ザズベイカプセル 30 mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 7
2.6.4 薬物動態の概要文 9
2.6.4.1 まとめ 9
2.6.4.2 分析法 11
2.6.4.2.1 定量法 11
2.6.4.2.1.1 マウス，ラット，イヌ及びウサギ血漿中ズラノロン濃度測定法 11
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 マウス単回投与試験 12
2.6.4.3.2 ラット単回投与試験 14
2.6.4.3.2.1 ラット単回静脈内投与後のズラノロンの薬物動態 14
2.6.4.3.2.2 ラット単回経口投与後のズラノロンの薬物動態及びバイオアベイラビリティ 16
2.6.4.3.2.3 ラット単回腹腔内投与後のズラノロンの薬物動態 19
2.6.4.3.2.4 ラット単回経口投与後のズラノロンのトキシコキネティクス 20
2.6.4.3.3 イヌ単回投与試験 21
2.6.4.3.3.1 イヌ単回静脈内投与後のズラノロンの薬物動態 21
2.6.4.3.3.2 イヌ単回経口投与後のズラノロンの薬物動態並びにバイオアベイラビリティ 22
2.6.4.3.3.3 イヌ単回経口投与後のズラノロンのトキシコキネティクス 23
2.6.4.3.4 マウス反復投与試験 24
2.6.4.3.4.1 マウスがん原性試験 24
2.6.4.3.5 ラット反復投与試験 26
2.6.4.3.5.1 成熟雄雌ラットを用いた一般毒性試験及びがん原性試験におけるズラノロンのトキシコキネティクス評価 26
2.6.4.3.5.2 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 31
2.6.4.3.5.3 ラット胚・胎児発生に関する試験 31
2.6.4.3.5.4 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 32
2.6.4.3.5.5 幼若ラット 7 週間反復経口投与毒性試験 33
2.6.4.3.6 ウサギ反復投与試験 35
2.6.4.3.6.1 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 35
2.6.4.3.7 イヌ反復投与試験 36
2.6.4.3.7.1 イヌ反復経口投与試験におけるズラノロンの薬物動態評価 36
2.6.4.3.7.2 イヌ反復経口投与一般毒性試験におけるズラノロンのトキシコキネティクス評価 37

2.6.4.4 分布 42
2.6.4.4.1 In vitro 試験 42
2.6.4.4.1.1 ズラノロンのタンパク結合 42
2.6.4.4.1.2 ズラノロン代謝物のタンパク結合 42
2.6.4.4.2 In vivo 試験 43
2.6.4.4.2.1 マウスにおける脳中ズラノロン濃度 43
2.6.4.4.2.2 ラットにおける脳中ズラノロン濃度 44
2.6.4.4.2.3 ラットにおける[^{14}C]-ズラノロン及び関連放射能の組織分布 45
2.6.4.4.2.4 ラットにおけるズラノロンの血球移行性 49
2.6.4.5 代謝 49
2.6.4.5.1 In vitro 代謝試験 49
2.6.4.5.1.1 ラット，イヌ及びヒト肝細胞を用いた in vitro 代謝 49
2.6.4.5.1.2 代謝酵素の同定 50
2.6.4.5.2 In vivo 代謝試験 50
2.6.4.5.2.1 マウスにおける in vivo 代謝試験 51
2.6.4.5.2.2 ラットにおける in vivo 代謝試験 53
2.6.4.5.2.3 イヌにおける in vivo 代謝試験 58
2.6.4.5.2.4 ヒトおける in vivo 代謝試験 61
2.6.4.5.2.5 ラット，イヌ及びヒトの血漿中代謝物の比較 67
2.6.4.5.3 薬物代謝酵素の誘導及び阻害 69
2.6.4.5.3.1 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの誘導作用 69
2.6.4.5.3.2 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの阻害作用 70
2.6.4.5.3.3 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物の阻害作用 71
2.6.4.6 排泄 73
2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験 73
2.6.4.6.1.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿，糞及び胆汁中排泄 73
2.6.4.6.2 イヌにおける排泄試験 74
2.6.4.6.2.1 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿及び糞中排泄 74
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 74
2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対するズラノロンの基質評価 74
2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターに対するズラノロンの阻害評価 75
2.6.4.8 考察及び結論 76
2.6.4.9 図表 82
2.6.4.10 参考文献 82

表

表 2.6.4.2-1 ズラノロンの定量法 11
表 2.6.4.3-1 雄性マウス単回静脈内 (bolus) 投与後の血漿中ズラノロンの薬物動態パラメータ 12
表 2.6.4.3-2 マウス単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 13
表 2.6.4.3-3 雄性マウス単回腹腔内投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4.3-4 ラット単回静脈内 (bolus) 投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4.3-5 ラット単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 18
表 2.6.4.3-6 [^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を単回経口投与した雌雄 Sprague Dawley 系ラットの血液及び血漿中放射能の平均薬物動態パラメータ (4.2.2.2-16) 19
表 2.6.4.3-7 ズラノロン(30% HPβCD 製剤) を単回腹腔内投与したラットの血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 19
表 2.6.4.3-8 ズラノロン (2%コポビドン製剤) を単回経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (4.2.3.1-01) 20
表 2.6.4.3-9 雄性ビーグルイヌ単回静脈内 (bolus) 投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 21
表 2.6.4.3-10 雄性ビーグルイヌ単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 22
表 2.6.4.3-11 [^{14}C]-ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を単回経口投与した雌雄ビーグルイヌの血液及び血漿中における放射能の平均薬物動態パラメータ (4.2.2.2-20) 23
表 2.6.4.3-12 ビーグルイヌ単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 24
表 2.6.4.3-13 ズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与した野生型及びヘミ接合性 rasH2 マウスの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 25
表 2.6.4.3-14 ズラノロンを反復経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 非適用試験のデータ) 27
表 2.6.4.3-15 ズラノロンを反復経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 適用試験のデータ) 29
表 2.6.4.3-16 ズラノロンを反復経口投与した受胎能試験のラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 31
表 2.6.4.3-17 ズラノロンを反復経口投与した妊娠ラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 32

表 2.6.4.3-18 ズラノロンを反復経口投与した妊娠ラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 33
表 2.6.4.3-19 幼若動物を用いた毒性試験におけるズラノロンを反復経口投与したときのラット血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 34
表 2.6.4.3-20 ズラノロンを反復経口投与した妊娠ウサギの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ 36
表 2.6.4.3-21 ズラノロン (30% SBECD 製剤) を反復経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ 36
表 2.6.4.3-22 ズラノロンを反復経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 非適用試験のデータ) 38
表 2.6.4.3-23 ズラノロンを反復経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 適用試験のデータ) 40
表 2.6.4.4-1 雄性マウス単回経口投与後のズラノロンの平均薬物動態パラメータ 43
表 2.6.4.4-2 雄性マウス単回腹腔内投与後のズラノロンの平均薬物動態パラメータ 43
表 2.6.4.4-3 ラット単回又は反復投与後のズラノロンの血漿中濃度に対する脳中濃度の比 44
表 2.6.4.4-4 雄性ラット単回経口投与後のズラノロン (30% SBECD 製剤) の平均薬物動態パラメータ 45
表 2.6.4.4-5 [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した Sprague Dawley 系ラット及び Long Evans ラットの QWBA により測定した血液及び組織中のズラノロン由来の放射能濃度 (4.2.2.2-16) 47
表 2.6.4.5-1 CYP 阻害薬によるヒト肝ミクロソームにおけるズラノロン代謝物の生成に対する阻害 50
表 2.6.4.5-2 マウス血漿中で検出された代謝物 51
表 2.6.4.5-3 ラット血漿，尿，胆汁，及び糞試料における LC-MS により構造情報が得られた代謝物 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-10，5.3.2.2-11) 54
表 2.6.4.5-4 イヌ血漿，尿，糞試料及びケージ洗浄液における LC-MS により構造情報が得られた代謝物 (4.2.2.2-20，5.3.2.2-10，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-11) 58
表 2.6.4.5-5 ヒト血漿，尿，及び糞試料における LC-MS により構造情報が得られた代謝物 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02～4.2.2.4-04，5.3.2.2-10，5.3.2.2-12～5.3.2.2-15) 61
表 2.6.4.5-6 ヒト血漿中放射性標識化合物の推定曝露量 (被験者間平均値，n = 8), (5.3.2.2-12) 64
表 2.6.4.5-7 ズラノロン及び代謝物のピーク面積比 (5.3.2.2-10) 68
表 2.6.4.5-8 血漿中総放射能 AUC の 1%を超えるヒト血漿中代謝物の非臨床動物種での検出 69

表 2.6.4.5-9 ヒト肝ミクロソームにおけるヒト CYP 分子種に対する可逆的阻害作用 71
表 2.6.4.5-10 ヒト肝ミクロソームを用いたズラノロン代謝物のヒト CYP 分子種に対する可逆的阻害作用 72
表 2.6.4.6-1 [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した雌雄の胆管カニューレ未処置及び胆管カニューレ挿入 Sprague Dawley 系ラットにおける平均の累積放射能回収率 73
表 2.6.4.6-2 [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与したビーグルイヌにおける平均の累積放射能回収率 74
表 2.6.4.7-1 各トランスポーターに対するズラノロンの阻害結果 75
表 2.6.4.8-1 ズラノロンによる各 CYP 阻害作用のまとめ 78
表 2.6.4.8-2 ズラノロンによる各トランスポーター阻害作用のまとめ 79
表 2.6.4.8-3 M117 (SGE-02369) による各 CYP 阻害作用のまとめ 80
表 2.6.4.8-4 M135 (SGE-03632) による各 CYP 阻害作用のまとめ 80
表 2.6.4.8-5 M136 (SGE-03633) による各 CYP 阻害作用のまとめ 81

図

図 2.6.4.3-1 ズラノロン (HPβCD 製剤又は PVP-VA 製剤) を 10 mg/kg の用量で単回経口投与したマウスの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 (4.2.2.2-03) 13
図 2.6.4.3-2 ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を単回静脈内 (bolus) 投与したラットの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 (4.2.2.2-11) 15
図 2.6.4.3-3 ズラノロン (2% PVP-VA 製剤) を単回経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 (4.2.2.2-11) 16
図 2.6.4.3-4 ズラノロン (15% SBECD 製剤) を単回静脈内 (bolus) 投与及び経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 21
図 2.6.4.4-1 ズラノロン (30% SBECD 製剤) を単回経口投与したラットの血漿中及び脳中における平均ズラノロン濃度の推移 (4.2.2.2-10) 45
図 2.6.4.5-1 ズラノロンの構成及びナンバリングシステム 51
図 2.6.4.5-2 マウスにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.4-01) 53
図 2.6.4.5-3 ラットにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-10，5.3.2.2-11) 57
図 2.6.4.5-4 イヌにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.2-20，5.3.2.2-10，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-11) 60
図 2.6.4.5-5 ヒトにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02～4.2.2.4-04，5.3.2.2-10，5.3.2.2-12～5.3.2.2-15) 66

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AAG	α1-acid glycoprotein	α1−酸性糖タンパク
AUC	area under the concentration-time curve	濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12\ (24,\ 48)hr}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 12 (24, 48) hours postdose	時間 0 から投与後 12(24, 48) 時間までの濃度−時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	時間 0 から濃度測定可能最終時点までの濃度−時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
G	gestation day	妊娠日
$GABA_A$	Gamma-amino butyric acid type A (receptor)	γ-アミノ酪酸 (GABA) のイオンチャネル型 (受容体 [$GABA_A$ 受容体])
GLP	Good Laboratory Practice	(医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)
HPβCD	hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	intraperitoneal	腹腔内
IV	intravenous	静脈内
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法

略号	英語	日本語
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
S	reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
ND	not detected	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン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
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態 (学的)
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
SBECD	sulfobutylether-beta-cyclodextrin	スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン
SD	standard deviation	標準偏差
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
T_{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期

2.6.4 薬物動態の概要文

2.6.4.1 まとめ

ズラノロン (別名：S-812217，SAGE-217，SGE-217，SGE-797 又は SGE-00797) の薬物動態 (PK) 試験は，薬理試験及び毒性試験あるいはいずれかの試験で用いたマウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いて実施した．ズラノロンの PK 試験では，マウス，ラット及びイヌを用いた単回投与試験 (静脈内，経口又は腹腔内投与) における血漿中薬物動態，ラット，ウサギ及びイヌを用いた毒性試験における血漿中薬物動態，マウス及びラットを用いた脳移行性評価，並びにラット及びイヌへの放射標識体を用いた経口投与試験における吸収，分布，代謝及び排泄評価を実施した．その他に，タンパク結合，肝細胞代謝物検索，責任代謝酵素同定に加え，シトクロム P450 (CYP) 酵素及びトランスポーターが関与する薬物相互作用の in vitro 評価を実施した．薬物動態の概要文に記載した試験のうち，主要な毒性試験でのトキシコキネティクス (TK) 試験は Good Laboratory Practice (GLP) 適用下で実施した．

ズラノロンをマウス，ラット及びイヌに単回静脈内投与 (bolus) したときの血漿クリアランスは，マウス及びイヌでは肝血流量の 10%以下～28%，ラットでは肝血流量の 10%以下～57%であり，げっ歯類及びイヌにおいてズラノロンの定常状態分布容積 (V_{ss}) は 1～3 L/kg であった．ズラノロンを溶液状態 (シクロデキストリン溶媒に溶解) で経口投与した場合の絶対的バイオアベイラビリティは，マウスで 60% (10 mg/kg)，ラットで 32%～58% (3~20 mg/kg)，イヌで 68% (3.72 mg/kg)であった．ズラノロンをラットに 2～20 mg/kg の用量 (コポビドン懸濁液状態) で経口投与したときのバイオアベイラビリティは 18%～53%であった．経口投与後の最高濃度到達時間 (T_{max}) は，全ての動物種及び製剤を通じて約 1～8 時間であった．終末相消失半減期 ($t_{1/2}$) はげっ歯類で約 2～9 時間，イヌでは約 4～13 時間であった．

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験の一環として実施したズラノロン (コポビドン，Labrasol 又はヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン [HPβCD] 製剤のいずれか) の TK 評価では，1 日 1 回反復経口投与したとき，いずれの動物種においてもズラノロンの血漿中曝露は概ね用量比あるいは用量比以下で投与量の増加と共に増大した．ラットがん原性試験においては投与初日に対する最終投与日 (363 日) の蓄積比が最大で 3.9 であったものの，それ以外の試験ではいずれの動物種においても反復後のズラノロンの曝露量に顕著な蓄積は認められなかった．マウス及びイヌではズラノロンの曝露量に性差は認められなかったが，ラットでは全身曝露量 (濃度–時間曲線下面積 [AUC] 及び最高濃度 [C_{max}]) に顕著な性差が認められ，雌では雄に比べてズラノロンのクリアランスが低く，曝露量は高かった．妊娠ラットにおける血漿中ズラノロンの TK パラメータは，同様の用量を投与した成熟雌ラットで報告された TK パラメータと概ね同程度であった．幼若雄性ラットにおける血漿中ズラノロンの曝露量 (AUC 及び C_{max}) は，成熟雄性ラットに 1 日 1 回反復経口投与した場合と同程度であった．生後 7 日及び生後 20 日においては曝露量に性差は認められなかったが，生後 34/35 日では，成熟ラットと同様，雌の AUC は雄に比べて高かった．

ズラノロンの血漿タンパク結合率は，マウス，ラット，イヌ及びヒトにおいて約 99%であり，種差は認められなかった．また，血中の細胞成分への選択的な分布は認められなかった．ズラノロンを経口投与後のマウス及びラットの血漿に対する脳の AUC 比は，それぞれ 1.4 及び 3.2

～3.8 と，ズラノロンは血液脳関門を透過することが示された．雌雄のアルビノラット及び雄性有色ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) 試験において，[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能は，組織及び臓器に広く分布した．最高組織中放射能濃度は概ね投与 4～8 時間後に観察され，排泄に関与する組織 (肝臓や腎臓) で高い放射能濃度が確認された．有色ラットにおける分布はアルビノラットに類似し，[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能のメラニン含有組織への選択的な結合は認められなかった．

ヒト，イヌ及びラットの凍結肝細胞を用いてズラノロンの代謝プロファイルを確認したところ，種差は認められなかった．

雌雄のマウス, ラット及びイヌに [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与 (投与量:マウス 5, 雄ラット 10, 雌ラット 1.5，及びイヌ 1 mg/kg) した後の血漿中代謝物を検討した結果，主な成分は未変化のズラノロンであったが，その他多くの代謝物が検出され，広範に代謝を受けることが確認された．また，げっ歯類では代謝プロファイルに性差が認められた．ラット及びイヌの尿，糞及び胆汁の代謝物を検討した結果，ラットにおけるズラノロンの主要な消失経路は酸化的代謝であり，イヌではズラノロンは未変化体の腎及び糞中排泄並びに代謝を含む複数の経路により排泄されることが示された．ヒトに[^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した後の血漿中代謝物を検討した結果，主な代謝経路は，ステロイド基の水酸化，シアノピラゾール基の酸化，並びに二次的なグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であり，ほとんどの代謝物は複数の代謝反応を経たものであった．ヒトでも広範に代謝を受けるものの，ズラノロン関連の総曝露量の 10%を超える代謝物は検出されなかったことから，毒性評価が必要なヒト代謝物はないと判断した．ヒトとラット又はイヌの代謝を比較評価したところ, ヒトの血漿中総放射能の 1%を超える血漿中代謝物の全てがラット及び/又はイヌの血漿中においても検出されていることが確認された．

酸化的代謝物の生成量が多いことから，ズラノロンの代謝に CYP 分子種が関与していることが示唆された．そこで，選択的 CYP 阻害剤を用いてヒトでのズラノロンの代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果，ズラノロンの代謝には主に CYP3A が関与することが示された．

凍結ヒト肝細胞を用いてズラノロンによる CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 誘導能を評価した結果，ズラノロンは CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導能を有することが示唆された．ヒト肝ミクロソームを用いてズラノロン及び一部の代謝物 (SGE-02369, SGE-07672, SGE-03632

及び SGE-03633) による CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A 阻害能を評価した結果，ズラノロンは CYP2C8 (50%阻害濃度 [IC_{50}]：14 μmol/L)及び CYP3A (IC_{50}：16 μmol/L [ミダゾラム], 29 μmol/L [テストステロン])に対して可逆的阻害を示した．代謝物に関しては，SGE-02369 は CYP2C8 (IC_{50}：6.3 μmol/L), SGE-03632 は CYP2B6 (IC_{50}：14 μmol/L), CYP2C8 (IC_{50}: 3.9 μmol/L), CYP2C19 (IC_{50}: 13 μmol/L)及び CYP2D6 (IC_{50}: 0.43 μmol/L), SGE-03633 は CYP2C8 (IC_{50}：8.9 μmol/L) に対して可逆的な阻害作用を示した．

ラットにおける主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であった．イヌにおいては胆汁排泄を評価していないが，ラット同様，主な消失経路は糞中排泄であり，尿中排泄の割合は低かった．どちらの種においても，排泄経路及び排泄率に性差は認められなかった．

ヒト排出トランスポーターである bile salt export pump (BSEP)，breast cancer resistance protein (BCRP) , P 糖タンパク質 (P-gp) 並びにヒト取り込みトランスポーターである multidrug and toxin

extrusion (MATE)1，MATE2-K，有機アニオントランスポーター (OAT)1，OAT3，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 及び OCT2 に対するズラノロンの阻害作用を評価した．ズラノロンはいずれのトランスポーターに対しても，評価した濃度範囲で 50%以上の阻害を示さなかった． また，ズラノロンが OATP1B1，OATP1B3，P-gp 及び BCRP の基質であるか否かを評価した結果，いずれのトランスポーターにおいても基質ではなかった．

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 定量法

2.6.4.2.1.1 マウス，ラット，イヌ及びウサギ血漿中ズラノロン濃度測定法

マウス，ラット，イヌ及びウサギ血漿中のズラノロンを液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) により定量するため，生体試料分析法を開発した．これらの方法では安定同位体標識内標準物質として SGE-01589 を使用した．全てのバリデーションにおいて，血漿中の抗凝固剤はエチレンジアミン四酢酸カリウム (K_2EDTA 又は K_3EDTA) を使用した．また，各動物種の血漿中におけるズラノロンの保存安定性も分析法バリデーションの一部として実施した．

バリデーションを実施した各動物種の血漿定量法の検量線範囲の要約を表 2.6.4.2-1 に示す．バリデーションパラメータの結果から，LC-MS/MS 法は高感度かつ選択性が高く，正確で，再現性があることが示された．

表 2.6.4.2-1 ズラノロンの定量法

測定試料	測定物質	検量線範囲	評価資料番号	概要表
マウス血漿	ズラノロン	5.00 to 5000 ng/mL	4.2.2.1-01, 4.2.2.1-02	2.6.5.2.1 項, 2.6.5.2.2 項
		5.00 to 2500 ng/mL	4.2.2.1-03	2.6.5.2.3 項
ラット血漿	ズラノロン	5.00 to 5000 ng/mL	4.2.2.1-04, 4.2.2.1-05	2.6.5.2.4 項, 2.6.5.2.5 項
		1.00 to 500 ng/mL	4.2.2.1-06, 4.2.2.1-07, 4.2.2.1-08	2.6.5.2.6 項, 2.6.5.2.7 項
		1.00 to 1000 ng/mL	4.2.2.1-09	2.6.5.2.8 項
イヌ血漿	ズラノロン	5.00 to 5000 ng/mL	4.2.2.1-10, 4.2.2.1-11	2.6.5.2.9 項, 2.6.5.2.10 項
		1.00 to 500 ng/mL	4.2.2.1-12	2.6.5.2.11 項
		1.00 to 1000 ng/mL	4.2.2.1-13	2.6.5.2.12 項
ウサギ血漿	ズラノロン	1.00 to 500 ng/mL	4.2.2.1-14	2.6.5.2.13 項

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 マウス単回投与試験

参考資料 4.2.2.2-01～4.2.2.2-04

概要表 2.6.5.3.1～2.6.5.3.4

マウス (CD-1 又は C57BL/6) にズラノロンを単回静脈内 (5 mg/kg)，経口 (10 mg/kg) 又は腹腔内 (1, 10 mg/kg) 投与したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した (4.2.2.2-01～4.2.2.2-04). PK パラメータをそれぞれ表 2.6.4.3-1，表 2.6.4.3-2 及び表 2.6.4.3-3 に要約する.

雄性マウスに，シクロデキストリン製剤 (15% HPβCD 又は 30% スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン[SBECD]) を用いてズラノロンを静脈内 (bolus) 投与したとき，ズラノロンのクリアランスは肝血流量 [1] の約 26%～28%，Vss は 1.21～1.32 L/kg であった (4.2.2.2-01, 4.2.2.2-02). $t_{1/2}$ は 2 時間未満であった (表 2.6.4.3-1).

表 2.6.4.3-1 雄性マウス単回静脈内 (bolus) 投与後の血漿中ズラノロンの薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
4.2.2.2-01[a]	5[b]	3586	3589	0.876	1.39	1.21
4.2.2.2-02[c]	5[d]	3281	3283	1.66	1.52	1.32

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL = total clearance; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state

[a] N = 2 mice/time point. Seven time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).

[b] Formulation: 15% HPβCD

[c] N = 3 mice/time point. Eleven time points (0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose).

[d] Formulation: 30% SBECD

雌雄マウスに，シクロデキストリン溶液 (15%～30% HPβCD 若しくは 30% SBECD) 又は 2% PVP-VA 懸濁液を媒体にしたズラノロン製剤を経口投与したとき，C_{max} は，シクロデキストリン製剤では 1110～1646 ng/mL，PVP-VA 製剤では 689～702 ng/mL であった (4.2.2.2-01～4.2.2.2-03) (表 2.6.4.3-2). T_{max} はいずれの製剤でも約 1 時間，$t_{1/2}$ は 2～3 時間であった．雌雄マウスにズラノロン (HPβCD 製剤又は PVP-VA 製剤) を単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移を図 2.6.4.3-1 に示す (4.2.2.2-03).

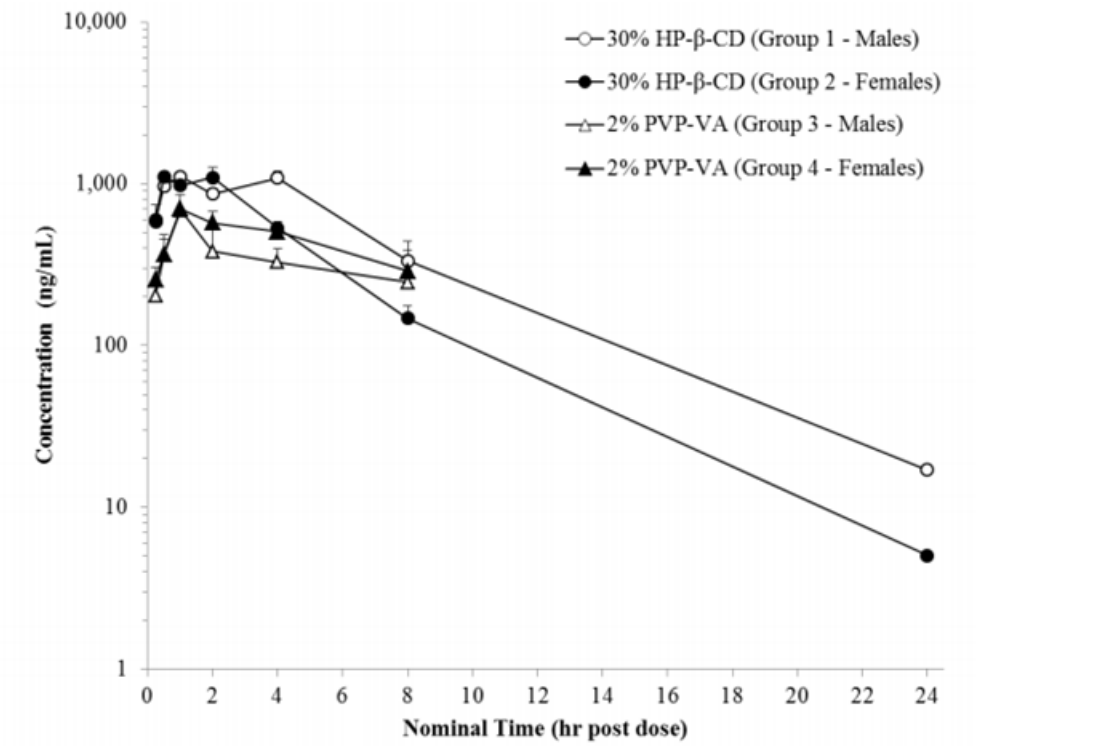
表 2.6.4.3-2 マウス単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Sex	Dose (mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)
4.2.2.2-01[a]	Male	10[b]	4279	4435	1646	1	1.64	61.8[h]
4.2.2.2-02[c]	Male	10[d]	4055	4096	1335	0.5	1.98	62.4[i]
4.2.2.2-03[e]	Male	10[f]	9383	9468	1113	1	3.44	NR
	Female	10[f]	6071	6093	1110	0.5	3.05	NR
	Male	10[g]	2756	NR	689	1	NR	NR
	Female	10[g]	3685	NR	702	1	NR	NR

AUC_{0-inf}= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = bioavailability; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; NR = not reported; PVP VA = polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 2 mice/time point. Five time points (0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).
b Formulation: 15% HPβCD
c N = 3 mice/time point. Eleven time points (0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose).
d Formulation: 30% SBECD
e N = 3 mice/sex/group/time point. Eight time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, and 48 hours postdose).
f Formulation: 30% HPβCD
g Formulation: 2% PVP-VA
h Calculated using IV data in SSN-325 (4.2.2.2-01).
i Calculated using IV data in SSN-541 (4.2.2.2-02).

図 2.6.4.3-1 ズラノロン (HPβCD 製剤又は PVP-VA 製剤) を 10 mg/kg の用量で単回経口投与したマウスの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 (4.2.2.2-03)



HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; PVP-VA = polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate

雄性マウスに，シクロデキストリン溶液 (15% HPβCD) として調製したズラノロンを腹腔内投与したとき，速やかに吸収され (T_{max} は 0.5 時間)，バイオアベイラビリティは 89%，$t_{1/2}$ は約

1～2 時間であった (4.2.2.2-01, 4.2.2.2-04) (表 2.6.4.3-3).

表 2.6.4.3-3 雄性マウス単回腹腔内投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)
4.2.2.2-04[a]	1[b]	1139	1143	421	0.500	1.51	ND
4.2.2.2-01[c]	10[b]	6394	6411	3197	0.500	0.918	89.3

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = bioavailability; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; ND = not determined; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a 3 mice/time point. Eight time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose).

b Formulation: 15% HPβCD

c N = 2 mice/time point. Five time points (0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).

2.6.4.3.2 ラット単回投与試験

雌雄ラットに，ズラノロンを単回静脈内，経口又は腹腔内投与したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した．Sprague Dawley 系ラットに加えて，薬物乱用及び依存性試験において使用された系統である Lister Hooded 系ラットにおいても評価した．

2.6.4.3.2.1 ラット単回静脈内投与後のズラノロンの薬物動態

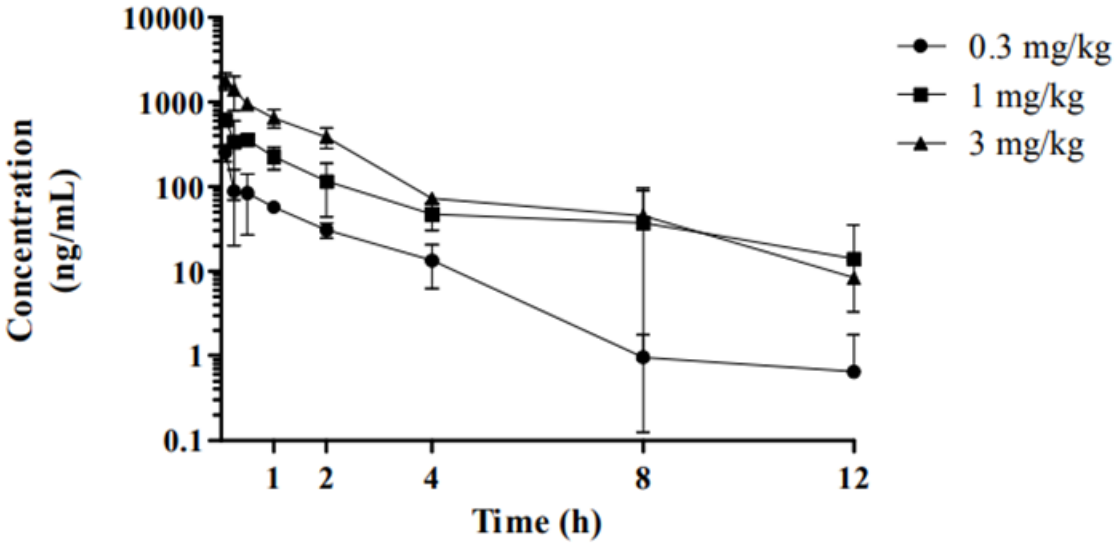
参考資料 4.2.2.2-05～4.2.2.2-12

概要表 2.6.5.3.5～2.6.5.3.12

雌雄の Sprague Dawley 系ラット及び Lister Hooded 系ラットに，30% HPβCD 製剤として調製したズラノロンを 0.03～5 mg/kg の用量で (4.2.2.2-05, 4.2.2.2-06，4.2.2.2-08，4.2.2.2-11，4.2.2.2-12), 30% SBECD 製剤として調製したズラノロンを 1～6 mg/kg の用量で (4.2.2.2-07, 4.2.2.2-09, 4.2.2.2-10) 単回静脈内 (bolus) 投与したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した．静脈内投与時の PK パラメータを表 2.6.4.3-4 に要約する．雄性ラットにズラノロン (HPβCD 製剤) を単回静脈内 (bolus) 投与したときの平均血漿中濃度の推移を図 2.6.4.3-2 に示す (4.2.2.2-11).

クリアランスは雌性ラットでは肝血流量 [1] の約 0.10%～5%，雄性ラットでは肝血流量 [1] の約 29%～57%であった．Vss は 1～3 L/kg であり， $t_{1/2}$ は，30% HPβCD 製剤を投与した雌雄ラットでは 1～7 時間，30% SBECD 製剤を投与した雄性ラットでは約 1 時間であった．

図 2.6.4.3-2 ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を単回静脈内 (bolus) 投与したラットの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 (4.2.2.2-11)



HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous

表 2.6.4.3-4 ラット単回静脈内 (bolus) 投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Sex	Vehicle	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
4.2.2.2-05[a]	F	30% HPβCD	0.3	601	769	3.72	0.00338	1.78
4.2.2.2-12[b]	M		0.5	626	695	3.05	ND	ND
			1.5	2070	1940	2.04	ND	ND
4.2.2.2-11[a]	M		0.3	255	234	1.52	1.27	2.08
			1	622	978	2.63	0.972	3.32
			3	1790	2440	1.69	1.22	2.34
4.2.2.2-06[c]	F		0.03[d]	59.4	138	5.16[e]	0.155[e]	1.09[e]
			0.1[d]	133	568	6.67	0.168	1.53
			0.3[d]	525	1660	5.13	0.178	1.22
4.2.2.2-08[f]	M		5	2456	3459	0.954	1.44	2.29
4.2.2.2-10[g]	M	30% SBECD	1	538	536	1.15	1.89	2.10
4.2.2.2-07[h]	M		5	2852	4327	1.07	1.15	2.06
4.2.2.2-09[g]	M		6.1	3575	ND	ND	ND	ND

$AUCl_{ast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL = total clearance; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; M = males(s); ND = not determined; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state.

a N = 3 rats/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours postdose).
b N = 2 rats/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours postdose).
c N = 3 rats /time point. Seven time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 4, 8, and 24 hours postdose).
d Slow bolus administered over 4.3 seconds.
e N = 1
f N = 2 rats/time point. Seven time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).
g N = 3 rats/time point. Eleven time points (0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose).
h N = 3 rats/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, and 8 hours postdose).

2.6.4.3.2.2　ラット単回経口投与後のズラノロンの薬物動態及びバイオアベイラビリティ

評価資料 4.2.2.2-16

参考資料 4.2.2.2-08～4.2.2.2-15

概要表 2.6.5.3.6，2.6.5.3.7，2.6.5.3.9，2.6.5.3.10，2.6.5.3.12～2.6.5.3.16

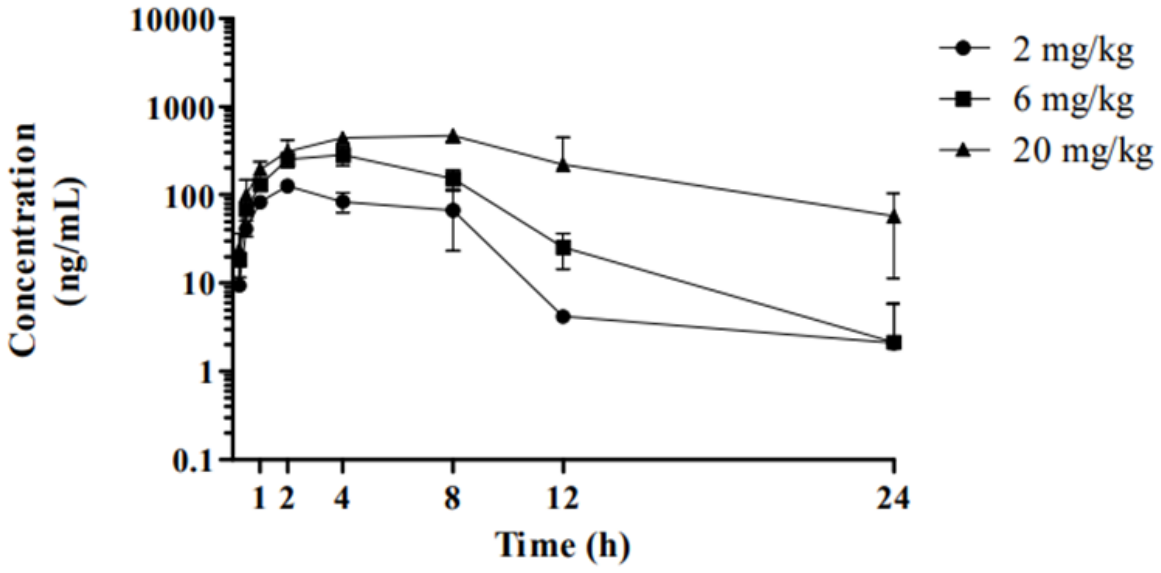
雌雄の Sprague Dawley 系ラット及び Lister Hooded 系ラットに，ズラノロンを 1～20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した (4.2.2.2-08～4.2.2.2-15)．経口投与後の PK パラメータを表 2.6.4.3-5 に要約する．

雄性 Sprague Dawley 系ラットにズラノロン (30% HPβCD 製剤) を 3 又は 20 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{max} は 305～1268 ng/mL，T_{max} は投与 1 時間後，$t_{1/2}$ は約 2 時間であった (4.2.2.2-08，4.2.2.2-10)．雄性ラットにおけるズラノロン (HPβCD 製剤) の経口バイオアベイラビリティは約 32%～53%であった．

雄性 Sprague Dawley 系ラットにズラノロン (30% SBECD 製剤) を 5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{max} は 345 ng/mL，T_{max} は投与 1 時間後で，$t_{1/2}$ は個体差が大きく 2.33～15.4 時間の範囲であった (4.2.2.2-10)．雄性ラットにおけるズラノロン (SBECD 製剤) の経口バイオアベイラビリティは約 58%であった．

雄性 Lister Hooded 系ラットにズラノロン (2% PVP-VA 製剤) を 2～20 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，C_{max} は 126～471 ng/mL，T_{max} は投与 2～8 時間後であった (4.2.2.2-11，4.2.2.2-12)．雄性ラットにおけるズラノロン (PVP-VA 製剤) の経口バイオアベイラビリティは 18%～53%であった．雄性ラットにズラノロン (2% PVP-VA 製剤) を 2，6 又は 20 mg/kg の用量で単回経口投与したときの平均血漿中濃度の推移を図 2.6.4.3-3 に示す (4.2.2.2-11)．

図 2.6.4.3-3　ズラノロン (2% PVP-VA 製剤) を単回経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移 (4.2.2.2-11)



PVP-VA = polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate

経口投与後の血漿中ズラノロン曝露の性差について，雌雄 Sprague Dawley 系ラットを用いて評価した (4.2.2.2-13)．PK データを表 2.6.4.3-5 に示す．評価した 1～10 mg/kg の用量範囲において，雌では雄と比較して時間 0 から濃度測定可能最終時点までの濃度−時間曲線下面積 (AUC_{last}) が平均して 6～10 倍高く，C_{max} も 2～4 倍高かった．また，雌の $t_{1/2}$ は雄に比べて大きい値であった．

ズラノロンの投与量と経口投与後の血漿中曝露量の関連性を検討した．ズラノロン (30% SBECD 製剤) を 1，2.5，5 又は 10 mg/kg の用量で雌雄 Sprague Dawley 系ラットに単回経口投与したとき，曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は，1～5 mg/kg の範囲では用量比をやや下回って増加し，5～10 mg/kg の範囲では概ね用量比に従い増加した (4.2.2.2-13) (表 2.6.4.3-5)．ズラノロン (2% PVP-VA 製剤) を 2，6 又は 20 mg/kg (4.2.2.2-11)，あるいは 8 又は 20 mg/kg (4.2.2.2-12) の用量で雄性 Lister Hooded 系ラットに単回経口投与したとき，ズラノロンの血漿中曝露量は，SSN-02407 試験 (4.2.2.2-11) では 2～20 mg/kg の範囲で用量比以下で増加し，SSN-02454 試験 (4.2.2.2-12) では 8～20 mg/kg の範囲で概ね用量比に従い増加した (4.2.2.2-11，4.2.2.2-12) (表 2.6.4.3-5)．

ズラノロンの血漿中曝露量を，カルボキシメチルセルロース (CMC)，ポリエチレングリコール (PEG) 400 又は Labrasol 溶媒を用いた 3 種類の製剤間で比較するため，雄性 Sprague Dawley 系ラットに非絶食条件下で 15 mg/kg の用量を単回経口投与する PK 試験を実施した (4.2.2.2-15)．各製剤での血漿中ズラノロンの PK パラメータを表 2.6.4.3-5 に示す．CMC 製剤及び PEG400 製剤使用時のズラノロンの曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は同程度であり，Labrasol 製剤時の曝露量よりも低かった (Labrasol 製剤時の曝露量の約 33%～48%)．T_{max} は CMC 製剤及び PEG400 製剤では約 5 時間，Labrasol 製剤では約 2 時間であった．

表 2.6.4.3-5 ラット単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Sex	Vehicle	Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	F_{abs} (%)
4.2.2.2-10[a]	M	30% HPβCD	3	305	846	1.88	1.00	52.9[i]
4.2.2.2-08[b]	M		20	1268	4138	2.10	1.00	32.3[j]
4.2.2.2-13[c]	M	30% SBECD	1	108	446	1.60	1.00	ND
	F		1	254	2462	5.38	1.33	ND
	M		2.5	153	559	3.49	1.00	ND
	F		2.5	576	5419	4.57	3.33	ND
	M		5	200	960	2.85	0.833	ND
	F		5	691	7199	5.48	4.00	ND
	M		10	422	2436	2.36	2.00	ND
	F		10	1101	15 638	5.78	4.67	ND
4.2.2.2-10[a]	M		5	345	1535	8.77	1.00	58.3[i]
4.2.2.2-09[d]	M		24.4	1493	7084	2.69	1.75	ND
4.2.2.2-11[e]	M	2% PVP-VA	2	126	833	ND	2	53.2[k]
			6	284	2190	2.74	4	46.6[k]
			20	471	5970	ND	8	38.2[k]
4.2.2.2-12[e]	M		8	242	2230	ND	2[f]	20.1[l]
			20	428	4760	ND	4[f]	18.4[l]
4.2.2.2-14[g]	F		10	355	277	ND	1.5[f]	ND
4.2.2.2-15[h]	M	0.5% CMC + 1% Tween 80	15	451	3346	4.97	4.67	ND
		PEG 400	15	360	2756	6.14	4.67	ND
		Labrasol	15	1101	7036	3.49	2.33	ND

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; F = female(s); Fabs = absolute bioavailability; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; M = males(s); ND = not determined; PEG = polyethylene glycol; PVP VA = polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 3 rats/time point. Eleven time points (0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose).
b N = 2 rats/time point. Five time points (0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).
c N = 3 rats/sex/group/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose).
d N = 2 rats/time point. Eleven time points (0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose).
e N = 2 rats/time point. Eight time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose).
f Median value.
g N = 3 rats/time point. Four time points (0.25, 0.5, 1, and 1.5 hours postdose). Animals were terminated at 1.5 hours due to their adverse clinical condition.
h N = 3 rats/time point. Nine time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose).
i Calculated using IV data in SSN-01237 (4.2.2.2-10).
j Calculated using IV data in SSN-01233 (4.2.2.2-08).
k Calculated using IV data in SSN-02407 (4.2.2.2-11).
l Calculated using IV data in SSN-02454 (4.2.2.2-12).

雌雄 Sprague Dawley 系ラットに[^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を単回経口投与 (雄は 10 mg/kg，雌は 1.5 mg/kg) し，[^{14}C]-ズラノロン由来の総放射能の測定値に基づき，血液及び血漿中放射能の PK パラメータを算出した (4.2.2.2-16)．PK パラメータを表 2.6.4.3-6 に示す．

雄の血液及び血漿中において，総放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ 38.9 及び 23.3 時間であり，AUC_{last} はそれぞれ 40 300 及び 29 900 ng eq·hr/g であった．雌では，血液及び血漿中の推定 $t_{1/2}$ はそれぞれ 13.2 及び 12.1 時間であり，AUC_{last} はそれぞれ 6830 及び 8030 ng eq·hr/g であった．T_{max} は 4～12 時間であった．

表 2.6.4.3-6　　[^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を単回経口投与した雌雄 Sprague Dawley 系ラットの血液及び血漿中放射能の平均薬物動態パラメータ (4.2.2.2-16)

Dose[a] (mg/kg)	Sex	Biological Matrix	C_{max} (ng eq/g)	AUC_{last} (ng eq·hr/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Total Radioactivity						
10	M	Blood	1930	40 300	8	38.9
10	M	Plasma	2230	29 900	4	23.3
1.5	F	Blood	402	6830	12	13.2
1.5	F	Plasma	467	8030	8	12.1
Zuranolone						
10	M	Plasma	203[b]	9740[c]	ND	ND
1.5	F	Plasma	99.5[b]	4780[c]	ND	ND

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; eq = equivalents [^{14}C]-zuranolone; F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); ND = not determined; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = tim e at maximum concentration

a　The final dosing solution was 2.0 mg/mL [^{14}C]-zuranolone (males) and 0.3 mg/mL [^{14}C]-zuranolone (females) in 100% Labrasol, corresponding to a target radioactive dose of 100 µCi/kg body weight.

b　C_{AUC} (which is the concentration [ng eq zuranolone/g] in AUC pool).

c　Calculated AUC from time 0.25 to 48 hours in the AUC pool (ng eq zuranolone·hours/g).

2.6.4.3.2.3　　ラット単回腹腔内投与後のズラノロンの薬物動態

参考資料 4.2.2.2-05，4.2.2.2-11，4.2.2.2.12，4.2.2.2-17

概要表 2.6.5.3.5～2.6.5.3.7，2.6.5.3.17

ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を雌雄の Lister Hooded 系ラットに 0.3～10 mg/kg (4.2.2.2-05, 4.2.2.2-11，4.2.2.2-12)，雄性 Sprague Dawley 系ラットには約 3～30 mg/kg (4.2.2.2-17) の用量で単回腹腔内投与し，血漿中ズラノロンの PK を評価した．PK パラメータを表 2.6.4.3-7 に要約する．

腹腔内投与後，ズラノロンは速やかに吸収され (T_{max} は 0.5～2 時間)，曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は用量比に従い増加した．$t_{1/2}$ は約 1～2.6 時間であった．

表 2.6.4.3-7　　ズラノロン(30% HPβCD 製剤) を単回腹腔内投与したラットの血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Sex	Dose (mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)
4.2.2.2-05[a]	F	0.3	645	98.1	2.00	ND	83.9[f]
		1	2060	305	0.50	ND	80.4 [f]
		3	6240	879	1.00	ND	81.1 [f]
4.2.2.2-12[b]	M	1	821	227	2[c]	ND	59.0[g]
		3	2910	996	1[c]	ND	75.1 [g]
4.2.2.2-11[d]	M	1	922	281	1	1.45	118[h]
		3	2990	837	1	ND	127 [h]
		10	9910	2240	1	2.59	127 [h]
4.2.2.2-17[e]	M	3.69	1628	607	1.00	1.16	ND
		12.3	9543	3297	1.00	1.46	ND
		30	41 585	13 146	1.67	1.79	ND

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = bioavailability; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; ND = not determined; $t_{1/2}$= terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 2 to 3 rats/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours postdose).
b N = 2 rats/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours postdose).
c Median value.
d N = 3 rats/time point. Eight time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours postdose).
e N = 3 rats/time point. Seven time points (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).
f Calculated using IV data in SSN-02869 (4.2.2.2-05).
g Calculated using IV data in SSN-02454 (4.2.2.2-12).
h Calculated using IV data in SSN-02407 (4.2.2.2-11).

2.6.4.3.2.4 ラット単回経口投与後のズラノロンのトキシコキネティクス

参考資料 4.2.3.1-01

概要表 2.6.7.5

2%コポビドン (2% Kollidon VA 64) 製剤を用いたズラノロンの雌雄 Sprague Dawley 系ラットの用量漸増単回経口投与試験(GLP 非適用) において, TK プロファイルを評価した (4.2.3.1-01). 血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-8 に要約する.

ズラノロンを雄には 1，3，10，20 又は 22 mg/kg，雌には 0.25，0.75，2.5，5 又は 7.5 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，ズラノロンの曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は雄では 1～20 mg/kg，雌では 0.25～5 mg/kg の範囲で用量の増加に伴い増加した．雌では，5～7.5 mg/kg の範囲で曝露量が増加せず，吸収の飽和が示唆された．雄では，C_{max} は概ね用量比以下で増加し，AUC_{last} は概ね用量比に従い増加した．雌では，C_{max} は用量比に従い増加し，AUC_{last} は用量比以上で増加した (0.25～5 mg/kg).

表 2.6.4.3-8 ズラノロン (2%コポビドン製剤) を単回経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (4.2.3.1-01)

Dose (mg/kg)	Sex	C_{max} (ng/mL)	DN C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	DN AUC_{last} (ng·hr/mL)/(mg/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)
0.25	F	38.8	155	218	873	N/A	2
0.75		104	139	635	847	N/A	2
2.5		364	146	3970	1590	3.6	2
5		710	142	10 200	2040	4.7	4
7.5		641	85.5	7640	1020	5.3	2
1	M	64.0	64.0	246	246	N/A	2
3		196	65.4	813	271	NC	6
10		387	38.7	4050	405	2.7	4
20		453	22.7	5710	286	3.4	4
22.1[a]		440	19.9	5480	248	7.2	2

AUC_{last} =area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; DN = dose normalized F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); N/A = not applicable; NC = not calculated; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration
a Actual dose; theoretical dose of 35 mg/kg
Note: Toxicokinetic sampling: N = 3/sex/time point; six time points (1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose).

2.6.4.3.3 イヌ単回投与試験

2.6.4.3.3.1 イヌ単回静脈内投与後のズラノロンの薬物動態

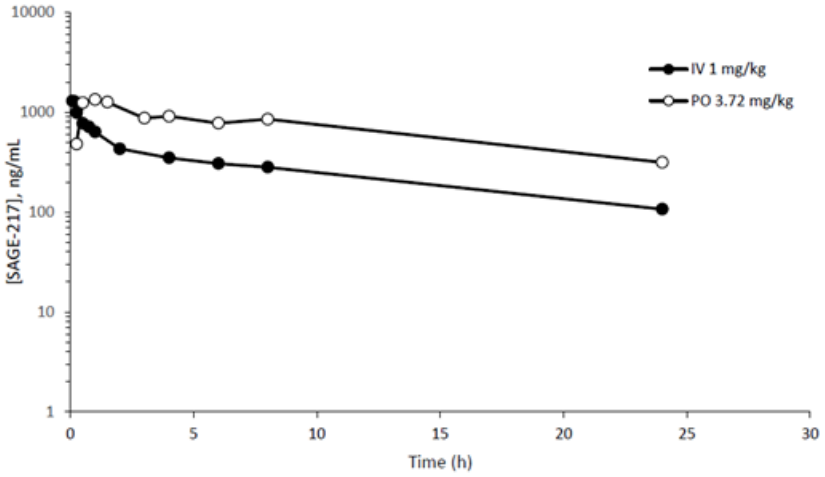
参考資料 4.2.2.2-18

概要表 2.6.5.3.18

絶食下の雄性ビーグルイヌにズラノロン (15% SBECD 製剤) を単回静脈内投与 (1 mg/kg) したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した．平均血漿中濃度の推移を図 2.6.4.3-4 に示す．

クリアランスは肝血流量 [1] の 10%未満，V_{ss} は 1.78 L/kg，$t_{1/2}$ は約 12 時間であった (表 2.6.4.3-9).

図 2.6.4.3-4 ズラノロン (15% SBECD 製剤) を単回静脈内 (bolus) 投与及び経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均血漿中濃度の推移



SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; IV = intravenous
SAGE-217 はズラノロンの別名である．

表 2.6.4.3-9 雄性ビーグルイヌ単回静脈内 (bolus) 投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)
4.2.2.2-18[a]	1[b]	6549	8365	11.8	0.120	1.78

AUC_{0-inf}= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; CL =total clearance; hr = hour(s); SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; Vss = volume of distribution at steady-state

a N = 2 dogs/time point. Eleven time points (0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose).

b Formulation: 15% SBECD

2.6.4.3.3.2　イヌ単回経口投与後のズラノロンの薬物動態並びにバイオアベイラビリティ

評価資料 4.2.2.2-20

参考資料 4.2.2.2-18，4.2.2.2-19

概要表 2.6.5.3.18～2.6.5.3.20

絶食下の雄性ビーグルイヌに，ズラノロン (15%～30% SBECD 製剤) を経口投与 (0.5～3.72 mg/kg) したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した (4.2.2.2-18, 4.2.2.2-19). 血漿中ズラノロンの PK パラメータを表 2.6.4.3-10 に要約する．雄性イヌにズラノロン (15% SBECD 製剤) を経口投与したときの平均血漿中濃度の推移を図 2.6.4.3-4 に示す (4.2.2.2-18).

ズラノロン (15% SBECD 製剤) を 3.72 mg/kg の用量で経口投与したとき (7 日間の休薬後), ズラノロンの C_{max} は 1476 ng/mL， T_{max} は 1.25 時間，$t_{1/2}$ は約 13 時間，経口バイオアベイラビリティは 68%であった (4.2.2.2-18). ズラノロン(30% SBECD 製剤) を 0.5 又は 1 mg/kg の用量で単回経口投与したとき，曝露量 (AUC 及び C_{max}) は用量依存的に増加し，T_{max} は 1 時間以内であった．ズラノロンの $t_{1/2}$ は 4～5 時間であった (4.2.2.2-19).

表 2.6.4.3-10　雄性ビーグルイヌ単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Sage Study Number	Dose (mg/kg)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	F (%)
4.2.2.2-19[a]	0.5[b]	576	1258	231	0.625	4.39	ND
	1[b]	1048	2697	375	0.875	5.22	ND
4.2.2.2-18[c]	3.72[d]	16 696	22 786	1476	1.25	12.9	67.9[e]

AUC_{0-inf}= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; hr = hour(s); ND = not determined; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a　N = 4 (fasted) dogs/time point. Five time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4 hours postdose).
b　Formulation: 30% SBECD
c　N = 2 dogs/time point. Nine time points (0.25, 0.5, 1, 1.5, 3, 4, 6, 8, and 24 hours postdose).
d　Formulation: 15% SBECD
e　Calculated using IV data in SSN-01247 (4.2.2.2-19).

雌雄ビーグルイヌに[^{14}C]-ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能の PK プロファイルを評価した (4.2.2.2-20). PK パラメータを表 2.6.4.3-11 に示す.

平均血漿中濃度に対する平均血液中濃度の比は全ての測定時点で 1 未満であり，放射能は血液の細胞成分に選択的に分布しないことが示された.

表 2.6.4.3-11　　[^{14}C]-ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を単回経口投与した雌雄ビーグルイヌの血液及び血漿中における放射能の平均薬物動態パラメータ (4.2.2.2-20)

Dose (mg/kg)	Sex	Biological Matrix	C_{max} (ng eq/g)	AUC_{last} (ng eq·hr/g)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
Total Radioactivity						
1	M	Blood	172	3090	4	13.2
1	M	Plasma	279	4970	4	13.5
1	F	Blood	180	4040	2.67	15.8
1	F	Plasma	294	6730	2.67	16.1
Zuranolone						
1	M	Plasma	46.7[a]	3360[b]	ND	ND
1	F	Plasma	51.6[a]	3720[b]	ND	ND

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; eq = equivalents [^{14}C]-zuranolone; F = female(s); hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; M = males(s); ND = not determined; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration
a　C_{AUC} (which is the concentration [ng eq zuranolone/g] in AUC pool).
b　Calculated AUC from time 0 to 72 hours in the AUC pool (ng eq zuranolone·hours/g).

2.6.4.3.3.3　　イヌ単回経口投与後のズラノロンのトキシコキネティクス

参考資料 4.2.3.1-03，4.2.3.2-10

概要表 2.6.7.5，2.6.7.6

ズラノロンの単回経口投与 TK 試験 (GLP 非適用) を，雄性イヌ (4.2.3.1-03，4.2.3.2-10) 及び雌性イヌ (4.2.3.1-03) を用いて実施した．

雌雄ビーグルイヌを用いたズラノロン (2%コポピドン製剤) の用量漸増単回経口投与試験では，1，1.5，2，2.5 又は 3 mg/kg の用量で動物に投与した (SSN-01400)．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-12 に要約する．単回投与後の T_{max} は，概ね投与 2～4 時間後であった．ズラノロンの血漿中曝露量 (C_{max} 又は AUC_{last}) に明らかな性差は認められなかった．ズラノロンの曝露量は，雌雄共に 1～3 mg/kg の範囲では用量比に従い増加した．

SSN-711 試験 (4.2.3.2-10) では，雄性ビーグルイヌにズラノロン (15% SBECD 製剤) を 3.5 mg/kg の用量で単回経口投与した結果，投与量補正した曝露量は SSN-01400 試験 (4.2.3.1-03) と同程度であった (表 2.6.4.3-12)．

表 2.6.4.3-12 ビーグルイヌ単回経口投与後の血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	Sex	AUC_{last} (ng·hr/mL)	DN AUC_{last}	C_{max} (ng/mL)	DN C_{max}	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
4.2.3.1-03[a]	1	2% copovidone	M	2550	2550	247	247	2.00	7.34[b]
			F	3320	3320	275	275	2.00	9.71[b]
	1.5		M	3760	2510	367	244	2.00	6.31
			F	4320	2880	363	242	2.00	11.4[b]
	2		M	4840	2420	459	230	2.00	7.46[b]
			F	6700	3350	529	265	2.00	10.6[b]
	2.5		M	5910	2360	478	191	2.67	7.53[b]
			F	7450	2980	543	217	4.00	12.0[b,c]
	3.0		M	8980	2990	630	210	3.33	10.0[b,c]
			F	9620	3210	764	255	2.67	14.8[b]
4.2.3.2-10[d]	3.5	15% SBECD	M	13 802	3943	1067	305	0.750	13.4

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; DN = dose normalized (Units for DN AUC_{last} and DN C_{max} are [ng·hr/mL]/[mg/kg] and [ng/mL]/[mg/kg], respectively); F = female(s); M = male(s); $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 3 dogs/sex/group/time point. Six time points (1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose).
b Approximate estimates due to >20% AUC extrapolation or half-life estimates of <3.3 times the sampling time.
c N = 2
d N = 4 dogs/time point. Ten time points (predose, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose)

2.6.4.3.4 マウス反復投与試験

2.6.4.3.4.1 マウスがん原性試験

評価資料 4.2.3.4-02
参考資料 4.2.3.2-01, 4.2.3.2-02
概要表 2.6.7.10.1～2.6.7.10.3

ズラノロン (2%コポビドン製剤) を雌雄の野生型 rasH2 マウスに 1 日 1 回反復経口投与したときの TK を，5 日間用量設定試験 (GLP 非適用, 4.2.3.2-01) 及び 28 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-02) において評価した．また，ズラノロン (2%コポビドン製剤) を雌雄のヘミ接合性 rasH2 マウスに反復経口投与したときの TK を，26 週間がん原性試験においても評価した (4.2.3.4-02)．5 日間用量設定試験では，投与 1 日目及び投与 5 日目の TK を，28 日間反復投与毒性試験では，投与 28 日目の TK を，26 週間反復投与毒性試験では，投与 1 日目及び投与 182 日目 (本試験の最終投与) の TK を評価した．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-13 に要約する．

5 日間反復毒性試験 (4.2.3.2-01) では，ズラノロンを単回又は 1 日 1 回の反復経口投与したとき，時間 0 から投与後 12 時間までの濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}12hr}$) に性差は認められず，ズラノロンの蓄積は認められなかった ($AUC_{0\text{-}12hr}$ に基づく蓄積比は雌雄とも 2 倍未満)．検討した用量範囲 (50～500 mg/kg) では，投与 1 日目の C_{max} には用量依存性がなかったが，投与 5 日目の C_{max} は用量比以下で増加した．投与 1 日目及び 5 日目の $AUC_{0\text{-}12hr}$ も，検討した用量範囲では

用量比以下で増加した.

28 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-02) では，1 日 1 回の反復投与後，T_{max} は投与後 1 時間以内であり，ズラノロンの血漿中曝露量 (C_{max} 又は時間 0 から投与後 24 時間までの濃度−時間曲線下面積 [$AUC_{0\text{-}24hr}$]) に一貫した性差は認められなかった．雄では，検討した用量範囲 (30～200 mg/kg) におけるズラノロンの C_{max} は，30～100 mg/kg の範囲では増加したが，100～200 mg/kg の範囲では明らかな増加は認められなかった．雌では，検討した用量範囲で C_{max} の明らかな増加は認められなかった．雌雄において，ズラノロンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は 30～200 mg/kg の範囲において用量比以下で増加した.

26 週間がん原性試験 (4.2.3.4-02) では，1 日 1 回の反復投与後，T_{max} は投与後 2 時間以内であり，血漿中曝露 (C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}24hr}$) に一貫した性差は認められなかった．検討した用量範囲 (10～100 mg/kg) において，ズラノロンの C_{max} は，投与 1 日目の 10～30 mg/kg/日の範囲では用量の増加に伴い増加したが，30～100 mg/kg/日の範囲では増加がないかごく僅かの増加であり，投与 182 日目の 10～100 mg/kg/日の範囲では，雌の 30～100 mg/kg/日を除き，用量の増加に伴う増加が認められた．ズラノロンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，投与 1 日目及び 182 日目において，雌雄共に検討した用量範囲 (10～100 mg/kg)で用量の増加に伴い増加した．ズラノロンの $AUC_{0\text{-}24hr}$ は反復投与後に減少し，蓄積比 (雌雄混合) は，10，30 及び 100 mg/kg/日群でそれぞれ 0.623，0.578 及び 0.608 であった.

表 2.6.4.3-13　　ズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与した野生型及びヘミ接合性 rasH2 マウスの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	TK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$R_{AUC0\text{-}12hr}$
4.2.3.2-01[a]	50	1/ 5	M	824/ 839	4330[c]/ 3520[b]	2/ 1	0.812
	150			800/ 1020	7750[c]/ 10 400[c]	8/ 2	1.34
	500			1240/ 3930	12 600[c]/ 18 400[dc]	2/ 0.58	1.46
	50		F	856/ 1380	4190[c]/ 4980[c]	1/ 1	1.19
	150			921/ 1580	8510[c]/ 10 300[c]	1/ 1	1.20
	500			1190/ 8230	10 600[c]/ 17 900[c]	2/ 0.62	1.69
4.2.3.2-02[b]	30	28	M	713	1830	1	N/A
	100			1350	3320	1	N/A
	300/200[d]			1250	7500	1	N/A
	30		F	1280	2490	1	N/A
	100			1320	4170	1	N/A
	300/200[d]			1470	7320	0.5	N/A
4.2.3.4-02[e]	10	1/ 182	M	525/ 370	1870/ 1300	1/ 0.5	0.698[f]
	30			845/ 550	4360/ 2540	1/ 1	0.583[f]
	100			1040/ 1140	8860/ 5320	1/ 2	0.600[f]
	10		F	757/ 399	2010/ 1110	1/ 1	0.552[f]
	30			993/ 1530	4270/ 2450	1/ 1	0.573[f]
	100			1070/ 1430	7820/ 4820	2/ 1	0.616[f]

$AUC_{0\text{-}12hr}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours postdose; $AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); N/A = not applicable; $R_{AUC0\text{-}12hr}$ = accumulation ratio =ratio of $AUC_{0\text{-}12hr}$ on Day 5 to Day 1 $AUC_{0\text{-}12hr}$; $R_{AUC0\text{-}24hr}$ = accumulation

ratio =ratio of $AUC_{0\text{-}24hr}$ on Day 28 to Day 1 $AUC_{0\text{-}24hr}$; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration
a Dose range-finding, 5-day oral toxicity study. N = 3/sex/group/time point on Days 1 and 5: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, and 12 hours postdose.
b GLP-compliant 28-day oral toxicity study. N = 1-4/sex/group/time point on Day 28: predose (Day 28 only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose. No reportable plasma concentration results for Day 1 were provided for TK analysis due to human error.
c $AUC_{0\text{-}12hr}$ value.
d Dose level was reduced to 200 mg/kg/day on Day 7 due to mortalities.
e GLP-compliant 26-week oral oncogenicity study. N = 3/sex/group/time point on Day 1 and 182: predose (Day 182 only), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose.
f $R_{AUC0\text{-}24hr}$ value.

2.6.4.3.5 ラット反復投与試験

2.6.4.3.5.1 成熟雄雌ラットを用いた一般毒性試験及びがん原性試験におけるズラノロンのトキシコキネティクス評価

評価資料 4.2.3.2-08，4.2.3.2-09，4.2.3.4-01
参考資料 4.2.3.2-03，4.2.3.2-04，4.2.3.2-05, 4.2.3.2-07
概要表 2.6.7.6，2.6.7.7.2，2.6.7.7.3，2.6.7.10.4

ズラノロンを 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，雌雄の Sprague Dawley 系ラットを用いて実施した 2 件の用量設定毒性試験 (GLP 非適用) で評価した．TK 群における用量・用法は以下のとおりであった：

- ズラノロン (Labrasol 製剤) を，雌に 3，5 又は 7.5 mg/kg/日，雄に 15，18 又は 20 mg/kg/日の用量で 7 日間投与 (雌雄各群 6 例) し，投与 1 日目及び 7 日目の TK を評価 (4.2.3.2-04)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，雌に 2.5 又は 4.0 mg/kg/日，雄に 30 又は 35 mg/kg/日の用量で 7 日間投与 (雌雄各群 3 例) し，投与 7 日目の TK を評価 (4.2.3.2-05)

血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-14 に要約する．

SSN-828 試験 (4.2.3.2-04) では，投与 1 日目の T_{max} は雄では投与後 4～8 時間，雌では投与後 8 時間であり，投与 7 日目の T_{max} は雌雄共に 4 時間であった．ズラノロンの反復投与時の曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ に基づく) の蓄積は，雌雄共に用量にかかわらず 2 倍未満であった．雄の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，投与 1 日目では，15～18 mg/kg の範囲で概ね用量比に従い増加したが，18～20 mg/kg の範囲では明らかな増加は認められなかった．投与 7 日目では，18～20 mg/kg の範囲でわずかに用量比以上で増加した．雄の C_{max} は，投与 1 日目では用量の増加に伴う変化を示さなかったが，投与 7 日目では概ね用量比に従った増加が認められた．雌の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} は 3～5 mg/kg の範囲では概ね用量比に従い増加したが，5～7.5 mg/kg の範囲では明らかな増加を示さなかった．

SSN-01401 試験 (4.2.3.2-05) において，T_{max} は，雄では 4～6 時間，雌では 2～4 時間であった．曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は，雄では 30～35 mg/kg/日，雌では 2.5～4.0 mg/kg/日の範囲でズラノロンの用量の増加に伴い増加したが，例外として雄の C_{max} は両用量で同程度であった．

表 2.6.4.3-14 ズラノロンを反復経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 非適用試験のデータ)

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$R_{AUC0\text{-}24hr}$
4.2.3.2-04[a]	15	Labrasol	1/ 7	M	236/ 269	2910/ NR[b]	4/ 4	0.58[c]
	18				235/ 223	3630/ 2990	8/ 4	0.82
	20				242/ 412	3470/ 4880	4/ 4	1.4
	3			F	163/ 289	2780/ 4130	8/ 4	1.5
	5				394/ 410	5620/ 6410	8/ 4	1.1
	7.5				254/ 416	3870/ 5920	8/ 4	1.5
4.2.3.2-05[d]	30	2% copovidone	6[e]	M	352	2710	4.7	N/A
	35				368	3660	4.7	N/A
	2.5			F	345	2720	2.0	N/A
	4.0				519	4920	2.7	N/A

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); N/A = not applicable; $R_{AUC0\text{-}24hr}$ = accumulation ratio =ratio of $AUC_{0\text{-}24hr}$ on final day of dosing to Day 1 $AUC_{0\text{-}24hr}$; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 3/sex/group/time point on Days 1 and 7: predose, 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose.

b $AUC_{0\text{-}24hr}$ not reported due to $\%AUC_{Extrap}$ >25%; AUC_{last} = 1680 ng·hr/mL

c Accumulation ratio; Day 7 AUC_{last}/ Day 1 AUC_{last}, where AUC_{last} is the area under the curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration.

d N = 3/sex/group/time point on Day 6: 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.

e The first day of dosing was referred to as Day 0.

単回及び 1 日 1 回の反復経口投与後の血漿中ズラノロンの TK を，雌雄 Sprague Dawley 系ラットを用いて実施した GLP 適用毒性試験で評価した．TK 群における用量・用法は以下のとおりであった：

- ズラノロン (Labrasol 製剤) を，雌に 1，3 又は 8 mg/kg/日，雄に 3，10 又は 22.5 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，14 日間反復投与 (雌雄各群 6 例) し，投与 1 日目及び 14 日目の TK を評価 (4.2.3.2-07)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，雄に 30，45，60 又は 100 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，5 日間反復投与 (各群 9 例) し，投与 1 日目及び 5 日目の TK を評価 (4.2.3.2-03)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，雌に 0.15，0.5，1.5 又は 5 mg/kg/日，雄に 0.8，2.5，8 又は 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，90 日間反復投与 (雌雄各群 9 例) し，投与 1 日目，30 日目及び 90 日目の TK を評価 (4.2.3.2-08)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，雌に 0.5, 1.5 又は 5 mg/kg/日，雄に 3, 10 又は 30 mg/kg/ 日の用量で 1 日 1 回，182 日間反復投与 (雌雄各群 9 例) し，投与 1 日目，91 日目及び 182 日目の TK を評価 (4.2.3.2-09)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，雌に 0.2, 0.6 又は 1.5 mg/kg/日，雄に 2, 6 又は 20 mg/kg/ 日の用量で 1 日 1 回，363 日間反復投与 (雌雄各群 9 例) し，投与 1 日目及び 363 日目の TK を評価 (4.2.3.4-01)

血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-15 に要約する．

2 週間間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-08) では，投与 1 日目の T_{max} は ，雄では投与 4 又は 8 時

間後，雌では投与 8 時間後であり，最終投与日 (投与 14 日目) の T_{max} は，雄では投与 2 又は 4 時間後，雌では投与 4 又は 8 時間後であった．ズラノロンの反復投与後，雌雄共に用量にかかわらず $AUC_{0\text{-}24hr}$ の投与 1 日目に対する蓄積比は 1.5 倍未満であり，ズラノロンの反復投与による全身曝露量の蓄積は認められなかった．投与 1 日目及び 14 日目に評価した用量範囲では，曝露量は概ね用量比に従い増加した．雄の投与用量域は雌よりも約 2～3 倍高いが，雌雄の低用量群, 中用量群及び高用量群同士を比較したところ, ズラノロンの全身曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は，雌の方が約 2 倍高かった．

5 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-03) では, いずれの用量でも 5 日間反復経口投与によるズラノロンの蓄積は認められなかった．曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は，30 mg/kg から 100 mg/kg への用量の増加に伴いやや増加する傾向がみられたが，用量比以下の増加であった．

13 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-08) では，ズラノロンの反復投与後，雄ではいずれの用量においても顕著な曝露の蓄積は認められなかった．雌では，投与 30 日目及び 90 日目に低用量である 0.15 mg/kg/日投与群の AUC_{last} において顕著な曝露の蓄積が認められたが (AUC_{last} に基づく投与 1 日目に対する蓄積比は 2.8～4.7)，投与 30 日目又は 90 日目のいずれにおいても，それよりも高い用量群では曝露の蓄積は認められなかった．用量線形性に関して，雌では AUC_{last} 及び C_{max} が用量比に従い増加し，雄では AUC_{last} は用量比に従い増加，C_{max} は用量比以下で増加した．$t_{1/2}$ は雄では 2.28～5.85 時間，雌では 4.14～8.37 (近似値) 時間であった．雄には雌よりも低～高用量までそれぞれ約 5～6 倍高い用量を投与したが, 各投与群におけるズラノロンの全身曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は雌雄間で同程度であった．

26 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-09) では，T_{max} は雄では投与 2～8 時間後，雌では投与 1 ～4 時間後であった．投与 1 日目に対する投与 91 日目及び 182 日目の AUC_{last} の蓄積比は，雌雄共に用量にかかわらず 0.79～1.9 の範囲であり, 反復投与後にズラノロンの全身曝露量の顕著な蓄積は認められなかった．投与 1 日目の AUC_{last} は用量比に従い増加し，C_{max} は用量比以下で増加した．例外として雌の C_{max} は 0.5～1.5 mg/kg/日の範囲で用量比に従い増加した．投与 91 日目及び 182 日目のズラノロンの曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は，雌雄共に用量比以下で増加した．$t_{1/2}$ (算出可能な場合) は，雄では 2.58～6.60 時間，雌では 3.95～8.11 時間であった．

104 週間がん原性試験 (4.2.3.4-01) では，T_{max} は雌雄で投与 2～4 時間後であった．投与 1 日目に対する投与 363 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比は, 用量の増加に伴い低下し, 雄では 1.45～3.93, 雌では 1.78～2.33 であった．用量線形性に関して，投与 1 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は概ね用量比に従い増加した．投与 363 日目の全身曝露量は，雄では用量比以下で増加し，雌では概ね用量比に従い増加した．

表 2.6.4.3-15 ズラノロンを反復経口投与したラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 適用試験のデータ)

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last}[j] (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$R_{AUClast}$
4.2.3.2-07[a]	3	Labrasol	1/ 14	M	40.6/ 62.0	622/ 891	4/ 2	1.4
	10				135/ 225	2040/ 2570	4/ 4	1.3
	22.5				285/ 502	4660/ 5050	8/ 2	1.1
	1			F	88.1/ 121	1370 1950	8/ 8	1.4
	3				306/ 392	4400/ 5270	8/ 4	1.2
	8[b]				626/ 921	9430/ 12 900	8/ 8	1.4
4.2.3.2-08[c]	0.8	2% copovidone	0[d]/ 30/ 90	M	37.2/ 35/ 44.3	181/ 193/ 226	4/ 2/ 2	1.1/ 1.3[e]
	2.5				121/ 186/ 155	578/ 750/ 1300	2/ 2/ 2	1.3/ 2.2[e]
	8				262/ 315/ 266	2760/ 2910/ 2820	4/ 2/ 2	1.1/ 1.0[e]
	30				613/ 495/ 393	5050/ 6160/ 4340	6/ 4/ 4	1.2/ 0.86[e]
	0.15			F	17.5/ 24.3/ 33.2	97.2/ 270/ 460	4/ 2/ 2	2.8/ 4.7[e]
	0.5				58.7/ 63.3/ 79.3	669/ 787/ 1230	2/ 2/ 2	1.2/ 1.9[e]
	1.5				214/ 201/ 218	2410/ 2470/ 3190	2/ 4/ 2	1.0/ 1.3[e]
	5				554/ 411/ 411	7810/ 6370/ 6110	2/ 4/ 4	0.82/ 0.78[e]
4.2.3.2-03[f]	30	2% copovidone	1/ 5	M	539/ 450	6300/ 6260	6/ 4	0.99
	45				568/ 543	8010/ 7700	6/ 6	0.96
	60				750/ 546	10 400/ 7310	8/ 6	0.70
	100				611/ 657	8180/ 10,600	6/ 4	1.3
4.2.3.2-09[g]	3		1/ 91/ 182	M	295/ 214/ 168	929/ 1760/ 1690	8/ 2/ 4	1.9/ 1.8[h]
	10				313/ 485/ 350	3760/ 6150/ 4560	2/ 2/ 6	1.6/ 1.2[h]
	30				562/ 513/ 429	8020/ 6560/ 6350	6/ 2/ 4	0.82/ 0.79[h]
	0.5			F	80.3/ 126/ 83.9	845/ 1280/ 1310	2/ 2/ 2	1.5/ 1.6[h]
	1.5				241/ 263/ 295	2600/ 4010/ 4060	2/ 1/ 2	1.5/ 1.6[h]
	5				560/ 721/ 564	7690/ 8680/ 7590	2/ 4/ 2	1.1/ 0.99[h]
4.2.3.4-01[i]	2		1/ 363	M	105/ 202	581/ 2280	2/ 4	3.93
	6				263/ 305	2040/ 4430	2/ 2	2.17
	20				422/ 457	4450/ 6430	4/ 2	1.45
	0.2			F	37.8/ 65.9	356/ 828	2/ 2	2.33
	0.6				101/ 168	1040/ 2100	2/ 4	2.02
	1.5				248/ 307	2560/ 4560	2/ 2	1.78

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); $R_{AUClast}$ = accumulation ratio =ratio of AUC_{last} on final day of dosing to Day 1 AUC_{last}; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration

a GLP-compliant 2-week toxicity study. N = 3/sex/group/time point on Days 1 and 14: predose, and at 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose.
b Due to a mortality in this group, N = 2 to 4 rats/time point on Day 14.
c GLP-compliant 13-week toxicity study. N = 3/sex/group/time point on Days 0 (first day of dosing), 30, and 90: predose, and at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
d The first day of dosing was referred to as Day 0.
e Presented as accumulation ratio on Day 30 (relative to Day 1 AUC_{last}) / accumulation ratio on Day 90 (relative to Day 1 AUC_{last}).
f GLP-compliant 5-day toxicity study. N = 3/time point on Days 1 and 5: predose, and 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
g GLP-compliant 26-week toxicity study. N = 3/sex/group/time point on Days 1, 91, and 182: predose, and 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
h Presented as accumulation ratio on Day 91 (relative to Day 1 AUC_{last}) / accumulation ratio on Day 182 (relative to Day 1 AUC_{last}).
i GLP-compliant 104-weekr oncogenicity study. N = 3/sex/group/time point on Days 0 (first day of dosing), and 363: predose, and at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
J $AUC_{0\text{-}24hr}$ value.

2.6.4.3.5.2　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-01，4.2.3.5-02
概要表 2.6.7.12.1，2.6.7.12.2

雄性 Sprague Dawley 系ラットにズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，授胎能及び初期胚の発生に関する試験において評価した (4.2.3.5-02)．ズラノロンを TK サテライト群 (処置群は各 6 例，対照群は 3 例) に，0 (溶媒)，3，10 又は 30 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 28 日間反復経口投与し，投与 28 日目の TK を評価した．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-16 に示す．ズラノロンの T_{max} は投与 2 及び 4 時間であった．ズラノロンの曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は 3～10 mg/kg/日の範囲では用量増加に伴い増加したが，10～30 mg/kg/日の範囲では，曝露量はほぼ同程度であった．$t_{1/2}$ は 2.68～4.83 時間であった．

雌性 Sprague Dawley 系ラットにズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，受胎能及び初期胚の発生に関する試験において評価した (4.2.3.5-01)．ズラノロンを TK サテライト群の非妊娠ラット (処置群は各 6 例，対照群は 3 例) に，0 (溶媒)，1，3 又は 10 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 15 日間反復経口投与し，投与 15 日目の TK を評価した．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-16 に示す．ズラノロンの T_{max} は投与 2 及び 6 時間であった．ズラノロンの曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は用量比以下で増加した．$t_{1/2}$ (算出可能な場合) は，6～7 時間であった．

表 2.6.4.3-16　ズラノロンを反復経口投与した受胎能試験のラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	Sex	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
4.2.3.5-01[a]	1	2% copovidone	F	228	2360	2	6.96
	3			480	5150	2	6.31
	10			940	11 000	6	NC
4.2.3.5-02[b]	3		M	227	1580	2	2.68
	10			404	4540	2	4.43
	30			450	3540	4	4.83

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the time-concentration curve from zero to 24 hours; C_{max} = maximum plasma concentration; F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); NC = not calculated ; T_{max} = time at maximum concentration
a　GLP-compliant fertility and early embryonic development study in female rats. N = 3/group/time point on Day 15 (precohabitation): 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
b　GLP-compliant fertility and early embryonic development study in male rats. N = 3/group/time point on Day 28: 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.

2.6.4.3.5.3　ラット胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-04
参考資料 4.2.3.5-03
概要表 2.6.7.11，2.6.7.13.1

妊娠 Sprague Dawley 系ラットにズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与したときの

血漿中ズラノロンの TK を，胚・胎児発生試験 (4.2.3.5-04) において評価した．ズラノロンを 0 (溶媒：2%コポビドン)，2.5，7.5 又は 22.5 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から妊娠 17 日まで 1 日 1 回反復経口投与し，妊娠 6 日及び妊娠 17 日の TK を評価した．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-17 に示す．ズラノロンの T_{max} は投与 2～8 時間であった．ズラノロンを妊娠ラットに反復投与したとき，顕著な曝露の蓄積は認められなかった．ズラノロンの曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は，両評価日とも用量比以下で増加した．$t_{1/2}$ が算出可能であったのは 2.5 mg/kg/日群 (低用量群) のみであり，4～5 時間であった．

妊娠 Sprague Dawley 系ラットを用いて実施した胚・胎児発生に関する用量設定試験においても，TK パラメータを算出した (4.2.3.5-03)．本試験の TK データは 2.6.7.11 に示す．

表 2.6.4.3-17　　ズラノロンを反復経口投与した妊娠ラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)
4.2.3.5-04[a]	2.5	2% copovidone	GD 6	310	3710	2
	7.5			737	10 300	4
	22.5			1240	18 500	8
	2.5		GD 17	281	3710	2
	7.5			656	9380	4
	22.5			1210	18 700	4

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours post-dose; C_{max} = maximum plasma concentration; GD = gestation day; hr = hour(s); TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration
a　GLP-compliant embryo-fetal development study. N = 4/group/time point on GDs 6 and 17: predose (GD 17 only), 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose.

2.6.4.3.5.4　　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

評価資料 4.2.3.5-07

概要表 2.6.7.14.1

雌性 Sprague Dawley 系ラットにズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において評価した．ズラノロンを，妊娠ラットに，0 (溶媒：2%コポビドン)，1，4 又は 10 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から哺育 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与し，妊娠 17 日及び哺育 10 日の母動物の TK を評価した．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-18 に示す．また，哺育 4 日の投与 4 時間後に，低及び中用量群の母動物及び児動物から血液検体を採取し，哺育 10 日の投与 2 及び 4 時間後に，児動物 (低用量群のみ) から血液検体を採取した．

T_{max} は投与 2～4 時間後であり，妊娠 17 日のズラノロンの曝露量 (C_{max} 及び AUC_{last}) は，用量比以下で増加した．$t_{1/2}$ が算出可能であったのは妊娠 17 日目及び哺育 10 日目の 1 mg/kg/日群のみであり，4～5 時間であった．1 及び 4 mg/kg/日群において，母動物の血漿中ズラノロン濃度に対する児動物の濃度は，平均して哺育 4 日で約 0.6%～0.7%，哺育 10 日で約 0.3%～0.5%であった．

表 2.6.4.3-18 ズラノロンを反復経口投与した妊娠ラットの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)
4.2.3.5-07[a]	1	2% copovidone	GD 17	223	2420	2
	4			500	7030	4
	10			912	10 400	4
	1		LD 10	272	1860	2

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; GD = gestation day; hr = hour(s); LD = lactation day; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration

a GLP-compliant embryo-fetal development study. N = 2-4/group/time point on GD 17 and LD 10: predose, 1 (GD17 only), 2, 4, 8, and 24 hours postdose.

2.6.4.3.5.5 幼若ラット 7 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.5-09

参考資料 4.2.3.5-08

概要表 2.6.7.15.1，2.6.7.15.2

Sprague Dawley 系雌雄幼若ラットにズラノロン (2%コポビドン製剤) を反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，用量設定試験 (GLP 非適用，4.2.3.5-08) 及び 7 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.5-09) で検討した．血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-19 に示す．

用量設定試験 (4.2.3.5-08) では，TK サテライト群 (各群雌雄各 24～39 例の児動物) に，3，10 又は 30 mg/kg/日の用量で生後 7 日から生後 34/35 日まで 1 日 1 回反復経口投与し，生後 7 日，20 日及び 34/35 日において TK を評価した．ズラノロンの T_{max} は生後 7 日，生後 20 日及び生後 34/35 日でそれぞれ投与後 3～6 時間，1～3 時間及び 3～6 時間であった．曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は，雌雄共に 3～10 mg/kg/日の範囲では用量比に従い増加し，10～30 mg/kg/日の範囲では用量比以下で増加した．生後 7 日及び生後 20 日において，ズラノロンの曝露量に顕著な性差はなかった (AUC_{last} は 2 倍以内)．しかし，生後 34/35 日には，雌の AUC_{last} は雄と比較して約 3.5～6.4 倍高い結果となり，成熟ラットを用いた他のズラノロン PK あるいは TK 試験の結果と同様の傾向を示した．生後 34/35 日での雄の AUC_{last} 及び C_{max} は，全ての投与群で，生後 7 日及び生後 20 日の値と比較して低かった．$t_{1/2}$ (算出可能な場合) は，雄では 2.17～3.21 時間，雌では 2.06～3.71 時間であった．

7 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.5-09) では，TK サテライト群 (各群雌雄各 3～15 例の児動物) に，0 (溶媒，2%コポビドン)，3，10 又は 30 mg/kg/日の用量で生後 22 日から生後 71 日まで 1 日 1 回反復経口投与し，生後 22 日，35 日及び 71 日において TK を評価した．なお，雌の用量は，生後 36 日に 1，3 及び 10 mg/kg/日に減量した．ズラノロンの T_{max} は生後 22 日，生後 35 日及び生後 71 日でそれぞれ投与後 2～4 時間，1～8 時間及び 2～4 時間であった．ズラノロンの曝露量 (時間 0 から時間 t までの曲線下面積 [AUC_{0-t}] 及び C_{max}) は，雌雄共に検討した用量の範囲内で用量比以下の増加を示した．生後 22 日の曝露量には性差は認められなかったが，

生後 35 日及び 71 日の同用量における曝露量は雌の方が雄よりも高かった．雄では，生後 22 日に対する生後 35 日又は生後 71 日の AUC_{0-t} は同程度あるいは低値を示した．雌では，生後 22 日に比べて 35 日に 3 mg/kg/日投与群でのみ AUC_{0-t} が増加した．$t_{1/2}$ (算出可能な場合) は，雄では 1.73～3.86 時間，雌では 2.17～5.35 時間であった．

表 2.6.4.3-19　幼若動物を用いた毒性試験におけるズラノロンを反復経口投与したときのラット血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$R_{AUClast}$
4.2.3.5-08[a]	3	2% copovidone	PND7	M	201	1890	6	N/A
				F	182	1830	6	N/A
			PND20	M	162	1300	1	0.690
				F	314	2110	1	1.15
			PND35	M	109	506	3	0.268
				F	291	3240	3	1.76
	10		PND7	M	727	6150	3	N/A
				F	769	6900	3	N/A
			PND20	M	786	4870	3	0.793
				F	768	5240	3	0.759
			PND35	M	340	1580	3	0.257
				F	808	8510	3	1.23
	30		PND7	M	571	5160	6	N/A
				F	764	8280	6	N/A
			PND20	M	1010	8270	1	1.60
				F	1130	9550	1	1.15
			PND34	M	473	3550	3	0.688
				F	1040	12 600	6	1.52
4.2.3.5-09[b]	3/1[c]	2% copovidone	PND22	M	317	1550	2	N/A
				F	277	1210	2	N/A
			PND35	M	135	525	1	0.339
				F	349	3370	2	2.78
			PND71	M	271	1690	2	1.09
				F	240	2610	2	NC
	10/3[c]		PND22	M	637	3970	2	N/A
				F	700	7700	2	N/A
			PND35	M	305	1720	2	0.434
				F	669	9510	4	1.23
			PND71	M	506	3740	4	0.944
				F	497	5440	4	NC
	30/10[c]		PND22	M	998	13 700	4	N/A
				F	975	11 500	2	N/A
			PND35	M	446	3340	1	0.244
				F	975	14 100	8	1.23
			PND71	M	568	4250	2	0.310
				F	783	11 000	2	NC

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); N/A = not applicable; NC = not calculable; PND = postnatal day; R = accumulation ratio (PND 20, 34, or 35 AUC_{0-24hr}/ PND 7 AUC_{0-24hr}; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration

a　Dose range finding 28-day juvenile toxicity study. N = 3 to 6/sex/group/time point on PNDs 7 and 20 (1, 3, 6, 8, and 24

hours postdose) and on PNDs 34 or 35 (predose, 1, 3, 6, 8, and 24 hours postdose).
b GLP-compliant 7-week juvenile toxicity study. N = 3/sex/group/time point on PNDs 22, 35, and 71 (1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose).
c Dose levels in females were reduced on PND 36 to 1, 3, and 10 mg/kg/day due to the adverse effects and mortalities observed at the previous dose levels.

2.6.4.3.6 ウサギ反復投与試験

2.6.4.3.6.1 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-06
参考資料 4.2.3.5-05
概要表 2.6.7.11，2.6.7.13.2

妊娠ニュージーランドウサギにズラノロンを反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，胚・胎児発生試験において評価した．用量は以下のとおりであった：

- 胚・胎児発生用量設定試験 (4.2.3.5-05)：ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，妊娠ウサギ に 0 (溶媒：2%コポビドン)，50，150 又は 500 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から妊娠 19 日まで 1 日 1 回反復経口投与 (各群 6 例) し，妊娠 7 日及び妊娠 19 日の TK を評価した．
- 胚・胎児発生試験 (4.2.3.5-06) ：ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，妊娠ウサギに 0 (溶媒：2%コポビドン)，25，125 又は 500 mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から妊娠 19 日まで 1 日 1 回反復経口投与 (各群 4 例) し，妊娠 7 日及び妊娠 19 日の TK を評価した．

血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-20 に示す．

胚・胎児発生用量設定試験 (4.2.3.5-05) では，両 TK 評価日において，全ての投与群で血漿中濃度に大きな個体差が認められた．評価した用量範囲において，曝露量は用量比以下で増加し，反復による顕著な曝露の蓄積は認められなかった．

胚・胎児発生試験 (4.2.3.5-06) では，前述の用量設定試験と同様に，全ての用量群でズラノロンの血漿中濃度に大きな個体差がみられたことから，本試験では曝露の線形性に関する結論を得ることができなかった．反復による顕著な曝露の蓄積は認められなかった．

表 2.6.4.3-20　　ズラノロンを反復経口投与した妊娠ウサギの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ

Sage Study Number	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)
4.2.3.5-05[a]	50	2% copovidone	GD 7	12.1	157	9.20
	150			6.15	75.9	17.3
	500			43.9	751	16.8
	50		GD 19	10.3	143	3.75
	150			22.7	101	5.33
	500			56.9	930	5.00
4.2.3.5-06[b]	25		GD 7	21.1	256	6.00
	125			19.8	395	4.75
	500			16.9	233	15.5
	25		GD 19	11.0	291	4.00
	125			39.1	663	3.00
	500			21.1	260	4.75

$AUCl_{ast}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; GD = gestation day; hr = hour(s); TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration
a　GLP-compliant, dose range-finding embryo-fetal development study. N = 6/group/time point on GDs 7 and 19: 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
b　GLP-compliant, embryo-fetal development study. N = 4/group/time point on GDs 7 and 19: 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.

2.6.4.3.7　イヌ反復投与試験

2.6.4.3.7.1　イヌ反復経口投与試験におけるズラノロンの薬物動態評価

参考資料 4.2.2.2-19，4.2.2.2-22

概要表 2.6.5.3.19，2.6.5.4.3

雌雄ビーグルイヌ (雌雄各 4 例) に，ズラノロン (30% SBECD 製剤) を 1 mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与 (4.2.2.2-22) あるいは雄性ビーグルイヌに 2 日間反復経口投与 (4.2.2.2-19) したときの血漿中ズラノロンの PK を評価した．血漿中ズラノロンの PK パラメータを表 2.6.4.3-21 に要約する．

SSN-803 試験 (4.2.2.2-22) において，曝露量 (C_{max} 又は AUC_{last}) に顕著な性差は認められず，雄性イヌの血漿中曝露量 (C_{max} 又は AUC_{last}) には反復投与による軽度の増加が認められた．

表 2.6.4.3-21　　ズラノロン (30% SBECD 製剤) を反復経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	PK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)
4.2.2.2-22[a]	1	1	M	391	3425	11.4	1.50
			F	592	3281	8.55	0.938
		7	M	472	5073	12.3	0.688
			F	461	3825	9.69	0.750
4.2.2.2-19[b]	1	1	M	378	1136	4.88	1.00
		2		389	1256	6.78	0.875

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration F = female(s); hr = hour(s); M = males(s); PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-

life; T_{max} = time at maximum concentration
a N = 4 dogs/time point. Time points: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose on Days 1 and 7, and 30 and 48 hours postdose on Day 7.
b N = 4 dogs/time point. Time points: 0 (Day 2 only), 0.25, 0.5, 1, 2, and 4 hours postdose).

2.6.4.3.7.2 イヌ反復経口投与一般毒性試験におけるズラノロンのトキシコキネティクス評価

評価資料 4.2.3.2-13～4.2.3.2-16
参考資料 4.2.3.2-11，4.2.3.2-12
概要表 2.6.7.6，2.6.7.7.4～2.6.7.7.7

ズラノロンを 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中ズラノロンの TK を，雌雄ビーグルイヌを用いて実施した用量設定毒性試験 (GLP 非適用) で評価した．TK 群における用量・用法は以下のとおりであった：

- ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を，イヌに 0 (溶媒)，1，2 又は 2.5 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与 (雌雄各 2 例/群) し，投与 1 日目及び 7 日目の TK を評価 (4.2.3.2-11)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，イヌに 2 又は 2.5 mg/kg/日の用量で 7 日間反復経口投与 (雌雄各 3 例/群) し，投与 7 日目の TK を評価 (4.2.3.2-12)

血漿中ズラノロンの TK パラメータを表 2.6.4.3-22 に要約する．

SSN-827 試験 (4.2.3.2-11) では，ズラノロンの T_{max} は雌雄共に投与後 1～4 時間であった．曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は，投与 1 日目には概ね用量比に従い増加し，投与 7 日目には用量比をやや上回って増加した．$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} に一貫した性差は認められなかった．ズラノロンの反復投与による $AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積は認められなかった．

SSN-01402 試験 (4.2.3.2-12) では，ズラノロンの T_{max} は，雄では投与後 2～4 時間，雌では投与後 2～8 時間であった．曝露量 ($AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max}) は，雌雄共に 2 mg/kg/日から 2.5 mg/kg/日への増加に従い増加した．ズラノロンの曝露量に顕著な性差は認められなかった．雌雄の $t_{1/2}$ は約 6～10 時間であった．

表 2.6.4.3-22 ズラノロンを反復経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 非適用試験のデータ)

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	T_{max}[a] (hr)	$R_{AUC0-24hr}$
4.2.3.2-11[b]	1	30% HPβCD	1/ 7	M	247/ 290	2670/ 2480	(1 - 4)/ 1	0.94
	2				450/ 502	5950/ 6610	(2 - 4)/ (1 - 2)	1.1
	2.5				489/ 1020	7060/ 10 000	(1.13 - 2)/ 2	1.4
	1			F	171/ 190	2430/ 2210	(1 - 2)/ 2	0.91
	2				525/ 486	6660/ 6600	1/ 1	0.99
	2.5				524/ 780	8020/ 9530	(1 - 4)/ (2 - 4)	1.3
4.2.3.2-12[c]	2	2% copovidone	6[d]	M	534	6960[e]	3.3	N/A
	2.5				755	12 600[e]	2.7	N/A
	2			F	575	10 400[e]	4.7	N/A
	2.5				866	16 400[e]	3.3	N/A

AUC_{0-24hr} = area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose; $AUCl_{ast}$ = area under the concentration-time curve from time time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); HPβCD= hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; M = males(s); N/A = not applicable; $R_{AUC0-24hr}$ = accumulation ratio =ratio of AUC_{0-24hr} on final day of dosing to Day 1 AUC_{0-24hr}; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration

a Median value or the range (minimum - maximum) if median value is not determined in SSN-827 (4.2.3.2-11), and mean value in SSN-01402 (4.2.3.2-12).

b N = 2/sex/group/time point on Days 1 and 7: predose, and 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose

c N = 3/sex/group/time point on Day 6: predose, and 2, 4, 8, 32, and 48 hours postdose.

d The first day of dosing was referred to as Day 0.

e AUC_{last} value

ズラノロンを単回及び1日1回反復経口投与したときの血漿中ズラノロンのTKを，雌雄ビーグルイヌを用いて実施した毒性試験で評価した．TK 群における用量・用法は以下のとおりであった：

- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，イヌに29週間又は44週間の間歇的 (及び逐次的) 投与デザイン (2つの投与レジメン) で，1.2又は2.5 mg/kg/日の用量で1日1回，12日間反復経口投与 (雌雄各群6例)し，各投与レジメンのサイクル1の投与12日目のTKを評価 (4.2.3.2-16)
- ズラノロン (30% HPβCD製剤) を，イヌに0 (溶媒)，0.4，1.0又は2.5 mg/kg/日の用量で1日1回，14日間反復経口投与 (雌雄各群6例) し，投与1日目及び14日目のTKを評価 (4.2.3.2-13)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，イヌに0 (水対照)，0 (溶媒対照)，0.06，0.2，0.6又は2 mg/kg/日の用量で1日1回，90日間反復経口投与 (雌雄各群4～6例) し，投与1日目，30日目及び90日目のTKを評価 (4.2.3.2-14)
- ズラノロン (2%コポビドン製剤) を，イヌに0 (溶媒対照)，0.6，1.2又は2.5 mg/kg/日の用量で1日1回，273日間反復経口投与 (雌雄各群4～7例) し，投与1日目，36日目，136日目及び273日目のTKを評価 (4.2.3.2-15)

血漿中ズラノロンのTKパラメータを表 2.6.4.3-23 に要約する．

イヌの29週間又は44週間間歇投与試験 (4.2.3.2-16) では，ズラノロンを雌雄のイヌに1.2及び2.5 mg/kg/日の用量で1日1回12日間経口投与した後，血漿中ズラノロンの T_{max} は投与後2～4時間であった．ズラノロンの曝露量に性差は認められなかった．投与12日目のズラノロンの曝露量は，1.2 mg/kg/日から2.5 mg/kg/日において概ね用量比に従い増加した．

2週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-13) において，ズラノロンの T_{max} は投与1日目では，雌雄共に投与後1～8時間，投与最終日 (投与14日目) では投与後1～4時間であった．ズラノロンの曝露量に性差は認められず，雌雄共に反復による顕著な蓄積は認められなかった．曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は，評価した用量範囲において概ね用量比に従い増加した．

13週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-14) では，ズラノロンの T_{max} は雌雄共に概ね投与後2～4時間であった．ズラノロンの曝露量に顕著な性差は認められず，雄雌共に反復による顕著な蓄積は認められなかった．曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は，評価した用量範囲において概ね用量比に従い増加した．$t_{1/2}$ は4.32～7.24時間であった．

39週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-15) では，ズラノロンの T_{max} は雌雄共に概ね投与後2時間であった．ズラノロンの曝露量に顕著な性差は認められなかった．ズラノロンの反復による曝露の蓄積はほとんど又は全く認められず，投与1日目に対する最終投与後の AUC_{last} の蓄積比は，全用量群を通じて雄では1.3～1.6，雌では1.4～2.2であった．ズラノロンの曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は評価した用量範囲において概ね用量比に従い増加した．$t_{1/2}$ は6.6～9.5時間であった．

表 2.6.4.3-23 ズラノロンを反復経口投与したイヌの血漿中ズラノロンの平均トキシコキネティクスパラメータ (GLP 適用試験のデータ)

Sage Study Number	Dose (mg/kg)	Vehicle	TK Day	Sex	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	T_{max}[a] (hr)	$R_{AUC0-24hr}$
4.2.3.2-13[b]	0.4	30% HPβCD	1/ 14	M	109/ 121	1300/ 1940	1/ 2	1.5
	1.0				274/ 289	3250/ 4220	(1 – 4)/ 2	1.3
	2.5				670/ 716	8480/ 11 000	2/ 4	1.3
	0.4			F	94.4/ 115	1030/ 1450	2/ 1	1.3
	1.0				257/ 320	2930/ 3970	2/ 2	1.4
	2.5				679/ 746	9330/ 11,200	(1 – 8)/ 2	1.2
4.2.3.2-14[c]	0.06	2% copovidone	0[d]/ 30/ 90	M	13.9/ 13.9/ 17.2	146/ 158/ 203	2.50/ 3.50/ 2.50	1.2/ 1.5[e]
	0.2				45.9/ 45.1/ 61.5	534/ 538/ 732	2.25/ 3.00/ 2.50	1.0/ 1.3[e]
	0.6				133/ 129/ 171	1560/ 1500/ 2190	3.33/ 2.00/ 3.00	0.96/ 1.4[e]
	2				399/ 377/ 498	5450/ 5100/ 6920	2.67/ 2.00/ 2.80	0.95/ 1.2[e]
	0.06			F	14.8/ 11.8/ 16.2	120/ 101/ 182	2.00/ 2.00/ 2.00	0.96/ 1.7[e]
	0.2				40.2/ 32.2/ 48	360/ 350/ 505	3.00/ 1.75/ 1.75	0.96/ 1.5[e]
	0.6				126/ 106/ 160	1280/ 1300/ 1770	1.83/ 2.50/ 2.00	1.0/ 1.4[e]
	2				347/ 363/ 469	4320/5130/6860	2.33/ 3.33/ 3.00	1.2/ 1.6[e]
4.2.3.2-15[f]	0.6		0[d]/ 36/ 139/ 272	M	157/ 173/ 184/ 183	1990/ 1870/ 2500/ 2500	3.50/ 2.50/ 2.00/ 2.25	0.95/1.3/ 1.3
	1.2				354/ 372/ 448/ 467	5000/ 5640/ 7550/ 7500	2.71/ 4.86/ 4.29/ 4.29	1.2/1.5/ 1.5
	2.5				474/ 796/ 792/ 621	7630/ 10 900/ 12 200/ 9840	4.14/ 2.29/ 4.57/ 4.33	1.4/ 1.6/ 1.4
	0.6			F	146/ 155/ 171/ 196	1750/ 1930/ 2240/ 2480	1.75/ 1.50/ 2.50/ 2.00	1.1/ 1.3/ 1.4
	1.2				265/ 291/ 356/ 352	3500/ 4010/ 4910 /5300	3.71/ 3.29/ 2.29/ 2.43	1.2/ 1.4/ 1.5
	2.5				364/ 604/ 709/ 730	5620/ 9290/ 11 500/ 11 500	3.43/ 4.00/ 1.83/ 2.67	1.8/ 2.2/ 2.2
4.2.3.2-16[g]	1.2		12	M	303/316	4050/4290	2/4	N/A
	2.5				738/604	10 800/8450	4/2	N/A
	1.2			F	338/345	4360/4590	2/2	N/A
	2.5				645/597	9460/8660	2/3	N/A

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; F = female(s); hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; M = males(s); N/A = not applicable; $R_{AUC0-24hr}$ = accumulation ratio =ratio of AUC_{0-24hr} on final day of dosing to Day 1 AUC_{0-24hr}; TK = toxicokinetic; T_{max} = time at maximum concentration

a Median value or the range (minimum - maximum) if median value is not determined in SSN-01029 (4.2.3.2-13), and mean value in SSN-01404 (4.2.3.2-14), SSN-01940 (4.2.3.2-15), and SSN-02892 (4.2.3.2-16).

b GLP-compliant 14-day toxicity study. N = 6/sex/group/time point on Days 1 and 14: predose, and at 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose.

c GLP-compliant 3-month toxicity study. N = 4 to 6/sex/group/time point on Days 0 (first day of dosing), 30, and 90: predose, and at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.

d The first day of dosing was referred to as Day 0.

e Presented as accumulation ratio on Day 30 (relative to Day 1 AUC_{0-24hr}) / accumulation ratio on Day 90 (relative to Day 1 AUC_{0-24hr}).

f GLP-compliant 9-month toxicity study. N = 4 to 7/sex/group/time point on Days 0 (first day of dosing), 36, 139, and 272: predose, and at 1, 2, 4, 6, 8, and 24 hours postdose.
g Two dosing regimens were evaluated in this study. Toxicokinetic sample collections occurred on Day 12 for both treatment regimens and shown as TK data from Regimen 1/TK data from Regimen 2.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 In vitro 試験

2.6.4.4.1.1 ズラノロンのタンパク結合

参考資料 5.3.2.1-01，5.3.2.1-03
概要表 2.6.5.6.1，2.6.5.6.2

ズラノロンの In vitro 血漿タンパク結合率を，10 µmol/L の濃度で，マウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿 (N = 2) を用いて迅速平衡透析法により評価した (5.3.2.1-03)．マウス，ラット，イヌ及びヒトの血漿タンパク結合率は，それぞれ 99.0%, 98.7~98.9%, 98.4~98.5%及び 98.8~98.9%であった．ズラノロンは，検討した全ての動物種において高い血漿タンパク結合率を示し，種差は認められなかった．

また，ヒト血漿タンパク結合率に関する濃度依存性，並びにヒト血清アルブミン又は α1-酸性糖タンパク (AAG) に対する相対的親和性を検討した (5.3.2.1-01)．本試験では平衡透析法を利用し，重水素化した内部標準を用いて LC-MS/MS により定量した．30～500 ng/mL の範囲では，ズラノロンのヒト血漿タンパク，ヒト血清アルブミン又は AAG への結合に濃度依存的な影響は認められなかった．ズラノロンは，ヒト血清アルブミン (99.2%以上結合) に対して，AAG (89.7%以上結合) より高い親和性を示した．

なお，臨床試験試料を用いた血漿タンパク結合率も評価した結果，SSN-625 試験 (5.3.2.1-03) で得られたヒト血漿タンパク結合率と同程度であった．腎機能障害者における薬物動態試験 (2.7.2.2.3.1 項参照) において，腎機能障害者及び正常者を対象に，血漿タンパク結合率を評価した結果，全ての被験者において 99.5%以上の高いタンパク結合率を示した．また，タンパク結合率は投与後 5 及び 24 時間で同程度であり，血漿中ズラノロン濃度による変動もなかった．

肝機能障害者における薬物動態試験 (2.7.2.2.3.2 項参照) において，肝機能障害者及び正常者を対象に，血漿タンパク結合率を評価した結果，全ての被験者において 99.5%以上の高いタンパク結合率を示し，評価した濃度範囲において変動はなかった．

乳汁移行性評価試験 (2.7.2.2.1.3 項参照) において，授乳中の外国人健康成人女性を対象に血漿タンパク非結合率を評価した結果，幾何平均値は 0.327%であった．

2.6.4.4.1.2 ズラノロン代謝物のタンパク結合

参考資料 5.3.2.1-02
概要表 2.6.5.8.1

ヒト血漿中のズラノロン代謝物である M117 (SGE-02369)，M125 (SGE-07672)，M135 (SGE-03632) 及び M136 (SGE-03633) の血漿タンパク結合率を，Amicon® Ultra-0.5 遠心フィルターデバイス (分子量カットオフ値は 10 kDa) を用いた限外ろ過法により評価した．

ヒト血漿タンパク結合率は，M117 で> 99%, M125 で> 98%, M135 で> 95% ～ 99.3%，M136 で 95.2% ～ >99%であり，いずれの代謝物も高い血漿タンパク結合率を示した．

2.6.4.4.2 In vivo 試験

2.6.4.4.2.1 マウスにおける脳中ズラノロン濃度

参考資料 4.2.2.2-01，4.2.2.2-02，4.2.2.2-04

概要表 2.6.5.5.3～2.6.5.5.5

マウスを用いて実施した PK 試験において，ズラノロンの脳移行性を評価した (4.2.2.2-01，4.2.2.2-02，4.2.2.2-04).

ズラノロン (15% HPβCD 製剤) を雄性 CD-1 マウスに 5 mg/kg の用量で静脈内投与し，投与後 1 時間に 2 例のマウスから血漿及び脳検体を採取した (4.2.2.2-01). 脳中ズラノロン濃度は 1904 ng/g で，血漿中濃度に対する脳中濃度の平均比は 1.63 であった.

ズラノロン (30% SBECD 製剤) を雄性 CD-1 マウスに 10 mg/kg の用量で経口投与し，投与後 24 時間までの各時点で各 3 例のマウスから血漿及び脳検体を採取した (4.2.2.2-02). 血漿及び脳中のズラノロン濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} に達した (表 2.6.4.4-1). 血漿に対する脳の曝露量 (AUC) 比は 1.4 であった.

表 2.6.4.4-1 雄性マウス単回経口投与後のズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Matrix	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{0-inf}	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	Brain:Plasma AUC
4.2.2.2-02[a]	10	Brain	2086 ng/g	5692 ng·hr/g	5741 ng·hr/g	1.84	0.5	1.4
		Plasma	1335 ng/mL	4055 ng·hr/mL	4096 ng·hr/mL	1.98	0.5	

AUC_{0-inf}= area under the plasmaconcentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; hr = hour(s); SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 3 mice/time point. Eleven time points (0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose).

ズラノロン (15% HPβCD 製剤) を雄性 C57BL/6 マウスに 1 mg/kg の用量で腹腔内投与し，投与後 24 時間までの各時点で各 3 例のマウスから血漿及び脳検体を採取した (4.2.2.2-04). 血漿及び脳中のズラノロン濃度は投与後 0.5 時間に C_{max} に達した (表 2.6.4.4-2). 血漿に対する脳の曝露量 (AUC) 比は 2.2 であった.

ズラノロン (15% HPβCD 製剤) を雄性 CD-1 マウスに 10 mg/kg の用量で単回腹腔内投与し，投与後 1 時間に 2 例の動物から血漿及び脳検体を採取した(4.2.2.2-01). 脳中ズラノロン濃度は 4590 ng/g で，血漿中濃度に対する脳中濃度の平均比は 1.65 であった.

表 2.6.4.4-2 雄性マウス単回腹腔内投与後のズラノロンの平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Matrix	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{0-inf}	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	Brain:Plasma AUC
4.2.2.2-04[a]	1	Brain	957 ng/g	2543 ng·hr/g	2553 ng·hr/g	1.53	0.5	2.2
		Plasma	421 ng/mL	1139 ng·hr/mL	1143 ng·hr/mL	1.51	0.5	

AUC_{0-inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 3 mice/time point. Eight time points (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose).

2.6.4.4.2.2 ラットにおける脳中ズラノロン濃度

参考資料 4.2.2.2-08～4.2.2.2-10，4.2.2.2-14，4.2.2.2-17

概要表 2.6.5.5.6～2.6.5.5.10

ラットを用いた PK 試験の単一の時点において，脳中ズラノロン濃度を測定した (4.2.2.2-08, 4.2.2.2-14，4.2.2.2-17)．静脈内，経口又は腹腔内投与後の血漿に対する脳の濃度比は 1 を超えており，脳への良好な分布が示された (表 2.6.4.4-3).

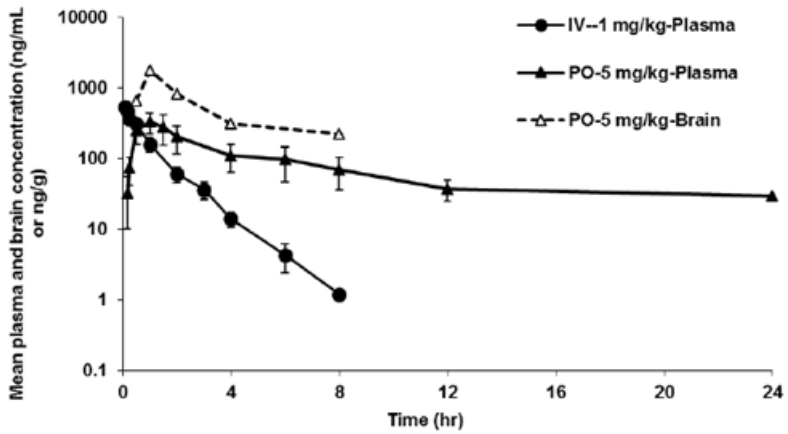
表 2.6.4.4-3 ラット単回又は反復投与後のズラノロンの血漿中濃度に対する脳中濃度の比

Location in CTD	Sex	Vehicle	Dose Route	Dose (mg/kg)	Sampling Time (hr postdose)	Brain to Plasma Conc. ratio
4.2.2.2-08	M	30% HPβCD	IV (bolus)	5	1	4.20[a]
4.2.2.2-14	F	2% PVP-VA	Oral	10	1.5	2.32[b]
4.2.2.2-17	M	30% HPβCD	IP	3.69	0.5	1.65[a]
					1	2.26[a]
				12.3	0.5	1.86[a]
					1	1.60[a]
				30	0.5	1.28[a]
					1	1.42[a]

conc = concentration; hr = hour(s); HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; PVP-VA = polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin;
a N = 2
b N = 3

ズラノロン (30% SBECD 製剤) を単回経口投与した Sprague Dawley 系ラットを用いてズラノロンの脳移行を評価した (4.2.2.2-09，4.2.2.2-10)．複数の時点で血漿及び脳検体を採取し，脳と血漿の曝露量 (AUC) を比較した．ズラノロンの脳及び血漿中濃度の推移を図 2.6.4.4-1 に示す．脳及び血漿における，ズラノロンの T_{max} は 1～2 時間であった (表 2.6.4.4-4)．$t_{1/2}$ は脳では約 2～3 時間，血漿では約 3～5 時間であった．血漿に対する脳の曝露量 (AUC) 比は 3.22～3.83 であり，ズラノロンが脳へ移行することが示された．

図 2.6.4.4-1 ズラノロン (30% SBECD 製剤) を単回経口投与したラットの血漿中及び脳中における平均ズラノロン濃度の推移 (4.2.2.2-10)



SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin

表 2.6.4.4-4 雄性ラット単回経口投与後のズラノロン (30% SBECD 製剤) の平均薬物動態パラメータ

Location in CTD	Dose (mg/kg)	Matrix	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{0-inf}	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	Brain:Plasma AUC
4.2.2.2-10	5	Brain[a]	1802 ng/g	4310 ng·hr/g	5406 ng·hr/g	3.44	1.00	3.22
		Plasma	518 ng/mL	1338 ng·hr/mL	2076 ng·hr/mL	5.41	1.00	
4.2.2.2-09	24.4	Brain[a]	5343 ng/g	27 128 ng·hr/g	28 562 ng·hr/g	1.76	2.00	3.83[b]
		Plasma	1493 ng/mL	7084 ng·hr/mL	7096 ng·hr/mL	2.69	1.75	

AUC_{0-inf}= area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; hr = hour(s); SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; $t_{1/2}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time at maximum concentration

a N = 2 rats/time point. Five time points (0.5, 1, 2, 4, and 8 hours postdose).

b Source report contains a calculation error. The correct value is shown here.

2.6.4.4.2.3 ラットにおける[^{14}C]-ズラノロン及び関連放射能の組織分布

評価資料 4.2.2.2-16

概要表 2.6.5.5.1, 2.6.5.5.2

絶食下の雌雄 Sprague Dawley 系ラット及び雄性 Long Evans ラット (部分有色) に[^{14}C]-ズラノロンを投与し，[^{14}C]-ズラノロン及び関連放射能の組織分布を評価した(4.2.2.2-16).

[^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を，10 mg/kg (100 µCi/kg，雄) 又は 1.5 mg/kg (100 µCi/kg，雌) の用量で Sprague Dawley 系ラット (雌雄各 7 例；無色素皮膚) 及び Long Evans ラット (雄 7 例；部分的に色素性の皮膚) に単回経口投与した． 投与後 2，4，8，24，72，168 及び 840 時間に，雌雄各 1 例/群/時点を安楽殺させた．[^{14}C]-ズラノロン由来の放射能は，各時点で分取し

た血液及び血漿検体については液体シンチレーションカウンター (LSC) で，血液及び組織中濃度については QWBA により測定した．

[^{14}C]-ズラノロン由来の血漿中及び血液中濃度

雄性 Sprague Dawley 系ラットにおける C_{max} は，血漿では投与後 4 時間 (1240 ng· eq/g)，血液では投与後 2 時間 (1360 ng· eq/g) に認められた．雌性 Sprague Dawley 系ラットにおける C_{max} は，血漿では投与後 8 時間 (352 ng· eq/g)，血液では投与後 2 時間 (233 ng· eq/g) に認められた．血漿中及び血液中の放射能濃度は，雌雄共に投与後 168 時間までに定量下限未満 (BLQ) に低下した．血漿に対する血液の放射能濃度比は，雄の投与後 2 時間を除き，全ての検体採取時点で 1 未満であった．

雄性有色 Long Evans ラットにおける C_{max} は，血漿では投与後 4 時間，血液では投与後 2 時間に認められた (いずれも 1470 ng· eq/g)．血漿中及び血液中の放射能濃度は投与後 168 時間までに BLQ に低下した．血漿に対する血液の放射能濃度比は，投与後 2 時間を除き，全ての検体採取時点で 1 未満であった．

[^{14}C]-ズラノロン由来の放射能の組織分布

有色の雄性ラット及び非有色の雌雄ラットのいずれにおいても [^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能は，組織及び臓器に広く分布し，分布傾向は概ね同様であった．ほとんどの組織において放射能が最高濃度に達した時点は，雄性 Sprague Dawley 系ラット及び Long Evans ラットでは投与後 4 時間，雌性 Sprague Dawley 系ラットでは投与後 8 時間であった．最も高い放射能濃度が認められたのは，消化管内容物及び胆汁であった．排泄に関与する組織 (肝臓や腎臓，膀胱) で高い放射能濃度が確認された． [^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能はほとんどの組織から速やかに消失し，投与後 168 時間までにほぼ完全に消失した．血液脳関門により保護されている脳や脊髄における放射能濃度は，概して雄では血液中濃度より低く，雌では血液中濃度より高く，雄 (両系統) では投与後 24 時間までに，雌では投与後 72 時間までに BLQ (10 mg/kg 時：<91.0 ng·eq/g，1.5 mg/kg 時：<15.5 ng·eq/g) に低下するか，検出不能となった．雄性ラットの精巣では[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能が低濃度で認められたことから，ズラノロン に由来した放射能が血液精巣関門を透過したことが示唆された．有色ラットにおいて，[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能のメラニン含有組織への選択的な結合は認められなかった．雌雄の Sprague Dawley 系ラット及び雄性 Long Evans ラットの特定の臓器及び脳や脊髄での放射能の濃度推移を表 2.6.4.4-5 に要約する．

表 2.6.4.4-5 [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した Sprague Dawley 系ラット及び Long Evans ラットの QWBA により測定した血液及び組織中のズラノロン由来の放射能濃度 (4.2.2.2-16)

Tissue	Concentration (ng·eq [^{14}C]-zuranolone/g)											
	Sacrifice Time (1/time point)											
	2 hr			4 hr			8 hr			**24 hr**[a]		
	SD		LE	SD		LE	SD		LE	SD		LE
	M	F	M	M	F	M	M	F	M	M	F	M
Adrenal gland(s)	ND[b]	ND[c]	ND[c]	ND[c]	1190[d]	ND[c]	1770[d]	2170	2170[d]	457[d]	1020	290[d]
Bile	17 100	3000	7630	19 100	2810	23 700	8710	6560	30 800	8060	2300	ND
Blood	448	148	152	577	86.6	692	473	254	733	212	111	201
Brain cerebellum	466	455	116	428	346	564	241	716	387	BLQ	231	BLQ
Brain cerebrum	445	434	119	412	308	504	226	683	344	BLQ	167	BLQ
Brain medulla	509	491	117	502	335	581	267	709	397	BLQ	203	BLQ
Brain olfactory lobe	445	385	100	390	271	430	212	576	425	BLQ	171	BLQ
Cecum	836	515	ND	ND[c]	252	1740	ND[c]	1680	1250	574	296	937
Contents esophageal[e]	213 000	14 400	111 000	113 000	45 700	16 800	1630	6120	54 700	715	29.8	723
Contents stomach	190 000	14 800	142 000	143 000	21 100	114 000	79 700	2700	69 800	17,100	650	1370
Fat (abdominal)	5680	442	1460	6260	625	1860	582	1090	670	BLQ	576	BLQ
Fat (brown)	1210	1050	327	1460	661	1180	929	1940	1010	295	930	133
Harderian gland	1500	1310	416	1950	1390	1850	912	2160	1430	366	782	248
Kidney cortex	3010	879	ND[f]	5250	852	4860	5660	1490	7990	1880	545	2360
Kidney medulla	3130	791	ND[f]	5420	705	5800	4510	1260	6450	931	508	2080
Kidney	3110	873	ND[f]	5440	781	5600	5140	1410	7240	1560	534	2260
Liver	8420	2490	3390	9670	1650	14 700	9490	4150	15 000	1900	1270	1910
Lung(s)	2740[g]	268	221	800	289	10 900[g]	580	490	807	142	220	164
Nasal turbinates[e]	14 000	350	187	622	238	24 500	284	518	29 800	117	223	235
Ovary(ies)	N/A	566[d]	N/A	N/A	677[d]	N/A	N/A	984[d]	N/A	N/A	706[d]	N/A
Salivary gland(s)	1170	1000	371	1280	572	1250	801	1590	1380	233	587	237
Skin (non-pigmented)	428	125	95.0	517	87.1	557	286	339	444	100	154	BLQ

Tissue	Concentration (ng·eq [^{14}C]-zuranolone/g)											
	Sacrifice Time (1/time point)											
	2 hr			4 hr			8 hr			**24 hr**[a]		
	SD		LE	SD		LE	SD		LE	SD		LE
	M	F	M	M	F	M	M	F	M	M	F	M
Skin (pigmented)	N/A	N/A	95.2	N/A	N/A	583	N/A	N/A	654	N/A	N/A	200
Spinal Cord	515	452	120	526	326	567	270	694	415	BLQ	189	ND
Testis(es)	563	N/A	187	652	N/A	721	463	N/A	840	155	N/A	175
Urinary bladder	1500	ND[h]	1090	9260	ND[h]	868	ND[i]	867	1290	294	174	639
Urine	6280	562	1980	11 200	966	8880	36 400	2320	3350	5790	1630	6200
Uterus	N/A	318[d]	N/A	N/A	384[d]	N/A	N/A	551[d]	N/A	N/A	299	N/A

BLQ = below the lower limit of quantitation; hr = hour(s); LE = Long Evans rats; N/A = not applicable; ND = not detected; SD = Sprague Dawley rats

hra Marked evidence of elimination from tissues by 72 hours postdose and by 168 hours postdose, elimination was essentially complete.

b Not detectable due to smearing of gastrointestinal contents.

c Not detectable due to flare from gastrointestinal contents.

d Tissue appeared to be fat-soaked.

e High radioactivity concentrations were likely artifacts of oral dosing with Labrasol.

f Not detectable due to smearing from esophageal contents.

g Tissue appeared to be contaminated.

h Sample shape not discernable from background or surrounding tissue.

i Not detectable due to flare from urine.

2.6.4.4.2.4　　ラットにおけるズラノロンの血球移行性

評価資料 4.2.2.2-16
概要表 2.6.5.6.3

非有色の雌雄 Sprague Dawley 系ラット及び有色の雄性 Long Evans ラットにおける血球移行性を評価するため，[^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を，10 mg/kg (100 μCi/kg，雄) 又は 1.5 mg/kg (100 μCi/kg，雌) の用量で単回経口投与した (4.2.2.2-16)．投与後 0.25～120 時間の血漿に対する血液の放射能濃度比は，雄性 Sprague Dawley 系ラットでは 0.218～2.28，雌性 Sprague Dawley 系ラットでは 0.220～1.32，雄性 Long Evans ラットでは 0.314～6.32 であった．血漿に対する血液の放射能濃度比は大きくばらついたものの，時点，性別や系統等の特定の因子と相関する傾向は認められなかった．雄性 Long Evans ラットの投与後 2 時間の 1 時点で得られた 6.32，雄性 Sprague Dawley 系ラットの投与後 24 時間の 1 時点で得られた 2.28 を除くと，概ね血漿に対する血液の放射能濃度比は 1 未満から 1 をわずかに超える値であり，ズラノロン及びその代謝物が血球に選択的に分布しないことが示された．なお，雌雄 Sprague Dawley 系ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン投与後の血液及び血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ はそれぞれ 13.2～38.9 及び 12.1～23.3 時間であり (表 2.6.4.3-6 参照)，雌雄 Sprague Dawley 系ラット及び雄性 Long Evans ラットの血漿中及び血液中の放射能濃度は投与後 168 時間までに BLQ に低下した (2.6.4.4.2.3 項参照) ことから，血液及び血漿からの消失が確認できた．したがって，血球に分布後に血球を含む血液中に特異的かつ長時間にわたって残存するズラノロン及びその代謝物はないと考えられる．

2.6.4.5　　代謝

2.6.4.5.1　　In vitro 代謝試験

2.6.4.5.1.1　　ラット，イヌ及びヒト肝細胞を用いた in vitro 代謝

参考資料 5.3.2.2-08，5.3.2.2-09
概要表 2.6.5.10.1，2.6.5.10.3

ヒト，イヌ及びラットの凍結肝細胞を用いてズラノロンの in vitro 代謝を検討した (5.3.2.2-08)．ズラノロン (100 μmol/L) を肝細胞 (1×10^6 細胞/mL) と 37℃，5% CO_2，飽和湿度下で 0 及び 240 分間反応させた．ズラノロンの代謝プロファイルは，ヒト，イヌ及びラットの肝細胞で同様であり，全ての動物種の肝細胞において，4 種の一水酸化代謝物及び未変化のズラノロンが検出された．ズラノロンは，主にシアノピラゾール環の水酸化 (M1) 及びステロイド基の位置が不明な 3 ヵ所にそれぞれの単一の水酸化 (M2～4) により代謝された．

放射性標識被験物質を用いなかったため，代謝物の相対的存在量を確定することはできなかった．しかし，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) クロマトグラムから，ラットで最も多く認められる代謝物は M3 であり，イヌでは M2，ヒトでは M4 が最も多く認められる代謝物であることが示唆された．代謝物 M1 は，検討した 3 種の動物種のいずれにおいても微量しか認められなかった．

また，ズラノロンの代謝において反応性代謝物の生成の有無を確認するために，内因性の求

核剤であるグルタチオンを用いて検討した (5.3.2.2-09). 5 又は 100 µmol/L のズラノロンを 5 mmol/L のグルタチオンとヒト及びラット S9 画分中で 37°C で最長 60 分間反応させた．グルタチオン抱合体の生成は確認されず，本試験系では求電子中間体による反応性代謝物の生成の可能性は低いことが示された．

2.6.4.5.1.2 代謝酵素の同定

参考資料 5.3.2.2-01
概要表 2.6.5.10.2

ズラノロンの酸化的代謝に関与する CYP 分子種について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した．ズラノロンをヒト肝ミクロソームと反応させた結果，各動物種の肝細胞で検出された代謝物と同様，ズラノロンの水酸化代謝物 (M1～M4) が生成された．酸化的代謝に関与する CYP 分子種を同定するため，ズラノロン (2 µmol/L) を既知の選択的 CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19，2D6，及び 3A) 阻害剤の存在下あるいは非存在下で，ヒト肝ミクロソームと 37°C で最長 60 分間反応させた．

その結果，ヒト肝ミクロソームにおけるズラノロンの酸化的代謝には，CYP3A が主要な役割を果たしていることが明らかになった．CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2B6 も，ズラノロンの代謝に関与しているが，その程度は低いことが示された (表 2.6.4.5-1).

表 2.6.4.5-1 CYP 阻害薬によるヒト肝ミクロソームにおけるズラノロン代謝物の生成に対する阻害

CYP Isozyme	Inhibitor	% Inhibition			
		M1	M2	M3	M4
CYP1A2	Furafylline	-2	-22	-15	-11
CYP2B6	Thiotepa	22	23	25	25
CYP2C8	Montelukast	48	38	35	48
CYP2C9	Sulfaphenazole	22	33	24	29
CYP2C19	Benzylnirvanol	-5	2	-9	10
CYP2D6	Quinidine	23	15	12	11
CYP3A	Ketoconazole	50	96	96	97

CYP = cytochrome P450

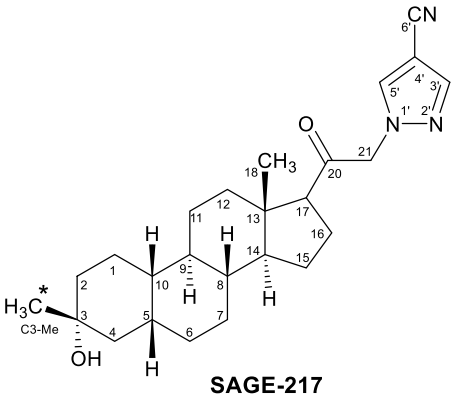
2.6.4.5.2 In vivo 代謝試験

マウスを用いた SSN-02168 試験で同定した代謝物には，Mxxx/x 形式の代謝物コードを用い，各代謝物に代謝物のモノアイソトピック質量を表す「xxx」及び代謝物の連続番号である「/x」からなる特定の番号を割り当てた．

イヌを用いた SSN-01540 試験では代謝物に M1～M26 までの識別番号を，ラットを用いた SSN-01536 試験では M27～M121 までの識別番号を割り当てた．ヒトマスバランス試験である 217-CLP-105 試験では，代謝物を M123～M125，M127，M131～M132，M135～M183 及び M185 と命名した．ラット，イヌ及びヒトで代謝プロファイルの種間比較を行った試験である SSN-02180 試験では，M126，M130，M133 及び M134 の代謝物 M 番号が追加され，SSN-02180 及び

SSN-03866 試験の代謝物にはこれらの追加番号並びに先に実施したラット，イヌ及びヒトの試験と同じ代謝物番号を使用した.

図 2.6.4.5-1 ズラノロンの構成及びナンバリングシステム



SAGE-217
MW 409.6 Da
* indicates site of ^{14}C label

SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.4.5.2.1 マウスにおける in vivo 代謝試験

参考資料 4.2.2.4-01
概要表 2.6.5.9.1, 2.6.5.11.1

[^{14}C]-ズラノロンを 5 mg/kg (300 µCi/kg) の用量で単回経口投与した雌雄 TgRas WT/WT マウスの試料を用いてズラノロンの代謝物検索を実施した (4.2.2.4-01). 血漿検体を，投与 48 時間後までの時点で雌雄各 16 例から採取し，LC-MS/MS による分析前に性別ごとにプールした.

マウス血漿中では，未変化のズラノロンの他に総放射能量の 0.8%を超える 13 種の代謝物が検出された (表 2.6.4.5-2). 代謝物である UNK-1 は，雌雄両方のマウスで検出されたが，液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS) では構造推定できなかった.

表 2.6.4.5-2 マウス血漿中で検出された代謝物

Metabolite Designation	Modification	Relative Percent (%) Distribution of Total Radioactivity of $AUC_{0\text{-}48hr}$	
		Male	Female
M457/4	Tri-oxidation	0.88	1.48
M457/5	Tri-oxidation	5.11	3.35
M455/2	Mono-oxidation of M439/3	3.60	2.40
M425/7	Mono-oxidation	ND	4.71
M441/5	Di-oxidation	1.61	5.75
M439/2	Di-oxidation + dehydrogenation	ND	4.75
M505/2	Mono-oxidation + sulfation	ND	20.3
M425/8	Mono-oxidation	ND	3.75
M441/6	Di-oxidation	2.00	1.32
M439/3	Di-oxidation of methyl to carboxylic acid	40.1	14.5
M425/9	Mono-oxidation		
M425/10	Mono-oxidation	1.17	2.04

Metabolite Designation	Modification	Relative Percent (%) Distribution of Total Radioactivity of $AUC_{0\text{-}48hr}$	
		Male	Female
UNK-1	Unidentified	15.2	2.87
Others[a]	N/A	3.21	22.6
Zuranolone	N/A	27.1	10.2

$AUC_{0\text{-}48hr}$ = area under the concentration-time curve from 0 to 48 hours postdose; F = female; M = male; N/A = not applicable; ND = not detected

a Includes multiple other minor radioactivity peaks (ie, peaks with radioactivity <1% of total radioactivity which were not integrated).

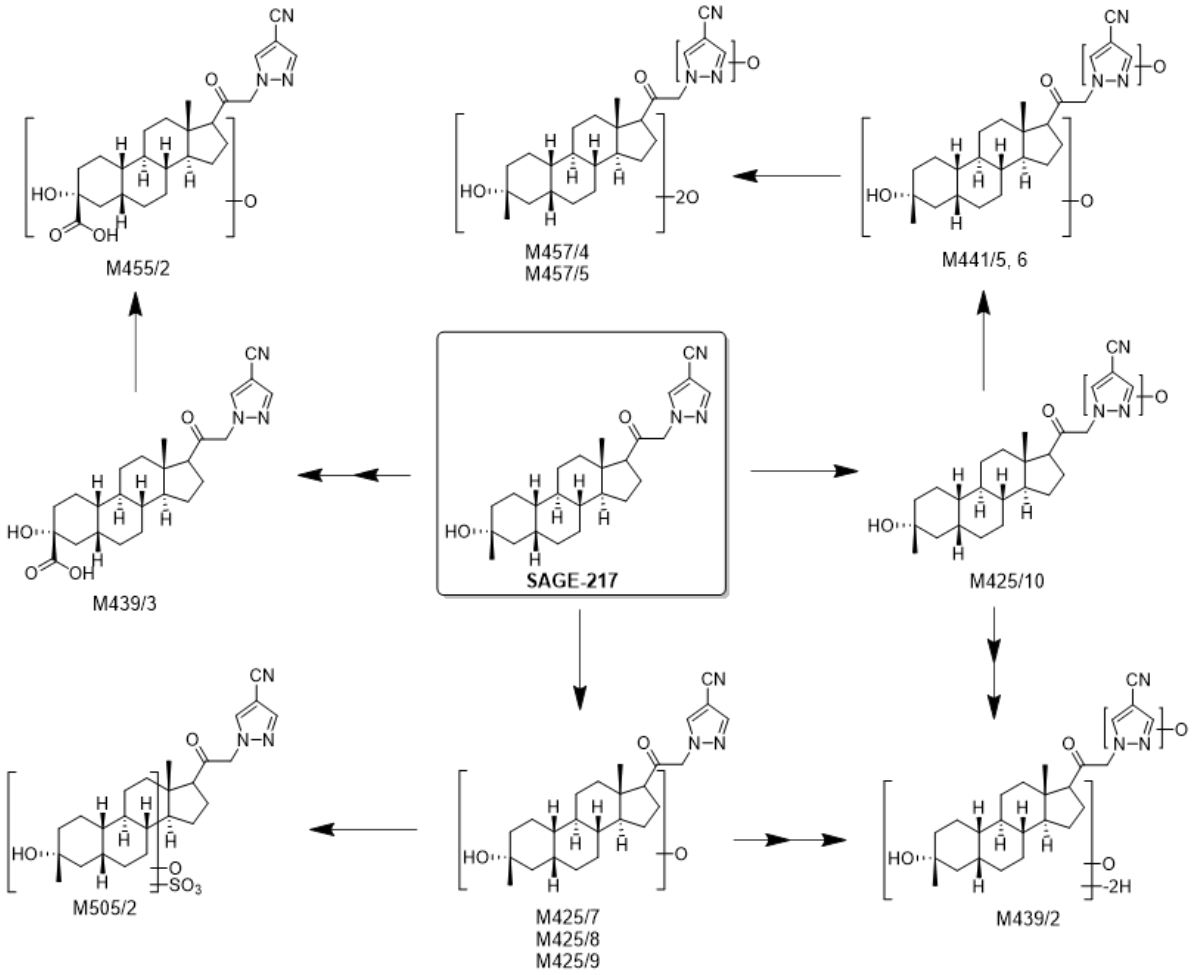
雌雄マウスの血漿中で主要な放射性成分として，未変化のズラノロンが検出され，投与 0～48 時間後の血漿検体において総放射能のそれぞれ 27.1% (雄) 及び 10.2% (雌) を占めていた．

雄の血漿中では 8 種の代謝物が同定され，そのうち最も大きなピークで共溶出したズラノロンの酸化代謝物である M439/3 及び M425/9 は，合計すると時間 0 から投与後 48 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}48hr}$) の 40.1%を占めていた．別の酸化代謝物である M457/5，M455/2，M441/6，M441/5，M425/10 及び M457/4 の量はそれよりも少なく，それぞれ総放射能の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 0.88%～5.11%を占めていた．

雌の血漿中では 12 種の代謝物が同定され，そのうち最も多く認められた代謝物であるヒドロキシ硫酸抱合体 (M505/2) は，総放射能の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 20.3%を占めていた．共溶出したズラノロンの酸化代謝物である M439/3 及び M425/9 の量はそれよりも少なく，総放射能の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 14.5%を占めていた．その他，酸化による代謝物である M441/6，M457/4，M425/10，M455/2，M457/5，M425/8，M425/7，M441/5，並びに二酸化及び脱水素化による代謝物である M439/2 の量は少なく，それぞれ総放射能の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 1.32%～5.75%を占めていた．代謝物 UNK-1 は，総放射能の $AUC_{0\text{-}48hr}$ の 15.2% (雄) 及び 2.87% (雌) を占めていた．M505/2，M439/2，M425/7 及び M425/8 の代謝物は雌の血漿検体にのみ認められた．

マウスにおけるズラノロンの推定代謝経路を図 2.6.4.5-2 に示す．

図 2.6.4.5-2 マウスにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.4-01)



SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.4.5.2.2 ラットにおける in vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.2-16, 5.3.2.2-10
参考資料 4.2.2.4-02, 4.2.2.4-03, 5.3.2.2-11
概要表 2.6.5.9.2, 2.6.5.9.6～2.6.5.9.9, 2.6.5.11.2

[^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を，雄には 10 mg/kg (100 μCi/kg)，雌には 1.5 mg/kg (100 μCi/kg) の用量で単回経口投与した雌雄の胆管未処置及び胆管カニューレ挿入 Sprague Dawley 系ラットにおいて，代謝プロファイルを検討した (4.2.2.2-16). 投与 48 時間後までの時点で雌雄各 15 例 (各時点で雌雄各 3 例) から血漿検体を採取し，投与後 48 又は 72 時間まで雌雄各 3 例から尿，胆汁 (胆管カニューレ挿入動物のみ) 及び糞 (胆管未処置動物のみ) を採取した．各マトリックスの検体を性別ごとにプールし，LC-MS で分析した.

[^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した雌雄ラットにおいて，ズラノロンは広く代謝を受けた．[^{14}C] 標識代謝物の同定におけるカットオフ値は，血漿では検体の放射能の 1%，尿，胆汁及び糞中では投与した放射能の 1%と設定した．ヒトマスバランス試験 (217-CLP-105) の後，ラット

血漿の LC-MS データのさらなる分析を実施 (5.3.2.2-10) し，ヒト代謝物がラット血漿中に存在することを確認した．ラジオクロマトグラムと LC-MS データの併合解析に基づき，雌雄ラットでは多数の代謝物が検出され，そのうち 47 種が LC-MS により構造情報が得られた (表 2.6.4.5-3)．各マトリックスにおける放射能の割合を 2.6.5.9.6 に示し，ラット及びヒト代謝物のピーク面積比を表 2.6.4.5-7 に要約する．

表 2.6.4.5-3 ラット血漿，尿，胆汁，及び糞試料における LC-MS により構造情報が得られた代謝物 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-10，5.3.2.2-11)

Metabolite Designation	Proposed Identification	Matrix	Location in CTD
M13	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Bile (M, F)	4.2.2.2-16
M20	hydroxy-zuranolone	Plasma (M)	4.2.2.2-16
M21 (M106)[a]	hydroxy-zuranolone	Plasma (M, F)	4.2.2.2-16, 5.3.2.2-10
M24 (M112) [a]	hydroxy-zuranolone	Plasma (M, F)	4.2.2.2-16, 5.3.2.2-10
M57	trihydroxy-zuranolone	Bile (M)	4.2.2.2-16
M58	dihydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	Bile (M); Feces (M)	4.2.2.2-16
M59	dihydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	Bile (M); Feces (M)	4.2.2.2-16
M61	trihydroxy-zuranolone	Plasma (M, F); Bile (M, F);	4.2.2.2-16, 5.3.2.2-11
M63-1	des-pyrazole-dihydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma (M, F); Feces (M)	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M63-2	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma (M, F); Feces (M)	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M63-3	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone sulfate	Plasma (M, F); Feces (M)	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M63-4	des-pyrazole-trihydroxy-dehydro-zuranolone sulfate	Plasma (M, F); Feces (M)	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M69	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Bile (M, F); Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M72	dihydroxy-20-dihydro-zuranolone sulfate	Bile (M)	4.2.2.2-16
M74	hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	Bile (M)	4.2.2.2-16
M75	dihydroxy-20-dihydro-zuranolone sulfate	Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M76	dihydroxy-zuranolone	Plasma (M, F); Urine (M, F)	4.2.2.2-16
M80	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Urine (F); Bile (M); Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M81	dihydroxy-zuranolone	Urine (F); Bile (M, F); Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M84	dihydroxy-zuranolone	Urine (M, F); Bile (M, F); Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M87	hydroxy-zuranolone	Plasma (M, F)	4.2.2.2-16
M88	dihydroxy-zuranolone	Plasma (M); Urine (F); Bile (M); Feces (F)	4.2.2.2-16
M89	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Urine (M, F); Feces (M, F)	4.2.2.2-16

Metabolite Designation	Proposed Identification	Matrix	Location in CTD
M90	dihydroxy-zuranolone sulfate	Bile (F); Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M92	dihydroxy-zuranolone	Plasma (F); Urine (F); Bile (M, F)	4.2.2.2-16
M96	hydroxy-zuranolone	Plasma (M, F)	4.2.2.2-16
M99	hydroxy-zuranolone sulfate	Bile (M, F); Feces (F)	4.2.2.2-16
M99-1	des-pyrazole-hydroxy-dehydro-zuranolone sulfate	Plasma (M, F)	4.2.2.4-03
M99-2	des-pyrazole-de-alkyl-hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma (M, F)	4.2.2.4-03
M99-3	des-pyrazole-de-alkyl-hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma (M, F)	4.2.2.4-03
M100	hydroxy-zuranolone	Plasma (F); Bile (F)	4.2.2.2-16
M102	dihydroxy-zuranolone	Bile (F); Feces (F)	4.2.2.2-16
M107	hydroxy-dehydro-zuranolone	Plasma (F)	4.2.2.2-16
M108	hydroxy-zuranolone sulfate	Urine (F); Bile (F); Feces (M, F)	4.2.2.2-16
M116	zuranolone glucuronide	Bile (M)	4.2.2.2-16
M117 (SGE-02369)	zuranolone C3-epimer	Plasma (F); Bile (F); Feces (F)	4.2.2.2-16
Zuranolone	N/A	Plasma (M, F); Bile (F); Feces (F)	4.2.2.2-16
M120	hydroxy-dehydro-zuranolone	Feces (F)	4.2.2.2-16
M121	trihydroxy-dehydro-zuranolone	Feces (M)	4.2.2.2-16
M125 (SGE-07672)	*N*-des(cyanopyrazole)-dihydroxy-zuranolone carboxylic acid	Plasma (M, F)	5.3.2.2-10, 5.3.2.2-11
M130	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma (F)	5.3.2.2-10
M131[b]	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma (F)	5.3.2.2-10
M132	oxopyrazole-zuranolone	Plasma (M, F)	5.3.2.2-10
M133	zuranolone carboxylic acid	Plasma (M, F)	5.3.2.2-10
M134	oxy-zuranolone	Plasma (M, F)	5.3.2.2-10
M135 (SGE-03632)	3,4 dehydrated-zuranolone	Plasma (M)	5.3.2.2-11
M136 (SGE03633-)	3-exo-dehydrated-zuranolone	Plasma (M)	5.3.2.2-11
M171	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma (M, F); Bile (M, F)	5.3.2.2-11

F = female; M = male; NA = not applicable
a Based on LC-MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical and M24 and M112 are deemed identical.
b M131 is referred to as dioxy-zuranolone in study SSN-02180 (5.3.2.2-10).

雌雄いずれのラットにおいても，血漿中の主要な放射性標識化合物は未変化のズラノロンであり，血漿中の総放射能曝露量のそれぞれ約 35% (雄) 及び 61.5% (雌) を占めていた．雄では，ステロイド基のジヒドロキシ-ズラノロン代謝物である M76 が唯一血漿中の総放射能曝露量の 10%を超える代謝物 (14%) であり，雌では血漿中の総放射能曝露量の 10%を超える代謝物はなかった．雌の血漿中代謝物として最も多く認められた M96 (ヒドロキシ-ズラノロン；血漿中の総放射能曝露量の 6.4%) 並びにヒドロキシ-ズラノロン代謝物 である M20，M21 (M106)，M24 (M112)，M87 及び M100 は，ステロイド A，B，C 又は D 環におけるズラノロンの酸化により生成された代謝物であった．また，ズラノロンのエピマー体である M117 (SGE-02369) は血漿中

の総放射能曝露量の 4.55%を占め，雌においてのみ認められた．雌雄の血漿中には，多数のズラノロン酸化代謝物が検出され，シアノ-ピラゾール基の酸化による M132，シアノ基のカルボン酸への酸化及び加水分解による M133，並びにオキシ-ズラノロン (M134) 及びヒドロキシ-オキソピラゾール-ズラノロン (M131) 等の酸化の位置を特定することができなかった代謝物が含まれた．この他にラット血漿中では，シアノピラゾール基の酸化的脱アルキル化による代謝物である M63-1～M63-4，M99-1～M99-3 (構造が上記の M99 とは異なる) 及び M125，並びに 2 種の脱水体である M135 及び M136 が同定された．雄の血漿及び糞のラジオクロマトグラムにおいて M63 と命名されたピーク (血漿中の総放射能曝露量の 2.5%) は，LC-MS 分析によって関連する 4 種のデス-シアノピラゾール代謝物を含有することが認められ，これらはさらなる酸化を受けた後，グルクロン酸抱合によって M63-1 及び M63-2 が，硫酸抱合によって M63-3 が，ケトンの硫酸抱合及び水酸化によって M63-4 が生成された．同様に，雌雄ラットの血漿中には 3 種のデス-シアノピラゾール，ヒドロキシ-硫酸抱合体である M99-1，M99-2 及び M99-3 が LC-MS 分析で検出された．血漿中代謝物である M99-1～M99-3 は，保持時間は胆汁及び糞中のズラノロン水酸化代謝物の硫酸抱合体である M99 と同一であったが，構造は明らかに異なっていた．C3 位置の水酸基の除去により生成する可能性がある 3 種のオレフィンのうち 2 種が，ラット代謝物 (M135 及び M136) として検出された．代謝物 M117，M125，M135 及び M136 の構造は，合成標準物質を用いて，それぞれ SGE-02369，SGE-07672，SGE-03632 及び SGE-03633 と同一であることが確認された．

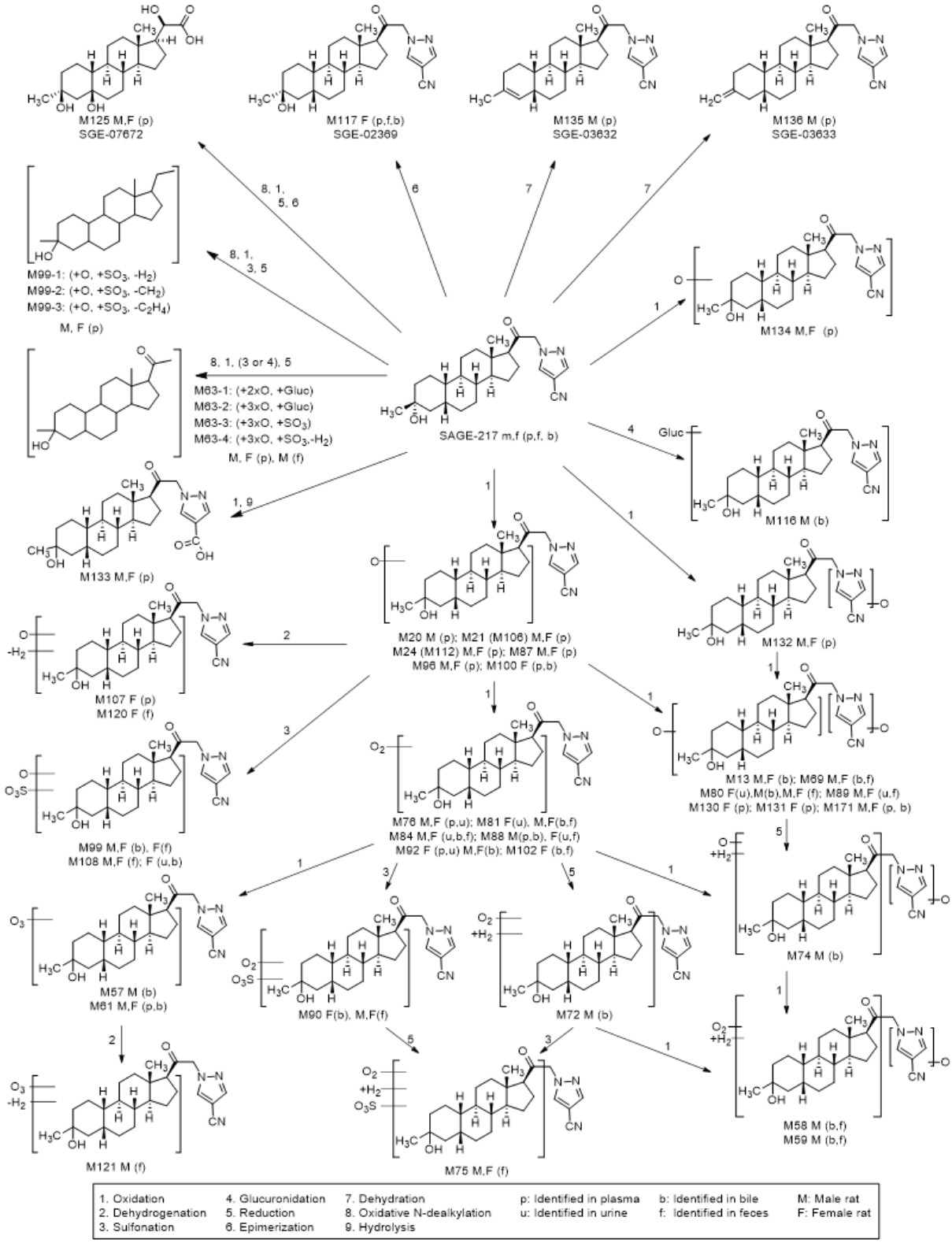
投与後 48 時間までに得られた尿中試料において，未変化のズラノロンは雌雄とも検出されず，多数の代謝物が検出されたが投与した放射能量の 1%程度かそれ以下と微量であった．投与後 48 時間 (雄) 又は 72 時間 (雌) までに得られた胆汁中試料及び投与後 72 時間までに得られた糞中試料において，未変化のズラノロンが雌の胆汁及び糞中においてのみ検出され，それぞれ投与した放射能量の 1.63%及び 4.79%を占めた．胆汁中及び糞中試料においても多数の多数の代謝物が検出され，その中で投与放射能量の約 5%かそれ以上を占める代謝物として M108 (水酸化体の硫酸抱合体)，M75 (2 水酸化及び 2 水素化体の硫酸抱合体)，M80 (水酸化及びピラゾール基の酸化体)，M99 (水酸化体の硫酸抱合体)，並びに M117 (C3 エピマー体) が検出された．

ズラノロンの主な代謝経路は，ステロイド基の単回及び複数回の水酸化，ピラゾール基の酸化，並びに二次的な硫酸抱合及びグルクロン酸抱合であった．また，20-ケト基の還元，脱水素化，シアノピラゾール基の酸化的 *N*-脱アルキル化，C3-エピマー化及び直接グルクロン酸抱合も，ズラノロンの代謝の特徴として認められた．また，ズラノロンの代謝物プロファイルには顕著な性差が認められた．

ズラノロンの酸化的代謝物並びに二次的な硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体の生成量が多かったこと，未変化のズラノロンの尿排泄はなく，雌のみで胆汁中及び糞中に少量の未変化のズラロノンが認められたこと，直接的なグルクロン酸抱合体の生成がごく僅かであったことに基づき，ラットへの経口投与後のズラノロンの主要な消失経路は酸化的代謝であることが示された．

ラットにおけるズラノロンの推定代謝経路を図 2.6.4.5-3 に示す．

図 2.6.4.5-3 ラットにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-10，5.3.2.2-11)



SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.4.5.2.3 イヌにおける in vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.2-20，5.3.2.2-10
参考資料 4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-11
概要表 2.6.5.9.3，2.6.5.9.6~2.6.5.9.9，2.6.5.11.3

[^{14}C]-ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を 1 mg/kg (61 μCi/kg) の用量で単回経口投与した雌雄ビーグルイヌ (雌雄各 3 例) において，代謝プロファイルを検討した (4.2.2.2-20)．投与後 72 時間までの時点で血漿検体を採取し，投与後 120 時間までの尿，投与後 96 時間までの糞，又は投与後 72 時間までのケージ洗浄液検体を採取した．各マトリックスの検体は性別ごとにプールし，LC-MS で分析した．

[^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した雌雄イヌにおいて，ズラノロンは代謝を受け，ラジオクロマトグラム及び LC-MS データの解析に基づき，40 種の代謝物が検出され，未変化のズラノロンに加えて 20 種が LC-MS により構造情報が得られた (表 2.6.4.5-4)．代謝物の同定におけるカットオフ値は，血漿では検体の放射能の 1%，尿，糞及びケージ洗浄液では投与した放射能の 1%と設定した．ヒトマスバランス試験 (217-CLP-105) の後，イヌ血漿及び LC-MS データのさらなる分析を実施し，別のイヌ代謝物が同定された (5.3.2.2-10)．

表 2.6.4.5-4 イヌ血漿，尿，糞試料及びケージ洗浄液における LC-MS により構造情報が得られた代謝物 (4.2.2.2-20，5.3.2.2-10，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-11)

Metabolite Designation	Proposed Identification	Matrix[a]	Location in CTD
M11	hydroxy-zuranolone	Plasma (M, F)	4.2.2.2-20
M13	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma (M, F); Urine (M, F); Feces (M, F); Cage rinse (M, F)	4.2.2.2-20, 5.3.2.2-10
M19	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Urine (M); Feces (F)	4.2.2.2-20
M20	hydroxy-zuranolone	Plasma (M, F); Urine (M, F); Feces (M, F); Cage rinse (M, F)	4.2.2.2-20, 5.3.2.2-10
M21 (M106)[b]	hydroxy-zuranolone	Plasma	5.3.2.2-10
M24 (M112)[b]	hydroxy-zuranolone	Plasma	5.3.2.2-10
M25	hydroxy-zuranolone	Feces (M, F)	4.2.2.2-20
M26	oxopyrazole-zuranolone	Urine (M); Feces (M, F)	4.2.2.2-20
M96	hydroxy-zuranolone	Plasma	5.3.2.2-10
M63-1	des-pyrazole-dihydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma	4.2.2.4-02, 5.3.2.2-11
M63-2	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma	4.2.2.4-02, 5.3.2.2-11
M63-3	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-02, 5.3.2.2-11
M63-4	des-pyrazole-trihydroxy-dehydro-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-02, 5.3.2.2-11
M99-1	des-pyrazole-hydroxy-dehydro-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-03, 5.3.2.2-11

Metabolite Designation	Proposed Identification	Matrix[a,]	Location in CTD
M99-2	des-pyrazole-de-alkyl-hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-03, 5.3.2.2-11
M99-3	des-pyrazole-de-alkyl-hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-03, 5.3.2.2-11
M116	zuranolone glucuronide	Plasma	5.3.2.2-10
M132	oxopyrazole zuranolone	Plasma	5.3.2.2-10
M133	zuranolone carboxylic acid	Plasma	5.3.2.2-10
M134	hydroxy-zuranolone	Plasma	5.3.2.2-10
Zuranolone	NA	Plasma (M, F); Urine (M, F); Feces (M, F); Cage rinse (M, F)	4.2.2.2-20, 5.3.2.2-10

F = female; M = male; NA = not applicable
a Male and female plasma samples were analyzed separately in SSN-01540 (4.2.2.2-20) and combined in SSN-02180 (5.3.2.2-10) and SSN-03866 (5.3.2.2-11)
b Based on LC-MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical and M24 and M112 are deemed identical.

雌雄いずれのイヌにおいても，血漿中の主要な放射性標識化合物は未変化のズラノロンであり，血漿中総放射能曝露量の約 68% (雄) 及び 55% (雌) を占めていた．ズラノロンのステロイド A，B，C 又は D 環の酸化により生成された代謝物である M20 がイヌの血漿中主代謝物であり，血漿中の総放射能曝露量の 9.72% (雄) 及び 8.71% (雌) を占めていた．その他，ステロイド基の酸化による M11 及び M24 (M112)，ステロイド基及びピラゾール基の酸化による M13 が血漿中の総放射能曝露量の 1%～5%程度で検出され，総放射能曝露量の 10%を超える代謝物はなかった．また，ステロイド基の酸化による M21, M96，ピラゾール基の酸化による M132，ピラゾール環のシアノ基がカルボン酸に代謝された M133，シアノピラゾール基の酸化的 *N*-脱アルキル化と二次的な硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受けた M63-1～M63-4 及び M99-1～M99-3 が血漿中にごく微量あるいは LC-MS 分析により検出された．ズラノロンの直接グルクロン酸抱合体である M116 は，LC-MS 分析により検出された．

投与後 120 時間までに得られた尿中放射能量に対し未変化のズラノロンが最も多く検出され，投与放射能量の 6.38% (雄) 及び 4.24% (雌) であった．尿中試料において多数の代謝物が検出され，最も多い代謝物は M13 であり，投与放射能量の 2.75% (雄)及び 2.74% (雌)であった．

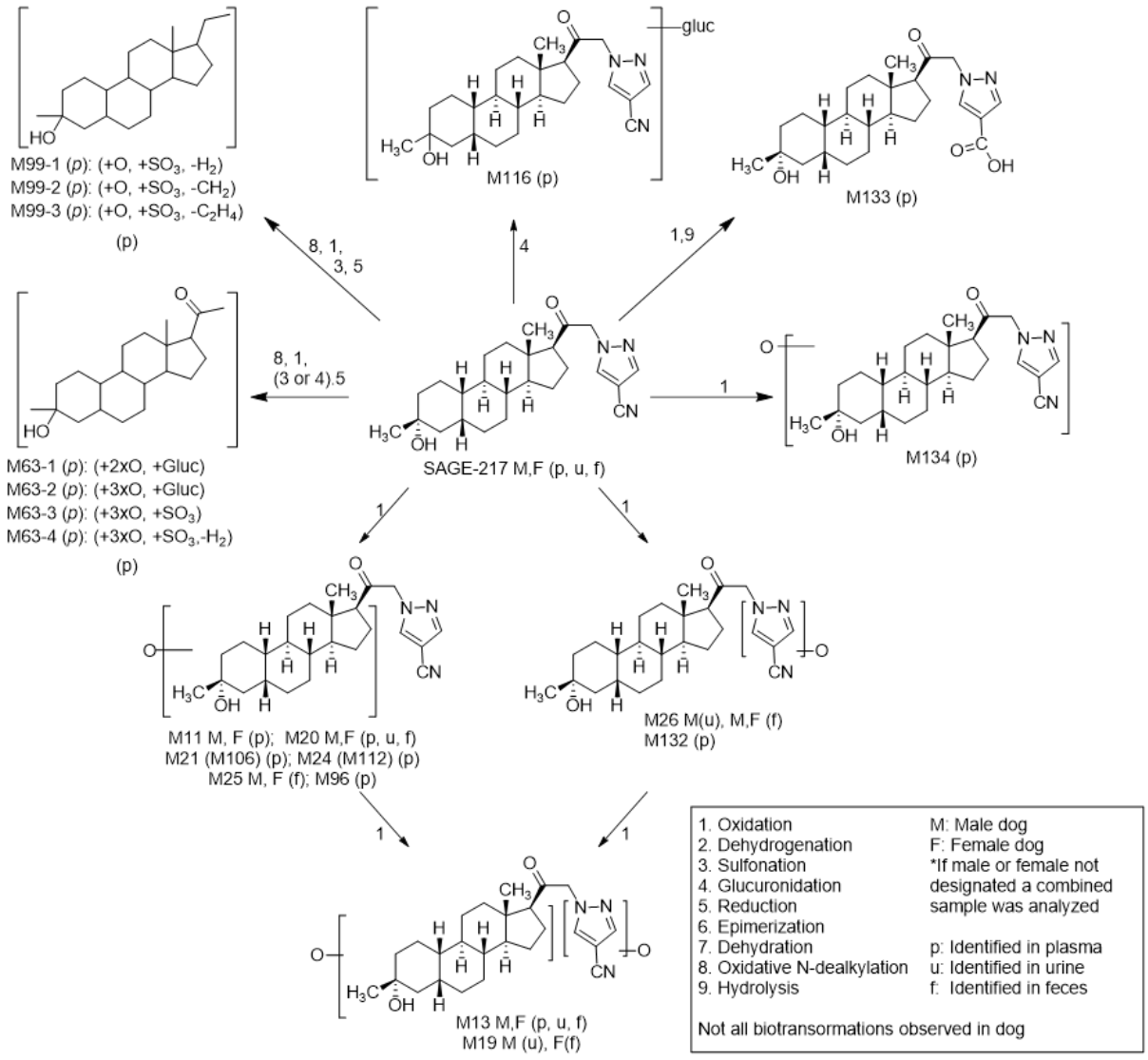
投与後 96 時間までに得られた糞中放射能量に対し未変化のズラノロンが最も多く検出され，投与放射能量の 14.8% (雄) 及び 19.0% (雌)であった，また，投与後 72 時間までに得られたケージ洗浄液中にも未変化のズラノロンは検出され，投与放射能量の 9.26% (雄) 及び 4.03% (雌)であった．糞中試料においても多数の代謝物が検出され，最も多い代謝物は M13 であり，投与した放射能量の 7.03% (雄) 及び 8.03% (雌)であった．その他に，投与放射能量の 1%～5%程度を占めた代謝物として，ステロイド基の酸化による M20 及び M25，並びにピラゾール基の酸化による M26 が検出された．

ズラノロンの主な代謝経路は，ステロイド基の酸化及びピラゾール基の酸化，並びに二次的な硫酸抱合及びグルクロン酸抱合であり，マイナーな代謝経路としてズラノロンの直接グルクロン酸抱合もみられた．また，ズラノロンの代謝物プロファイルは雌雄で概ね同様であったが，

代謝の程度は雌の方が雄よりも大きかった．

イヌでは尿及び糞中に未変化のズラノロンが多く認められ，血漿，尿及び糞中には代謝物も認められたことから，ズラノロンは腎及び糞中排泄並びに代謝を含む複数の経路により排泄されることが示された．イヌにおけるズラノロンの推定代謝経路を図 2.6.4.5-4 に示す．

図 2.6.4.5-4　　イヌにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.2-20，5.3.2.2-10，4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-11)



SAGE-217 はズラノロンの別名である．

2.6.4.5.2.4　　ヒトおける in vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.2-16，5.3.2.2-10，5.3.2.2-12
参考資料 4.2.2.4-02～4.2.2.4-04，5.3.2.2-13～5.3.2.2-15
概要表 2.6.5.9.4～2.6.5.9.6，2.6.5.9.8，2.6.5.9.10，2.6.5.9.11，2.6.5.11.4

[^{14}C]-ズラノロンを 30 mg (100 μCi) の用量で単回経口投与した 8 例の男性被験者の血漿，尿及び糞検体を用いて，[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能の代謝プロファイルの検討及び代謝物の同定を実施した (5.3.2.2-12)．全被験者の血漿検体を時点 (0.333～336 時間) ごとにプールした．尿及び糞ホモジネート検体は被験者ごとにプールした．得られた検体中の[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能を，放射能検出器を接続した HPLC 法により分析した．ズラノロンの代謝物の構造的及び/又は定量的解析を LC-MS にて実施した．

ズラノロン由来総放射能の AUC に対して 10%を超える血漿中代謝物は認められなかった．ズラノロンはヒトで広く代謝を受け，多数の微量 (血漿中総放射能の 1%未満) から少量 (血漿中総放射能の 10%未満) の放射性標識化合物が検出され，そのうち 47 種が LC-MS により構造情報が得られた (表 2.6.4.5-5)．糞中及び尿中試料において，未変化のズラノロンは少なく，ズラノロンのクリアランスは主に代謝を介していることが示された．主な代謝経路は，ステロイド基の水酸化，シアノピラゾール基の酸化，並びに二次的なグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であった．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．ほとんどの代謝物は複数の代謝反応を経たものであった．

表 2.6.4.5-5　　ヒト血漿，尿，及び糞試料における LC-MS により構造情報が得られた代謝物 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02～4.2.2.4-04，5.3.2.2-10，5.3.2.2-12～5.3.2.2-15)

Component Designation	Proposed Identification	Matrix	Study to support ID other than 217-CLP-105 amended
M13	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Urine, Feces	-
M20	hydroxy-zuranolone	Plasma, Urine, Feces	-
M21 (M106)[a]	hydroxy-zuranolone	Plasma	-
M57	trihydroxy-zuranolone	Urine, Feces	-
M61	trihydroxy-zuranolone	Plasma, Urine	-
M63-1	des-pyrazole-dihydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma, Urine	4.2.2.4-02
M63-2	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone glucuronid	Plasma, Urine	4.2.2.4-02
M63-3	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma, Urine	4.2.2.4-02
M63-4	des-pyrazole-trihydroxy-zuranolone sulfate	Plasma, Urine	4.2.2.4-02
M72	dihydroxy-20-dihydro-zuranolone sulfate	Feces	-

Component Designation	Proposed Identification	Matrix	Study to support ID other than 217-CLP-105 amended
M74	hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	Feces	-
M76	dihydroxy-zuranolone	Feces	-
M81	dihydroxy-zuranolone	Urine, Feces	-
M84	dihydroxy-zuranolone	Plasma, Urine	-
M87	hydroxy-zuranolone	Plasma, Urine, Feces	-
M90	dihydroxy-zuranolone sulfate	Urine, Feces	-
M92	dihydroxy-zuranolone	Feces	-
M99-1	des-pyrazole-hydroxy-dehydro-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-03
M99-2	des-pyrazole-de-alkyl-hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-03
M99-3	des-pyrazole-de-alkyl-hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma	4.2.2.4-03
M100	hydroxy-zuranolone	Urine, Feces	-
M108	hydroxy-zuranolone sulfate	Plasma, Urine, Feces	-
M116	zuranolone glucuronide	Plasma, Urine, Feces	-
M117	zuranolone C3-epimer	Plasma, Feces	-
M120	hydroxy-dehydro-zuranolone	Plasma, Feces	-
M121	trihydroxy-dehydro-zuranolone	Urine, Feces	4.2.2.2-16
M123	hydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma, Urine, Feces	-
M124	dihydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Feces	-
M125	*N*-des(cyanopyrazole)-dihydroxy-zuranolone carboxylic acid	Plasma, Urine	5.3.2.2-14, 5.3.2.2-15
M127	trihydroxy-zuranolone	Plasma, Urine,	-
M131	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Feces	-
M132	oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Feces	-
M135	3,4 dehydrated-zuranolone	Plasma	4.2.2.4-04, 5.3.2.2-13
M136	3-exo-dehydrated-zuranolone	Plasma	4.2.2.4-04, 5.3.2.2-13
M137	2,3 dehydraetd-zuranolone	Plasma	4.2.2.4-04
M146	dihydroxy-zuranolone	Urine, Feces	-
M147	dihydroxy-zuranolone	Urine, Feces	-
M160	hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	Urine, Feces	-
M161	hydroxy-zuranolone glucuronide	Plasma, Urine	-
M162	hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	Feces	-
M165	hydroxy-zuranolone glucuronide	Urine	-
M166	hydroxy-zuranolone sulfate	Feces	-
M167	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Urine, Feces	-
M171	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Urine, Feces	-

Component Designation	Proposed Identification	Matrix	Study to support ID other than 217-CLP-105 amended
M173	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Urine, Feces	-
M174	trihydoxy-dehydro-zuranolone	Urine, Feces	-
M180	hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	Plasma, Feces	-
zuranolone	N/A	Plasma, Feces	-

a Based on LC-MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical.

[^{14}C]-ズラノロンを投与したヒト被験者において，薬物関連総放射能の AUC に対し 10%を超える血漿中代謝物は認められなかった．血漿抽出物の放射化学的分析及び LC-MS 分析の結果，未変化のズラノロン及び 33 種の微量 (総放射能 AUC の 1%未満) から少量 (総放射能 AUC の 10%未満) の代謝物が検出された (表 2.6.4.5-6，図 2.6.4.5-5).

未変化のズラノロンは血漿中で 2 番目に多い放射性標識化合物であり，血漿中の総放射能 AUC の 4.87%を占めた．ヒト血漿中で最も多い放射性標識代謝物は，*N*-デス(シアノピラゾール)-ジヒドロキシ-α-C3-ヒドロキシ-ズラノロンカルボン酸 (M125) であり，血漿中総放射能 AUC の 7.45%を占めた．ラジオクロマトグラムにおいて検出された M63 は，デス-シアノピラゾール代謝物であり，さらなる酸化を受けた後にグルクロン酸抱合を受けた M63-1 及び M63-2，硫酸抱合を受けた M63-3，ケトンの硫酸抱合及び水酸化を受けた M63-4 の 4 種で構成され，血漿中の総放射能 AUC の 6.44%を占めた (4.2.2.4-02). 同様に，ラジオクロマトグラムにおいて共溶出するピークとして検出された 3 種のデス-シアノピラゾール，ヒドロキシ硫酸代謝物である M99-1，M99-2 及び M99-3 は，合計すると血漿中の総放射能 AUC の 4.42%を占めた (4.2.2.4-03). C3-ヒドロキシの除去により，考えられる全ての C3-オレフィンである M135，M136 及び M137 が生成された．代謝物 M135 及び M136 はラジオクロマトグラムにおいて共溶出し，これらを合計した C_{max} は 108 ng eq/g で，血漿中総放射能の AUC の 4.52%を占めた．M137 は微量の代謝物であり，血漿中放射能 AUC の 1%未満であった．M135 及び M136 の C_{max} は，LC-MS によるクロマトグラフィーの解析及び標準物質を用いて補正した LC-MS 分析に基づき，それぞれの C_{max} は 44～54 ng eq/g 及び 54～64 ng eq/g と推定された (5.3.2.2-13).

その他に血漿中の総放射能 AUC に占める割合が 1%を超えた代謝物は，ズラノロン C3 エピマー (M117，2.56%)，ヒドロキシ-ズラノロン代謝物である M21 (3.79%) 及び M87 (1.61%，M13 と共溶出)，ヒドロキシ-オキソピラゾール-ズラノロン代謝物である M13 (1.61%, M87 と共溶出) 及び M171 (3.08%)，トリヒドロキシ-ズラノロン代謝物である M61 (1.32%)であった．血漿中で検出された成分は，合計すると血漿中の総放射能曝露量の約 40%を占めていた．定量化された代謝物を合計した割合が低かったことから (約 40%)，定量限界未満の非常に微量の代謝物が多数存在することが示唆された．

表 2.6.4.5-6 ヒト血漿中放射性標識化合物の推定曝露量 (被験者間平均値，n = 8), (5.3.2.2-12)

Metabolite Designation	C_{max} (ng eq/ g)	AUC_{0-t} (ng eq hr/g)	% of Total Circulating Radioactivity AUC[a]
M13	24.3 (Combined)[b]	464 (Combined)	1.61 (Combined)
M87			
M20	7.29	94	0.33
M21 (M106)	37.4	1090	3.79
M61	4.18	379	1.32
M63-1	23.6 (Combined)	1850 (Combined)	6.44 (Combined)
M63-2			
M63-3			
M63-4			
M84	6.6	NR	0.00
M99-1	12.6 (Combined)	1270 (Combined)	4.42 (Combined)
M99-2			
M99-3			
M108	NR	NR	0.00
M116	42.2	85.7	0.30
M117	71.3	737	2.56
M120	NR	NR	0.00
M123	28.1 (Combined)	55.3 (Combined)	0.19 (Combined)
M124			
M125	45.3	2140	7.45
M127	2.59	NR	0.00
M131	NR	NR	0.00
M132	11.2 (Combined)	NR (Combined)	0.00 (Combined)
M180			
M135	108 (Combined)	1300 (Combined)	4.52 (Combined)
M136			
M137	50.1	NR	0.00
M150[c]	4.46	NR[d]	0.00
M156[c]	3.51	NR	0.00
M161	NR	NR	0.00
M171	24.5	886	3.08
M173	12.7	NR	0.00
M185[c]	12.7	NR	0.00
zuranolone	137	1400	4.87

AUC_{0-t} = area under the curve from 0 to time t; C_{max} = maximum concentration

a Based on a total radioactivity exposure of 28740 ng eq h/g (Study 217-CLP-105 Clinical Study Report, An Open-label, Single-dose Study to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Mass Balance of zuranolone Oral Solution in Healthy Adult Male Subjects. 2018).

b Combined peaks are the result of co-elution in the radio-chromatogram

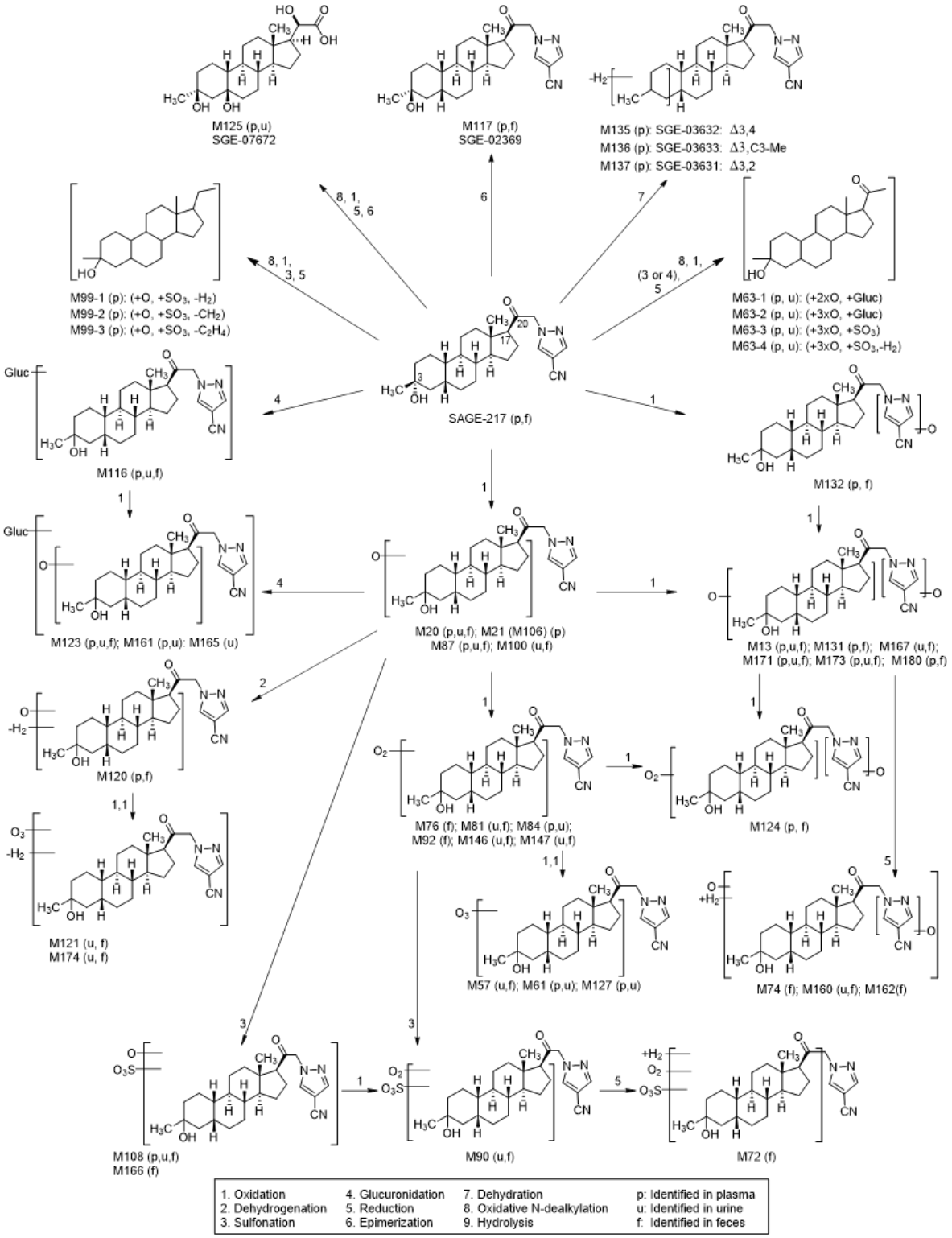
c Biotransformation not identified

d NR= Not reported, C_{max} below limit of radiochemical quantitation or not detected in sufficient consecutive timepoints for AUC determination

マスバランス試験において，ズラノロン及びその代謝物は投与後 144 時間までに尿中に投与放射能の 41.2%が排出された．ヒト被験者から採取した尿検体の放射化学分析により，45 種の微量 (投与量の 1%未満) から少量 (投与量の 10%未満) の代謝物が明らかとなった．未変化のズラノロンは尿中では検出されなかった．構造推定された代謝物は投与放射能の 26%を占めており，代謝物のほとんどは微量 (投与量の 1%未満) であった．投与量の 1%を超えて検出された代謝物を以下に示す．ヒト被験者の尿中代謝物として最も多い代謝物はヒドロキシ-ズラノロングルクロン酸抱合体 (M123) であり，投与 144 時間後までに回収された投与量の 6.51%を占めた. その他, N-デス(シアノピラゾール)-ジヒドロキシ-ズラノロンカルボン酸代謝物 (M125), トリヒドロキシ-ズラノロン代謝物 (M127)，共溶出する代謝物であるヒドロキシ-ズラノロン (M87) 及びヒドロキシ-オキソピラゾール-ズラノロン (M13)，ヒドロキシ-ズラノロングルクロン酸抱合体 (M161)，ヒドロキシ-20-ジヒドロ-オキソピラゾール-ズラノロン代謝物 (M160)，ジヒドロキシ-ズラノロン代謝物 (M84) 及びヒドロキシ-オキソピラゾール-ズラノロン代謝物 (M167) が，それぞれ投与量の 3.14% (M125)，2.09% (M127)，2.04% (M87/M13)，1.82% (M161)，1.75% (M160)，1.08% (M84) 及び 1.07% (M167) を占めた．

マスバランス試験において，ズラノロン及びその代謝物は投与後 192 時間までに糞中に投与放射能の 37%が排出された．ヒト被験者から採取した糞検体の放射化学的分析により，54 種の放射性成分が検出され，LC-MS 分析によってズラノロン及び 29 種の微量 (1%未満) から少量 (総放射能の 10%) の代謝物が明らかとなった．未変化のズラノロンは糞中で少量認められ，投与量の 1.61%を占めていた．検出された代謝物は投与量の 24.4%を占めており，ほとんどの代謝物は微量 (投与量の 1%未満) であった. 投与量の 1%を超えて検出された代謝物を以下に示す. ヒドロキシ-ズラノロン代謝物である M87 及び M20，共溶出する代謝物であるヒドロキシ-ズラノロン硫酸抱合体 (M166) 及びヒドロキシ-オキソピラゾール-ズラノロン (M167)，共溶出する代謝物であるヒドロキシ-オキピラゾール-ズラノロン (M173) 及びトリヒドロキシ-デヒドロ-ズラノロン (M174)，ジヒドロキシ-ズラノロン代謝物 (M81)，並びに共溶出する代謝物であるジヒドロキシ-ズラノロン代謝物 (M92) 及びヒドロキシ-20-ジヒドロ-オキソピラゾール-ズラノロン (M162) であり，投与 192 時間後までにおいて，投与量のそれぞれ 3.30% (M87)，1.25% (M20)，2.54% (M166/M167)，1.74% (M173/M174)，1.68% (M81) 及び 1.07% (M92/M162) を占めていた．

図 2.6.4.5-5 ヒトにおけるズラノロンの推定代謝経路 (4.2.2.2-16，4.2.2.4-02～4.2.2.4-04，5.3.2.2-10，5.3.2.2-12～5.3.2.2-15)



SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.4.5.2.5 ラット，イヌ及びヒトの血漿中代謝物の比較

評価資料 4.2.2.2-16，4.2.2.2-20，5.3.2.2-10，5.3.2.2-12
参考資料 4.2.2.4-02，4.2.2.4-03，5.3.2.2-11
概要表 2.6.5.9.2～2.6.5.9.4，2.6.5.9.6～2.6.5.9.9

ズラノロンを単回経口投与したラット及びイヌ並びにズラノロンを 30 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したヒトの血漿(217-CLP-102)を用いて LC-MS によりズラノロンの血漿中代謝物の比較を行った (5.3.2.2-10) ．雌雄ラットの血漿を，投与後 0.25，0.5，1，2，4，8，12 及び 24 時間の時点別に性別ごとにプールした．雌雄イヌの血漿を，投与後 0.25，0.5，1，2，4，6，8，12 及び 24 時間の時点別に性別ごとにプールした．ヒトの血漿 (投与 7 日目) を，投与前，投与後 0.25，0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16 及び 24 時間の時点ごとに被験者全体でプールした．個々の時点のプールを動物種ごとにまとめ，雌性及び雄性ラットではそれぞれで 0.25～24 時間の AUC を表すプール，イヌでは雌雄をまとめた 0.25～24 時間の AUC を表すプール，ヒトでは 0～24 時間の AUC を表すプールを作成した．3 本のブランク血漿試料を異種間 (雌雄ラットを別々に含む) で添加することにより，マトリックスで標準化した AUC を表すプールを作成した．

血漿ピークの LC-MS 分析により，ラット，イヌ及びヒトの血漿試料全体でズラノロン及び 21 種の代謝物が検出された．検出された成分は，ヒドロキシ-ズラノロン代謝物である M20，M21 (M106)，M24 (M112)，M87，M96 及び M100，オキソピラゾール-ズラノロン (M132)，オキシ-ズラノロン (M134)，ジヒドロキシ-ズラノロン代謝物である M76 及び M92，ヒドロキシ-オキソピラゾール-ズラノロン代謝物である M13 及び M130，二酸化代謝物である M131，ズラノロンカルボン酸 (M133)，デス(シアノピラゾール)-ジヒドロ-オキシ-ズラノロンカルボン酸 (M125，SGE-07672)，ズラノロングルクロン酸抱合体 (M116)，ヒドロキシ-ズラノロングルクロン酸抱合体 (M123)，ズラノロン C3 エピマー (M117，SGE-02369) 並びにデハイドレイト-ズラノロン代謝物である M135 (SGE-03632)，M136 (SGE-03633) 及び M137 (SGE-03631) であった．ラット (雌雄) とヒト及びイヌとヒトとの間におけるズラノロン及び代謝物の血漿中ピーク面積比の要約を表 2.6.4.5-7 に示す．

表 2.6.4.5-7 ズラノロン及び代謝物のピーク面積比 (5.3.2.2-10)

Component Designation	Peak Area Ratio		
	Male Rat/Human	Female Rat/Human	Dog/Human
M76	7.24	1.07	0.00
M123	0.00	0.00	0.00
M125	0.00	0.0143	0.0421
M87	1.63	1.33	0.00
M13	0.00	0.00	4.31
M96	59.0	47.0	0.315
M130	0.00	0.0413	0.00
M20	4.63	3.60	8.18
M21/ M106[a]	0.146	0.129	0.0211
M132	0.0700	0.0553	0.113
M24/ M112[a]	21.1	14.9	0.571
M133	0.450	0.348	2.56
M116	0.00	0.00	0.0464
M117/ zuranoloneC3 epimer	0.00	0.00	0.00
M134	0.333	0.364	3.98
zuranolone	4.37	6.94	2.45
M135	0.00	0.00	0.00
M136	0.00	0.00	0.00
M137	0.00	0.00	0.00

a Based-on LC-MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical and M24 and M112 are deemed identical.

ラット及びイヌの in vivo 代謝物検索で得た LC-MS データを用いて，ヒトの血漿中総放射能 AUC の 1%を超える代謝物についてさらに検討した (表 2.6.4.5-8)．その結果，ヒトの血漿中総放射能 AUC の 1%を超える血漿中代謝物 (M13, M21 [M106], M61, M63-1～M63-4, M87, M99-1～M99-3，M117，M125，M135，M136 及び M171)の全てが，ラット及び/又はイヌの血漿中においても検出されることが確認できた．

ヒト血漿中では総放射能の 10%を超える代謝物は認められず (5.3.2.2-12)，ヒトにおいて安全性評価が必要な代謝物はないものと判断した．また，血漿中総放射能の 1%を超えるヒト代謝物は全て，少なくとも 1 種の非臨床動物種の血漿検体中にも認められた．

表 2.6.4.5-8 血漿中総放射能 AUC の 1%を超えるヒト血漿中代謝物の非臨床動物種での検出

Metabolite	Percent of total human ^{14}C AUC[a]	Present in Rat (sex and matrix)	Present in Dog (Matrix)	Location in CTD
M13	1.61 (Combined)	Bile (M, F)	Plasma, Urine, Feces (M, F)	4.2.2.2-16, 4.2.2.2-20, 5.3.2.2-10
M87		Plasma (M, F)	ND	4.2.2.2-16, 5.3.2.2-10
M21 (M106)[b]	3.79	Plasma (M, F)	Plasma, Feces	4.2.2.2-16, 4.2.2.2-20, 5.3.2.2-10
M61	1.32	Plasma, Bile (M, F)	ND[b]	4.2.2.2-16, 5.3.2.2-11
M63-1	6.44 (Combined)	Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M63-2		Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M63-3		Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M63-4		Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.2-16, 4.2.2.4-02
M99-1	4.42 (Combined)	Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.4-03
M99-2		Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.4-03
M99-3		Plasma (M, F)	Plasma	4.2.2.4-03
M117 (Epimer)	2.56	Plasma (F)	ND	4.2.2.2-16
M125	7.45	Plasma (M, F)	ND	5.3.2.2-10
M135	4.52 (Combined)	Plasma (M)	ND	5.3.2.2-11
M136		Plasma (M)	ND	5.3.2.2-11
M171	3.08	Plasma, Bile (M, F)	ND	5.3.2.2-11
zuranolone	4.87	Plasma (M, F); Bile, Feces (F)	Plasma, urine, feces (M, F)	5.3.2.2-12

F = female; M = male; ND = not detected
a Zuranolone Human ADME study SSN-03938 (5.3.2.2-12)
b Based-on LC-MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical

2.6.4.5.3 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

2.6.4.5.3.1 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの誘導作用

参考資料 5.3.2.2-06

概要表 2.6.5.12.2

ズラノロンのヒト CYP 酵素誘導能を評価するため，凍結ヒト肝細胞 (3 ロット，318，348B，373) を用いてズラノロン (濃度：0.1，0.3，1，3，10 及び 30 µmol/L)を 48 時間曝露した後の CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量並びに選択的プローブ基質を用いた酵素活性を測定した. 並行して, 溶媒対照及び適切な陽性対照 (CYP1A2 にはオメプラゾール [50 µmol/L], CYP2B6 にはフェノバルビタール [1000 µmol/L]，CYP3A4 にはリファンピシン [10 µmol/L]) も

試験した．なお，同時に実施した MTT アッセイにおいて，ズラノロンは 30 μmol/L までの濃度で細胞生存率の低下を引き起こさなかった．

CYP1A2 の mRNA 発現量及び酵素活性は，評価した 3 ロット全てにおいて，溶媒対照を処理した細胞と比較していずれも 2 倍未満であったことから，評価濃度範囲においてズラノロンによる CYP1A2 に対する誘導作用は認められなかった．

CYP2B6 の mRNA 発現量について，いずれのロットにおいても軽度な誘導作用が認められ，ズラノロンを 10 又は 30 μmol/L 曝露したときの mRNA 発現量の増加は溶媒対照に比べ，ロット 318，348B 及び 373 の肝細胞でそれぞれ最大 2.5 倍 (陽性対照の反応の 10%)，1.8 倍 (陽性対照の反応の 13%) 及び 3.8 倍 (陽性対照の反応の 17%) であった．また，CYP2B6 活性の増加が認められ，ズラノロンを 30 μmol/L 曝露したとき，ロット 318，348B 及び 373 の肝細胞でそれぞれ最大 4.0 倍 (陽性対照の反応の 31%)，2.7 倍 (陽性対照の反応の 45%) 及び 2.9 倍 (陽性対照の反応の 38%) であった．

CYP3A4 の mRNA 発現量について，ズラノロンを 3 又は 30 μmol/L 曝露したときの mRNA 発現量の増加は溶媒対照に比べ，ロット 318，348B 及び 373 の肝細胞でそれぞれ最大 2.7 倍 (陽性対照の反応の 13%)，3.2 倍 (陽性対照の反応の 13%) 及び 6.1 倍 (陽性対照の反応の 31%) であり，誘導能を持つことが確認された．一方，CYP3A4 活性の誘導作用はいずれのロットにおいても認められなかった．

結論として，ズラノロンは CYP1A2 の mRNA 発現量及び酵素活性において誘導能を示さなかったが，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量並びに CYP2B6 の酵素活性においては誘導能を示した．

2.6.4.5.3.2　　ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの阻害作用

評価資料 5.3.2.2-02，5.3.2.2-03

概要表 2.6.5.12.1

ズラノロンのヒト CYP 酵素阻害能を評価するため，ヒト肝ミクロソーム (0.05 及び 0.1 mg/mL) を用いて， CYP 1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A (テストステロン及びミダゾラム) の可逆的，時間依存的及び代謝依存的阻害について検討した (5.3.2.2-03)．ズラノロンの最終濃度は，CYP3A に関しては 0.03～30 μmol/L，他の全ての CYP に関しては 0.003～3 μmol/L と設定した．還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) の存在下及び非存在下での 30 分間のプレインキュベーションの有無の条件で試験を行い，可逆的，時間依存的及び代謝依存的阻害を評価した．

その結果，ズラノロンは CYP1A2，CYP2C19 又は CYP2D6 に対して可逆的阻害作用を示さなかった (表 2.6.4.5-9)．ズラノロンは，CYP3A によるミダゾラムの 1'-水酸化及びテストステロンの 6β-水酸化活性を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 16 及び 29 μmol/L であった．CYP2C9 に関しては，ズラノロンの最高濃度である 3 μmol/L において最大 22%阻害を示したが，CYP2C9 に対する IC_{50} 値は 3 μmol/L を超えると判断した．評価した CYP 分子種のいずれに対しても，ズラノロンによる時間依存的及び代謝依存的な阻害作用は認められなかった．

ズラノロンの CYP2B6 及び CYP2C8 に対する阻害能を評価するため，ヒト肝ミクロソームを用いて可逆的，時間依存的及び代謝依存的阻害について検討した (5.3.2.2-02)．ズラノロンの最終濃度は，0.02～20 µmol/L に設定し，NADPH の存在下及び非存在下での 30 分間のプレインキュベーションの有無の条件で試験を行い，可逆的，時間依存的及び代謝依存的阻害について評価した．ズラノロンの代謝依存的な CYP2C8 阻害能についてさらに評価するため，0.02～20 µmol/L のズラノロンを NADPH 及びヒト肝ミクロソームと共に 0，30，60 及び 90 分間プレインキュベーションした．

その結果，ズラノロンは CYP2B6 に対して可逆的，時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった (表 2.6.4.5-9)．ズラノロンは CYP2C8 に対して可逆的な阻害作用を示し，IC_{50} 値は 14 µmol/L であった．時間依存的又は代謝依存的阻害作用については，ほとんど又は全く認められなかった．

表 2.6.4.5-9　　ヒト肝ミクロソームにおけるヒト CYP 分子種に対する可逆的阻害作用

CYP Isozyme	Substrate	IC_{50} (µmol/L)	
		SSN-02183	SSN-01539
1A2	Phenacetin	>3	NE
2B6	Efavirenz	NE	>20
2C8	Amodiaquine	NE	14
2C9	Diclofenac	>3	NE
2C19	S-Mephenytoin	>3	NE
2D6	Dextromethorphan	>3	NE
3A4	Midazolam	16	NE
3A4	Testosterone	29	NE

CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration NE = not evaluated.

2.6.4.5.3.3　　ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物の阻害作用

評価資料 5.3.2.2-04，5.3.2.2-05

概要表 2.6.5.16.1～2.6.5.16.4

ズラノロン代謝物のヒト CYP 酵素阻害能を評価するため，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した (5.3.2.2-04 及び 5.3.2.2-05)．M125 (SGE-07672)は，ヒト血漿中における推定曝露量がズラノロンの曝露量を上回っているため，CYP 酵素に対する阻害能を評価した．M135 (SGE-03632) 及び M136 (SGE-03633) は，逆相系クロマトグラフィーで未変化のズラノロンよりも後に溶出したことから，ズラノロンよりも極性が低く，かつ，血漿中ズラノロンの AUC の 25%を超える量と考えられたことから，これらの代謝物についても CYP 阻害試験を実施した．また，推定血漿中曝露量はズラノロンよりも低いがズラノロンの構造異性体である M117 (SGE-02369) についても評価した．

SGE-07672 及び SGE-02369 は 10 µmol/L までの濃度で，SGE-03632 及び SGE-03633 は 15 µmol/L までの濃度で，ヒト肝ミクロソームと NADPH の存在下及び非存在下での 30 分間のプレインキュベーションの有無の条件でインキュベートし, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A (テストステロン及びミダゾラム) の可逆的，時間依存的及び代謝依存的阻害について評価した．

その結果，SGE-07672 は，検討したいずれの CYP に対しても可逆的又は代謝依存的な阻害作用を示さなかった (表 2.6.4.5-10).

SGE-02369 は CYP2C8 の可逆的な阻害作用を示し，IC_{50} 値は 6.3 µmol/L であった．CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A (基質；ミダゾラム及びテストステロン) に対しては，それぞれ最大で 36.0%，19.9%，34.3%，46.5%及び 44.5%の阻害を示したが，これらの CYP に対する IC_{50} 値は 10 µmol/L を超えると判断した (表 2.6.4.5-10)．検討したいずれの CYP に対しても代謝依存的阻害作用は認められなかった．

SGE-03632 は CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19 及び CYP2D6 を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 14，3.9，13 及び 0.43 µmol/L であった．CYP2C9，CYP3A (基質：ミダゾラム及びテストステロン) に対しては，それぞれ最大で 42.1%，26.9%及び 33.5%の阻害を示したが，IC_{50} 値は 15 µmol/L を超えると判断した (表 2.6.4.5-10)．また 15 µmol/L で，CYP3A (基質：ミダゾラム及びテストステロン) に対して代謝依存的阻害作用が認められた．

SGE-03633 は CYP2C8 を可逆的に阻害し，IC_{50} 値は 8.9 µmol/L であった．CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A (基質：テストステロン) に対しては，それぞれ最大で 25.4%，44.3%，40.9%，32.1%，20.8%及び 39.4%の阻害を示したが，IC_{50} 値は 15 µmol/L を超えると判断した (表 2.6.4.5-10)．CYP3A (基質：テストステロン及びミダゾラム) に対して代謝依存的阻害作用が認められた．

評価したいずれの CYP 酵素についても，代謝物による時間依存的阻害作用は認められなかった．

表 2.6.4.5-10 ヒト肝ミクロソームを用いたズラノロン代謝物のヒト CYP 分子種に対する可逆的阻害作用

CYP Isozyme	Substrate	IC_{50} (µmol/L)			
		SSN-03597		SSN-03598	
		SGE-02369	SGE-07672	SGE-03632	SGE-03633
1A2	Phenacetin	>10	>10	>15	>15
2B6	Efvairenz	>10	>10	14	>15
2C8	Amodiaquine	6.3	>10	3.9	8.9
2C9	Diclofenac	>10	>10	>15	>15
2C19	S-Mephenytoin	>10	>10	13	>15
2D6	Dextromethorphan	>10	>10	0.43	>15
3A	Midazolam	>10	>10	>15	>15
3A	Testosterone	>10	>10	>15	>15

CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration.

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットにおける排泄試験

2.6.4.6.1.1　ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿，糞及び胆汁中排泄

評価資料 4.2.2.2-16

概要表 2.6.5.13.1，2.6.5.14.1

無処置又は胆管カニュレーションを施した Sprague Dawley 系ラットに，[^{14}C]-ズラノロン (Labrasol 製剤) を，雄には 10 mg/kg (100 µCi/kg)，雌には 1.5 mg/kg (100 µCi/kg) の用量で単回経口投与したときの尿，糞及び胆汁中放射能排泄について検討した (4.2.2.2-16)．単回経口投与後 168 時間までの時点で，尿，胆汁 (胆管カニューレ挿入動物のみ)，及び糞検体を雌雄各 3 例のラットから採取し，排泄物中の放射能を LSC により測定した．

無処置ラット及び胆管カニュレーションを施したラットにおける投与後 168 時間までの累積放射能回収率を表 2.6.4.6-1 に要約する．

[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能は，経口投与後に速やかに排泄され，投与後 48 時間以内に雄及び雌でそれぞれ投与量の 85.7%及び 76.8%が排泄された．無処置ラットにおける単回経口投与後 168 時間までの累積放射能の平均回収率は，雄及び雌ラットで糞中がそれぞれ 76.9%及び 85.7%，尿中がそれぞれ 15.2%及び 9.08%であり，糞中排泄が主な消失経路であった．雌雄ラットの残留屍体中の総放射能量は，雌雄共に投与量の 1%未満であった．排泄経路及び排泄率は雌雄で同様であった．

胆管カニュレーションを施したラットにおける単回経口投与後 48 時間までの累積胆汁排泄率は，雄で 81.1%，雌で 78.3%であった．胆管カニュレーションを施したラットの胆汁中及び尿中放射能排泄率の和から求めた[^{14}C]-ズラノロンの経口吸収率は雄性ラットでは 92.4%以上，雌性ラットでは 87.2%以上であった．これらの結果から，[^{14}C]-ズラノロンの経口投与後に吸収された放射能は，主として胆汁を介して糞中に排泄されることが確認された．

表 2.6.4.6-1　[^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した雌雄の胆管カニューレ未処置及び胆管カニューレ挿入 Sprague Dawley 系ラットにおける平均の累積放射能回収率

Bile-Duct Intact Sprague Dawley Rats					
Gender	% Total Recovery	% Dose in Urine	% Dose in Feces	% Dose in Carcass	% Dose in Cage Rinse
Male	96.1	15.2	76.9	0.398	2.53
Female	97.7	9.08	85.7	0.962	1.54
Bile-Duct Cannulated Sprague Dawley Rats					
Gender	% Total Recovery	% Dose in Urine	% Dose in Feces	% Dose in Bile	% Dose in Carcass
Male	96.5	10.8	2.17	81.6	0.237
Female	95.0	4.23	3.48	83.0	0.406

2.6.4.6.2 イヌにおける排泄試験

2.6.4.6.2.1 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿及び糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-20

概要表 2.6.5.13.2

雌雄ビーグルイヌに，[^{14}C]-ズラノロン (30% HPβCD 製剤) を 1 mg/kg (61 μCi/kg) の用量で単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄について検討した．単回経口投与後 168 時間までの時点で，尿及び糞検体を雌雄各 3 例のイヌから採取し，排泄物中の放射能を LSC により測定した．

イヌにおける単回経口投与後 168 時間までの累積放射能回収率を表 2.6.4.6-2 に要約する．

単回経口投与後 48 時間までに，雄では投与量の約 72%が，雌では約 70%が排泄物から回収され，単回経口投与後 168 時間までの平均総回収率は雌雄の平均で 93.2%であった．単回投与後 168 時間までの累積放射能の平均回収率は，雄及び雌で糞中がそれぞれ 54.9%及び 68.3%，尿中がそれぞれ 13.0%及び 12.2%であり，糞中排泄が主な消失経路であった．

表 2.6.4.6-2 [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与したビーグルイヌにおける平均の累積放射能回収率

Gender	% Total Recovery	% Dose in Urine	% Dose in Feces	% Dose in Cage Rinse	% Dose in Cage Wipe
Male	92.5	13.0	54.9	15.8	4.25
Female	93.9	12.2	68.3	7.13	3.98

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対するズラノロンの基質評価

評価資料 5.3.2.2-07

概要表 2.6.5.15.1，2.6.5.15.2

ズラノロンが P-gp，BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かを評価した．

- 取り込みトランスポーター基質評価：ズラノロンを 0.3 及び 3 μmol/L の濃度で，対照細胞あるいは OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞と，それぞれのトランスポーターに対する既知の阻害薬の存在下及び非存在下で 10 分間インキュベートした (1% BSA 添加)．ズラノロン濃度は LSC により測定した．
- MDCKII 単層基質評価：対照細胞あるいは BCRP 又は P-gp (MDR1) をトランスフェクトした単層の MDCKII 細胞を，1，10，50 及び 100 μmol/L のズラノロンと 120 分間インキュベートした．双方向の輸送を LSC により測定した．

取り込みトランスポーターの基質評価において，ズラノロンの OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞における取り込み量は対照細胞と同程度であった．したがって，ズラノロンは OATP1B1 及

び OATP1B3 の基質でないと判断した．MDCKII 単層基質評価において，P-gp あるいは BCRP 発現細胞において，対照細胞と比較して，ズラノロンの顕著な方向性輸送は認められず，net efflux ratio (P-gp あるいは BCRP 発現細胞の efflux ratio – 対照細胞の efflux ratio) は 1 未満であったことから，ズラノロンは P-gp 及び BCRP の基質でないと判断した．

2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターに対するズラノロンの阻害評価

評価資料 5.3.2.2-07

概要表 2.6.5.15.3

Bile salt export pump (BSEP), BCRP, P-gp (MDR1), MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3，OCT1 及び OCT2 に対するズラノロンの阻害作用について，各トランスポーター発現 HEK293 細胞又は MDCKII 細胞，あるいはベシクルを用いて各トランスポーターの典型的基質の輸送に及ぼすズラノロンの影響を評価した．

- ベシクル：ズラノロン (濃度：BCRP 及び P-gp は 0.63 又は 6.26 µmol/L, BSEP は 0.30 又は 3.00 µmol/L) を，BCRP，BSEP 及び P-gp を発現させたベシクル並びにそれぞれのプローブ基質と 1～5 分間インキュベートした．インキュベーションは，ATP 又は AMP の存在下で実施した．プローブ基質の輸送は LSC により測定した．
- 発現細胞：ズラノロン (濃度：OATP1B1 及び OAT3 のみ 0.30 又は 3.00 µmol/L，それ以外は 0.25 又は 2.50 µmol/L) を，ヒト MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 又は OCT2 を安定発現させた MDCKII 細胞又は HEK293 細胞, 並びにそれぞれのプローブ基質と 1～15 分間インキュベートした．プローブ基質の輸送は LSC により測定した．

ズラノロンは，BSEP，OAT1，OAT3 又は OCT2 を介する輸送に影響を与えなかった．その他トランスポーターに関しても，ズラノロンは，検討した濃度範囲内でプローブ基質の輸送に対して 50%以上の阻害は示さなかった (表 2.6.4.7-1).

表 2.6.4.7-1 各トランスポーターに対するズラノロンの阻害結果

Inhibition Assay Results			
Transporter	Assay Type	Maximum zuranolone Concentration (µmol/L)	Maximum inhibition (% inhibition)
BCRP	Vesicular transport assay	6.26	33
P-gp (MDR-1)		6.26	23
BSEP		3	NIO
MATE1	Uptake assay	2.5	23
MATE2-K		2.5	42
OAT1		2.5	NIO
OAT3		3	NIO
OATP1B1		3	33
OATP1B3		2.5	27
OCT1		2.5	39
OCT2		2.5	NIO

BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; MATE = multidrug and toxin extrusion; MDR1 = multidrug resistance protein 1; NIO = no interaction observed; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion-transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein.

2.6.4.8 考察及び結論

ズラノロンをマウス，ラット及びイヌに単回静脈内投与 (bolus) したときの血漿クリアランスは，マウス及びイヌでは肝血流量の 10%以下～28%，ラットでは肝血流量の 10%以下～57%であり，げっ歯類及びイヌにおいて，ズラノロンの Vss は 1～3 L/kg であった．ズラノロンを溶液状態 (シクロデキストリン溶媒に溶解) で経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは，マウスで 60% (10 mg/kg)，ラットで 32%～58% (3~20 mg/kg)，イヌで 68% (3.72 mg/kg) であった．ズラノロンをラットに 2～20 mg/kg の用量 (コポビドン懸濁液状態) で経口投与したときのバイオアベイラビリティは 18%～53%であった．経口投与後の T_{max} は，全ての動物種及び製剤を通じて約 1～8 時間であった．$t_{1/2}$ はげっ歯類で約 2～9 時間，イヌでは約 4～13 時間であった．

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験の一環として実施したズラノロン (コポビドン，Labrasol 又は HPβCD 製剤のいずれか) の TK 評価では，1 日 1 回反復経口投与したとき，いずれの動物種においてもズラノロンの血漿中曝露は概ね用量比あるいは用量比以下で投与量の増加と共に増大し，反復投与によるズラノロンの顕著な蓄積は認められなかった．マウス及びイヌではズラノロンの曝露量に性差は認められなかったが，ラットでは全身曝露量 (AUC 及び C_{max}) に顕著な性差が認められ，雌では雄に比べてズラノロンのクリアランスが低く，曝露量が高かった．妊娠ラットにおける血漿中ズラノロンの TK パラメータは，同様の用量を投与した成熟ラットで報告された TK パラメータと概ね同程度であった．幼若雄性ラットにおけるズラノロンの曝露量 (AUC 及び C_{max}) は，成熟雄性ラットに 1 日 1 回反復経口投与したときと同程度であった．生後 7 日及び生後 20 日における曝露量に性差は認められなかったが，生後 34/35 日では，成熟ラットと同様，雌の AUC は雄に比べて高かった．

ズラノロンの血漿タンパク結合率は，マウス，ラット，イヌ及びヒトにおいて約 99%であり，種差は認められなかった．また，血中の細胞成分への選択的な分布は認められなかった．ズラノロンを経口投与後のマウス及びラットの血漿に対する脳の AUC 比は，それぞれ 1.4 及び 3.2～3.8 と，血液脳関門を透過することが示された．血漿及び脳中濃度の T_{max} 及び $t_{1/2}$ は概ね同程度であり，脳中濃度は血漿中濃度とパラレルに推移していることが確認された．雌雄のアルビノラット及び雄性有色ラットを用いた QWBA 試験において，[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能は，組織及び臓器に広く分布した．最高組織中放射能濃度は概ね投与 4～8 時間後に観察され，排泄に関与する組織 (肝臓や腎臓) で高い放射能濃度が確認された．有色ラットにおける分布はアルビノラットに類似し，[^{14}C]-ズラノロンに関連した放射能のメラニン含有組織への選択的な結合は認められなかった．

ヒト，イヌ及びラットの凍結肝細胞を用いてズラノロンの代謝プロファイルを確認したところ，種差は認められなかった．雌雄のマウス，ラット及びイヌに [^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与 (投与量：マウス 5，雄ラット 10，雌ラット 1.5，及びイヌ 1 mg/kg) した後の血漿中代謝物を検討した結果，主な成分は未変化のズラノロンであったが，その他多くの代謝物が検出され，

広範に代謝を受けることが確認された．また，げっ歯類では代謝プロファイルに性差が認められた．ラット及びイヌの尿，糞及び胆汁の代謝物を検討した結果，ラットにおけるズラノロンの主要な消失経路は酸化的代謝であり，イヌではズラノロンは未変化体の腎及び糞中排泄並びに代謝を含む複数の経路により排泄されることが示された．ヒトに[^{14}C]-ズラノロンを単回経口投与した後の血漿中代謝物を検討した結果，主な代謝経路は，ステロイド基の水酸化，シアノピラゾール基の酸化，並びに二次的なグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であり，ほとんどの代謝物は複数の代謝反応を経たものであった．広く代謝を受けるものの，ズラノロン関連の総曝露量の 10%を超える代謝物は検出されなかったことから，毒性評価が必要なヒト代謝物はないと判断した．ヒトとラット又はイヌの代謝を比較評価したところ，ヒトの血漿中総放射能の 1%を超える血漿中代謝物の全てがラット及び/又はイヌの血漿中においても検出されていることが確認された．選択的 CYP 阻害剤を用いてヒトでのズラノロンの代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果，ズラノロンの代謝には主に CYP3A が関与することが示された．ヒト in vivo 代謝物検索試験では，単回及び複数回の酸化を受けた代謝物が多く認められ，さらに二次的なグルクロン酸抱合や硫酸抱合を受けた代謝物も認められたため, ズラノロンの代謝には CYP3A 以外にも複数の代謝酵素が関与するものと推定された．

ズラノロンの排泄については，[^{14}C]-ズラノロンを投与したラット及びイヌを用いて検討した．ラットでは, ズラノロン由来の放射能の主な消失経路は糞中 (投与量の 76.9%～85.7%) であり，尿中排泄は少なかった (投与量の 9.08%～15.2%)．胆管カニュレーションを施したラットでは，ズラノロン由来の放射能は主に胆汁中に排泄された (投与量の 81.6%～83.0%) ことから，ラットにおける主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた．イヌにおける排泄経路はラットと同様であり，ズラノロン由来の放射能の主な消失経路は糞中排泄 (投与量の 54.9%～68.3%) であった．

ズラノロンが併用薬の体内動態を変化させる可能性について，ズラノロンの CYP 阻害及び誘導，並びにトランスポーター阻害作用，加えてズラノロン代謝物の CYP 阻害に関する in vitro 試験結果を踏まえて検討した．

In vitro 試験においてズラノロンの CYP (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A) 阻害能を評価した結果，ズラノロンはいずれの CYP 酵素に対しても時間依存的又は代謝依存的な阻害作用を示さなかったものの，CYP2C8 (IC_{50}：14 μmol/L) 及び CYP3A (IC_{50}：16 μmol/L [ミダゾラム], 29 μmol/L [テストステロン]) に対し可逆的阻害を示した．この結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [2]，FDA ガイダンス [3] 及び EMA ガイドライン [4] に従い，申請用法用量である 30 mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態解析から得た C_{max} の中央値及び血漿タンパク結合率を基に，ズラノロンが各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響を考察した (表 2.6.4.8-1)．その結果，ズラノロンは申請用法用量において 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られた．

表 2.6.4.8-1　　ズラノロンによる各 CYP 阻害作用のまとめ

CYP isoform	可逆阻害		AUC 比 [c]	臨床 DDI 試験の必要性 (AUC 比>1.25)
	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)[a,b]		
CYP1A2	>3	>1.5	1.01	No
CYP2B6	>20	>10	1.00	No
CYP2C8	14	7	1.00	No
CYP2C9	>3	>1.5	1.01	No
CYP2C19	>3	>1.5	1.01	No
CYP2D6	>3	>1.5	1.01	No
CYP3A (Midazolam)	16	8	1.17	No
CYP3A (Testosterone)	29	14.5	1.10	No

AUC = area under the time-concentration curve; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; IC_{50} = 50% inhibitory concentration.; Ki = inhibition constant

a　Ki estimated (IC_{50}/2)

b　If half-maximal inhibition was not reach and no IC_{50} value determined, a conservative estimate of potency was used (one-half of the top concentration for Ki)

c　Estimated using the following parameters: Imax = 67.2 ng/mL (refer to Table 2.7.2.3-5 in Section 2.7.2.3.3); fu plasma = 0.01

AUC Ratio were calculated using fm_{CYP} (contribution ratio of CYP on clearance) as follows;
CYP3A (fm_{CYP}=0.93, Fg = 0.57 based on midazolam) [5], the other CYP isoform (fm_{CYP} =1, Fg = 1).

In vitro 試験においてズラノロンの CYP (CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4) 誘導能を評価した結果，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現及び/又は酵素活性を誘導する可能性が示された．そのため，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導能については，217-CLP-102 臨床試験においてさらに検討した結果，臨床的に意味のある CYP2B6 又は CYP3A4 の誘導作用は認められなかった (2.7.2.2.4.1 項).

ズラノロンの P-gp, BCRP，OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K, 及び BSEP に対する阻害作用を in vitro 試験で評価した結果，ズラノロンはいずれのトランスポーターに対しても, 評価した濃度範囲で 50%以上の阻害を示さなかった. この結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [2]，FDA ガイダンス [3] 及び EMA ガイドライン [4] に従い，申請用法用量である 30 mg を 1 日 1 回反復投与したときの母集団薬物動態解析から得た C_{max} の中央値 (67.2 ng/mL, 2.7.2.3.3 項 表 2.7.2.3-5 参照) 及び血漿タンパク結合率を基に，ズラノロンが各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響を考察した (表 2.6.4.8-2). なお，P-gp 及び BCRP の阻害作用を考察する際に用いる I_{gut} は，通常総投与量を 250 mL の液体内容物で除して算出する．しかし，ズラノロンの FeSSIF における最大溶解度は[redacted] μg/mL (又は[redacted] μmol/L) であり (モジュール 3.2.S.1.3 参照)，申請用量である 30 mg のズラノロンは，250 mL の腸液には完全には溶解しないと考えられるため，消化管における濃度 (I_{gut}) を FeSSIF における最大溶解度と仮定した．また，P-gp 及び BCRP は，阻害評価した最高濃度 (6.3 μmol/L) において 50%以上の阻害は示さなかったが，保守的に IC_{50} 値を 6.3 μmol/L として判定値を計算し，ズラノロンの P-gp 及び BCRP の阻害能を介した相互作用リスクを評価した．その結果，カットオフ値である 10 よりも低い[redacted] と算出され，ズラノロンが P-gp 又は BCRP の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られた．その他のトランスポーターに関して，判定式より求めた値はいずれもカットオフ値より低い値であったため，これらのトランスポーターの阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性も低いと考えられた.

表 2.6.4.8-2　　ズラノロンによる各トランスポーター阻害作用のまとめ

Transporters	IC_{50} (μmol/L)	Cutoff value	Value	臨床 DDI 試験の必要性
P-gp	> 6.3	$I_{gut}/IC_{50} \geq 10$	[redacted][a]	No
BCRP	> 6.3	$I_{gut}/IC_{50} \geq 10$	[redacted][a]	No
OATP1B1	> 3	$1 + [I]_h/IC_{50} \geq 1.1$	1.00	No
OATP1B3	> 2.5	$1 + [I]_h/IC_{50} \geq 1.1$	1.00	No
OCT1	> 2.5	本邦の薬物相互作用ガイドライン, FDA : No criterion	-	-
		EMA : $[I]_h/IC_{50} \geq 0.04$	0.004	No
OCT2	> 2.5	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	1.00	No
OAT1	> 2.5	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	1.00	No
OAT3	> 3	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	1.00	No
MATE1	> 2.5	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.02$	1.00	No
MATE2-K	> 2.5	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.02$	1.00	No
BSEP	> 3	本邦の薬物相互作用ガイドライン, FDA : No criterion	-	-
		EMA : $C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.02$	0.001	No

BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; DDI = drug-drug interaction; IC_{50} = 50% inhibitory concentration;MATE = multidrug and toxin extrusion ; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein

a　value was calculated based on the maximum solubility concentration on FeSSIF ([redacted] μg/mL [redacted] μmol/L]) and IC_{50}.

代謝物の薬物相互作用評価の必要性について，本邦の薬物相互作用ガイドライン [2], FDA ガイダンス [3]を基に検討した．評価の対象とした代謝物は，ヒトの血漿中でズラノロンと同程度以上の濃度で認められるズラノロン代謝物 M125 (SGE-07672)，逆相系 HPLC の溶出順序に基づき親化合物よりも極性が低いと判断され，かつズラノロン AUC の 25%を超える量で検出された代謝物 M135 (SGE-03632) 及び M136 (SGE-03633)，血漿中濃度はズラノロンよりも低いがズラノロンの構造異性体である M117 (SGE-02369) の 4 つである．これら代謝物について，活性及び CYP 阻害能を評価した．γ-アミノ酪酸のイオンチャネル型 ($GABA_A$) 受容体への結合/TBPS 置換アッセイを実施した結果，いずれも十分な結合能はみられず，$GABA_A$ 受容体に対し活性を示さないと考えられた．したがって，これらのズラノロン代謝物の生成又は排泄の変化によって，ズラノロンの安全性又は有効性が変化する可能性は低いと考えられた．また，CYP 活性阻害能については，SGE-02369 では, CYP2C8 (IC_{50}：6.3 μmol/L), SGE-03632 では CYP2B6 (IC_{50}：14 μmol/L), CYP2C8 (IC_{50}：3.9 μmol/L), CYP2C19 (IC_{50}：13 μmol/L), CYP2D6 (IC_{50}：0.43 μmol/L), SGE-03633 では CYP2C8 (IC_{50}：8.9 μmol/L) に対して可逆的な阻害作用を示した．SGE-07672 では，いずれの CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかった．この結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [2]，FDA ガイダンス [3] 及び EMA ガイドライン [4] に従い各代謝物が各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響を考察した (表 2.6.4.8-3, 表 2.6.4.8-4 及び表 2.6.4.8-5)．なお，影響の考察に際してはヒトマスバランス試験で得られた代謝物の C_{max} 及び代謝物の血漿タンパク結合率を利用した．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られた．また，SGE-03632 及び SGE-03633 は，CYP3A に対して代謝依存的阻害を示したが， 217-CLP-102 臨床試験の薬物相互作用コホートにおいてズラノロンの反復投与による CYP3A 基質であるシンバスタチンの体内動態への影響を確認した結果，シンバスタチンの体内動態が変化することはなく，ズラノロン及び代謝物による CYP3A 基質に対する臨床的な薬物相互作用はないことが確認された (2.7.2.2.4.1 項参照).

表 2.6.4.8-3 M117 (SGE-02369) による各 CYP 阻害作用のまとめ

CYP isoform	可逆阻害		AUC 比 [c]	臨床 DDI 試験の必要性 (AUC 比>1.25)
	IC_{50} (µmol/L)	Ki (µmol/L)[a,b]		
CYP1A2	>10	> 5	1.00	No
CYP2B6	>10	> 5	1.00	No
CYP2C8	6.3	3.15	1.00	No
CYP2C9	>10	> 5	1.00	No
CYP2C19	>10	> 5	1.00	No
CYP2D6	>10	> 5	1.00	No
CYP3A (Midazolam)	>10	> 5	1.00	No
CYP3A (Testosterone)	>10	> 5	1.00	No

AUC = area under the time-concentration curve; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; IC_{50} = 50% inhibitory concentration.; Ki = inhibition constant

a Ki estimated (IC_{50}/2)

b If half-maximal inhibition was not reach and no IC_{50} value determined, a conservative estimate of potency was used (one-half of the top concentration for Ki)

c Estimated using the following parameters: Imax = 71.3 ng/mL (refer to 表 2.6.4.5-6); fu plasma = 0.01

AUC Ratio were calculated using fm_{CYP} (contribution ratio of CYP on clearance) as follows;
CYP3A (fm_{CYP}=0.93, Fg = 0.57 based on midazolam) [5], the other CYP isoform (fm_{CYP}=1, Fg = 1).

表 2.6.4.8-4 M135 (SGE-03632) による各 CYP 阻害作用のまとめ

CYP isoform	可逆阻害		AUC 比 [c]	臨床 DDI 試験の必要性 (AUC 比>1.25)
	IC_{50} (µmol/L)	Ki (µmol/L)[a,b]		
CYP1A2	>15	> 7.5	1.00	No
CYP2B6	14	7	1.00	No
CYP2C8	3.9	1.95	1.00	No
CYP2C9	>15	> 7.5	1.00	No
CYP2C19	13	6.5	1.00	No
CYP2D6	0.43	0.215	1.03	No
CYP3A (Midazolam)	>15	> 7.5	1.00	No
CYP3A (Testosterone)	>15	> 7.5	1.00	No

AUC = area under the time-concentration curve; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; IC_{50} = 50%inhibitory concentration.; Ki = inhibition constant

a Ki estimated (IC_{50}/2)

b If half-maximal inhibition was not reach and no IC_{50} value determined, a conservative estimate of potency was used (one-half of the top concentration for Ki)

c Estimated using the following parameters: Imax = 53.6 ng/mL (highest value in estimated C_{max} of M135 in 2.6.5.9.5); fu plasma = 0.05

AUC Ratio were calculated using fm_{CYP} (contribution ratio of CYP on clearance) as follows;
CYP3A (fm_{CYP}=0.93, Fg = 0.57 based on midazolam) [5], the other CYP isoform (fm_{CYP}=1, Fg = 1).

表 2.6.4.8-5 M136 (SGE-03633) による各 CYP 阻害作用のまとめ

CYP isoform	可逆阻害		AUC 比 [c]	臨床 DDI 試験の必要性 (AUC 比>1.25)
	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)[a,b]		
CYP1A2	>15	> 7.5	1.00	No
CYP2B6	>15	> 7.5	1.00	No
CYP2C8	8.9	4.45	1.00	No
CYP2C9	>15	> 7.5	1.00	No
CYP2C19	>15	> 7.5	1.00	No
CYP2D6	>15	> 7.5	1.00	No
CYP3A (Midazolam)	>15	> 7.5	1.00	No
CYP3A (Testosterone)	>15	> 7.5	1.00	No

AUC = area under the time-concentration curve; CYP = cytochrome P450; DDI = drug-drug interaction; IC_{50} = 50% inhibitory concentration.; Ki = inhibition constant
a Ki estimated (IC_{50}/2)
b If half-maximal inhibition was not reach and no IC_{50} value determined, a conservative estimate of potency was used (one-half of the top concentration for Ki)
c Estimated using the following parameters: Imax = 64.2 ng/mL (highest value in estimated C_{max} of M136 in 2.6.5.9.5); fu plasma = 0.048
AUC Ratio were calculated using fm_{CYP} (contribution ratio of CYP on clearance) as follows;
CYP3A (fm_{CYP}=0.93, Fg = 0.57 based on midazolam) [5], the other CYP isoform (fm_{CYP} =1, Fg = 1).

以上に示すとおり，in vitro 薬物相互作用試験及びズラノロンの臨床薬物相互作用試験の結果から，ズラノロンの申請用法用量において，ズラノロン及びその代謝物が併用薬の体内動態へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられた.

併用薬によりズラノロンの体内動態が影響を受ける可能性を評価するために，ズラノロンの代謝酵素の同定及びトランスポーターの基質評価を in vitro 試験で実施した．ヒトマスバランス試験の結果より，ズラノロンの代謝は主に酸化であり，二次的なグルクロン酸抱合及び硫酸抱合も確認された. ズラノロンの酸化は主に CYP3A によって触媒され, 程度は低いものの CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2B6 の寄与も考えられた．217-CLP-106 臨床試験において，強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン及び強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールを併用した際のズラノロンの体内動態への影響を検討した．その結果，ズラノロン単独投与時と比較して，リファンピシン併用時のズラノロンの C_{max} 及び時間 0 から無限大時間までの濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) はそれぞれ 0.31 倍及び 0.15 倍に低下し，イトラコナゾール併用時のズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.25 倍及び 1.62 倍に増加した．CYP3A 阻害薬及び CYP3A 誘導薬との併用によりズラノロンの体内動態は影響を受けることが示された (2.7.2.2.4.2 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体内動態に及ぼす影響はないと考えられた.

結論

非臨床薬物動態試験の結果から，ズラノロンは経口投与可能であり，全ての動物種の雌雄共にクリアランスは肝血流量の 10%以下～57%と高くなかった．ズラノロンはラット及びイヌにおいて脳を含め広範に組織に分布し，メラニン含有組織への選択的な結合は認められなかった．血漿タンパク結合率は全ての動物種において高かった．ヒトを含む全ての動物種で広範な代謝

が認められた．ヒト血漿中にはズラノロン関連の総曝露の 10%を超える代謝物は認められず，ヒトの血漿中曝露がズラノロン関連の総曝露の 1%以上検出された代謝物は，ラット又はイヌのいずれかでも認められたことから，代謝の観点からも，これらの動物種を用いた非臨床毒性試験において，ヒトの安全性を十分評価できていると考えている．ラットにおけるズラノロンの主要な消失経路は酸化的代謝であり，代謝物が胆汁を介して糞中排泄されることが示された．イヌではズラノロンは未変化体の腎及び糞中排泄並びに代謝を含む複数の経路により排泄されることが示された．代謝酵素及び薬物トランスポーターに関する in vitro 薬物相互作用試験及びズラノロンの臨床薬物相互作用試験の結果から，臨床使用において，ズラノロンの体内動態は，CYP3A の強い誘導薬及び阻害薬により影響を受けることが示されたが，ズラノロン及びその代謝物が併用薬の体内動態へ影響を及ぼす可能性は低いことが示された．

2.6.4.9 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した．

2.6.4.10 参考文献

1. Davies B and Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10(7):1093-5.
2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課．医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン．平成 30 年 7 月．
3. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for DrugEvaluation and Research. Guidance for Industry. In vitro Drug Interaction Studies—Cytochrome P450Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January 2020.
4. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigationof Drug Interactions. January 2013.
5. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. J Pharmaco Exp Ther 2006;316(1):336-48.

ザズベイカプセル 30 mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 6
2.6.5 薬物動態試験概要表 7
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 7
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 12
2.6.5.2.1 LC/MS/MS におけるマウス血漿中ズラノロン濃度測定法 12
2.6.5.2.2 LC/MS/MS におけるマウス血漿中ズラノロン濃度測定法 (2) 13
2.6.5.2.3 LC/MS/MS におけるマウス血漿中ズラノロン濃度測定法 (3) 14
2.6.5.2.4 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 15
2.6.5.2.5 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (2) 16
2.6.5.2.6 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (3) 17
2.6.5.2.7 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (4) 18
2.6.5.2.8 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (5) 19
2.6.5.2.9 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 20
2.6.5.2.10 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 (2) 21
2.6.5.2.11 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 (3) 22
2.6.5.2.12 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 (4) 23
2.6.5.2.13 LC/MS/MS におけるウサギ血漿中ズラノロン濃度測定法 24
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 25
2.6.5.3.1 マウスにおけるズラノロン単回経口，静脈内及び腹腔内投与後の血漿中濃度 25
2.6.5.3.2 マウスにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度 26
2.6.5.3.3 マウスにおけるズラノロン単回経口投与後の血漿中濃度 27
2.6.5.3.4 マウスにおけるズラノロン単回腹腔内投与後の血漿中濃度 28
2.6.5.3.5 ラットにおけるズラノロン単回静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性 29
2.6.5.3.6 ラットにおけるズラノロン単回経口，静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性 30
2.6.5.3.7 ラットにおけるズラノロン単回経口，静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性 (2) 31
2.6.5.3.8 ラットにおけるズラノロン単回静脈内投与後のズラノロンの用量相関性 (3) 32
2.6.5.3.9 ラットにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度 33
2.6.5.3.10 ラットにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度 (2) 34

2.6.5.3.11 ラットにおけるズラノロン単回静脈内投与後の血漿中濃度 35
2.6.5.3.12 ラットにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度 36
2.6.5.3.13 ラットにおけるズラノロン単回経口投与後のズラノロンの用量相関性 37
2.6.5.3.14 ラットにおけるズラノロン単回経口投与後の血漿中濃度 38
2.6.5.3.15 ラットにおけるズラノロン単回経口投与後の血漿中濃度 (2) 39
2.6.5.3.16 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中ズラノロン濃度 40
2.6.5.3.17 ラットにおけるズラノロン単回腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性 41
2.6.5.3.18 イヌにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度 42
2.6.5.3.19 イヌにおけるズラノロン単回経口投与後のズラノロンの用量相関性 43
2.6.5.3.20 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中ズラノロン濃度 44
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 45
2.6.5.4.1 ラットにおける 7 日間反復経口投与後のズラノロンの血漿中濃度 45
2.6.5.4.2 イヌにおける 2 日間反復経口投与後のズラノロンの血漿中濃度 46
2.6.5.4.3 イヌにおける 7 日間反復経口投与後のズラノロンの血漿中濃度 47
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 48
2.6.5.5.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の組織分布 48
2.6.5.5.2 有色ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の組織分布 51
2.6.5.5.3 マウスにおける単回静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの脳内濃度 53
2.6.5.5.4 マウスにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度 54
2.6.5.5.5 マウスにおける単回腹腔内投与後のズラノロンの脳内濃度 55
2.6.5.5.6 ラットにおける単回静脈内投与後のズラノロンの脳内濃度 56
2.6.5.5.7 ラットにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度 57
2.6.5.5.8 ラットにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度 (2) 58
2.6.5.5.9 ラットにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度 (3) 59
2.6.5.5.10 ラットにおける単回腹腔内投与後のズラノロンの脳内濃度 60
2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合 61
2.6.5.6.1 ズラノロンの In Vitro タンパク結合 61
2.6.5.6.2 ズラノロンの In Vitro タンパク結合 (2) 61
2.6.5.6.3 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の血球移行性 62
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 63
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 64

2.6.5.8.1 ズラノロン代謝物の In Vitro タンパク結合 64
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo 65
2.6.5.9.1 マウスにおける[^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル 65
2.6.5.9.2 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル 66
2.6.5.9.3 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル 71
2.6.5.9.4 ヒトにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル 73
2.6.5.9.5 代謝物 M135 (SGE-03632) 及び M136 (SGE-03633)のヒト血漿中濃度推定 76
2.6.5.9.6 ヒト，ラット及びイヌにおけるズラノロン代謝物比較 77
2.6.5.9.7 ヒト，ラット及びイヌにおけるズラノロン代謝物比較 (2) 79
2.6.5.9.8 代謝物 (M63-1~M63-4) の構造解析 80
2.6.5.9.9 代謝物 (M99-1~M99-3)の構造解析 81
2.6.5.9.10 代謝物 (M135, M136, M137) の構造決定 82
2.6.5.9.11 代謝物 (M125) の構造決定 82
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro 84
2.6.5.10.1 ヒト，ラット及びイヌ肝細胞を用いた in vitro 代謝 84
2.6.5.10.2 ズラノロンの代謝に関わる酵素の同定 85
2.6.5.10.3 ラット及びヒト肝 S9 画分でのグルタチオン付加体生成確認 85
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 86
2.6.5.11.1 マウスにおけるズラノロンの推定代謝経路 86
2.6.5.11.2 ラットにおけるズラノロンの推定代謝経路 87
2.6.5.11.3 イヌにおけるズラノロンの推定代謝経路 88
2.6.5.11.4 ヒトにおけるズラノロンの推定代謝経路 89
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 90
2.6.5.12.1 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの阻害作用 90
2.6.5.12.2 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの誘導作用 91
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 93
2.6.5.13.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿及び糞中排泄 93
2.6.5.13.2 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿及び糞中排泄 94
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 95
2.6.5.14.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿，胆汁中及び糞排泄 95
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 96

2.6.5.15.1 ヒト排出トランスポーターに対するズラノロンの基質評価 96
2.6.5.15.2 ヒト取り込みトランスポーターに対するズラノロンの基質評価 97
2.6.5.15.3 ヒトトランスポーターに対するズラノロンの阻害評価 98
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 99
2.6.5.16.1 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-02369) の阻害作用 99
2.6.5.16.2 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-07672) の阻害作用 100
2.6.5.16.3 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-03632) の阻害作用 101
2.6.5.16.4 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-03633) の阻害作用 102

略号及び用語定義一覧表

略号	英語
AUC	area under the concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from time 0 to t hours postdose
$AUC_{0\text{-}48hr}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 48 hours postdose
BCRP	breast cancer resistance protein
BLQ	below the lower limit of quantification
BSEP	bile salt export pump
CL	clearance
C_{max}	maximum concentration
CMC	carboxymethyl cellulose
CYP	cytochrome P450
F	female
HPLC	high performance liquid chromatograph
IC_{50}	50% inhibitory concentration
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry
LSC	liquid scintillation counter
M	male
mRNA	messenger RNA
N/A	not applicable
NC	not calculated
ND	not detected
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein
PK	pharmacokinetic(s)
QWBA	quantitative whole-body autoradiography
Radio-HPLC	high performance liquid chromatography with radio-detector
SD	standard deviation
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life
TK	toxicokinetic
T_{max}	time to maximum concentration
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase
V_{ss}	volume of distribution at steady state

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Analytical Methods and Validation					
Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Mouse Plasma by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	Mouse plasma	N/A	[redacted]	SSN-01757	4.2.2.1-01
Cross-Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Transgenic (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic (Wild Type) [RasH2]) strain Mouse Plasma by Liquid Chromatography Mass Spectrometry	Mouse plasma	N/A	[redacted]	SSN-02422	4.2.2.1-02
Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in CD-1 Mouse and Transgenic Mouse [CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic] Plasma Samples with K2EDTA by LC-MS/MS (TRIPLE QUAD 6500)	Mouse plasma	N/A	[redacted]	SSN-02806	4.2.2.1-03
Full Validation of an LC-MS/MS Assay for SAGE-217 in Rat Plasma with K2EDTA	Rat plasma	N/A	[redacted]	SSN-845	4.2.2.1-04
Quantitative Determination of SAGE-217 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	Rat plasma	N/A	[redacted]	SSN-01629	4.2.2.1-05
Quantitative Determination of SAGE-217 in Rat Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (Low Range)	Rat plasma	N/A	[redacted]	SSN-01630	4.2.2.1-06
The Validation of a Method for the Determination of SAGE-217 in Rat Plasma (Range 1 to 500 ng/mL) using LC-MS/MS	Rat plasma	N/A	[redacted]	SSN-02527	4.2.2.1-07, 4.2.2.1-08
Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Rat Plasma (K2EDTA) and Neonatal Rat Plasma (K2EDTA)	Rat plasma	N/A	[redacted]	SSN-02842	4.2.2.1-09
Full Validation of an LC-MS/MS Assay for SAGE-217 in Dog Plasma with K2EDTA	Dog plasma	N/A	[redacted]	SSN-846	4.2.2.1-10
Quantitative Determination of SAGE-217 in Dog Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	Dog plasma	N/A	[redacted]	SSN-01631	4.2.2.1-11
Quantitative Determination of SAGE-217 in Dog Plasma (EDTA) by LC/MS/MS (Low Range)	Dog plasma	N/A	[redacted]	SSN-01632	4.2.2.1-12
Validation of an LC-MS/MS Method for the Analysis of SAGE-217 in Dog Plasma (K2EDTA)	Dog plasma	N/A	[redacted]	SSN-02934	4.2.2.1-13
Quantitative Determination of SAGE-217 in Rabbit Plasma (EDTA) by LC/MS/MS	Rabbit plasma	N/A	[redacted]	SSN-01633	4.2.2.1-14

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Midazolam: The Validation of a Method for the Determination of Midazolam in Rat Plasma (Range 0.1 to 100 ng/mL) using LC MS/MS	Rat plasma	N/A	[redacted]	SSN-03009	4.2.2.1-15
Absorption					
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous, Intraperitoneal and Oral Administrations to Male CDl Mice	Mouse	Intraperitoneal, intravenous, oral	[redacted]	SSN-325	4.2.2.2-01
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male CD1 Mice	Mouse	Intravenous, oral	[redacted]	SSN-541	4.2.2.2-02
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following a Single Oral Gavage Dose Administration to Male and Female C57BL/6 Mice	Mouse	Oral	[redacted]	SSN-02130	4.2.2.2-03
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Intraperitoneal Administration to Male C57BL6 Mice	Mouse	Intraperitoneal	[redacted]	SSN-868	4.2.2.2-04
A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Following a Single Intraperitoneal or Intravenous Administration in Female Lister Hooded Rats	Rat	Intraperitoneal, intravenous	[redacted]	SSN-02869	4.2.2.2-05
A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Following Single and Repeated Intravenous Administration in Cannulated Female Lister Hooded Rats	Rat	Intravenous	[redacted]	SSN-02868	4.2.2.2-06
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous Administration to Male SD Rats	Rat	Intravenous	[redacted]	SSN-676	4.2.2.2-07
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male SD Rats	Rat	Intravenous, oral	[redacted]	SSN-01233	4.2.2.2-08
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male SD Rats	Rat	Intravenous, oral	[redacted]	SSN-01236	4.2.2.2-09
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Male SD Rats	Rat	Intravenous, oral	[redacted]	SSN-01237	4.2.2.2-10
A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation Following a Single Intravenous, Intraperitoneal, or Oral (Gavage) Administration in Male Lister Hooded Rats	Rat	Intraperitoneal, intravenous, oral	[redacted]	SSN-02407	4.2.2.2-11
A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study Following a Single Intravenous, Intraperitoneal, or Oral (Gavage) Administration in Male Lister Hooded Rats	Rat	Intraperitoneal, intravenous, oral	[redacted]	SSN-02454	4.2.2.2-12
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Oral Administrations to Male SD Rats	Rat	Oral	[redacted]	SSN-01240	4.2.2.2-13
Pharmacokinetics and Tolerability Study in Female Lister Hooded Rats	Rat	Oral	[redacted]	SSN-02133	4.2.2.2-14

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Effect of Formulation on Pharmacokinetics after Single Oral Administration of SAGE-217 to Male SD Rats	Rat	Oral	[redacted]	SSN-705	4.2.2.2-15
Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of 14C-SAGE-217 Following Oral Administration to Sprague Dawley and Long Evans Rats	Rat	Oral	[redacted]	SSN-01536	4.2.2.2-16
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Intraperitoneal Administration to Male SD Rats	Rat	Intraperitoneal	[redacted]	SSN-429	4.2.2.2-17
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Single Intravenous or Oral Administration to Non-naive Male Beagle Dog	Dog	Intravenous, oral	[redacted]	SSN-559	4.2.2.2-18
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following Oral Administrations to Non-naïve Male Beagle Dogs	Dog	Oral	[redacted]	SSN-01247	4.2.2.2-19
Absorption, Metabolism, and Excretion of 14C-SAGE-217 Following Oral Administration to Male and Female Beagle Dogs	Dog	Oral	[redacted]	SSN-01540	4.2.2.2-20
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following 7 -Day Repeat Oral Administrations to Male and Female SD Rats	Rat	Oral	[redacted]	SSN-800	4.2.2.2-21
Pharmacokinetics of SAGE-217 Following 7 -Day Repeat oral Administrations to Male and Female Beagle Dogs	Dog	Oral	[redacted]	SSN-803	4.2.2.2-22
Distribution					
Plasma Protein Binding Analysis of Selected Compounds	Mouse plasma, Rat plasma, Dog plasma, Human plasma	In vitro	[redacted]	SSN-625	5.3.2.1-03
In Vitro Plasma Protein Binding of SAGE-217 in Human Plasma, Isolated Human Serum Albumin, and Isolated Human Alpha 1 Glycoprotein	Human plasma, Human serum protein solutions (albumin and α1-acid glycoprotein)	In vitro	[redacted]	SSN-02733	5.3.2.1-01
Plasma Protein Binding of SAGE-217 Metabolites: SGE-02369, SGE-07672, SGE-03632, SGE-03633	Human plasma	In vitro	[redacted]	SSN-3696	5.3.2.1-02
Metabolism					
Metabolite Radioprofiling and Identification in TgRas WT/WT Mice Following a Single Oral Administration of [14C]-SAGE-217	Mouse	Oral	[redacted]	SSN-02168	4.2.2.4-01
Identification and Profiling of Metabolites of [14C]SAGE-217 in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples in Support of Clinical Trial Protocol 217-CLP-105	Human	Oral	[redacted]	SSN-03938	5.3.2.2-12
Metabolite Profile Comparison in Rat, Dog, and Human Plasma Samples Following Oral Doses of SAGE-217	Rat, Dog, Human	In vitro	[redacted]	SSN-02180	5.3.2.2-10

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Isolation, Purification and Identification of Metabolite M125 from Human Plasma and Urine after a single oral dose of [14C]SAGE-217	Human	In vitro	[redacted]	SSN-03219	5.3.2.2-14
Isolation, purification, and structural elucidation of SAGE-217 metabolite M125 from bulk human urine	Human	In vitro	[redacted]	SSN-03234	5.3.2.2-15
Determination of Potential Structures for SAGE-217 M63 Metabolites	Rat, Dog, Human	In vitro	Sage Therapeutics, Inc[a]	SSN-03660	4.2.2.4-02
Determination of Potential Structures for SAGE-217 M99 Metabolites	Rat, Dog, Human	In vitro	Sage Therapeutics, Inc[a]	SSN-03661	4.2.2.4-03
Structure Assignment for SAGE-217 Metabolites M135, M136 and M137	Human	In vitro	[redacted]	SSN-03760	4.2.2.4-04
Estimation of Concentration of M135 (SGE-03632) and M136 (SGE-3633) C_{max} in Human Plasma (ADME study 217-CLP-105)	Human	In vitro	Sage Therapeutics, Inc[a]	SSN-03843	5.3.2.2-13
Assessment of Preclinical Species for SAGE-217 Metabolites Greater than 1% of [14C]-SAGE-217 Related Human Plasma Radioactivity	Rat, Dog, Human	In vitro	Sage Therapeutics, Inc[a]	SSN-03866	5.3.2.2-11
Identification of Metabolites of SGE-0797 in Rat, Dog and Human Hepatocyte Incubation Mixtures	Rat hepatocytes, Dog Hepatocytes, Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	SSN-629	5.3.2.2-08
Identification of Glutathione Adducts of SGE-00797 in Buffer and Liver S9 Fractions from Rat and Human	Rat liver S9, Human liver S9	In vitro	[redacted]	SSN-628	5.3.2.2-09
Cytochrome P450 Enzymes Involved in Metabolism of SGE-00797 in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	SSN-01209	5.3.2.2-01
In Vitro Evaluation of SAGE-217 as a Inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8 in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	SSN- 01539	5.3.2.2-02
In Vitro Evaluation of SAGE-217 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	SSN-02183	5.3.2.2-03
Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by Sge-00797 in Cultured Human Hepatocytes	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	SSN-01208	5.3.2.2-06
SGE-02369 and SGE-07672: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	SSN-03597	5.3.2.2-04
SGE-03632 and SGE-03633: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	SSN-03598	5.3.2.2-05

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Pharmacokinetic Drug Interactions					
In vitro Interaction Studies of SAGE-217 with human BSEP, BCRP and MDR1 Efflux (ABC) Transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 Uptake Transporters	Recombinant OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, or OCT2, MATE1, or MATE2-K expressing HEK293 cells or MDCKII cells, BCRP, BSEP or P-gp (MDR1) expressing vesicles	In vitro	[redacted]	SSN-02185	5.3.2.2-07

BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; C_{max} = maximum concentration; CYP = cytochrome P450; EDTA = ethylene diamine triacetate; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; MDR1 = multidrug resistance protein 1; N/A = not applicable; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein
a The current name of the company is Supernus Pharmaceuticals, Inc..

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1 LC/MS/MS におけるマウス血漿中ズラノロン濃度測定法

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-02394	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 40 000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	5.00 4.3 to 8.7 -3.6 to 14.6 9.8 4.4	15.0, 175, 2000, 4000, 40 000 0.8 to 5.9 4.5 to 13.7 2.5 to 5.2 5.8 to 10.9
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	100 1.4 4.8	
Stability in Mouse Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 218 days at −70°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 258 hours at room temperature	
Study Number	SSN-01757	
Location in CTD	4.2.2.1-01	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control

2.6.5.2.2 LC/MS/MS におけるマウス血漿中ズラノロン濃度測定法 (2)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-02546	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	5.00 N/A N/A 10.8 -18.6	15.0, 175, 2000, 4000 N/A N/A 9.2 to 14.1 -5.3 to 1.3
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	N/A	
Stability in Mouse Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 116 days at −70°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Process Stability	N/A	
Study Number	SSN-02422	
Location in CTD	4.2.2.1-02	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.3 LC/MS/MS におけるマウス血漿中ズラノロン濃度測定法 (3)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-02759	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 40 000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 2500	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	5.00 8.9 -10.4 N/A N/A	15.0, 300, 1250, 2000 2.4 to 6.6 -4.1 to 1.3 N/A N/A
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	N/A	
Stability in Mouse Plasma	Stable after 5 freeze-thaw cycles at −20°C, at least for 267 days at −70°C and at least for 120 days at −20°C, and at least for 25 hours at room temperature	
Processed Process Stability	N/A	
Study Number	SSN-02806	
Location in CTD	4.2.2.1-03	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.4 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-828, SSN-01195	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 25000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%RSD) Within-run Accuracy (%RE) Between-run Precision (%RSD) Between-run Accuracy (%RE)	5.00 6.1 to 7.8 1.6 to 2.0 7.9 7.2	15.0, 150, 4000 1.6 to 7.7 -3.0 to 13.3 5.2 to 6.6 1.5 to 9.3
Dilution Factor Within-run Precision (%RSD) Within-run Accuracy (%RE)	20 3.5 13.6	
Stability in Rat Plasma	Stable after 3 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 116 days at −70°C, and at least for 22 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 96 hours at 10°C	
Study Number	SSN-845	
Location in CTD	4.2.2.1-04	

LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control; RE = relative error; RSD = relative standard deviation

2.6.5.2.5 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (2)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	N/A	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 40000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	5.00 7.2 to 16.9 0.2 to 4.6 0.0 2.0	15.0, 175, 2000, 4000 1.2 to 12.1 -9.5 to 9.8 2.9 to 9.3 -2.3 to 6.8
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	10 4.0 to 7.7 -6.3 to 2.0	
Stability in Rat Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 188 days at −70°C, and at least for 6 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 115 hours at room temperature	
Study Number	SSN-01629	
Location in CTD	4.2.2.1-05	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.6 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (3)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-01739, SSN-01403, SSN-02113, SSB-01853, SSN-01854, SSN-01408, SSN-01409, SSN-01406, SSN-02585	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 40000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	1.00 1.8 to 6.0 -16.8 to -10.8 3.4 -13.0	20.0, 200, 400 1.2 to 4.1 -5.0 to 4.5 0.1 to 2.0 -3.3 to 3.5
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	10 3.3 -0.5	100 2.7 -5.8
Stability in Rat Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 602 days at −70°C, and at least for 8 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 50 hours at room temperature	
Study Number	SSN-01630	
Location in CTD	4.2.2.1-06	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.7 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (4)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_3EDTA)	
Study Number Supported	SSN-02451, SSN-02865, SSN-02450, SSN-02904, SSN-02905	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 8000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%) Within-run Accuracy (%) Between-run Precision (%) Between-run Accuracy (%)	1.00 5.8 to 8.8 89.2 to 102.5 6.7 97.4	3.0, 50, 400, 500 1.2 to 6.6 94.8 to 98.9 0.9 to 1.5 95.7 to 97.7
Dilution Factor Within-run Precision (%) Within-run Accuracy (%)	20 1.8 96.8	
Stability in Rat Plasma	Stable after 3 freeze-thaw cycles at −80°C, at least for 203 days at −20°C and -80°C, and at least for 26 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 24 hours at room temperature	
Study Number	SSN-02527	
Location in CTD	4.2.2.1-07, 4.2.2.1-08	

LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.8 LC/MS/MS におけるラット血漿中ズラノロン濃度測定法 (5)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-02819	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 5000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 1000	
	Maternal	Neonatal
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	1.00, 3.00, 40.0, 750 1.4 to 10.5 -13.5 to 2.0 2.6 to 7.8 -8.9 to 0.0	1.00, 3.00, 40.0, 750 1.6 to 14.0 -10.1 to 9.3 3.3 to 9.3 -2.3 to 4.8
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	50 4.9 -13.0	
Stability in Rat Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −80°C and -20°C, at least for 37 days at −20°C and -80°C, and at least for 25 hours at room temperature	
Processed Process Stability	N/A	
Study Number	SSN-02842	
Location in CTD	4.2.2.1-09	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.9 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-01029	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 25 000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%RSD) Within-run Accuracy (%RE) Between-run Precision (%RSD) Between-run Accuracy (%RE)	5.00 4.2 to 10.0 -19.8 to 7.8 14.6 -7.4	15.0, 150, 4000 1.0 to 11.9 -9.3 to 15.3 5.0 to 10.3 -2.0 to 2.0
Dilution Factor Within-run Precision (%RSD) Within-run Accuracy (%RE)	20 6.6 -3.6	
Stability in Dog Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 56 days at -70°C, and at least for 18 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 95 hours at 10°C	
Study Number	SSN-846	
Location in CTD	4.2.2.1-10	

LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control; RE = relative error; RSD = relative standard deviation

2.6.5.2.10 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 (2)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-01404, SSN-1940	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 40 000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	5.00 7.6 to 12.7 -11.0 to -2.6 2.1 -7.2	15.0, 175, 2000, 4000 1.6 to 9.8 -7.8 to 8.0 2.5 to 5.1 -4.3 to 4.6
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	10 1.7 -2.5	
Stability in Dog Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 163 days at -70°C, and at least for 6 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 69 hours at room temperature	
Study Number	SSN-01631	
Location in CTD	4.2.2.1-11	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control

2.6.5.2.11 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 (3)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-01404, SSN-1940	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 40 000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	1.00 2.9 to 7.8 -16.2 to -10.2 2.8 -13.0	3.00, 20.0, 200, 400 1.4 to 9.7 -6.0 to 2.0 0.0 to 3.2 -2.5 to 1.5
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	100 3.1 to 4.1 -2.5 to -3.5	
Stability in Dog Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 866 days at -70°C, and at least for 8 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 71 hours at room temperature	
Study Number	SSN-01632	
Location in CTD	4.2.2.1-12	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control

2.6.5.2.12 LC/MS/MS におけるイヌ血漿中ズラノロン濃度測定法 (4)

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-02892	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 5000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 1000	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	1.00 5.1 to 9.9 -14.8 to 6.0 10.9 -2.6	3.00, 20.0, 200, 400 1.1 to 4.9 -11.7 to 9.0 5.1 to 8.3 0.7 to 2.4
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	50 3.6 -7.4	
Stability in Dog Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −20°C and −80°C, at least for 30 days at −20°C and −80°C, and at least for 24.5 hours at room temperature	
Processed Process Stability	N/A	
Study Number	SSN-02934	
Location in CTD	4.2.2.1-13	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control

2.6.5.2.13 LC/MS/MS におけるウサギ血漿中ズラノロン濃度測定法

Testing Facility	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	SSN-01410, SSN-02116	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 5000	
Calibration Curve Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels (ng/mL) Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias) Between-run Precision (%CV) Between-run Accuracy (%Bias)	1.00 2.7 to 4.6 -1.5 to 11.0 5.6 4.0	3.00, 20.0, 200, 400 1.7 to 5.3 -6.5 to 5.5 0.0 to 1.5 -4.5 to 4.0
Dilution Factor Within-run Precision (%CV) Within-run Accuracy (%Bias)	100 5.0 -14.3	
Stability in Rabbit Plasma	Stable after 4 freeze-thaw cycles at −70°C, at least for 202 days at −70°C, and at least for 7 hours at room temperature	
Processed Process Stability	Stable at least for 49 hours at room temperature	
Study Number	SSN-01633	
Location in CTD	4.2.2.1-14	

CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; QC = quality control

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 マウスにおけるズラノロン単回経口，静脈内及び腹腔内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Mouse/CD-1		
Gender (M/F) Number of Animals	IV: M/14 (2/time point) IP or PO: M/10 (2/time point)		
Feeding Condition	Non-fasting		
Vehicle/Formulation	15% HPβCD in water/solution		
Method of Administration	Single intravenous (IV), intraperitoneal (IP) or oral (PO) administration		
Dose (mg/kg)	IV: 5, IP: 10, PO: 10		
Sample	Plasma[a] (IV: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose, IP or PO: 0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose)		
Analyte	Zuranolone		
Assay	LC/MS/MS for zuranolone		
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma		
	IV	IP	PO
CL (L/hr/kg)	1.39	N/A	N/A
V_{ss} (L/kg)	1.21	N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	3529	3197	1646
T_{max} (hr)	0.083	0.500	1.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.876	0.918	1.64
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3586	6394	4279
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3589	6411	4435
Bioavailability (%)	N/A	89.3	61.8
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography withtandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; PO = per os (oral); T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.3			
Study Number	SSN-325		
Location in CTD	4.2.2.2-01		

2.6.5.3.2 マウスにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Mouse/CD-1	
Gender (M/F) Number of Animals	IV: M/12 (3/time point) PO: M/33 (3/time point)	
Feeding Condition	Non-fasting	
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution	
Method of Administration	Single intravenous (IV) or oral (PO) administration	
Dose (mg/kg)	IV: 5, PO: 10	
Sample	Plasma[a] (IV: 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hours postdose, PO: 0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma	
	IV (bolus)	PO
CL (L/hr/kg)	1.52	N/A
V_{ss} (L/kg)	1.32	N/A
C_{max} (ng/mL)	4574	1335
T_{max} (hr)	0.083	0.500
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.66	1.98
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3281	4055
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3283	4096
Bioavailability (%)	N/A	62.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; PO = per os (oral);SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.4		
Study Number	SSN-541	
Location in CTD	4.2.2.2-02	

2.6.5.3.3 マウスにおけるズラノロン単回経口投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Mouse/C57BL/6			
Gender (M/F) Number of Animals	M/F: 24/dose group (3/sex/dose group/time point)			
Feeding Condition	Non-fasting			
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution or 2% PVP/VA in water/suspension			
Method of Administration	Single oral administration			
Dose (mg/kg)	10			
Sample	Plasma (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 hours postdose)			
Analyte	Zuranolone			
Assay	LC/MS/MS for zuranolone			
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma			
	30% HPβCD in water		2% PVP/VA in water	
	M	F	M	F
C_{max} (ng/mL)	1113	1110	689	702
T_{max} (hr)	1.0	0.5	1.0	1.0
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.44	3.05	NR[a]	NR[a]
AUC_{last} (ng·hr/mL)	9383	6071	2756	3685
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	9468	6093	NR[a]	NR[a]
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry;M/F = male/female; NR= not reported; PVP/VA = polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: Not reported due to insufficient characterization of the terminal phase of the plasma-concentration profile (% extrapolated >25%).				
Study Number	SSN-02130			
Location in CTD	4.2.2.2-03			

2.6.5.3.4 マウスにおけるズラノロン単回腹腔内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Mouse/C57BL/6
Gender (M/F) Number of Animals	M/24 (3/time point)
Feeding Condition	Non-fasting
Vehicle/Formulation	15% HPβCD in water/solution
Method of Administration	Single intraperitoneal administration
Dose (mg/kg)	1
Sample	Plasma[a] (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 hours postdose)
Analyte	Zuranolone
Assay	LC/MS/MS for zuranolone
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma
C_{max} (ng/mL)	421
T_{max} (hr)	0.500
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.51
AUC_{last} (ng·hr/mL)	1139
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1143
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.5.	
Study Number	SSN-868
Location in CTD	4.2.2.2-04

2.6.5.3.5 ラットにおけるズラノロン単回静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Lister Hooded			
Gender (M/F) Number of Animals	IV: F/3 (3/time point) IP: F/8/dose group (2 or 3/dose group/time point)			
Feeding Condition	Non-fasting			
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution			
Method of Administration	Single intravenous (IV) or intraperitoneal (IP) administration			
Dose (mg/kg)	IV: 0.3, IP: 0.3, 1, 3			
Sample	Plasma (IV or IP: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 hours postdose)			
Analyte	Zuranolone			
Assay	LC/MS/MS for zuranolone			
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma			
	IV (bolus)	IP (bolus)		
	0.3 mg/kg	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
CL (mL/hr/kg)	3.38[a]	N/A	N/A	N/A
V_{ss} (mL/kg)	1780[a]	N/A	N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	601	98.1	305	879
T_{max} (hr)	0.083[b]	2.00	0.500	1.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.72[a]	ND	ND	ND
AUC_{last} (ng·hr/mL)	769	645	2060	6240
Bioavailability (%)	N/A	83.9	80.4	81.1
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; ND = not determined; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: n=2; for 1 animal, the parameter values were not included into the mean as the λ period value was <2; the Rsq value was 1.0. b: Median value				
Study Number	SSN-02869			
Location in CTD	4.2.2.2-05			

2.6.5.3.6 ラットにおけるズラノロン単回経口，静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Lister Hooded					
Gender (M/F) Number of Animals	M/6/dose group (2/dose group/time point)					
Feeding Condition	Non-fasting					
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution or 2% PVP/VA in water/suspension					
Method of Administration	Single intravenous (IV), intraperitoneal (IP) or oral (PO) administration					
Dose (mg/kg)	IV: 0.5, 1.5, IP: 1, 3, PO: 8, 20					
Sample	Plasma (IV or IP: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 hours postdose, PO: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 hours postdose)					
Analyte	Zuranolone					
Assay	LC/MS/MS for zuranolone					
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma					
	30% HPβCD in water				2% PVP/VA in water	
	IV (bolus)		IP		PO	
	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	8 mg/kg	20 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	626	2070	227	996	242	428
T_{max} (hr)[a]	0.083	0.083	2	1	2	4
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.05	2.04	ND	ND	ND	ND
AUC_{last} (ng·hr/mL)	695	1940	821	2910	2230	4760
Bioavailability (%)	N/A	N/A	59.0	75.1	20.1	18.4
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; ND = not determined; PO = per os (oral); PVP-VA = polyvinyl pyrrolidone-vinyl acetate; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: Median value						
Study Number	SSN-02454					
Location in CTD	4.2.2.2-12					

2.6.5.3.7 ラットにおけるズラノロン単回経口，静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性 (2)

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Lister Hooded								
Gender (M/F) Number of Animals	IV or IP: M/9/dose group (3/dose group/time point) PO: M/6/dose group (3/dose group/time point)								
Feeding Condition	Non-fasting								
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution or 2% PVP/VA in water/suspension								
Method of Administration	Single intravenous (IV), intraperitoneal (IP) or oral (PO) administration								
Dose (mg/kg)	IV: 0.3, 1, 3; IP: 1, 3,10; PO: 2, 6, 20								
Sample	Plasma (IV or IP: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 hours postdose, PO: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 hours postdose)								
Analyte	Zuranolone								
Assay	LC/MS/MS for zuranolone								
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma								
	30% HPβCD in water						2% PVP/VA in water		
	IV (bolus)			IP			PO		
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	2 mg/kg	6 mg/kg	20 mg/kg
CL (mL/min/kg)	21.2	16.2	20.3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
V_{ss} (L/kg)	2.08	3.32	2.34	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	255	622	1790	281	837	2240	126	284	471
T_{max} (hr)	0.083	0.083	0.083	1.00	1.00	1.00	2.00	4.00	8.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.52	2.63	1.69	1.45	NR[a]	2.59	NR[a]	2.74	NR
AUC_{last} (ng·hr/mL)	234	978	2440	922	2990	9910	833	2190	5970
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	235	1030	2460	926	NR[b]	10 500	NR[b]	2200	NC
Bioavailability (%)	N/A	N/A	N/A	118	127	127	53.2	46.6	38.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; NC = not calculated; NR = not reported; PO = per os (oral); PVP-VA = polyvinyl pyrrolidone-vinyl acetate; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: Coefficient of determination was <0.800. b: Extrapolation of AUC to infinity represented >20% of the total area.									
Study Number	SSN-02407								
Location in CTD	4.2.2.2-11								

2.6.5.3.8 ラットにおけるズラノロン単回静脈内投与後のズラノロンの用量相関性 (3)

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Lister Hooded		
Gender (M/F) Number of Animals	F/3/dose group (3/dose group/time point)		
Feeding Condition	Non-fasting		
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution		
Method of Administration	Single intravenous administration (slow bolus[a])		
Dose (mg/kg)	0.03, 0.1, 0.3		
Sample	Plasma (0.083, 0.25, 0.5, 1, 4, 8, 24 hours postdose)		
Analyte	Zuranolone		
Assay	LC/MS/MS for zuranolone		
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma		
	0.03 mg/kg	0.1 mg/kg	0.3 mg/kg
CL (mL/hr/kg)	155[b]	168	178
V_{ss} (mL/kg)	1090[b]	1530	1220
C_{max} (ng/mL)	59.4	133	525
T_{max} (hr)[c]	0.25	0.083	0.083
$t_{1/2,z}$ (hr)	5.16[b]	6.67	5.13
AUC_{last} (ng·hr/mL)	138	568	1660
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: Slow bolus over 4.3 seconds. b: n = 1; parameter, values from two animals not included in the mean as the λ period value was <2; instead the Rsq value was 1.0. In addition, an animal was excluded from the study after 4th hour bleeding. c: Median value			
Study Number	SSN-02868		
Location in CTD	4.2.2.2-06		

2.6.5.3.9 ラットにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley	
Gender (M/F) Number of Animals	IV: M/4 (2/time point) PO: M/2 (2/time point)	
Feeding Condition	Non-fasting	
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution	
Method of Administration	Single intravenous (IV), or oral (PO) administration	
Dose (mg/kg)	IV: 5; PO: 20	
Sample	Plasma[a] (IV: 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose, PO: 0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma	
	IV (bolus)	PO
CL (L/hr/kg)	1.44	N/A
V_{ss} (L/kg)	2.29	N/A
C_{max} (ng/mL)	2456	1268
T_{max} (hr)	NR	1.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	0.954	2.10
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3459	4138
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3471	4486
Bioavailability (%)	N/A	32.3
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; NR = not reported; PO = per os (oral); PVP-VA = polyvinyl pyrrolidone-vinyl acetate; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.6.		
Study Number	SSN-01233	
Location in CTD	4.2.2.2-08	

2.6.5.3.10 ラットにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度 (2)

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley		
Gender (M/F) Number of Animals	M/3/dose group (3/dose group/time point)		
Feeding Condition	Non-fasting		
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution or 30% HPβCD in water/solution		
Method of Administration	Single intravenous (IV), or oral (PO) administration		
Dose (mg/kg)	IV: 1; PO: 5 (30% SBECD (Captisol) in water), 3 (30% HPβCD in water)		
Sample	Plasma[a] (IV: 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hours postdose, PO: 0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose)		
Analyte	Zuranolone		
Assay	LC/MS/MS for zuranolone		
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma		
	30% SBECD (Captisol) in water		30% HPβCD in water
	IV (bolus)	PO	PO
CL (L/hr/kg)	1.89	N/A	N/A
V_{ss} (L/kg)	2.10	N/A	N/A
C_{max} (ng/mL)	538	345	305
T_{max} (hr)	0.083	1.00	1.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.15	8.77	1.88
AUC_{last} (ng·hr/mL)	536	1535	846
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	538	1927	853
Bioavailability (%)	N/A	58.3	52.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; PO = per os (oral); SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.7.			
Study Number	SSN-01237		
Location in CTD	4.2.2.2-10		

2.6.5.3.11 ラットにおけるズラノロン単回静脈内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley
Gender (M/F) Number of Animals	M/3 (3/time point)
Feeding Condition	Non-fasting
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution
Method of Administration	Single intravenous administration
Dose (mg/kg)	5
Sample	Plasma (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 hours postdose)
Analyte	Zuranolone
Assay	LC/MS/MS for zuranolone
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma
CL (L/hr/kg)	1.15
V_{ss} (L/kg)	2.06
C_{max} (ng/mL)	2852
T_{max} (hr)	0.083
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.07
AUC_{last} (ng·hr/mL)	4327
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4368
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean.	
Study Number	SSN-676
Location in CTD	4.2.2.2-07

2.6.5.3.12 ラットにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley	
Gender (M/F) Number of Animals	M/3/dose group (3/dose group/time point)	
Feeding Condition	Non-fasting	
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution	
Method of Administration	Single intravenous (IV) or oral (PO) administration	
Dose (mg/kg)	IV: 6.1; PO: 24.4	
Sample	Plasma[a] (IV: 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 hours postdose; PO: 0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma	
	IV (bolus)[b]	PO[c]
C_{max} (ng/mL)	3575	1493
T_{max} (hr)	0.083	1.75
$t_{1/2,z}$ (hr)	NR	2.69
AUC_{last} (ng·hr/mL)	NR	7084
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	NR	7096
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; NR = not reported; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.8. b: 2 of 3 rats found dead 107 and 113 minutes after dosing. The mean values of derived parameters were not reported due to incomplete profiles for 2 out of the 3 rats. c: A rat was found dead 119 minutes after dosing, and thus its data was not included in mean value calculation due to an incomplete profile.		
Study Number	SSN-01236	
Location in CTD	4.2.2.2-09	

2.6.5.3.13 ラットにおけるズラノロン単回経口投与後のズラノロンの用量相関性

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley							
Gender (M/F) Number of Animals	M/F:3/dose group (3/sex/dose group/time point)							
Feeding Condition	Non-fasting							
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution							
Method of Administration	Single oral administration							
Dose (mg/kg)	1, 2.5, 5, 10							
Sample	Plasma (0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hours postdose)							
Analyte	Zuranolone							
Assay	LC/MS/MS for zuranolone							
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma							
	1 mg/kg		2.5 mg/kg		5 mg/kg		10 mg/kg	
	M	F	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng/mL)	108	254	153	576	200	691	422	1101
T_{max} (hr)	1.00	1.33	1.00	3.33	0.833	4.00	2.00	4.67
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.60	5.38	3.49	4.57	2.85	5.48	2.36	5.78
AUC_{last} (ng·hr/mL)	446	2462	559	5419	960	7199	2436	15 638
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	464	2586	701	5578	1138	7613	2550	16 598
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.								
Study Number	SSN-01240							
Location in CTD	4.2.2.2-13							

2.6.5.3.14 ラットにおけるズラノロン単回経口投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Lister Hooded
Gender (M/F) Number of Animals	F/3 (3/time point)
Feeding Condition	Non-fasting
Vehicle/Formulation	2% PVP/VA in water/suspension
Method of Administration	Single oral administration
Dose (mg/kg)	10
Sample	Plasma[a] (0.25, 0.5, 1, 1.5 hours postdose)
Analyte	Zuranolone
Assay	LC/MS/MS for zuranolone
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma
C_{max} (ng/mL)	355
T_{max} (hr)[b]	1.5
AUC_{last} (ng·hr/mL)	277
AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; PVP-VA = polyvinyl pyrrolidone-vinyl acetate T_{max} = time to maximum concentration Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.9. b: Median value	
Study Number	SSN-02133
Location in CTD	4.2.2.2-14

2.6.5.3.15 ラットにおけるズラノロン単回経口投与後の血漿中濃度 (2)

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley		
Gender (M/F) Number of Animals	M/3/dose group (3/dose group/time point)		
Feeding Condition	Non-fasting		
Vehicle/Formulation	0.5% CMC + 1% Tween80 in water/solution, PEG400/solution, or Labrasol /solution		
Method of Administration	Single oral administration		
Dose (mg/kg)	15		
Sample	Plasma (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose)		
Analyte	Zuranolone		
Assay	LC/MS/MS for zuranolone		
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma		
	0.5 % CMC + 1% Tween 80 in water	PEG 400	Labrasol
C_{max} (ng/mL)	451	360	1101
T_{max} (hr)	4.67	4.67	2.33
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.97	6.14	3.49
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3346	2756	7036
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3482	3008	7105
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; CMC = carboxymethyl cellulose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; PEG = polyethylene glycol; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.			
Study Number	SSN-705		
Location in CTD	4.2.2.2-15		

2.6.5.3.16 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中ズラノロン濃度

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley					
Gender (M/F) Number of Animals	M/F: 15/group (3/sex/time point)					
Feeding Condition	Fasting					
Vehicle/Formulation	100% Labrasol/solution					
Method of Administration	Single oral administration					
Dose (mg/kg)	M: 10, F: 1.5					
Radionuclide	^{14}C					
Specific Activity	M: 0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg); F: 2.26 MBq/mg (61.1 µCi/mg)					
Sample	Plasma and Blood (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 120 hours postdose)					
Analyte	Radioactivity (zuranolone equivalent)					
Assay	LSC for radioactivity					
Pharmacokinetic Parameters	Radioactivity in Plasma		Zuranolone in Plasma		Radioactivity in Blood	
	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng eq/g)	2230	467	203[a]	99.5[a]	1930	402
T_{max} (hr)	4.00	8.00	ND	ND	8.00	12.0
$t_{1/2,z}$ (hr)	23.3	12.1	ND	ND	38.9	13.2
AUC_{last} (ng eq·hr/g)	29 900	8030	9740[b]	4780[b]	40 300	6830
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq·hr/g)	30 100	8140	ND	ND	41 100	6950
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LSC = liquid scintillation counter; M/F = male/female; ND = not determined; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life;; AUC = area under the plasma concentration-time curve Data are expressed as the mean. a: C_{AUC} (which is the concentration [ng eq zuranolone/g] in AUC pool). b: Calculated AUC from time 0.25 to 48 hours in the AUC pool (ng eq zuranolone·hr/g).						
Study Number	SSN-01536					
Location in CTD	4.2.2.2-16					

2.6.5.3.17 ラットにおけるズラノロン単回腹腔内投与後のズラノロンの用量相関性

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley		
Gender (M/F) Number of Animals	M/3/dose group (3/dose group/time point)		
Feeding Condition	Non-fasting		
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution		
Method of Administration	Single intraperitoneal administration		
Dose (mg/kg)	3.69, 12.3, 30		
Sample	Plasma [a](0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose)		
Analyte	Zuranolone		
Assay	LC/MS/MS for zuranolone		
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma		
	3.69 mg/kg	12.3 mg/kg	30 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	607	3297	13146
T_{max} (hr)	1.00	1.00	1.67
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.16	1.46	1.79
AUC_{last} (ng·hr/mL)	1628	9543	41585
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1646	9870	45179
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: Terminal brain samples were also collected in this study; data presented in 2.6.5.5.10.			
Study Number	SSN-429		
Location in CTD	4.2.2.2-17		

2.6.5.3.18 イヌにおけるズラノロン単回経口及び静脈内投与後の血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Dog/ Beagle	
Gender (M/F) Number of Animals	M/2/dose group	
Feeding Condition	Non-fasting	
Vehicle/Formulation	15% SBECD (Captisol) in water/solution	
Method of Administration	Single intravenous (IV), or oral (PO) administration	
Dose (mg/kg)	IV: 1; PO: 3.72	
Sample	Plasma (IV: 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 24 hours postdose, PO: 0.25, 0.5, 1, 1.5, 3, 4, 6, 8, 24 hours postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma	
	IV (bolus)	PO
CL (L/hr/kg)	0.120	N/A
V_{ss} (L/kg)	1.78	N/A
C_{max} (ng/mL)	1296	1476
T_{max} (hr)	0.125	1.25
$t_{1/2,z}$ (hr)	11.8	12.9
AUC_{last} (ng·hr/mL)	6549	16696
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	8365	22786
Bioavailability (%)	N/A	67.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; CL = clearance; C_{max} = maximum concentration; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; NR = not reported; PO = per os (oral); SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_{ss} = volume of distribution at steady-state Data are expressed as the mean.		
Study Number	SSN-559	
Location in CTD	4.2.2.2-18	

2.6.5.3.19 イヌにおけるズラノロン単回経口投与後のズラノロンの用量相関性

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Dog/ Beagle	
Gender (M/F) Number of Animals	M/4/dose group	
Feeding Condition	Fasting (overnight, Non-fasting 4 hours postdose)	
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution	
Method of Administration	Single oral administration	
Dose (mg/kg)	0.5, 1	
Sample	Plasma (0.25, 0.5, 1, 2, 4 hours postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma	
	0.5 mg/kg	1 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	231	375
T_{max} (hr)	0.625	0.875
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.39	5.22
AUC_{last} (ng·hr/mL)	576	1048
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1258	2697
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.		
Study Number	SSN-01247	
Location in CTD	4.2.2.2-19	

2.6.5.3.20 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中ズラノロン濃度

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Dog/ Beagle					
Gender (M/F) Number of Animals	M/F: 3 (3/sex/time point)					
Feeding Condition	Fasting					
Vehicle/Formulation	30% HPβCD (Kleptose) in water/solution					
Method of Administration	Single oral administration					
Dose (mg/kg)	1					
Radionuclide	^{14}C					
Specific Activity	2.26 MBq/mg (61.2 µCi/mg)					
Sample	Plasma and Blood (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 hours postdose)					
Analyte	Radioactivity (zuranolone equivalent)					
Assay	LSC for radioactivity,					
Pharmacokinetic Parameters	Radioactivity in Plasma		Zuranolone in Plasma		Radioactivity in Blood	
	M	F	M	F	M	F
C_{max} (ng eq/g)	279	294	46.7[a]	51.6[a]	172	180
T_{max} (hr)	4	2.67	ND	ND	4	2.67
$t_{1/2,z}$ (hr)	13.5	16.1	ND	ND	13.2	15.8
AUC_{last} (ng eq·hr/g)	4970	6730	3360[b]	3720[b]	3090	4040
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng eq·hr/g)	5090	7040	ND	ND	3170	4220
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LSC = liquid scintillation counter; M/F = male/female; ND = not determined; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: C_{AUC} (which is the concentration [ng eq zuranolone/g] in AUC pool) b: Calculated AUC from time 0 to 72 hours in the AUC pool (ng eq zuranolone·hr/g).						
Study Number	SSN-01540					
Location in CTD	4.2.2.2-20					

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

反復投与時の吸収は，下記に記載以外のものは 2.6.7 項に TK として記載している．

2.6.5.4.1 ラットにおける 7 日間反復経口投与後のズラノロンの血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley			
Gender (M/F) Number of Animals	M/F/12/dose group (3 or 9/sex/dose group/time point)			
Feeding Condition	Fasting			
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution			
Method of Administration	7-day repeated oral administration			
Dose (mg/kg)	2.5			
Sample	Plasma (Day1 and Day7: 0 (predose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24[a] hours postdose)			
Analyte	Zuranolone			
Assay	LC/MS/MS for zuranolone			
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma			
	M		F	
	Day1	Day7	Day1	Day7
C_{max} (ng/mL)	627	326	707	531
T_{max} (hr)	4.00	4.00	2.00	1.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.03	2.44	26.3	7.38
AUC_{last} (ng·hr/mL)	4749	3716	2398	1829
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4751	3723	3487	2058
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean. a: Day7 only				
Study Number	SSN-800			
Location in CTD	4.2.2.2-21			

2.6.5.4.2 イヌにおける 2 日間反復経口投与後のズラノロンの血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Dog/ Beagle	
Gender (M/F) Number of Animals	M/4/dose group	
Feeding Condition	Fasting (overnight, fed 4 hours post dosing)	
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution	
Method of Administration	2-day repeated oral administration	
Dose (mg/kg)	1	
Sample	Plasma (Day1: 0.25, 0.5, 1, 2, 4 hours postdose; Day2: 0 (predose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4 hours postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma	
	Day1	Day2
C_{max} (ng/mL)	378	389
T_{max} (hr)	1.00	0.875
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.88	6.78
AUC_{last} (ng·hr/mL)	1136	1256
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	2510	4037
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.		
Study Number	SSN-01247	
Location in CTD	4.2.2.2-19	

2.6.5.4.3 イヌにおける 7 日間反復経口投与後のズラノロンの血漿中濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Dog/ Beagle			
Gender (M/F) Number of Animals	M/F/4/dose group			
Feeding Condition	Fasting (overnight, fed 4 hours post dosing)			
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution			
Method of Administration	7-day repeated oral administration			
Dose (mg/kg)	1			
Sample	Plasma (Day1: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose; Day7: 0 (predose), 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 30, 48 hours postdose)			
Analyte	Zuranolone			
Assay	LC/MS/MS for zuranolone			
Pharmacokinetic Parameters	Zuranolone in Plasma			
	M		F	
	Day1	Day7	Day1	Day7
C_{max} (ng/mL)	391	472	592	461
T_{max} (hr)	1.5	0.688	0.938	0.750
$t_{1/2,z}$ (hr)	11.4	12.3	8.55	9.69
AUC_{last} (ng·hr/mL)	3425	5073	3281	3825
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4377	5420	3758	3955
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.				
Study Number	SSN-803			
Location in CTD	4.2.2.2-22			

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の組織分布

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley
Gender (M/F)/Number of Animals	M/F/7/sex (1/sex/time point)
Feeding Condition	Fasting
Vehicle/Formulation	100% Labrasol /solution
Method of Administration	Single oral administration
Dose (mg/kg)	M: 10; F: 1.5
Radionuclide	^{14}C
Specific Activity	M: 0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg); F: 2.26 MBq/mg (61.1 µCi/mg)
Sample	Adrenal gland, Arterial wall, Bile, Blood, Bone, Bone marrow, Brain: cerebellum, Brain: cerebrum, Brain: medulla, Brain: olfactory lobe, Bulbourethral gland, Cecum, Contents, esophageal, Contents, stomach, Diaphragm, Epididymis, Esophagus, Exorbital lacrimal gland, Eye lens, Eye uveal tract, Eye(s), Fat (abdominal), Fat (brown), Harderian gland, Intra-orbital lacrimal gland, Kidney cortex, Kidney medulla, Kidney(s), Large intestine, Liver, Lung(s), Lymph node(s), Muscle, Myocardium, Nasal turbinates, Ovary(ies), Pancreas, Pituitary gland, Preputial gland, Prostate gland, Salivary gland(s), Seminal vesicle(s), Skin (non-pigmented), Small intestine, Spinal cord, Spleen, Stomach, Stomach mucosa, Stomach wall, Testis(es), Thymus, Thyroid, Urinary bladder, Urine, Uterus
Analyte	Radioactivity (zulanolone equivalent)
Assay	QWBA (tissue), LSC (blood and plasma)

Tissues	Radioactivity Concentration in Tissue (ng eq./g)													
	M							F						
	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr
Adrenal gland(s)	ND[a]	ND[b]	1770[c]	457[c]	BLQ	ND	ND	ND[b]	1190[c]	2170	1020	91.7[c]	46.3[c]	ND
Arterial wall	796	1140	1060	315	ND	ND	ND	320	318	688	277	ND	ND	ND
Bile	17 100	19 100	8710	8060	ND	ND	ND	3000	2810	6560	2300	ND	ND	ND
Blood	448	577	473	212	BLQ	ND	ND	148	86.6	254	111	BLQ	ND	ND
Bone	114	431	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	BLQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	669	653	482	171	ND	ND	ND	421	272	748	248	BLQ	ND	ND
Brain: cerebellum	466	428	241	BLQ	ND	ND	ND	455	346	716	231	BLQ	ND	ND
Brain: cerebrum	445	412	226	BLQ	ND	ND	ND	434	308	683	167	BLQ	ND	ND
Brain: medulla	509	502	267	BLQ	ND	ND	ND	491	335	709	203	BLQ	ND	ND
Brain: olfactory lobe	445	390	212	BLQ	ND	ND	ND	385	271	576	171	BLQ	ND	ND
Bulbourethral gland	1270	1280	738	217	ND	ND	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cecum	836	ND[b]	ND[b]	574	BLQ	ND	ND	515	252	1680	296	103	BLQ	ND
Contents, esophageal[d]	213 000	113 000	1630	715	BLQ	ND	ND	14 400	45 700	6120	29.8	BLQ	ND	ND
Contents, stomach	190 000	143 000	79 700	17 100	BLQ	ND	ND	14 800	21 100	2700	650	BLQ	BLQ	ND
Diaphragm	1480	1450	1220	157	ND	ND	ND	621	543	1030	312	BLQ	ND	ND
Epididymis	575	977	748	192	BLQ	ND	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tissues	Radioactivity Concentration in Tissue (ng eq./g)													
	M							F						
	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr
Esophagus	ND[e]	753	692	169	BLQ	ND	ND	335	280	846	231	BLQ	ND	ND
Exorbital lacrimal gland	1210	1420	846	203	BLQ	ND	ND	792	675	1140	456	BLQ	ND	ND
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND	BLQ	BLQ	54.9	60.4	17.7	ND	ND
Eye uveal tract	567	514	339	96.4	ND	ND	ND	215	179	342	126	ND	ND	ND
Eye(s)	119	126	108	BLQ	ND	ND	ND	26.7	30.2	93.0	56.9	BLQ	ND	ND
Fat (abdominal)	5680	6260	582	BLQ	ND	ND	ND	442	625	1090	576	55.5	35.3	ND
Fat (brown)	1210	1460	929	295	ND	ND	ND	1050	661	1940	930	94.1	34.3	ND
Harderian gland	1500	1950	912	366	ND	ND	ND	1310	1390	2160	782	28.7	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	1210	1220	767	183	ND	ND	ND	690	501	NR	354	26.7	ND	ND
Kidney cortex	3010	5250	5660	1880	131	ND	ND	879	852	1490	545	ND	ND	ND
Kidney medulla	3130	5420	4510	931	BLQ	ND	ND	791	705	1260	508	ND	ND	ND
Kidney(s)	3110	5440	5140	1560	125	ND	ND	873	781	1410	534	20.6	BLQ	ND
Large intestine	771	967	528	1660	BLQ	ND	ND	541	338	675	300	36.4	15.8	ND
Liver	8420	9670	9490	1900	247	105	ND	2490	1650	4150	1270	66.7	17.7	ND
Lung(s)	2740[f]	800	580	142	BLQ	ND	ND	268	289	490	220	BLQ	ND	ND
Lymph node(s)	664	677	389	192	ND	ND	ND	432	253	672	299	ND	ND	ND
Muscle	713	664	413	107	BLQ	ND	ND	298	253	590	179	BLQ	ND	ND
Myocardium	1220	1290	845	272	BLQ	ND	ND	784	569	1450	413	20.7	ND	ND
Nasal turbinates[d]	14 000	622	284	117	ND	ND	ND	350	238	518	223	43.4	BLQ	ND
Ovary(ies)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	566[c]	677[c]	984[c]	706[c]	106[c]	60.4[c]	ND
Pancreas	ND[g]	1570	804	197	BLQ	ND	ND	1200	721	1530	512	18.9	BLQ	ND
Pituitary gland	907	935	567	ND	ND	ND	ND	595	625	976	277	ND	ND	ND
Preputial gland	1870[c]	521	683	186[c]	ND	ND	ND	616	333[c]	945	326[c]	107[c]	60.2[c]	ND
Prostate gland	1210	922	698	128	BLQ	ND	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Salivary gland(s)	1170	1280	801	233	ND	ND	ND	1000	572	1590	587	23.7	ND	ND
Seminal vesicle(s)	580	758	395	100	BLQ	ND	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Skin (non-pigmented)	428	517	286	100	ND	ND	ND	125	87.1	339	154	52.6	21.5	ND
Small intestine	1760	1410	2740	930	BLQ	ND	ND	543	685	871	374	51.0	BLQ	ND
Spinal cord	515	526	270	BLQ	ND	ND	ND	452	326	694	189	ND	ND	ND
Spleen	821	889	ND[a]	128	BLQ	ND	ND	520	330	840	265	45.1[c]	BLQ	ND
Stomach	897	928	ND[b]	275	ND	ND	ND	553	ND[b]	898	281	BLQ	BLQ	ND
Stomach mucosa	ND[b]	1490	ND[b]	323	ND	ND	ND	1030	ND[b]	1520	464	ND	ND	ND
Stomach wall	ND[b]	817	ND[b]	156	ND	ND	ND	374	ND[b]	943	134	ND	ND	ND
Testis(es)	563	652	463	155	BLQ	ND	ND	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Thymus	649	629	418	139	ND	ND	ND	394	293	697	237	BLQ	ND	ND
Thyroid	983	1240	455	240	ND	ND	ND	663	396	832	316	ND	ND	ND
Urinary bladder	1500	9260	ND[h]	294	191	ND	ND	ND	ND	867	174	ND	ND	ND

Tissues	Radioactivity Concentration in Tissue (ng eq./g)													
	M							F						
	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr
Urine	6280	11 200	36 400	5790	BLQ	ND	ND	562	966	2320	1630	ND	ND	ND
Uterus	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	318[c]	384[c]	551[c]	299	76.4[c]	BLQ	ND
BLQ = below lower the limit of quantification (M: < 91.0 ng equivalents/g; F: <15.5 ng equivalents/g): M/F = male/female; N/A = not applicable (not distinguished from the around tissue); ND = not detectable (sample shape not discernable from background or surrounding tissue); NR = not represented (tissue does not present in section); QWBA = quantitative whole-body autoradiography a: Not detectable due to smearing of gastrointestinal contents. b: Not detectable due to flare from gastrointestinal contents. c: Tissue appeared to be fat-soaked. d: High radioactivity concentrations were likely artifacts of oral dosing with Labrasol. e: Not detectable due to flare form esophageal contents. f: Tissue appeared to be contaminated. g: Not detectable due to contamination from gastrointestinal contents. h: Not detectable due to flare from urine.														
Study Number	SSN-01536													
Location in CTD	4.2.2.2-16													

2.6.5.5.2 有色ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の組織分布

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Long Evans
Gender (M/F)/Number of Animals	M/7 (1/time point)
Feeding Condition	Fasting
Vehicle/Formulation	100% Labrasol /solution
Method of Administration	Single oral administration
Dose (mg/kg)	10
Radionuclide	^{14}C
Specific Activity	0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg)
Sample	Adrenal gland, Arterial wall, Bile, Blood, Bone, Bone marrow, Brain: cerebellum, Brain: cerebrum, Brain: medulla, Brain: olfactory lobe, Bulbourethral gland, Cecum, Contents, esophageal, Contents, stomach, Diaphragm, Epididymis, Esophagus, Exorbital lacrimal gland, Eye lens, Eye uveal tract, Eye(s), Fat (abdominal), Fat (brown), Harderian gland, Intra-orbital lacrimal gland, Kidney cortex, Kidney medulla, Kidney(s), Large intestine, Liver, Lung(s), Lymph node(s), Muscle, Myocardium, Nasal turbinates, Pancreas, Pituitary gland, Preputial gland, Prostate gland, Salivary gland(s), Seminal vesicle(s), Skin (non-pigmented), Skin (pigmented), Small intestine, Spinal cord, Spleen, Stomach, Stomach mucosa, Stomach wall, Testis(es), Thymus, Thyroid, Urinary bladder, Urine
Analyte	Radioactivity (zulanolone equivalent)
Assay	QWBA (tissue), LSC (blood and plasma)

Tissues	Radioactivity Concentration in Tissue (ng eq./g)						
	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr
Adrenal gland(s)	ND[a]	ND[a]	2170[b]	290[b]	BLQ[b]	ND	ND
Arterial wall	ND	1170	1120	ND	ND	ND	ND
Bile	7630	23 700	30 800	ND	ND	ND	ND
Blood	152	692	733	201	BLQ	ND	ND
Bone	BLQ	111	BLQ	ND	ND	ND	ND
Bone marrow	112	720	661	110	ND	ND	ND
Brain: cerebellum	116	564	387	BLQ	ND	ND	ND
Brain: cerebrum	119	504	344	BLQ	ND	ND	ND
Brain: medulla	117	581	397	BLQ	ND	ND	ND
Brain: olfactory lobe	100	430	425	BLQ	ND	ND	ND
Bulbourethral gland	ND	1220	1110	150	ND	ND	ND
Cecum	ND	1740	1250	937	BLQ	ND	ND
Contents, esophageal[c]	111 000	16 800	54 700	723	ND	ND	ND
Contents, stomach	142 000	114 000	69 800	1370	BLQ	ND	ND
Diaphragm	208	1490	1120	BLQ	BLQ	ND	ND
Epididymis	213	946	993[b]	278	BLQ	ND	ND
Esophagus	ND[a]	1790	ND[d]	190	ND	ND	ND

Tissues	Radioactivity Concentration in Tissue (ng eq./g)						
	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr
Exorbital lacrimal gland	267	1250	1160	112	ND	ND	ND
Eye lens	BLQ	121	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
Eye uveal tract	302	1200	1580	727	189	ND	ND
Eye(s)	103	323	408	173	BLQ	ND	ND
Fat (abdominal)	1460	1860	670	BLQ	BLQ	ND	ND
Fat (brown)	327	1180	1010	133	ND	ND	ND
Harderian gland	416	1850	1430	248	ND	ND	ND
Intra-orbital lacrimal gland	241	1170	1230	ND	ND	ND	ND
Kidney cortex	ND[e]	4860	7990	2360	ND	ND	ND
Kidney medulla	ND[e]	5800	6450	2080	ND	ND	ND
Kidney(s)	ND[e]	5600	7240	2260	143	ND	ND
Large intestine	258	836	1080	881	BLQ	ND	ND
Liver	3390	14 700	15 000	1910	295	136	ND
Lung(s)	221	10 900[f]	807	164	BLQ	ND	ND
Lymph node(s)	ND	673	823	115	ND	ND	ND
Muscle	137	754	672	BLQ	ND	ND	ND
Myocardium	294	1390	1200	204	ND	ND	ND
Nasal turbinates[c]	187	24 500	29 800	235	ND	ND	ND
Pancreas	ND[g]	1380	1270	162	BLQ	ND	ND
Pituitary gland	ND	1060	1000	ND	ND	ND	ND
Preputial gland	601[b]	924[b]	743[b]	148[b]	ND	ND	ND
Prostate gland	144	864	721	119	ND	ND	ND
Salivary gland(s)	371	1250	1380	237	ND	ND	ND
Seminal vesicle(s)	142	467	603	108	ND	ND	ND
Skin (non-pigmented)	95.0	557	444	BLQ	ND	ND	ND
Skin (pigmented)	95.2	583	654	200	BLQ	ND	ND
Small intestine	909[b]	2570	ND[a]	480	ND	ND	ND
Spinal cord	120	567	415	ND	ND	ND	ND
Spleen	ND[g]	957	823	108	ND	ND	ND
Stomach	ND[a]	922	1370	199	BLQ	ND	ND
Stomach mucosa	ND[a]	922	ND[a]	202	101	ND	ND
Stomach wall	ND[a]	ND[a]	ND[a]	ND	ND	ND	ND
Testis(es)	187	721	840	175	BLQ	ND	ND
Thymus	166	740	687	116	ND	ND	ND
Thyroid	277	1150	1140	ND	ND	ND	ND
Urinary bladder	1090	868	1290	639	ND	ND	ND
Urine	1980	8880	3350	6200	ND	ND	ND

Tissues	Radioactivity Concentration in Tissue (ng eq./g)						
	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	72 hr	168 hr	840 hr
BLQ = below lower the limit of quantification (< 91.0 ng equivalents/g): M/F = male/female; ND = not detectable (sample shape not discernable from background or surrounding tissue); QWBA = quantitative whole-body autoradiography a: Not detectable due to flare from gastrointestinal contents. b: Tissue appeared to be fat-soaked. c: High radioactivity concentrations were likely artifacts of oral dosing with Labrasol. d: Not detectable due to flare form esophageal contents. e: Not detectable due to smearing from esophgeal contents. f: Tissue appeared to be contaminated. g: Not detectable due to contamination from gastrointestinal contents.							
Study Number	SSN-01536						
Location in CTD	4.2.2.2-16						

2.6.5.5.3 マウスにおける単回静脈内及び腹腔内投与後のズラノロンの脳内濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Mouse/CD-1	
Gender (M/F) Number of Animals	IV: M/14 (2/time point) IP : M/10 (2/time point)	
Feeding Condition	Non-fasting	
Vehicle/Formulation	15% HPβCD in water/solution	
Method of Administration	Single intravenous (IV) or intraperitoneal (IP) administration	
Dose (mg/kg)	IV: 5, IP: 10	
Sample	Plasma and Brain (1 hour postdose)	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for zuranolone	
	Concentration	
	IV	IP
Plasma (ng/mL)	1168	2802
Brain (ng/mL)	1904	4590
Brain/Plasma Ratio	1.63	1.65
HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; IP = intraperitoneal; IV = intravenous; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female Data are expressed as the mean.		
Study Number	SSN-325	
Location in CTD	4.2.2.2-01	

2.6.5.5.4 マウスにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Mouse/CD-1										
Gender (M/F) Number of Animals	M/33 (3/time point)										
Feeding Condition	Non-fasting										
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution										
Method of Administration	Single oral administration										
Dose (mg/kg)	10										
Sample	Plasma and Brain[a] (0.167, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hours postdose)										
Analyte	Zuranolone										
Assay	LC/MS/MS for zuranolone										
	Concentration										
	0.167 hr	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
Brain (ng/g)	567	877	2086	1610	1683	1364	372	203	51.5	18.6	BLQ
Plasma (ng/mL)	553	782	1335	1137	1202	1006	263	134	35.7	14.4	BLQ
Brain/Plasma Ratio	1.06	1.12	1.56	1.40	1.44	1.36	1.41	1.56	1.43	1.28	N/A
Plasma AUC_{last} (ng·hr/mL)	4055										
Mean PK parameters in brain:											
C_{max} (ng/g)	2086										
T_{max} (hr)	0.500										
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.84										
AUC_{last} (ng·hr/g)	5692										
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/g)	5741										
AUC_{last} brain/AUC_{last} plasma	1.40										
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BLQ = below the lower limit of quantification (< 1.00 ng/mL); C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; PK = pharmacokinetic(s); SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.											
Study Number	SSN-541										
Location in CTD	4.2.2.2-02										

2.6.5.5.5 マウスにおける単回腹腔内投与後のズラノロンの脳内濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Mouse/C57BL/6							
Gender (M/F) Number of Animals	M/24 (3/time point)							
Feeding Condition	Non-fasting							
Vehicle/Formulation	15% HPβCD in water/solution							
Method of Administration	Single intraperitoneal administration							
Dose (mg/kg)	1							
Sample	Plasma and Brain[a] (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 hours postdose)							
Analyte	Zuranolone							
Assay	LC/MS/MS for zuranolone							
	Concentration							
	0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	12 hr	24 hr
Brain (ng/g)	671	957	757	524	162	41.9	4.73	BLQ
Plasma (ng/mL)	370	421	327	250	66.2	16.4	2.07	BLQ
Brain/Plasma Ratio	1.83	2.30	2.31	2.08	2.46	2.54	2.35	N/A
Plasma AUC_{last} (ng·hr/mL)	1139							
Mean PK parameters in brain:								
C_{max} (ng/g)	957							
T_{max} (hr)	0.500							
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.53							
AUC_{last} (ng·hr/g)	2543							
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/g)	2553							
AUC_{last} brain/AUC_{last} plasma	2.23							
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; BLQ = below the lower limit of quantification (< 1.00 ng/mL); C_{max} = maximum concentration; HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A= not applicable; PK = pharmacokinetic(s); T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.								
Study Number	SSN-868							
Location in CTD	4.2.2.2-04							

2.6.5.5.6 ラットにおける単回静脈内投与後のズラノロンの脳内濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley
Gender (M/F) Number of Animals	M/4 (2/time point)
Feeding Condition	Non-fasting
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution
Method of Administration	Single intravenous administration
Dose (mg/kg)	5
Sample	Plasma and Brain (1 hour postdose)
Analyte	Zuranolone
Assay	LC/MS/MS for zuranolone
	Concentration
Plasma (ng/mL)	778
Brain (ng/g)	3271
Brain/Plasma Ratio	4.20
HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female Data are expressed as the mean.	
Study Number	SSN-01233
Location in CTD	4.2.2.2-08

2.6.5.5.7 ラットにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley				
Gender (M/F) Number of Animals	M/10 (2/time point)				
Feeding Condition	Non-fasting				
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution				
Method of Administration	Single oral administration				
Dose (mg/kg)	5				
Sample	Plasma and Brain[a] (0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose)				
Analyte	Zuranolone				
Assay	LC/MS/MS for zuranolone				
	Concentration				
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr
Brain (ng/g)	653	1802	832	314	221
Plasma (ng/mL)	194	518	223	109	94.5
Brain/Plasma Ratio	3.37	3.48	3.81	2.81	2.68
Plasma AUC_{last} (ng·hr/mL)	1338				
Mean PK parameters in brain:					
C_{max} (ng/g)	1802				
T_{max} (hr)	1.00				
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.44				
AUC_{last} (ng·hr/g)	4310				
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/g)	5406				
AUC_{last} brain/AUC_{last} plasma	3.22				
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; PK = pharmacokinetic(s); SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean.					
Study Number	SSN-01237				
Location in CTD	4.2.2.2-10				

2.6.5.5.8 ラットにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度 (2)

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley				
Gender (M/F) Number of Animals	Brain: M/10 (2/dose group/time point) Plasma: M/3 (3/dose group/time point)				
Feeding Condition	Non-fasting				
Vehicle/Formulation	30% SBECD (Captisol) in water/solution				
Method of Administration	Single oral administration				
Dose (mg/kg)	24.4				
Sample	Plasma and Brain (0.5, 1, 2, 4, 8 hours postdose)				
Analyte	Zuranolone				
Assay	LC/MS/MS for zuranolone				
	Concentration				
	0.5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr
Brain (ng/g)	2599	4119	5343	4531	566
Plasma (ng/mL)	839	1373	1327	732	185
Brain/Plasma Ratio	3.10	3.00	4.03	6.19	3.06
Plasma AUC_{last} (ng·hr/mL)	7084				
Mean PK parameters in brain:					
C_{max} (ng/g)	5343				
T_{max} (hr)	2.00				
$t_{1/2,z}$ (hr)	1.76				
AUC_{last} (ng·hr/g)	27 128				
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/g)	28 562				
AUC_{last} brain/AUC_{last} plasma	3.83				
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; PK = pharmacokinetic(s); SBECD = sulfobutylether-β-cyclodextrin; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life Data are expressed as the mean ± standard deviation (SD).					
Study Number	SSN-01236				
Location in CTD	4.2.2.2-09				

2.6.5.5.9 ラットにおける単回経口投与後のズラノロンの脳内濃度 (3)

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Lister Hooded
Gender (M/F) Number of Animals	F/3 (3/time point)
Feeding Condition	Non-fasting
Vehicle/Formulation	2% PVP-VA in water/suspension
Method of Administration	Single oral administration
Dose (mg/kg)	10
Sample	Plasma and Brain (1.5 hours postdose)
Analyte	Zuranolone
Assay	LC/MS/MS for zuranolone
	Concentration
Plasma (ng/mL)	355.11
Brain (ng/g)	823.73
Brain/Plasma Ratio	2.32
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; PVP-VA = polyvinyl pyrrolidone-vinyl acetate Data are expressed as the mean.	
Study Number	SSN-02133
Location in CTD	4.2.2.2-14

2.6.5.5.10 ラットにおける単回腹腔内投与後のズラノロンの脳内濃度

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley					
Gender (M/F) Number of Animals	M/4/dose group (2/dose group/time point)					
Feeding Condition	Non-fasting					
Vehicle/Formulation	30% HPβCD in water/solution					
Method of Administration	Single intraperitoneal administration					
Dose (mg/kg)	3.69, 12.3, 30					
Sample	Plasma and Brain (0.5, 1 hours postdose)					
Analyte	Zuranolone					
Assay	LC/MS/MS for zuranolone					
	Concentration					
	3.69 mg/kg		12.3 mg/kg		30 mg/kg	
	0.5 hr	1 hr	0.5 hr	1 hr	0.5 hr	1 hr
Brain (ng/g)	1422	1731	3984	4996	8942	13 665
Plasma (ng/mL)	862	765	2133	3118	6999	9722
Brain/Plasma Ratio	1.65	2.26	1.86	1.60	1.28	1.42
HPβCD = hydroxypropyl-l-beta-cyclodextrin; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female Data are expressed as the mean.						
Study Number	SSN-429					
Location in CTD	4.2.2.2-17					

2.6.5.6 薬物動態試験：タンパク結合

2.6.5.6.1 ズラノロンの In Vitro タンパク結合

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Test System	Plasma (Rat [F], Mouse [M], Beagle dog [M], and Human plasma)
Concentration (μmol/L)	10
Method	Rapid equilibrium dialysis method (At 37°C for 6 hours)
Sample	Dialysate
Analyte	Zuranolone
Assay	LC/MS/MS for zuranolone
Plasma	Protein Binding Ratio (%)[a]
Mouse	98.96; 99.03
Rat	98.70; 98.87
Beagle dog	98.47; 98.39
Human	98.75; 98.92
M/F = male/female a: Individual values from 2 replicate samples are presented.	
Study Number	SSN-625
Location in CTD	5.3.2.1-03

2.6.5.6.2 ズラノロンの In Vitro タンパク結合 (2)

Test Article: zuranolone (SAGE-217)

Test System	Plasma (Human plasma), human serum protein solution (Huma serum albumin and α1-AGP)					
Concentration (ng/mL)	30, 50, 100, 250, 300, 500					
Method	Equilibrium dialysis method (At 37°C for 5 hours)					
Sample	Dialysate					
Analyte	Zuranolone					
Assay	LC/MS/MS for zuranolone					
	Protein Binding Ratio (%)[a]					
	30 ng/mL	50 ng/mL	100 ng/mL	250 ng/mL	300 ng/mL	500 ng/mL
Human plasma[b]	99.78	99.83	99.77	99.75	99.60	99.71
Human serum albumin	99.41	99.34	99.40	99.26	N/A	99.26
α1-AGP	91.58	89.69	90.98	91.38	N/A	90.84
α1-AG = human α1- acid glycoprotein; LC-MS/MS = liquid chromatography-tandem mass spectrometry; N/A = not applicable a The mean values were calculated from 4 replicates. b Pooled samples from at least 3 male volunteers.						
Study Number	SSN-02733					
Location in CTD	5.3.2.1-01					

2.6.5.6.3 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の血球移行性

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Rat/ Sprague Dawley and Rat/ Long Evans				
Gender (M/F)/Number of Animals	Sprague Dawley: Group 1: 15/sex/group (3/sex/time point); Group 2: 7/sex/group (1/sex/time point) Long Evans: Group 3: M/7 (1/time point)				
Feeding Condition	Non-fasting				
Vehicle/Formulation	100% Labrasol				
Method of Administration	Single oral administration				
Dose (mg/kg)	M: 10, F: 1.5				
Radionuclide	^{14}C				
Specific Activity	M: 0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg); F: 2.26 MBq/mg (61.1 µCi/mg)				
Sample	Blood, Plasma				
Analyte	Radioactivity				
Assay	LSC				
Sampling time (hr)	Blood:Plasma Concentration Ratios				
	Group1 Sprague Dawley (3/sex/time point)		Group2 Sprague Dawley (1/sex/time point)		Group3 Long Evans (1/M/time point)
	M	F	M	F	M
0.25	0.860	0.844	ND	ND	ND
0.5	0.880	0.880	ND	ND	ND
1	0.824	0.889	ND	ND	ND
2	0.747	0.849	1.61	0.713	6.32
4	0.397[a]	0.781	0.218	0.292	0.314
8	1.56	0.325	0.381	0.220	0.593
12	1.66	1.32	ND	ND	ND
24	2.28	0.826	0.722	0.739	0.645
48	0.908	0.960	ND	ND	ND
72	1.03	1.03[a]	0.867	0.998	0.838
120	1.18	N/A	ND	ND	ND
168	ND	ND	N/A[b]	N/A[b]	N/A[b]
840	ND	ND	N/A[b]	N/A[b]	N/A[b]
F = female; hr = hour(s); M = male; LSC = liquid scintillation counter; N/A = not applicable; ND = not determined a: n = 2. b: Blood and plasma concentrations were below limit of quantitation.					
Study Number	SSN-01536				
Location in CTD	4.2.2.2-16				

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における曝露に関しては，2.6.7 項に TK として記載している．

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 ズラノロン代謝物の In Vitro タンパク結合

Test Articles: SGE-02369, SGE-07672, SGE-03632, and SGE-03633

Test System	Plasma (Human plasma)	
Concentration (µmol/L)	SGE-02369, SGE-07672: 0.5, 1, 5; SGE-03632, SGE-03633: 2, 5, 10	
Method	Ultrafiltration method, At 14000×*g* for 15 minutes	
Sample	Filtrate	
Analyte	Zuranolone	
Assay	LC/MS/MS for SGE-02369, SGE-07672, SGE-03632, and SGE-03633	
Test article	Concentration (µmol/L)	Protein Binding Ratio (%)[a]
SGE-02369	0.5	99.8
	1	>99.9[b]
	5	100
SGE-07672	0.5	99.3
	1	98.3
	5	98.3
SGE-03632	2	>95[b]
	5	>98[b]
	10	99.30
SGE-03633	2	95.2
	5	98.2
	10	>99[b]
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantitation a: Median values from 3 replicate samples are presented for all test articles and concentrations, except SGE-03632 and SGE-03633 at 10 µmol/L, where median values from 8 replicant samples are presented. b: Calculated assuming filtrate was detected at the LLOQ in plasma ultrafiltrate for SGE-02369 (0.001 µmol/L), SGE-03632 (0.05 µmol/L) and SGE-03633 (0.05 µmol/L).		
Study Number	SSN-3696	
Location in CTD	5.3.2.1-02	

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In Vivo

2.6.5.9.1 マウスにおける[^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain		Mouse/ TgRas WT/WT	
Gender (M/F)/Number of Animals		8/sex	
Feeding condition		NR	
Vehicle/Formulation		NR	
Method of Administration		Single oral administration	
Dose (mg/kg)		5	
Radionuclide		^{14}C	
Specific radio activity		2.22 MBq/mg (60 µCi/mg)	
Sample		Plasma obtained from mice (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 hours postdose)	
Analyte		Zuranolone and its metabolites	
Assay		LSC, Radio-HPLC, LC/MS/MS	
Metabolites	Name of metabolite	Relative percent (%) distribution of total radioactivity of AUC_{0-48hr}	
		M	F
Unchanged	zuranolone	27.1	10.2
M457/4	Tri-oxidation	0.88	1.48
M457/5	Tri-oxidation	5.11	3.35
M455/2	Mono-oxidation of M439/3	3.60	2.40
M425/7	Mono-oxidation	ND	4.71
M441/5	Di-oxidation	1.61	5.75
M439/2	Di-oxidation + dehydrogenation	ND	4.75
M505/2	Mono-oxidation + sulfation	ND	20.3
M425/8	Mono-oxidation	ND	3.75
M441/6	Di-oxidation	2.00	1.32
M439/3	Di-oxidation of methyl to carboxylic acid	40.1	14.5
M425/9	Mono-oxidation		
M425/10	Mono-oxidation	1.17	2.04
UNK-1	Unidentified	15.2	2.87
Others[a]	–	3.21	22.6

$AUC_{0\text{-}48hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from 0 to 48 hours postdose; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counter; M/F = male/female; ND = not detected; Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radio-detector; HPLC = high performance liquid chromatography a: Includes multiple other minor radioactivity peaks (ie, peaks with radioactivity <1% of total radioactivity which were not integrated).

Study Number	SSN-02168
Location in CTD	4.2.2.4-01

2.6.5.9.2 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain		Rat/Sprague Dawley														
Gender (M/F)/Number of Animals		Plasma: 15/group (3/sex/time point) Urine, Feces: 3/sex (intact rats) Urine, Bile, Feces: 3/sex (bile duct-cannulated rats)														
Feeding condition		Fasting														
Vehicle/Formulation		100% Labrasol/solution														
Method of Administration		Single oral administration														
Dose (mg/kg)		M:10, F: 1.5														
Radionuclide		^{14}C														
Specific radio activity		M: 0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg); F: 2.26 MBq/mg (61.1 µCi/mg)														
Sample		Plasma obtained from intact rats, Urine and feces obtained from intact rat, Urine and bile obtained from bile duct-cannulated rats														
Analyte		Zuranolone and its metabolites														
Assay		LSC, Radio-HPLC, LC/MS/MS														
Metabolites	Name of metabolite	Pharmacokinetic Parameters in Plasma [a]						Cumulative Excretion (% of dose)								
		C_{AUC} (ng eq/g)[b]		$AUC_{0\text{-}t}$ (ng eq·h/g)[c]		% of Total Radioactivity[d]		Urine[e]		Urine[e] (bile duct-cannulated)		Bile[f]		Feces[g]		
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Unchanged	Zuranolone	203	99.5	9740	4780	35.1	61.5	ND	ND	ND	ND	ND	1.63	ND	4.79	
M27	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.04	ND	
M28	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.635	ND	0.461	ND	ND	ND	ND	ND	
M29	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.148	0.102	0.110	ND	ND	ND	ND	ND	
M30	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.238	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
M31	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.312	0.0840	0.286	ND	ND	ND	ND	ND	
M32	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	0.161	ND	ND	ND	ND	ND	
M33	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.170	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
M34	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.377	ND	0.183	ND	ND	ND	ND	ND	
M35	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.153	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
M36	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	0.107	ND	ND	ND	ND	ND	
M37	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.89	ND	ND	ND	

M38	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.217	ND	0.131	ND	ND	ND	ND	ND
M39	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	1.11	ND	0.438	ND	ND	ND	3.21	ND
M40	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	1.38	ND	0.611	ND	1.03	ND	1.59	ND
M41	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.144	ND	0.178	ND	ND	ND	ND	ND
M42	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.83	ND
M43	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.80	ND	ND	ND
M44	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.164	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M45	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.587	ND	0.250	ND	ND	ND	0.954	ND
M46	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.44	ND	ND	ND
M47	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	0.914	ND	ND	ND
M48	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.660	0.0912	0.368	ND	ND	ND	2.04	ND
M49	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	2.29	ND	ND	ND
M50	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.01	ND
M51	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.38	ND
M52	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.521	ND	0.401	ND	ND	ND	ND	ND
M53	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	10.2	ND	1.92	ND
M54	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.239	ND	0.228	ND	ND	ND	ND	ND
M55	Unidentified	32.4	ND	1560	N/A	5.62	0.00	0.516	ND	0.457	ND	ND	ND	ND	ND
M56	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.630	0.0912	0.225	ND	ND	ND	6.09	ND
M57	Trihydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.92	ND	ND	ND
M58	Dihydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	0.930	ND	1.27	ND
M59	Dihydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.41	ND	1.46	ND
M60	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.213	ND	0.275	ND	ND	ND	ND	ND
M61	Trihydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	0.914	1.03	ND	ND
M62	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.253	0.609	0.917	0.947	1.00	ND	1.99	ND
M63	Unidentified	14.6	ND	701	N/A	2.52	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.10	ND
M64	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	1.08	0.283	0.739	ND	ND	ND	ND	ND
M65	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.96	ND	ND	0.780
M66	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.225	ND	0.116	ND	ND	3.72	ND	ND
M67	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.25	ND	ND	ND
M68	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.781	ND	0.344	ND	ND	ND	ND
M69	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	2.87	1.21	1.83	3.73

M70	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	0.0419	1.06	1.55	0.969	ND
M71	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.311	ND	0.141	ND	ND	ND	1.61
M72	Dihydroxy-20-dihydro-zuranolone sulfate	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	2.89	ND	ND	ND
M73	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	0.127	ND	ND	ND	ND	ND
M74	Hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	2.07	ND	ND	ND
M75	Dihydroxy-20-dihydro-zuranolone sulfate	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	5.17	2.99
M76	Dihydroxy-zuranolone	81.0	1.91	3890	91.7	14.0	1.18	0.873	0.0976	0.674	0.0639	ND	ND	ND	ND
M77	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.03	0.830
M78	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.147	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M79	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.180	ND	0.239	0.0927	ND	ND	ND	ND
M80	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.406	ND	ND	4.60	ND	5.11	1.47
M81	Dihydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.746	ND	0.300	1.68	1.23	1.29	2.19
M82	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	0.110	ND	3.23	ND	1.45	0.950
M83	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.346	ND	0.0774	ND	ND	ND	1.19
M84	Dihydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.476	0.119	0.369	1.14	0.921	2.97	1.21
M85	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.0872	ND	0.0553	ND	ND	0.760	0.794
M86	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.62
M87	Hydroxy-zuranolone [h]	8.09	1.78	388	85.4	1.40	1.10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M88	Dihydroxy-zuranolone	22.7	ND	1090	N/A	3.93	0.00	ND	1.28	ND	0.397	1.07	ND	ND	2.25
M13	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.60	1.00	ND	ND
M89	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.204	0.371	0.259	0.104	ND	ND	0.925	1.79

M90	Dihydroxy-zuranolone sulfate	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	2.40	1.32	1.23
M91	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	3.43	ND	ND
M92	Dihydroxy-zuranolone	ND	2.38	N/A	114	0.00	1.47	ND	0.158	ND	ND	3.66	1.13	ND	ND
M93	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	0.0508	ND	ND	ND	1.09
M94	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.737
M95	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.0840	ND	0.0662	0.826	ND	ND	2.66
M96	Hydroxy-zuranolone	50.2	10.3	2410	494	8.68	6.36	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.04	ND
M97	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.137	ND	0.0707	ND	ND	ND	ND
M98	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.71	3.33
M99	Hydroxy-zuranolone sulfate	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	5.44	2.73	ND	4.89
M100	Hydroxy-zuranolone	ND	8.20	N/A	394	0.00	5.06	ND	ND	ND	ND	ND	0.857	ND	ND
M101	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	0.809	ND	ND
M102	Dihydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	1.60	ND	1.86
M20	Hydroxy-zuranolone	20.2	ND	970	N/A	3.49	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M103	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.0944	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M104	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	1.05	ND	2.93
M105	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.02	1.85	ND	ND
M106 (M21) [i]	Hydroxy-zuranolone [h]	ND	3.10	N/A	149	0.00	1.91	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M107	Hydroxy-dehydro-zuranolone	ND	2.50	N/A	120	0.00	1.54	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M108	Hydroxy-zuranolone sulfate	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.109	ND	0.0594	ND	3.56	6.32	7.37
M109	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	2.28	ND	ND
M110	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	0.937	ND	ND
M111	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	0.842	ND	ND	ND
M112 (M24) [i]	Hydroxy-zuranolone	51.8	3.10	2490	149	8.97	1.91	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M113	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	1.36	ND	0.915
M114	Unidentified	ND	2.62	N/A	126	0.00	1.62	ND	ND	ND	ND	ND	0.961	ND	ND
M115	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	20.4	ND	0.759

M116	Zuranolone glucuronide	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	1.24	ND	ND	ND
M117	Zuranolone C3-epimer (SGE-02369)	ND	7.38	N/A	354	0.00	4.55	ND	ND	ND	ND	ND	4.75	ND	1.06
M118	Unidentified							ND	ND	ND	ND	ND	1.22	ND	ND
M119	Unidentified	ND	3.21	N/A	154	0.00	1.98	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M120	Hydroxy-dehydro-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.01
M121	Trihydroxy-dehydro-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.04	ND
M122	Unidentified	ND	2.62	N/A	126	0.00	1.62	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total % Dose Excreted								13.8	8.01	10.2	3.75	80.2	80.1	75.9	82.1

HPLC = high performance liquid chromatography; LC//MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A = not applicable; ND = not detected; Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radio-detector

a: Plasma samples were pooled by sex and time point, and then combined to generate area under the plasma concentration-time curve (AUC) pooled samples by using a time-weighed pooling method.
b: Concentration (ng equivalents zuranolone/g) in AUC pool.
c: Calculated area under the concentration time curve from time 0.25 to 48 hours in the AUC pool (ng equivalents zuranolone hours/g).
d: AUC_{0-t} unchanged or metabolite/AUC_{0-t} total radioactivity (Male: 27 800 ng equivalents·hr/mL, Female: 7780 ng equivalents·hr/mL) x 100.
e: Urine samples were pooled by sex and then combined to generate 4-48 hour pooled samples.
f: Bile samples were pooled by sex and then combined to generate 2-48 hour pooled samples for male and 2-72 hour pooled samples for female.
g: Feces samples obtained from intact rats were pooled by sex and then combined to generate 0-72 hour pooled samples.
h: M87 and M106 were reported as unidentified in SSN-01536 (Location in CTD: 4.2.2.2-16) and was subsequently both were characterized as hydroxy zuranolone in study SSN-02180 (Location in CTD: 5.3.2.2-10).
i: After further analysis of plasma samples from rats in SSN-02180 (Location in CTD: 5.3.2.2-10), based on LC/MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical and M24 and M112 are deemed identical.

Study Number	SSN-01536
Location in CTD	4.2.2.2-16

2.6.5.9.3 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain		Dog/Beagle											
Gender (M/F)/Number of Animals		3/sex											
Feeding Condition		Fasting											
Vehicle/Formulation		30% HPβCD (Kleptose) in water/solution											
Method of Administration		Single oral administration											
Dose (mg/kg)		1											
Radionuclide		^{14}C											
Specific Activity		2.26 MBq/mg (61.2 µCi/mg)											
Sample		Plasma urine, feces and cage rinse											
Analyte		Zuranolone, its metabolites											
Assay		LSC, Radio-HPLC, LC/MS/MS											
Metabolites	Name of metabolite	Pharmacokinetic Parameters in Plasma [a]						Cumulative Excretion (% of dose)					
		C_{AUC} (ng eq/g)[b]		AUC_{0-t} (ng eq·h/g)[c]		% of Total Radioactivity[d]		Urine[e]		Feces[f]		Cage rinse[g]	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Unchanged	Zuranolone	46.7	51.6	3360	3720	67.6	55.3	6.38	4.24	14.8	19.0	9.26	4.03
M1	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.146	ND	ND	ND	ND	ND
M2	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.0679	0.0820	0.656	0.646	ND	ND
M3	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	0.0731	ND	ND	ND	ND
M4	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.0979	0.103	ND	ND	ND	ND
M5	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.220	0.103	ND	ND	ND	ND
M6	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.0802	0.0696	ND	ND	ND	ND
M7	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.392	0.574	0.598	0.736	ND	ND
M8	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.0655	ND	ND	ND	ND	ND
M9	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.289	0.363	ND	ND	ND	ND
M10	Unidentified	1.06	1.81	76.3	130	1.54	1.94	0.924	0.941	ND	ND	ND	ND
M11	Hydroxy-zuranolone	0.842	2.87	60.6	207	1.22	3.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M12	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.103	ND	0.557	0.572	ND	ND
M13	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	2.62	3.82	189	275	3.80	4.09	2.75	2.74	7.03	8.03	0.657	0.382
M14	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	1.08	1.45	ND	ND
M15	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.0643	ND	ND	ND	ND	ND
M16	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.218	ND	0.831	0.815	ND	ND
M17	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	ND	0.577	ND	ND
M18	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.175	ND	ND	ND	ND	ND

M19	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.159	ND	ND	0.604	ND	ND
M20	Hydroxy-zuranolone	6.71	8.14	483	586	9.72	8.71	0.982	0.0931	4.14	4.85	1.18	0.403
M21 (M106) [h]	Hydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	0.723	0.969	ND	ND
M22	Unidentified	0.722	2.56	52.0	184	1.05	2.74	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M23	Unidentified	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	1.00	0.879	ND	ND
M24 (M112)[h]	Hydroxy-zuranolone	ND	2.90	0.00	209	0.00	3.10	0.0732	0.134	ND	ND	ND	ND
M25	Hydroxy-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	ND	ND	1.28	1.43	ND	ND
M26	Oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	N/A	N/A	0.00	0.00	0.0844	ND	3.17	5.33	ND	ND
Total % Dose Excreted								12.7	11.9	53.9	67.3	11.8	4.98

HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; HPLC = high performance liquid chromatography; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female; N/A = not applicable; ND = not detected; Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radio-detector

a: Plasma samples were pooled by sex and time point, and then combined to generate AUC pooled samples by using a time-weighed pooling method.
b: Concentration (ng equivalents zuranolone/g) in AUC pool.
c: Calculated area under the concentration time curve from time 0 to 72 hours in the AUC pool (ng equivalents zuranolone hours/g).
d: AUC_{0-t} unchanged or metabolite/AUC_{0-t} total radioactivity(Male: 4970 ng equivalents·hr/mL, Female: 6730 ng equivalents·hr/mL) x 100.
e: Urine samples were pooled by sex and then combined to generate 0-120 hour pooled samples.
f:. Feces samples were pooled by sex and then combined to generate 0-96 hour pooled samples.
g: Cage rinse samples were pooled by sex and then combined to generate 0-72 hour pooled samples
h: After further analysis of plasma samples from dogs in SSN-02180 (Location in CTD: 5.3.2.2-10), based on LC/MS data and retention times, metabolites M21 and M106 were characterized and deemed identical and M24 and M112 were characterized are deemed identical.

Study Number	SSN-01540
Location in CTD	4.2.2.2-20

2.6.5.9.4 ヒトにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後のズラノロンの代謝プロファイル

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain		Human				
Gender (M/F)/Number of Animals		M/8				
Feeding Condition		Fasting				
Vehicle/Formulation		Oral solution				
Method of Administration		Single oral administration				
Dose (mg)		30				
Radionuclide		^{14}C				
Specific Activity		3.7 MBq/man (100 μCi/man)				
Sample		Plasma urine, and feces				
Analyte		Zuranolone, its metabolites				
Assay		LSC, Radio-HPLC, LC/MS/MS				
Metabolites	Name of metabolite	Pharmacokinetic Parameters in Plasma [a]			Cumulative Excretion (% of dose)	
		C_{max} (ng eq/g)	AUC_{0-t} (ng eq·hr/g)	% of Total Radioactivity[b]	Urine[c]	Feces[d]
Unchanged	Zuranolone	137	1400	4.87	ND	1.61
M138	Unidentified	ND	ND	0.00	0.218	ND
M55	Unidentified	ND	ND	0.00	0.429	0.0745
M57	Trihydroxy-zuranolone	ND	ND	0.00	0.292	0.0659
M139	Unidentified	ND	ND	0.00	0.177	ND
M140	Unidentified	ND	ND	0.00	0.239	ND
M141	Unidentified	ND	ND	0.00	0.228	0.177
M142	Unidentified	ND	ND	0.00	0.424	0.194
M61	Trihydroxy- zuranolone	4.18	379	1.32	0.737	ND
M143	Unidentified	ND	ND	0.00	1.05	0.0920
M63	Unidentified	23.6	1850	6.44	0.176	ND
M144	Unidentified	ND	ND	0.00	0.294	ND
M145	Unidentified	ND	ND	0.00	0.441	ND
M146	Dihydroxy- zuranolone	ND	ND	0.00	0.621	0.381
M147	Dihydroxy- zuranolone	ND	ND	0.00	0.836	0.0858
M148	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.0869
M72	Dihydroxy-20-dihydro-zuranolone sulfate	ND	ND	0.00	ND	
M149	Unidentified	ND	ND	0.00	1.09	ND
M74	Hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole- zuranolone	ND	ND	0.00	ND	0.125
M76	Dihydroxy- zuranolone	ND	ND	0.00	ND	0.168

M150	Unidentified	4.46	NR	0.00	ND	ND
M151	Unidentified	ND	ND	0.00	0.580	ND
M123	Hydroxy-zuranolone glucuronide	28.1	55.3	0.192	6.51	0.263
M124	Dihydroxy-oxopyrazole-zuranolone				ND	0.299
M152	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.178
M125	*N*-Des(cyanopyrazole)-dihydroxy-zuranolone carboxylic acid	45.3	2140	7.45	3.14	ND
M81	Dihydroxy-zuranolone	ND	ND	0.00	0.188	1.68
M153	Unidentified	ND	ND	0.00	0.547	0.939
M84	Dihydroxy-zuranolone	6.6	NR	0.00	1.08	ND
M154	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.134
M155	Unidentified	ND	ND	0.00	0.134	0.214
M156	Unidentified	3.51	NR	0.00	ND	0.101
M127	Trihydroxy-zuranolone	2.59	NR	0.00	2.09	ND
M157	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.518
M87	Hydroxy-zuranolone	24.3	464	1.61	2.04	3.30
M13	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone					0.442
M158	Unidentified	ND	ND	0.00	0.767	ND
M159	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.0722
M160	Hydroxy-20-dihydro-oxopyazole-zuranolone	ND	ND	0.00	1.75	
M90	Dihydroxy-zuranolone sulfate	ND	ND	0.00	0.492	0.896
M161	Hydroxy-zuranolone glucuronide	ND	ND	0.00	1.82	ND
M92	Dihydroxy-zuranolone	ND	ND	0.00	ND	1.07
M162	Hydroxy-20-dihydro-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	0.00	ND	
M163	Unidentified	ND	ND	0.00	0.701	0.0859
M164	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.500
M165	Hydroxy-zuranolone glucuronide	ND	ND	0.00	0.851	ND
M166	Hydroxy-zuranolone sulfate	ND	ND	0.00	ND	2.54
M167	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	0.00	1.07	
M168	Unidentified	ND	ND	0.00	0.244	0.129
M169	Unidentified	ND	ND	0.00	0.961	ND
M121	Unidentified	ND	ND	0.00		0.313
M99	Hydroxy- zuranolone sulfate	12.6	1270	4.42	ND	ND
M170	Unidentified	ND	ND	0.00	0.156	ND
M171	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	24.5	886	3.08	0.115	0.843
M100	Hydroxy-zuranolone	ND	ND	0.00	0.484	0.0558
M172	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.0395

M173	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	12.7	NR	0.00	0.926	1.74
M174	Trihydroxy-dehydro-zuranolone	ND	ND	0.00		
M20	Hydroxy-zuranolone	7.29	94	0.327	0.0936	1.25
M175	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.654
M108	Hydroxy-zuranolone sulfate	ND	ND	0.00	0.648	
M131	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	ND	ND	0.00	ND	0.191
M176	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.0358
M177	Unidentified	ND	ND	0.00	0.121	0.0350
M178	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.565
M179	Unidentified	ND	ND	0.00	0.235	ND
M21 (M106)	Hydroxy-zuranolone	37.4	1090	3.79	ND	ND
M132	Oxopyrazole-zuranolone	11.2	NR	0.00	ND	0.902
M180	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone				ND	
M181	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.269
M182	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.354
M116	Zuranolone glucuronide	42.2	85.7	0.298	0.244	0.0533
M183	Unidentified	ND	ND	0.00	ND	0.116
M117	Zuranolone C3-epimer	71.3	737	2.56	ND	0.509
M120	Hydroxy-dehydro-zuranolone	ND	ND	0.00	ND	0.0460
M185	Unidentified	12.7	NR	0.00	ND	ND
M135/M136	Dehydrated-zuranolone	108	1300	4.52	ND	ND
M137	Dehydrated-zuranolone	50.1	NR	0.00	ND	ND
Total % Dose Excreted					41.2	37.0

HPβCD = hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; HPLC = high performance liquid chromatography; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; ND = not detected; NR = not reported; Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radio-detector
Subjects were dosed under SAGE-217 Human ADME study (Study 217-CLP-105, Location in CTD: 5.3.3.1-02).
a: Plasma samples obtained at 0.333, 1, 3, 10, 24, 48, 96, 144, 192, 240, 288, and 366 hours postdose were pooled by time point.
b: Based on a total radioactivity exposure of 28740 ng equivalents·hr/g (Study 217-CLP-105, Location in CTD: 5.3.3.1-02).
c: Urine samples were pooled by subject and then combined to generate 0-144 hour pooled samples.
d:. Feces samples were pooled by subject and then combined to generate 0-216 hour pooled samples.

Study Number	SSN-03938
Location in CTD	5.3.2.2-12

2.6.5.9.5 代謝物 M135 (SGE-03632) 及び M136 (SGE-03633)のヒト血漿中濃度推定

Test Articles: SGE-03632, and SGE-03633

Study Method		LC/MS signals derived from the analysis of human plasma samples were compared against standards to resolve and quantify M135 and M136 individually and provide C_{max} plasma concentrations for each metabolite	
Sample		Plasma	
Analyte		SGE-03632, SGE-03633	
Assay		LC/MS	
Contribution of M135 and M136 to Human ADME C_{max} of 108 ng/mL for Combined M135/M136 Peak			
Measurement	Data Source for normalization	Estimated C_{max} of M135	Estimated C_{max} of M136
Peak Height	Method 1 ([redacted] SSN-03670)	49.7	58.3
Peak Height	Method 2 ([redacted] SSN-03670 & 217-CLP-105)	43.8	64.2
Peak Area	Method 1 ([redacted] SSN-03670)	53.6	54.4
Peak Area	Method 2 ([redacted] SSN-03670 & 217-CLP-105)	47.0	61.0
C_{max} = maximum concentration; LC/MS = liquid chromatography-mass spectrometry The M136 to M135 response ratio was used to normalize the M136 MS peak height or area signal to the corresponding M135 signal as below: M135 normalized M136 MS signal = M136 signal/M136:M135 ratio The caluculation of relative concentration of each component was determined as below equations: M135 concentration (ng/mL) = 108 (ng/mL) × (Mean M135 LC/MS signal/[Mean M135 MS Signal + M135 Normalized M136 MS Signal]) M136 concentration (ng/mL) = 108 (ng/mL) – M135 concenteration C_{max} of 108 ng/mL is the [^{14}C] peak combined M135 and M136.			
Study Number		SSN-03843	
Location in CTD		5.3.2.2-13	

2.6.5.9.6 ヒト，ラット及びイヌにおけるズラノロン代謝物比較

Test article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Study Method		Individual time point pools were combined per species to generate 0.25 to 24 hour AUC representative pools in both male and female rats, a mixed-sex 0.25 to 24 hour AUC representative pool in dogs, and a 0 to 24 hour AUC representative pool in humans. Matrix normalized AUC representative pools were generated by the cross species (including separate male and female rat) addition of three blank plasma samples. This resulted in four times greater plasma matrix per sample and may alter the MS sensitivity of the metabolites of interest compared to the original single species' samples examined in previous studies.		
Sample		Plasma		
Analyte		Zuranolone and its metabolites		
Assay		LC/MS/MS, LSC		
Matabolite	Name of metabolite	Matrix Normalized Peak Area Ratio		
		Male Rat[a]/Human[b]	Female Rat[a]/Human[b]	Dog[c]/Human[b]
Unchanged	Zuranolone	4.37	6.94	2.45
M76	Dihydroxy-zuranolone	7.24	1.07	0.00
M123	Hydroxy-zuranolone glucuronide	0.00	0.00	0.00
M125	*N*-Des(cyanopyrazole)-dihydroxy-zuranolone carboxylic acid	0.00	0.0143	0.0421
M87	Hydroxy-uranolone	1.63	1.33	0.00
M13	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	0.00	0.00	4.31
M96	Hydroxy-zuranolone	59.0	47.0	0.315
M130	Hydroxy-oxopyrazole-zuranolone	0.00	0.0413	0.00
M20	Hydroxy-zuranolone	4.63	3.60	8.18
M21/M106[d]	Hydroxy-zuranolone	0.146	0.129	0.0211
M132	Oxopyrazole-zuranolone	0.0700	0.0553	0.113
M24/ M112[d]	Hydroxy-zuranolone	21.1	14.9	0.571
M133	Zuranolone carboxylic acid	0.450	0.348	2.56
M116	Zuranolone glucuronide	0.00	0.00	0.0464
M117	Zuranolone C3 epimer	0.00	0.00	0.00
M134	Oxy-zuranolone	0.333	0.364	3.98
M135	Dehydrated-zuranolone	0.00	0.00	0.00
M136	Dehydraetd-zuranolone	0.00	0.00	0.00
M137	Dehydrated-zuranolone	0.00	0.00	0.00

LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LSC = liquid scintillation counter a: Plasma from male and female rats was pooled by time point at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours postdose per sex. b: Plasma from humans was pooled across subjects by nominal time points at 0, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours postdose. c: Plasma from male and female dogs was pooled by time point at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours postdose per sex. d: Based on LC/MS data and retention times, metabolites M21 and M106 are deemed identical and M24 and M112 are deemed identical.	
Study Number	SSN-02180
Location in CTD	5.3.2.2-10

2.6.5.9.7 ヒト，ラット及びイヌにおけるズラノロン代謝物比較 (2)

Test article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Study Method		LC/MS data sets from pre-clinical ADME studies (SSN-01540 [Location in CTD: 4.2.2.2-20]and SSN-01536 [Location in CTD: 4.2.2.2-16]) were analyzed to identify the presence of metabolites present in human plasma greater than 1% of zuranolone derived radioactivity AUC (SSN-03938 [Location in CTD: 5.3.2.2-12]). All metabolites in preclinical species were matched to the LC/MS retention time and exact mass spectrometry data of human metabolites present at greater than 15 of zuranolone derived radioactivity in SSN-03938 (Location in CTD: 5.3.2.2-12) In addition, when signal strength was sufficient, the MS/MS product ion data supported identification of the metabolites in non-clinical species.						
Sample		Plasma, urine bile, feces						
Analyte		Zuranolone and its metabolites						
Assay		LC/MS/MS						
Metabolite	% of Total radioactivity AUC in human plasma[a]	Species						
		Rat (Sex)				Dog		
		Plasma	Urine	Bile	Feces	Plasma	Urine	Feces
M13	1.61	ND	ND	x (M, F)	ND	x	x	x
M87		x (M, F)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M21 (M106)[b]	3.79	x (F)	ND	ND	ND	x	ND	x
M61	1.32	x (M, F)	ND	x (M, F)	ND	ND	ND	ND
M63-1	6.3	x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M63-2		x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M63-3		x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M63-4		x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M99-1	4.42	x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M99-2		x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M99-3		x (M, F)	ND	ND	ND	x	ND	ND
M117	2.56	x (F)	ND	x (F)	x (F)	ND	ND	ND
M125	7.45	x (M, F)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M135	4.52	x (M)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M136		x (M)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M171	3.08	x (M, F)	ND	x (M, F)	ND	ND	ND	ND
ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; AUC = area under the plasma concentration-time curve; F = female; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M = male; ND = not detected; x = detected. a Values were obtained from Human ADME study (Study 217-CLP-105, Location in CTD: 5.3.3.1-02) b Based on LC/MS data and retention times, metabolites M21, and M106 are deemed identical.								
Study Number		SSN-03866						
Location in CTD		5.3.2.2-11						

2.6.5.9.8 代謝物 (M63-1~M63-4) の構造解析

Test article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Study Method		LC/MS and radiochemical data from human clinical study (Study 217-CLP-105, Location in CTD: 5.3.3.1-02) was further analyzed to identify the accurate mass parent ion and retention of time of the four proposed M63 metabolites. Verification of the mass parent ion and retention of time of these metabolites were evaluated in chromatograms created from matrix matched human, dog, male rat, and female rat plasma metabolite ID study (SSN-02180).							
Sample		Plasma (rat, dog, human), urine (human)							
Analyte		Zuranolone metabolites							
Assay		LSC, LC/MS/MS							
Metabolite	Proposed Biotransformation	m/z $[M-H]^-$				Retention time (min)			
		Rat		Dog	Human	Rat		Dog	Human[a]
		M	F	M+F	M	M	F	M+F	M
M63-1	Des-pyrazole, di-hydroxylation, glucuronidation	525.272	525.270	525.270	525.270	24.60	24.58	24.60	24.426
M63-2	Des-pyrazole, tri-hydroxylation, glucuronidation	541.265	541.265	541.265	541.265	24.51	24.57	24.58	24.428
M63-3	Des-pyrazole, tri-hydroxylation, sulfation	445.190	445.190	445.190	445.190	23.44	23.48	23.53	24.010
M63-4	Des-pyrazole, tri-hydroxylation, sulfation, ketone reduction	447.205	447.204	447.206	447.206	24.05	24.15	24.08	24.561
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female a Retention time in plasma extracts									
Study Number		SSN-03660							
Location in CTD		4.2.2.4-02							

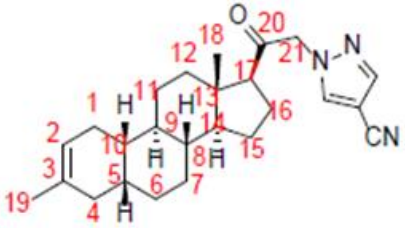
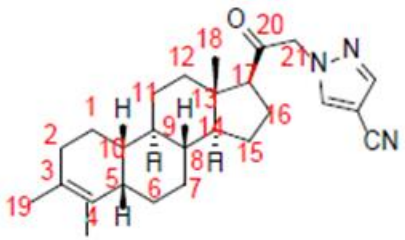
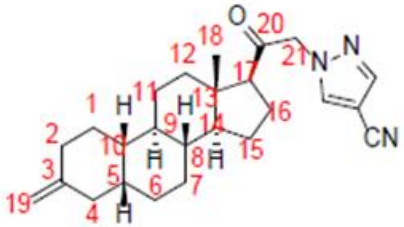
2.6.5.9.9 代謝物 (M99-1~M99-3)の構造解析

Test article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Study Method		LC/MS data from pre-clinical ADME studies (SSN-01540 and SSN-01536) and human clinical study (217-CLP-105, Location in CTD: 5.3.3.1-02) were further analyzed. Identity of metabolites were verified via examination of LC/MS data acquired plasma samples created in a matrix matched human, dog, male rat, and female rat metabolite ID study. (SSN-02180).	
Sample		Plasma (rat, dog, human)	
Analyte		Zuranolone metabolites	
Assay		LSC, LC/MS/MS	
Metabolite	Proposed Biotransformation	m/z $[M-H]^-$	Retention time (min)[a]
M99-1	Des-pyrazole, hydroxylation, dehydrogenation, sulfation	397.2054	36.68
M99-2	Des-pyrazole, further dealkylation, hydroxylation, sulfation	385.2054	36.34
M99-3	Des-pyrazole, further dealkylation, hydroxylation, sulfation	371.1898	36.44
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; M/F = male/female a: Retention time and MS data from SAGE-217 Human ADME study (Study 217-CLP-105, Location in CTD: 5.3.3.1-02)			
Study Number		SSN-03661	
Location in CTD		4.2.2.4-03	

2.6.5.9.10 代謝物 (M135, M136, M137) の構造決定

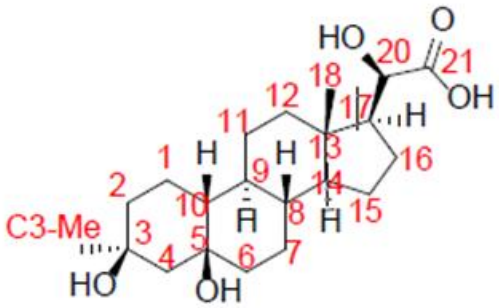
Test article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Study Method	Metabolite characterization was accomplished by LC/MS/MS in conjunction with an appropriate radioactivity monitor to facilitate metabolite peak detection.	
Sample	Plasma (human)	
Analyte	Zuranolone metabolites (M135, M136, M137)	
Assay	Radio-HPLC, LC/MS/MS	
Metabolite Structures		
M135 (SGE-03632)	M136 (SGE-03633)	M137 (SGE-03631)
		
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radio-detector After comparing retention time, high-resolution full scan data and MS^2 data of M135, M136, and M137 with reference standards SGE-03631, SGE-03632, and SGE-03633, M135, M136, and M137 was demonstrated to match SGE-03632, SGE-03633, and SGE-03631, respectively.		
Study Number	SSN-03760	
Location in CTD	4.2.2.4-04	

2.6.5.9.11 代謝物 (M125) の構造決定

Test article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Study Method	Metabolite characterization was accomplished by LC/MS/MS in conjunction with an appropriate radioactivity monitor to facilitate metabolite peak detection. Further analysis was conducted using NMR to determine the stereochemistry.
Sample	Plasma (human), urine (human)
Analyte	Zuranolone metabolites (M125)
Assay	Radio-HPLC, LC/MS/MS, NMR
Metabolite Structure of M125 (SGE-07672)	



LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NMR = nuclear magnetic resonance; Radio-HPLC = high performance liquid chromatography with radio-detector
After comparing retention time, high-resolution full scan data and MS^2 data of M125 against reference standards as well as co-chromatography analysis, M125 was demonstrated to be SGE-07672.

Study Number	SSN-03219, SSN-03234
Location in CTD	5.3.2.2-14, 5.3.2.2-15

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In Vitro

2.6.5.10.1 ヒト，ラット及びイヌ肝細胞を用いた in vitro 代謝

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-0797)

Test System		human, rat, dog hepatocytes (1×10^6 cells/mL, 0.5 mL, n=2)		
Incubation		At 37°C for 0, and 4 hours		
Concentration (µmol/L)		100		
Sample		Reaction mixture after 4-hr incubation of zuranolone with human, rat, or dog hepatocytes		
Analyte		Zuranolone, its metabolites		
Assay		LC-MS/MS		
Metabolites	Name of metabolite	Rat hepatosytes	Dog hepatocytes	Human hepatocytes
Unchanged	Zuranolone	x	x	x
M1	Hydroxy-zuranolone[a]	x	x	x
M2	Hydroxy-zuranolone[b]	x	x	x
M3	Hydroxy-zuranolone[b]	x	x	x
M4	Hydroxy-zuranolone[b]	x	x	x
LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; x = detected a: hydroxylation of the cyanopyrazole ring b: hydroxylation at undetermined locations on the steroid backbone				
Study Number		SSN-629		
Location in CTD		5.3.2.2-08		

2.6.5.10.2 ズラノロンの代謝に関わる酵素の同定

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Test System		Human liver microsomes (0.5 mg protein/mL)			
Incubation		At 37°C for 0, 15, 30, 60 minutes			
Concentration (µmol/L)		2			
Recombinant Enzymes		CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A			
CYP Inhibitors		10 µmol/L Furafylline (CYP1A2 inhibitor), 50 µmol/L Thiotepa (CYP2B6 inhibitor), 3 µmol/L Montelukast (CYP2C8 inhibitor), 10 µmol/L Sulfaphenazole (CYP2C9 inhibitor), 1 µmol/L Benzylnirvanol (CYP2C19 inhibitor), 1 µmol/L Quinidine (CYP2D6 inhibitor), 1 µmol/L Ketoconazole (CYP3A inhibitor)			
Sample		Reaction mixture after incubation of zuranolone with human liver microsomes			
Analyte		Zuranolone metabolites in human hepatocytes (M1, M2, M3, M4)			
Assay		LC/MS/MS			
CYP isoform	Inhibitor	% inhibition of zuranolone metabolite formation in HLM by CYP inhibitors			
		M1	M2	M3	M4
CYP1A2	Furafylline	-2	-22	-15	-11
CYP2B6	Thiotepa	22	23	25	25
CYP2C8	Montelukast	48	38	35	48
CYP2C9	Sulfaphenazole	22	33	24	29
CYP2C19	Benzylnirvanol	-5	2	-9	10
CYP2D6	Quinidine	23	15	12	11
CYP3A	Ketoconazole	50	96	96	97
CYP = cytochrome P450; HLM = human liver microsomes; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry					
Study Number		SSN-01209			
Location in CTD		5.3.2.2-01			

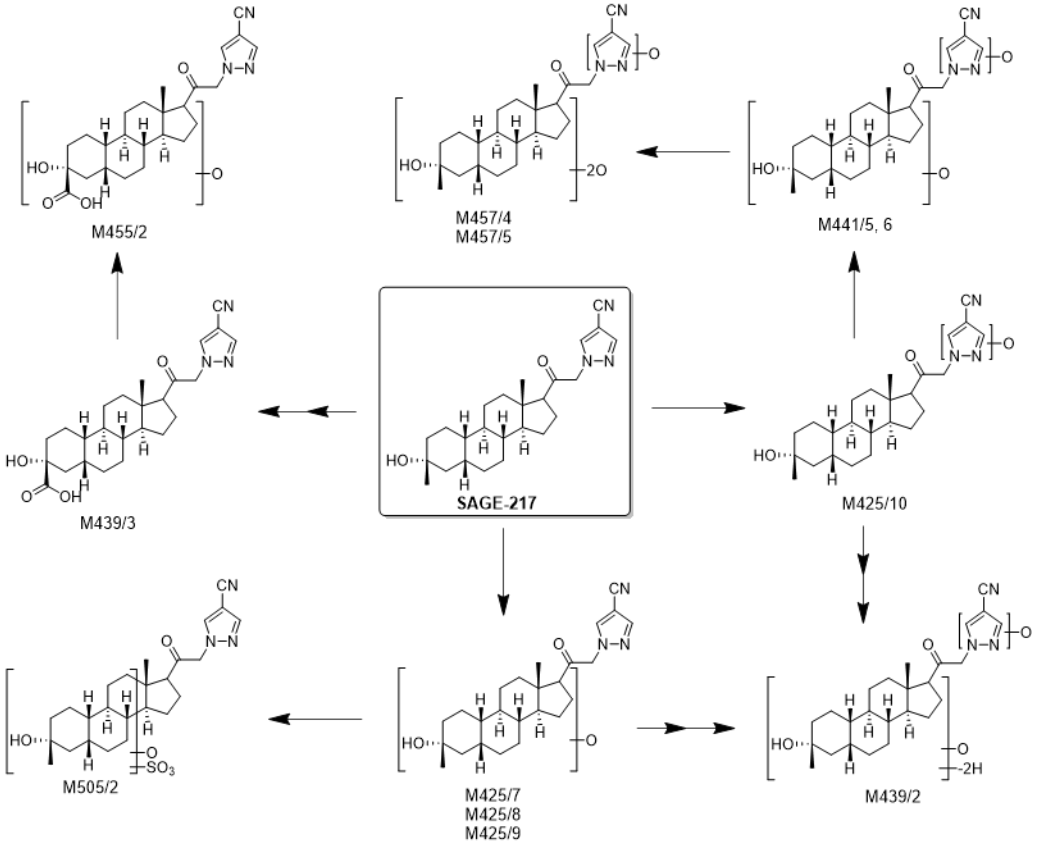
2.6.5.10.3 ラット及びヒト肝 S9 画分でのグルタチオン付加体生成確認

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Test system	Rat liver S9 fraction, Human liver S9 fraction (2.5 mg protein/mL), Rat hepatocytes, Human hepatocytes (1×10^6 cells/mL)
Incubation	S9: at 37°C for 0, 15, 30, 60 minutes with 5 mmol/L GSH (zuranolone 5 µmol/L), for 60 minutes with 5 mmol/L GSH (zuranolone 100 µmol/L) Hepatocytes: at 37°C for 240 minutes
Concentration (µmol/L)	S9:5 or 100, Hepatocytes: 100
Analyte	GSH adducts
Assay	LC/MS/MS
Results	There appeared no GSH adduct formation in the incubations in buffer, rat, and human liver S9 fractions with 5 or 100 µmol/L of zuranolone. There was no GSH adduct formed from zuranolone in the incubations with rat and human hepatocytes with 100 µmol/L. In conclusion, zuranolone is unlikely to form adduct with GSH.
GSH = glutathione; LC/MS/MS = liquid chromatography with mass spectrometry	
Study Number	SSN-628
Location in CTD	5.3.2.2-09

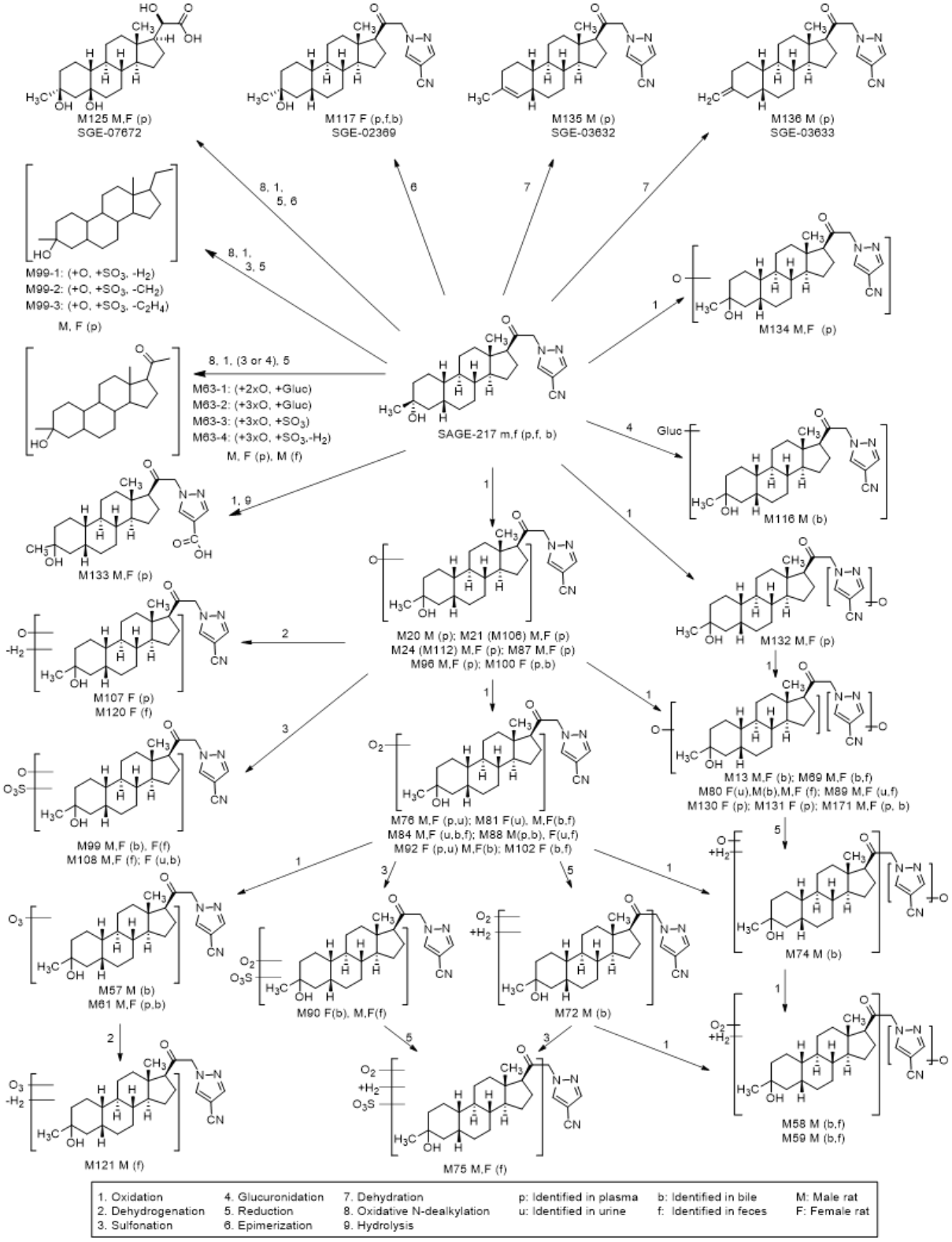
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11.1 マウスにおけるズラノロンの推定代謝経路



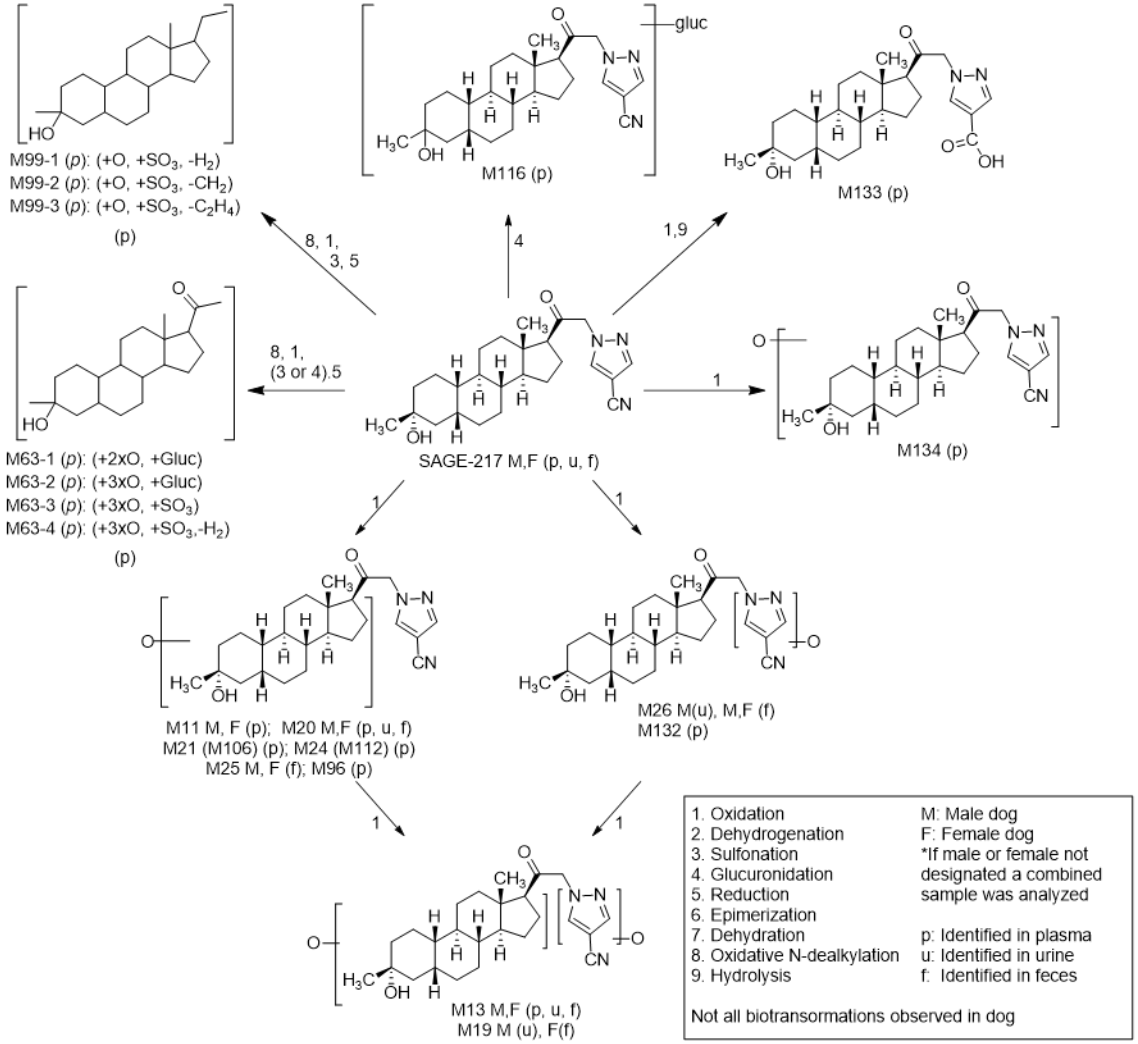
SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.5.11.2 ラットにおけるズラノロンの推定代謝経路



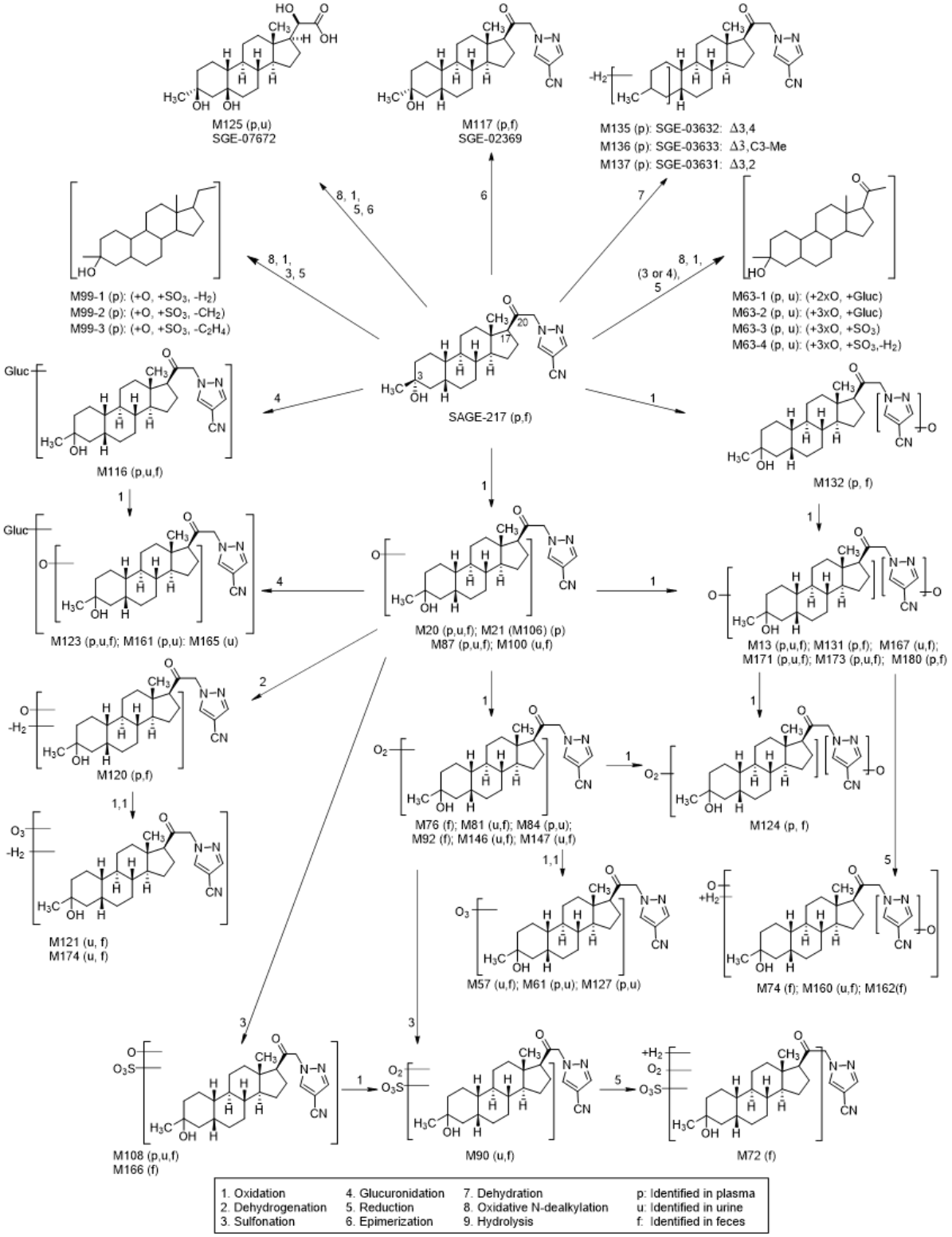
SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.5.11.3 イヌにおけるズラノロンの推定代謝経路



SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.5.11.4 ヒトにおけるズラノロンの推定代謝経路



SAGE-217 はズラノロンの別名である.

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの阻害作用

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Test System	Human liver microsomes (a pool of 200 individual)					
Concentration (µmol/L)	0 (control), 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) 0 (control), 0.02, 0.06, 0.2, 0.6, 2, 6, 20 (CYP2B6, CYP2C8) 0 (control), 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 (CYP3A)					
Substrates (Concentration)	Phenacetin (90 µmol/L) for CYP1A2, Efavirenz (5 µmol/L) for CYP2B6, Amodiaquine (2 µmol/L) for CYP2C8, Diclofenac (12 µmol/L) for CYP2C9, S-Mephenytoin (60 µmol/L) for CYP2C19, Dextromethorphan (10 µmol/L) for CYP2D6, Testosterone (60 µmol/L) for CYP3A, Midazolam (3 µmol/L) for CYP3A					
Incubation	At 37°C for 5 min after 0 or 30 minutes preincubation					
Sample	Reaction mixture after incubation of substrate with human liver microsomes in the presence of zuranolone					
Analyte	Acetaminophen, 8-Hydroxyefavirenz, *N*-desmethylamodiaquine, 4'-Hydroxydiclofenac, 4'-Hydroxymephenytoin, Dextrorphan, 6β-Hydroxytestosterone, 1'-Hydroxymidazolam					
Assay	LC/MS/MS					
CYP isoform	Direct inhibition (0 min)		Time-dependent inhibition (30 min)		Metabolism-dependent inhibition[a]	
	Zero-minute preincubation		30-minute preincubation (− NADPH)		30-minute preincubation (+ NADPH)	
	IC_{50} (µmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (µmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (µmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]
CYP1A2	>3	0.3	>3	N/A[d]	>3	7.9
CYP2B6	>20	18	>20	13	>20	15
CYP2C8	14	59	15	52	9.1	65
CYP2C9	>3	22	>3	16	>3	26
CYP2C19	>3	10	>3	8.7	>3	14
CYP2D6	>3	17	>3	11	>3	19
CYP3A (Midazolam)	16	67	22	59	13	71
CYP3A (Testosterone)	29	53	>30	43	>30	51
CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N/A = not applicable; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate a: Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} values with and without preincubation in the presence of NADPH-regenerating system, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots. b: Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values. c: Maximum inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Maximum inhibition observed (%) = 100% − the minimum percent solvent control for any test article concentration. d: Inhibition was not observed as the rates at the highest concentration of zuranolone evaluated (3 µmol/L for CYP1A2) were higher than the control.						
Study Number	SSN-01539 (CYP2B6, CYP2C8), SSN-02183 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A)					
Location in CTD	5.3.2.2-02, 5.3.2.2-03					

2.6.5.12.2 ヒト CYP 酵素に対するズラノロンの誘導作用

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Test System	Primary cultures of cryopreserved human hepatocytes (3 Donors [Lot No. 318, 348B, and 373])
Incubation	At 37°C for 48 hours
Concentration (μmol/L)	0 (Control), 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30
Positive controls (Concentration)	Omeprazole (50 μmol/L) for prototypical inducer of CYP1A2, Phenobarbital (1000 μmol/L) for prototypical inducer of CYP2B6, Rifampicin (10 μmol/L) for prototypical inducer of CYP3A
Substrates (Concentration)	Phenacetin (100 μmol/L) for CYP1A2, Bupropion (250 μmol/L) for CYP2B6, Testosterone (200 μmol/L) for CYP3A
Sample	CYP1A2, 2B6 and 3A activities after incubation of substrate with human hepatocytes which were exposed with zuranolone or positive control, RNA amount of CYP1A2, 2B6 and 3A4 from human hepatocytes which were exposed with zuranolone or positive control
Analyte	Acetaminophen, Hydroxybupropion, 6β-Hydroxytestosterone, mRNA
Assay	LC/MS/MS, Quantitative real-time polymerase chain reaction

CYP isoform	Test Article or Positive controls	Concentration (μmol/L)	mRNA level Fold induction to the corresponding control			Enzyme activity Fold induction to the corresponding control		
			318	348B	373	318	348B	373
CYP1A2	Zuranolone	0.1	1.2	0.80	1.0	1.6	0.94	1.0
		0.3	1.2	0.63	1.1	1.4	1.0	1.2
		1	1.1	0.77	1.3	1.5	1.2	1.2
		3	1.1	1.0	1.6	1.4	1.3	1.4
		10	1.1	1.0	1.6	1.1	1.1	1.6
		30	1.1	1.3	1.1	1.1	1.2	0.94
	Omeprazole	50	36	39	49	4.9	5.5	9.4
CYP2B6	Zuranolone	0.1	1.5	0.86	1.1	1.0	0.93	1.0
		0.3	1.3	0.75	1.2	1.0	1.0	0.96
		1	1.1	1.0	1.3	1.4	1.5	1.1
		3	1.6	1.7	2.1	2.2	2.4	1.5
		10	2.4	1.5	3.8	3.3	2.6	2.4
		30	2.5	1.8	3.5	4.0	2.7	2.9
	Phenobarbital	1000	17	7.3	17	11	4.7	5.9
CYP3A	Zuranolone	0.1	1.1	0.71	1.1	0.91	1.1	1.2
		0.3	1.2	0.77	1.3	0.78	1.2	1.2
		1	1.4	1.3	1.6	0.89	1.2	1.1
		3	2.2	3.2	2.5	1.2	1.7	1.4
		10	2.6	1.9	5.7	0.70	0.58	1.4
		30	2.7	3.1	6.1	0.65	0.69	0.82
	Rifampicin	10	13	19	17	3.9	4.4	3.5

CYP isoform	Induction Parameters	mRNA level			Enzyme activity		
		318	348B	373	318	348B	373
CYP1A2	EC_{50} (µmol/L)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	E_{max} (fold change)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
CYP2B6	EC_{50} (µmol/L)	5.0	NC	3.5	5.1	1.4	5.7
	E_{max} (fold change)	2.5	NC	3.7	4.5	2.6	3.0
CYP3A	EC_{50} (µmol/L)	2.0	1.2	4.4	NC	NC	NC
	E_{max} (fold change)	2.6	2.8	6.2	NC	NC	NC
EC_{50} = concentration at 50% maximal induction effect; E_{max} = maximal fold induction; mRNA = messenger RNA; NC = not calculated Relative to vehicle control, no decrease of hepatocyte viability was reported for zuranolone up to 30 µmol/L in hepatocytes.							
Study Number	SSN-01208						
Location in CTD	5.3.2.2-06						

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿及び糞中排泄

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Rat/Crl:CD(SD)					
Gender (M/F)/Number of Animals	3/sex					
Feeding Condition	Fasting					
Vehicle/Formulation	100% Labrasole/solution					
Method of Administration	Single oral administration					
Dose (mg/kg)	M: 10, F: 1.5					
Radionuclide	^{14}C					
Specific Activity	M: 0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg); F: 2.26 MBq/mg (61.1 µCi/mg)					
Sample	Urine, Feces, Cage rinse					
Analyte	Radioactivity					
Assay	LSC					
Sampling time (hr)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)					
	M			F		
	Urine	Feces	Cage rinse	Urine	Feces	Cage rinse
0-4	0.599	N/A	N/A	0.0882	N/A	N/A
4-12	4.19	N/A	N/A	2.24	N/A	N/A
12-24	6.63	15.7[a]	1.52[a]	3.67	18.5[a]	0.872
24-48	2.99	55.5	0.552	2.10	50.2	0.334
48-72	0.454	4.74	0.190	0.634	13.4	0.174
72-96	0.131	0.618	0.105	0.189	1.98	0.0777
96-120	0.0637	0.162	0.0960	0.0845	0.770	0.0567
120-144	0.0620	0.0781	0.0710	0.0561	0.506	0.0234
144-168	0.0459	0.0475	N/A	0.0322	0.259	N/A
Total	15.2	76.9	2.53	9.08	85.7	1.54
LSC = liquid scintillation counter; M/F = male/female; N/A = not applicable a: Samples gathered from 0-24 hours.						
Study Number	SSN-01536					
Location in CTD	4.2.2.2-16					

2.6.5.13.2 イヌにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿及び糞中排泄

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Dog/Beagle					
Gender (M/F)/Number of Animals	3/sex					
Feeding Condition	Fasting					
Vehicle/Formulation	30% HPβCD (Kleptose) in water/solution					
Method of Administration	Single oral administration					
Dose (mg/kg)	1					
Radionuclide	^{14}C					
Specific Activity	2.26 MBq/mg (61.2 µCi/mg)					
Sample	Urine, Feces, Cage rinse					
Analyte	Radioactivity					
Assay	LSC					
Sampling time (hr)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)					
	M			F		
	Urine	Feces	Cage rinse	Urine	Feces	Cage rinse
0-4	BLQ	N/A	N/A	3.17	N/A	N/A
4-8	0.890	N/A	N/A	0.667	N/A	N/A
0-12	N/A	8.04	N/A	N/A	11.8	N/A
8-24	5.01	10.4[a]	5.27[b]	3.22	14.0[a]	2.00[b]
24-48	4.71	29.4	4.37	2.84	29.8	2.44
48-72	1.10	4.43	2.13	1.43	8.66	0.535
72-96	0.703	1.62	1.89	0.386	3.08	1.04
96-120	0.267	0.631	1.22	0.201	0.728	0.736
120-144	0.166	0.140	0.909	0.144	0.182	0.375
144-168	0.127	0.178	N/A	0.117	0.0677	N/A
Total	13.0	54.9	15.8	12.2	68.3	7.13
BLQ = below limit of quantification; LSC = liquid scintillation counter; M/F = male/female; N/A = not applicable a: samples gathered from 12-24 hours. b: samples gathered from 0-24 hours.						
Study Number	SSN-01540					
Location in CTD	4.2.2.2-20					

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

2.6.5.14.1 ラットにおける [^{14}C]-ズラノロン単回経口投与後の尿，胆汁中及び糞排泄

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Species/Strain	Rat/Sprague Dawley (bile duct-cannulated)							
Gender (M/F)/Number of Animals	3/sex							
/sexFeeding Condition	Fasting							
Vehicle/Formulation	100% Labrasole/solution							
Method of Administration	Single oral administration							
Dose (mg/kg)	M: 10, F: 1.5							
Radionuclide	^{14}C							
Specific Activity	M: 0.385 MBq/mg (10.4 µCi/mg); F: 2.26 MBq/mg (61.1 µCi/mg)							
Sample	Urine, Bile, Feces, Cage, rinse							
Analyte	Radioactivity							
Assay	LSC							
Sampling time (hr)	Cumulative Excretion of Radioactivity (% of dose)							
	M				F			
	Urine	Feces	Bile	Cage rinse	Urine	Feces	Bile	Cage rinse
0-2	N/A	N/A	0.810	N/A	N/A	N/A	0.495	N/A
2-4	N/A	N/A	6.30	N/A	N/A	N/A	2.21	N/A
0-4	0.321	N/A	N/A	N/A	0.142	N/A	N/A	N/A
4-12	4.21	0.0976[a]	17.8[b]	N/A	0.936	0.00639[a]	8.22[b]	N/A
12-24	4.77	0.0621	48.5[c]	0.700[d]	1.68	NR[e]	51.6[c]	0.522[d]
24-48	1.19	1.57	7.59	0.197	1.13	2.12	15.8	0.154
48-72	0.172	0.293	0.295	0.108	0.194	1.09	2.25	0.0527
72-96	0.0655	0.0657	0.0989	0.0590	0.0714	0.132	0.979	0.0328
96-120	0.0438	0.0310	0.0606	0.0376	0.0333	0.0746	0.640	0.0179
120-144	0.0275	0.0254	0.0480	0.0172	0.0261	0.0322	0.454	0.0127
144-168	0.0174	0.0207	0.0386	N/A	0.0184	0.0203	0.346	N/A
Total	10.8	2.17	81.6	1.12	4.23	3.48	83.0	0.792
LSC = liquid scintillation counter; M/F = male/female; N/A = not applicable; NR = not reported a: Samples gathered from 0-12 hours. b: Samples gathered from 4-8 hours. c: Samples gathered from 8-24 hours. d: Samples gathered from 0-24 hours. e: No samples present at collection.								
Study Number	SSN-01536							
Location in CTD	4.2.2.2-16							

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 ヒト排出トランスポーターに対するズラノロンの基質評価

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Test System		Human efflux transporter (P-gp, BCRP) transfected MDCKII cells								
Concentration (µmol/L)		1, 10, 50, 100								
Typical Substrates (Concentration)		[^{3}H]-Digoxin (5 µmol/L for P-gp), [^{3}H]-Prazosin (1 µmol/L for BCRP)								
Representative Inhibitors (Concentration)		Valspodar (10 µmol/L), Ko143 (1 µmol/L)								
Incubation		At 37°C for 120 minutes								
Sample		Apical side solution, Basal side solution								
Radionuclide		^{14}C								
Specific Activity		2.30 MBq/mg (62.11 µCi/mg)								
Analyte		[^{14}C]-zuranolone, [^{3}H]-Digoxin, [^{3}H]-Prazosin								
Assay		LSC								
Efflux transporter	Test substance, typical substrate	Concentration (µmol/L)	Representative inhibitor	MDCKII mock cells			Efflux transporter transfected MDCKII cells			Net Efflux Ratio
				P_{app} A-B (× 10^{-6}cm/s)	P_{app} B-A (× 10^{-6}cm/s)	Efflux Ratio	P_{app} A-B (× 10^{-6}cm/s)	P_{app} B-A (× 10^{-6}cm/s)	Efflux Ratio	
P-gp	[^{14}C]-zuranolone	1	None	9.56 ± 0.32	8.74 ± 0.62	0.91 ± 0.07	8.58 ± 1.36	8.98 ± 0.73	1.05 ± 0.19	0.13 ± 0.22
		10	None	7.76 ± 0.50	8.36 ± 1.16	1.08 ± 0.16	5.70 ± 0.73	8.76 ± 1.75	1.54 ± 0.36	0.46 ± 0.40
		50	None	6.72 ± 0.35	8.11 ± 1.02	1.21 ± 0.17	4.77 ± 2.45	9.25 ± 1.93	1.94 ± 1.08	0.73 ± 0.92
		100	None	6.99 ± 0.63	8.70 ± 1.02	1.24 ± 0.18	7.07 ± 1.26	9.88 ± 1.87	1.40 ± 0.36	0.15 ± 0.34
	[^{3}H]-Digoxin	5	None	2.01 ± 0.27	13.03 ± 0.82	6.48 ± 0.96	0.99 ± 0.13	21.73 ± 0.58	22.00 ± 3.02	15.52 ± 0.68
		5	Valspodar (10 µmol/L)	2.73 ± 0.86	3.85 ± 0.67	1.41 ± 0.51	4.22 ± 0.84	5.90 ± 1.10	1.40 ± 0.38	-0.01 ± 0.45
BCRP	[^{14}C]-zuranolone	1	None	8.08 ± 0.88	10.31 ± 0.09	1.28 ± 0.14	8.65 ± 1.99	8.11 ± 0.54	0.94 ± 0.22	-0.34 ± 0.19
		10	None	7.20 ± 1.27	7.84 ± 1.21	1.09 ± 0.25	7.39 ± 1.14	7.55 ± 1.23	1.02 ± 0.23	-0.07 ± 0.30
		50	None	6.52 ± 2.08	8.81 ± 0.99	1.35 ± 0.46	5.93 ± 1.03	9.05 ± 1.13	1.53 ± 0.33	0.17 ± 0.45
		100	None	7.19 ± 0.15	8.14 ± 0.14	1.13 ± 0.03	5.35 ± 1.33	9.24 ± 1.03	1.73 ± 0.47	0.59 ± 0.42
	[^{3}H]-Prazosin	1	None	23.89 ± 1.86	30.36 ± 4.05	1.27 ± 0.20	3.53 ± 0.22	66.41 ± 7.06	18.80 ± 2.33	17.53 ± 2.93
		1	Ko143 (1 µmol/L)	23.46 ± 1.20	25.99 ± 3.06	1.11 ± 0.14	12.54 ± 0.47	23.51 ± 2.81	1.87 ± 0.23	0.77 ± 0.30
A-B = apical to basolateral; B-A = basolateral to apical; BCRP = breast cancer resistance protein; LSC = liquid scintillation counter; Papp = apparent permeability coefficient; P-gp = P-glycoprotein; SD = standard deviation Data are expressed as the mean ± SD of triplicate assays.										
Study Number		SSN-02185								
Location in CTD		5.3.2.2-07								

2.6.5.15.2 ヒト取り込みトランスポーターに対するズラノロンの基質評価

Test Article: [^{14}C]-zuranolone (^{14}C-SAGE-217)

Test System	Human uptake transporter (OATP1B1 or OATP1B3) transfected HEK-293 cells
Concentration (µmol/L)	0.3 or 3
Typical Substrates (Concentration)	[^{3}H]-E$_2$17βG (1 µmol/L for OATP1B1), [^{3}H]-CCK-8 (0.1 µmol/L for OATP1B3)
Representative Inhibitors (Concentration)	Rifampicin (50 µmol/L for OATP1B1 and OATP1B3)
Incubation	At 37°C for 10 minutes
Radionuclide	^{14}C
Specific Activity	2.30 MBq/mg (62.11 µCi/mg)
Sample	Cell lysate
Analyte	[^{14}C]-zuranolone, [^{3}H]-E$_2$17βG, [^{3}H]-CCK-8
Assay	LSC

Uptake transporter	Test Substance (Concentration)	Representative inhibitor (Concentration)	Time (minutes)	Accumulation (pmol/mg protein)[a]			Fold accumulation
				Control Cells	Transporter expressing cells	Active transport	
OATP1B1	[^{14}C]-zuranolone (0.3 µmol/L)	None	10	11.35 ± 2.03	9.81 ± 1.26	-1.54 ± 2.39	0.86
		Rifampicin (50 µmol/L)	10	11.02 ± 0.97	10.20 ± 2.20	-0.82 ± 2.41	0.93
	[^{14}C]-zuranolone (3 µmol/L)	None	10	91.37 ± 24.44	123.00 ± 21.30	31.63 ± 32.42	1.35
		Rifampicin (50 µmol/L)	10	115.60 ± 32.78	116.85 ± 22.17	1.25 ± 39.57	1.01
	[^{3}H]-E$_2$17βG (1 µmol/L)	None	3	52.00 ± 1.00	2916.00 ± 171.69	2864.00 ± 171.69	56.08
		Rifampicin (50 µmol/L)	3	48.67 ± 11.59	79.33 ± 9.71	30.67 ± 15.12	1.63
OATP1B3	[^{14}C]-zuranolone (0.3 µmol/L)	None	10	24.87 ± 1.67	26.83 ± 5.28	1.96 ± 5.54	1.08
		Rifampicin (50 µmol/L)	10	21.22 ± 2.95	30.01 ± 5.84	8.79 ± 6.54	1.41
	[^{14}C]-zuranolone (3 µmol/L)	None	10	176.16 ± 35.52	242.54 ± 94.32	66.39 ± 100.79	1.38
		Rifampicin (50 µmol/L)	10	190.98 ± 25.23	289.90 ± 70.78	98.92 ± 75.15	1.52
	[^{3}H]-CCK-8 (0.1 µmol/L)	None	2	21.00 ± 3.61	849.67 ± 24.91	828.67 ± 25.17	40.46
		Rifampicin (50 µmol/L)	2	19.00 ± 5.20	24.33 ± 8.50	5.33 ± 9.97	1.28
E$_2$17βG = Estradiol 17β-D-glucuronide, CCK-8 = Cholecystokinine-8; LSC = liquid scintillation counter; OATP = organic anion transporting polypeptide; SD = standard deviation Data are expressed as the mean ± SD of triplicate assays. a: the unit of accumulation is cpm for [^{3}H]-E217βG and [^{3}H]-CCK-8.							
Study Number	SSN-02185						
Location in CTD	5.3.2.2-07						

2.6.5.15.3 ヒトトランスポーターに対するズラノロンの阻害評価

Test Article: zuranolone (SAGE-217, SGE-00797)

Test System	Human uptake transporter (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, and OCT2) transfected HEK-293 cells, Human uptake transporter (MATE1, and MATE2-K) transfected MDCKII cells, Human efflux transporter (BCRP, BSEP, P-gp) expressing vesicles	
Concentration (µmol/L)	0.25, 2.5 (OAT1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K), 0.3, 3 (BSEP, OAT3, OATP1B1), 0.63, 6.26 (P-gp, BCRP)	
Probe Substrates (Concentration)	[^{3}H]-Estradiol 17β-D-glucuronide (1 µmol/L for OATP1B1), [^{3}H]-Estrone-3-sulfate (1 µmol/L for BCRP, OAT3), [^{3}H]-Cholecystokinine-8 (0.1 µmol/L for OATP1B3), [^{14}C]-Metformin (10 µmol/L for OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K), [^{3}H]-N-methyl-quinidine (1 µmol/L for P-gp), [^{3}H]-Tenofovir (5 µmol/L for OAT1), [^{3}H]-Taurocholic acid (0.2µmol/L for BSEP)	
Representative Inhibitors (Concentration)	Cyclosporin A (20 µmol/L for BSEP), Ko134 (1 µmol/L for BCRP), Probenecid (300 µmol/L for OAT1, 500 µmol/L for OAT3), Pyrimetamine (1 µmol/L for MATE1, 10 µmol/L for MATE2-K), PSC833 (1 µmol/L for P-gp), Rifampicin (50 µmol/L for OATP1B1, OATP1B3), Valspodal (1 µmol/L for P-gp), Verapamil (100 umol/L for OCT1, 300 µmol/L for OCT2)	
Incubation	At 37°C for 1 minutes (BCRP, OAT3, OCT2, P-gp), 2 minutes (OAT1, OATP1B3), 3 minutes (OATP1B1), 5 minutes (BSEP, OCT1), 15 minutes (MATE1, MATE2-K)	
Sample	Cell lysate, Vesicle lysate	
Analyte	Radioactivity	
Assay	LSC	
Transporters	IC_{50} (µmol/L)	Maximum inhibition at maximum tested concentration (%)
OATP1B1	>3.00	33
OATP1B3	>2.50	27
OCT1	>2.50	39
OCT2	>2.50	-6
OAT1	>2.50	3
OAT3	>3.00	0
MATE1	>2.50	23
MATE2-K	>2.50	42
P-gp	>6.26	23
BCRP	>6.26	34
BSEP	>3.00	17
BCRP = breast cancer resistance protein; BSEP = bile salt export pump; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein		
Study Number	SSN-02185	
Location in CTD	5.3.2.2-07	

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-02369) の阻害作用

Test Article: SGE-02369

Test System	Human liver microsomes (a pool of 200 individual)					
Concentration (µmol/L)	0 (control), 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10					
Substrates (Concentration)	Phenacetin (90 µmol/L) for CYP1A2, Efavirenz (5 µmol/L) for CYP2B6, Amodiaquine (2 µmol/L) for CYP2C8, Diclofenac (12 µmol/L) for CYP2C9, S-Mephenytoin (60 µmol/L) for CYP2C19, Dextromethorphan (10 µmol/L) for CYP2D6, Testosterone (60 µmol/L) for CYP3A, Midazolam (3 µmol/L) for CYP3A					
Incubation	At 37°C for 5 min after 0 or 30 minutes preincubation					
Sample	Reaction mixture after incubation of substrate with human liver microsomes in the presence of zuranolone					
Analyte	Acetaminophen, 8-Hydroxyefavirenz, *N*-desmethylamodiaquine, 4'-Hydroxydiclofenac, 4'-Hydroxymephenytoin, Dextrorphan, 6β-Hydroxytestosterone, 1'-Hydroxymidazolam					
Assay	LC/MS/MS					
CYP isoform	Direct inhibition (0 min)		Time-dependent inhibition (30 min)		Metabolism-dependent inhibition[a]	
	Zero-minute preincubation		30-minute preincubation (− NADPH)		30-minute preincubation (+ NADPH)	
	IC_{50} (µmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (µmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (µmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]
CYP1A2	>10	2.5	>10	N/A	>10	N/A
CYP2B6	>10	36.0	>10	28.5	>10	24.3
CYP2C8	6.3	63.8	6.5	61.8	7.4	60.0
CYP2C9	>10	19.9	>10	4.2	>10	21.8
CYP2C19	>10	34.3	>10	20.5	>10	26.9
CYP2D6	>10	16.9	>10	9.5	>10	1.4
CYP3A (Midazolam)	>10	46.5	>10	39.3	9.8	50.7
CYP3A (Testosterone)	>10	44.5	>10	16.0	>10	17.9
CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N/A = not applicable; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate a: Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} valueswith and without preincubation in the presence of NADPH-regenerating system, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots. b: Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values. c: Maximum inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Maximum inhibition observed (%) = 100% − the minimum percent solvent control for any test article concentration.						
Study Number	SSN-03597					
Location in CTD	5.3.2.2-04					

2.6.5.16.2 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-07672) の阻害作用

Test Article: SGE-07672

Test System	Human liver microsomes (a pool of 200 individual)					
Concentration (μmol/L)	0 (control), 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10					
Substrates (Concentration)	Phenacetin (90 μmol/L) for CYP1A2, Efavirenz (5 μmol/L) for CYP2B6, Amodiaquine (2 μmol/L) for CYP2C8, Diclofenac (12 μmol/L) for CYP2C9, S-Mephenytoin (60 μmol/L) for CYP2C19, Dextromethorphan (10 μmol/L) for CYP2D6, Testosterone (60 μmol/L) for CYP3A, Midazolam (3 μmol/L) for CYP3A					
Incubation	At 37°C for 5 min after 0 or 30 minutes preincubation					
Sample	Reaction mixture after incubation of substrate with human liver microsomes in the presence of zuranolone					
Analyte	Acetaminophen, 8-Hydroxyefavirenz, *N*-desmethylamodiaquine, 4'-Hydroxydiclofenac, 4'-Hydroxymephenytoin, Dextrorphan, 6β-Hydroxytestosterone, 1'-Hydroxymidazolam					
Assay	LC/MS/MS					
CYP isoform	Direct inhibition (0 min)		Time-dependent inhibition (30 min)		Metabolism-dependent inhibition[a]	
	Zero-minute preincubation		30-minute preincubation (– NADPH)		30-minute preincubation (+ NADPH)	
	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]
CYP1A2	>10	3.5	>10	N/A	>10	1.5
CYP2B6	>10	5.7	>10	0.7	>10	4.9
CYP2C8	>10	6.7	>10	2.7	>10	5.0
CYP2C9	>10	8.3	>10	N/A	>10	8.8
CYP2C19	>10	11.3	>10	3.9	>10	8.4
CYP2D6	>10	3.1	>10	N/A	>10	N/A
CYP3A (Midazolam)	>10	15.2	>10	8.3	>10	10.5
CYP3A (Testosterone)	>10	8.9	>10	6.1	>10	4.2
CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; N/A = not applicable; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate a: Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} values with and without preincubation in the presende of NADPH-regenerating system, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots. b: Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values. c: Maximum inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Maximum inhibition observed (%) = 100% − the minimum percent solvent control for any test article concentration.						
Study Number	SSN-03597					
Location in CTD	5.3.2.2-04					

2.6.5.16.3 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-03632) の阻害作用

Test Article: SGE-03632

Test System	Human liver microsomes (a pool of 200 individual)					
Concentration (μmol/L)	0 (control), 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15					
Substrates (Concentration)	Phenacetin (90 μmol/L) for CYP1A2, Efavirenz (5 μmol/L) for CYP2B6, Amodiaquine (2 μmol/L) for CYP2C8, Diclofenac (12 μmol/L) for CYP2C9, S-Mephenytoin (60 μmol/L) for CYP2C19, Dextromethorphan (10 μmol/L) for CYP2D6, Testosterone (60 μmol/L) for CYP3A, Midazolam (3 μmol/L) for CYP3A					
Incubation	At 37°C for 5 min after 0 or 30 minutes preincubation					
Sample	Reaction mixture after incubation of substrate with human liver microsomes in the presence of zuranolone					
Analyte	Acetaminophen, 8-Hydroxyefavirenz, *N*-desmethylamodiaquine, 4'-Hydroxydiclofenac, 4'-Hydroxymephenytoin, Dextrorphan, 6β-Hydroxytestosterone, 1'-Hydroxymidazolam					
Assay	LC/MS/MS					
CYP isoform	Direct inhibition (0 min)		Time-dependent inhibition (30 min)		Metabolism-dependent inhibition[a]	
	Zero-minute preincubation		30-minute preincubation (− NADPH)		30-minute preincubation (+ NADPH)	
	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]
CYP1A2	> 15	11.8	> 15	19.3	> 15	19.5
CYP2B6	14	43.8	14	45.5	> 15	37.4
CYP2C8	3.9	68.4	2.5	72.3	4.2	72.3
CYP2C9	> 15	42.1	> 15	31.4	> 15	39.7
CYP2C19	13	54.6	13	55.9	> 15	48.2
CYP2D6	0.43	100	0.55	100	0.68	100
CYP3A (Midazolam)	> 15	26.9	> 15	27.4	> 15[d]	50.0[d]
CYP3A (Testosterone)	> 15	33.5	> 15	23.0	> 15[d]	44.9[d]
CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate a: Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} values with and without preincubation in the presence of NADPH-regenerating system, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots. b: Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values. c: Maximum inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Maximum inhibition observed (%) = 100% − the minimum percent solvent control for any test article concentration. d: Metabolism-dependent inhibition was observed.						
Study Number	SSN-03598					
Location in CTD	5.3.2.2-05					

2.6.5.16.4 ヒト CYP 酵素に対するズラノロン代謝物 (SGE-03633) の阻害作用

Test Article: SGE-03633

Test System	Human liver microsomes (a pool of 200 individual)					
Concentration (μmol/L)	0 (control), 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15					
Substrates (Concentration)	Phenacetin (90 μmol/L) for CYP1A2, Efavirenz (5 μmol/L) for CYP2B6, Amodiaquine (2 μmol/L) for CYP2C8, Diclofenac (12 μmol/L) for CYP2C9, S-Mephenytoin (60 μmol/L) for CYP2C19, Dextromethorphan (10 μmol/L) for CYP2D6, Testosterone (60 μmol/L) for CYP3A, Midazolam (3 μmol/L) for CYP3A					
Incubation	At 37°C for 5 min after 0 or 30 minutes preincubation					
Sample	Reaction mixture after incubation of substrate with human liver microsomes in the presence of zuranolone					
Analyte	Acetaminophen, 8-Hydroxyefavirenz, *N*-desmethylamodiaquine, 4'-Hydroxydiclofenac, 4'-Hydroxymephenytoin, Dextrorphan, 6β-Hydroxytestosterone, 1'-Hydroxymidazolam					
Assay	LC/MS/MS					
CYP isoform	Direct inhibition (0 min)		Time-dependent inhibition (30 min)		Metabolism-dependent inhibition[a]	
	Zero-minute preincubation		30-minute preincubation (– NADPH)		30-minute preincubation (+ NADPH)	
	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]	IC_{50} (μmol/L)[b]	Maximum inhibition (%)[c]
CYP1A2	> 15	25.4	> 15	35.7	> 15	40.5
CYP2B6	> 15	44.3	> 15	48.0	> 15	48.2
CYP2C8	8.9	57.6	9.4	55.8	6.7	62.5
CYP2C9	> 15	40.9	> 15	28.8	> 15	40.1
CYP2C19	> 15	32.1	> 15	24.1	> 15	33.4
CYP2D6	> 15	20.8	> 15	15.0	> 15	15.4
CYP3A (Midazolam)	> 15	5.9	> 15	1.1	> 15[d]	17.9[d]
CYP3A (Testosterone)	> 15	39.4	> 15	30.3	13[d]	51.9[d]
CYP = cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate a: Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} values with and without preincubation in the presence of NADPH-regenerating system, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots. b: Average data (ie, percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values. c: Maximum inhibition observed (%) is calculated with the following formula: Maximum inhibition observed (%) = 100% − the minimum percent solvent control for any test article concentration. d: Metabolism-dependent inhibition was observed.						
Study Number	SSN-03598					
Location in CTD	5.3.2.2-05					