害」とも呼ばれ、憂うつな気分や意欲の低下などの精神的な症状と、さらに食欲不振、不眠、疲労などの身体的な症状が2週間以上持続する状態をいう。うつ病の診断には、精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）という抑うつエピソードの診断基準が広く使用されている。

発症のしくみについては、セロトニンやノルアドレナリン、ドーパミンなどのモノアミンと呼ばれる神経伝達物質の機能が低下することで起こるとする説が有力とされ、うつ病の薬物療法ではこれら神経伝達物質の量の不足を補うことが基本となる。

抗うつ薬は比較的副作用の少ない新規抗うつ薬から開始することが一般的で、新規抗うつ薬にはSSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）、NaSSA（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）などがある。これらが効果や忍容性の点で問題がある場合や重症の場合は従来型の抗うつ薬（三環系、四環系）が用いられることもある。

従来薬物療法において、効果が現れるまでには早くても半月くらいはかかると言われており、効果発現が早い治療薬が求められていた。

一方、うつ病患者やうつ病モデル動物の脳において、GABA やその受容体である GABA<sub>A</sub> 受容体の減少・機能低下が認められている。GABA は脳内の興奮を抑え、精神を安定させる抑制性の神経伝達物質であり、その機能が低下すると、ストレスの蓄積やイライラ、不安を引き起こし、うつ病の発症につながる可能性があると考えられている。

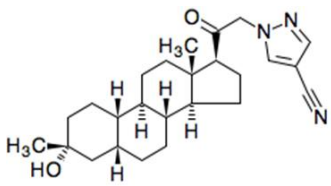
ザズベイ®（ズラノロン）は、日本で初めて承認された新規作用機序を有するうつ病治療薬で、後シナプス部位およびシナプス外の GABA<sub>A</sub> 受容体に作用する GABA<sub>A</sub> 受容体ポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）\*である。

\*GABA<sub>A</sub>受容体を直接活性化することなく、アゴニストに対する感受性と活性を高める特性を持つ化合物

ズラノロンはシナプスおよびシナプス外の GABA<sub>A</sub> 受容体の神経ステロイド結合部位（アロステリックサイト）に結合し、GABA による抑制性神経伝達を増強する。うつ病患者では脳内の内因性神経ステロイド（アロプレグナノロン）の濃度が低下していることが知られており、ズラノロンはこの神経ステロイドの作用を薬理的に補完するものと考えられている。なお、この作用機序はモノアミン系を介さないため、従来薬物療法とは異なる速度で効果を発揮する。

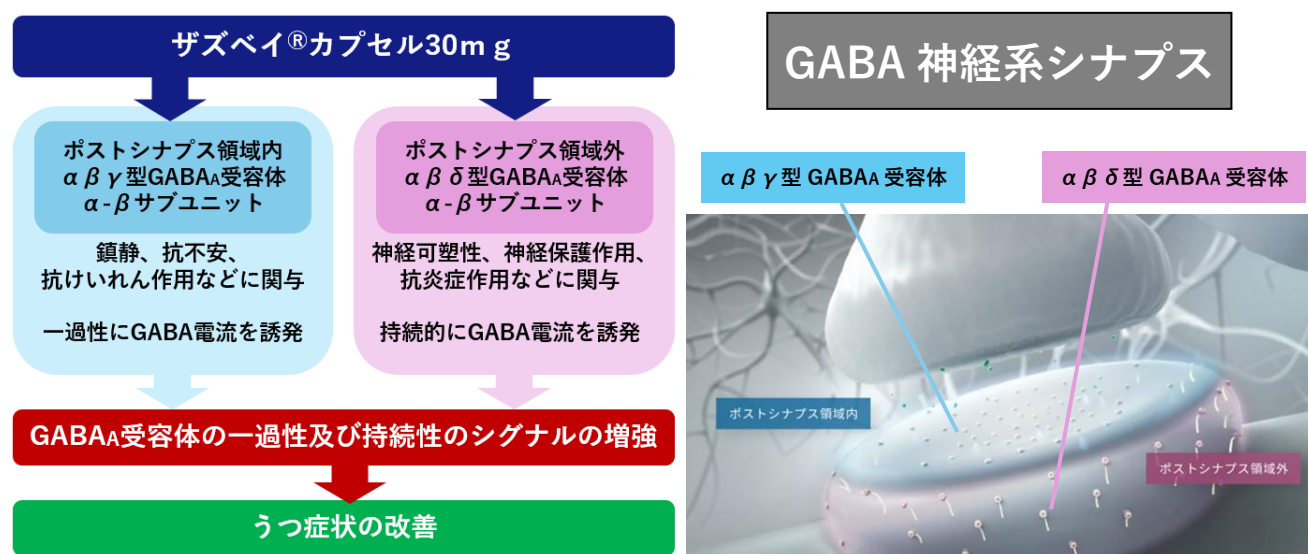
GABAergic な抑制系の増強は比較的速やかに神経回路の活動を調整するため、投与早期からの効果発現につながると考えられている。

ザズベイ®は、うつ病治療において「急性期の症状を速やかに改善する」という明確なコンセプトを持つ薬剤あり、14日間という短期集中型の投与設計は、既存の抗うつ薬の効果発現までの「空白期間」を埋める役割が期待されている。

薬剤名	ザズベイ®カプセル30mg
一般名・構造式	ズラノロン  分子式：C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 分子量：409.56
組成	1カプセル中 ズラノロン：30mg 添加剤：ケイ酸処理結晶セルロース、D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム カプセル本体中：ゼラチン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、酢酸、ラウリル硫酸ナトリウム
性状	キャップが橙色、ボディが淡橙色の不透明な硬カプセル剤である。内容物は白色の粉末又は塊である。
効能・効果	うつ病・うつ状態
用法・用量	通常、成人にはズラノロンとして30mgを1日1回14日間夕食後に経口投与する。なお、本剤による治療を再度行う場合には、投与終了から6週間以上の間隔をあけること。
包装	14カプセル [7カプセル (PTP) ×2]
薬価	646.80 円/カプセル

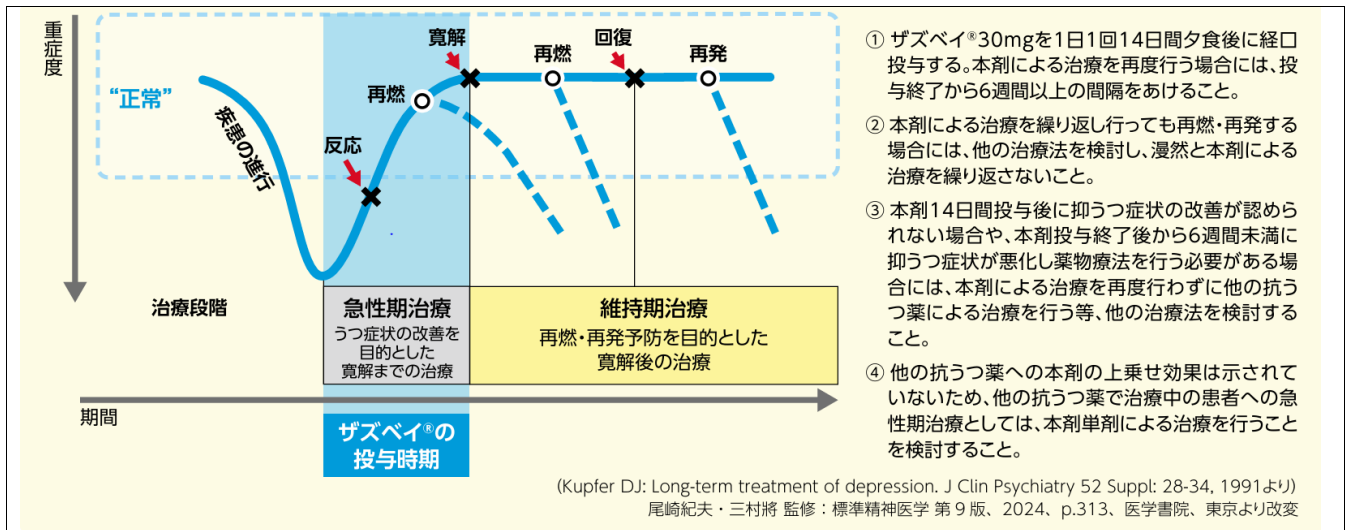
#### 作用機序

1. ザズベイ®は、神経ステロイドである内因性「アロプレグナノロン」のアナログであり、GABA<sub>A</sub>受容体のGABA<sub>A</sub>受容体ポジティブアロステリックモジュレーター (PAM) として、抑制性シグナルを増強する。
2. ポストシナプス領域内には、主にαβγサブユニットで構成されるαβγ型GABA<sub>A</sub>受容体が、ポストシナプス領域外には、主にαβδサブユニットで構成されるαβδ型GABA<sub>A</sub>受容体が存在する。
3. ザズベイ®はαβγ型GABA<sub>A</sub>受容体とαβδ型GABA<sub>A</sub>受容体の両方に作用し、抑制性シグナルを増強することで、抗うつ作用を示すと考えられている。



#### うつ病の経過とザズベイ®カプセル30mgの投与時期

ザズベイ®は依存形成リスクがあることから、「抑うつ症状が認められる患者の急性期治療」に対して14日間の投与が基本となる。

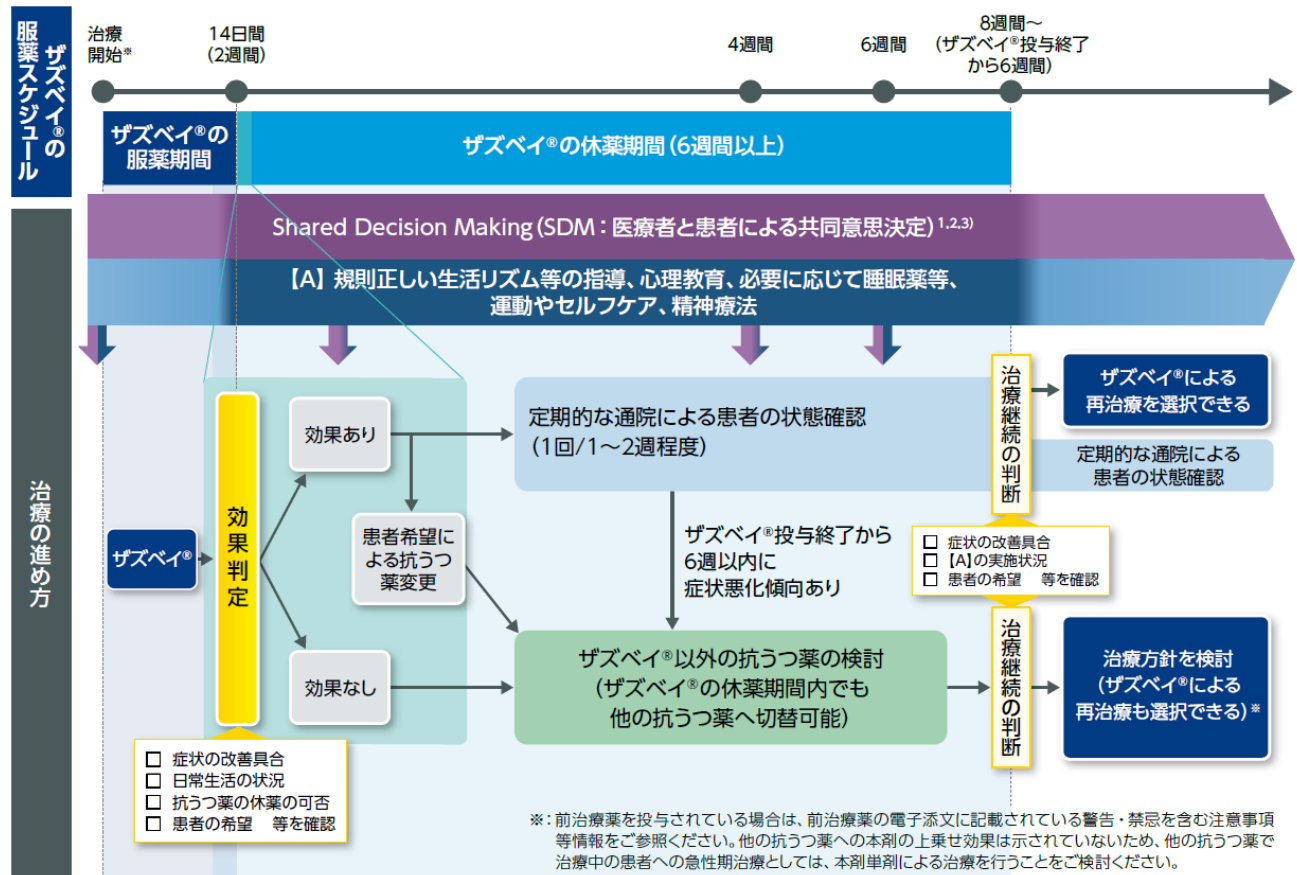


- 本剤を14日間（2週間）投与した後は、患者の抑うつ状態の変化や副作用の発現、治療意向などを確認するため、投与終了時以降も1～2週間に1回程度は定期的に診察する。
- うつ病の症状改善を目的とした寛解までの治療が「急性期治療」であり、再発・再燃予防を目的とした寛解後の治療が「維持期治療」となる。

塩野義製薬ホームページ資料より

### ザズベイ®カプセル30mgを用いたうつ病治療の全体像

#### 治療フロー図（急性期治療）



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

① ザズベイ®による治療効果が得られた場合には、定期的な通院（1～2週間に1回を目安）により患者の状態を確認する。

6週間の休薬後に患者の状態や希望を確認し、抑うつ症状が寛解又は回復した後に再燃・再発が認められた場合には、ザズベイ®による再治療の有無を判断する。

もし患者が変薬を希望した場合は、その希望に基づいて検討する。

② ザズベイ®による治療効果が得られたが、患者が変薬を希望する場合は、ザズベイ®以外の抗うつ薬を検討する。

③ ザズベイ®の効果が十分に得られなかった場合には、ザズベイ®以外の抗うつ薬への切替を検討する。ザズベイ®の休薬期間内であっても、他の抗うつ薬への切替が可能である。患者のザズベイ®による治療希望があった場合には、再投与も選択できますが、患者の状態を観察したうえで検討する。

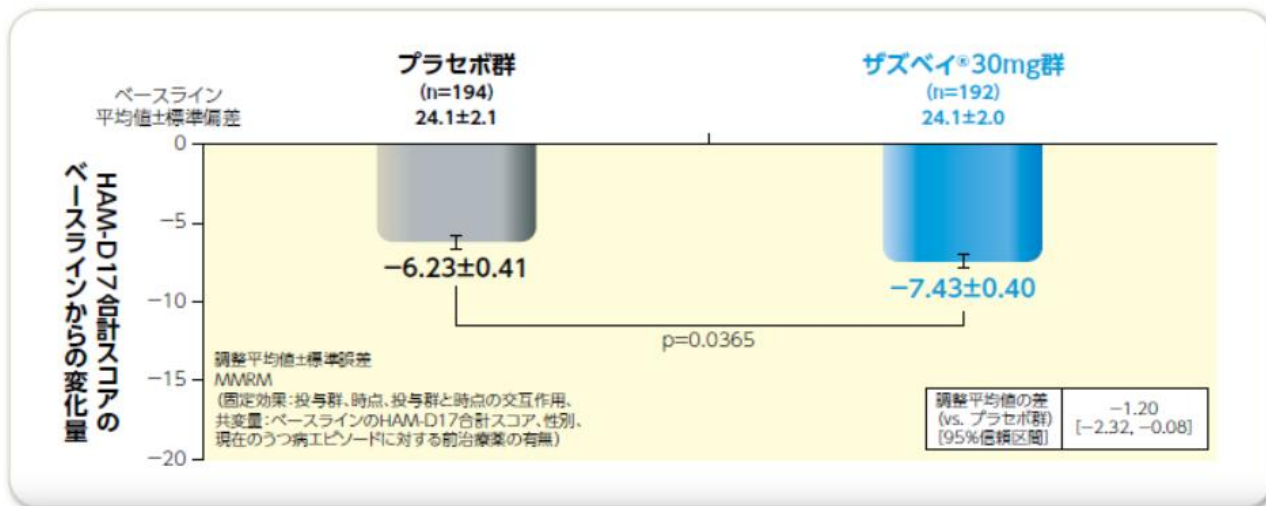
全体を通して、ザズベイ®の服薬だけでなく、規則正しい生活リズム等の指導、心理教育、必要に応じた睡眠薬投与、運動やセルフケア、精神療法といった薬物療法以外のうつ病の基本的な治療も並行して行う。

塩野義製薬ホームページ資料より

### ザズベイ®カプセル30mgの有効性

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

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



塩野義製薬ホームページ資料より

【ハミルトンうつ病評価尺度17項目版（HAM-D17）とは】

HAM-D17は、17の項目で構成され、各項目ごとに0～2点または0～4点のスコアが付けられる。

合計スコアうつ病の重症度0～6点：正常（うつ病ではない）、7～12点：軽症、13～17点：中等症、18～24点：重症、25点以上：極めて重症

このスコアによって、治療の方針を決めたり、抗うつ薬や精神療法の効果を評価することができる。

#### 参考資料

- ・ ザズベイ®カプセル30mg添付文書
- ・ ザズベイ®カプセル30mgインタビューフォーム
- ・ ザズベイ®カプセル30mg総合製品情報概要
- ・ 塩野義製薬株式会社ホームページ