ザズベイカプセル 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法 5
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中ズラノロン濃度測定法 5
2.7.1.1.2.2 ヒト尿中ズラノロン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.3 ヒト乳汁中ズラノロン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.4 ヒト血漿中アルプラゾラム濃度測定法 6
2.7.1.1.2.5 ヒト血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.6 ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度測定法 6
2.7.1.1.2.7 ヒト血漿中シンバスタチン及びオープンアシド体濃度測定法 7
2.7.1.1.2.8 ヒト血漿中ゾピクロン濃度測定法 7
2.7.1.1.2.9 ヒト全血中エタノール濃度測定法 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 国内薬物動態試験 (A3711 試験) Part B 8
2.7.1.2.2 海外バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験 (217-CLP-109 試験) 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ比較 11
2.7.1.3.2 食事の影響 11
2.7.1.4 付録 13

表

表 2.7.1.2-1 生物薬剤学試験一覧 7
表 2.7.1.2-2 空腹時又は食後単回経口投与時の食事の影響 8
表 2.7.1.2-3 Autofill カプセル及び ProFill カプセルの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響 10
表 2.7.1.4-1 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (1) 13
表 2.7.1.4-2 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (2) 14
表 2.7.1.4-3 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (3) 15
表 2.7.1.4-4 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーション

データ (4) 16
表 2.7.1.4-5 ヒト尿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 18
表 2.7.1.4-6 ヒト乳汁中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 19
表 2.7.1.4-7 ヒト血漿中アルプラゾラムの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 20
表 2.7.1.4-8 ヒト血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 21
表 2.7.1.4-9 ヒト血漿中モキシフロキサシンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 22
表 2.7.1.4-10 ヒト血漿中シンバスタチン及びオープンアシド体の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 23
表 2.7.1.4-11 ヒト血漿中ゾピクロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 24
表 2.7.1.4-12 ヒト全血中エタノールのガスクロマトグラフィー法による分析法のバリデーションデータ 25
表 2.7.1.4-13 生物薬剤学試験一覧表 26

図

図 2.7.1.2-1 空腹時及び食後単回経口投与後の血漿中ズラノロン濃度推移 8
図 2.7.1.2-2 各投与条件における平均血漿中ズラノロン濃度推移 11

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing	時間 0 から濃度測定可能最終評価時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

臨床試験に使用した剤型，製剤の処方一覧は 2.3.P.2.2.1 項に示す.

海外 CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (217-CLP-102) 及び海外マスバランス試験 (217-CLP-105) ではシクロデキストリンを含有した内用液剤を使用した. これら以外の海外臨床試験では，ProFill カプセル (単純混合法により製した充てん末を手動で充てんしたカプセル) の 10 mg，20 mg 及び 30 mg カプセル又は製造性に優れた Autofill カプセル (ローラーコンパクターを用いた乾式造粒法により製した充てん用顆粒をカプセル充てん機で充てんしたカプセル) の 10 mg，20 mg 及び 30 mg カプセルを使用した.

国内臨床試験では，Autofill カプセルを用いた．各試験で使用した製剤を以下に示す.

- 国内薬物動態試験 (A3711 試験) : 10 mg，20 mg 及び 30 mg カプセル
- 国内第 2 相用量設定試験 (A3731 試験) : 10 mg カプセル
- 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734 試験) : 30 mg カプセル
- 国内第 3 相併用試験 (A3736 試験) : 30 mg カプセル

A3734 試験及び A3736 試験で使用した 30 mg カプセルは，A3711 試験で使用した 30 mg カプセルと同一の処方であり，カプセル剤皮の処方も，基材はゼラチンから変更はなく，着色剤の比率が異なるのみであるため,「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン等の一部改正について」(令和 2 年 3 月 19 日，薬生薬審発 0319 第 1 号) の別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A)について」等の改正について』 (令和 2 年 3 月 19 日付け事務連絡) の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A」に基づく処方変更に該当せず，生物学的に同等であると判断した.

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

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

2.7.1.1.2　ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中ズラノロン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-01, 5.3.1.4-02, 5.3.1.4-03, 5.3.1.4-04, 5.3.1.4-05, 5.3.1.4-06, 5.3.1.4-07, 5.3.1.4-08, 5.3.1.4-09, 5.3.1.4-10, 5.3.1.4-11

ヒト血漿試料を除タンパク又は液/液抽出し，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) で定量した．定量下限は 1.00 ng/mL で設定した．本測定法は[redacted]

[redacted]でバリデーション試験を実施した．分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び ±20%以内であることを確認した．血漿中ズラノロン濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した．

2.7.1.1.2.2　ヒト尿中ズラノロン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-12

ヒト尿試料を除タンパク抽出し，ズラノロンを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 1.00 ng/mL で設定した．本測定法は[redacted]でバリデーション試験を実施した．分析単位内の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．尿中ズラノロン濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した．

2.7.1.1.2.3　ヒト乳汁中ズラノロン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-04, 5.3.1.4-13, 5.3.1.4-14

ヒト乳汁試料を除タンパク抽出し，ズラノロンを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 1.00 ng/mL で設定した．本測定法は[redacted]でバリデーション試験を実施した．分析単位内の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．乳汁中ズラノロン濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した．

2.7.1.1.2.4　ヒト血漿中アルプラゾラム濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-15, 5.3.1.4-16

ヒト血漿中アルプラゾラム濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 0.200 ng/mL であった．血漿中アルプラゾラム濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した．

2.7.1.1.2.5　ヒト血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-17

ヒト血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限はそれぞれ 0.500 ng/mL 及び 1.00 ng/mL であった．血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した．

2.7.1.1.2.6　ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-18

ヒト血漿中モキシフロキサシン濃度は[redacted]でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 50.0 ng/mL であった．血漿中モキシフロキサシン濃度の測定は

安定性が担保された期間内で実施した.

2.7.1.1.2.7　　ヒト血漿中シンバスタチン及びオープンアシド体濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-19

ヒト血漿中シンバスタチン及びその代謝物であるオープンアシド体濃度は [redacted] でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は共に 0.100 ng/mL であった．血漿中シンバスタチン及びオープンアシド体濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した.

2.7.1.1.2.8　　ヒト血漿中ゾピクロン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-20, 5.3.1.4-21

ヒト血漿中ゾピクロン濃度は [redacted] でバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 0.500 ng/mL であった．血漿中ゾピクロン濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した.

2.7.1.1.2.9　　ヒト全血中エタノール濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-22

ヒト全血中エタノール濃度は [redacted] でバリデートされた方法を用い，ガスクロマトグラフィー法で定量した．本法の定量下限は 0.04 mg/dL であった．全血中エタノール濃度の測定は安定性が担保された期間内で実施した.

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

ズラノロンの生物薬剤学の検討を表 2.7.1.2-1 に示す試験で実施した．ズラノロンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.4-13 に示す.

表 2.7.1.2-1　　生物薬剤学試験一覧

治験の略名	試験番号	試験デザイン及び対照の種類	用法用量 [ロット番号]	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
国内薬物動態試験*	A3711	Part B (食事の影響) 非盲検，2 群 2 期クロスオーバー試験	Autofill カプセル 30 mg [redacted] を空腹時又は食後 (高脂肪食) に単回経口投与.	国内	評価	5.3.3.1-01
海外バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験	217-CLP-109	非盲検，並行群間試験	Autofill カプセル 30 mg [redacted] 又は ProFill カプセル 30 mg [redacted] を食後 (高脂肪食又は低脂肪食) 又は空腹時に単回経口投与	海外	参考	5.3.1.2-01

*：Part B で食事の影響を検討.

2.7.1.2.1　国内薬物動態試験 (A3711 試験) Part B

添付資料：5.3.3.1-01

ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill カプセル) を健康成人 12 例に空腹時又は食後 (高脂肪食) に単回経口投与し，2 群 2 期のクロスオーバーデザインで食事の影響を検討した．このときの分散分析による食事の影響の検討結果を表 2.7.1.2-2 に，平均血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す．なお，食後投与時の条件は食後 30 分以内とした．

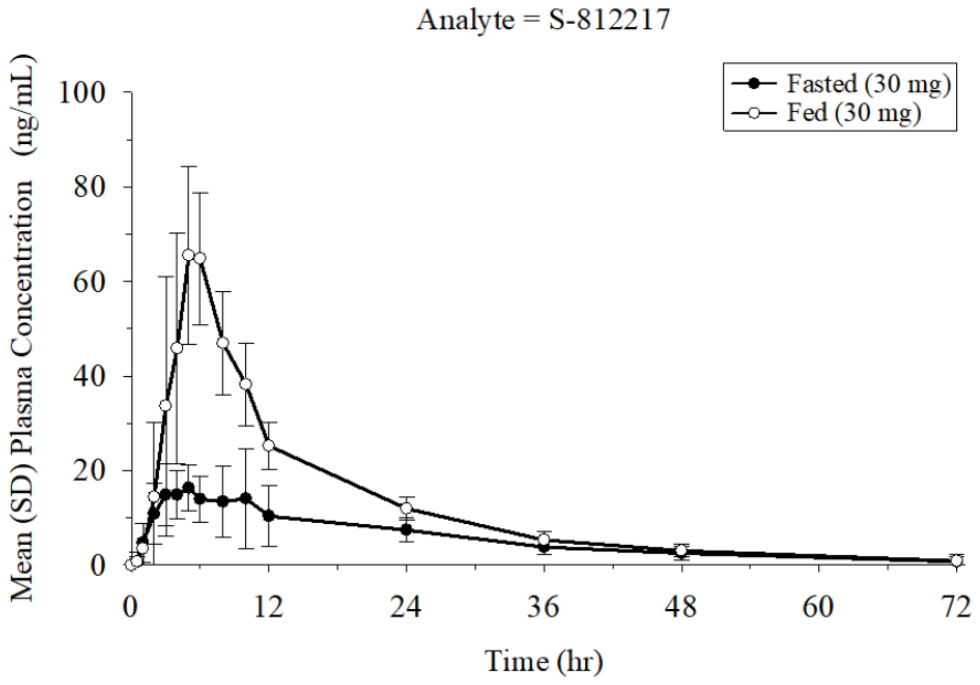
空腹時投与及び食後投与での最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はそれぞれ 4.00 及び 5.00 時間であった．空腹時投与に対する食後投与時の最高血漿中濃度 (C_{max})，投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-last}}$) 及び投与時から無限大時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-inf}}$) の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，それぞれ 4.0930 (3.3928～4.9377)，2.3699 (2.0158～2.7862) 及び 2.3286 (2.0173～2.6880) であった．

表 2.7.1.2-2　空腹時又は食後単回経口投与時の食事の影響

パラメータ	空腹時投与		食後投与		食後投与/空腹時投与		
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max} (ng/mL)	12	18.3	12	74.8	4.0930	3.3928	4.9377
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	12	352.9	12	836.2	2.3699	2.0158	2.7862
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	11	375.0	12	873.3	2.3286	2.0173	2.6880

出典：5.3.3.1-01_A3711_Table 11.3-10

図 2.7.1.2-1　空腹時及び食後単回経口投与後の血漿中ズラノロン濃度推移



S-812217＝ ズラノロン．
算術平均値＋標準偏差．12 例/群．
出典：5.3.3.1-01_A3711_Figure 11.3-4.

2.7.1.2.2 海外バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験 (217-CLP-109 試験)

添付資料：5.3.1.2-01

2 つのズラノロンカプセル製剤 (ProFill カプセル及び Autofill カプセル) を健康成人 60 例に単回経口投与し，非盲検，非無作為化及び並行群間試験として 5 つの投与条件における相対バイオアベイラビリティ並びにズラノロンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．

被験者を以下のいずれかのコホートに割当て，ProFill カプセル又は Autofill カプセルとしてズラノロン 30 mg を単回投与した．なお，食後 (高脂肪食又は低脂肪食) 投与時の条件は食後 30 分以内とした．

- Treatment A: 30-mg Autofill カプセル単回投与 (空腹時)
- Treatment B: 30-mg ProFill カプセル単回投与 (空腹時)
- Treatment C: 30-mg Autofill カプセル単回投与 (食後 [高脂肪食])
- Treatment D: 30-mg ProFill カプセル単回投与 (食後 [高脂肪食])
- Treatment E: 30-mg Autofill カプセル単回投与 (食後 [低脂肪食])

このときの分散分析による Autofill カプセルの ProFill カプセルに対する相対バイオアベイラビリティ及び Autofill カプセルの食事の影響の検討結果を表 2.7.1.2-3 に，平均血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す．

Autofill カプセル及び ProFill カプセル投与後の T_{max} は，空腹時投与では両製剤とも 6.00 時間であり，食後投与では 5.00～6.00 時間であった．

両製剤を高脂肪食摂取後に投与したとき，Autofill カプセル投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，ProFill カプセル投与時と比べてそれぞれ 0.82 倍及び 0.83 倍であった．

Autofill カプセル及び ProFill カプセル投与による，高脂肪食摂取後投与時のズラノロンの曝露は，いずれも空腹時投与時と比較して高かった．

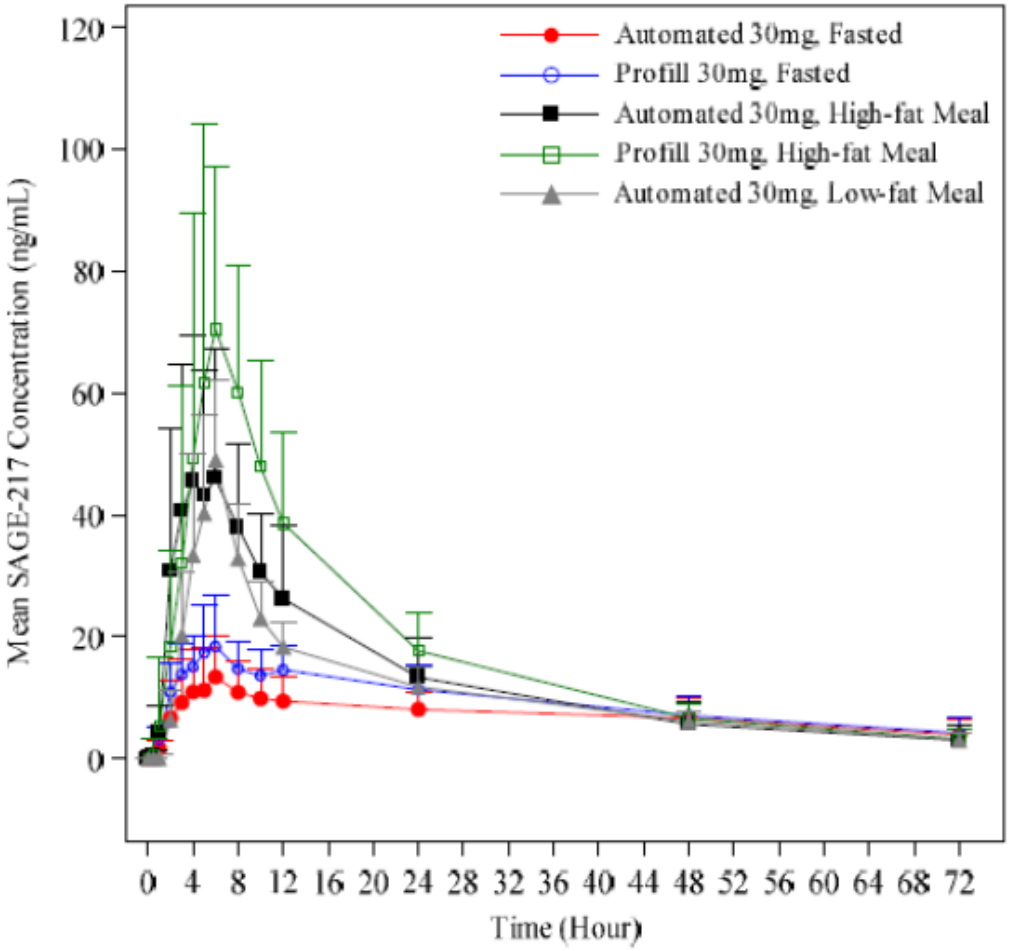
Autofill カプセルでは，空腹時投与時と比べて，高脂肪食摂取後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 4.44 倍及び 1.90 倍に増加し，低脂肪食摂取後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 3.28 倍及び 1.55 倍に増加した．なお，空腹時投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ が推定できたのは少数の被験者のみであったことから，$AUC_{0\text{-}inf}$ に基づく比較に関する考察は実施しなかった．また，低脂肪食摂取後投与時と比べて高脂肪食摂取後投与時では C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.37 倍及び 1.13 倍に増加した．

表 2.7.1.2-3 Autofill カプセル及び ProFill カプセルの相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響

	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
Relative Bioavailability				
Autofill (fasted, Test) versus ProFill (fasted, Reference)	C_{max} (ng/mL)	13.63 (12)	19.66 (12)	0.694 (0.525, 0.916)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	469.6 (11)	642.0 (12)	0.731 (0.571, 0.938)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	612.7 (3)	609.7 (5)	1.005 (0.646, 1.562)
Autofill (high-fat meal, Test) versus ProFill (high-fat meal, Reference)	C_{max} (ng/mL)	61.81 (12)	74.97 (12)	0.824 (0.660, 1.030)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	950.0 (12)	1110 (12)	0.856 (0.681, 1.075)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1003 (11)	1214 (12)	0.826 (0.640, 1.066)
Food Effect for Autofill capsule				
Autofill (high-fat meal, Test) versus Autofill (fasted, Reference)	C_{max} (ng/mL)	60.44 (12)	13.61 (12)	4.442 (3.548, 5.560)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	893.7 (12)	469.9 (11)	1.902 (1.470, 2.460)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	924.7 (11)	624.8 (3)	1.480 (0.962, 2.277)
Autofill (low-fat meal, Test) versus Autofill (fasted, Reference)	C_{max} (ng/mL)	46.95 (12)	14.32 (12)	3.279 (2.596, 4.143)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	755.8 (12)	486.6 (11)	1.553 (1.248, 1.933)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	861.4 (10)	673.6 (3)	1.279 (0.955, 1.713)
Autofill (high-fat meal, Test) versus Autofill (low-fat meal, Reference)	C_{max} (ng/mL)	63.36 (12)	46.11 (12)	1.374 (1.169, 1.614)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	934.9 (12)	738.3 (12)	1.266 (1.034, 1.551)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	977.3 (11)	864.5 (10)	1.131 (0.883, 1.447)

Note: The high-fat meal contained 901 kcal with 58% of the total caloric content provided by fat.
Note: The low-fat meal contained 470 kcal with 24% of the total caloric content provided by fat.
出典：5.3.1.2-01_217-CLP-109 CSR Table 9

図 2.7.1.2-2　　各投与条件における平均血漿中ズラノロン濃度推移



Automated = Autofill capsule，SAGE-217 = ズラノロン.
算術平均値 ± 標準偏差．12 例/群.
出典：5.3.1.2-01_217-CLP-109_Figure 14.2.6.1

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　　製剤間のバイオアベイラビリティ比較

217-CLP-109 試験で実施した相対バイオアベイラビリティの評価結果から，両方の製剤を空腹時投与したとき，Autofill カプセル投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は，ProFill カプセル投与時と比較してそれぞれ 0.69 倍及び 0.73 倍であった．また，両方の製剤を高脂肪食摂取後に投与したとき，ProFill カプセル投与時と比べて Autofill カプセル投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は，それぞれ 0.82 倍及び 0.86 倍に低下した．217-CLP-109 試験は並行群間試験であり，異なる被験者間での比較ではあるものの，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ に基づく Autofill カプセルの曝露は ProFill カプセルと比べてやや低かった．

2.7.1.3.2　　食事の影響

A3711 試験 Part B において Autofill カプセルで空腹時及び食後 (高脂肪食) に単回経口投与したとき，空腹時投与と比べて食後 (高脂肪食) 投与においてズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は

それぞれ 4.09 倍及び 2.33 倍に増加した．この結果は，Autofill カプセルでの食後 (高脂肪食) 投与で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ がそれぞれ 4.44 倍及び 1.90 倍に増加した 217-CLP-109 試験の結果と同様であり，ズラノロンの薬物動態に食事が大きく影響すると考えられる．一方で，217-CLP-109 試験では，Autofill カプセルでの高脂肪食摂取後投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は低脂肪食摂取後投与時と比べて 1.37 倍及び 1.13 倍に増加したことから，Autofill カプセルでは食事の種類 (高脂肪食又は低脂肪食) はズラノロンの曝露に実質的な影響を与えないと考えられる．以上の結果から，ズラノロンの投与に際し，その曝露量を高めるためには，ズラノロンは空腹時の服用を避け，食後速やかに服用する必要があると考える．

国内第 2 相及び第 3 相試験 (A3731 試験，A3734 試験及び A3736 試験) では，ズラノロンの投与時の食事条件として，夕食後 1 時間以内に服薬すること，夕食後 1 時間以内に服薬できなかった場合は就寝までに軽食を摂取後に服用することを設定した．

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (1)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	1805A3711, 1818A3731, 2122A3734, 2207A3736	
Analyte	Zuranolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 2000	
Calibration Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ[b]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 30.0, 400
Within-run Precision (%)	3.6	1.9 to 2.1
Within-run Accuracy (%)	105.6	101.0 to 106.4
Between-run Precision (%)	9.0	3.2 to 4.1
Between-run Accuracy (%)	96.5	104.4 to 106.7
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%)	2.8	
Within-run Accuracy (%)	93.0	
Stability in Matrix	Stable after 4 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 367 days at −20°C, 4 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 367 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 4°C	
Study Number	S-812217-CF-001-L, S-812217-CF-006-N	
Location in CTD	5.3.1.4-01, 5.3.1.4-02	

a: Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-2 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (2)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	217-CLP-102, 217-CLP-114, 217-MDD-201, 217-PPD-201	
Analyte	Zuranolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 5000	
Calibration Range (ng/mL)	1.00 to 1000	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 40.0, 750
Within-run Precision (%CV[b])	12.6 to 15.9	2.3 to 13.7
Within-run Accuracy (%Bias)	−4.4 to 7.0	−5.7 to 0.5
Between-run Precision (%CV)	14.3	4.1 to 9.3
Between-run Accuracy (%Bias)	3.0	−4.8 to −2.0
Dilution Factor	50	
Within-run Precision (%CV)	3.9	
Within-run Accuracy (%Bias)	10.0	
Stability in Matrix	Stable after 4 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 367 days at −20°C, 4 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 367 days at −80°C, and at least for 27 hours at room temperature	
Reinjection Reproducibility	Stable at least for 7 days refrigerated	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-03, 5.3.1.4-04, 5.3.1.4-05, 5.3.1.4-06	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-3 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (3)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	217-CLP-105	
Analyte	Zuranolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 2000	
Calibration Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 25.0, 375
Within-run Precision (%CV[b])	2.3 to 7.1	1.2 to 5.0
Within-run Accuracy (%Bias)	−11.9 to 6.0	−8.5 to 7.2
Between-run Precision (%CV)	8.1	2.2 to 4.3
Between-run Accuracy (%Bias)	−1.4	−6.9 to 4.3
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	2.6	
Within-run Accuracy (%Theoretical)	95.0	
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (ambient temperature) cycles, at least for 70 days at −20°C, at least for 22 days at −80°C, and at least for 25 hours at ambient temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 129 hours at 5°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-07, 5.3.1.4-08	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-4 ヒト血漿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ (4)

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	217-CLP-106, 217-CLP-107, 217-CLP-108, 217-CLP-109, 217-CLP-110, 217-CLP-111, 217-CLP-112, 217-CLP-113, 217-CLP-115, 217-CLP-116, 217-CLP-117, 217-MDD-301, 217-MDD-301 Part B, 217-MDD-305, 217-PPD-301	
Analyte	Zuranolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 5000	
Calibration Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 15.0, 65.0, 400
Within-run Precision (CV[b], %)	3.7 to 9.9	1.6 to 6.3
Within-run Accuracy (Bias, %)	−5.2 to 9.8	−1.7 to 8.7
Between-run Precision (Total CV, %)	10.3	3.0 to 5.8
Between-run Accuracy (Bias, %)	1.8	−0.7 to 3.7
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (CV, %)	2.7	
Within-run Accuracy (Bias, %)	−0.1	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 476 days at −20°C, 5 freeze (−70°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 688 days at −70°C, and at least for 25 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 120 hours at 10°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-09, 5.3.1.4-10, 5.3.1.4-11	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-5　　ヒト尿中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Urine ([redacted])	
Study Number Supported	217-CLP-102	
Analyte	Zuranolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 5000	
Calibration Range (ng/mL)	1.00 to 1000	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 40.0, 750
Within-run Precision (%CV[b])	6.3 to 10.8	1.7 to 7.0
Within-run Accuracy (%Bias)	−2.5 to 3.0	−13.2 to 3.3
Between-run Precision (%CV)	NE	NE
Between-run Accuracy (%Bias)	NE	NE
Dilution Factor	50	
Within-run Precision (%CV)	4.4	
Within-run Accuracy (%Bias)	−6.0	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 5 days at −20°C, 4 freeze (−80°C) – thaw (room temperature) cycles, at least for 7 days at −80°C, at least for 24 hours at room temperature, and at least for 2 hours on ice	
Reinjection Reproducibility	Stable at least for 5 days refrigerated	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-12	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification, NE: Not estimated

表 2.7.1.4-6 ヒト乳汁中ズラノロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Breast milk	
Study Number Supported	217-CLP-114, 217-PPD-201	
Analyte	Zuranolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1.00	
Quantification Range (ng/mL)	1.00 to 2500	
Calibration Range (ng/mL)	1.00 to 500	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1.00	3.00, 20.0, 400
Within-run Precision (%CV[b])	8.0 to 9.6	2.4 to 9.2
Within-run Accuracy (%Bias)	−17.4 to −7.8	−14.5 to −5.7
Between-run Precision (%CV)	9.5	4.0 to 6.1
Between-run Accuracy (%Bias)	−11.7	−13.3 to −6.7
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	4.8	
Within-run Accuracy (%Bias)	−7.2	
Stability in Matrix	Stable after 4 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 362 days at −20°C, 4 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 362 days at −80°C, at least for 15 days at 4°C, at least for 26 hours at room temperature, and at least for 2 hours on ice	
Reinjection Reproducibility	Stable at least for 5 days refrigerated	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-04, 5.3.1.4-13, 5.3.1.4-14	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-7　　ヒト血漿中アルプラゾラムの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	217-CLP-116	
Analyte	Alprazolam	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.200	
Quantification Range (ng/mL)	0.200 to 300	
Calibration Range (ng/mL)	0.200 to 30.0	
	LLOQ[b]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	0.200	0.600, 12.0, 24.0
Within-run Precision (%)	NR	1.6 to 9.0
Within-run Accuracy (%)	NR	89.8 to 108.3
Between-run Precision (%)	NR	5.9 to 8.2
Between-run Accuracy (%)	NR	100.4 to 104.4
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (%)	NR	
Within-run Accuracy (%)	NR	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze–thaw (room temperature) cycles, at least for 151 days at −20°C, at least for 508 days at −70°C, and at least for 6 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 75 hours at room temperature	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-15, 5.3.1.4-16	

a: Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification, NR: Not reported

表 2.7.1.4-8 ヒト血漿中ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)			
Study Number Supported	217-CLP-102			
Analyte	Bupropion		Hydroxybupropion	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.500		1.00	
Quantification Range (ng/mL)	0.500 to 1500		1.00 to 3000	
Calibration Range (ng/mL)	0.500 to 200		1.00 to 400	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	0.500	1.25, 3.00, 10.0, 30.0, 150	1.00	2.50, 6.00, 20.0, 60.0, 300
Within-run Precision (%C.V.[b])	3.21 to 5.64	1.86 to 7.04	2.50 to 5.33	0.863 to 8.81
Within-run Accuracy (%Difference)	−13.2 to −10.3	−11.7 to −6.03	−5.64 to −0.571	−3.24 to 9.26
Between-run Precision (%C.V.)	4.58	3.52 to 5.25	4.50	5.48 to 9.75
Between-run Accuracy (%Difference)	−11.8	−8.76 to −5.40	−2.12	−1.17 to 3.13
Dilution Factor	10		10	
Within-run Precision (%C.V.)	2.14 to 9.96		1.36 to 9.84	
Within-run Accuracy (%Difference)	−13.4 to 3.66		−13.4 to 0.195	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−70°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 478 days at −70°C, and at least for 14 hours on ice		Stable after 3 freeze (−70°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 478 days at −70°C, at least 8 hours at room temperature, and at least for 14 hours on ice	
Processed Extract Stability	Stable at least for 94.25 hours at 4°C		Stable at least for 94.25 hours at 4°C	
Study Number	[redacted]			
Location in CTD	5.3.1.4-17			

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-9　　ヒト血漿中モキシフロキサシンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	217-CLP-112	
Analyte	Moxifloxacin	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	50.0	
Quantification Range (ng/mL)	50.0 to 100000	
Calibration Range (ng/mL)	50.0 to 10000	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	50.0	150, 800, 8000
Within-run Precision (CV[b], %)	1.3 to 2.8	0.100 to 1.8
Within-run Accuracy (Bias, %)	−3.7 to 13.1	−1.9 to 4.9
Between-run Precision (Total CV, %)	8.7	1.8 to 2.8
Between-run Accuracy (Bias, %)	3.2	−0.5 to 2.1
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (CV, %)	1.5	
Within-run Accuracy (Bias, %)	−1.7	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 216 days at −20°C, 5 freeze (−70°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 216 days at −70°C, and at least for 25 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least 120 hours at 10°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-18	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-10 ヒト血漿中シンバスタチン及びオープンアシド体の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: Sodium Heparin)			
Study Number Supported	217-CLP-102			
Analyte	Simvastatin		Simvastatin acid	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100		0.100	
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 50.0		0.100 to 50.0	
Calibration Range (ng/mL)	0.100 to 50.0		0.100 to 50.0	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ	LLOQ	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	0.100	0.250, 0.600, 2.40, 8.00, 40.0	0.100	0.250, 0.600, 2.40, 8.00, 40.0
Within-run Precision (%C.V.[b])	3.26 to 11.1	0.844 to 8.89	3.03 to 9.29	1.33 to 8.09
Within-run Accuracy (%Difference)	−8.20 to 5.78	−9.92 to 4.98	−1.41 to 9.17	−5.65 to 6.97
Between-run Precision (%C.V)	7.84	5.05 to 5.97	6.17	4.29 to 6.47
Between-run Accuracy (%Difference)	−0.294	−2.65 to 0.0897	3.81	−0.961 to 2.56
Dilution Factor	NR		NR	
Within-run Precision (%C.V.)	NR		NR	
Within-run Accuracy (%Difference)	NR		NR	
Stability in Matrix	Stable after 4 freeze (−70°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 1315 days at −70°C, and at least for 8.75 hours on ice		Stable after 4 freeze (−70°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 1315 days at −70°C, and at least for 8.75 hours on ice	
Processed Extract Stability	Stable at least for 84.5 hours at 4°C		Stable at least for 84.5 hours at 4°C	
Study Number	[redacted]			
Location in CTD	5.3.1.4-19			

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification, NR: Not reported

表 2.7.1.4-11　　ヒト血漿中ゾピクロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: K_2EDTA)	
Study Number Supported	217-CLP-113, 217-CLP-117	
Analyte	Zopiclone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.500	
Quantification Range (ng/mL)	0.500 to 1000	
Calibration Range (ng/mL)	0.500 to 100	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	0.500	1.50, 30.0, 75.0
Within-run Precision (%CV[b])	9.1 to 14.8	1.3 to 8.2
Within-run Accuracy (%Bias)	−5.6 to 1.8	−4.0 to 10.0
Between-run Precision (%CV)	11.6	6.0 to 9.0
Between-run Accuracy (%Bias)	−2.4	2.7 to 4.1
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	2.8	
Within-run Accuracy (%Bias)	9.6	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−70°C) –thaw (ice-water bath) cycles, 3 freeze (−20°C) –thaw (4°C) cycles, at least for 99 days at −20°C, at least for 1133 days at −70°C, and at least for 6.5 hours at 4°C	
Processed Extract Stability	Stable at least 48 hours at 4°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-20, 5.3.1.4-21	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-12 ヒト全血中エタノールのガスクロマトグラフィー法による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Whole blood (Sodium Fluoride/Potassium Oxalate)	
Study Number Supported	217-CLP-116	
Analyte	Ethanol	
Lower Limit of Quantification (mg/dL)	0.04	
Quantification Range (mg/dL)	NR	
Calibration Range (mg/dL)	NR	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (mg/dL)	0.04	NR
Within-run Precision (CV[b], %)	0.9	0.6 to 1.7
Within-run Accuracy (Bias, %)	NR	NR
Between-run Precision (CV, %)	0.5	0.4 to 1.8
Between-run Accuracy (Bias, %)	1	−3.2 to 1.2
Dilution Factor	NR	
Within-run Precision (CV, %)	NR	
Within-run Accuracy (Bias, %)	NR	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−20°C) –thaw cycles and at least for 8 months at −20°C	
Processed Extract Stability	NR	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-22	

a: Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification, NR: Not reported

表 2.7.1.4-13　　生物薬剤学試験一覧表

試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法用量 [ロット番号]	被験者, 例数 (男性/女性) [平均年齢, 範囲]	投与	ズラノロンのパラメータの幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
						C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	
A3711	薬物動態試験	非盲検, 2 群 2 期クロスオーバー試験	Part B (食事の影響) ; ズラノロン 30 mg 単回経口投与 30 mg カプセル 1 カプセル (Autofill) [■■■■■]	日本人健康成人 12 (12/0) [22.9歳 (20-28)]	空腹時	18.3 (50.2)	4.00 (2.00, 10.00)	352.9 (38.1)	380.6 (35.6)	16.8 (56.2)	5.3.3.1-01
					食後	74.8 (17.1)	5.00 (3.00, 8.00)	836.2 (15.1)	873.3 (14.6)	13.7 (36.6)	
217-CLP-109	バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験	非盲検, 並行群間試験	Treatment A ズラノロン 30 mg 単回経口投与 30 mg カプセル 1 カプセル (Autofill) [■■■■■]	外国人健康成人 12 (4/8) [39.3歳 (26-53)]	空腹時	13.75 (45.2)	6.00 (3.00, 24.0)	472.6 (40.1)	582.7 (48.5)	28.33 (37.1)	5.3.1.2-01
			Treatment B ズラノロン 30 mg 単回経口投与 30 mg カプセル 1 カプセル (ProFill) [■■■■■]	外国人健康成人 12 (6/6) [37.3歳 (20-51)]	空腹時	19.48 (34.3)	6.00 (3.00, 24.0)	638.4 (28.9)	628.3 (28.5)	30.06 (48.2)	
			Treatment C ズラノロン 30 mg 単回経口投与 30 mg カプセル 1 カプセル (Autofill) [■■■■■]	外国人健康成人 12 (7/5) [41.3歳 (23-55)]	食後 (高脂肪食)	59.79 (20.7)	5.00 (2.00, 12.0)	889.1 (35.3)	942.5 (38.4)	19.71 (46.5)	
			Treatment D ズラノロン 30 mg 単回経口投与 30 mg カプセル 1 カプセル (ProFill) [■■■■■]	外国人健康成人 12 (4/8) [34.7歳 (25-53)]	食後 (高脂肪食)	77.50 (35.1)	6.00 (5.00, 8.00)	1187 (27.6)	1285 (28.4)	18.81 (31.8)	
			Treatment E ズラノロン 30 mg 単回経口投与 30 mg カプセル 1 カプセル (Autofill) [■■■■■]	外国人健康成人 12 (3/9) [39.4歳 (22-52)]	食後 (低脂肪食)	48.87 (29.4)	6.00 (4.02, 6.02)	776.3 (21.9)	899.7 (21.1)	24.63 (32.9)	

a 中央値 (最小値-最大値)

ザズベイカプセル 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 7
2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 16
2.7.2.2.1.1 国内薬物動態試験 (A3711) 16
2.7.2.2.1.2 海外マスバランス試験 (217-CLP-105) 22
2.7.2.2.1.3 海外乳汁移行評価試験 (217-CLP-114) 25
2.7.2.2.1.4 海外高齢者対象薬物動態試験 (217-CLP-115) 27
2.7.2.2.2 患者における薬物動態試験 32
2.7.2.2.2.1 国内第 2 相用量設定試験 (A3731) 32
2.7.2.2.2.2 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734) 33
2.7.2.2.2.3 国内第 3 相併用試験 (A3736) 34
2.7.2.2.2.4 海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B) 36
2.7.2.2.2.5 海外うつ病対象第 3 相試験-1 (217-MDD-301A) 37
2.7.2.2.2.6 海外うつ病対象第 3 相試験-2 (217-MDD-301B) 37
2.7.2.2.2.7 海外産後うつ病対象第 3 相試験-1 (217-PPD-201B) 37
2.7.2.2.2.8 海外産後うつ病対象第 3 相試験-2 (217-PPD-301) 38
2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験 38
2.7.2.2.3.1 海外腎機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-107) 38
2.7.2.2.3.2 海外肝機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-108) 39
2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験 42
2.7.2.2.4.1 海外 CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (217-CLP-102) 42
2.7.2.2.4.2 海外 CYP3A 誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験 (217-CLP-106) 43
2.7.2.2.4.3 海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1 (217-CLP-111) 47
2.7.2.2.4.4 海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2 (217-CLP-116) 51
2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験 58
2.7.2.2.5.1 海外 Thorough QT/QTc 試験 (217-CLP-112) 58
2.7.2.2.5.2 海外薬物嗜好性試験 (217-CLP-110) 60
2.7.2.2.5.3 海外自動車運転能力評価試験-1 (217-CLP-113) 63
2.7.2.2.5.4 海外自動車運転能力評価試験-2 (217-CLP-117) 66
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 70

2.7.2.3.1 薬物動態 70
2.7.2.3.1.1 血漿中薬物曝露 70
2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄 70
2.7.2.3.2.1 吸収 70
2.7.2.3.2.2 分布 70
2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄 71
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 72
2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因 78
2.7.2.3.4.1 体重の影響 78
2.7.2.3.4.2 年齢の影響 78
2.7.2.3.4.3 性別の影響 79
2.7.2.3.4.4 人種の影響 79
2.7.2.3.4.5 肝機能の影響 80
2.7.2.3.4.6 腎機能の影響 80
2.7.2.3.5 薬物相互作用 81
2.7.2.3.5.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 81
2.7.2.3.5.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 83
2.7.2.4 付録 85

表

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 10
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧 12
表 2.7.2.2-1 A3711 試験の試験条件 17
表 2.7.2.2-2 ズラノロン朝食後単回経口投与時の日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者における薬物動態パラメータ 19
表 2.7.2.2-3 白人健康成人にズラノロンを朝食後単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の用量比例性に関する分散分析 20
表 2.7.2.2-4 全血中及び血漿中総放射能並びに血漿中ズラノロンの薬物動態パラメータ 25
表 2.7.2.2-5 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回反復投与後の 5 日目の血漿中薬物動態パラメータ 26
表 2.7.2.2-6 ズラノロン服薬時の 1 日あたりの乳児摂取量及び相対的乳児摂取量 26
表 2.7.2.2-7 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの 5 日目の血漿タンパク非結合率 26
表 2.7.2.2-8 高齢者及び非高齢者にズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの 5 日目の薬物動態パラメータの比較 29
表 2.7.2.2-9 男性及び女性にズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの 5 日目

の薬物動態パラメータの比較 31
表 2.7.2.2-10 非高齢者にズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与後 70，90 又は 100 mg を 6 日目に投与したときの薬物動態パラメータ 32
表 2.7.2.2-11 腎機能障害者と腎機能正常者のズラノロンの薬物動態の比較 39
表 2.7.2.2-12 肝機能障害者と肝機能正常者のズラノロンの薬物動態パラメータ (1 mg 投与時の用量換算値) の比較 41
表 2.7.2.2-13 シンバスタチンの薬物動態パラメータの比較 42
表 2.7.2.2-14 オープンアシド体の薬物動態パラメータの比較 43
表 2.7.2.2-15 ブプロピオンの薬物動態パラメータの比較 43
表 2.7.2.2-16 ヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータの比較 43
表 2.7.2.2-17 ズラノロン単独投与時及びリファンピシン又はイトラコナゾール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較 46
表 2.7.2.2-18 ズラノロン (30 mg) 単独投与時及びアルプラゾラム又はエタノール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較 48
表 2.7.2.2-19 ズラノロン (50 mg) 単独投与時及びアルプラゾラム又はエタノール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較 53
表 2.7.2.2-20 アルプラゾラム単独投与時及びズラノロン併用投与時のアルプラゾラムの薬物動態パラメータの比較 53
表 2.7.2.2-21 エタノール単独投与時及びズラノロン併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータの比較 53
表 2.7.2.2-22 217-CLP-112 試験の投与スケジュール 59
表 2.7.2.2-23 健康成人にズラノロン 30, 60 及び 90 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ 61
表 2.7.2.2-24 投与期における Drug Liking VAS の E_{max} の推測統計の結果 (Modified Completer Set) (217-CLP-110) 62
表 2.7.2.2-25 Day 2 及び 6 の SDLP の要約と比較 (217-CLP-113) 64
表 2.7.2.2-26 血漿中ズラノロン濃度と SDLP のプラセボとの違いとの相関解析結果 (217-CLP-113) 65
表 2.7.2.2-27 Day 2 及び 8 の SDLP の要約と比較 (217-CLP-117) 68
表 2.7.2.2-28 血漿中ズラノロン濃度と SDLP のプラセボとの違いとの相関解析結果 (217-CLP-117) 68
表 2.7.2.3-1 ズラノロン 30 mg 単回投与時の血漿ズラノロンのタンパク非結合率 (%) (217-CLP-107，217-CLP-108，217-CLP-114) 71
表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態解析に追加した臨床試験 72
表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景の概要 72
表 2.7.2.3-4 母集団薬物動態パラメータ推定値 73
表 2.7.2.3-5 うつ病患者にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの推定薬物動態パラメータの要約 78

表 2.7.2.3-6 日本人健康成人及び日本人健康高齢者でのズラノロン 30 mg 朝食後単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較 (A3711)....79
表 2.7.2.3-7 日本人健康成人及び白人健康成人でのズラノロンの薬物動態パラメータの比較....80
表 2.7.2.4-1 臨床薬物動態試験 (薬物相互作用試験を除く) の要約....85
表 2.7.2.4-2 薬物相互作用試験の要約....91

図

図 2.7.2.2-1 ズラノロンの朝食後単回経口投与後の日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者における平均血漿中濃度推移....18
図 2.7.2.2-2 日本人健康成人におけるズラノロン朝食後単回経口投与時の用量と C_{max} の関係....19
図 2.7.2.2-3 日本人健康成人におけるズラノロン朝食後単回経口投与時の用量と $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係....20
図 2.7.2.2-4 ズラノロンの夕食後反復経口投与後の日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者における平均血漿中濃度推移....21
図 2.7.2.2-5 [^{14}C]-ズラノロン 30 mg 空腹時単回投与後の平均全血中総放射能濃度及び血漿中総放射能濃度の推移....23
図 2.7.2.2-6 [^{14}C]-ズラノロン 30 mg 空腹時単回投与後の平均血漿中総放射能濃度及び血漿中ズラノロン濃度の推移....24
図 2.7.2.2-7 [^{14}C]-ズラノロン 30 mg 空腹時単回投与後の尿，糞便及び全体の平均累積排泄率....24
図 2.7.2.2-8 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの 5 日目の平均血漿中ズラノロン濃度推移....27
図 2.7.2.2-9 ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの年齢別の血漿中ズラノロン濃度推移....28
図 2.7.2.2-10 ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの性別ごとの血漿中ズラノロン濃度推移....30
図 2.7.2.2-11 非高齢者コホートにズラノロンを 50 mg で反復投与後 70，90 又は 100 mg を 6 日目に投与したときの血漿中ズラノロン濃度推移....31
図 2.7.2.2-12 A3731 試験の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度....32
図 2.7.2.2-13 A3734 試験 (Part A) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度....33
図 2.7.2.2-14 A3734 試験 (Part B) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度....34
図 2.7.2.2-15 A3736 試験 (Part A) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後

の血漿中ズラノロン濃度 35
図 2.7.2.2-16 A3736 試験 (Part B) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度 36
図 2.7.2.2-17 腎機能正常者及び腎機能障害者におけるズラノロン単回投与時の平均血漿中ズラノロン濃度推移 39
図 2.7.2.2-18 肝機能正常者及び肝機能障害者におけるズラノロン単回投与時の平均血漿中ズラノロン濃度 41
図 2.7.2.2-19 ズラノロン単独投与時及びリファンピシン併用投与時の平均血漿中ズラノロン濃度推移 (投与後 24 時間まで) 45
図 2.7.2.2-20 ズラノロン単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の平均血漿中ズラノロン濃度推移 (投与後 24 時間まで) 46
図 2.7.2.2-21 視覚記憶に関するパフォーマンス*の投与前からの変化量の推移 48
図 2.7.2.2-22 実行機能に関するパフォーマンス*の投与前からの変化量の推移 49
図 2.7.2.2-23 MOAA/S スコア*の推移 50
図 2.7.2.2-24 精神運動機能に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均 54
図 2.7.2.2-25 単純注意に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均 55
図 2.7.2.2-26 視覚記憶に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均 56
図 2.7.2.2-27 複合注意に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均 57
図 2.7.2.2-28 実行機能に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均 58
図 2.7.2.2-29 ズラノロンの血漿中濃度とモデルに基づく ΔΔQTcF (平均値及び 90%信頼区間) の関係 60
図 2.7.2.2-30 Day 2 及び 6 の血漿中ズラノロン濃度と走行中の横揺れの程度の上昇の関係 65
図 2.7.2.2-31 Day 2 及び 8 の血漿中ズラノロン濃度と走行中の横揺れの程度の上昇の関係 69
図 2.7.2.3-1 共変量がズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日反復経口投与したときの 14 日目の薬物動態パラメータに及ぼす影響 75
図 2.7.2.3-2 併用薬の薬物動態に及ぼすズラノロンの影響 83
図 2.7.2.3-3 ズラノロンの薬物動態に及ぼす他剤の影響 84

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	時間 0 から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity	時間 0 から無限大時間まで外挿したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing	時間 0 から濃度測定可能最終評価時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	時間 0 から投与間隔時間 τ までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
C-QTc	concentration-QTc	(薬物濃度-QTc)
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximum (peak) effect	(最大スコア)
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction	Fridericia 式により補正した QT 間隔
ΔΔQTcF	baseline-adjusted, placebo-corrected	Fridericia 法を用いてベースライン時に補

	QT interval corrected using Fridericia's method	正したプラセボ補正 QT 間隔
SDLP	standard deviation of lateral position	(横揺れの程度)
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
Vc/F	apparent volume of distribution in central compartment	みかけの中央コンパートメントの分布容積
Vp/F	apparent volume of distribution in peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase	みかけの終末相分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

ズラノロンの非臨床薬物動態試験として，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験により分布，代謝及び薬物間相互作用を評価した (表 2.7.2.1-1)．各試験の結果の要約は 2.7.2.3.2 項に記載し，詳細については非臨床薬物動態試験の概要文及び概要表 (2.6.4 項及び 2.6.5 項参照) に示した．

ズラノロンのヒトにおける血漿タンパク結合率は約 99%であり，主結合タンパクはアルブミンで，α1-酸性糖タンパクにも結合した (2.6.4.4.1.1 項参照)．また，ズラノロンの主要なヒト代謝物である，SGE-02369 (M117)，SGE-07672 (M125)，SGE-03632 (M135)，及び SGE-03633 (M136) のヒトにおける血漿タンパク結合率は，いずれも 95%以上であった (2.6.4.4.1.2 項参照)．

ヒトにおけるズラノロンの主な代謝経路は，酸化的代謝 (ステロイド基の水酸化，シアノピラゾール基の酸化) 及び二次的な抱合代謝 (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 (2.6.4.5.2.4 項参照)．ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験において，ズラノロンの酸化的代謝は主にシトクロム P450 (CYP) 3A が関与し，そのほか複数の CYP 分子種が関与することが示唆された (2.6.4.5.1.2 項参照)．

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro CYP 阻害試験において，ズラノロンは CYP2C8 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示し，評価したいずれの分子種に対しても時間依存的及び代謝依存的阻害作用を示さなかった (2.6.4.5.3.2 項参照)．また，ズラノロンの主要なヒト代謝物である SGE-02369 (M117)，SGE-07672 (M125)，SGE-03632 (M135)，及び SGE-03633 (M136) について CYP 阻害評価を実施したところ，いくつかの CYP 分子種に対し可逆的阻害作用あるいは代謝依存的阻害作用を示したが (2.6.4.5.3.3 項参照)，これら代謝物の血漿中濃度及びタンパク結合率を考慮すると，臨床においてその影響は小さいものと推察された (2.6.4.8 項参照)．

ヒト肝細胞を用いた in vitro CYP 誘導試験において，ズラノロンは CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を示した (2.6.4.5.3.1 項参照)．

各トランスポーター発現 MDCKII 細胞あるいは HEK293 細胞を用いた in vitro トランスポーター基質評価の結果，ズラノロンは P 糖タンパク質 (P-gp)，乳がん耐性タンパク質 (BCRP)，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3 のいずれのトランスポーターの基質でもなかった (2.6.4.7.1 項参照)．各トランスポーター発現 MDCKII 細胞あるいは HEK293 細胞又はベシクルを用いて bile salt export pump (BSEP)，BCRP，P-gp，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，OATP1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1 及び OCT2 に対する in vitro トランスポーター阻害能を評価した結果，ズラノロンの評価最高濃度における阻害率はいずれのトランスポーターに対しても 50%未満であった (2.6.4.7.2 項参照)．

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

試験項目	試験番号	試験名	添付資料番号
分布	SSN-625	Plasma Protein Binding Analysis of Selected Compounds	5.3.2.1-03
	SSN-02733	In Vitro Plasma Protein Binding of SAGE-217 in Human Plasma, Isolated Human Serum Albumin, and Isolated Human Alpha 1 Glycoprotein	5.3.2.1-01
	SSN-03696	Plasma Protein Binding of SAGE-217 Metabolites: SGE-02369, SGE-07672, SGE-03632, SGE-03633	5.3.2.1-02
代謝	SSN-629	Identification of Metabolites of SGE-0797 in Rat, Dog and Human Hepatocyte Incubation Mixtures	5.3.2.2-08
	SSN-628	Identification of Glutathione Adducts of SGE-00797 in Buffer and Liver S9 Fractions from Rat and Human	5.3.2.2-09
	SSN-01209	Cytochrome P450 Enzymes Involved in Metabolism of SGE-00797 in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-01
	SSN-02180	Metabolite Profile Comparison in Rat, Dog, and Human Plasma Samples Following Oral Doses of SAGE-217	5.3.2.2-10
	SSN-03219	Isolation, Purification and Identification of Metabolite M125 from Human Plasma and Urine after a single oral dose of [^{14}C]SAGE-217	5.3.2.2-14
	SSN-03234	Isolation, purification, and structural elucidation of SAGE-217 metabolite M125 from bulk human urine	5.3.2.2-15
	SSN-03843	Estimation of Concentration of M135 (SGE-03632) and M136 (SGE-03633) C_{max} in Human Plasma (ADME study 217-CLP-105)	5.3.2.2-13
	SSN-03866	Assessment of Preclinical Species for SAGE-217 Metabolites Greater than 1% of [^{14}C]-SAGE-217 Related Human Plasma Radioactivity	5.3.2.2-11
	SSN-03938	Identification and Profiling of Metabolites of [^{14}C]SAGE-217 in Selected Plasma, Urine, and Feces Samples in Support of Clinical Trial Protocol 217-CLP-105	5.3.2.2-12
薬物間相互作用	SSN-01539	In Vitro Evaluation of SAGE-217 as an Inhibitor of CYP2B6 and CYP2C8 in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-02
	SSN-02183	In Vitro Evaluation of SAGE-217 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-03
	SSN-03597	SGE-02369 and SGE-07672: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-04
	SSN-03598	SGE-03632 and SGE-03633: Cytochrome P450 Inhibition in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-05
	SSN-01208	Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by SGE-00797 in Cultured Human Hepatocytes	5.3.2.2-06
	SSN-02185	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	5.3.2.2-07

SGE-0797，SGE-00797，SAGE-217 はズラノロンの開発番号.
SGE-02369 (M117), SGE-07672 (M125), SGE-03632 (M135), SGE-03633 (M136) はズラノロンの代謝物.

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す.

健康成人を対象とした薬物動態試験として次の 4 試験を実施した. 国内薬物動態試験 (A3711) では，Part A で日本人健康成人，白人健康成人及び日本人高齢者でのズラノロンの薬物動態，Part B で食事の影響，Part C で脳波を評価した．海外マスバランス試験 (217-CLP-105) では，外国人健康成人男性を対象に，[^{14}C]-ズラノロン単回経口投与時のズラノロンの吸収，分布，代謝及び排泄について評価した．海外乳汁移行評価試験 (217-CLP-114) では，授乳中の外国人健康成人女性を対象に，ズラノロンの乳汁移行性について評価した．海外高齢者対象薬物動態試験 (217-CLP-115) では，外国人健康成人 (65 歳以上 [高齢者コホート] 又は 18～45 歳の男女 [非高齢者コホート]) にズラノロンを投与したときの年齢及び性別がズラノロンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を評価した.

内因性要因を検討した薬物動態試験として次の 2 試験を実施した．海外腎機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-107) では，腎機能正常者，軽度，中等度及び高度腎機能障害者に対してズラノロン投与後の薬物動態を比較した. 肝機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-108) では，肝機能正常者，軽度，中等度及び高度肝機能障害者に対してズラノロン投与後の薬物動態を比較した.

外因性要因を検討した薬物動態試験として次の 4 試験を実施した. 海外 CYP2B6/CYP3A 基質との薬物相互作用試験 (217-CLP-102) では，ズラノロン反復投与がシンバスタチン (CYP3A 基質) 及びブプロピオン (CYP2B6 基質) の薬物動態に及ぼす影響を評価した. 海外 CYP3A4 誘導剤/阻害剤との薬物相互作用試験 (217-CLP-106) では，リファンピシン (CYP3A 誘導薬) 及びイトラコナゾール (CYP3A 阻害薬) がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外アルプラゾラム又はエタノールとの薬物相互作用試験 (217-CLP-111 及び 217-CLP-116) では，ズラノロンとアルプラゾラム又はエタノール併用投与時の薬物動態，薬力学，安全性及び忍容性を評価した.

臨床薬力学試験として次の 4 試験を実施した．海外 Thorough QT/QTc 試験 (217-CLP-112) では，ズラノロンが補正 QT (QTc) 間隔に及ぼす影響を評価した．海外薬物嗜好性試験 (217-CLP-110 試験) では，ズラノロンが薬物嗜好性に及ぼす影響を評価した．海外自動車運転能力評価試験 (217-CLP-113 及び 217-CLP-117) では，ズラノロン反復投与時の，投与翌日の運転への影響及び認知機能に対する影響を評価した.

有効性及び安全性試験では，国内第 2 相用量設定試験 (A3731)，国内第 3 相単剤検証試験 (A3734)，国内第 3 相併用試験 (A3736)，海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B)，海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301A 及び 217-MDD-301B)，並びに海外産後うつ病対象第 3 相試験 (217-PPD-201B 及び 217-PPD-301) の各試験で患者の薬物動態を評価した.

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
健康成人における薬物動態試験					
国内薬物動態試験	A3711	Part A: 日本人健康成人: ズラノロン 10，20，30 mg (朝食後)．単回投与及び 1 日 1 回 7 日間投与 (夕食後). 白人健康成人: ズラノロン 20 及び 30 mg．単回投与 (朝食後) 及び 1 日 1 回 7 日間投与 (夕食後). 日本人健康高齢者: ズラノロン 30 mg．単回投与 (朝食後) 及び 1 日 1 回 7 日間投与 (夕食後). Part B: ズラノロン 30 mg．空腹時及び食後単回投与. Part C: ズラノロン 10 及び 30 mg．単回投与.	国内	評価	5.3.3.1-01
海外マスバランス試験	217-CLP-105	[^{14}C]-ズラノロン 30 mg (約 100 µCi) を空腹時単回投与.	海外	評価	5.3.3.1-02
海外乳汁移行評価試験	217-CLP-114	ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間経口夕食後投与.	海外	評価	5.3.3.1-03
海外高齢者対象薬物動態試験	217-CLP-115	ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後に経口投与．50 mg (忍容性に基づいて 40 mg への減量を選択可能) の用量に忍容性を示した非高齢被験者には Day 6 により高用量 (最大 100 mg) のズラノロンを単回投与.	海外	参考	5.3.3.1-04
内因性要因を検討した薬物動態試験					
海外腎機能障害者対象薬物動態試験	217-CLP-107	ズラノロン 30 mg を朝食後単回投与.	海外	評価	5.3.3.3-01
海外肝機能障害者対象薬物動態試験	217-CLP-108	ズラノロン 30 mg を朝食後単回投与 (健康被験者，軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者コホート). ズラノロン 20 mg を朝食後単回投与 (高度肝機能障害者コホート).	海外	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した薬物動態試験					
海外 CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験	217-CLP-102	Day 1 にブプロピオン 100 mg，Day 2 にシンバスタチン 20 mg，Day 3～9 にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回投与 (非盲検下，空腹時投与)，Day 10 にシンバスタチン 20 mg，Day 11 にブプロピオン 100 mg を経口投与.	海外	評価	5.3.3.4-01
海外 CYP3A4 誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験	217-CLP-106	Part A: ズラノロン30 mgを2回投与 (Day 1及びDay 11，朝食後投与)．リファンピシン600 mgを1日1回7日間投与 (Day 4～10). Part B: ズラノロン20 mgを2回投与 (Day 1及びDay 9，朝食後投与)．イトラコナゾール200 mgを1日1回8日間投与 (Day 5～12).	海外	評価	5.3.3.4-02
海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1	217-CLP-111	Part A 及びPart B: ズラノロン30 mg又はプラセボを1日1回6日間朝食後反復投与. Part A: 1期及び2期のそれぞれDay 5及びDay 6に，ズラノロン/プラセボの投与後約4時間にアルプラゾラムのプラセボ及びアルプラゾラム1 mgを投与. Part B: 1期及び2期のそれぞれDay 5及びDay 6にズラノロン/プラセボを朝食後投与し，約4.5時間後にエタノールのプラセボ及びエタノール0.7 g/kg (男性) と0.6 g/kg (女性) を投与.	海外	評価	5.3.3.4-03

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2	217-CLP-116	Part A及びPart B: ズラノロン50 mgを1日1回9日間投与し，プラセボを1日1回9日間朝食後投与．ウォッシュアウト期間を設ける． Part A: Day 1及びDay 5にアルプラゾラムを2回投与及びアルプラゾラムのプラセボを2回投与．Day 9にこれら2つのうちいずれかを投与． Part B: Day 1及びDay 5にエタノールを2回投与及びエタノールのプラセボを2回投与．Day 9にこれら2つのうちいずれかを投与．	海外	評価	5.3.3.4-04
臨床薬力学試験					
海外 Thorough QT/QTc 試験	217-CLP-112	Group 1: Day 1にズラノロンのプラセボ，Day 2にズラノロン50 mg及びモキシフロキサシンのプラセボ，Day 3～7にズラノロン50 mgを1日1回，Day 8にズラノロン100 mg及びDay 9にズラノロンのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを経口投与．ズラノロンは朝食後投与． Group 2A/2B (ズラノロンのプラセボ+モキシフロキサシン/プラセボクロスオーバー): Day 1にズラノロンのプラセボ，Day 2にズラノロンのプラセボ及びモキシフロキサシン400 mg (Group 2A) もしくはモキシフロキサシンのプラセボ (Group 2B)，Day 3～8にズラノロンのプラセボ，Day 9にズラノロンのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ(Group 2A) もしくはモキシフロキサシン400 mg (Group 2B) を経口投与．	海外	評価	5.3.4.1-01
海外薬物嗜好性試験	217-CLP-110	Part A: ズラノロン (60，80及び90 mg) 又はプラセボを単回食後投与． Part B: 適格性確認期：アルプラゾラム2 mg及びプラセボを約24時間の間隔で単回投与 投与期: ズラノロン (30，60及び90 mg) を3回，アルプラゾラム (1.5, 3 mg) を2回，プラセボを1回，それぞれ7日間隔で食後投与．	海外	参考	5.3.4.1-02
海外自動車運転能力評価試験-1	217-CLP-113	Treatment A: Day 1～5にズラノロン30 mgを投与． Treatment B: Day 1～4にズラノロン30 mgを投与．Day 5にズラノロン60 mgを投与． Treatment C: Day 1及びDay 5にゾピクロン7.5 mgを投与． Treatment D: Day 1～5にプラセボを投与． 各投与期の間にウォッシュアウト期間を設ける．	海外	参考	5.3.4.1-03
海外自動車運転能力評価試験-2	217-CLP-117	Treatment A: ズラノロン50 mgを1日1回7日間投与． Treatment B: ズラノロン50 mgを1日1回6日間投与．ズラノロン100 mgを1日投与． Treatment C: Day 1及びDay 7にゾピクロン7.5 mgを投与． Treatment D: プラセボを1日1回7日間投与． 各投与期の間にウォッシュアウト期間を設ける．	海外	参考	5.3.4.1-04
有効性及び安全性試験					
国内第 2 相用量設定試験	A3731	ズラノロン 30 mg，20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間夕食後投与．	国内	評価	5.3.5.1-01
国内第 3 相単剤検証試験	A3734	ズラノロン 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間夕食後投与．	国内	評価	5.3.5.1-02

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
国内第 3 相併用試験	A3736	ズラノロン 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間夕食後投与.	国内	評価	5.3.5.1-03
海外うつ病対象第 2 相試験	217-MDD-201B	抗うつ薬の投与状況に基づいて被験者を層別化し，各層内でズラノロン 30 mg 群 (忍容性に基づいて 20 mg への減量を選択可能) 又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付け，1 日 1 回 14 日間夕食後投与.	海外	参考	5.3.5.1-04
海外うつ病対象第 3 相試験-1	217-MDD-301A	ズラノロン (30 mg もしくは 20 mg) 又はそのプラセボを 14 日間夕食後投与.	海外	参考	5.3.5.1-05
海外うつ病対象第 3 相試験-2	217-MDD-301B	ズラノロン 50 mg (忍容性に基づいて 40 mg への減量を選択可能) 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間夕食後投与.	海外	参考	5.3.5.1-06
海外産後うつ病対象第 3 相試験-1	217-PPD-201B	ズラノロン 30 mg 又はそのプラセボを 1 日 1 回 14 日間夕食後投与.	海外	参考	5.3.5.1-08
海外産後うつ病対象第 3 相試験-2	217-PPD-301	ズラノロン 50 mg (忍容性に基づいて 40 mg への減量を選択可能) 又はそのプラセボを 1 日 1 回 14 日間夕食後投与.	海外	参考	5.3.5.1-09

ズラノロンの臨床薬理特性に関する要約を以下に示す.

- ズラノロンを健康成人に朝食後単回経口投与したとき，評価した用量範囲 (日本人で 10～30 mg，白人で 20～30 mg) でズラノロンの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量に比例して増加した (2.7.2.2.1.1 項参照).
- ズラノロンを夕食後反復経口投与したとき，血漿中ズラノロン濃度は健康成人では投与後 72 時間以内に，日本人健康高齢者では投与後 7 日以内に定常状態に到達した (2.7.2.2.1.1 項参照).
- ズラノロンを 30 mg で単回及び反復経口投与したとき，日本人健康成人と日本人健康高齢者で大きな曝露差は確認されなかった (2.7.2.2.1.1 項参照).
- 外国人健康成人にズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき，非高齢者に対する高齢者のズラノロンの C_{max} 及び時間 0 から投与間隔時間 τ までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) はそれぞれ 1.27 倍及び 1.32 倍に増加し，全ての年齢層で女性の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，男性と比べてそれぞれ 0.88 倍及び 0.92 倍に低下した (2.7.2.2.1.4 項参照).
- ズラノロン 30 mg を空腹時及び食後 (高脂肪食) に単回経口投与したとき，日本人健康成人の食後投与でズラノロンの C_{max} 及びズラノロンの時間 0 から無限大時間まで外挿したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) は，それぞれ 4.09 倍及び 2.33 倍に増加した (2.7.1.2.1 項参照).
- ズラノロンを日本人健康成人に 10～30 mg で朝食後に単回経口投与したときのみかけの終末相分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は 533～678 L であった (2.7.2.2.1.1 項参照).
- [^{14}C]-ズラノロンを外国人健康成人男性に 30 mg で空腹時単回経口投与したとき，平均総放射能回収率は投与量の 85.7%であった．尿及び糞便からそれぞれ投与量の 45.1%及び 40.6%が回収された (2.7.2.2.1.2 項参照).

- 血漿中ズラノロン濃度と血漿中総放射能濃度を比較した結果，ズラノロンの代謝物は血漿中総放射能の 94%以上と考えられた. 血漿中総放射能の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) 及び終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) はそれぞれ 3.01 時間及び 127 時間であった．未変化のズラノロン (ズラノロンの T_{max}: 1.00 時間，$t_{1/2,z}$: 17.9 時間) と比べて T_{max} が遅延し $t_{1/2,z}$ が延長したことから，代謝物の生成及び消失速度はズラノロンの吸収及び消失速度と比べて遅いことが示唆された (2.7.2.2.1.2 項参照).
- 血漿中総放射能の AUC に対する未変化のズラノロンの AUC は 4.87%であり，多数の代謝物が確認されたが，血漿中総放射能の AUC に対して 10%を超える代謝物はなかった (2.6.4.5.2.4 項参照).
- 授乳中の外国人健康成人女性にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間夕食後反復投与したとき，乳汁中のズラノロン量はわずかであり，5 日目の乳児のズラノロン摂取量は投与量の 0.357%であった (2.7.2.2.1.3 項参照).
- ズラノロンを軽度，中等度及び高度腎機能障害者に投与したとき，腎機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は腎機能正常者と比べてそれぞれ 0.92～1.24 倍及び 1.30～1.50 倍に増加した (2.7.2.2.3.1 項参照).
- ズラノロンを軽度，中等度及び高度肝機能障害者に投与したとき，軽度及び中等度肝機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能正常者と同程度であった一方，高度肝機能障害者の $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能正常被験者と比べて 1.56 倍に増加した (2.7.2.2.3.2 項参照).
- 外国人健康成人にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，翌日に CYP3A 基質であるシンバスタチン，翌々日に CYP2B6 基質であるブプロピオンを投与したとき，シンバスタチン及びブプロピオンの曝露は変化しなかった．これらの結果からズラノロンは CYP2B6 及び CYP3A に対する誘導能は低く，これらの基質の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた (2.7.2.2.4.1 項参照).
- 外国人健康成人にズラノロンと強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールを併用投与したとき，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.25 倍及び 1.62 倍に増加したことから，強い CYP3A 阻害薬との併用投与によりズラノロンの薬物動態が影響を受けることが示唆された (2.7.2.2.4.2 項参照).
- 外国人健康成人にズラノロンと強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンを併用投与したとき，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 0.31 倍及び 0.15 倍に低下したことから，強い CYP3A 誘導薬との併用投与によりズラノロンの薬物動態が影響を受けることが示唆された (2.7.2.2.4.2 項参照).
- 外国人健康成人にズラノロンとアルプラゾラム又はエタノールを併用投与したとき，ズラノロンの曝露は変化しなかった．また，アルプラゾラム及びエタノールの曝露も変化しなかった．各種パフォーマンスに基づく認知機能への影響を評価した結果，ズラノロン 30 mg 又は 50 mg の単独投与，ズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与での認知機能への影響は，アルプラゾラム又はエタノールの単独投与時と同程度もしくは小さかった．一方，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与での認知機能への影響は，アルプラゾラム又はエタノールの単独投与時より大き

くなることが示唆された (2.7.2.2.4.3 項及び 2.7.2.2.4.4 項参照).

- 母集団薬物動態解析の結果，体重及び性別はズラノロンの薬物動態に対して，統計的に有意な変動要因であったものの，ズラノロンの曝露 (C_{max} 及び AUC) に及ぼす影響は小さかった (2.7.2.3.3 項及び 2.7.2.3.4 項参照).
- 母集団薬物動態解析の結果，年齢，人種，肝機能及び腎機能はズラノロンの薬物動態の統計的に有意な変動要因ではなかった (2.7.2.3.4 項参照).
- ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与後に 100 mg を単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響について検討した結果から，C_{max} の幾何平均値である 132.8 ng/mL までの曝露範囲においてズラノロンは QTc に影響を及ぼさないと判断した．また，母集団薬物動態解析から推定されたズラノロンの 30 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与 14 日目の C_{max} の中央値が 67.2 ng/mL であることを考慮すると，ズラノロン 30 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与しても QT 延長リスクはないと考えられた (2.7.2.2.5.1 項及び 2.7.2.3.3 項参照).
- ズラノロン 30～90 mg を単回投与したときの乱用の可能性を評価した結果，ズラノロンの乱用の可能性はアルプラゾラム等のベンゾジアゼピン系薬剤よりもズラノロン 30 mg 及び 60 mg では著しく低く，ズラノロン 90 mg では同程度であると考えられた (2.7.2.2.5.2 項参照).
- ズラノロン 30 mg 又は 50 mg を反復投与したときの自動車運転能力に及ぼす影響を評価した結果，いずれの用量でも初回投与翌日に運転能力の低下が認められた．一方，ズラノロン 50 mg の 7 日間反復投与後では，プラセボ群と比較した有意な運転への影響が認められたが，ズラノロン 30 mg の 5 日間反復投与後では，プラセボ群と比較した有意な運転への影響は認められなかった (2.7.2.2.5.3 項及び 2.7.2.2.5.4 項参照).

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.1.1 国内薬物動態試験 (A3711)

添付資料：5.3.3.1-01

本試験は，Part A (単回及び 7 日間反復投与試験)，Part B (食事の影響試験) 及び Part C (脳波測定試験) で構成された．本試験では Autofill 製剤を使用した．各試験条件は表 2.7.2.2-1 の通りである．

表 2.7.2.2-1 A3711 試験の試験条件

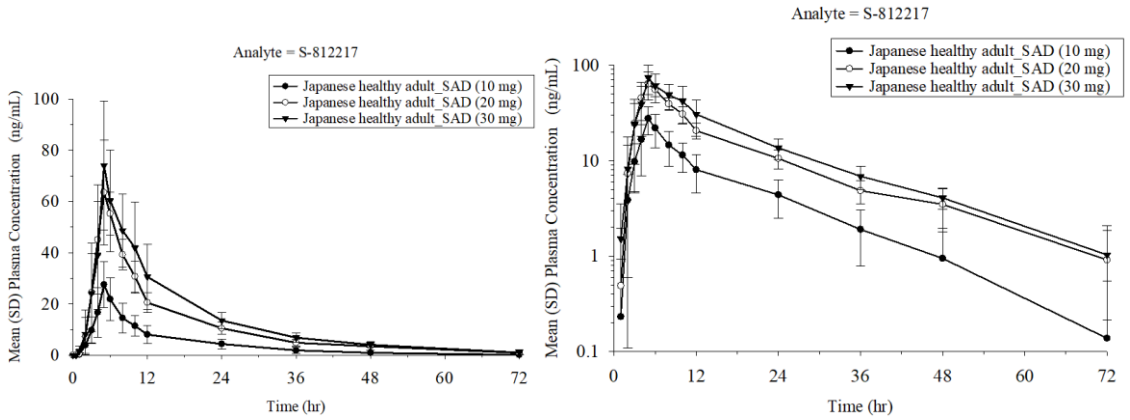
群	例数 (実薬)	対象被験者	用法用量
Part A (単回及び 7 日間反復投与試験)			
A 群	12 (9)	日本人健康成人	ズラノロン 10 mg 又はプラセボ，食後
B 群	12 (9)	日本人健康成人	ズラノロン 20 mg 又はプラセボ，食後
C 群	12 (9)	日本人健康成人	ズラノロン 30 mg 又はプラセボ，食後
D 群	12 (9)	白人健康成人	ズラノロン 20 mg 又はプラセボ，食後
E 群	12 (9)	白人健康成人	ズラノロン 30 mg 又はプラセボ，食後
F 群	12 (9)	日本人健康高齢者	ズラノロン 30 mg 又はプラセボ，食後
Part B (食事の影響試験)			
G 群	12 (12)	日本人健康成人	ズラノロン 30 mg，空腹時又は食後
Part C (脳波測定試験)			
H 群	8 (8)	日本人健康成人	ズラノロン 10 mg，ズラノロン 30 mg 及びプラセボ，食後

Part A は，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である．ズラノロンを朝食後に単回経口投与し，単回投与時の薬物動態を評価した．その後，4 日間のウォッシュアウト期を経て，ズラノロンを夕食後に 7 日間反復経口投与した．A～F の 6 つの投与群で構成され，A～C 群はそれぞれ 12 例の日本人健康成人，D 及び E 群はそれぞれ 12 例の白人健康成人，F 群は日本人健康高齢者 (65 歳以上) 12 例を対象とした．Part B は，単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー試験として，日本人健康成人 12 例を対象に G 群で実施した．G 群は 2 つの投与順により，G1 群 (第 1 期：空腹時，第 2 期：朝食後) 及び G2 群 (第 1 期：朝食後，第 2 期：空腹時) とし，空腹時及び朝食後 (高脂肪食) に 30 mg を単回投与した．Part C は単一施設，無作為化，二重盲検，3 群 3 期クロスオーバー試験とし，日本人健康成人 8 例を対象に H 群として，ズラノロン 10 mg，30 mg 及びプラセボを朝食後に単回投与した．さらに，H 群は 3 つの投与順により，H1 群 (第 1 期：プラセボ，第 2 期：10 mg，第 3 期：30 mg)，H2 群 (第 1 期：10 mg，第 2 期：30 mg，第 3 期：プラセボ)，及び H3 群 (第 1 期：30 mg，第 2 期：プラセボ，第 3 期：10 mg) とし，朝食後にズラノロン又はプラセボを単回投与した．

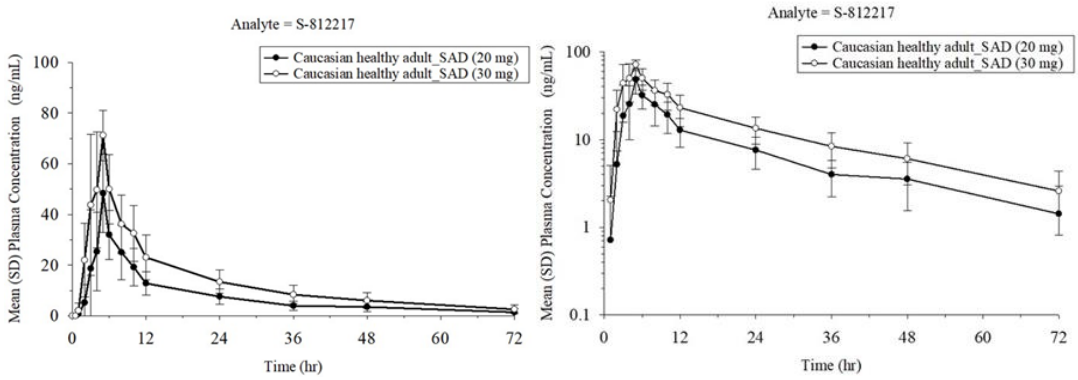
日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者での単回投与時のズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す．日本人健康成人にズラノロンを単回経口投与したときの用量と C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係を，回帰分析の結果 ($C_{max} = e^{1.057} \times 用量^{1.006}$ 又は $AUC_{0\text{-}inf} = e^{3.121} \times 用量^{1.126}$) とともに，それぞれ図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示す．日本人健康成人の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，10～30 mg の用量範囲で用量に比例して増加した．

図 2.7.2.2-1 ズラノロンの朝食後単回経口投与後の日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者における平均血漿中濃度推移

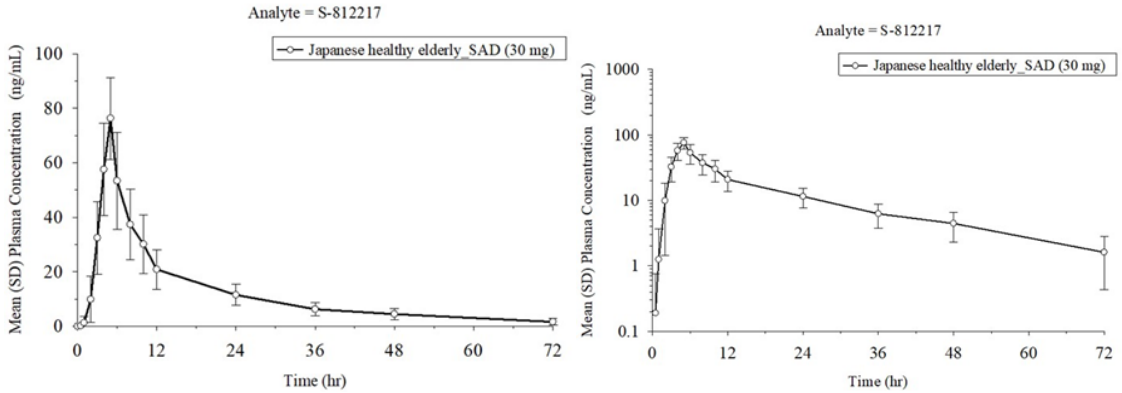
日本人健康成人 (左：普通軸，右：片対数軸)



白人健康成人 (左：普通軸，右：片対数軸)



日本人健康高齢者 (左：普通軸，右：片対数軸)



S-812217＝ ズラノロン
算術平均値＋標準偏差．9 例/群．
出典：5.3.3.1-01_A3711_Figure 11.3-1～Figure11.3-3

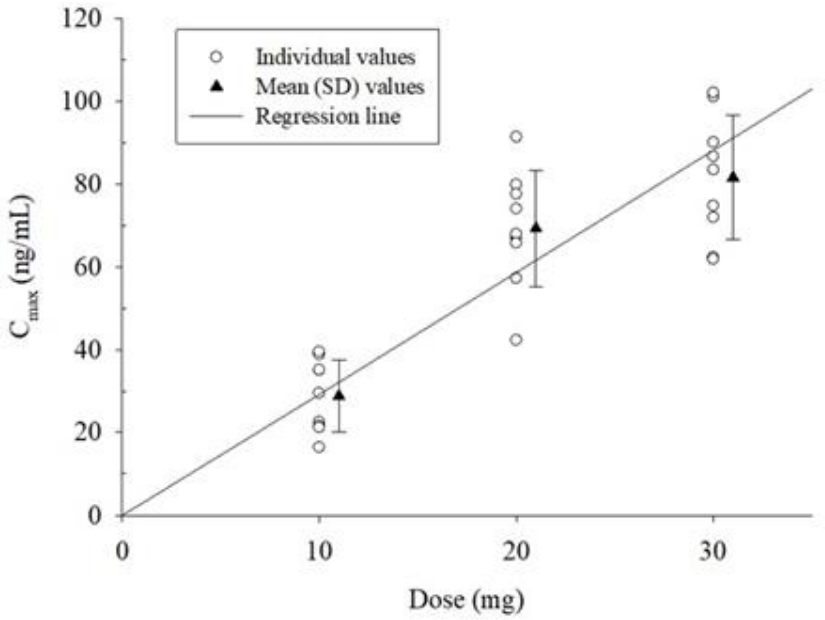
表 2.7.2.2-2 ズラノロン朝食後単回経口投与時の日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者における薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)					
	日本人健康成人			白人健康成人		日本人健康高齢者
	10 mg	20 mg	30 mg	20 mg	30 mg	30 mg
例数	9	9	9	9	9	9
C_{max} (ng/mL)	27.6 (32.5)	67.8 (22.4)	80.3 (18.9)	50.7 (32.4)	72.7 (18.6)	76.4 (16.8)
T_{max}[a] (hr)	5.00 (4.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	5.00 (4.00, 10.00)	5.00 (3.00, 8.00)	5.00 (3.00, 5.00)	5.00 (4.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	255.0 (43.8)	717.9 (23.5)	911.2 (17.1)	497.5 (34.7)	898.8 (32.9)	799.0 (27.6)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	287.1 (39.9)	763.0 (23.3)	952.2 (16.2)	561.0 (36.9)	995.0 (33.7)	854.3 (28.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	13.5 (36.9)	14.1 (29.5)	13.9 (26.6)	18.7 (51.6)	20.2 (35.6)	17.9 (24.5)
CL/F (L/hr)	34.8 (39.9)	26.2 (23.3)	31.5 (16.2)	35.7 (36.9)	30.2 (33.7)	35.1 (28.2)
MRT (hr)	19.1 (22.7)	19.9 (24.2)	20.0 (14.5)	26.2 (39.1)	26.5 (30.7)	22.4 (19.0)
V_z/F (L)	678 (39.7)	533 (28.9)	633 (28.9)	961 (45.5)	880 (30.0)	906 (21.8)

a Median (Min, Max)

出典：5.3.3.1-01_A3711_Table 11.3-1

図 2.7.2.2-2 日本人健康成人におけるズラノロン朝食後単回経口投与時の用量と C_{max} の関係

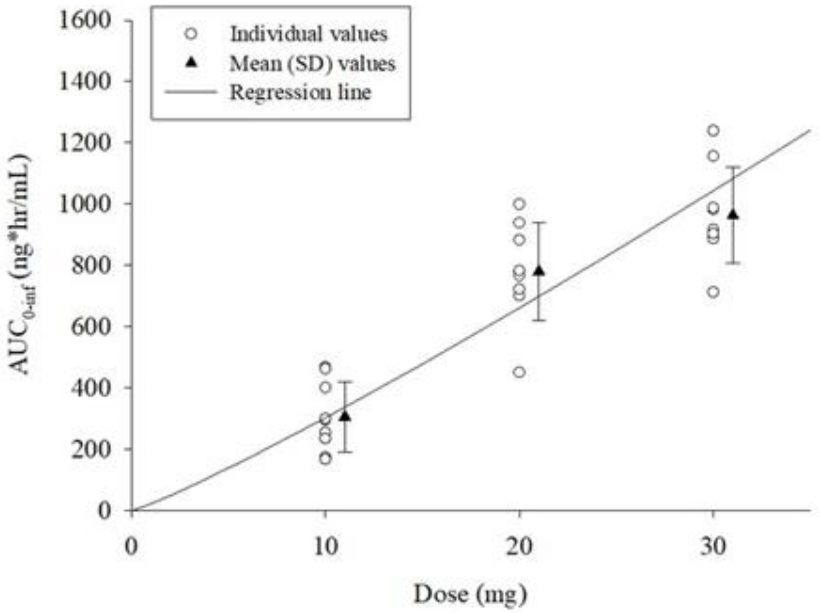


○：個々の値．▲：算術平均値 ± 標準偏差．9 例/群．

－：回帰曲線 ($C_{max} = e^{1.057} \times$ 用量 $^{1.006}$).

出典：5.3.3.1-01_A3711_Figure 11.3-5

図 2.7.2.2-3 日本人健康成人におけるズラノロン朝食後単回経口投与時の用量と $AUC_{0\text{-inf}}$ の関係



○：個々の値．▲：算術平均値 ± 標準偏差．9 例/群．
－：回帰曲線 ($AUC_{0\text{-inf}} = e^{3.121} \times$ 用量 $^{1.126}$)．
出典：5.3.3.1-01_A3711_Figure 11.3-5

また，白人健康成人にズラノロンを単回経口投与したときのズラノロンの薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析の結果を表 2.7.2.2-3 に示す．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間が用量比 (1.50) を含むことから，白人健康成人の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，20～30 mg の用量範囲で用量に比例して増加すると考えられる．

表 2.7.2.2-3 白人健康成人にズラノロンを朝食後単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ の用量比例性に関する分散分析

Parameter	Dose (mg)	GLS Mean	Dose (mg)	GLS Mean	Dose ratio	GLS Mean Ratio	90% CI of Ratio	
	(A)	(A)	(B)	(B)	(B/A)	(B/A)	Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	20	50.7	30	72.7	1.50	1.4335	1.1589	1.7731
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	20	497.5	30	898.8	1.50	1.8067	1.3785	2.3680
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	20	561.0	30	995.0	1.50	1.7736	1.3374	2.3521

CI = 信頼区間，GLS = 幾何最小二乗平均
出典：5.3.3.1-01_A3711_Table 11.3-6

日本人健康成人にズラノロン 10～30 mg を，白人健康成人にズラノロン 20 mg 及び 30 mg を，日本人健康高齢者にズラノロン 30 mg を食後単回投与したときの T_{max} の中央値は，いずれも 5.00 時間，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，それぞれ 13.5～14.1 時間，18.7～20.2 時間，17.9 時間，みかけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値は，それぞれ 26.2～34.8 L/hr, 30.2～35.7 L/hr, 35.1 L/hr,

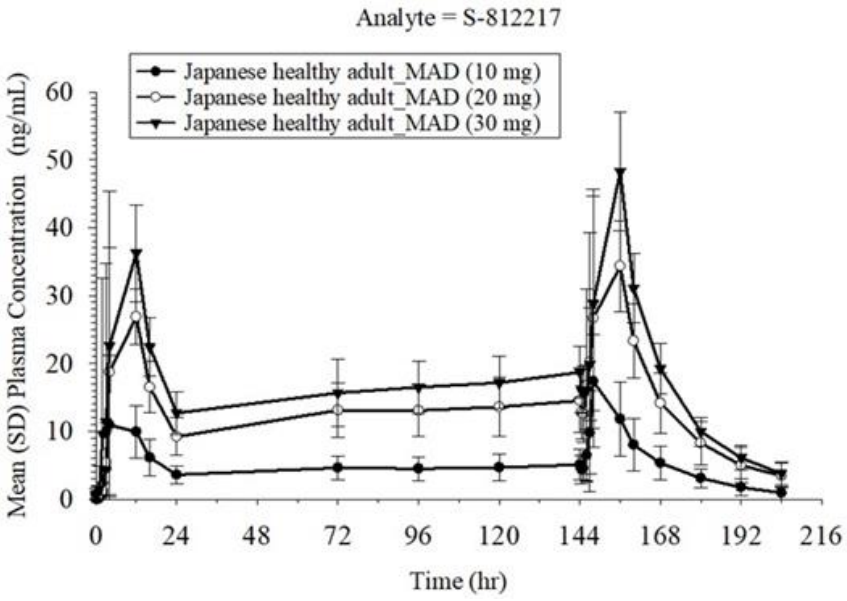
終末相分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は，533～678 L，880～961 L，906 L であった．

日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者でのズラノロン反復投与時のズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に示す．

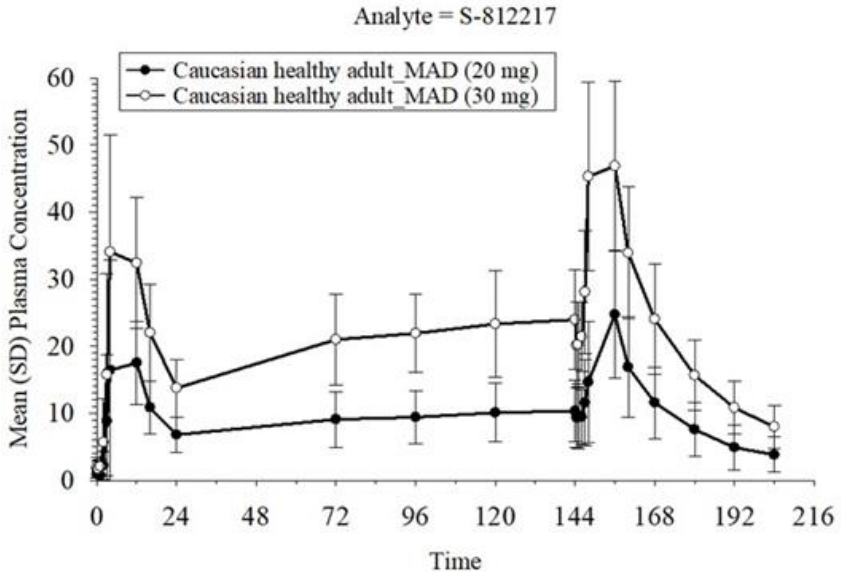
ズラノロンの薬物動態は，日本人健康成人及び白人健康成人では反復投与開始後約 72 時間で定常状態に到達し，日本人健康高齢者では反復投与開始後 7 日以内に定常状態に到達した．7 日間反復投与したときの $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，日本人健康成人のズラノロン 10～30 mg 投与時は 15.4～16.4 時間，白人健康成人のズラノロン 20 mg 及び 30 mg 投与時は 21.3～23.9 時間，日本人健康高齢者のズラノロン 30 mg 投与時は 20.2 時間であった (5.3.3.1-01_A3711_Table 11.3-2)．なお，反復投与は夕食後に行ったため，就寝時間を考慮して投与 4 時間後から 12 時間後まで採血を実施しなかった．そのため，単回投与時に得られた T_{max} 付近でのズラノロンの血漿中濃度データが得られず，反復投与時の C_{max}，T_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は適切に評価できなかった (このうち，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は母集団薬物動態解析で推定した [2.7.2.3.3 項参照])．

図 2.7.2.2-4　ズラノロンの夕食後反復経口投与後の日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者における平均血漿中濃度推移

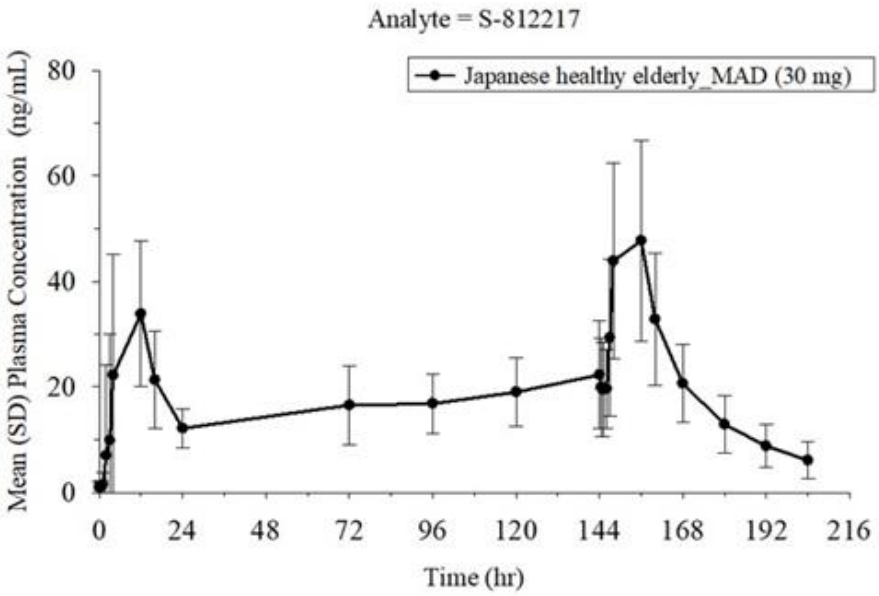
日本人健康成人



白人健康成人



日本人健康高齢者



S-812217＝ ズラノロン
算術平均値＋標準偏差．9 例/群．
出典：5.3.3.1-01_A3711_Figure 11.3-1～Figure 11.3-3

2.7.2.2.1.2 海外マスバランス試験 (217-CLP-105)

添付資料：5.3.3.1-02

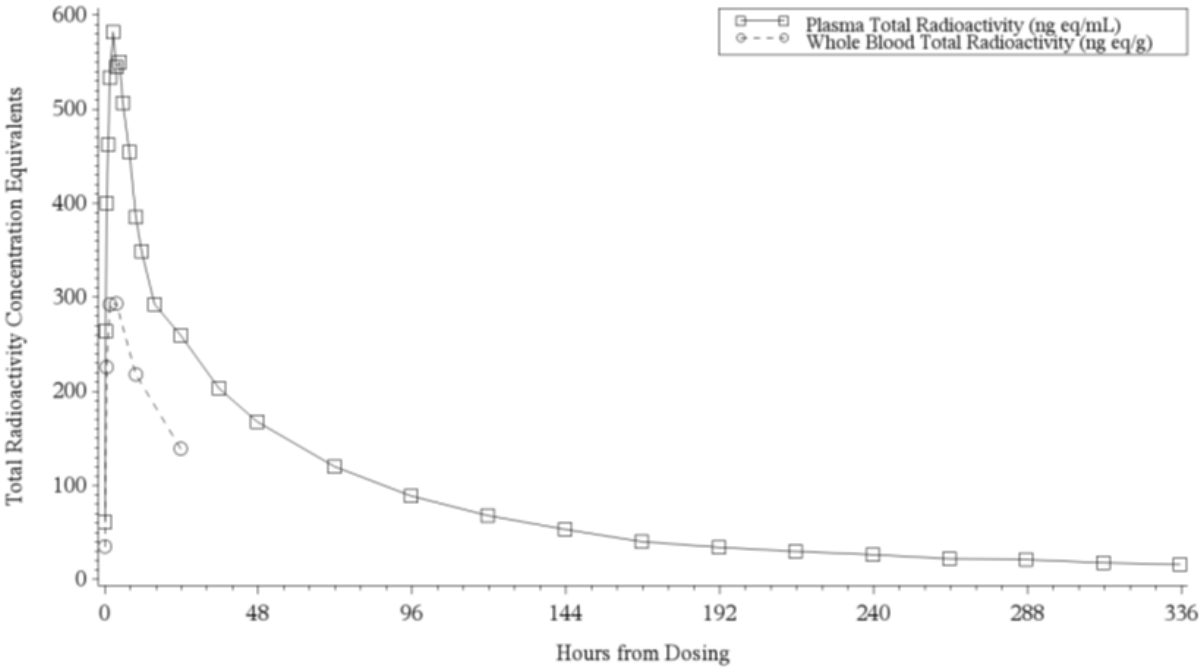
外国人健康成人男性 8 例を対象に，30 mg の[^{14}C]-ズラノロン (約 100 μCi) を含む内服液を空腹時単回投与したときの，吸収，分布，代謝及び排泄を検討した．総放射能の測定，ズラノロン及び代謝物の血漿中濃度の測定並びに代謝物検索を実施するため，血液，尿及び糞便サンプルを収集した．[^{14}C]-ズラノロンの単回経口投与後の全血中総放射能濃度及び血漿中総放射能濃

度の平均推移を図 2.7.2.2-5 に，血漿中ズラノロン濃度及び血漿中総放射能能濃度の平均推移を図 2.7.2.2-6 に，尿，糞便，及び全体の平均累積排泄率を図 2.7.2.2-7 に示す．全血中及び血漿中総放射能並びに血漿中ズラノロンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す．

ズラノロンを空腹時単回投与したとき，平均総放射能回収率は投与量の 85.7%であった．尿及び糞便からそれぞれ投与量の 45.1%及び 40.6%が回収された．血漿中ズラノロン濃度と血漿中総放射濃度を比較した結果，ズラノロンの代謝物は血漿中総放射能の 94%以上と考えられた．血漿中総放射能の T_{max} 及び $t_{1/2,z}$ はそれぞれ 3.01 時間及び 127 時間であり，未変化のズラノロン (T_{max}: 1.00 時間，$t_{1/2,z}$: 17.9 時間) と比べて遅延及び延長したことから，代謝物の生成速度はズラノロンの吸収速度より遅く，代謝物の消失速度はズラノロンの消失速度より遅いことが示唆された．なお，ズラノロンの T_{max} は 1.00 時間であったが，本試験は内服液での投与であり，カプセルで投与された A3711 試験の T_{max} (5.00 時間，2.7.2.2.1.1 項参照) と比べて短縮した．血漿中総放射能の AUC に対する未変化のズラノロンの AUC は 4.87%であり，多数の代謝物が確認されたが，血漿中総放射能の AUC に対して 10%を超える代謝物はなかった (2.6.4.5.2.4 項参照)．

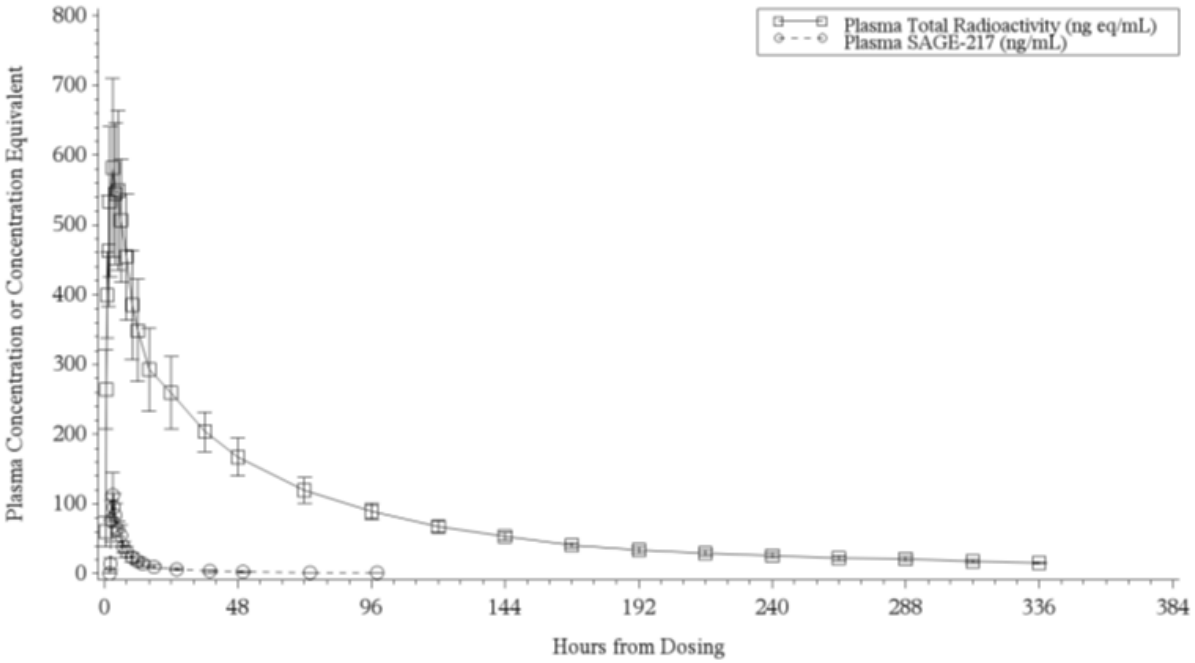
血液/血漿分配比が 0.5377～0.5756 であったことから，赤血球への選択的な分布はないことが示唆された．

図 2.7.2.2-5 [^{14}C]-ズラノロン 30 mg 空腹時単回投与後の平均全血中総放射能濃度及び血漿中総放射能濃度の推移



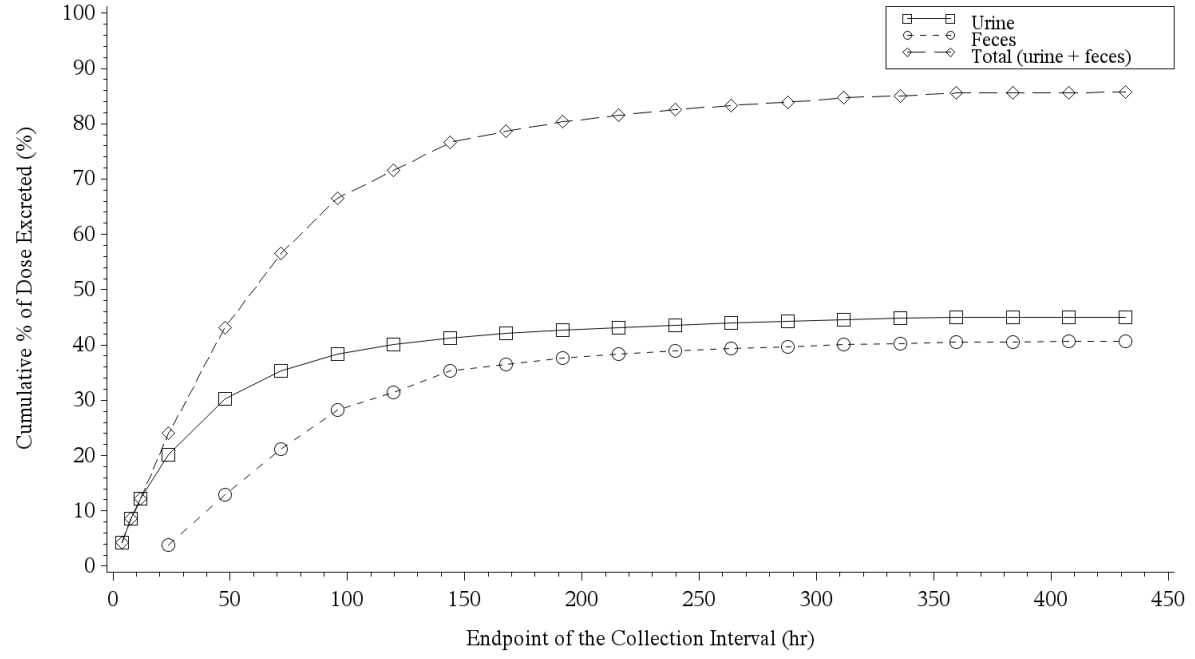
算術平均値．8 例
出典：5.3.3.1-02_217-CLP-105_Figure 2

図 2.7.2.2-6 [^{14}C]-ズラノロン 30 mg 空腹時単回投与後の平均血漿中総放射能濃度及び血漿中ズラノロン濃度の推移



SAGE-217 = ズラノロン.
算術平均値 ± 標準偏差. 8 例.
出典：5.3.3.1-02_217-CLP-105_Figure 14.2.2.1.4

図 2.7.2.2-7 [^{14}C]-ズラノロン 30 mg 空腹時単回投与後の尿，糞便及び全体の平均累積排泄率



算術平均値. 8 例.
出典：5.3.3.1-02_217-CLP-105_Figure 6

表 2.7.2.2-4 全血中及び血漿中総放射能並びに血漿中ズラノロンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic Parameters	Whole Blood Total Radioactivity	Plasma Total Radioactivity	Plasma zuranolone
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	4929 (15.9) [n=8]	28490 (14.4) [n=8]	723.1 (24.5) [n=8]
$AUC_{0\text{-t}}$ (ng·hr/mL)	NC	11490 (17.7) [n=8]	655.3 (24.0) [n=8]
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	NC	NC	766.3 (22.7) [n=8]
AUC%extrap (%)	NC	NC	5.60 ± 2.650 [n=8]
C_{max} (ng/mL)	304.3 (16.5) [n=8]	585.3 (20.5) [n=8]	109.9 (29.7) [n=8]
T_{max} (hr)	4.013 (2.02, 4.07) [n=8]	3.005 (2.01, 8.03) [n=8]	1.000 (0.67, 1.50) [n=8]
T_{last} (hr)	24.074 (24.00, 24.08) [n=8]	336.005 (336.00, 407.95) [n=8]	59.998 (36.00, 96.00) [n=8]
Kel (1/hr)	NC	0.005520 ± 0.00060656 [n=8]	0.04615 ± 0.024452 [n=8]
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC	127.085 ± 15.7868 [n=8]	17.904 ± 6.7225 [n=8]
CL/F (L/hr)	NC	NC	39.92 ± 8.3749 [n=8]
V_z/F (L)	NC	NC	1042 ± 504.28 [n=8]
Ratio AUC	NC	NC	0.058 ± 0.0136 [n=8]
Ratio C_{max}	NC	NC	0.199 ± 0.0666 [n=8]

AUC 及び C_{max}: 幾何平均値 (%変動係数), T_{max} 及び T_{last}: 中央値 (最小値, 最大値), その他: 算術平均値 ± 標準偏差.
NC = not calculated, Ratio AUC = 血漿中総放射能に対する血漿中ズラノロンの AUC 比, Ratio C_{max} = 血漿中総放射能に対する血漿中ズラノロンの C_{max} 比, T_{last} = 濃度測定最終時点
出典：5.3.3.1-02_217-CLP-105_Table 8

2.7.2.2.1.3 海外乳汁移行評価試験 (217-CLP-114)

添付資料：5.3.3.1-03

授乳中の外国人健康成人女性 15 例を対象に，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間夕食後に投与したときのズラノロンの乳汁移行性について検討した．本試験では Autofill 製剤を使用した．乳汁検体は 1 日目から 12 日目まで，血液検体は 5 日目投与後 168 時間まで収集した．薬物動態解析は，治験を中止した 1 例を除いた 14 例を対象に実施した．

ズラノロン投与時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に，ズラノロン服薬時の授乳による 1 日あたりの乳児摂取量及び投与量に対する相対的乳児摂取量を表 2.7.2.2-6 に，ズラノロンの血漿タンパク非結合率を表 2.7.2.2-7 に，血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.2.2-8 に示す．

乳汁中のズラノロン量は非常に少なく，投与 5 日目に着目すると，母乳を介して乳児が摂取する 1 日量は 0.00125 mg/kg/日であり，投与量に対する相対的乳児摂取量は 0.357%であった．また，ズラノロン投与終了後の乳汁中ズラノロン濃度は，14 例中 11 例で投与終了後 6 日目の最終検体が定量下限 (1.00 ng/L) 以下であり，そのうち 2 例では投与終了後 4 日目から全て定量下限以下であった．なお，投与終了後 6 日目の最終検体でズラノロンが検出された 3 例の乳汁中ズラノロン濃度はそれぞれ 1.17，2.65 及び 2.38 ng/mL であり，定量下限付近であった．

血漿中タンパク非結合率は T_{max} 付近 (投与後 4 時間) 及び投与後 24 時間で同程度であり，血漿タンパク結合率はズラノロンの血漿中濃度に関係しないことが示唆された．また，本試験で得られた全てのタンパク非結合率の幾何平均値は 0.327%であった．薬物動態プロファイルは他の試験結果と同程度であったことから，授乳による母体のズラノロンの薬物動態に及ぼす影響はないと考えられた．

表 2.7.2.2-5 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回反復投与後の 5 日目の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	ズラノロン (N = 14)
C_{max} (ng/mL) [a]	幾何平均値	58.21
	変動係数 (%)	37.7
T_{max} (hr) [a]	中央値	12.00
	(最小値, 最大値)	(3.00, 16.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL) [a]	幾何平均値	924.4
	変動係数 (%)	34.4
$t_{1/2,z}$ (hr)	中央値	32.0
	(最小値, 最大値)	(18.4, 41.3)
CL/F (L/hr)	幾何平均値	32.45
	変動係数 (%)	34.4
C_{min} (ng/mL)	幾何平均値	22.62
	変動係数 (%)	35.9
C_{ss} (ng /mL/hr)	幾何平均値	38.52
	変動係数 (%)	34.4

C_{min} = 最小血漿中濃度，C_{ss} = 平均血漿中濃度 ($AUC_{0-\tau}$/24)
a 投与後 4 時間以降 12 時間までは採血していないため参考値.
出典：5.3.3.1-03_217-CLP-114_Table 7

表 2.7.2.2-6 ズラノロン服薬時の 1 日あたりの乳児摂取量及び相対的乳児摂取量

Visit	ズラノロン (N = 14)		
	パラメータ	1 日あたりの乳児摂取量 (mg/kg/day)	投与量に対する相対的乳児摂取量 (%)
Day 1	Mean (SD)	0.0007774 (0.00066607)	0.2174451 (0.18978696)
Day 5	Mean (SD)	0.0012493 (0.00082741)	0.3566163 (0.23723799)
Days 1-11	Mean (SD)	---	0.3140414 (0.23321970)

出典：5.3.3.1-03_217-CLP-114_Table 6

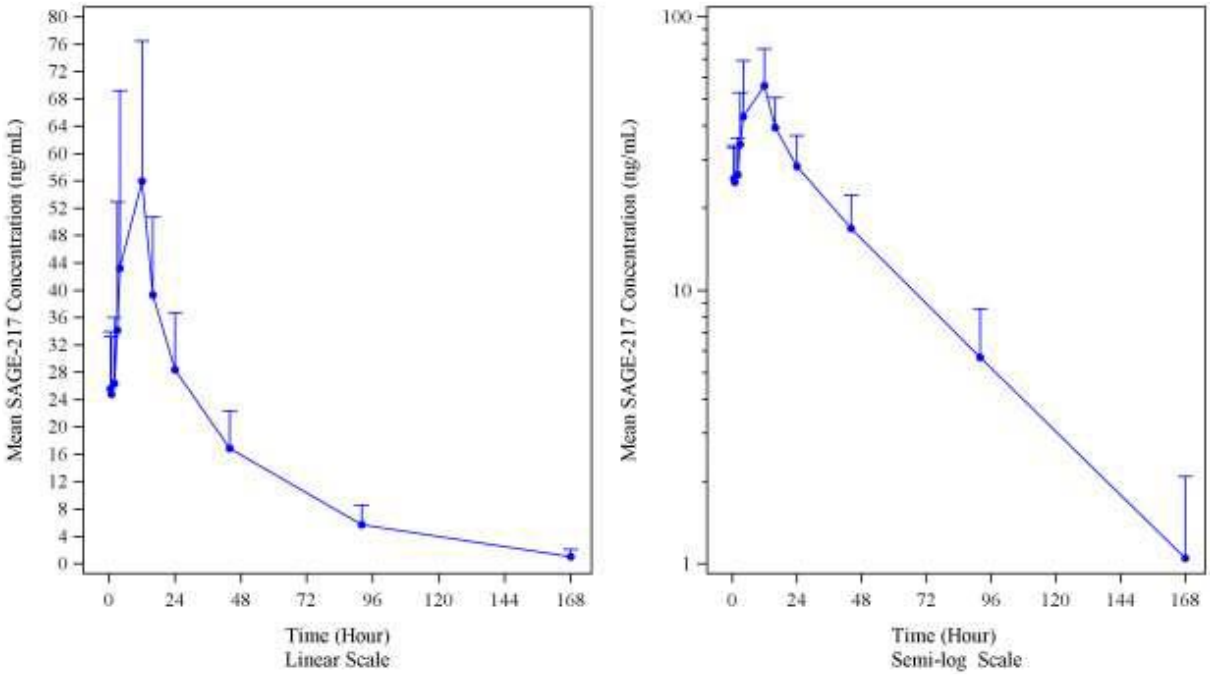
表 2.7.2.2-7 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの 5 日目の血漿タンパク非結合率

Statistic	血漿タンパク非結合率 (%) (N = 14)		
	Near T_{max} [a]	投与後 24 時間	全体 [b]
例数	14	14	14
幾何平均値 (%変動係数)	0.335 (22.9)	0.317 (38.8)	0.327 (27.6)

a 投与後 4 時間.

b 各被験者の 5 日目における投与後 4 時間及び 24 時間のタンパク非結合率の平均値.
出典：5.3.3.1-03_217-CLP-114_Table 8

図 2.7.2.2-8 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの 5 日目の平均血漿中ズラノロン濃度推移



SAGE-217 = ズラノロン
算術平均値 + 標準偏差. 14 例.
出典：5.3.3.1-03_217-CLP-114_Figure 2

2.7.2.2.1.4 海外高齢者対象薬物動態試験 (217-CLP-115)

添付資料：5.3.3.1-04

外国人健康成人 (65 歳以上 [高齢者コホート] 又は 18～45 歳の男女 [非高齢者コホート]) を対象に，年齢及び性別がズラノロンの薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した．高齢者コホートでは，ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後に投与した．本試験では Autofill 製剤を使用した．5 日間の投与期間中に忍容できない有害事象が発生した場合は投与量を 40 mg に減量可とした．18 例の被験者のうち，16 例はズラノロンを 5 日間 50 mg で投与量の減量なく投与され，2 例で有害事象のために減量した．非高齢者コホートは，3 グループ (グループ A～C，各 6 例) に分かれ，いずれのグループもズラノロンカプセル 50 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後に投与し，忍容性を確認した後，投与 6 日目に高用量 (グループ A：ズラノロン 70 mg，グループ B：ズラノロン 90 mg，グループ C：ズラノロン 100 mg) を朝食後に単回投与した．両コホート共に，性別は均等になるようにし，男性又は女性のいずれかが 10 例を超えないように設定した．

年齢別の血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.2.2-9 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に示す．性別の血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.2.2-10 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す. 非高齢者コホートにおける投与 6 日目の血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.2.2-11 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す.

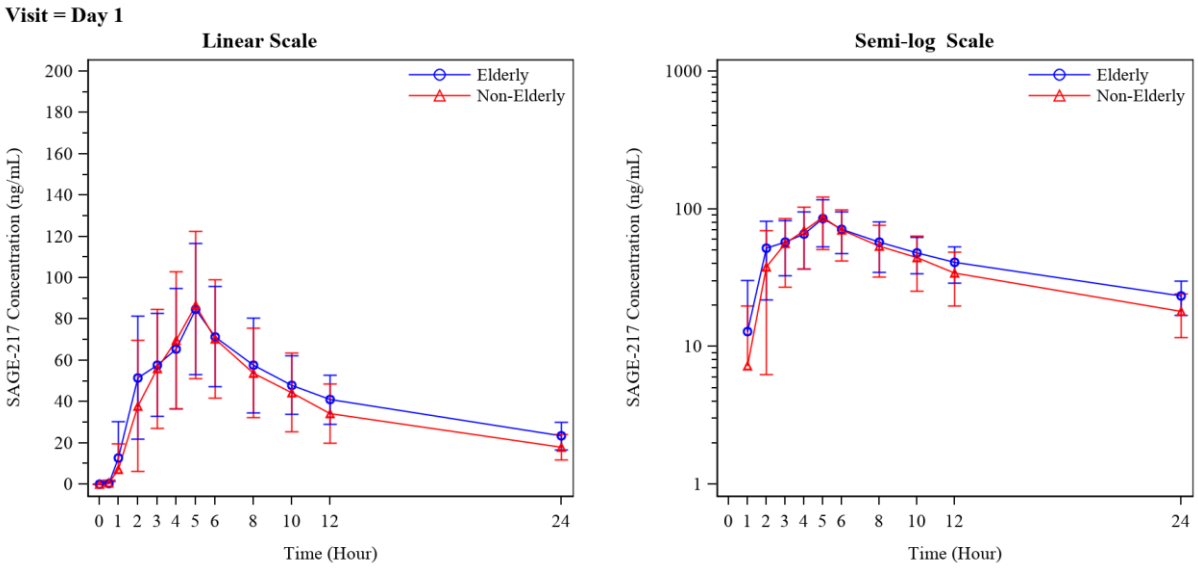
5 日目投与前の平均血漿中ズラノロン濃度の結果より，高齢者及び非高齢者共に投与 5 日目までに定常状態に達することが示唆された．ズラノロンの定常状態での血漿中曝露は非高齢者と比べて高齢者で高く，他の被験者より曝露量が著しく低い 1 例のデータを除いたとき，非高齢者に対する高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 1.27 倍及び 1.32 倍に増加した．

また，女性被験者の血漿中曝露は男性被験者よりわずかに低く，他の被験者より曝露量が著しく低い 1 例のデータを除いたとき，男性に対する女性の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 0.88 倍及び 0.92 倍に低下した．

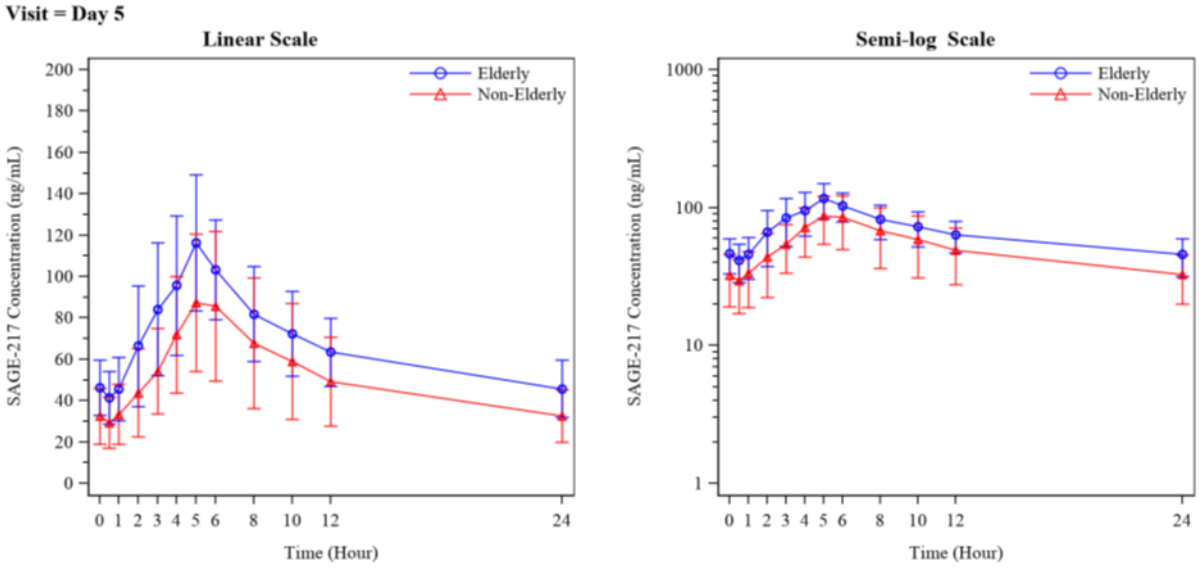
ズラノロン 5 日間反復投与後 6 日目に 70，90 又は 100 mg を単回投与したとき，いずれの用量の血漿中濃度も重なり合っていたものの，90 mg 投与群の血漿中曝露が最も高かった．しかし，6 日目の投与直前の血漿中濃度にばらつきが確認されたこと，用量の差が小さかったこと及び各グループの例数が少なかったことから，90 mg 投与群の血漿中曝露が最も高かったことに対するより詳細な考察は困難である．

図 2.7.2.2-9　　ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの年齢別の血漿中ズラノロン濃度推移

(a) 1 日目



(b) 5 日目



SAGE-217 = ズラノロン
算術平均値 ± 標準偏差. 18 例/群.
出典：5.3.3.1-04_217-CLP-115_Figure 14.2.2

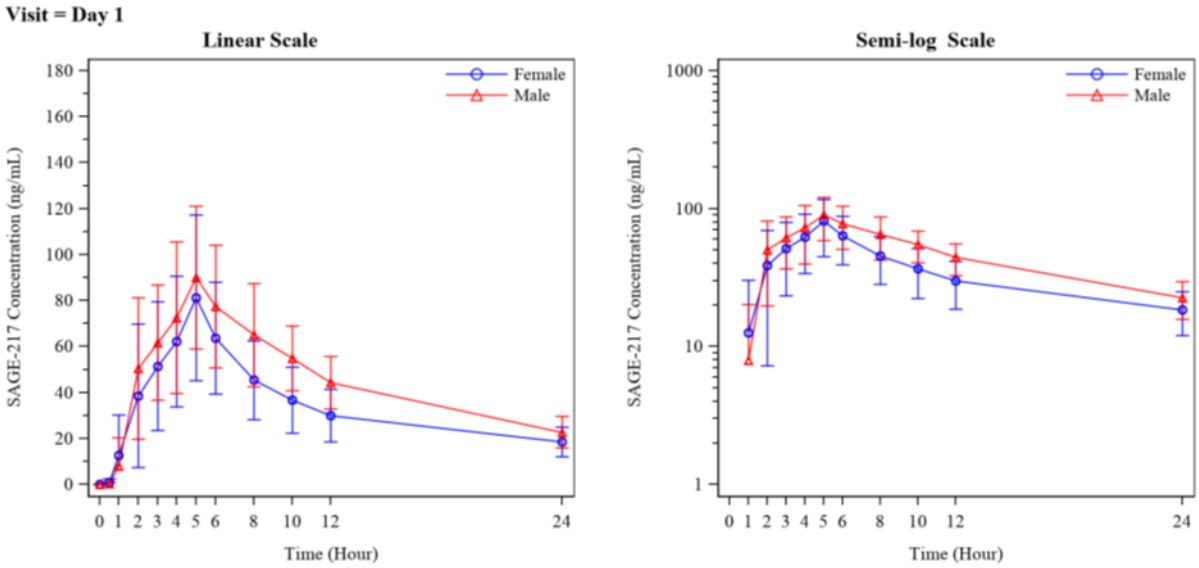
表 2.7.2.2-8 高齢者及び非高齢者にズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの 5 日目の薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	Population	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	
			All Participants	Excluding One Participant[a]
			Test/Reference	Test/Reference
Elderly (test) vs nonelderly (reference)	C_{max} (ng/mL)	All	1.419 (1.112, 1.809)	1.273 (1.096, 1.479)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)		1.468 (1.143, 1.885)	1.317 (1.121, 1.546)
	C_{max} (ng/mL)	Male	1.230 (0.872, 1.735)	1.230 (0.998, 1.516)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)		1.234 (0.866, 1.758)	1.234 (0.987, 1.544)
	C_{max} (ng/mL)	Female	1.636 (1.160, 2.307)	1.318 (1.063, 1.634)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)		1.746 (1.225, 2.487)	1.405 (1.116, 1.769)

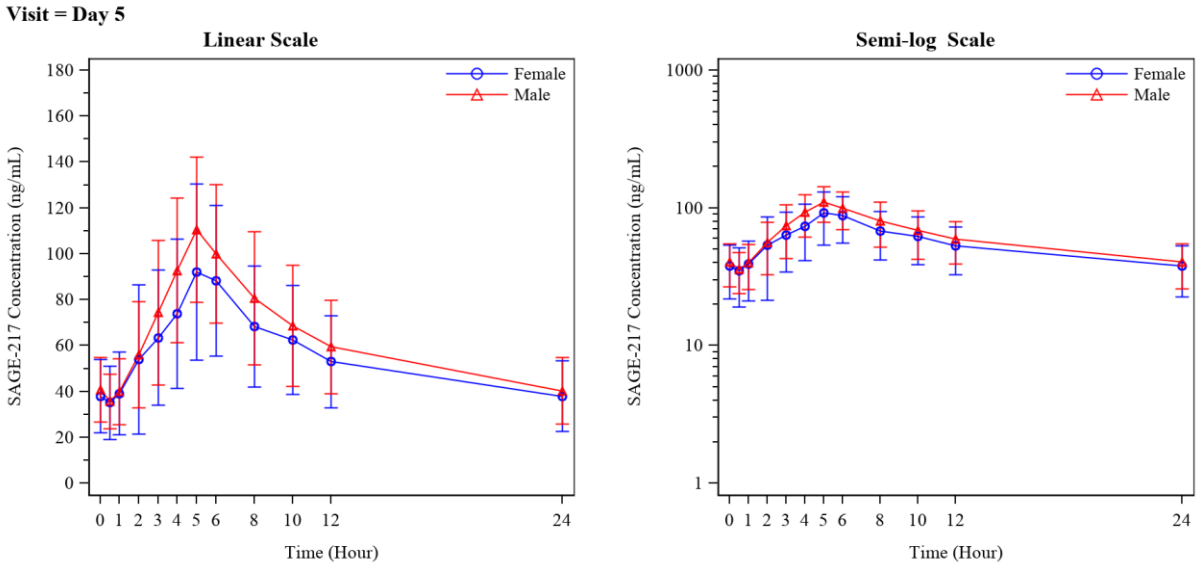
Reference = nonelderly; Test = elderly
a One participant (nonelderly female) was excluded due to low observed exposure on all dosing days.
出典：5.3.3.1-04_217-CLP-115_Table 18

図 2.7.2.2-10 ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの性別ごとの血漿中ズラノロン濃度推移

(a) 1 日目



(b) 5 日目



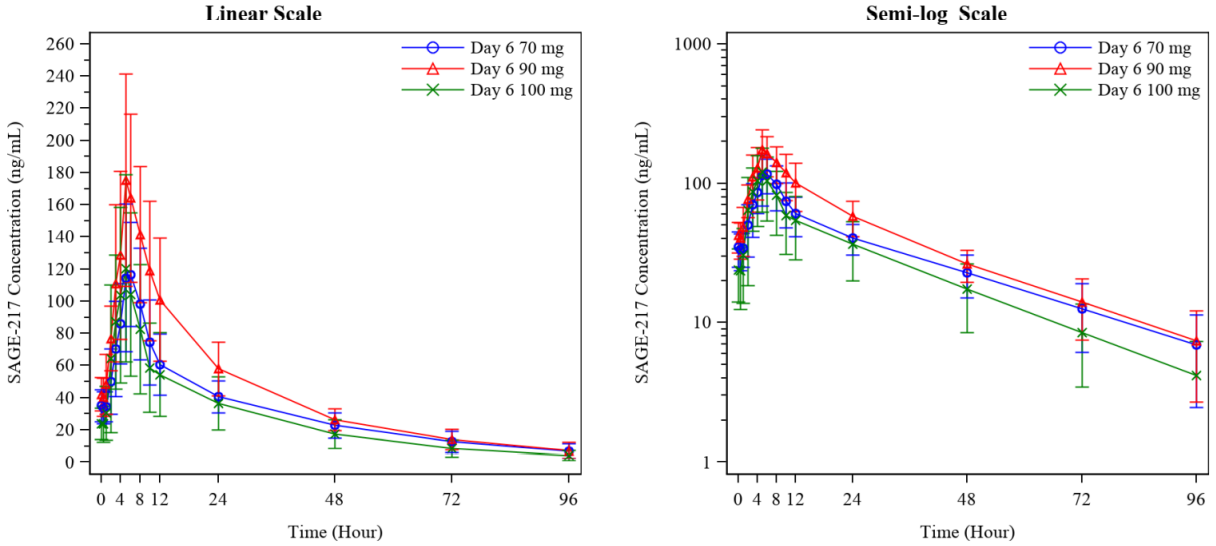
SAGE-217 = ズラノロン
算術平均値 ± 標準偏差．男性 19 例，女性 17 例．
出典：5.3.3.1-04_217-CLP-115_Figure 14.2.4

表 2.7.2.2-9 男性及び女性にズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの 5 日目の薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	Population	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	
			All Participants	Excluding One Participant[a]
			Test/Reference	Test/Reference
Female (test) vs male (reference)	C_{max} (ng/mL)	All	0.789 (0.619, 1.006)	0.879 (0.757, 1.021)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)		0.827 (0.644, 1.062)	0.921 (0.785, 1.082)
	C_{max} (ng/mL)	Nonelderly	0.684 (0.490, 0.955)	0.849 (0.689, 1.047)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)		0.695 (0.493, 0.980)	0.864 (0.691, 1.080)
	C_{max} (ng/mL)	Elderly	0.910 (0.639, 1.296)	0.910 (0.734, 1.128)
	$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)		0.983 (0.683, 1.415)	0.983 (0.781, 1.238)

Reference = male, Test = female
a One participant (nonelderly female) was excluded due to low observed exposure on all dosing days.
出典：5.3.3.1-04_217-CLP-115_Table 19

図 2.7.2.2-11 非高齢者コホートにズラノロンを 50 mg で反復投与後 70，90 又は 100 mg を 6 日目に投与したときの血漿中ズラノロン濃度推移



SAGE-217 = ズラノロン
算術平均値 ± 標準偏差．70 mg 群 5 例，90 mg 群 6 例，100 mg 群 6 例．
出典：5.3.3.1-04_217-CLP-115_Figure 14.2.3

表 2.7.2.2-10 非高齢者にズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与後 70，90 又は 100 mg を 6 日目に投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	Day 6 におけるズラノロンの薬物動態パラメータ			
		70 mg (N = 5)	90 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	100 mg (N = 5)[a]
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値 (変動係数)	121.6 (28.9)	176.2 (37.9)	85.78 (194.4)	142.7 (10.9)
T_{max} (hr)	中央値 (最小値，最大値)	6.00 (5.00, 6.00)	5.50 (5.00, 8.00)	5.00 (3.03, 5.00)	5.00 (5.00, 5.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	幾何平均値 (変動係数)	1502 (27.2)	2253 (34.0)	1067 (166.9)	1706 (10.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	幾何平均値 (変動係数)	26.18 (33.9)	24.36 (43.4)	22.61 (22.3)	22.26 (24.6)

a One participant (non-elderly, female) was excluded due to low observed exposure on all days.
出典：5.3.3.1-04_217-CLP-115_Table 14.2.3

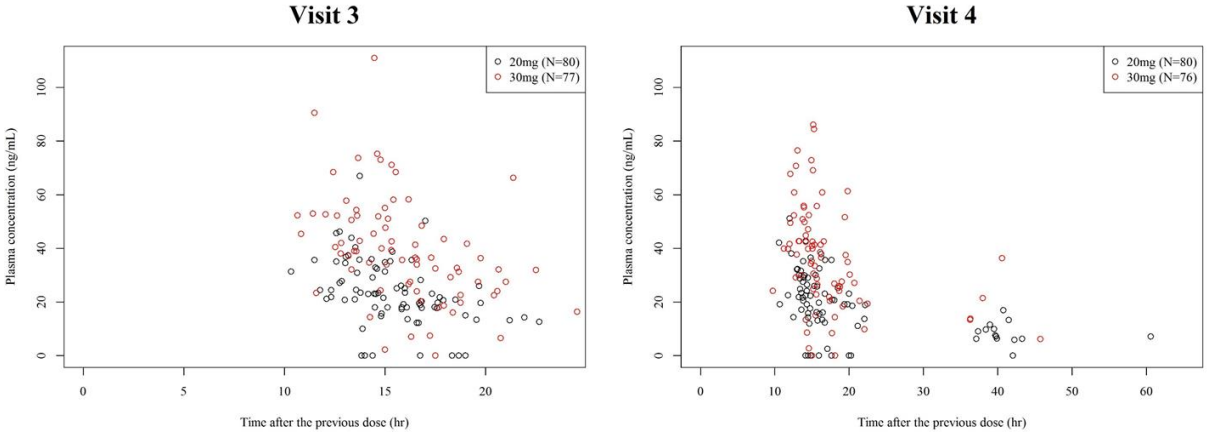
2.7.2.2.2 患者における薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 国内第 2 相用量設定試験 (A3731)

添付資料：5.3.5.1-01

A3731 試験は日本国内で実施された，大うつ病性障害患者を対象とした第 2 相用量設定試験である．A3731 試験では，ズラノロン 20 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき，Visit 3 (Day 8) では 157 点 (20 mg 群 80 例，30 mg 群 77 例)，Visit 4 (Day 15) では 156 点 (20 mg 群 80 例，30 mg 群 76 例) の血漿中濃度データを評価した．Day 8 及び Day 15 における血漿中濃度を図 2.7.2.2-12 に示す．いずれの投与量でも，血漿中ズラノロン濃度は，Day 8 と Day 15 で同程度であり，20 mg 投与時と比べて 30 mg 投与時の方が高かった．

図 2.7.2.2-12 A3731 試験の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度



Visit 3 (Day 8): 20 mg 投与群 80 例及び 30 mg 投与群 77 例，Visit 4 (Day 15): 20 mg 投与群 80 例及び 30 mg 投与群 76 例.
出典：5.3.5.1-01_A3731_Figure 11.4-4

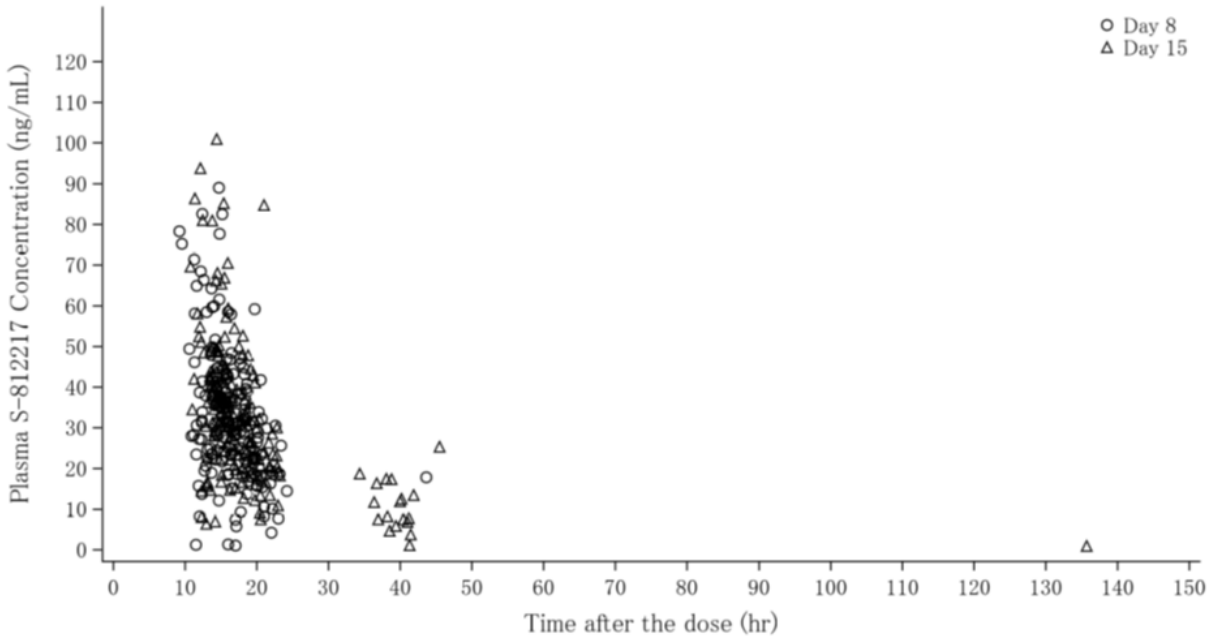
2.7.2.2.2.2 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734)

添付資料：5.3.5.1-02

A3734 試験は日本国内で実施された，大うつ病性障害患者を対象とした第 3 相試験である．A3734 試験は，無作為化二重盲検プラセボ対照パートである Part A 及び非盲検加療必要時再投与パートである Part B で構成され，各 Part の結果に基づき血漿中ズラノロン濃度を評価した．

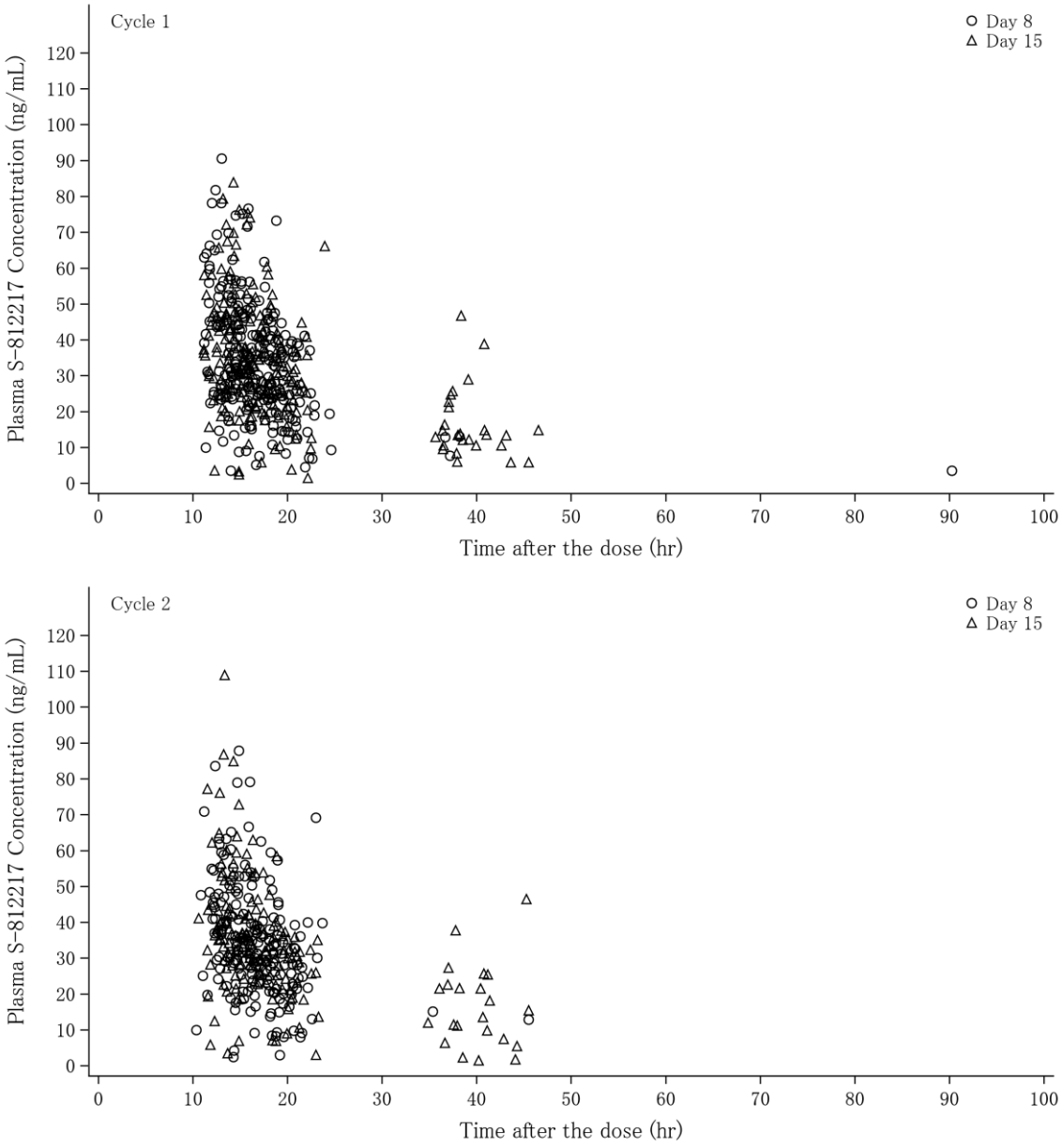
A3734 試験の Part A では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの，Visit 3 (Day 8) 及び Visit 4 (Day 15) での血漿中濃度データ (204 例，393 点) を評価した．Part A の血漿中濃度を図 2.7.2.2-13 に示す．また，Part B のサイクル 1 では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの，Day 8 及び Day 15 での血漿中濃度データ (271 例，509 点) を，サイクル 2 でもズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 8 及び Day 15 での血漿中濃度データ (212 例，406 点) を評価した．Part B の血漿中濃度を図 2.7.2.2-14 に示す．いずれのパートでも血漿中ズラノロン濃度は，Day 8 と Day 15 で同程度であった．

図 2.7.2.2-13 A3734 試験 (Part A) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度



S-812217 = ズラノロン
204 例.
出典：5.3.5.1-02_A3734_Figure 11-2

図 2.7.2.2-14 A3734 試験 (Part B) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度



S-812217 = ズラノロン
サイクル 1: 271 例，サイクル 2: 212 例.
出典：5.3.5.1-02_A3734_Figure 11-3

2.7.2.2.2.3 国内第 3 相併用試験 (A3736)

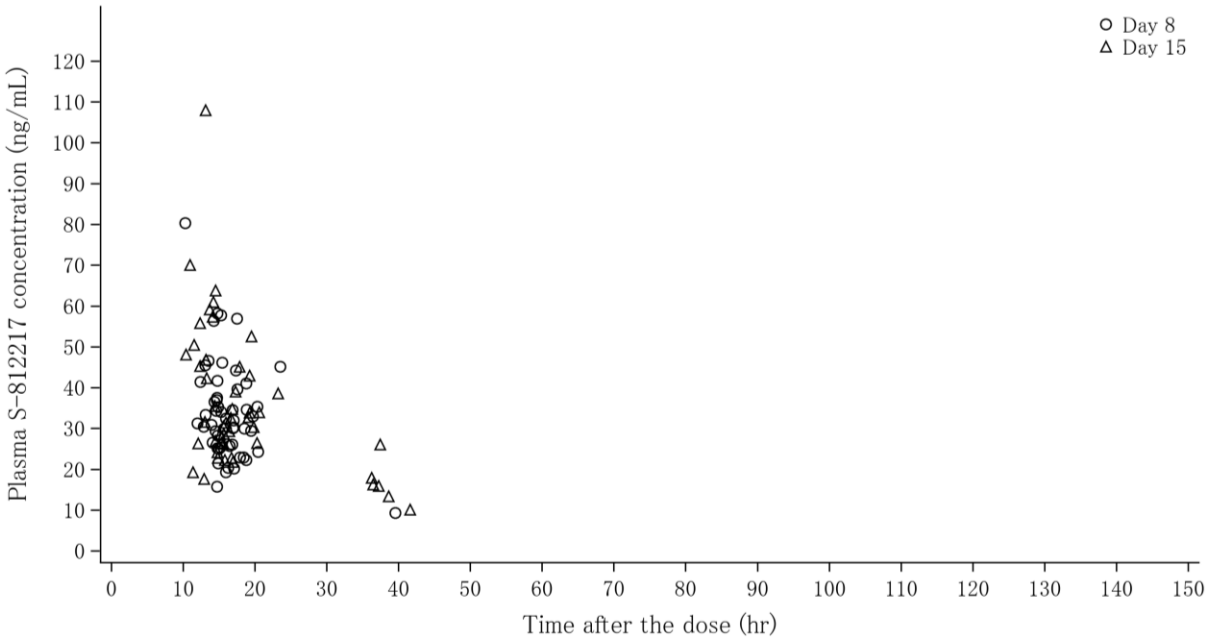
添付資料：5.3.5.1-03

A3736 試験は日本国内で実施された，大うつ病性障害患者を対象とした第 3 相試験である．A3736 試験は，無作為化二重盲検プラセボ対照パートである Part A 及び非盲検加療必要時再投与パートである Part B で構成され，各 Part の結果に基づき血漿中ズラノロン濃度を評価した．

A3736 試験の Part A では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの，

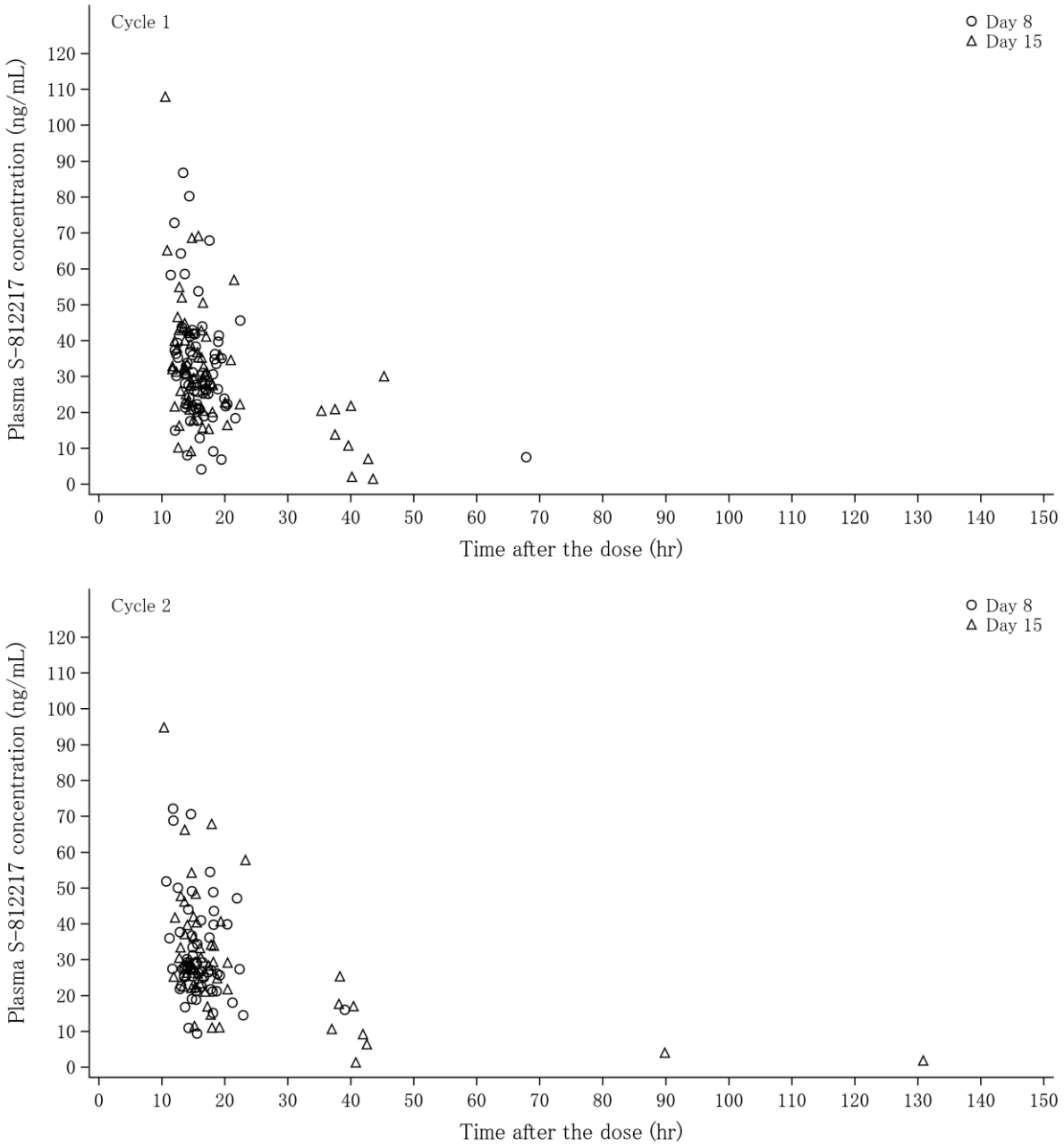
Visit 3 (Day 8) 及び Visit 4 (Day 15) での血漿中濃度データ (55 例，109 点) を評価した．Part A の血漿中濃度を表 2.7.2.2-15 に示す．また，Part B のサイクル 1 では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの，Day 8 及び Day 15 での血漿中濃度データ (76 例，149 点) を，サイクル 2 でもズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの Day 8 及び Day 15 での血漿中濃度データ (61 例，118 点) を評価した．Part B の血漿中濃度を表 2.7.2.2-16 に示す．いずれのパートでも血漿中ズラノロン濃度は，Day 8 と Day 15 で同程度であった．また，A3736 試験で得られた血漿中ズラノロン濃度は，A3731 試験及び A3734 試験の結果と同程度であった．

図 2.7.2.2-15 A3736 試験 (Part A) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度



S-812217 = ズラノロン
55 例.
出典：5.3.5.1-03_A3736_Figure 11-2

図 2.7.2.2-16 A3736 試験 (Part B) の大うつ病性障害患者におけるズラノロン投与後の血漿中ズラノロン濃度



S-812217 = ズラノロン
サイクル 1: 76 例，サイクル 2: 61 例.
出典：5.3.5.1-03_A3736_Figure 11-3

2.7.2.2.2.4 海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B)

添付資料：5.3.5.1-04

217-MDD-201B 試験は，海外で実施されたうつ病患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較第 2 相試験である．本試験ではズラノロン 30 mg 群 (忍容性不良時には 20 mg へ減量可) 又はプラセボ群に 1：1 の比で割付け，1 日 1 回 14 日間反復経口投与した．

血漿中濃度測定用の採血は，Day 2，3，4，5，6 及び Day 7 の投与前及び投与後 0.25，0.5，1，2，10，12 時間，8 日目で退院した患者は退院前，入院を続けた患者では Day 7 の投与後 16 時間，Day 14 の投与前及び Day 15 の朝に実施した．本試験では，プラセボ群に 44 例，ズラノロン 30 mg 群に 45 例が割付けられた．

本試験から得られた血漿中ズラノロン濃度は母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.3 項参照).

2.7.2.2.2.5 海外うつ病対象第 3 相試験-1 (217-MDD-301A)

添付資料：5.3.5.1-05

217-MDD-301A 試験は，海外で実施されたうつ病患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較第 3 相試験である．本試験ではズラノロン 20 mg 群，30 mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比で割付け，1 日 1 回 14 日間反復経口投与した．血漿中濃度測定用の採血は Day 8 及び 15 の来院時に実施した．本試験では，プラセボ群に 193 例，20 mg 群に 194 例，30 mg 群に 194 例が割付けられた．

本試験から得られた血漿中ズラノロン濃度は母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.3 項参照).

2.7.2.2.2.6 海外うつ病対象第 3 相試験-2 (217-MDD-301B)

添付資料：5.3.5.1-06

217-MDD-301B 試験は，海外で実施されたうつ病患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較第 3 相試験である．本試験ではズラノロン 50 mg 群 (忍容性不良時には 40 mg へ減量可) 又はプラセボ群に 1：1 の比で割付け，1 日 1 回 14 日間反復経口投与した．血漿中濃度測定用の採血は Day 3, 8, 12 及び 15 の来院時に実施した．本試験では，プラセボ群に 272 例，ズラノロン 50 mg 群に 271 例が割付けられた．

本試験から得られた血漿中ズラノロン濃度は母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.3 項参照).

2.7.2.2.2.7 海外産後うつ病対象第 3 相試験-1 (217-PPD-201B)

添付資料：5.3.5.1-08

217-PPD-201B 試験は，海外で実施された重度の産後うつ病患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較第 3 相試験である．本試験ではズラノロン 30 mg 群 (忍容性不良時には 20 mg へ減量可) 又はプラセボ群に 1：1 の比で割付け，1 日 1 回 14 日間反復経口投与した．血漿中濃度測定用の採血は Day 1 投与前，Day 8，15 及び 21 の来院時に実施した．本試験では，プラセボ群に 76 例，実薬群に 77 例が割付けられた．

本試験から得られた血漿中ズラノロン濃度は母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.3 項参照).

2.7.2.2.2.8 海外産後うつ病対象第 3 相試験-2 (217-PPD-301)

添付資料：5.3.5.1-09

217-PPD-301 試験は，海外で実施された重度の産後うつ病患者を対象とした，無作為化，二重盲検，プラセボ対照並行群間比較第 3 相試験である．本試験ではズラノロン 50 mg 群 (忍容性不良時には 40 mg へ減量可) 又はプラセボ群に 1 : 1 の比で割付け，1 日 1 回 14 日間反復経口投与した．血漿中濃度測定用の採血は Day 3，8 及び 15 の来院時に実施した．本試験では，プラセボ群に 101 例，実薬群に 99 例が割付けられた．

本試験から得られた血漿中ズラノロン濃度は母集団薬物動態解析に使用した (2.7.2.3.3 項参照).

2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.3.1 海外腎機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-107)

添付資料：5.3.3.3-01

外国人腎機能障害者 18 例と外国人腎機能正常者 6 例を対象に，ズラノロン単回経口投与後の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した．本試験ではデータレビュー委員会を設置した．データレビュー委員会は高度腎機能障害者での薬物動態，安全性及び忍容性を評価したうえで，ズラノロンの薬物動態に及ぼす軽度又は中等度腎機能障害の影響を検討する必要性，及び検討する場合はその用量を評価した．

高度腎機能障害者 (推算糸球体ろ過量 [eGFR] < 30 mL/min/1.73m^2 かつ，透析を受けていない患者) 6 例を高度腎障害コホートに割付けた．高度腎障害コホートの登録完了後，6 例の腎機能正常者 (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2) を，高度腎機能障害者の性別，平均年齢 (± 10 歳) 及び平均体格指数 (BMI) (± 20%) と一致させるように選択し，腎機能正常コホートに割付けた．高度腎障害及び腎機能正常コホートの被験者には，ズラノロン 30 mg を食後に単回経口投与した．本試験では ProFill 製剤を使用した．

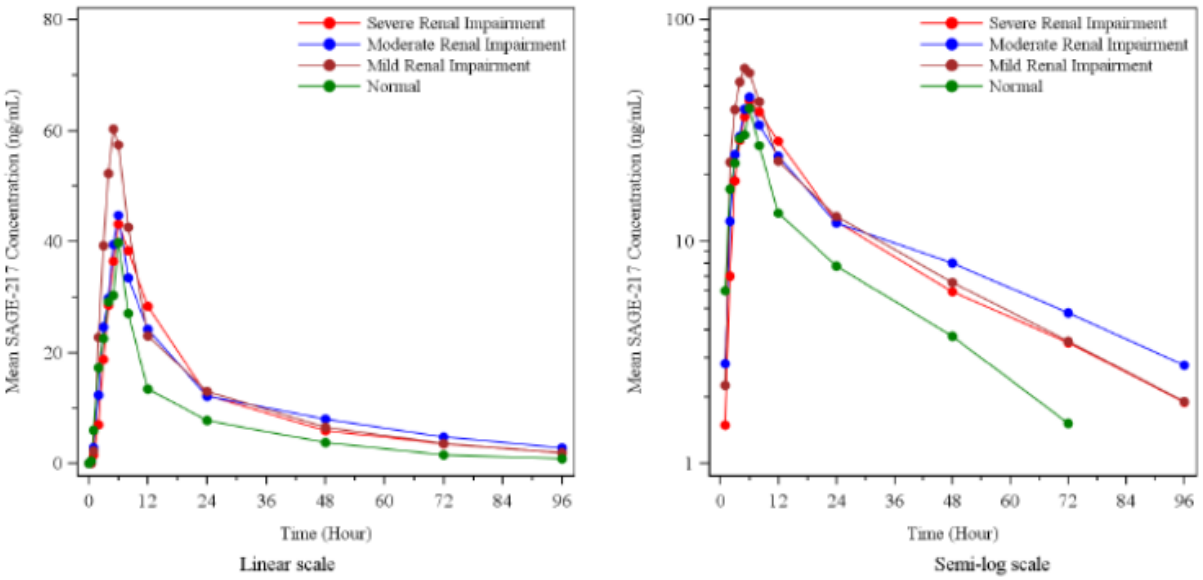
高度腎障害及び腎機能正常コホートの結果に基づき，軽度腎機能障害者 (eGFR: 60～90 mL/min/1.73m^2 未満) 6 例を軽度腎障害コホート，中等度腎機能障害者 (30～60 mL/min/1.73m^2 未満) 6 例を中等度腎障害コホートに割付け，これらの患者での薬物動態も評価した．用量は変更せず，軽度腎障害及び中等度腎障害コホートの被験者にもズラノロン 30 mg を食後に単回経口投与した．

薬物動態解析のため，投与後 96 時間まで採血した．

腎機能正常者及び腎機能障害者の平均血漿中ズラノロン濃度を図 2.7.2.2-17 に，ズラノロンの薬物動態パラメータとその比を表 2.7.2.2-11 に示す．腎機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は腎機能正常者と比べてそれぞれ 0.92～1.24 倍及び 1.30～1.50 倍の高値を示したが，評価した eGFR の範囲において，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ と eGFR との間に強い相関は確認されなかった．

ズラノロンは，全ての被験者で 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や eGFR との強い相関性も認められなかった．

図 2.7.2.2-17 腎機能正常者及び腎機能障害者におけるズラノロン単回投与時の平均血漿中ズラノロン濃度推移



SAGE-217 = ズラノロン
出典：5.3.3.3-01_217-CLP-107_Figure 1

表 2.7.2.2-11 腎機能障害者と腎機能正常者のズラノロンの薬物動態の比較

Treatment Comparison of Interest[a]	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test (N)	Reference (N)	Test/Reference
Severe renal impairment (test) versus normal (reference)	C_{max} (ng/mL)	49.12 (7)	47.91 (6)	1.025 (0.736, 1.43)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	910.0 (7)	666.6 (6)	1.365 (0.911, 2.05)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	1021 (7)	730.1 (6)	1.398 (0.924, 2.12)
Moderate renal impairment (test) versus normal (reference)	C_{max} (ng/mL)	44.02 (5)	47.91 (6)	0.9188 (0.523, 1.61)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	968.8 (5)	666.6 (6)	1.454 (0.935, 2.26)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	1091 (5)	730.1 (6)	1.495 (0.970, 2.30)
Mild renal impairment (test) versus normal (reference)	C_{max} (ng/mL)	59.55 (6)	47.91 (6)	1.243 (0.905, 1.71)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	885.3 (6)	666.6 (6)	1.328 (0.899, 1.96)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	948.2 (6)	730.1 (6)	1.299 (0.883, 1.91)

Reference = normal group, Test = severe, moderate, or mild group
a Cohort was defined based on the eGFR at baseline
出典：5.3.3.3-01_217-CLP-107_clinical information amendment_Table 2

2.7.2.2.3.2 海外肝機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-108)

添付資料：5.3.3.3-02

外国人肝機能障害者 18 例と外国人肝機能正常者 6 例を対象に，ズラノロン単回経口投与後の薬物動態，安全性及び忍容性を評価した．本試験ではデータレビュー委員会を設置した．デー

タレビュー委員会は中等度肝機能障害者での薬物動態，安全性及び忍容性を評価したうえで，ズラノロンの薬物動態に及ぼす軽度又は高度肝機能障害の影響を検討する必要性，及び検討する場合はその用量を評価した．

Child-Pugh 分類によって決定した 6 例の中等度肝機能障害者を中等度肝障害コホートに割付けた．中等度肝障害コホートの登録完了後，6 例の肝機能正常者を，中等度肝機能障害者の性別，平均年齢 (± 10 歳) 及び平均 BMI (± 20%) と一致させるように選択し，肝機能正常コホートに割付けた．中等度肝障害及び肝機能正常コホートの被験者には，ズラノロン 30 mg を食後に単回経口投与した．中等度肝障害及び肝機能正常コホートの結果に基づき，軽度肝機能障害者 6 例を軽度肝障害コホート，高度肝機能障害者 6 例を高度肝障害コホートに割付け，これらの患者での薬物動態も評価した．軽度肝障害コホートでは用量は変更せず，ズラノロン 30 mg を食後に単回経口投与した．高度肝障害コホートでは，データレビュー委員会の推奨に基づき用量を下げて，ズラノロン 20 mg を食後に単回経口投与した．本試験では ProFill 製剤を使用した．

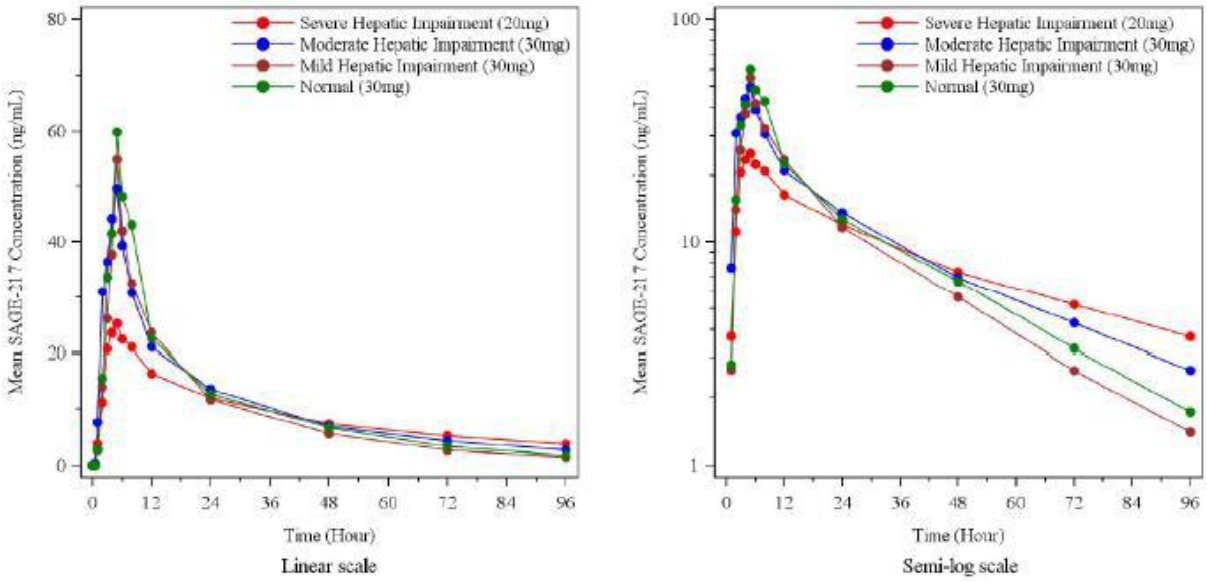
薬物動態解析のため，投与後 96 時間まで採血した．

肝機能正常者及び肝機能障害者の平均血漿中ズラノロン濃度を図 2.7.2.2-18 に，ズラノロンの薬物動態パラメータ (1 mg への用量換算値) とその比を表 2.7.2.2-12 に示す．肝機能障害の程度で用量が異なることから，薬物動態パラメータは 1 mg 投与時相当に用量換算した値を用いた．高度肝機能障害者の C_{max} は肝機能正常者の 0.76 倍であった一方，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.56 倍に増加した．中等度肝機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能正常者と同程度であり，軽度肝機能障害者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は肝機能正常者の 0.99 倍及び 0.86 倍であった．

ズラノロンの血漿中曝露と肝機能障害の程度に高い相関は認められなかったが，血漿中曝露はアルブミンの減少やプロトロンビン時間の延長に伴って増加する傾向を示した．

ズラノロンは全ての被験者で，99.5%以上の高いタンパク結合率を示し，評価した濃度範囲で変動しなかった．また，タンパク結合率は全てのコホートで同程度であり，投与 5 時間後のタンパク非結合率と Child-Pugh スコアに基づく肝機能の重症度に相関は認められなかった．

図 2.7.2.2-18 肝機能正常者及び肝機能障害者におけるズラノロン単回投与時の平均血漿中ズラノロン濃度



SAGE-217 = ズラノロン.
出典：5.3.3.3-02_217-CLP-108_Figure 1

表 2.7.2.2-12 肝機能障害者と肝機能正常者のズラノロンの薬物動態パラメータ (1 mg 投与時の用量換算値) の比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test (N)	Reference (N)	Test/Reference
Severe hepatic impairment (20 mg) (Test) vs normal (30 mg) (Reference)	DN-C_{max} (ng/mL)	1.482 (6)	1.961 (6)	0.756 (0.583, 0.978)
	DN-$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	42.92 (6)	30.80 (6)	1.394 (0.968,2.007)
	DN-$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	54.01 (6)	34.60 (6)	1.561 (0.981, 2.484)
Moderate hepatic impairment (30 mg) (Test) vs normal (30 mg) (Reference)	DN-C_{max} (ng/mL)	1.885 (6)	1.952 (6)	0.965 (0.777, 1.200)
	DN-$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	31.71 (6)	30.53 (6)	1.039 (0.743, 1.451)
	DN-$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	35.78 (6)	33.04 (6)	1.083 (0.741, 1.583)
Mild hepatic impairment (30 mg) (Test) vs normal (30 mg) (Reference)	DN-C_{max} (ng/mL)	1.984 (6)	2.008 (6)	0.988 (0.773, 1.264)
	DN-$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	27.30 (6)	31.85 (6)	0.857 (0.597, 1.232)
	DN-$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	29.73 (6)	34.62 (6)	0.859 (0.579, 1.274)

DN = dose-normalized to 1 mg, Reference = normal group, Test = severe, moderate or mild group
Analysis was based on an ANCOVA model with natural-log-transformed dose-normalized PK parameter as the dependent variable, cohort as a fixed effect, and baseline weight as the covariate. Geometric least squares mean and geometric least squares mean ratio were obtained from back transformation of the least squares mean and least squares mean difference in the log scale.
出典：5.3.3.3-02_217-CLP-108_Table 9

2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.4.1 海外 CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (217-CLP-102)

添付資料：5.3.3.4-01

In vitro 試験において，ズラノロンは CYP2B6 及び CYP3A 誘導作用が認められたため，外国人健康成人 12 例を対象に CYP2B6 基質であるブプロピオン及び CYP3A 基質であるシンバスタチンの薬物動態に及ぼすズラノロンの影響を検討した．Day 1 にブプロピオン 100 mg，Day 2 にシンバスタチン 20 mg，Day 3～9 にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回反復投与し，Day 10 にシンバスタチン 20 mg，Day 11 にブプロピオン 100 mg を投与した．本試験でズラノロンは内服液を使用した．血漿中ズラノロン，ブプロピオン，ヒドロキシブプロピオン，シンバスタチン及びシンバスタチンのオープンアシド体を測定した．

シンバスタチン及びシンバスタチンのオープンアシド体の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に，ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-16 に示す．

ズラノロンを 7 日間反復投与した後の Day 10 のシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，ズラノロン投与前に投与したとき (Day 2) の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ と比べてそれぞれ 1.10 倍及び 1.13 倍に増加したことから，ズラノロンは CYP3A を誘導しないと示唆された．また，Day 10 のシンバスタチン投与時のオープンアシド体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，Day 2 のオープンアシド体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ と比べてそれぞれ 1.25 倍及び 1.11 倍に増加した．

また，ズラノロンを 7 日間反復投与した後の Day 11 のブプロピオンの C_{max} は，ズラノロン投与前に投与したとき (Day 1) と比べて 0.92 倍に低下したものの，$AUC_{0\text{-}inf}$ はほとんど変化しなかったことから，ズラノロンは CYP2B6 を誘導しないと示唆された．また，Day 11 のブプロピオン投与時のヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び時間 0 から濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}last}$) は，Day 1 のヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ と比べてそれぞれ 0.85 倍及び 0.87 倍に低下した．

以上の結果から，ズラノロンは CYP2B6 及び CYP3A に対する誘導能は低く，これらの基質の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた．

表 2.7.2.2-13 シンバスタチンの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	Simvastatin (Pre-zuranolone) [Day 2]		Simvastatin (Post-zuranolone) [Day 10]		Post-zuranolone / Pre-zuranolone	
	N	GM	N	GM	GMR	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	1.529	12	1.624	1.10	0.85, 1.43
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	12	2.668	12	2.787	1.13	1.04, 1.22
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	12	2.627	12	2.758	1.14	1.05, 1.23
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	12	2.678	12	2.802	1.13	1.04, 1.23

CI = confidence interval, GM = geometric mean, GMR = geometric mean ratio

Pharmacokinetic parameters were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a linear mixed effects model with fixed effects terms for treatment condition. An unstructured variance-covariance matrix was assumed for the mixed model analysis. Geometric means, ratio of geometric means, and their CI are shown on the original scale of measurement.

出典：5.3.3.4-01_217-CLP-102_Table 11

表 2.7.2.2-14 オープンアシド体の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	Simvastatin acid (Pre-zuranolone) [Day 2]		Simvastatin acid (Post-zuranolone) [Day 10]		Post-zuranolone / Pre-zuranolone	
	N	GM	N	GM	GMR	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	0.3147	12	0.5414	1.25	0.91, 1.73
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	12	2.255	12	2.378	1.13	0.83, 1.54
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	12	2.146	12	2.279	1.14	0.82, 1.59
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	10	2.432	10	2.535	1.11	0.75, 1.64

CI = confidence interval, GM = geometric mean, GMR = geometric mean ratio

Pharmacokinetic parameters were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a linear mixed effects model with fixed effects terms for treatment condition. An unstructured variance-covariance matrix was assumed for the mixed model analysis. Geometric means, ratio of geometric means, and their CI are shown on the original scale of measurement.

出典：5.3.3.4-01_217-CLP-102_Table 12

表 2.7.2.2-15 ブプロピオンの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	Bupropion (Pre-zuranolone) [Day 1]		Bupropion (Post-zuranolone) [Day 11]		Post-zuranolone / Pre-zuranolone	
	N	GM	N	GM	GMR	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	4.865	12	4.784	0.92	0.77, 1.11
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	12	6.225	12	6.284	1.06	1.00, 1.13
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	12	6.224	12	6.283	1.06	1.00, 1.13
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	10	6.368	12	6.411	1.04	0.96, 1.14

CI = confidence interval, GM = geometric mean, GMR = geometric mean ratio

Pharmacokinetic parameters were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a linear mixed effects model with fixed effects terms for treatment condition. An unstructured variance-covariance matrix was assumed for the mixed model analysis. Geometric means, ratio of geometric means, and their CI are shown on the original scale of measurement.

出典：5.3.3.4-01_217-CLP-102_Table 13

表 2.7.2.2-16 ヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	Hydroxyl-bupropion (Pre-zuranolone) [Day 1]		Hydroxyl-bupropion (Post-zuranolone) [Day 11]		Post-zuranolone / Pre-zuranolone	
	N	GM	N	GM	GMR	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	5.4	12	5.235	0.85	0.78, 0.92
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	12	8.257	12	8.123	0.87	0.81, 0.94

CI = confidence interval, GM = geometric mean, GMR = geometric mean ratio

Pharmacokinetic parameters were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a linear mixed effects model with fixed effects terms for treatment condition. An unstructured variance-covariance matrix was assumed for the mixed model analysis. Geometric means, ratio of geometric means, and their CI are shown on the original scale of measurement.

出典：5.3.3.4-01_217-CLP-102_Table 14

2.7.2.2.4.2 海外 CYP3A 誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験 (217-CLP-106)

添付資料：5.3.3.4-02

外国人健康成人 32 例を対象に強い 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がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した．Part A では，第 1 期にズラノロン 30 mg を朝食後に単回経口投与 (Day 1) し，第 2 期にリファンピシン 600 mg を 7 日間 (Day 4～10) 夕食前 1 時間に経口投与した後，ズラノロン 30 mg を朝食後に単回経口投与 (Day 11) した．ズラノロンの血漿中濃度測定のため，Day 1 及び Day 11 に投与後 72 時間まで採血した．Part B では，第 1 期にズラノロン 20 mg を朝食後に単回経口投与 (Day 1) し，第 2 期にイトラコナゾール 200 mg を 8 日間 (Day 5～12) 朝食 1 時間前に経口投与した．Day 9 にズラノロン 20 mg を朝食後 (イトラコナゾール投与後 2 時間以内) に単回投与した．血漿中濃度測定のため，Day 1 及び Day 9 に投与後 96 時間まで採血した．本試験でズラノロンは ProFill 製剤を使用した．

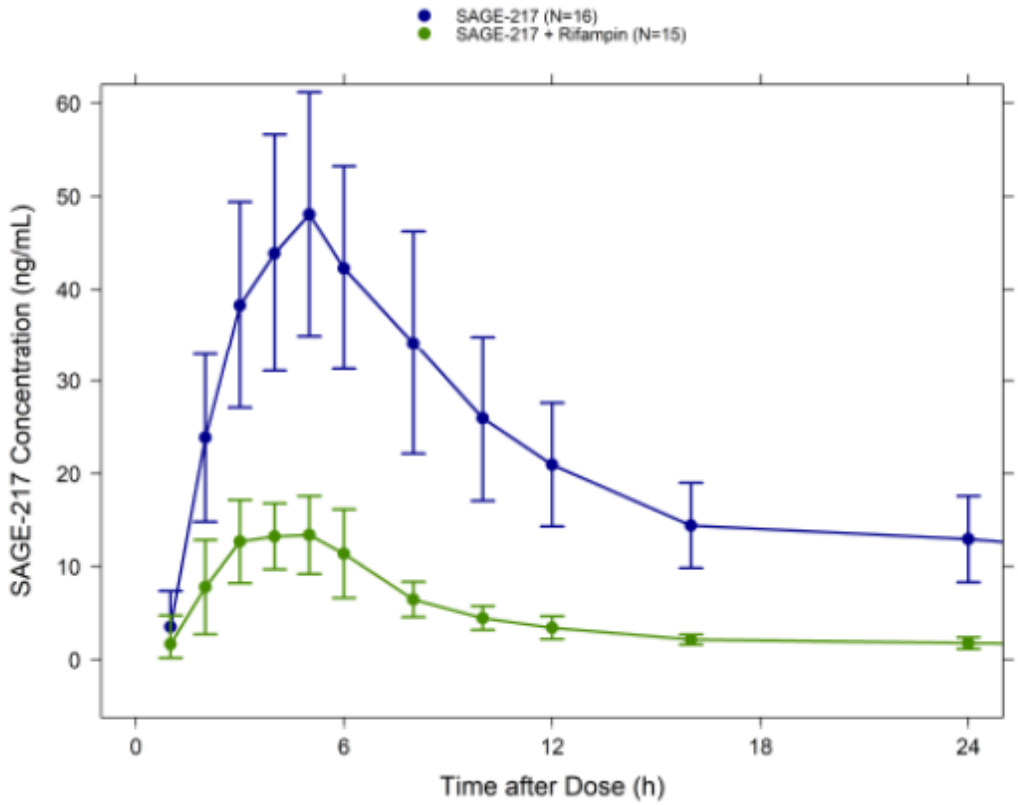
リファンピシン又はイトラコナゾール併用投与時のズラノロンの血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-19 及び図 2.7.2.2-20 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-17 に示す．

リファンピシンはズラノロンの薬物動態パラメータに大きな影響を及ぼし，リファンピシン併用投与により，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はズラノロン単独投与時と比べてそれぞれ 0.31 倍及び 0.15 倍に低下した．

また，イトラコナゾールもズラノロンの薬物動態パラメータに影響を及ぼし，イトラコナゾール併用投与により，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はズラノロン単独投与時と比べてそれぞれ 1.25 倍及び 1.62 倍に増加した．

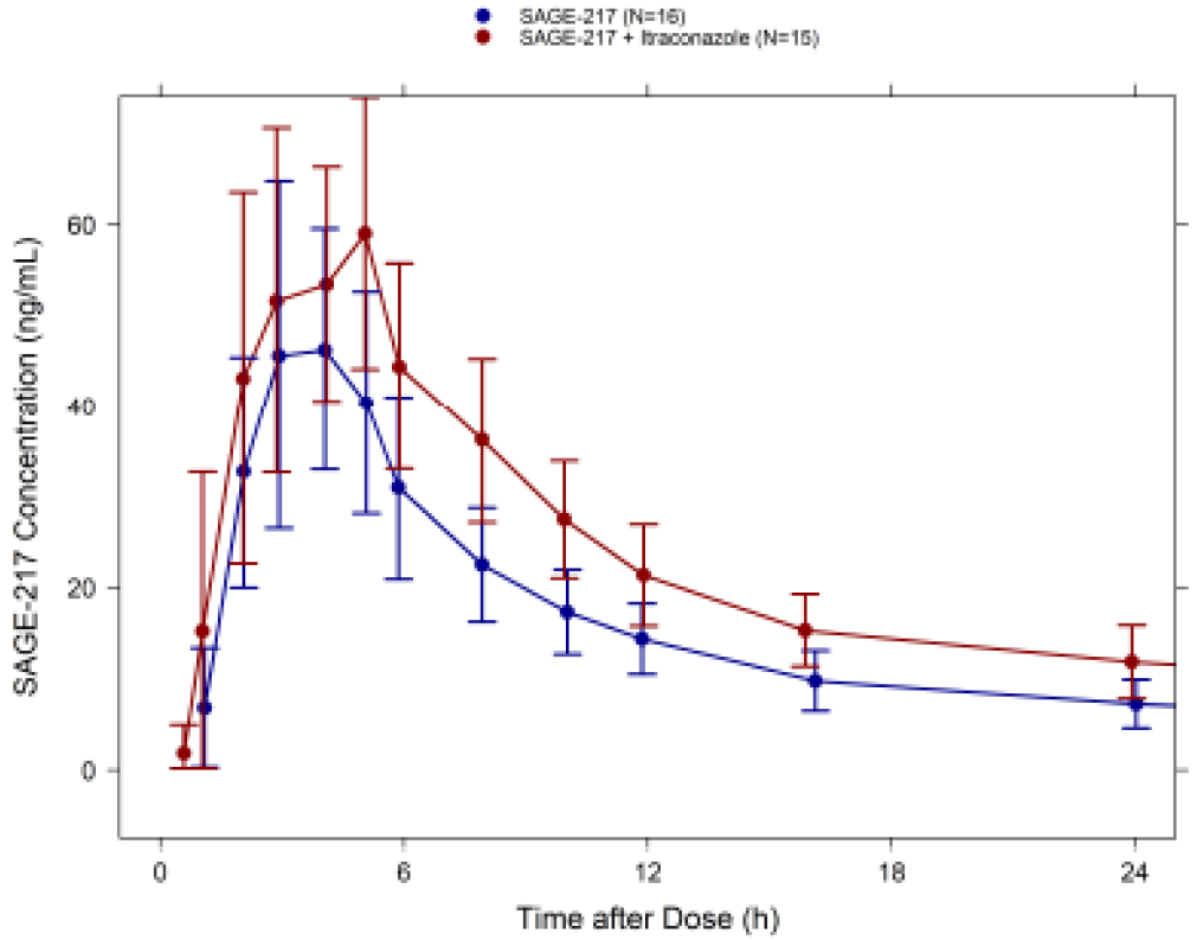
以上の結果から，CYP3A の強い阻害薬及び誘導薬をズラノロンと併用する場合は，ズラノロンの薬物動態に影響を及ぼすと考えられた．

図 2.7.2.2-19 ズラノロン単独投与時及びリファンピシン併用投与時の平均血漿中ズラノロン濃度推移 (投与後 24 時間まで)



SAGE-217 = ズラノロン.
算術平均値 ± 標準偏差. ズラノロン単独投与: 16 例, リファンピシン併用投与: 15 例.
出典：5.3.3.4-02_217-CLP-106_Figure 4

図 2.7.2.2-20 ズラノロン単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の平均血漿中ズラノロン濃度推移 (投与後 24 時間まで)



SAGE-217 = ズラノロン.
算術平均値 ± 標準偏差. 16 例/群.
出典：5.3.3.4-02_217-CLP-106_Figure 6

表 2.7.2.2-17 ズラノロン単独投与時及びリファンピシン又はイトラコナゾール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test	Reference	Test/Reference
Zuranolone + rifampin (Test, N = 15) versus Zuranolone alone (Reference, N = 16)	C_{max} (ng/mL)	15.6	49.8	0.313 (0.267, 0.368)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	117	824	0.142 (0.126, 0.160)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	133	902	0.148 (0.130, 0.168)
Zuranolone + itraconazole (Test, N = 16) versus Zuranolone alone (Reference, N = 16)	C_{max} (ng/mL)	60.2	48.1	1.25 (1.13, 1.39)
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	917	564	1.63 (1.53, 1.73)
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	975	603	1.62 (1.54, 1.70)

Reference = zuranolone alone, Test = zuranolone + alprazolam or zuranolone + ethanol
出典：5.3.3.4-02_217-CLP-106_Table 9 and Table 11

2.7.2.2.4.3 海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1 (217-CLP-111)

添付資料：5.3.3.4-03

外国人健康成人 49 例を対象に，アルプラゾラム (Part A) 又はエタノール (Part B) がズラノロンの薬力学的作用，薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を 2 期クロスオーバー試験で評価した．

各投与期の Day 1～6 に，被験者にズラノロン 30 mg 又はズラノロンのプラセボを朝食後に 6 日間反復経口投与した．第 1 期にズラノロンを投与した被験者は，第 2 期にズラノロンのプラセボを投与した．第 1 期にズラノロンのプラセボを投与した被験者は，第 2 期にズラノロンを投与した．各投与期の Day 5 に，アルプラゾラムのプラセボ (Part A) 又はエタノールのプラセボ (Part B) を投与した．各投与期の Day 6 に，アルプラゾラム (1 mg) (Part A) 又はエタノール (男性被験者：0.7 g/kg，女性被験者：0.6 g/kg) (Part B) を投与した．各投与期の間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた．

薬力学 (認知機能及び覚醒状態) 評価は Day 5 及び Day 6 の薬物投与後に評価した．認知機能は，コンピュータ化された Cogstate Test Battery を使用し，精神運動機能 (Detection Test)，単純注意 (Identification Test)，視覚記憶 (One Card Learning Test)，作業記憶 (One-Back Task Test)，実行機能 (Groton Maze Learning Test) を評価した．覚醒状態は Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation (MOAA/S) を用いて，鎮静の程度を 0 から 5 のスコアで評価した．

薬物動態評価用検体は Day 1，5，及び 6 の投与前から投与後 24 時間まで収集した．

薬物動態解析の結果

アルプラゾラム及びエタノール併用投与の有無によるズラノロンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-18 に示す．ズラノロンの薬物動態は，アルプラゾラム又はエタノール併用投与により変化しなかった．アルプラゾラム併用投与におけるズラノロンの C_{max} を除いて，ズラノロンの C_{max} 及びズラノロンの投与 (時間 0) から 24 時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積(AUC_{0-24}) の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，同等性の判断基準である 0.80～1.25 の範囲内であった．

薬力学評価の結果

認知機能の評価結果を図 2.7.2.2-21 及び図 2.7.2.2-22 に示す．視覚記憶に関するパフォーマンスはズラノロン 30 mg 単独投与時に低下したが，その程度はアルプラゾラム又はエタノール単独投与時よりも小さかった．実行機能に関するパフォーマンスはズラノロン 30 mg 単独投与後に低下しなかった．ズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールの併用投与時の視覚記憶及び実行機能に関するパフォーマンスの低下は，アルプラゾラム又はエタノールの単独投与時と同程度であった．その他，精神運動機能，単純注意，又は作業記憶に関するパフォーマンスは，ズラノロン 30 mg 単独投与時とズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与時で有意な変化を示さなかったが，陽性対照であるアルプラゾラムとエタノールでも変化はみられなかったため，ズラノロンの投与による影響を解釈することは難しいと考えら

れた.

覚醒状態の評価結果を図 2.7.2.2-23 に示す．MOAA/S で鎮静を評価した結果，多くの被験者でズラノロン 30 mg 投与後に鎮静の兆候をほとんど又は全く示さなかった．ズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与によって鎮静の程度が悪化するような相乗効果は認められなかった.

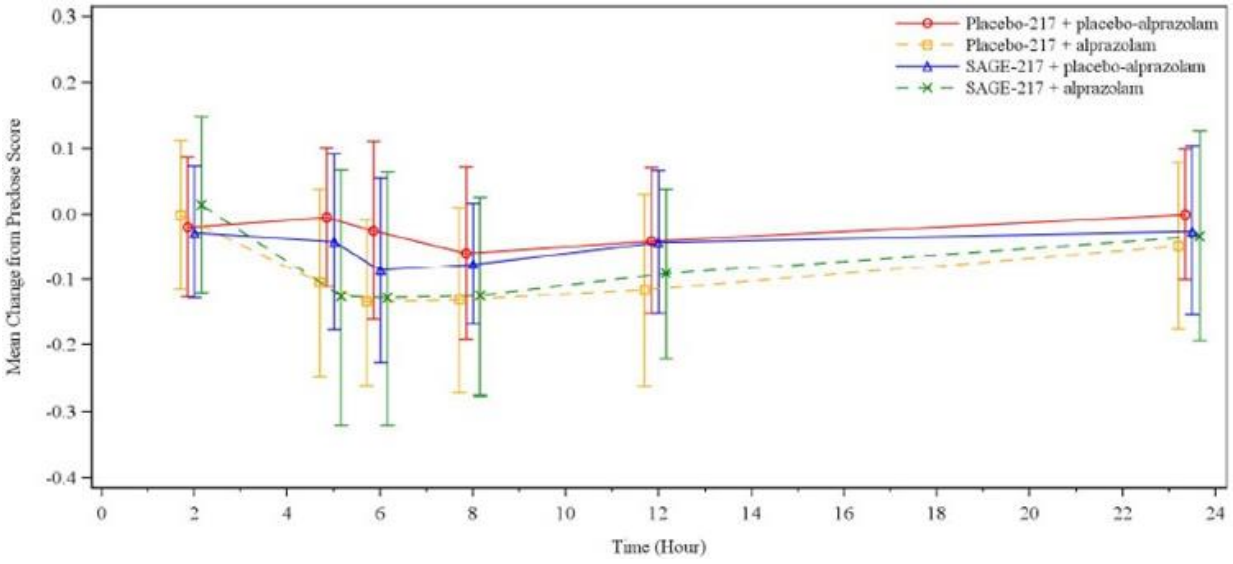
表 2.7.2.2-18 ズラノロン (30 mg) 単独投与時及びアルプラゾラム又はエタノール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test	Reference	Test/Reference
Zuranolone + alprazolam (test, N = 23) versus zuranolone alone (reference, N = 23)	C_{max} (ng/mL)	52.36	59.32	0.8827 (0.7714, 1.010)
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	689.6	721.8	0.9553 (0.8605, 1.061)
Zuranolone + ethanol (test, N = 24) versus zuranolone alone (reference, N = 24)	C_{max} (ng/mL)	44.85	48.01	0.9342 (0.8337, 1.047)
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	607.9	637.0	0.9542 (0.8855, 1.028)

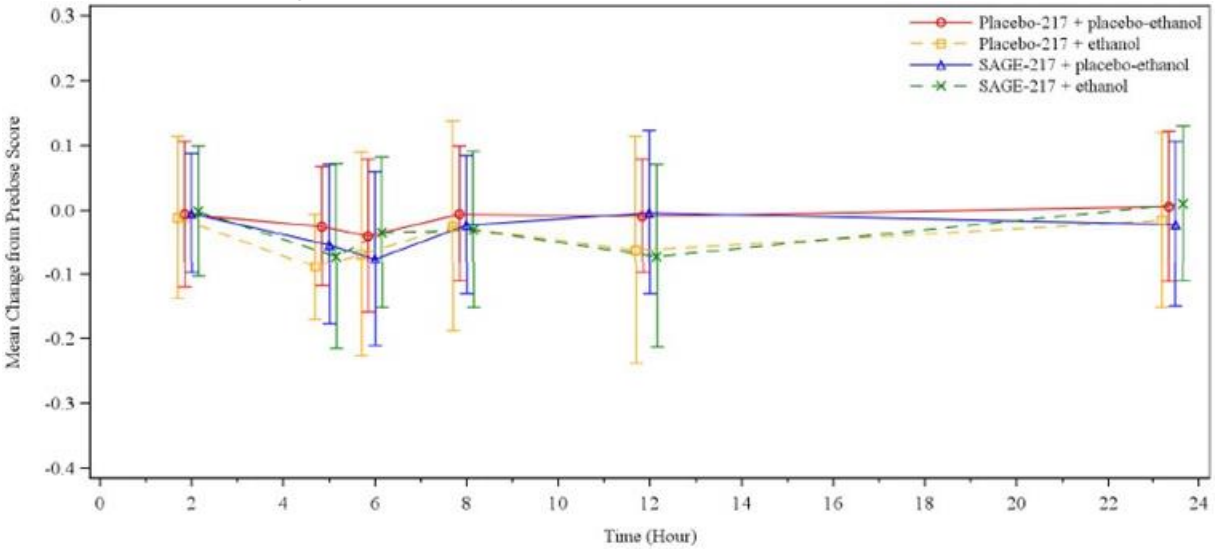
Reference = zuranolone alone, Test = zuranolone + alprazolam or zuranolone + ethanol
出典：5.3.3.4-03_217-CLP-111_Table 32 and Table 34

図 2.7.2.2-21 視覚記憶に関するパフォーマンス*の投与前からの変化量の推移

Part A (ズラノロン 30 mg 及びアルプラゾラム)



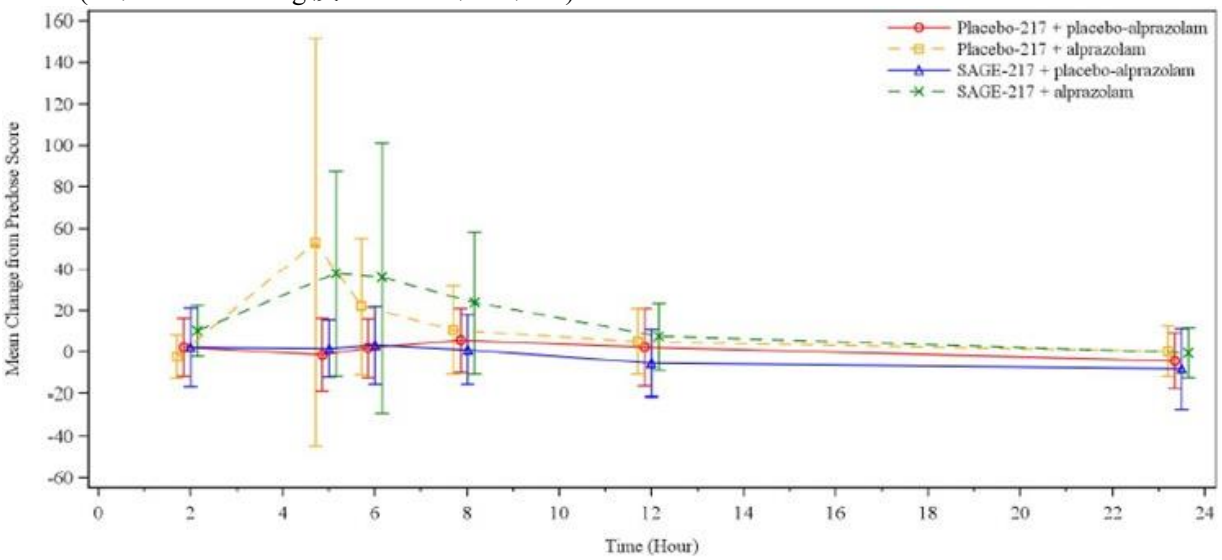
Part B (ズラノロン 30 mg 及びエタノール)



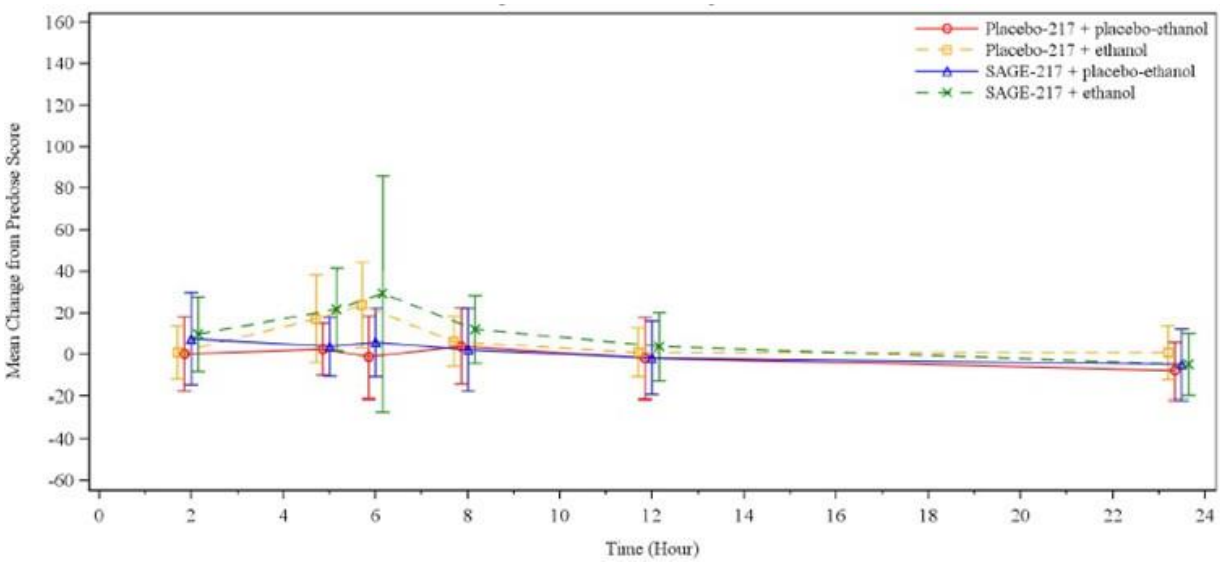
*：スコアが低いほどパフォーマンスが悪い状態を示す.
SAGE-217＝ ズラノロン.
出典：5.3.3.4-03_217-CLP-111_Figure 3 and Figure 8

図 2.7.2.2-22 実行機能に関するパフォーマンス*の投与前からの変化量の推移

Part A (ズラノロン 30 mg 及びアルプラゾラム)



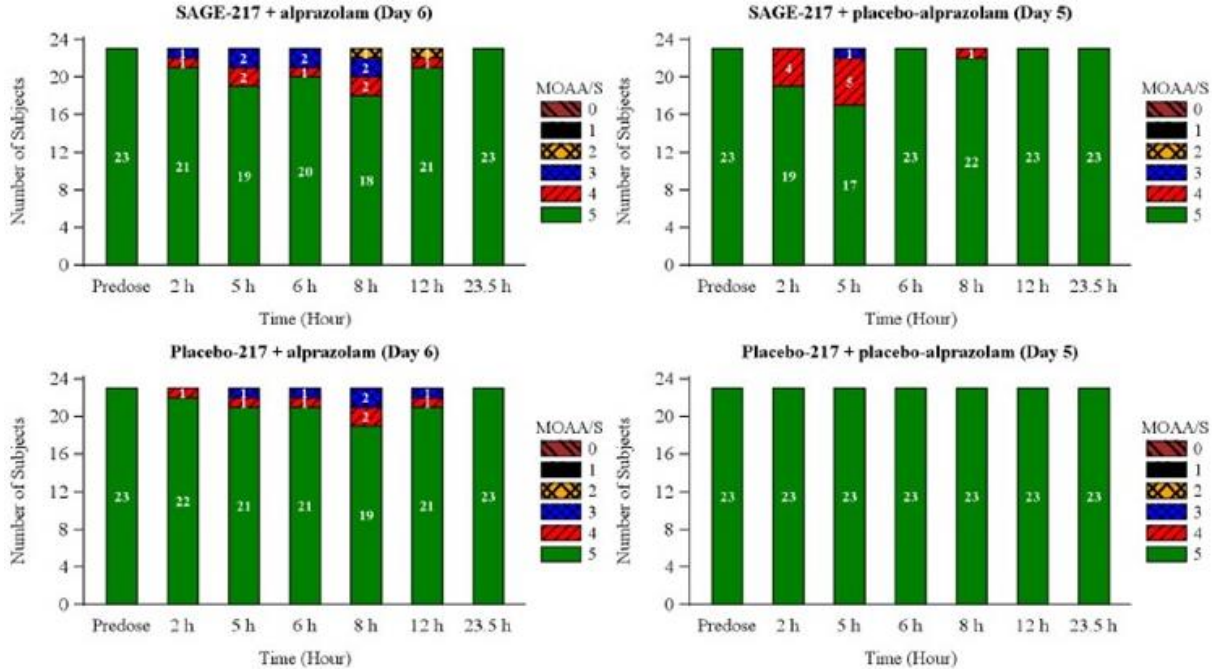
Part B (ズラノロン 30 mg 及びエタノール)



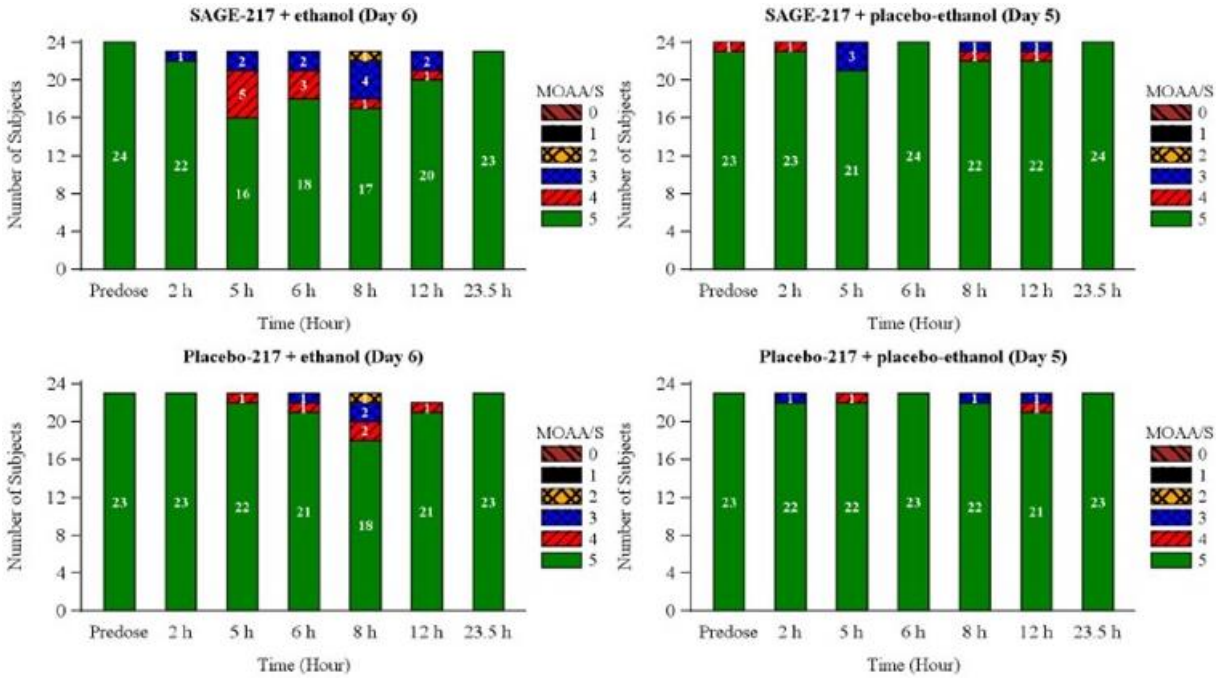
*：スコアが高いほどパフォーマンスが悪い状態を示す.
SAGE-217 = ズラノロン.
出典：5.3.3.4-03_217-CLP-111_Figure 4 and Figure 9

図 2.7.2.2-23 MOAA/S スコア*の推移

Part A (ズラノロン 30 mg 及びアルプラゾラム)



Part B (ズラノロン 30 mg 及びエタノール)



*：数字が小さいほど鎮静の程度が強い状態を示す.
SAGE-217＝ ズラノロン.
出典：5.3.3.4-03_217-CLP-111_Figure 13 and Figure 14

2.7.2.2.4.4 海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2 (217-CLP-116)

添付資料：5.3.3.4-04

外国人健康成人 29 例を対象に，アルプラゾラム (Part A) 又はエタノール (Part B) がズラノロンの薬力学的作用，薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を 2 期クロスオーバー試験で評価した.

各投与期の Day 1～9 に，被験者にズラノロン 50 mg 又はズラノロンのプラセボを朝食後に 9 日間反復経口投与した．第 1 期にズラノロンを投与した被験者は，第 2 期にズラノロンのプラセボを投与した．第 1 期にズラノロンのプラセボを投与した被験者は，第 2 期にズラノロンを投与した．Day 1 及び Day 5 に，被験者にアルプラゾラム 1 mg 又はアルプラゾラムのプラセボ (Part A) もしくはエタノール又はエタノールのプラセボ (Part B) を単回投与した．無作為化スケジュールに従って，Day 9 に被験者に別の治験薬，すなわち Part A の場合はアルプラゾラム又はアルプラゾラムのプラセボ，もしくは Part B の場合はエタノール又はエタノールのプラセボを投与した．各投与期の間には 7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた.

薬力学 (認知機能) 評価は，Day 1，Day 5，及び Day 9 の薬物投与後に評価した．認知機能はコンピュータ化された Cogstate Test Battery を使用して，精神運動機能 (Detection Test)，単純注意 (Identification Test)，視覚記憶 (One Card Learning Test)，複合注意 (International Digit Symbol Substitution Test)，実行機能 (Groton Maze Learning Test) を評価した.

薬物動態評価用検体は Day 5 及び Day 9 の投与前から投与後 24 時間まで収集した.

薬物動態解析の結果

アルプラゾラム及びエタノール併用投与の有無によるズラノロンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-19 に示す．また，ズラノロン併用投与の有無によるアルプラゾラム及びエタノールの薬物動態パラメータの比較をそれぞれ表 2.7.2.2-20 及び表 2.7.2.2-21 に示す．ズラノロン 50 mg の曝露 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は，アルプラゾラム又はエタノールとの併用投与によって変化しなかった．また，エタノールの C_{max} 及び AUC_{0-last} はズラノロン 50 mg 反復投与との併用投与によりそれぞれ 0.87 倍及び 0.81 倍に低下したものの，判断基準である 0.80～1.25 の範囲内であった．

薬力学評価の結果

認知機能の評価結果を図 2.7.2.2-24，図 2.7.2.2-25，図 2.7.2.2-26，図 2.7.2.2-27，及び図 2.7.2.2-28 に示す．精神運動機能に関するパフォーマンスは，ズラノロン 50 mg 単独投与時で変化はなく，プラセボ投与時と差はなかった．また，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与時のパフォーマンスの低下は，アルプラゾラム又はエタノール単独投与時のパフォーマンスの低下よりも大きかった．単純注意，視覚記憶，複合注意，及び実行機能に関するパフォーマンスは，プラセボ投与時と比較してズラノロン 50 mg 単独投与時に低下し，複合注意に関するパフォーマンスは統計学的に有意な低下であった．また，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与時のパフォーマンスの低下は，アルプラゾラム又はエタノール単独投与時のパフォーマンスの低下よりも大きかった．ズラノロン 50 mg 単独投与時，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与時に認められた各種パフォーマンスの低下は，投与後 8～12 時間で完全に消失又は最小となった．

以上のことから，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与は，ズラノロン 50 mg 単独投与と比較して，各種パフォーマンスの低下が大きいことを確認した．認知機能への影響について，217-CLP-111 の試験 (2.7.2.2.4.3 項参照) では，ズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与による相加効果は示唆されなかったが，本試験ではズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与による相加効果が示唆された．

表 2.7.2.2-19 ズラノロン (50 mg) 単独投与時及びアルプラゾラム又はエタノール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test	Reference	Test/Reference
Zuranolone + alprazolam (test, N = 21) versus zuranolone alone (reference, N = 21)	C_{max} (ng/mL)	98.23	106.4	0.923 (0.776, 1.098)
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	1330	1407[a]	0.946 (0.827, 1.081)
Zuranolone + ethanol (test, N = 24) versus zuranolone alone (reference, N = 24)	C_{max} (ng/mL)	95.77	93.50	1.024 (0.910, 1.152)
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	1332	1326[b]	1.004 (0.914, 1.103)

Reference = zuranolone alone, Test = zuranolone + alprazolam or zuranolone + ethanol
a N = 20
b N = 23
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Table 32 and Table 36

表 2.7.2.2-20 アルプラゾラム単独投与時及びズラノロン併用投与時のアルプラゾラムの薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test	Reference	Test/Reference
Alprazolam + zuranolone (test, N = 21) versus alprazolam alone (reference, N = 21)	C_{max} (ng/mL)	12.90	13.50	0.956 (0.864, 1.057)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	157.6	159.1	0.991 (0.952, 1.031)

Reference = zuranolone alone, Test = zuranolone + alprazolam or zuranolone + ethanol
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Table 34

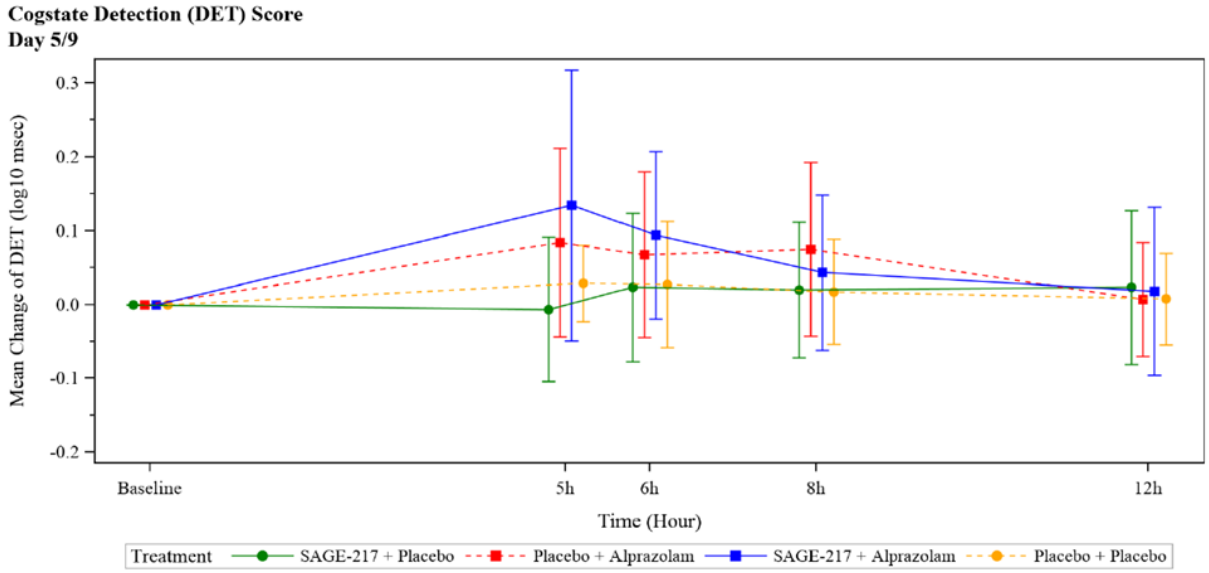
表 2.7.2.2-21 エタノール単独投与時及びズラノロン併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータの比較

Treatment Comparison of Interest	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		Test	Reference	Test/Reference
Ethanol + zuranolone (test, N = 24) versus ethanol alone (reference, N = 24)	C_{max} (mg/dL)	61.5	71.2	0.865 (0.789, 0.947)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (mg·hr/dL)	138.7	170.9	0.812 (0.713, 0.923)

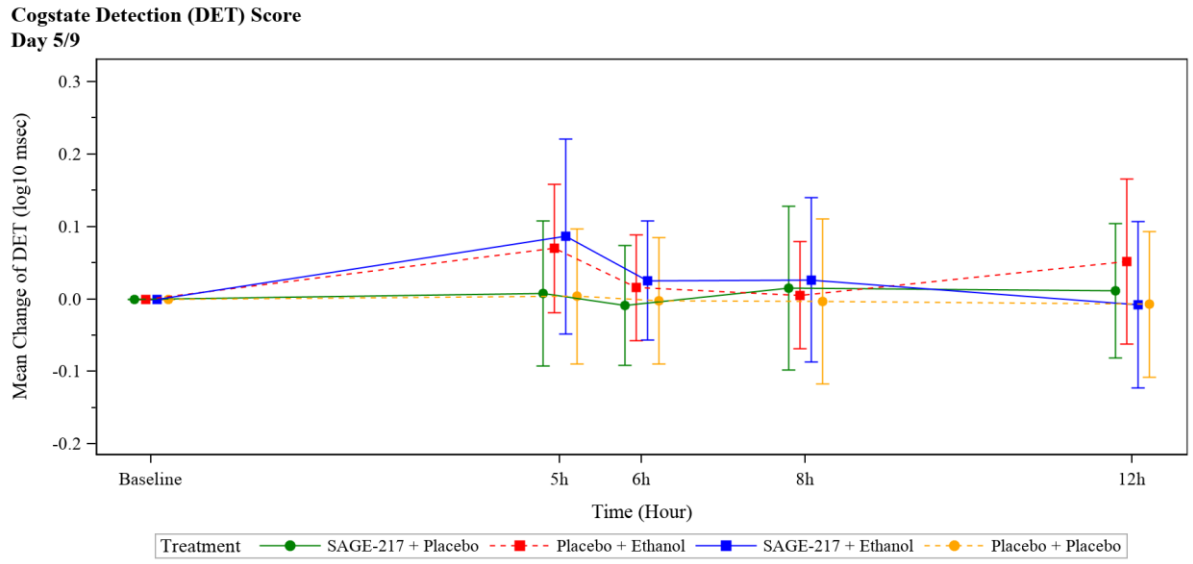
Reference = zuranolone alone, Test = zuranolone + alprazolam or zuranolone + ethanol
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Table 39

図 2.7.2.2-24 精神運動機能に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均

ズラノロン 50 mg 及びアルプラゾラム



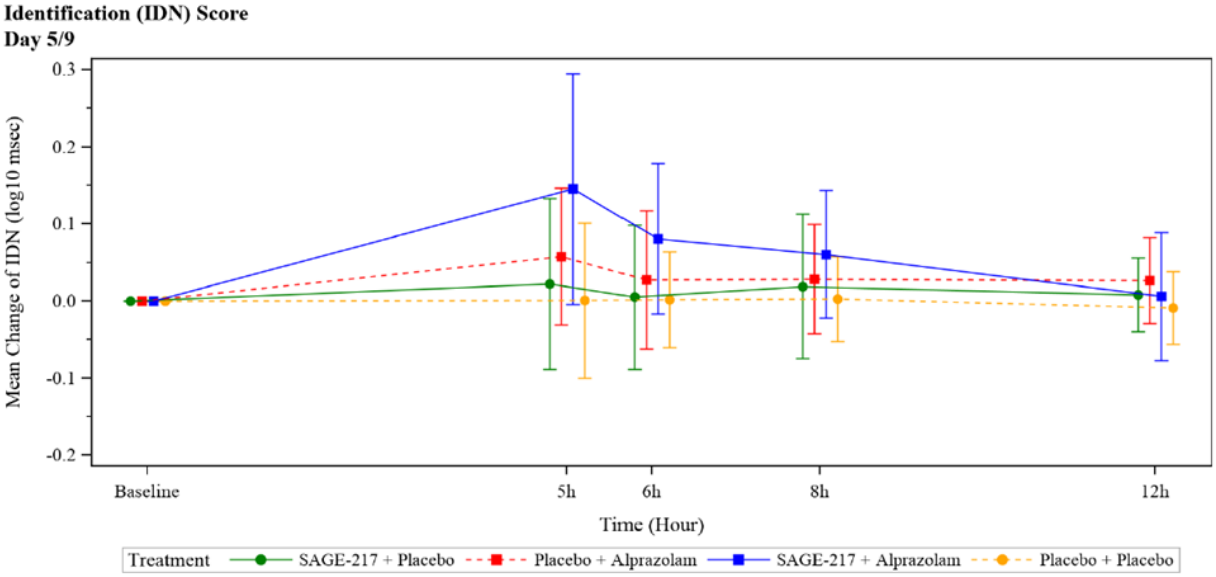
ズラノロン 50 mg 及びエタノール



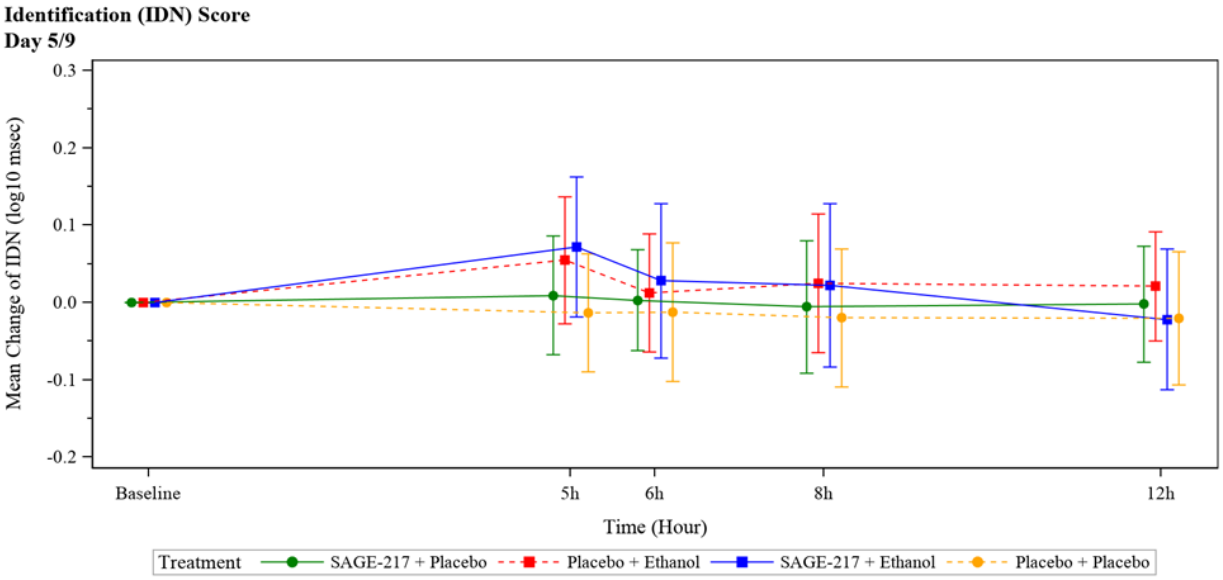
*：スコアが高いほどパフォーマンスが悪い状態を示す.
SAGE-217 = ズラノロン.
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Figure 3 and Figure 8

図 2.7.2.2-25 単純注意に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均

ズラノロン 50 mg 及びアルプラゾラム



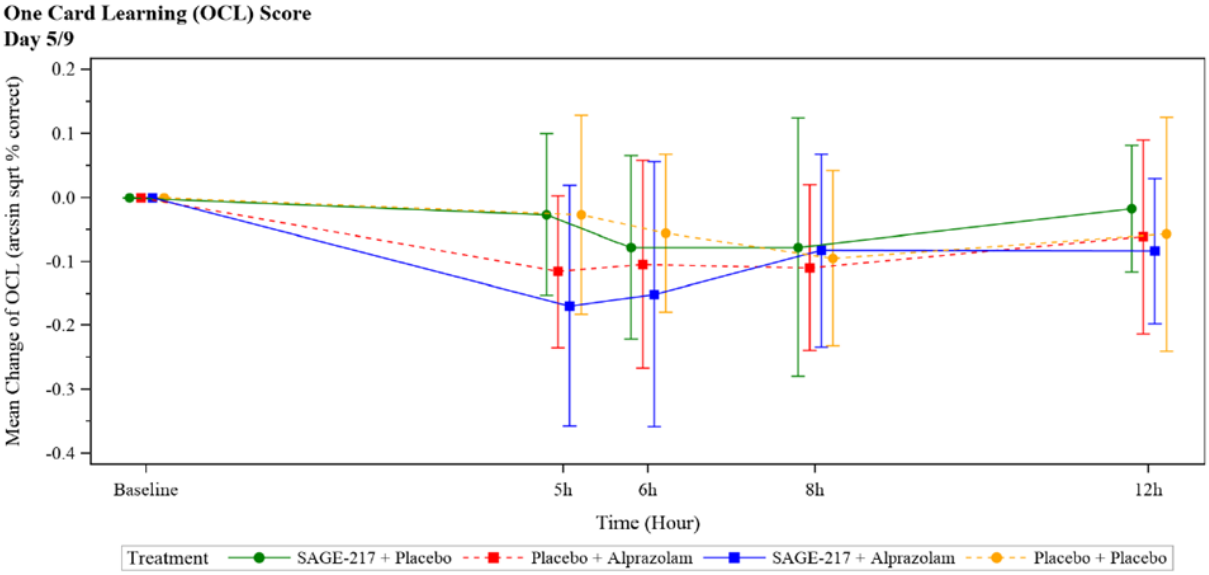
ズラノロン 50 mg 及びエタノール



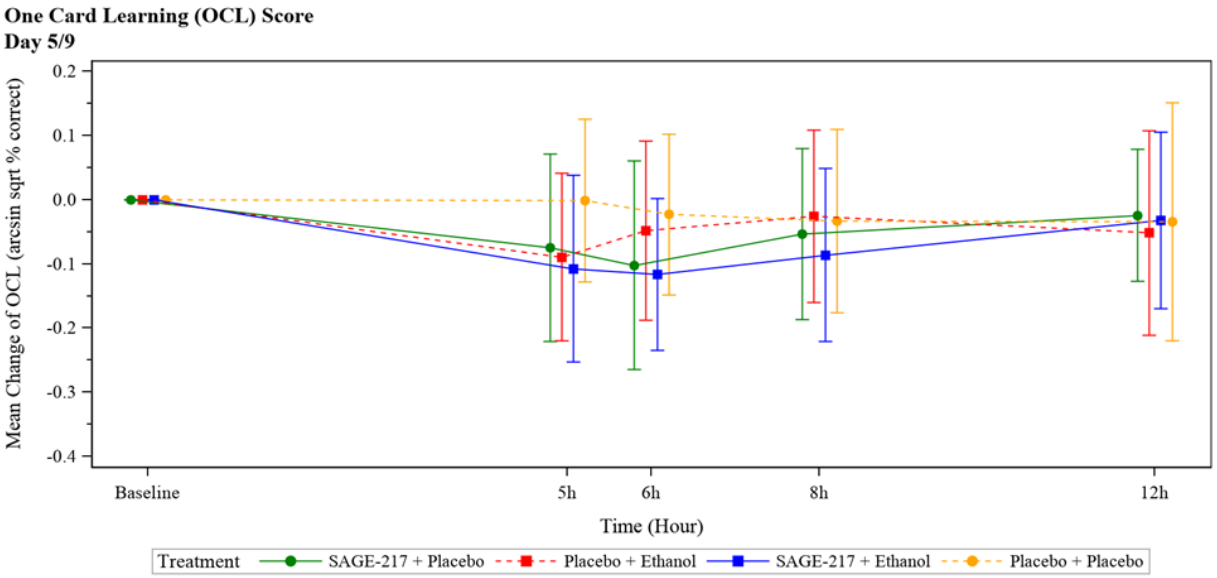
*：スコアが高いほどパフォーマンスが悪い状態を示す.
SAGE-217 = ズラノロン.
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Figure 4 and Figure 9

図 2.7.2.2-26 視覚記憶に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均

ズラノロン 50 mg 及びアルプラゾラム



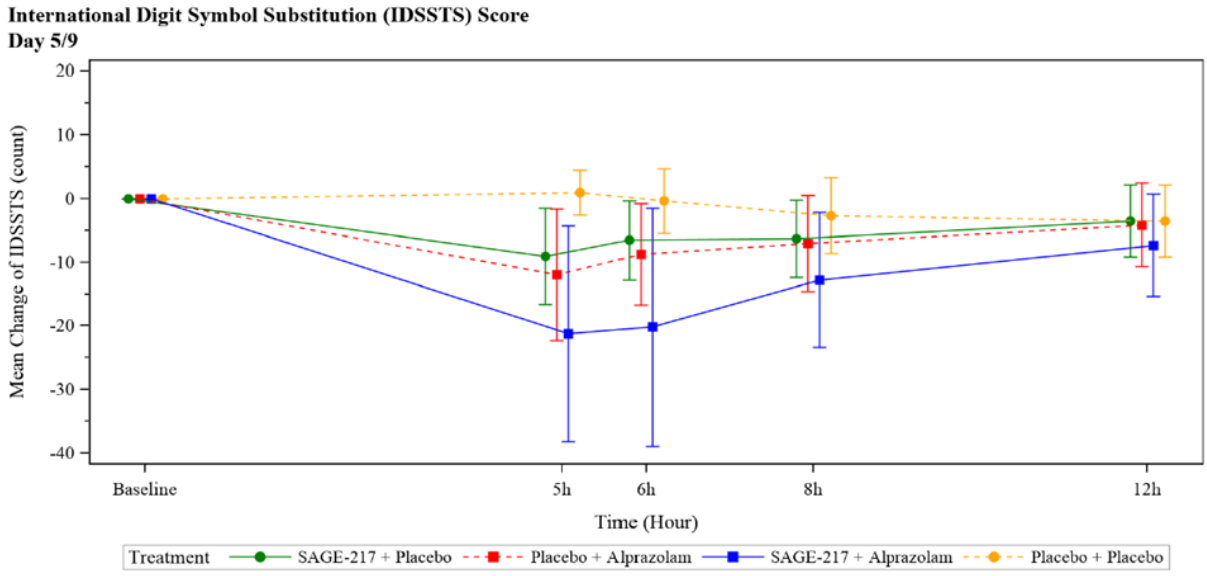
ズラノロン 50 mg 及びエタノール



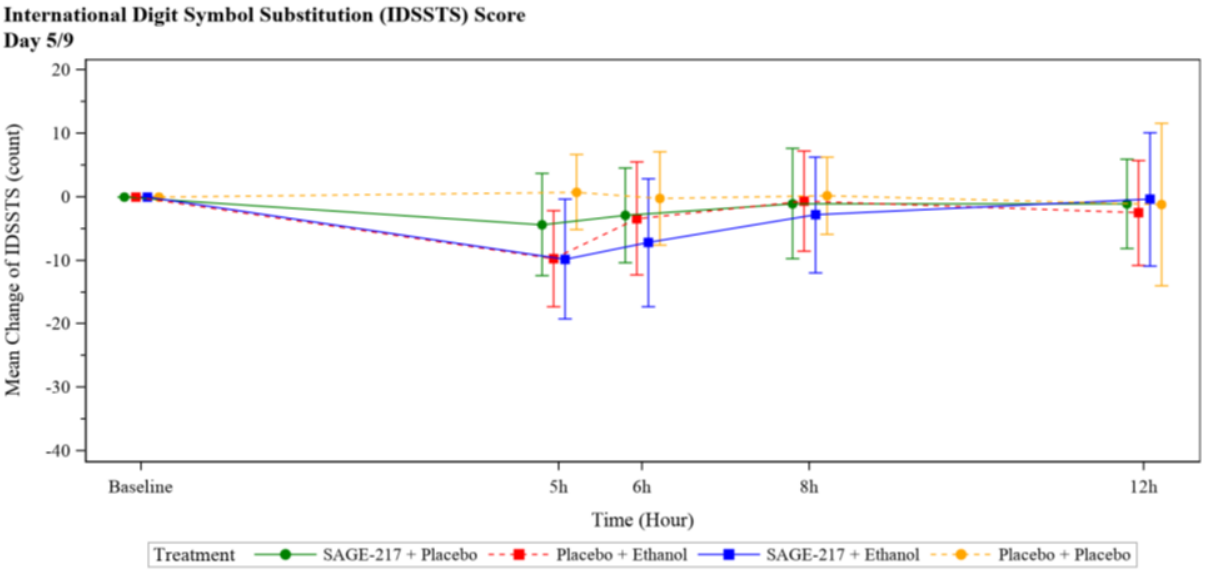
*：スコアが低いほどパフォーマンスが悪い状態を示す.
SAGE-217＝ ズラノロン.
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Figure 5 and Figure 10

図 2.7.2.2-27 複合注意に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均

ズラノロン 50 mg 及びアルプラゾラム



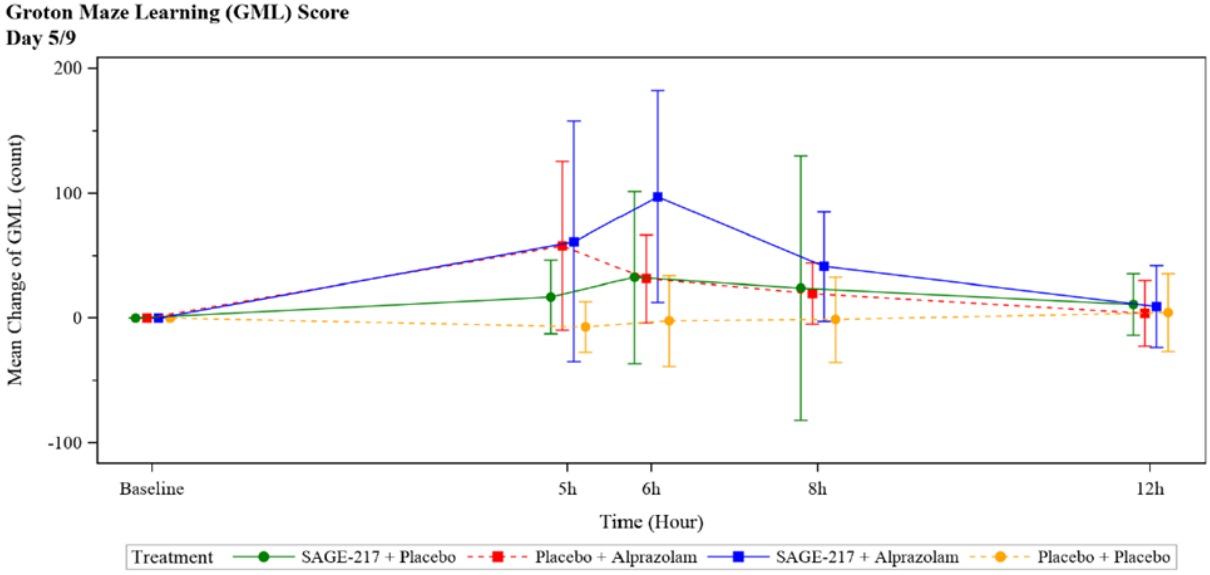
ズラノロン 50 mg 及びエタノール



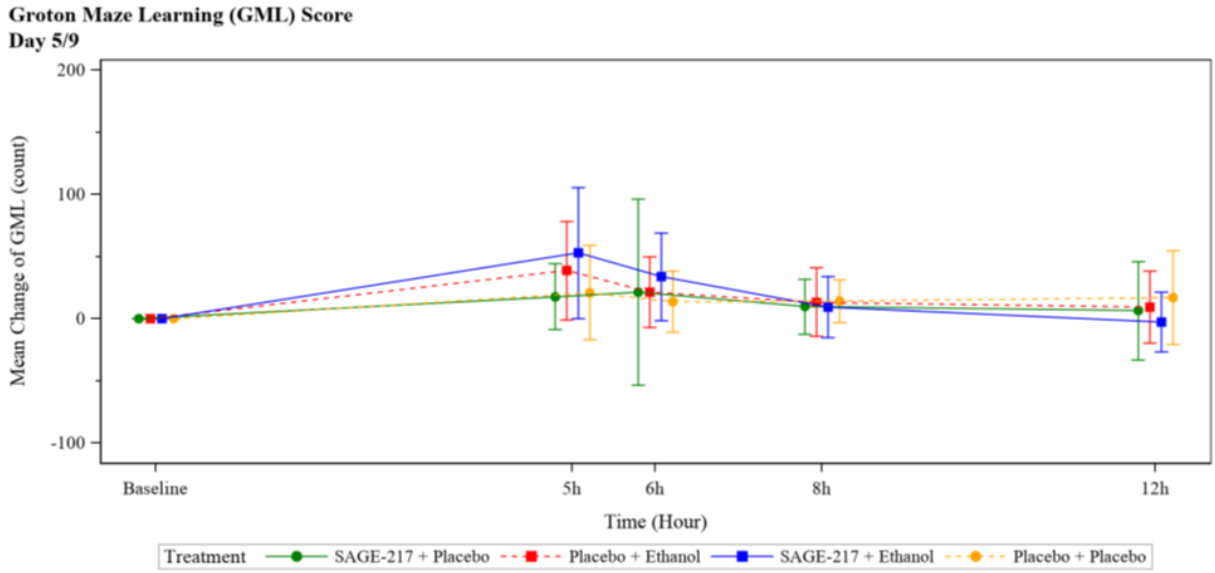
*：スコアが低いほどパフォーマンスが悪い状態を示す.
SAGE-217 = ズラノロン.
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Figure 6 and Figure 11

図 2.7.2.2-28 実行機能に関するパフォーマンス*のベースラインからの経時的変化量の平均

ズラノロン 50 mg 及びアルプラゾラム



ズラノロン 50 mg 及びエタノール



*：スコアが高いほどパフォーマンスが悪い状態を示す
SAGE-217 = ズラノロン.
出典：5.3.3.4-04_217-CLP-116_Figure 7 and Figure 12

2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験

2.7.2.2.5.1 海外 Thorough QT/QTc 試験 (217-CLP-112)

添付資料：5.3.4.1-01

外国人健康成人男性及び女性を対象に，単施設，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ及び実薬対照，並行群間，反復投与の試験デザインでズラノロンが QT 延長に及ぼす影響を評価した．ズラノロン 50 mg を 6 日間反復投与後に 100 mg を単回投与した．本試験でズラノロンは Autofill

製剤を使用した．陽性対照は，モキシフロキサシン 400 mg の単回投与とした．投与は朝食後とした．

試験は，以下の 3 つのグループで実施した．

- グループ 1：ズラノロン (Day 2～8) + モキシフロキサシンのプラセボ (Day 2，9)
- グループ 2A：ズラノロンのプラセボ (Day 2～8) + モキシフロキサシン (Day 2) + モキシフロキサシンのプラセボ (Day 9)
- グループ 2B：ズラノロンのプラセボ (Day 2～8) + モキシフロキサシンのプラセボ (Day 2) + モキシフロキサシン (Day 9)

ベースラインの心電図データを収集するため，全てのグループで Day 1 はプラセボを単回投与した．各グループの Day 2～9 までの投与スケジュールは表 2.7.2.2-22 の通りである．

表 2.7.2.2-22 217-CLP-112 試験の投与スケジュール

投与日	投与条件
グループ 1: ズラノロン投与	
Day 1	プラセボを単回投与
Day 2	ズラノロン 50 mg 及びモキシフロキサシンのプラセボ
Days 3～7	ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回
Day 8	ズラノロン 100 mg
Day 9	ズラノロンのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ
グループ 2A 及び 2B	
Day 1	プラセボを単回投与
Day 2	ズラノロンのプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg (グループ 2A) もしくはモキシフロキサシンのプラセボ (グループ 2B)
Days 3～8	ズラノロンのプラセボを 1 日 1 回
Day 9	ズラノロンのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボ (グループ 2A) もしくはモキシフロキサシン 400 mg (グループ 2B)

ホルター心電図は，Day 1，2，7，8 及び 9 の投与前から投与後 24 時間まで継続的に測定した．投与前と投与後 0.5，1，2，3，4，4.5，5，5.5，6，7，8，10，12 及び 24 時間後の 12 誘導心電図データを抽出した．血漿中濃度は，12 誘導心電図データの抽出時間と一致する時点で Day 2，7，8 及び 9 に測定した．

分析感度はモキシフロキサシンの concentration-QTc (C-QTc) 解析により検討した．C-QTc 解析の傾きが正であり，血漿中モキシフロキサシン濃度の C_{max} の幾何平均値での予測 QT 間隔の両側信頼区間の下限が 5 msec 超であったことから，評価に必要な分析感度が得られていることを確認した．薬物動態解析対象集団では，ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与後，血漿中ズラノロン濃度の蓄積は小さく，反復投与 6 日目 (Day 7) の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 98.3 ng/mL 及び 1272 ng·hr/mL であった．ズラノロン 50 mg の反復投与後のズラノロン 100 mg 投与により，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値はそれぞれ 134.0 ng/mL 及び 1758 ng·hr/mL に増加した．

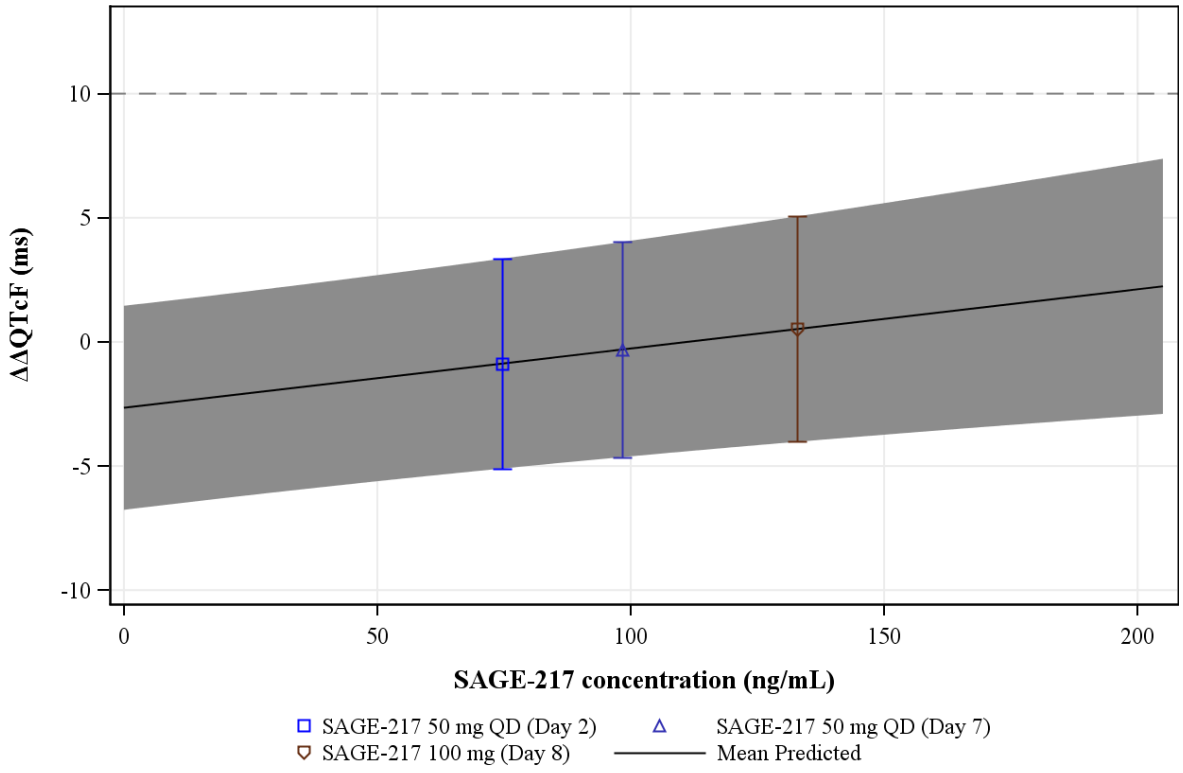
C-QTc 解析対象集団に基づく，ズラノロンの血漿中濃度とプラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QT 間隔 (ΔΔQTcF) の相関性を図 2.7.2.2-29 に示す．C-QTc 解析より，Fridericia

補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) は，投与 8 日目のズラノロン (100 mg) の C_{max} の幾何平均値 (132.8 ng/mL) で 0.52 msec (90%信頼区間: −4.10～5.13) であり，評価した曝露範囲において 10 msec を超える QTc 延長効果は認められないと判断した．

By-time-point 解析による ΔΔQTcF の最小二乗平均の結果から，ズラノロンは QTc に影響を与えないと考えられた．時点別の ΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限も投与後 8 日目のズラノロン 100 mg 投与後 3 時間で到達した場合 (10.2 msec) を除き，全ての時点で 10 msec 未満であった．

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) から推定されたズラノロンの 30 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与時の C_{max} の中央値は 67.2 ng/mL であり，評価した曝露 (100 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値である 132.8 ng/mL) の範囲内にあることから，ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回投与では QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された．

図 2.7.2.2-29 ズラノロンの血漿中濃度とモデルに基づく ΔΔQTcF (平均値及び 90%信頼区間) の関係



Black line and grayed area = model-predicted value and 90% confidence interval area for ΔΔQTcF.
ΔΔQTcF = least squares mean placebo-corrected Fridericia-corrected QT interval from baseline; SAGE-217 = zuranolone; QD = once daily
出典：5.3.4.1-01_217-CLP-112_Figure 3

2.7.2.2.5.2 海外薬物嗜好性試験 (217-CLP-110)

添付資料：5.3.4.1-02

中枢神経系抑制薬の娯楽的使用者を対象に，ズラノロンを単回投与したときの乱用の可能性を陽性対照であるアルプラゾラム (1.5 及び 3 mg) 及びプラセボと比較して評価した．

本試験は用量選択パート (Part A) 及び評価パート (Part B) から構成された．用量選択パート (Part A) では，被験者にズラノロン 60 mg，ズラノロン 80 mg，ズラノロン 90 mg 又はプラセボのいずれか 1 つを食後単回経口投与し，評価パート (Part B) での用量を検討した．評価パート (Part B) は，適格性確認期及び投与期の 2 期に分けられた．適格性確認期では被験者に陽性対照であるアルプラゾラムを投与した際に，その作用が認められ，その作用をプラセボと区別できること，及び投与した用量に忍容性を示すことを確認した．投与期では適格性確認期で適格と判断された被験者を事前に規定した 6 つの投与順序のうち 1 つに無作為に割付け，クロスオーバー方式で 6 通りの投与 (ズラノロン 30 mg，ズラノロン 60 mg，ズラノロン 90 mg，アルプラゾラム 1.5 mg，アルプラゾラム 3 mg 及びプラセボ) を二重盲検下で行い，薬物嗜好性を評価した．本試験でズラノロンは Autofill 製剤を使用した．

主要評価項目は，Drug Liking Visual Analogue Scale (VAS) の最大スコア (E_{max}) とした．Drug Liking VAS は薬物嗜好性を評価する尺度であり，50 を中立スコアとし，0 (強く嫌う) ～100 (強く好む) の範囲で評価した．重要な副次評価項目は，Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS とした．

薬物動態解析の結果 (Part B)

ズラノロンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に示す．ズラノロンは，30，60 及び 90 mg で単回投与後，速やかに吸収された．投与後 0～24 時間までの C_{max} 及び AUC_{0-24} 値は，用量の増加に伴って増加した．

表 2.7.2.2-23　健康成人にズラノロン 30, 60 及び 90 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	要約統計量	ズラノロンの薬物動態パラメータ		
		30 mg (N = 65)	60 mg (N = 66)	90 mg (N = 67)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値 (%変動係数)	55.48 (26.7)	97.63 (24.3)	123.1 (24.3)
T_{max} (hr)	中央値 (最小値，最大値)	5.08 (1.08, 12.12)	5.08 (3.08, 10.10)	5.08 (3.10, 10.08)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	幾何平均値 (%変動係数)	519.9 (23.6)	982.4 (23.2)	1334 (24.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	幾何平均値 (%変動係数)	10.08 (31.2)[a]	9.919 (21.2)[b]	10.93 (29.7)[c]

a: N = 62.
b: N = 60.
c: N = 66.
出典：5.3.4.1-02_217-CLP-110_Table 31

薬物嗜好性評価の結果

用量選択パートに無作為割付けされた被験者は 25 例であり，そのうち 24 例 (60 mg 群 6 例，80 mg 群 6 例，90 mg 群 6 例，プラセボ群 6 例) に治験薬が単回投与された．最高用量 (90 mg) の投与時でも安全性が確認されたため，評価パートのズラノロンの用量は 30，60 及び 90 mg とした．

評価パートの適格性確認期で適格と判断され投与期に無作為割付けされた被験者は 75 例であった．そのうち 60 例 (80%) が治験を完了し，15 例 (20%) が治験を中止した．

評価パートの投与期における Drug Liking VAS の E_{max} の推測統計の結果を表 2.7.2.2-24 に示す．

Drug Liking VAS の E_{max} について，ズラノロン 30，60 及び 90 mg とプラセボとの差 (95%信頼区間の上限) は，それぞれ 12.00 (18.00)，18.12 (21.84)，及び 25.00 (27.00) であった．ズラノロンのいずれの用量でも 95%信頼区間の上限は事前に規定した 11 を上回ったことから，ズラノロンはプラセボと比較して乱用の可能性が高いことが示唆された．Drug Liking VAS の E_{max} のズラノロンとアルプラゾラムとの差 (アルプラゾラム – ズラノロン) は，ズラノロン 30 mg では，アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg のそれぞれで 12.50 ($p < 0.001$) 及び 14.00 ($p < 0.001$)，ズラノロン 60 mg では，アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg のそれぞれで 2.00 ($p = 0.049$) 及び 2.50 ($p = 0.002$)，ズラノロン 90 mg では，アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg のそれぞれで −3.55 ($p = 0.978$) 及び 0.00 ($p = 0.658$) であった．

これらの結果から，乱用の可能性はズラノロン 30 mg 及び 60 mg ではアルプラゾラムと比較して著しく低いと考えられたが，ズラノロン 90 mg ではアルプラゾラムと差はないと考えられた．

表 2.7.2.2-24 投与期における Drug Liking VAS の E_{max} の推測統計の結果 (Modified Completer Set) (217-CLP-110)

Endpoint statistic	Placebo (N = 60)	Alprazolam 1.5 mg (N = 60)	Alprazolam 3 mg (N = 60)	Zuranolone 30 mg (N = 60)	Zuranolone 60 mg (N = 60)	Zuranolone 90 mg (N = 60)
E_{max}						
Mean (SD)	58.1 (12.76)	79.8 (13.45)	83.7 (12.18)	68.5 (16.67)	76.3 (14.41)	83.3 (12.91)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 63.0)	81.5 (70.0, 88.5)	83.0 (75.5, 95.5)	67.0 (50.5, 78.5)	77.0 (68.0, 85.5)	83.0 (75.0, 93.5)
推測統計の結果						
				Mean/Median Difference	95%CI	p Value
治験の妥当性[#1]						
Alprazolam 1.5 mg – Placebo[a]				22.50	18.00, ∞	<0.001
Alprazolam 3 mg – Placebo[b]				25.52	22.35, ∞	<0.001
相対的な乱用の可能性[#2]						
Alprazolam 1.5 mg – Zuranolone 30 mg[a]				12.50	6.00, ∞	<0.001
Alprazolam 1.5 mg – Zuranolone 60 mg[a]				2.00	0.00, ∞	0.049
Alprazolam 1.5 mg – Zuranolone 90 mg[b]				-3.55	-6.43, ∞	0.978
Alprazolam 3 mg – Zuranolone 30 mg[a]				14.00	9.00, ∞	<0.001
Alprazolam 3 mg – Zuranolone 60 mg[a]				2.50	0.00, ∞	0.002
Alprazolam 3 mg – Zuranolone 90 mg[a]				0.00	-4.00, ∞	0.658
絶対的な乱用の可能性[#3]						
Zuranolone 30 mg – Placebo[a]				12.00	-∞, 18.00	NA
Zuranolone 60 mg – Placebo[b]				18.12	-∞, 21.84	NA
Zuranolone 90 mg – Placebo[a]				25.00	-∞, 27.00	NA

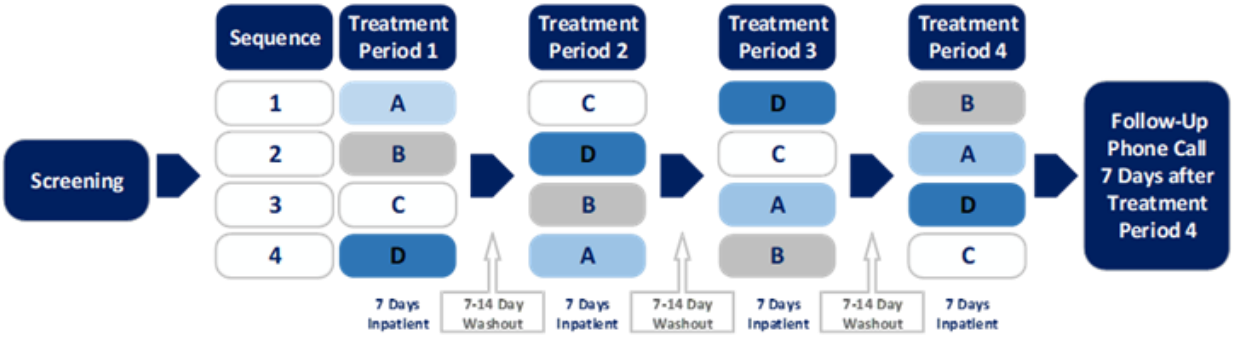
CI = confidence interval; E_{max} = maximum effect; NA = not applicable; Q = quartile; SD = standard deviation; VAS = visual

analog scale
Friedman's test was used to assess overall treatment effects: $p < 0.001$.
Study validity hypothesis (#1): Ho: $\mu c - \mu p \leq 15$ vs Ha: $\mu c - \mu p > 15$; 1-sided 95% CI ($\alpha = 0.05$).
Relative abuse potential hypothesis (#2): Ho: $\mu c - \mu t \leq 0$ vs Ha: $\mu c - \mu t > 0$; 1-sided 95% CI ($\alpha = 0.05$).
Absolute abuse potential hypothesis (#3): Ho: $\mu t - \mu p \geq 11$ vs Ha: $\mu t - \mu p < 11$; 1-sided 95% CI ($\alpha = 0.05$) where
P = placebo; C = positive comparator; and T = test drug.
Bolded p values are statistically significant. Because the test drug (zuranolone) was significantly different from the positive comparators at doses of 30 and 60 mg, but not at the dose of 90 mg (Hypothesis #2), the p values for comparisons to placebo on Hypothesis #3 are not shown (NA).
a Paired differences between treatments were not symmetric; a sign test was used to assess differences between the 2 treatments. The median of location shift, 1-sided 95% of median, and p value are presented.
b Paired differences between treatments were symmetric; a paired t-test was used to assess differences between the 2 treatments. Mean, 1-sided 95% of mean, and p value are presented.
出典：5.3.4.1-02_217-CLP-110_Table 15 and Table 16

2.7.2.2.5.3 海外自動車運転能力評価試験-1 (217-CLP-113)

添付資料：5.3.4.1-03

健康成人を対象にズラノロン投与翌日の自動車運転能力及び認知機能への持越し効果を無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー試験で評価した．実薬対照にはゾピクロン 7.5 mg 錠を使用した．なお，ゾピクロン 7.5 mg 錠はズラノロン 30 mg カプセル及びプラセボカプセルと識別ができないよう同じ外観のカプセルに封入された治験薬として準備された．適格性が確認できた被験者を下図で示すとおり，4 つの投与順序のうちいずれか 1 つに 1：1：1：1 の比で無作為に割付けた．治験薬の投与は，いずれも夕食後経口投与とした．本試験でズラノロンは Autofill 製剤を使用した．



- Treatment A：Day 1～5 にズラノロン 30 mg (30 mg カプセル × 1) 及びプラセボ (プラセボカプセル × 1) を投与
- Treatment B：Day 1～4 にズラノロン 30 mg (30 mg カプセル × 1) 及びプラセボ (プラセボカプセル × 1) を投与，Day 5 にズラノロン 60 mg (30 mg カプセル × 2) を投与
- Treatment C：Day 1 及び 5 にゾピクロン 7.5 mg (ゾピクロンカプセル × 1) 及びプラセボ (プラセボカプセル × 1) を投与，Day 2～4 にプラセボ (プラセボカプセル × 2) を投与
- Treatment D：Day 1～5 にプラセボ (プラセボカプセル × 2) を投与

自動車運転能力の評価は, Day 1 及び 5 の投与から約 9 時間後の Day 2 及び 6 の朝に, Cognitive Research Corporation Driving Simulator (CRCDS)-MiniSim 運転シミュレータの Country Vigilance-

Divided Attendant (CVDA) 運転シナリオを用いて行った．CRCDS-MiniSim 運転シミュレータから得られる結果のうち，主要評価項目は単回投与及び反復投与後の走行中の横揺れの程度 (SDLP) とした．

60 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され，55 例が治験を完了した．被験者の年齢の中央値は 40.5 歳 (範囲：22～62 歳) であった．

Day 2 及び 6 の主要評価項目の解析結果を表 2.7.2.2-25 に示す．ズラノロン 30 mg の 5 日間反復投与では，初回投与翌日 (Day 2) の SDLP について，プラセボとの比較で 95%信頼区間の上限値 4.714 cm が事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm を上回ったため，統計学的に有意な自動車運転能力への影響が認められた．しかし，その影響は 5 日目投与翌日 (Day 6) には小さくなった．ズラノロン 30 mg の 4 日間反復投与後の 60 mg 単回投与では，Day 6 の SDLP はズラノロン 30 mg を 5 日間反復投与したときよりも大きく，60 mg へ増量後に影響がより強くなることが示唆された．

その他, CRCDS-MiniSim 運転シミュレータから得られる SDLP 以外の項目, CogScreen Symbol Digit Coding (SDC) による認知機能，カロリンスカ眠気尺度による睡眠状態，自己申告による運転に対する自己認識等も評価したが，各結果の傾向は SDLP の結果と類似していた．

SDLP と血漿中ズラノロン濃度との相関解析に関する結果を表 2.7.2.2-26 及び図 2.7.2.2-30 に示す．ピアソンの相関係数では，Day 2 で血漿中ズラノロン濃度と SDLP に有意な関係を示さなかった (相関係数 0.2311，p＝0.0810)．ノンパラメトリック検定では，スピアマンの順位相関係数について，Day 5 でズラノロン 30 mg 又は 60 mg のいずれを投与したときにも，血漿中ズラノロン濃度と SDLP に有意な関係を示した．

以上のことから，ズラノロン 30 mg は初回投与翌日に自動車運転能力に影響を及ぼすことを確認したが，投与期間を通した自動車運転への影響は認めなかった．

表 2.7.2.2-25 Day 2 及び 6 の SDLP の要約と比較 (217-CLP-113)

Statistics	Zuranolone 30 mg Days 1 to 5	Zuranolone 30 mg Days 1 to 4, 60 mg Day 5	Zopiclone 7.5 mg Days 1 and 5	Placebo
LS Means[a]	Day 2: 31.577 Day 6: 27.752	Day 2: 30.350 Day 6: 33.166	Day 2: 31.414 Day 6: 28.410	Day 2: 27.826 Day 6: 26.685
Treatment Comparisons				
Statistics	Zuranolone 30 mg Versus Placebo	Zuranolone 60 mg Versus Placebo	Zopiclone 7.5 mg Versus Placebo	---
Difference in LS means, treatment-placebo[a]	Day 2: 3.137[b] Day 6: 1.068	Day 6: 6.482	Day 2: 3.588 Day 6: 1.726	---
95% CI[a]	Day 2: (1.560, 4.714) Day 6: (-0.519, 2.654)	Day 6: (4.879, 8.084)	Day 2: (1.811, 5.365) Day 6: (0.209, 3.243)	---
Noninferiority p value[c]	Day 2: 0.0576 Day 6: <0.0001	Day 6: 0.9943	Day 2: 0.1835 Day 6: 0.0004	---

CI = confidence interval; LS = least squares
N = 57 to 58 for Day 2; 56 to 58 for Day 6
a Mixed-effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, with repeated observations for participants for each of the driving time points, an unstructured covariance structure and Kenward-Roger degrees of freedom.
b Zuranolone 30 mg versus placebo difference in LS means is estimated as the average of 2 zuranolone treatment groups

versus placebo.
c Noninferiority p value tests null hypothesis that difference in LS means ≥4.4 versus alternative hypothesis that difference in LS means <4.4.
出典：5.3.4.1-03_217-CLP-113_Table 5 and Table 6

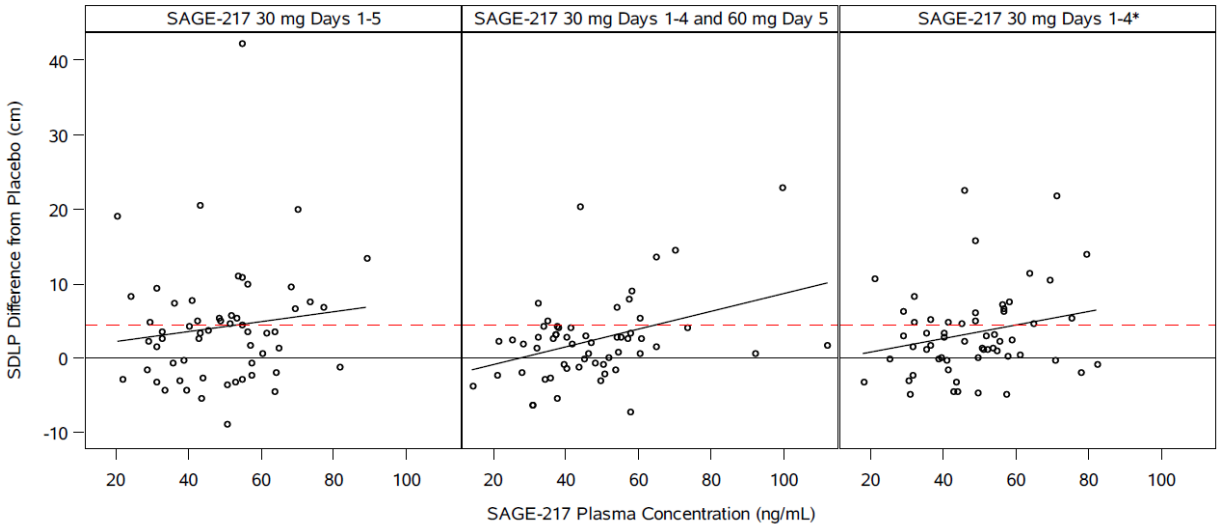
表 2.7.2.2-26 血漿中ズラノロン濃度と SDLP のプラセボとの違いとの相関解析結果 (217-CLP-113)

統計解析		SAGE-217 30 mg Days 1-5 (N = 57)	SAGE-217 30 mg Days 1-4 SAGE-217 60 mg Day 5 (N = 59)	SAGE-217 30 mg Days 1-4 [2] (N = 60)
Day 2				
	Number of Pairs	57	57	58
Pearson Correlation	Correlation Coefficient	0.1306	0.3849	0.2311
	p-value [1]	0.3331	0.0031	0.0810
Spearman Correlation	Correlation Coefficient	0.1424	0.2956	0.1863
	p-value [1]	0.2905	0.0256	0.1615
Day 6				
	Number of Pairs	56	56	---
Pearson Correlation	Correlation Coefficient	0.2391	0.2481	---
	p-value [1]	0.0759	0.0652	---
Spearman Correlation	Correlation Coefficient	0.3333	0.3939	---
	p-value [1]	0.0121	0.0027	---

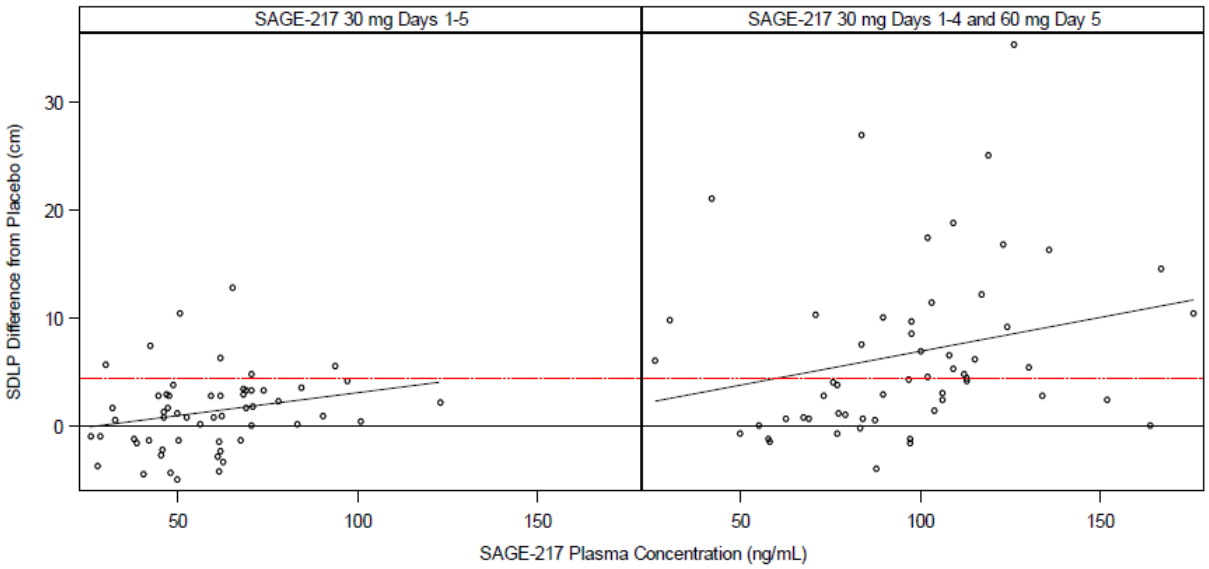
[1] p-value based on the hypothesis test Correlation Coefficient = 0.
[2] SAGE-217 30 mg Days 1-4 results are based on the averages of Day 2 results from the SAGE-217 30 mg Days 1-5 and SAGE-217 30 mg Days 1-4 and 60 mg Day 5 treatment periods.
出典：5.3.4.1-03_217-CLP-113_Table 14.2.10.2

図 2.7.2.2-30 Day 2 及び 6 の血漿中ズラノロン濃度と走行中の横揺れの程度の上昇の関係

(a) Day 2



(b) Day 6

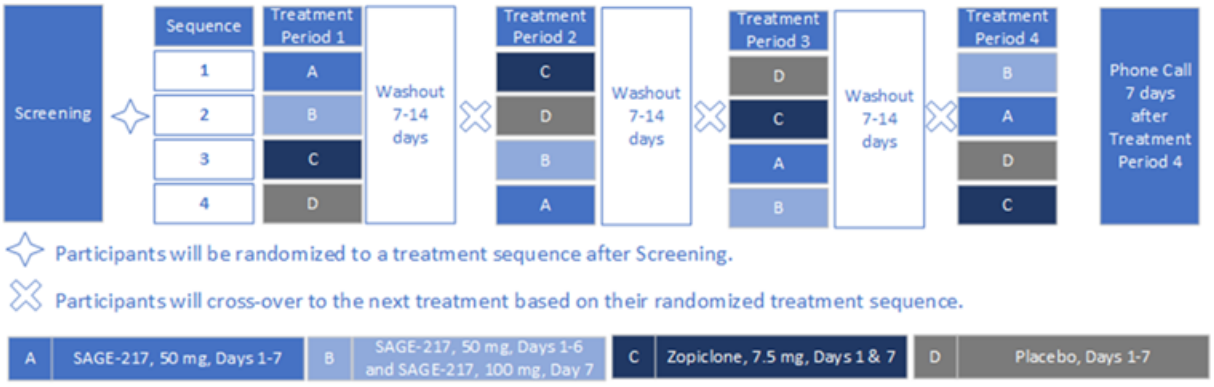


SAGE-217 = ズラノロン; SDLP = standard deviation of lateral position
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% blood alcohol concentration and placebo.
* SAGE-217 30 mg Days 1-4 results are based on the averages of Day 2 results from the SAGE-217 30 mg Days 1-5 and SAGE-217 30 mg Days 1-4 and 60 mg Day 5 treatment periods.
出典：5.3.4.1-03_217-CLP-113_Figure 14.2.3.1, Figure 14.2.3.2

2.7.2.2.5.4 海外自動車運転能力評価試験-2 (217-CLP-117)

添付資料：5.3.4.1-04

217-CLP-117 試験は，健康成人を対象にズラノロン投与翌日の自動車運転能力及び認知機能への持越し効果を評価する無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー試験で評価した．実薬対照にはゾピクロン 7.5 mg 錠を使用した．なお，ゾピクロン 7.5 mg 錠はズラノロン 20 mg 及び 30 mg カプセル並びにプラセボカプセルと識別ができないよう同じ外観のカプセルに封入された治験薬として準備された．適格性が確認できた被験者を年齢 (50 歳未満，50～64 歳，65 歳以上) で層別化し，下図で示すとおり，4 つの投与順序のうちいずれか 1 つに 1：1：1：1 の比で無作為に割付けた．治験薬の投与は，いずれも 23 時頃に食後経口投与とした．本試験でズラノロンは Autofill 製剤を使用した．



SAGE-217 = ズラノロン

- Treatment A：Day 1～7 にズラノロン 50 mg (20 mg カプセル × 1 及び 30 mg カプセ

ル × 1) 及びプラセボ (プラセボカプセル × 2) を投与

- Treatment B：Day 1～6 にズラノロン 50 mg (20 mg カプセル × 1 及び 30 mg カプセル × 1) 及びプラセボ (プラセボカプセル × 2) を投与，Day 7 にズラノロン 100 mg (20 mg カプセル × 2 及び 30 mg カプセル × 2) を投与
- Treatment C：Day 1 及び 7 にゾピクロン 7.5 mg (ゾピクロンカプセル × 1) 及びプラセボ (プラセボカプセル × 3) を投与，Day 2～6 にプラセボ (プラセボカプセル × 4) を投与
- Treatment D：Day 1～7 にプラセボ (プラセボカプセル × 4) を投与

自動車運転能力の評価は, Day 1 及び 7 の投与から約 9 時間後の Day 2 及び 8 の朝に, CRCDS-MiniSim 運転シミュレータの CVDA 運転シナリオを用いて行った. CRCDS-MiniSim 運転シミュレータから得られる結果のうち，主要評価項目は単回投与及び反復投与後の SDLP とした.

67 例が治験薬を少なくとも 1 回投与され，58 例が治験を完了した．被験者の年齢の中央値は 45.0 歳 (範囲：22～81 歳) であり，65 歳以上は 7 例であった.

Day 2 及び 8 の主要評価項目の解析結果を表 2.7.2.2-27 に示す．ズラノロン 50 mg の 7 日間反復投与では，初回投与翌日 (Day 2) の SDLP について，プラセボとの比較で 95%信頼区間の上限 (10.103 cm) が事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm を上回ったため，統計学的に有意な自動車運転能力への影響が認められた. 7 日目投与翌日 (Day 8) には SDLP は小さくなったものの，プラセボとの比較で 95%信頼区間の上限 (8.113 cm) は事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm を上回った．ズラノロン 50 mg の 6 日間反復投与後の 100 mg 単回投与では，Day 8 の SDLP はズラノロン 50 mg を 7 日間反復投与したときよりも大きく，100 mg へ増量後に影響がより強くなることが示唆された.

その他，CRCDS-MiniSim 運転シミュレータから得られる SDLP 以外の項目，SDC による認知機能，カロリンスカ眠気尺度による睡眠状態，自己申告による運転に対する自己認識等も評価したが，各結果の傾向は SDLP の結果と類似していた.

SDLP と血漿中ズラノロン濃度との相関解析に関する結果を表 2.7.2.2-28 及び図 2.7.2.2-31 に示す．ピアソンの相関係数では，Day 2 で血漿中ズラノロン濃度と SDLP に有意な関係を示さなかった (相関係数 0.1360，p＝0.2919)．ノンパラメトリック検定では，スピアマンの順位相関係数について，Day 7 でズラノロン 50 mg を投与したときには血漿中ズラノロン濃度と SDLP に有意な関係を示さなかったが，ズラノロン 100 mg を投与したときには血漿中ズラノロン濃度と SDLP に有意な関係を示した.

以上のことから，217-CLP-113 試験 (2.7.2.2.5.3 項参照) でズラノロン 30 mg を反復投与したときの結果と異なり，ズラノロン 50 mg を反復投与したときは，投与期間を通して自動車運転能力に影響を及ぼすことを確認した.

表 2.7.2.2-27 Day 2 及び 8 の SDLP の要約と比較 (217-CLP-117)

Statistics	Zuranolone 50 mg Days 1 to 7	Zuranolone 50 mg Days 1 to 6 100 mg on Day 7	Zopiclone 7.5 mg Days 1 and 7	Placebo
LS Means	Day 2: 35.884 Day 8: 31.208	Day 2: 35.734 Day 8: 45.547	Day 2: 32.323 Day 8: 29.842	Day 2: 28.392 Day 8: 26.606
Treatment Comparisons				
Statistics	Zuranolone 50 mg Versus Placebo	Zuranolone 100 mg Versus Placebo	Zopiclone 7.5 mg	Versus Placebo
Difference in LS means, treatment-placebo[b]	Day 2: 7.416[a] Day 8: 4.602	Day 8: 18.941	Day 2: 3.931 Day 8: 3.236	---
95% CI[b]	Day 2: (4.730, 10.103)[a] Day 8: (1.091, 8.113)	Day 8: (15.326, 22.556)	Day 2: (1.176, 6.686) Day 8: (-0.138, 6.610)	---
p value[c]	Day 2: < 0.0001 Day 8: 0.0106	Day 8: < 0.0001	Day 2: 0.0056 Day 8: 0.0600	---
Noninferiority p value[d]	Day 2: 0.9859[a] Day 8: 0.5452	Day 8: 1.0000	Day 2: 0.3681 Day 8: 0.2478	---

CI = confidence interval; LS = least squares
N = 59 to 64 for Day 2; 56 to 64 for Day 8.
a Zuranolone 50 mg versus placebo difference in LS means is estimated as the average of 2 zuranolone treatment groups versus placebo.
b Mixed-effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, with repeated observations for participants for each of the driving time points, an unstructured covariance structure, and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label.
c P-value tests null hypothesis that difference in LS means = 0 versus alternative hypothesis that difference in LS means ≠ 0.
d Noninferiority p value tests null hypothesis that difference in LS means ≥ 4.4 versus alternative hypothesis that difference in LS means <4.4 cm.
出典：5.3.4.1-04_217-CLP-117 CSR Table 9 and Table 10

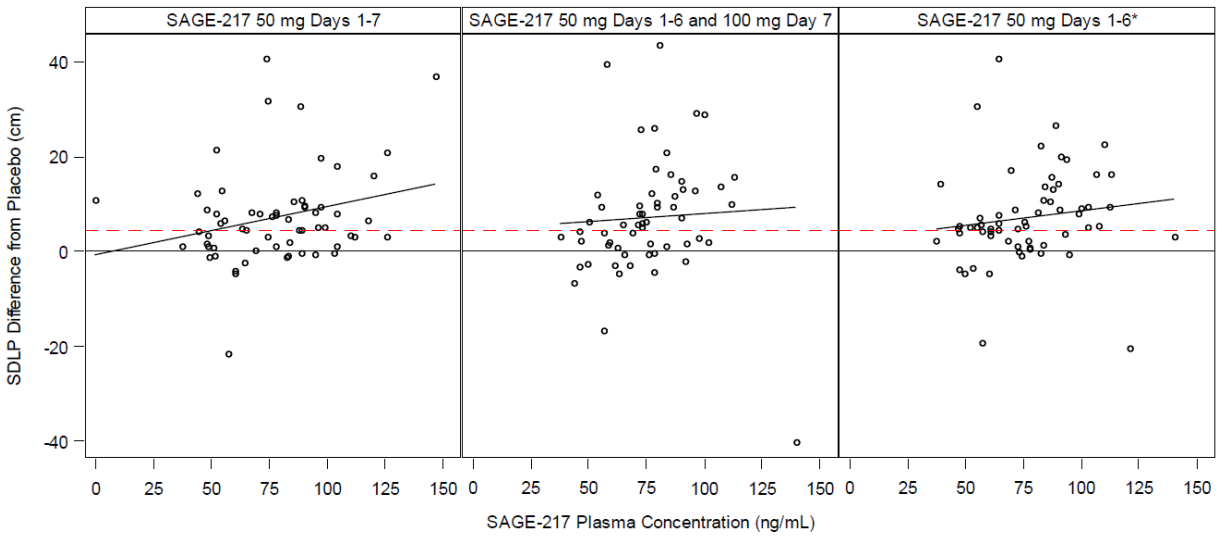
表 2.7.2.2-28 血漿中ズラノロン濃度と SDLP のプラセボとの違いとの相関解析結果 (217-CLP-117)

統計解析		SAGE-217 50 mg Days 1-7 (N = 64)	SAGE-217 50 mg Days 1-6 SAGE-217 100 mg Day 7 (N = 62)	SAGE-217 50 mg Days 1-6 [2] (N = 65)
Day 2				
	Number of Pairs	61	58	62
Pearson Correlation	Correlation Coefficient	0.2655	0.0536	0.1360
	p-value [1]	0.0386	0.6895	0.2919
Spearman Correlation	Correlation Coefficient	0.2108	0.3813	0.3127
	p-value [1]	0.1029	0.0031	0.0133
Day 8				
	Number of Pairs	61	54	---
Pearson Correlation	Correlation Coefficient	0.2085	0.2259	---
	p-value [1]	0.1069	0.1005	---
Spearman Correlation	Correlation Coefficient	0.2273	0.3425	---
	p-value [1]	0.0781	0.0113	---

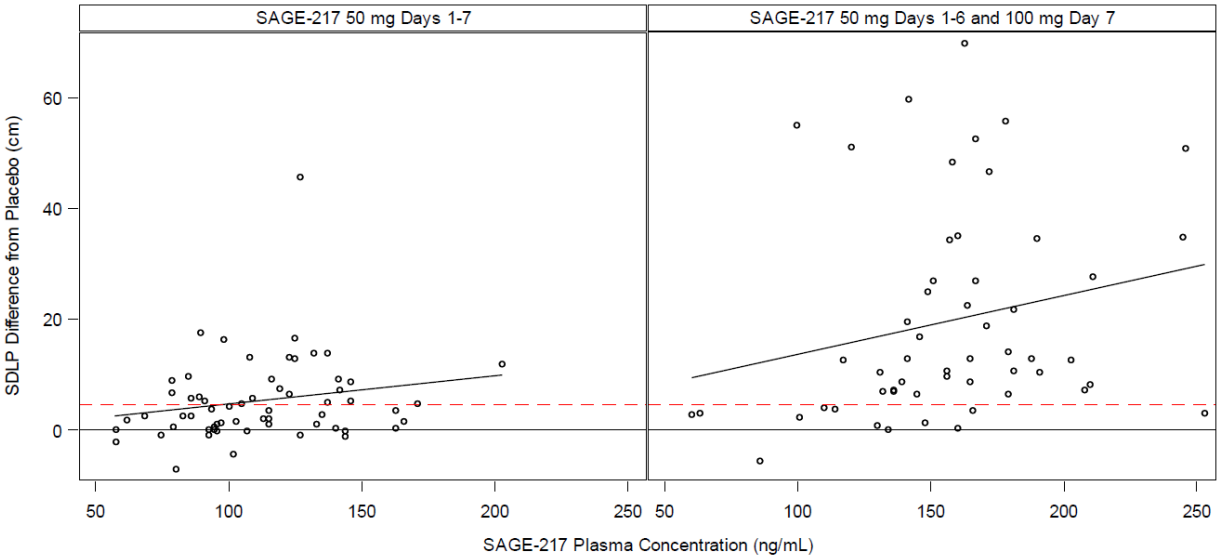
[1] p-value based on the hypothesis test Correlation Coefficient = 0.
[2] Combined SAGE-217 50 mg Days 1-6 results are based on the combined Day 2 results from the SAGE-217 50 mg Days 1-7 and SAGE-217 50 mg Days 1-6 and 100 mg Day 7.
出典：5.3.4.1-04_217-CLP-117_Table 14.2.10.2

図 2.7.2.2-31 Day 2 及び 8 の血漿中ズラノロン濃度と走行中の横揺れの程度の上昇の関係

(a) Day 2



(b) Day 8



SAGE-217 = ズラノロン, SDLP = standard deviation of lateral position.
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% blood alcohol concentration and placebo (Cognitive Research Corporation [data on file]).
The black line is the line of best fit based on a simple linear regression model.
* SAGE-217 50 mg on Days 1 to 6 results are based on the averages of Day 2 results from the SAGE-217 50 mg on Days 1 to 7 and SAGE-217 50 mg on Days 1 to 6 followed by 100 mg on Day 7 treatment periods.
出典：5.3.4.1-04_217-CLP-117 Figure 14.2.3.1, Figure 14.2.3.2

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 血漿中薬物曝露

ズラノロンの C_{max} 及び AUC は 10～30 mg の投与範囲で用量に比例して増加した (2.7.2.2.1.1 項参照).

2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄

2.7.2.3.2.1 吸収

ズラノロンを日本人健康成人及び日本人健康高齢者に朝食後に単回経口投与したとき，T_{max} の中央値は投与量 (10～30 mg) によらず 5.00 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照).

ズラノロンの絶対的バイオアベイラビリティは評価していないが，マスバランス試験で尿中に回収された放射能から経口投与量の少なくとも 45%が吸収されたと考えられる (2.7.2.2.1.2 項参照). さらに，未変化のまま糞便中に排泄される割合が低いこと (用量の 1.61% [2.6.4.5.2.4 項参照]) から，ズラノロンの吸収は良好であると考えられる.

ズラノロンを日本人健康成人に空腹時又は食後 (高脂肪食) に投与したとき, 食後投与の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は空腹時投与と比べてそれぞれ 4.09 倍及び 2.33 倍に増加したことから，ズラノロンの薬物動態に及ぼす食事の影響が確認された (2.7.1.3.2 項参照). したがって，ズラノロンは食後に投与することが推奨される.

2.7.2.3.2.2 分布

In vitro 試験から，ズラノロンのヒトにおける血漿タンパク結合率は約 99%であり，主結合タンパクはアルブミンで, α1-酸性糖タンパクにも結合することが確認された (2.6.4.4.1.1 項参照). また, ズラノロンの主要なヒト代謝物である, SGE-02369 (M117), SGE-07672 (M125), SGE-03632 (M135), 及び SGE-03633 (M136) のヒトにおける血漿タンパク結合率は，いずれも 95%以上であった (2.6.4.4.1.2 項参照).

ズラノロンは血漿タンパク質との結合率が高く，健康成人，腎機能障害者又は肝機能障害者 (2.7.2.2.3 項参照), 及び授乳中の女性 (2.7.2.2.1.3 項参照) で，いずれも平均タンパク結合率は 99.5%以上であった. また，腎機能又は肝機能障害によってズラノロンの血漿タンパク結合率は変動しなかった. ズラノロンのタンパク非結合率の概要を表 2.7.2.3-1 に示す. 30～500 ng/mL の濃度範囲で，ヒト血漿タンパク質，アルブミン，又は α1-酸性糖タンパクへのズラノロンの結合に対する濃度依存的な影響は認められなかった.

表 2.7.2.3-1 ズラノロン 30 mg 単回投与時の血漿ズラノロンのタンパク非結合率 (%)
(217-CLP-107，217-CLP-108，217-CLP-114)

Population	幾何平均値 (%変動係数)		試験
	投与後 5 時間	投与後 24 時間	
Normal renal function (N = 6)	0.230 (15.3)	0.259 (15.0)	217-CLP-107
Mild renal impairment (N = 6)	0.307 (25.3)	0.167 (26.4)	
Moderate renal impairment (N = 6)	0.280 (21.1)	0.211 (23.0)	
Severe renal impairment (N = 6)	0.319 (23.4)	0.291(20.1)	
Normal hepatic function (N = 6)	0.237 (23.6)	0.208 (9.2)	217-CLP-108
Mild hepatic impairment (N = 6)	0.163 (29.9)	0.216 (38.7)	
Moderate hepatic impairment (N = 6)	0.290 (28.1)	0.282 (18.3)	
Severe hepatic impairment (N = 6)	0.255 (13.1)	0.185 (31.1)	
Lactating women (N = 14)	0.335 (22.9)[a]	0.317 (38.8)	217-CLP-114

a 投与後 4 時間
出典：5.3.3.3-01_217-CLP-107 Table 6; 5.3.3.3-02_217-CLP-108 Table 8; 5.3.3.1-03_217-CLP-114 Table 8

ヒトの血液/血漿分配比は 0.5377～0.5756 であり，赤血球への選択的な分布はないことが示唆された (2.7.2.2.1.2 項参照).

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，乳汁中のズラノロン量は母体への投与量と比較して非常に低く，投与 5 日目に母乳を介して乳児が摂取する 1 日用量は 0.00125 mg/kg/日であり，投与量に対する相対的乳児摂取量は 0.357%であった (2.7.2.2.1.3 項参照). 母乳摂取による乳児の薬物曝露は, 相対的乳児摂取量が 10%未満であり, 無視できるものと考えられる [1]. また，低い相対的乳児摂取量は，血漿中タンパク非結合率が低いことと一致した.

ズラノロンを日本人健康成人に 10～30 mg で朝食後単回経口投与したときの V_z/F の幾何平均値は 533～678 L であった (2.7.2.2.1.1 項参照).

2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄

外国人健康成人男性を対象に，[^{14}C]-ズラノロンの 30 mg 単回経口投与したとき，ズラノロンは広範な代謝を受け，そのうち 47 種の代謝物は LC/MS により構造情報が得られた．血漿中総放射能の AUC に対する未変化のズラノロンの AUC は 4.87%であり，多数の代謝物が確認されたが，血漿中総放射能の AUC に対して 10%を超える代謝物はなかった (2.6.4.5.2.4 項参照). 血漿中総放射能の 1%以上で確認された全ての代謝物は，ラット及び/又はイヌの血漿中においても確認された (2.6.4.5.2.5 項参照). ヒトにおけるズラノロンの代謝経路は主に酸化であるが，二次的なグルクロン酸抱合及び硫酸抱合もみられた．また，20-ケト基の還元，C3-ヒドロキシの除去，シアノピラゾール基の酸化的 *N*-脱アルキル化及び C3-エピマー化もズラノロンの代謝経路の特徴として認められた (2.6.4.5.2.4 項参照). ズラノロンは CYP3A によって代謝され，程度は低いものの CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2B6 も関与すると考えられる (2.6.4.5.1.2 項参照). 主要なヒト代謝物のいずれもズラノロンの薬理活性に寄与するとは考えられなかった (2.6.2.2.1.1 項参照). また，ズラノロン及びその代謝物は，尿 (投与放射能の 45.1%) と糞便 (投与放射能の 40.6%) の両方に排泄された．血漿総放射能に対する血漿中ズラノロン濃度の比較から，ズラノロンの代謝物は血漿総放射能の 94%以上を占めていた (2.7.2.2.1.2 項参照). 尿及び糞便中の未

変化体の回収率は低く，ズラノロンのクリアランスは主に代謝によるものであると考えられた．

ズラノロンを日本人健康成人に 10～30 mg で朝食後単回投与したときの CL/F は 26.2～34.8 L/hr であり，$t_{1/2,z}$ は 13.5～14.1 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

添付資料：5.3.3.5-02

母集団薬物動態解析は，海外及び国内試験 (第 1 相試験の 9 試験：217-CLP-106, 217-CLP-107, 217-CLP-108，217-CLP-109，217-CLP-110，217-CLP-111，217-CLP-114，217-CLP-115，A3711，第 2 相及び第 3 相試験の 7 試験：217-MDD-201B，217-PPD-201B，217-MDD-301A，217-MDD-301B，217-PPD-301，A3731，A3734) (表 2.7.2.1-2 参照) から得られた血漿中濃度データに加え，ProFill カプセル投与時の血漿中濃度データが得られている以下の表 2.7.2.3-2 に示す 2 試験からの血漿中濃度データも含めた．したがって，海外及び国内試験 (第 1 相試験 11 試験，第 2 相及び第 3 相試験 7 試験を含む) のズラノロンの血漿中濃度 (1577 例，13744 点) に対し母集団薬物動態解析を実施した．

解析対象集団の背景情報を表 2.7.2.3-3 に示す．

表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態解析に追加した臨床試験

治験の略名	試験番号	治験デザイン	用法用量	実施国/地域
内服液と ProFill カプセルのバイオアベイラビリティ試験	217-CLP-103 試験	第 1 相，健康成人対象，無作為化，非盲検，4 期，2 投与順序クロスオーバー．ProFill カプセルの安全性，忍容性，薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価．	第 1 期：Day 1 に，ズラノロン 30 mg を ProFill カプセル又は内服液で空腹時単回投与． 第 2 期：第 1 期とは異なる剤形 (ズラノロン内服液又は ProFill カプセル 30 mg) をクロスオーバーして空腹時単回投与． 第 3 期：ズラノロン 30 mg (ProFill カプセル) を食後 (高脂肪食) 単回投与． 第 4 期：ズラノロン 30 mg (ProFill カプセル) を食後 (普通食) 単回投与．	海外
不眠症の 5 時間睡眠相前進モデルを用いた試験	217-EXM-101 試験	第 1 相，健康成人対象，不眠症の 5 時間睡眠相前進モデルを用いた無作為化，二重盲検，反復投与，3 期クロスオーバー期とその後のズラノロン非盲検投与期，探索的試験	第 1～3 期：消灯 30 (±15) 分前に，ズラノロン 30，45 mg 又はプラセボを食後投与 第 4 期 (薬物動態評価)：ズラノロン 30 mg を食後投与	海外

表 2.7.2.3-3 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景の概要

Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
Height (cm)	168.0 (9.3)	167.6 (141.3 - 199.5)
Body weight (kg)	78.6 (20.1)	76.9 (35.3 - 167.7)
BMI (kg/m^2)	27.7 (6.4)	26.8 (14.3 - 48.7)

Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
Age (years)	39.5 (13.3)	37 (18 - 81)
ALB (g/dL)	4.5 (0.3)	4.5 (3.0 - 5.4)
ALP (IU/L)	79.3 (37.4)	71 (14 - 336)
AST (IU/L)	21.9 (10.6)	20 (9 - 168)
ALT (IU/L)	22.8 (16.4)	19 (5 - 189)
Bilirubin (mg/dL)	0.5 (0.3)	0.5 (0.1 - 3.1)
Scr (mg/dL)	0.8 (0.3)	0.8 (0.4 - 7.1)
CrCL (mL/min)	125.1 (39.4)	119.5 (10.8 - 335.9)
eGFR (mL/min/1.73m^2)	96.0 (22.0)	94.2 (8.0 - 199.6)
Sex (Male : Female) [a]	666 (42.2%) : 911 (57.8%)	
Race (White : Black or African American : Asian : American Indian or Alaska Native : Native Hawaiian or Other Pacific Islander : Multiple : Other or not reported) [a]	658 (41.7%) : 449 (28.5%) : 438 (27.8%) : 3 (0.2%) : 2 (0.1%) : 18 (1.1%) : 9 (0.6%)	
Renal impairment (Healthy : Mild : Moderate : Severe) [a]	1014 (64.3%) : 528 (33.5%) : 25 (1.6%) : 10 (0.6%)	
Hepatic impairment (Healthy : Mild : Moderate : Severe) [a]	1470 (93.2%) : 97 (6.2%) : 10 (0.6%) : 0 (0.0%)	

a Number of participants (percentage of all participants).
出典：5.3.3.5-02_S-812217-CPK-003-B_Table 1

母集団薬物動態モデルには，2 つの吸収 transit コンパートメントを含む 2-コンパートメントモデルを選択した．個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は比例誤差モデルを用いた．薬物動態に対する共変量は，体重，年齢，eGFR，性別，人種 (白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，その他)，肝機能障害の程度 (正常，軽度，中等度，高度) を候補として検討した．

その結果，CL/F に対して体重が，みかけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F) 及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F) に対して体重及び性別が共変量として選択された．構築した最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-4 に示す．また，共変量として選択された因子が薬物動態パラメータに及ぼす影響を図 2.7.2.3-1 にフォレストプロットで示す．

表 2.7.2.3-4 母集団薬物動態パラメータ推定値

Parameter	Description	Estimates	%RSE
Frac	Fraction Dose Absorbed by TCAM1	0.733	Fixed
Frac_ProFill	Fraction Dose Absorbed by TCAM1 ProFill	0.543	Fixed
MTT1	Mean Transit Time - TCAM1 (hr)	2.67	Fixed
MTT1 for CLP-114, A3711, A3731, A3734	Mean Transit Time - TCAM1 for CLP-114, A3711, A3731, A3734 (hr)	4.48	Fixed
NTR1_Fed	No. Transit Compartments - TCAM1 Fed	3.00	Fixed
NTR1_Fasted	No. Transit Compartments - TCAM1 Fasted (ratio)	0.287	Fixed

Parameter	Description	Estimates	%RSE
MTT2_Fed	Mean Transit Time - TCAM2 Fed (hr)	4.31	Fixed
MTT2_Fed for CLP-109	Mean Transit Time - TCAM2 Fed CLP-109 (hr)	6.75	Fixed
MTT2_Fasted	Mean Transit Time - TCAM2 Fasted (ratio)	3.71	Fixed
NTR2	No. Transit Compartments - TCAM2	24.8	Fixed
NTR2 for CLP-103	No. Transit Compartments - TCAM2 for CLP-103	0.856	Fixed
NTR2 for A3711, A3731, A3734	No. Transit Compartments - TCAM2 for A3711, A3731, A3734	308	Fixed
Frel_Dose	Bioavailability Dose Slope (1/mg)	0.00272	Fixed
Frel_Fasted	Relative Bioavailability Fasted (ratio)	0.598	Fixed
Frel_ProFill	Relative Bioavailability ProFill (ratio)	1.11	Fixed
CL/F	Apparent Clearance (L/hr)	33.8	0.3
Vc/F	Apparent Central Volume of Distribution (L)	388	0.5
Q/F	Apparent Intercompartmental Clearance (L/hr)	39.3	0.9
Vp/F	Apparent Peripheral Volume of Distribution (L)	424	0.4
Kp	Partition Coefficient - Breast Milk/Plasma Concentrations	0.504	9.7
Effect of body weight on CL/F	Effect of body weight on CL/F	0.321	8.3
Effect of sex on Vc/F and Vp/F	Effect of sex on Vc/F and Vp/F	1.39	2.9
Effect of body weight on Vc/F and Vp/F	Effect of body weight on Vc/F and Vp/F	1.06	6.2
SD for Proportional residual error	Standard Deviation Proportional Residual Error	0.333	0.7
ωCL/F	Inter-individual variability of CL/F (%)	31.3	5.9
ωVc/F	Inter-individual variability of Vc/F (%)	46.8	10.4
ωVp/F	Inter-individual variability of Vp/F (%)	20.8	25.6
ωKp	Inter-individual variability of Kp (%)	23.5	45.8

$CL/F = 33.8 \times (\text{body weight}/76.9)^{0.321}$

$Vc/F = 388 \times (\text{body weight}/76.9)^{1.06} \times (1.39 \text{ for female})$

$Q/F = 39.3$

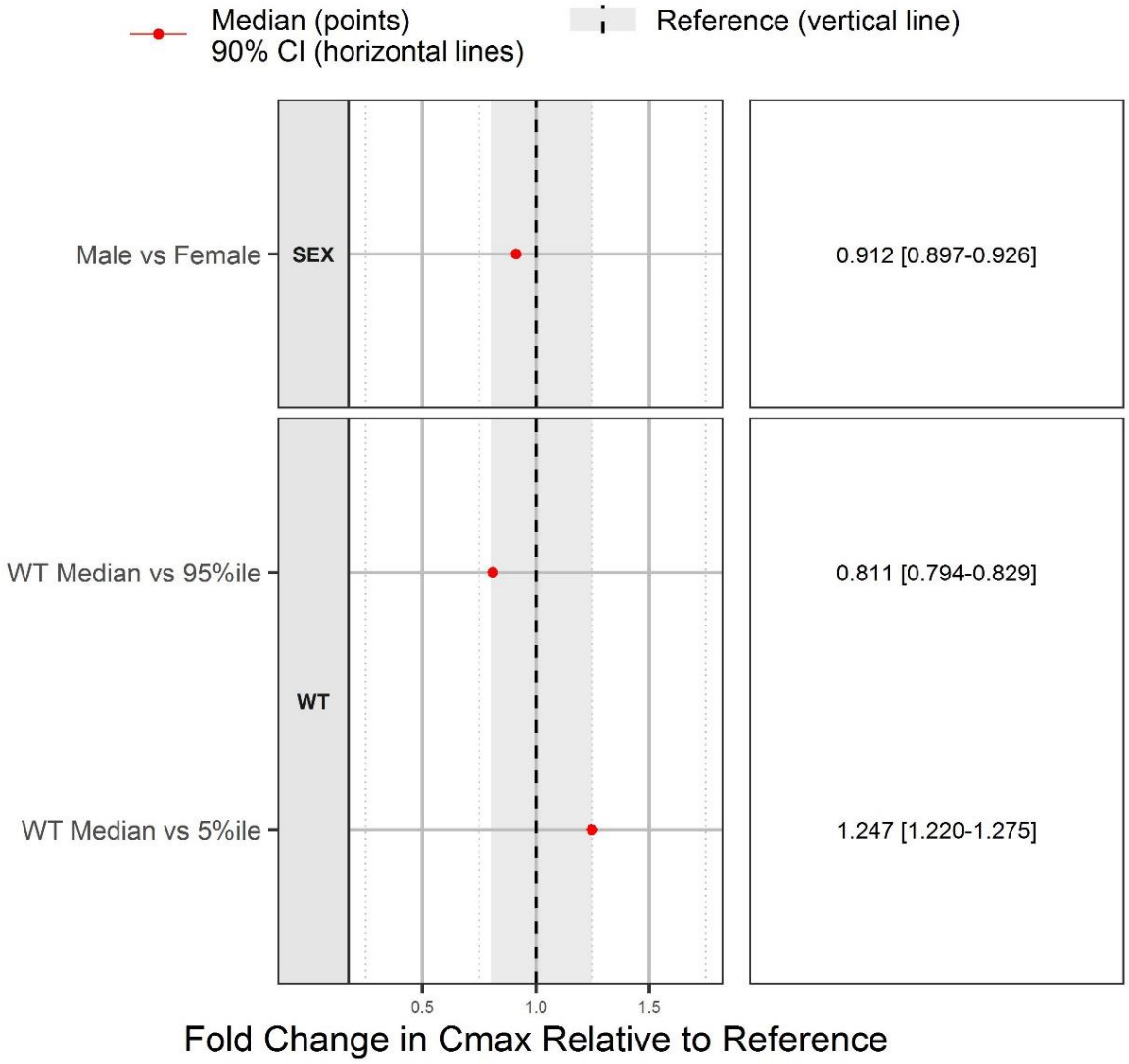
$Vp/F = 424 \times (\text{body weight}/76.9)^{1.06} \times (1.39 \text{ for female})$

RSE = relative standard error

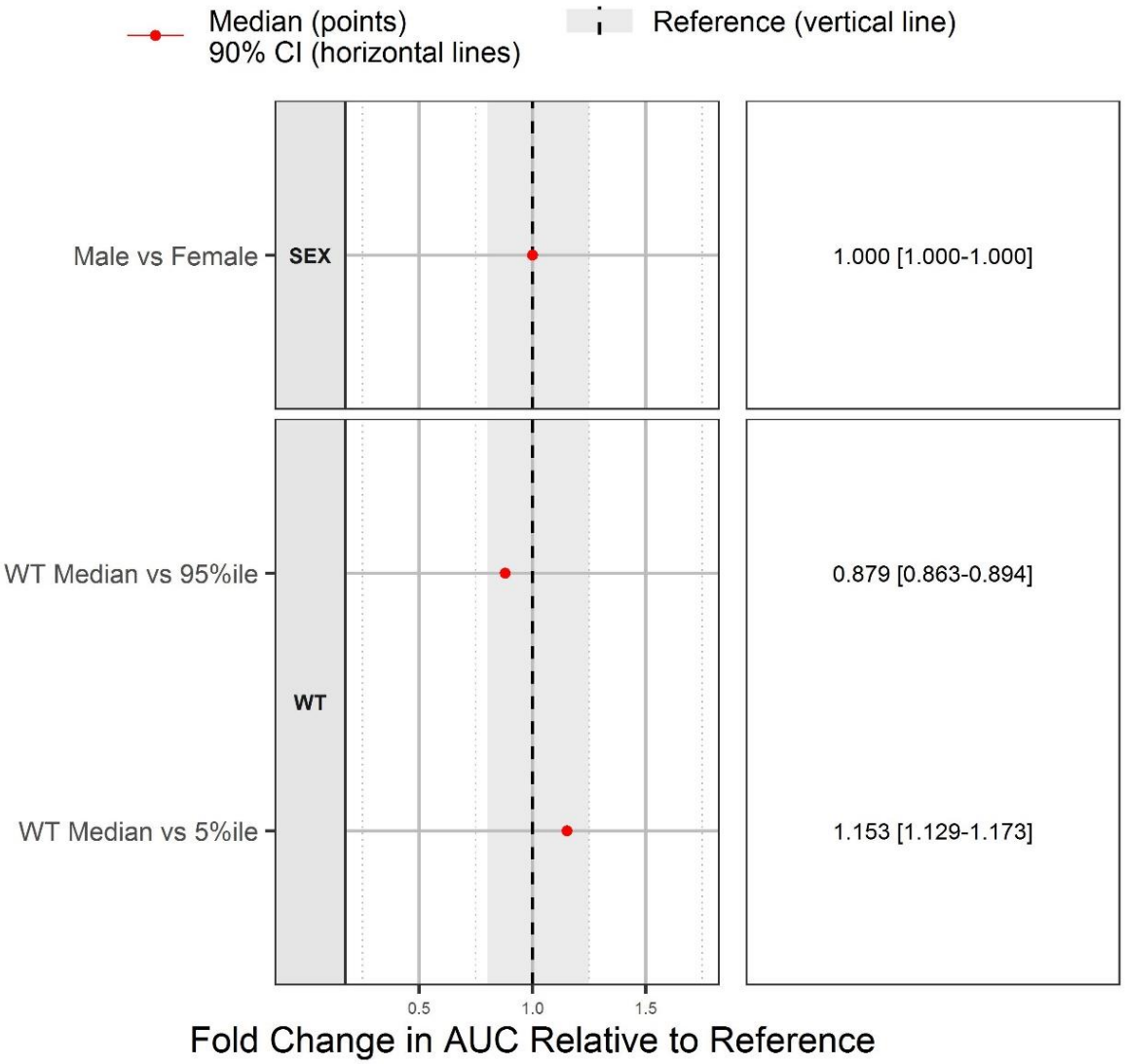
出典：5.3.3.5-02_S-812217-CPK-003-B_Table S1

図 2.7.2.3-1 共変量がズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日反復経口投与したときの 14 日目の薬物動態パラメータに及ぼす影響

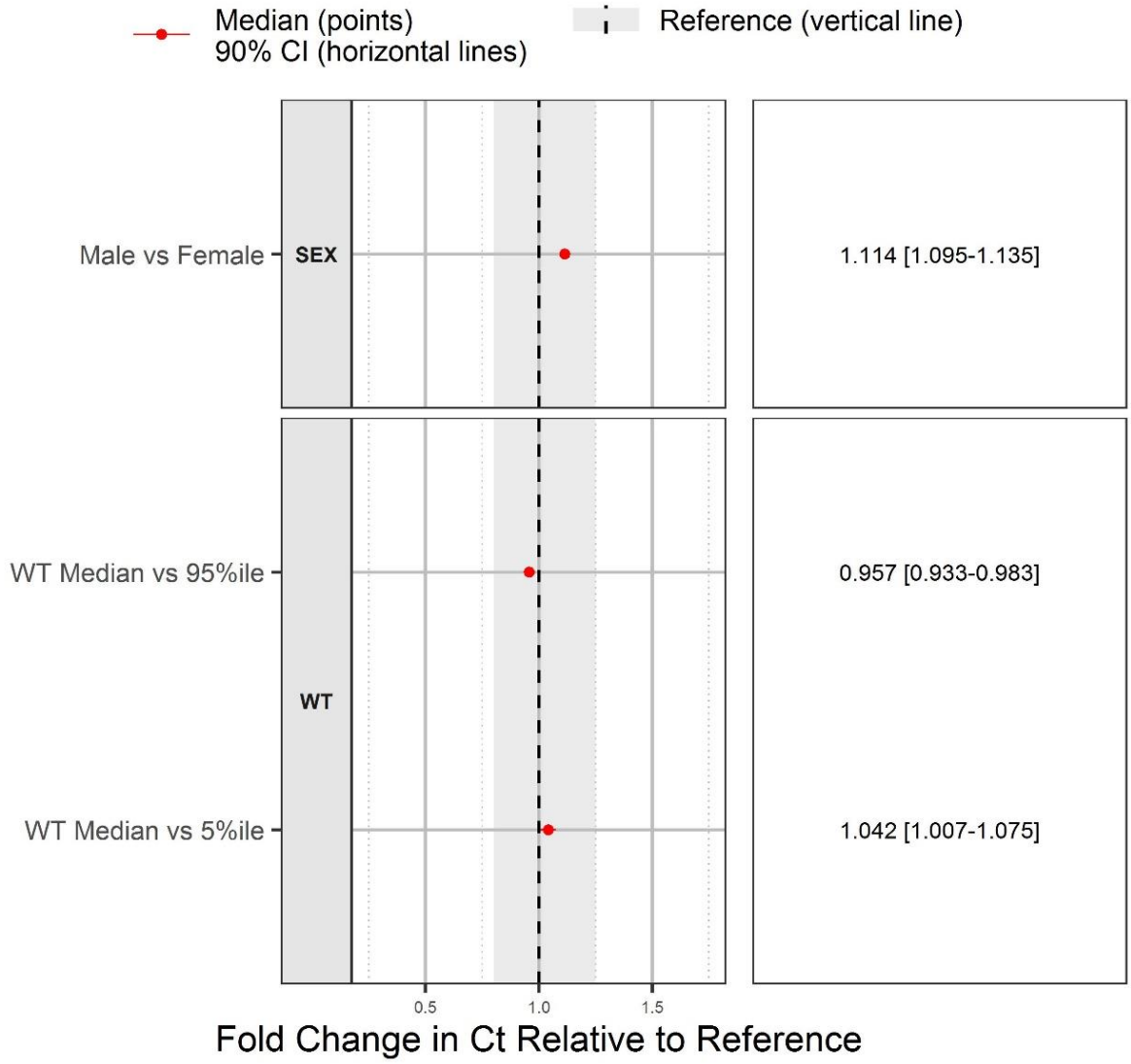
(a) C_{max}



(b) AUC


Median (points)
90% CI (horizontal lines)
Reference (vertical line)
Male vs Female
SEX
1.000 [1.000-1.000]
WT Median vs 95%ile
WT
0.879 [0.863-0.894]
WT Median vs 5%ile
1.153 [1.129-1.173]
0.5
1.0
1.5
Fold Change in AUC Relative to Reference

(c) C_{24}



Ct = C_{24}, WT = body weight
出典：5.3.3.5-02_S-812217-CPK-003-B_Figure 13.

得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて，ベイジアン法によりうつ病患者に申請用法用量であるズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの被験者ごとの血漿中濃度を推定し，C_{max} 及び AUC を算出した．推定薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.3-5 に示す．ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 14 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の中央値はそれぞれ 67.2 ng/mL 及び 943.7 ng·hr/mL であった．なお，うつ病患者に申請用量よりも高い 1 日用量が投与されたときの考察のため，ズラノロン 50 mg (忍容性不良時には 40 mg へ減量可) を 1 日 1 回 14 日間反復投与で実施された海外うつ病対象第 3 相試験の 217-MDD-301B 試験の 14 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の中央値を推定したところ，それぞれ 96.1 ng/mL 及び 1529 ng·hr/mL であった (PK 解析報告書: S-812217-CPK-003-B_amendment1. Table 6)．したがって，ズラノロン 50 mg (忍容性不良時には 40 mg へ減量可) の 1 日 1 回 14 日間反復投与時の 14 日目の曝露は，申請用法用量時 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) と比べて C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ が

それぞれ 1.43 倍及び 1.62 倍であった.

表 2.7.2.3-5 うつ病患者にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの推定薬物動態パラメータの要約

Parameter	N	Day	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max
C_{max} (ng/mL)	555	1	45.7	11.3	24.7	19.0	45.2	106
C_{max} (ng/mL)	555	14	66.9	16.6	24.8	21.9	67.2	124
AUC (ng·hr/mL)	555	1	541.6	135.1	24.9	172.5	546.8	941.3
AUC (ng·hr/mL)	555	14	941.0	243.8	25.9	276.6	943.7	2258

出典：5.3.3.5-02_S-812217-CPK-003-B_amendment1_Table 7

2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因

2.7.2.3.4.1 体重の影響

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす体重の影響を検討した結果，体重は CL/F，Vp/F 及び Vc/F の影響要因として選択された．フォレストプロットの結果 (図 2.7.2.3-1 参照) から，体重は C_{max} にわずかに影響するものの，AUC 及び C_{24} には影響しないと考えられた.

したがって，体重がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さいと判断した.

2.7.2.3.4.2 年齢の影響

A3711 試験で日本人健康成人及び日本人健康高齢者にズラノロン 30 mg を朝食後に単回投与したとき，分散分析により日本人健康成人と日本人健康高齢者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を比較した結果を表 2.7.2.3-6 に示す.

日本人健康高齢者にズラノロン 30 mg を朝食後に単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，日本人健康成人と比べてそれぞれ 0.95 倍，0.88 倍及び 0.90 倍であった．日本人健康成人及び日本人健康高齢者の $t_{1/2,z}$ は，それぞれ 13.9 時間及び 17.9 時間であり，日本人健康高齢者で消失がやや遅い傾向が認められたが，C_{max} 及び AUC は日本人健康成人と日本人健康高齢者で同程度であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．217-CLP-115 試験 (2.7.2.2.1.4 項参照) では，外国人健康成人にズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき，非高齢者に対する高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はそれぞれ 1.27 倍及び 1.32 倍に増加した.

一方，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果，年齢は影響要因として選択されなかった.

以上のように，A3711 試験では健康成人と健康高齢者間の薬物動態に大きな違いがなかったこと及び母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) で年齢は影響要因として選択されなかったことから，年齢がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さいと考えられるが，217-CLP-115 試験では非高齢者に対して高齢者で曝露がやや高くなる傾向が認められた．A3711 試験及び 217-CLP-115 試験で高齢者に対する曝露で異なる傾向が認められた原因は不明ではあるものの，217-CLP-115 試験で得られた非高齢者に対する曝露比 (最大 1.32 倍) は，2.7.2.3.3 項で提示した申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) 投与時の曝露に対する，ズラノロン

50 mg の 1 日 1 回 14 日間反復投与時の最大曝露比 (1.62 倍) の範囲内であった.

したがって，高齢者でズラノロンの曝露が上昇する可能性はあるが，年齢がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さく，申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) での曝露は，海外患者対象試験で投与経験がある最大の 1 日用量 (50 mg) での曝露を超えないと考える．海外患者対象試験の安全性の結果も含めた用量調節要否の説明は，2.5.3.2.2 項に示す.

表 2.7.2.3-6 日本人健康成人及び日本人健康高齢者でのズラノロン 30 mg 朝食後単回経口投与時の薬物動態パラメータの比較 (A3711)

パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間: 下限，上限)
	日本人健康成人 (N = 9)	日本人高齢者 (N = 9)	日本人高齢者 /日本人健康成人
C_{max} (ng/mL)	80.3	76.4	0.9515 (0.8221, 1.1011)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	911.2	799.0	0.8768 (0.7279, 1.0561)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	952.2	854.3	0.8971 (0.7446, 1.0809)

出典：5.3.3.1-01_A3711_Table 11.3-9

2.7.2.3.4.3 性別の影響

217-CLP-115 試験で，ズラノロンの定常状態での血漿曝露は，高齢者及び非高齢者のいずれでも男性被験者と比較して女性被験者でわずかに低かった．全ての年齢層で女性のズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は，男性と比べてそれぞれ 0.88 倍及び 0.92 倍に低下した (2.7.2.2.1.4 項参照).

また，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果，性別は Vp/F 及び Vc/F の影響要因として選択された．フォレストプロットの結果 (図 2.7.2.3-1 参照) から，性別は C_{max} にわずかに影響するものの，AUC 及び C_{24} には影響しないと考えられた.

したがって，性別がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さいと判断した.

2.7.2.3.4.4 人種の影響

A3711 試験で日本人健康成人及び白人健康成人にズラノロン 20 及び 30 mg を朝食後に単回投与したとき，分散分析により日本人健康成人と白人健康成人の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ を比較した結果を表 2.7.2.3-7 に示す．白人健康成人にズラノロン 20 mg を朝食後に単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，日本人健康成人と比べてそれぞれ 0.75 倍，0.69 倍及び 0.74 倍であり，30 mg を朝食後に単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，日本人健康成人と比べてそれぞれ 0.91 倍，0.99 倍及び 1.04 倍であり，日本人健康成人と白人健康成人の間にズラノロン投与による大きな曝露差はないと考えられた.

また，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす人種 (白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，その他) の影響を検討した結果，人種は影響要因と

して選択されなかった.

したがって，人種がズラノロンの薬物曝露に与える影響は小さいと判断した.

表 2.7.2.3-7 日本人健康成人及び白人健康成人でのズラノロンの薬物動態パラメータの比較

用量	パラメータ	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間: 下限，上限)
		日本人健康成人 (N = 9)	白人健康成人 (N = 9)	白人健康成人 /日本人健康成人
20 mg	C_{max} (ng/mL)	67.8	50.7	0.7484 (0.5979, 0.9368)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	717.9	497.5	0.6930 (0.5463, 0.8791)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	763.0	561.0	0.7353 (0.5741, 0.9417)
30 mg	C_{max} (ng/mL)	80.3	72.7	0.9056 (0.7773, 1.0551)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	911.2	898.8	0.9864 (0.7986, 1.2183)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	952.2	995.0	1.0449 (0.8448, 1.2924)

出典：5.3.3.1-01_A3711_Table 11.3-8

2.7.2.3.4.5 肝機能の影響

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

一方，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす肝機能 (正常，軽度，中等度，高度) の影響を検討した結果，影響要因として選択されなかった.

以上のように，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) で肝機能は影響要因として選択されなかったが，217-CLP-108 試験で高度肝機能障害者の曝露が上昇する傾向が認められた. 母集団薬物動態解析では肝機能障害者の情報が少ないことから，217-CLP-108 試験の結果のように肝機能がズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性はある. しかし，217-CLP-108 試験の高度肝機能障害患者で確認された $AUC_{0\text{-}inf}$ の上昇 (1.56 倍) は，申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) より高い用量で投与された 217-MDD-301B 試験での曝露 (1.62 倍) [2.7.2.3.3 項参照] の範囲内であった.

したがって，高度肝機能障害者でズラノロンの曝露が上昇し，肝機能がズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性はあるが，申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) での曝露は，海外患者対象試験で投与経験がある最大の 1 日用量 (50 mg) の曝露を超えないと考える. 海外患者対象試験の安全性の結果も含めた用量調節要否の説明は，2.5.3.2.5 項に示す.

2.7.2.3.4.6 腎機能の影響

217-CLP-107 試験で，外国人の軽度，中等度及び高度腎機能障害者を対象に，腎機能がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は腎機能正常被験者と比べて

腎機能障害者でそれぞれ 0.92～1.24 倍及び 1.30～1.50 倍に増加した (2.7.2.2.3.1 項参照).

一方，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) でズラノロンの薬物動態に及ぼす eGFR の影響を検討した結果，影響要因として選択されなかった.

以上のように，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) で eGFR は影響要因として選択されなかったが，217-CLP-107 試験で腎機能障害者の曝露が上昇する傾向が認められた．母集団薬物動態解析では腎機能障害者の情報が少ないことから，217-CLP-107 試験の結果のように腎機能がズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性はある．しかし，217-CLP-107 試験の腎機能障害患者で確認された $AUC_{0\text{-}inf}$ の上昇 (最大 1.50 倍) は，申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) より高い用量で投与された 217-MDD-301B 試験での曝露 (1.62 倍) [2.7.2.3.3 項参照] の範囲内であった.

したがって，腎機能障害者でズラノロンの曝露が上昇し，腎機能がズラノロンの薬物曝露に影響を与える可能性はあるが，申請用法用量 (ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与) での曝露は，海外患者対象試験で投与経験がある最大の 1 日用量 (50 mg) の曝露を超えないと考える．海外患者対象試験の安全性の結果も含めた用量調節要否の説明は，2.5.3.2.6 項に示す.

2.7.2.3.5 薬物相互作用

2.7.2.3.5.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

併用投与された薬物の薬物動態に対するズラノロンの影響を図 2.7.2.3-2 に示す.

In vitro 薬物相互作用試験の結果，ズラノロンは CYP2C8 及び CYP3A に対して可逆的阻害作用を示した (2.6.4.5.3.2 項参照). 本邦の薬物相互作用ガイドラインに従い，申請用法用量であるズラノロン 30 mg の 1 日 1 回反復投与時の推定 C_{max} (67.2 ng/mL) (母集団薬物動態解析から推定) 及び血漿タンパク結合率 (約 99%) を基に，メカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いてズラノロンが各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響 (AUC 比) を考察した. その結果, CYP1A2, CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A のいずれの CYP 酵素に対しても AUC 比が判断基準の 1.25 を超えず，ズラノロンが申請用法用量で CYP 酵素の阻害を介して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた (表 2.6.4.8-1 参照).

また，ズラノロンの主要なヒト代謝物である SGE-02369 (M117)，SGE-07672 (M125), SGE-03632 (M135), 及び SGE-03633 (M136) の CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6，及び CYP3A に対する阻害評価を実施した．その結果，SGE-02369 では CYP2C8 に対する可逆的阻害作用，SGE-03632 では CYP2B6，CYP2C8，CYP2C19，及び CYP2D6 に対する可逆的阻害作用，並びに CYP3A に対する代謝依存的阻害作用，SGE-03633 では CYP2C8 に対する可逆的阻害作用及び CYP3A に対する代謝依存的阻害作用を示した (2.6.4.5.3.3 項参照). いずれかの CYP に対する阻害作用を示した SGE-02369，SGE 03632，及び SGE-03633 に対して，ヒトマスバランス試験 (217-CLP-105) で得られた各代謝物の C_{max} 及び血漿タンパク結合率を基に，メカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いて各代謝物が各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響 (AUC 比) を考察した．その結果，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A のいずれの CYP 酵素に対しても AUC 比が判断基準の 1.25 を超えず，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 (表 2.6.4.8-3-5 参照).

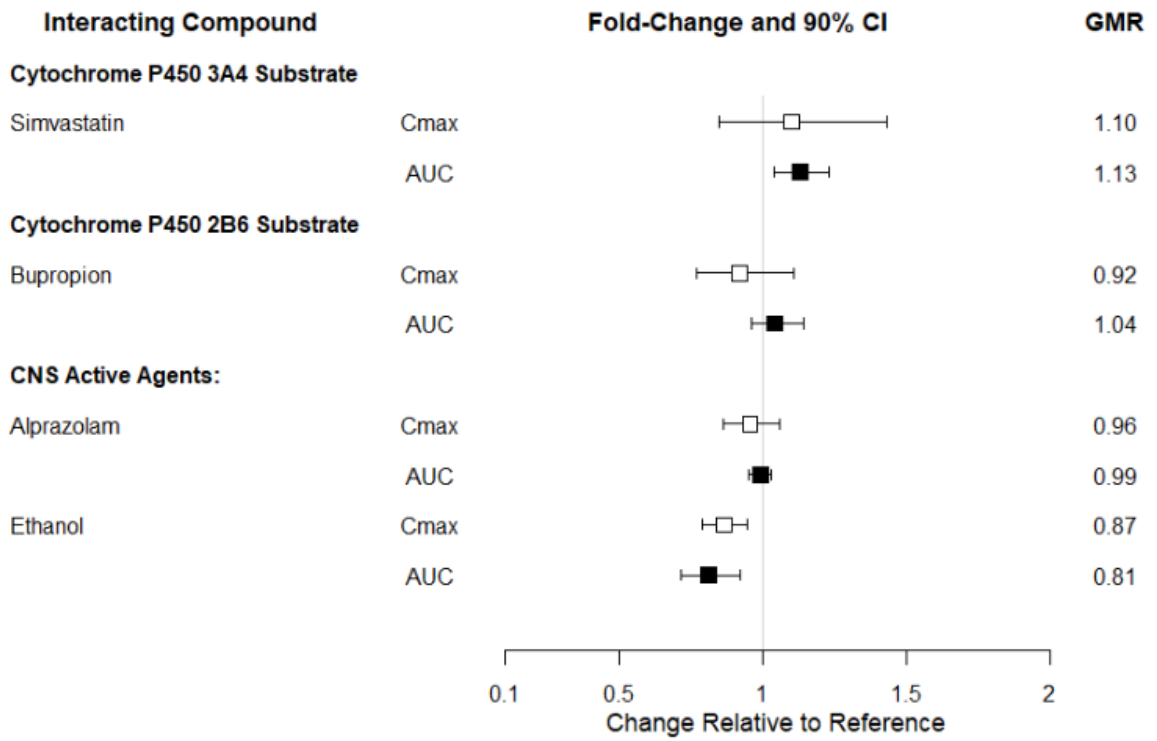
In vitro 試験の結果，ズラノロンは CYP1A2 を誘導しなかったが，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導する可能性を示した (2.6.4.5.3.1 項参照). ズラノロンが CYP2B6 及び CYP3A4 基質の薬物動態に及ぼす影響について，ブプロピオン (CYP2B6 基質) 及びシンバスタチン (CYP3A4 基質) を用いた臨床薬物相互作用試験 (217-CLP-102) で評価した．その結果，CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用は観察されなかった (2.7.2.2.4.1 項参照).

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 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 (2.6.4.7.2 項参照). これらのトランスポーターに対するズラノロンの阻害能が低いことに加え，腸液中の溶解度及び臨床用量での血漿中濃度が低いことから，ズラノロンがトランスポーター阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる (表 2.6.4.8-2 参照).

中枢神経抑制薬との薬物相互作用を検討した 217-CLP-116 試験では，ズラノロン 50 mg の反復投与は，アルプラゾラムの単回投与時の薬物動態に影響しなかった．ズラノロン 50 mg の反復投与後，エタノールを同時投与したとき，エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ 0.87 倍及び 0.81 倍に低下したものの，判断基準である 0.80～1.25 の範囲内であった．また，認知機能へ及ぼす影響について，ズラノロン 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与では，アルプラゾラム又はエタノールの単独投与時と同程度もしくは小さかったが，ズラノロン 50 mg とアルプラゾラム又はエタノールとの併用投与では，アルプラゾラム又はエタノールの単独投与時より大きくなることが示唆された (2.7.2.2.4.4 項参照).

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

図 2.7.2.3-2 併用薬の薬物動態に及ぼすズラノロンの影響



AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; CNS = central nervous system; GMR = geometric mean ratio
Data shown are other drugs plus zuranolone relative to other drugs alone.
The symbol is the mean fold change, and the bar represents the 90% CI.
出典: 5.3.3.4-01_217-CLP-102_Table 11 and Table 13; 5.3.3.4-04_217-CLP-116_Table 34 and Table 39

2.7.2.3.5.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

ズラノロンの薬物動態に及ぼす他剤の影響を図 2.7.2.3-3 に示す.

ズラノロンの主な代謝経路は，酸化的代謝とそれに続くグルクロン酸や硫酸などの抱合代謝であった．ズラノロンは主に CYP3A によって代謝され，程度は低いものの CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2B6 によって代謝されると考えられた (2.6.4.5.1.2 項参照)．CYP3A 阻害薬及び誘導薬がズラノロンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため，リファンピシン (強い CYP3A 誘導薬) 及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害薬) による薬物相互作用の可能性を検討した (2.7.2.2.4.2 項参照)．その結果，ズラノロンとリファンピシンの併用投与により，ズラノロン単独投与時と比較して，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 0.31 倍及び 0.15 倍に低下した．また，ズラノロンとイトラコナゾールの併用投与により，ズラノロン単独投与時と比較して，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.25 倍及び 1.62 倍に増加した．これらの結果から，ズラノロンをリファンピシン又はイトラコナゾールと併用投与したとき，ズラノロンの薬物動態は影響を受けることが示唆されたが，イトラコナゾールとの併用投与では，$AUC_{0\text{-}inf}$ の変化は 2 倍未満であることから，ズラノロンの代謝における CYP3A の寄与は高くないと考えられた．

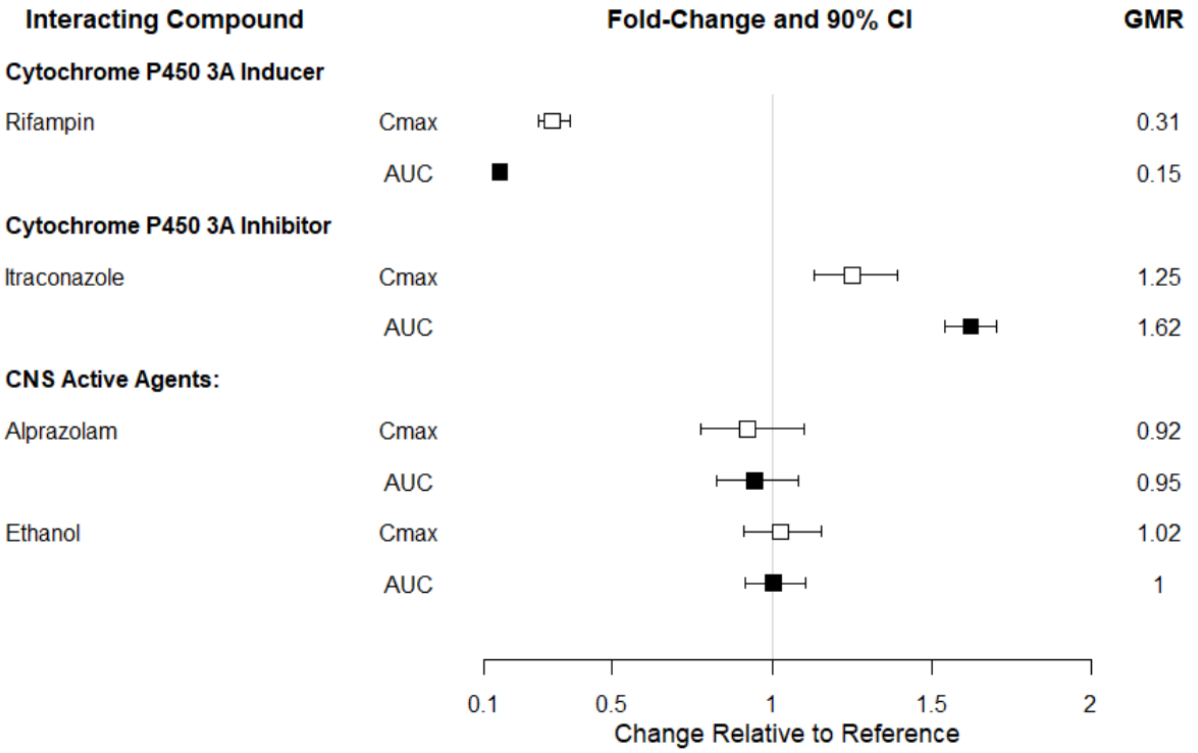
ズラノロンは OATP1B1，OATP1B3，P-gp 及び BCRP の基質ではなかったことから (2.6.4.7.1 項参照)，これらのトランスポーターに対する阻害剤の併用がズラノロンの薬物動態に及ぼす影

響はないと考えられた.

また，ズラノロンと，アルプラゾラム又はエタノールを併用投与したときのズラノロンの薬物動態も評価した．30 mg 及び 50 mg の用量でズラノロンの薬物動態は，アルプラゾラム又はエタノールの存在下で変化しなかった (2.7.2.2.4.3 項及び 2.7.2.2.4.4 項参照).

以上から，ズラノロンの治療では，CYP3A の強い阻害薬及び誘導薬はズラノロンの薬物動態に影響を及ぼすと考えられた.

図 2.7.2.3-3 ズラノロンの薬物動態に及ぼす他剤の影響



CI = confidence interval; CNS = central nervous system; GMR = geometric mean ratio
Data shown are zuranolone plus coadministered drug relative to zuranolone alone.
The symbol is the mean fold change, and the bar represents the 90% CI.
出典: 5.3.3.4-02_217-CLP-106_Table 9 and Table 11; 5.3.3.4-04_217-CLP-116_Table 32 and Table 36

2.7.2.4　付録

表 2.7.2.4-1　臨床薬物動態試験 (薬物相互作用試験を除く) の要約

試験番号 (実施国)	製品 ID /ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数 登録数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	用法用量	ズラノロンの薬物動態学的パラメータ 幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
A3711 (国内)[c] Part A 及び Part C	10 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] 20 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] 30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] プラセボ/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	二重盲検, 無作為化, プラセボ対照	Part A:A 群 9 (9/0) 日本人 健康成人	24.7 (21-32)	10 mg 単回投与 食後	27.6 (32.5)	5.00 (4.00, 6.00)	287.1 (39.9)	13.5 (36.9)	34.8 (39.9)	5.3.3.1-01
				Part A:B 群 9 (9/0) 日本人 健康成人	27.1 (25-32)	20 mg 単回投与 食後	67.8 (22.4)	5.00 (4.00, 6.00)	763.0 (23.3)	14.1 (29.5)	26.2 (23.3)	
				Part A:C 群 9 (9/0) 日本人 健康成人	25.2 (23-31)	30 mg 単回投与 食後	80.3 (18.9)	5.00 (4.00, 10.00)	952.2 (16.2)	13.9 (26.6)	31.5 (16.2)	
				Part A:D 群 9 (9/0) 白人 健康成人	29.7 (22-33)	20 mg 単回投与 食後	50.7 (32.4)	5.00 (3.00, 8.00)	561.0 (36.9)	18.7 (51.6)	35.7 (36.9)	
				Part A:E 群 9 (9/0) 白人 健康成人	30.4 (25-35)	30 mg 単回投与 食後	72.7 (18.6)	5.00 (3.00, 5.00)	995.0 (33.7)	20.2 (35.6)	30.2 (33.7)	
				Part A:F 群 9 (9/0) 日本人 健康高齢者	69.0 (66-74)	30 mg 単回投与 食後	76.4 (16.8)	5.00 (4.00, 5.00)	854.3 (28.2)	17.9 (24.5)	35.1 (28.2)	
				Part C:H 群 8 (8/0) 日本人 健康成人	23.0 (20-28)	10 mg 単回投与 食後	22.4 (12.4)	5.60 (3.60, 5.62)	249.9 (14.9)	10.8 (21.7)	40.0 (14.9)	
						30 mg 単回投与 食後	55.9 (18.4)	5.63 (5.60, 10.00)	735.5 (10.5)	13.2 (39.6)	40.8 (10.5)	

試験番号(実施国)	製品ID/ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数(男性/女性)	被験者(平均年齢,年齢範囲)	用法用量	ズラノロンの薬物動態学的パラメータ幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
217-CLP-105 (海外)	内服液 (^{14}C 標識体)/ [redacted] B17-02 (非標識体)/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	8 (8/0) 健康成人	40.1 (26-53)	30 mg 単回投与 食後	109.9 (29.7)	1.000 (0.67, 1.50)	766.3 (22.7)	16.566 (47.3)	39.10 (22.5)	5.3.3.1-02
217-CLP-114 (海外)	30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態 乳汁移行	非盲検	15 (0/15) 授乳婦	30.1 (23-38)	30 mg 5 日間反復投与 食後	58.21 (37.7)	12.00 (3.00, 16.00)	924.4 (34.4)	32.0 (18.4, 41.3)[a]	32.45 (34.4)	5.3.3.1-03
217-CLP-115 (海外)	20 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] 30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	18 (10/8) 健康高齢者	71.2 (66-81)	50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	82.71 (35.9)	5.00 (2.00, 10.00)	973.4 (24.7)	-	-	5.3.3.1-04
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	117.8 (24.9)	5.00 (2.00, 10.00)	1554 (25.5)	28.21 (24.6)	31.38 (23.5)[d]	
				18 (9/9) 健康成人	36.1 (22-44)	50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	75.99 (107.6)	5.00 (2.00, 6.00)	752.0 (105.4)	-	-	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	85.75 (58.7)	5.00 (2.00, 10.00)	1097 (60.0)	-	45.29 (62.1)[d]	
						70 mg 追加投与 (Day 6), N = 5 食後	121.6 (28.9)	6.00 (5.00, 6.00)	1520 (27.2)	26.18 (33.9)	-	
						90 mg 追加投与 (Day 6), N = 6 食後	176.2 (37.9)	5.50 (5.00, 8.00)	2253 (34.0)	24.36 (43.4)	-	
						100 mg 追加投与 (Day 6), N = 6 食後	85.78 (194.4)	5.00 (3.03, 5.00)	1067 (166.9)	22.61 (22.3)	-	

試験番号(実施国)	製品 ID/ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数(男性/女性)	被験者(平均年齢, 年齢範囲)	用法用量	ズラノロンの薬物動態学的パラメータ幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
				19 (19/0) 男性健康成人又は健康高齢者	54.7 (30-75)	50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	88.80 (33.3)	5.00 (2.00, 10.00)	1034 (24.4)	-	-	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	111.6 (26.9)	5.00 (2.00, 8.00)	1420 (31.7)	25.92 (23.0)	34.39 (30.9)[d]	
						70 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	121.0 (41.6)	6.00 (5.00, 6.00)	1492 (38.0)	21.35 (19.4)	-	
						90 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	215.0 (21.6)	5.00 (5.00, 6.00)	2751 (24.6)	20.47 (63.1)	-	
						100 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	140.8 (10.9)	5.00 (5.00, 5.00)	1796 (9.8)	20.75 (16.3)	-	
				17 (17/0) 女性健康成人又は健康高齢者	52.4 (22-81)	50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	69.84 (110.6)	5.00 (3.00, 6.00)	692.3 (104.6)	-	-	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	89.41 (62.4)	5.00 (2.00, 10.00)	1189 (63.3)	31.36 (23.5)	41.56 (65.5)[d]	
						70 mg 追加投与 (Day 6), N = 2 食後	-	-	-	-	-	
						90 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	144.3 (43.3)	6.03 (5.00, 8.00)	1846 (31.6)	28.99 (6.4)	-	
						100 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	52.27 (475.8)	5.00 (3.03, 5.00)	633.3 (335.0)	24.63 (27.5)	-	
				18 (10/8) 健康高齢者	71.2 (66-81)	男性のデータのみ要約 (N = 10)						
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	79.86 (38.3)	5.00 (2.00, 10.00)	1006 (29.4)	-	-	

試験番号(実施国)	製品 ID/ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数(男性/女性)	被験者(平均年齢, 年齢範囲)	用法用量	ズラノロンの薬物動態学的パラメータ幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	119.3 (26.2)	5.00 (3.00, 6.00)	1521 (28.9)	25.92 (23.0)	31.42 (25.6)[d]	
						女性のデータのみ要約 (N = 8)						
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	86.40 (34.8)	5.00 (4.00, 6.00)	934.2 (18.6)	-	-	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	116.0 (24.8)	5.00 (2.00, 10.00)	1597 (22.3)	31.36 (23.5)	31.32 (22.3)[d]	
				18 (9/9) 健康成人	36.1 (22-44)	男性のデータのみ要約 (N = 9)						
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	99.91 (23.5)	5.00 (2.00, 5.00)	1066 (18.8)	-	-	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	103.7 (27.1)	5.00 (2.00, 8.00)	1316 (34.6)	-	38.00 (34.6)[d]	
						70 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	121.0 (41.6)	6.00 (5.00, 6.00)	1492 (38.0)	21.35 (19.4)	-	
						90 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	215.0 (21.6)	5.00 (5.00, 6.00)	2751 (24.6)	20.47 (63.1)	-	
						100 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	140.8 (10.9)	5.00 (5.00, 5.00)	1796 (9.8)	20.75 (16.3)	-	
						女性のデータのみ要約 (N = 9)						
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 1) 食後	57.80 (176.1)	5.00 (3.00, 6.00)	530.4 (161.0)	-	-	
						50 mg 5 日間反復投与 (Day 5) 食後	70.93 (78.1)	6.00 (2.00, 10.00)	914.7 (77.1)	-	55.16 (83.9)[d]	
						70 mg 追加投与	-	-	-	-	-	

試験番号(実施国)	製品ID/ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数(男性/女性)	被験者(平均年齢,年齢範囲)	用法用量	ズラノロンの薬物動態学的パラメータ幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
						(Day 6), N = 2 食後						
						90 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	144.3 (43.3)	6.03 (5.00, 8.00)	1846 (31.6)	28.99 (6.4)	-	
						100 mg 追加投与 (Day 6), N = 3 食後	52.27 (475.8)	5.00 (3.03, 5.00)	633.3 (335.0)	24.63 (27.5)	-	
217-CLP-107 (海外)	30 mg カプセル (ProFill)/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	6 (5/1) 腎機能正常被験者	66.2 (59-74)	30 mg 単回投与 食後	43.98 (19.1)	5.50 (2.00, 6.00)	639.0 (26.8)	22.07 (27.0)	47.0 (26.7)	5.3.3.3-01
				6 (3/3) 軽度腎機能障害被験者	64.7 (55-70)		64.88 (30.0)	5.00 (4.00, 8.00)	1083 (28.2)	26.76 (14.4)	27.7 (28.1)	
				6 (3/3) 中等度腎機能障害被験者	65.3 (51-76)		43.87 (61.0)	5.50 (3.00, 12.0)	1112 (20.1)	29.66 (20.1)	27.0 (20.0)	
				6 (5/1) 高度腎機能障害被験者	69.2 (57-73)		50.20 (30.9)	6.00 (6.00, 12.0)	991.1 (37.9)	28.76 (42.4)	30.3 (37.9)	
217-CLP-108 (海外)	30 mg カプセル (ProFill)/ [redacted] 20 mg カプセル (ProFill)/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	6 (5/1) 肝機能正常被験者	61.7 (53-70)	30 mg 単回投与 食後	60.62 (21.5)	5.00 (3.00, 8.00)	1044 (29.3)	24.58 (26.8)	28.74 (29.3)	5.3.3.3-02
				6 (4/2) 軽度肝機能障害被験者	57.5 (38-75)		59.16 (31.4)	5.00 (5.00, 12.0)	887.5 (45.4)	22.40 (38.9)	33.79 (45.4)	
				6 (5/1) 中等度肝機能障害被験者	63.0 (53-73)		54.66 (30.4)	4.50 (3.00, 6.00)	1020 (55.6)	30.41 (36.9)	29.40 (55.7)	
				6 (6/0) 高度肝機能障害被験者	59.0 (52-67)	20 mg 単回投与 食後	28.69 (19.1)	5.00 (3.00, 8.00)	1074 (41.5)	43.96 (44.7)	18.62 (41.6)	
217-	20 mg カ	安全性	二重盲	64 (34/30)	35.9 (18-54)	50 mg 6 日間反	83.96	5.63	866.0	-	-	5.3.4.1-

試験番号 (実施国)	製品 ID /ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数 登録数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	用法用量	ズラノロンの薬物動態学的パラメータ 幾何平均値 (%変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC[b] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
CLP-112 (海外)	プセル (Autofill)/ [redacted] 30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] プラセボ/ [redacted]	(QT), 忍容性, 薬物動態	検，ダブルダミー，プラセボ及び実薬対照，並行群間	健康成人		復投与 (初回, Day 2) 食後	(29.2)	(2.13, 7.13)	(22.8)			01
						50 mg 6 日間反復投与 (最終, Day 7) 食後	98.30 (22.2)	5.63 (4.17, 7.13)	1272 (24.2)	14.08 (32.5)[e]	-	
						100 mg 追加投与 (Day 8) 食後	134.0 (28.0)	5.63 (1.17, 8.13)	1758 (24.9)	-	-	
217-CLP-110 (海外)	20 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] 30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] プラセボ/ [redacted]	安全性 (薬物嗜好性), 忍容性, 薬物動態	二重盲検，6-way クロスオーバー試験	75 (63/12) 健康成人	31.9 (19-53)	30 mg 単回投与 食後	55.48 (26.7)	5.08 (1.08, 12.12)	519.9 (23.6)[f]	10.08 (31.2)	-	5.3.4.1-02
						60 mg 単回投与 食後	97.63 (24.3)	5.08 (3.08, 10.10)	982.4 (23.2)[f]	9.919 (21.2)	-	
						90 mg 単回投与 食後	123.1 (24.3)	5.08 (3.10, 10.08)	1334 (24.1)[f]	10.93 (29.7)	-	

a 中央値 (最小値, 最大値)
b $AUC_{0\text{-}inf}$ 又は $AUC_{0\text{-}\tau}$
c 反復投与時の C_{max}, T_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は適切に評価できなかったため掲載せず.
d CLss/F
e $t_{1/2,eff}$
f $AUC_{0\text{-}24}$

表 2.7.2.4-2　　薬物相互作用試験の要約

試験番号(実施国)	製品 ID/ロット番号	試験の目的	被験者数登録数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値 (%変動係数)[a]					幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)		添付資料番号
					試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)[b]	T_{max}[c] (hr)	AUC[d] (ng·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[d]	
217-CLP-102 (海外)	内服液/ [redacted]	安全性，忍容性，薬物動態，薬物相互作用	12 (10/2) 健康成人	38.3 (22-52)	シンバスタチン 20 mg	-	シンバスタチン (Day 2)							5.3.3.4-01
							4.614 (75.67)	2.02 (0.98, 3.02)	14.55 (35.77)	3.017 (19.15)	-	-	-	
							シンバスタチンのオープンアシド体 (Day 2)							
							1.37 (59.28)	5 (2.98, 5.02)	11.41 (34.95)	3.094 (47.73)	-	-	-	
					シンバスタチン 20 mg	ズラノロン 30 mg 食後	シンバスタチン (Day 10)							
							5.075 (58.78)	2.03 (1, 4.03)	16.47 (32.63)	3.167 (24.39)	-	1.10 (0.85, 1.43)	1.13 (1.04, 1.23)	
							シンバスタチンのオープンアシド体 (Day 10)							
							1.718 (80.25)	4.99 (2.05, 5.02)	12.61 (65.13)	2.604 (21.38)	-	1.25 (0.91, 1.73)	1.11 (0.75, 1.64)	
					-	ズラノロン 30 mg (Day 3) 食後	113.6 (29.73)	1.01 (0.5, 2)	753.6 (23.9)	7.004 (16.93)	-	-	-	
					-	ズラノロン 30 mg (Day 9) 食後	139.2 (22.13)	1.02 (0.98, 2.03)	1373 (21.11)	15.78 (22.78)	-	-	-	
					ブプロピオン 100 mg	-	ブプロピオン (Day 1)							
							129.7 (27.62)	1.97 (1, 3.02)	562.5 (16.79)	-	-	-	-	
							ヒドロキシブプロピオン (Day 1)							
							221.4 (58.14)	3.98 (1.97, 7.97)	3853 (61.14)	-	-	-	-	
					ブプロピオン	ズラノロン 30 mg	ブプロピオン (Day 11)							

試験番号(実施国)	製品ID/ロット番号	試験の目的	被験者数登録数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ, 幾何平均値 (%変動係数)[a]					幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)		添付資料番号
					試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)[b]	T_{max}[c] (hr)	AUC[d] (ng·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[d]	
					100 mg	食後	119.6 (28.25)	1.97 (1, 2.98)	608.8 (15.28)	-	-	0.92 (0.77, 1.11)	1.04 (0.96, 1.14)	
							ヒドロキシブプロピオン (Day 11)							
							187.7 (58.35)	4.03 (3.97, 7.97)	3371 (61.94)	-	-	0.85 (0.78, 0.92)	0.87 (0.81, 0.94)	
217-CLP-106 (海外)	30 mg カプセル (ProFill)/ [redacted] 10 mg カプセル (ProFill)/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬物相互作用	16 (14/2) 健康成人	32.9 (18-51)	ズラノロン 30 mg (Day 1) 食後	-	49.81 (25.5)	5.000 (2.00, 8.00)	901.63 (32.4)	19.27 (27.8)	33.29 (29.8)	-	-	5.3.3.4-02
					ズラノロン 30 mg (Day 11) 食後	リファンピシン 600 mg	15.65 (27.2)	4.000 (2.00, 6.00)	133.96 (31.4)	8.468 (63.4)	223.8 (36.6)	0.313 (0.267, 0.368)	0.148 (0.130, 0.168)	
			16 (15/1) 健康成人	34.9 (24-55)	ズラノロン 20 mg (Day 1)	-	48.12 (33.8)	4.000 (3.00, 5.00)	603.17 (34.3)	18.56 (23.4)	33.17 (31.5)	-	-	
					ズラノロン 20 mg (Day 9)	イトラコナゾール 200 mg	60.21 (24.1)	4.500 (1.00, 5.03)	975.14 (31.5)	23.34 (26.9)	20.50 (32.5)	1.25 (1.13, 1.39)	1.62 (1.54, 1.70)	
217-CLP-111 (海外)	30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] プラセボ/ [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態, 薬物相互作用	25 (13/12) 健康成人	40.6 (19-54)	ズラノロン 30 mg (Day 1) 食後	-	46.86 (51.7)	4.00 (2.00, 10.0)	454.6 (36.6)	14.24 (38.5)	-	-	-	5.3.3.4-03
					ズラノロン 30 mg (Day 5) 食後	-	59.83 (66.1)	3.00 (0.00, 8.00)	727.9 (63.0)	14.86 (39.5)	-	-	-	

試験番号(実施国)	製品ID/ロット番号	試験の目的	被験者数登録数(男性/女性)	被験者(平均年齢，年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値(%変動係数)[a]					幾何最小二乗平均の比(90%信頼区間)		添付資料番号
					試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)[b]	T_{max}[c] (hr)	AUC[d] (ng·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[d]	
					ズラノロン 30 mg (Day 6) 食後	アルプラゾラム 1 mg	52.81 (99.9)	3.00 (0.00, 10.00)	695.3 (92.7)	16.12 (57.7)	-	0.8827 (0.7714, 1.010)	0.9553 (0.8605, 1.061)	
			24 (22/2) 健康成人	37.0 (22-53)	ズラノロン 30 mg (Day 1) 食後	-	31.18 (43.0)	4.00 (2.00, 23.83)	349.7 (28.6)	15.69 (55.9)	-	-	-	
					ズラノロン 30 mg (Day 5) 食後	-	48.01 (45.2)	4.00 (2.00, 10.00)	637.0 (38.4)	16.43 (42.2)	-	-	-	
					ズラノロン 30 mg (Day 6) 食後	エタノール 女性:0.6g/kg 男性:0.7g/kg	45.06 (52.5)	5.00 (2.00, 10.00)	606.9 (42.8)	16.28 (51.0)	-	0.9342 (0.8337, 1.047)	0.9542 (0.8855, 1.028)	
217-CLP-116 (海外)	20 mg カプセル (Autofill)/ [redacted] 30 mg カプセル (Autofill)/ [redacted]	安全性，忍容性，薬物動態，薬物相互作用	24 (13/11) 健康成人	48.1 (18-79)	ズラノロン 50 mg 食後	-	106.6 (30.2)	5.00 (3.00, 8.05)	1397 (31.7)	-	-	-	-	5.3.3.4-04
					ズラノロン 50 mg 食後	アルプラゾラム 1 mg	97.66 (42.6)	5.00 (2.83, 8.50)	1331 (34.3)	-	-	0.923 (0.776, 1.098)	0.946 (0.827, 1.081)	
					アルプラゾラム 1 mg	-	13.43 (22.8)	1.78 (0.50, 3.83)	159.0 (17.4)	-	-	-	-	
					アルプラゾラム 1 mg	ズラノロン 50 mg 食後	12.92 (27.2)	2.08 (0.50, 4.25)	157.7 (18.9)	-	-	0.956 (0.864, 1.057)	0.991 (0.952, 1.031)	
			25 (15/10) 健康成人	50.3 (26-68)	ズラノロン 50 mg 食後	-	93.15 (39.8)	4.00 (2.00, 12.00)	1315 (44.0)	-	-	-	-	

試験番号(実施国)	製品 ID/ロット番号	試験の目的	被験者数登録数 (男性/女性)	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態学的パラメータ, 幾何平均値 (%変動係数)[a]					幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)		添付資料番号
					試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)[b]	T_{max}[c] (hr)	AUC[d] (ng·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[d]	
					ズラノロン 50 mg 食後	エタノール 女性:0.6g/kg 男性:0.7g/kg	95.62 (44.5)	5.00 (2.00, 12.00)	1327 (42.1)	-	-	1.024 (0.910, 1.152)	1.004 (0.914, 1.103)	
					エタノール 女性:0.6g/kg 男性:0.7g/kg	-	70.8 (29.6)	1.00 (0.50, 2.00)	168.1 (26.6)	-	-	-	-	
					エタノール 女性:0.6g/kg 男性:0.7g/kg	ズラノロン 50 mg 食後	62.5 (32.4)	1.00 (0.50, 1.57)	141.7 (51.8)	-	-	0.865 (0.789, 0.947)	0.812 (0.713, 0.923)	

a CLP-106 試験のみ幾何平均値及び算術平均値に対する%変動係数

b エタノールのみ mg/dL 及び mg·hr/dL

c 中央値 (最小値, 最大値)

d $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}last}$ 又は $AUC_{0\text{-}\tau}$

ザズベイカプセル 30mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 7
2.7.3 臨床的有効性 8
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 8
2.7.3.1.2 試験デザイン 9
2.7.3.1.2.1 国内第 2 相用量設定試験 (A3731) (評価) 9
2.7.3.1.2.2 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734) (評価) 10
2.7.3.1.2.3 国内第 3 相併用試験 (A3736) (評価) 12
2.7.3.1.2.4 海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B) (参考) 13
2.7.3.1.2.5 海外うつ病対象第 3 相試験-1 (217-MDD-301A) (参考) 13
2.7.3.1.2.6 海外うつ病対象第 3 相試験-2 (217-MDD-301B) (参考) 13
2.7.3.1.2.7 海外産後うつ病対象第 3 相試験-1 (217-PPD-201B) (参考) 13
2.7.3.1.2.8 海外産後うつ病対象第 3 相試験-2 (217-PPD-301) (参考) 14
2.7.3.1.3 対象患者の選択 14
2.7.3.1.4 用法・用量 15
2.7.3.1.5 有効性評価項目 15
2.7.3.1.6 統計手法 18
2.7.3.1.6.1 解析対象集団 18
2.7.3.1.6.2 統計解析手法 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 国内第 2 相用量設定試験 (A3731) (評価) 21
2.7.3.2.2 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734) (評価) 21
2.7.3.2.3 国内第 3 相併用試験 (A3736) (評価) 22
2.7.3.2.4 海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B) (参考) 22
2.7.3.2.5 海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301A) (参考) 22
2.7.3.2.6 海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301B) (参考) 23
2.7.3.2.7 海外産後うつ病対象第 3 相試験-1 (217-PPD-201B) (参考) 23
2.7.3.2.8 海外産後うつ病対象第 3 相試験-2 (217-PPD-301) (参考) 23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.3.3.1 試験対象集団 24
2.7.3.3.1.1 治験の完了又は中止 24
2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性 25
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 30
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 31
2.7.3.3.2.2 副次評価項目：HAM-D17 合計スコア及びサブスケールスコア

のベースラインからの変化量 34
2.7.3.3.2.3 副次評価項目：HAM-D17 反応率 41
2.7.3.3.2.4 副次評価項目：HAM-D17 寛解率 45
2.7.3.3.2.5 副次評価項目：CGI-I 改善率 49
2.7.3.3.2.6 副次評価項目：CGI-S スコアのベースラインからの変化量 51
2.7.3.3.2.7 その他の副次評価項目 53
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 53
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
2.7.3.4.1 国内比較試験における用法・用量に関する分析 57
2.7.3.4.2 海外比較試験との差異に関する分析 57
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 59
2.7.3.5.1 長期有効性 59
2.7.3.5.1.1 試験参加者の内訳 59
2.7.3.5.1.2 各治療サイクルの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 62
2.7.3.5.1.3 各治療サイクルの再投与までの期間 68
2.7.3.6 付録 69

表

表 2.7.3.1-1 有効性評価に関する臨床試験一覧 8
表 2.7.3.1-2 主な有効性評価項目 (比較試験) 17
表 2.7.3.1-3 主な有効性評価項目 (長期試験) 17
表 2.7.3.1-4 主な有効性評価項目の評価方法 17
表 2.7.3.3-1 試験参加者の内訳 (割付例) (国内比較試験) 24
表 2.7.3.3-2 試験参加者の内訳 (治験薬投与例) (海外うつ病対象比較試験) 25
表 2.7.3.3-3 試験参加者の内訳 (治験薬投与例) (海外産後うつ病対象比較試験) 25
表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性 (FAS) (国内比較試験) 27
表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験) 29
表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験) 30
表 2.7.3.3-7 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (国内比較試験) 32
表 2.7.3.3-8 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験) 32
表 2.7.3.3-9 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験) 33
表 2.7.3.3-10 抗うつ薬併用の有無別 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験) 33

表 2.7.3.3-11 抗うつ薬併用の有無別 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)....34
表 2.7.3.3-12 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)(国内比較試験)....36
表 2.7.3.3-13 HAM-D17 反応率 (FAS) (国内比較試験)....43
表 2.7.3.3-14 Day 15 の HAM-D17 反応率 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)....45
表 2.7.3.3-15 Day 15 の HAM-D17 反応率 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)....45
表 2.7.3.3-16 HAM-D17 寛解率 (FAS) (国内比較試験)....47
表 2.7.3.3-17 Day 15 の HAM-D17 寛解率 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)....49
表 2.7.3.3-18 Day 15 の HAM-D17 寛解率 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)....49
表 2.7.3.3-19 Day 15 の CGI-I 改善率 (FAS) (国内比較試験)....50
表 2.7.3.3-20 Day 15 の CGI-I 改善率 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)....50
表 2.7.3.3-21 Day 15 の CGI-I 改善率 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)....51
表 2.7.3.3-22 Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (国内比較試験)....52
表 2.7.3.3-23 Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)....52
表 2.7.3.3-24 Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)....53
表 2.7.3.4-1 ズラノロン 1 日 1 回 14 日間反復投与後の推定曝露 (217-MDD-201B 試験，217-MDD-301A 試験，A3731 試験，A3734 試験)....58
表 2.7.3.5-1 試験参加者の内訳 (Part B 移行例) (A3734 Part B)....59
表 2.7.3.5-2 試験参加者の内訳 (Part B 移行例) (A3736 Part B)....60
表 2.7.3.5-3 実施した治療サイクル数の内訳 (FAS-B) (A3734 Part B)....61
表 2.7.3.5-4 実施した治療サイクル数の内訳 (初回投与時の反応例集団) (A3734 Part B)....61
表 2.7.3.5-5 実施した治療サイクル数の内訳 (FAS-B) (A3736 Part B)....61
表 2.7.3.5-6 実施した治療サイクル数の内訳 (初回投与時の反応例集団) (A3736 Part B)....61
表 2.7.3.5-7 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (FAS-B) (A3734 Part B)....64
表 2.7.3.5-8 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (初回投与時の反応例集団) (A3734 Part B)....65
表 2.7.3.5-9 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (FAS-B) (A3736 Part B)....66
表 2.7.3.5-10 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインから

の変化量及び変化率 (初回投与時の反応例集団) (A3736 Part B)..... 67
表 2.7.3.6-1 治験デザインの概略 (国内比較試験)..... 69
表 2.7.3.6-2 試験デザインの概略 (海外うつ病対象比較試験)..... 70
表 2.7.3.6-3 試験デザインの概略 (海外産後うつ病対象比較試験)..... 71
表 2.7.3.6-4 試験デザインの概略 (国内長期試験)..... 72
表 2.7.3.6-5 HAM-D17 サブスケール (中核症状，不安症状，不眠症状) スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731)..... 73
表 2.7.3.6-6 HAM-D17 サブスケール (中核症状，不安症状，不眠症状) スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3734 Part A)..... 75
表 2.7.3.6-7 HAM-D17 サブスケール (中核症状，不安症状，不眠症状) スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731/A3734 Part A 併合)..... 76
表 2.7.3.6-8 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外うつ病対象比較試験併合—単剤部分集団)..... 77
表 2.7.3.6-9 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—単剤部分集団)..... 78
表 2.7.3.6-10 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—単剤部分集団)..... 79
表 2.7.3.6-11 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外うつ病対象比較試験併合—併用部分集団)..... 79
表 2.7.3.6-12 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—抗うつ薬併用部分集団)..... 80
表 2.7.3.6-13 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—抗うつ薬併用部分集団)..... 80
表 2.7.3.6-14 ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731)..... 81
表 2.7.3.6-15 ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3734)..... 82
表 2.7.3.6-16 人口統計学的特性 (A3734 Part B，FAS-B)..... 82
表 2.7.3.6-17 人口統計学的特性 (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)..... 83
表 2.7.3.6-18 各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3734 Part B，FAS-B)..... 84
表 2.7.3.6-19 各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)..... 90
表 2.7.3.6-20 人口統計学的特性 (A3736 Part B，FAS-B)..... 95
表 2.7.3.6-21 人口統計学的特性 (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)..... 96
表 2.7.3.6-22 各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3736 Part B，FAS-B)..... 98
表 2.7.3.6-23 各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)..... 104

図

図 2.7.3.3-1 ズラノロン単剤での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731/A3734 Part A 併合)....38
図 2.7.3.3-2 抗うつ薬併用時の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3736 Part A)....38
図 2.7.3.3-3 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験併合—単剤部分集団)....39
図 2.7.3.3-4 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—単剤部分集団)....39
図 2.7.3.3-5 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—単剤部分集団)....40
図 2.7.3.3-6 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験併合—抗うつ薬併用部分集団)....40
図 2.7.3.3-7 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—抗うつ薬併用部分集団)....41
図 2.7.3.3-8 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—抗うつ薬併用部分集団)....41
図 2.7.3.3-9 部分集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731/A3734 Part A 併合)....55
図 2.7.3.3-10 部分集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3736 Part A)....56
図 2.7.3.6-1 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3734 Part B，FAS-B)....110
図 2.7.3.6-2 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)....116
図 2.7.3.6-3 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3736 Part B，FAS-B)....122
図 2.7.3.6-4 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)....128
図 2.7.3.6-5 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3734 Part B，FAS-B)....134
図 2.7.3.6-6 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)....137
図 2.7.3.6-7 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3736 Part B，FAS-B)....140
図 2.7.3.6-8 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)....143

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CGI-I	clinical global impression - global improvement	臨床全般印象度-改善度
CGI-S	clinical global impression - severity	臨床全般印象度-重症度
DSM-5	diagnostic and statistical manual of mental disorders-5	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
ePRO	electronic patient reported outcome	電子患者報告アウトカム
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-B	full analysis set-B	Part B でズラノロンを服薬した全試験参加者
HAM-D17	Hamilton depression rating scale (contained 17 items)	ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版
IPW-GEE	inverse probability weighted-generalized estimating equation	逆確率重み付き一般化推定方程式
ISI	insominia severity index	不眠重症度質問票
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定値に対する混合効果モデル
PGI-I	patient global impression of improvement	患者による改善に関する包括印象度
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9	患者さんの健康に関する質問票-9
SF-36	36-Item Short Form Health Survey	(自分自身の健康をどのように考えているかを評価する指標)
SNRI	serotonin noradrenaline reuptake inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
S-RIM	serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator	セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

有効性評価に用いた試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す.

ズラノロンのうつ病に対する有効性を評価するため，うつ病患者を対象とした国内の第 2 相及び第 3 相試験 3 試験を評価資料とし，海外の第 2 相及び第 3 相試験 5 試験 (うつ病患者対象の 3 試験，産後うつ病患者対象の 2 試験) を参考資料とした.

ズラノロンを 1 日 1 回 14 日間投与したときの有効性 (短期有効性) を評価した国内比較試験 (A3731，A3734 Part A，A3736 Part A) のうち，A3731 試験及び A3734 試験 Part A でズラノロン単剤での短期有効性を，A3736 試験 Part A で既存の抗うつ薬 1 剤で治療中の患者を対象にズラノロンを上乗せ投与したときの短期有効性を評価した．また，うつ病患者を対象とした海外の第 2 相及び第 3 相試験 3 試験 (217-MDD-201B，217-MDD-301A，217-MDD-301B) 並びに産後うつ病患者を対象とした海外の第 3 相試験 2 試験 (217-PPD-201B，217-PPD-301) を短期有効性の参考とした.

さらに，1 年間 (52 週間) の観察で治療必要時にズラノロンを再投与したときの有効性 (長期有効性) について，国内長期試験 (A3734 Part B 及び A3736 Part B) を用いて，A3734 試験 Part B でズラノロン単剤の長期有効性を，A3736 試験 Part B でズラノロンを上乗せ投与したときの長期有効性を評価した．A3736 試験は Part A で主要評価項目が未達であったため，Part B の最初の試験参加者の同意取得日から[redacted]の 20[redacted] 年[redacted] 月に，治験依頼者の判断で Part B は早期中止した (最後の試験参加者の最終観察は 2024 年 3 月).

表 2.7.3.1-1 有効性評価に関する臨床試験一覧

地域	試験番号 (添付資料番号)	対象患者	試験の内容	試験デザイン	ズラノロンの用法・用量 [a, b]	試験参加者数 [c] (ズラノロン群の試験参加者数)	評価/参考
国内	A3731 (5.3.5.1-01)	うつ	第 2 相 用量設定試験	無作為化, プラセボ対照, 二重盲検	20 mg，30 mg (Autofill), 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	250 (20 mg: 85 30 mg: 82)	評価
国内	A3734 (5.3.5.1-02)	うつ	第 3 相 単剤検証試験	Part A 無作為化, プラセボ対照, 二重盲検	Part A 30 mg (Autofill), 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	Part A 412 (207)	評価
				Part B [d] 非盲検，非対照	Part B 前回投与終了後 6 週間観察した後，必要時 [e] に 30 mg (Autofill), 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与．最大 6 サイクル [f]	Part B 307	
国内	A3736 (5.3.5.1-03)	うつ	第 3 相 併用投与試験	Part A 無作為化, プラセボ対照, 二重盲検	Part A 30 mg (Autofill), 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	Part A 108 (55)	評価

地域	試験番号 (添付資料番号)	対象患者	試験の内容	試験デザイン	ズラノロンの用法・用量 [a, b]	試験参加者数 [c] (ズラノロン群の試験参加者数)	評価/参考
				Part B [d] 非盲検，非対照	Part B 前回投与終了後 6 週間観察した後，必要時 [e] に 30 mg (Autofill)，1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与．最大 6 サイクル [f]	Part B 82	
海外	217-MDD-201B (5.3.5.1-04)	うつ	第 2 相 POC 試験	無作為化， プラセボ対照， 二重盲検	30 [20] mg (ProFill)， 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	89 (45)	参考
海外	217-MDD-301A (5.3.5.1-05)	うつ	第 3 相 検証試験-1	無作為化， プラセボ対照， 二重盲検	20 mg, 30 mg (Autofill)， 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	581 (388)	参考
海外	217-MDD-301B (5.3.5.1-06)	うつ	第 3 相 検証試験-2	無作為化， プラセボ対照， 二重盲検	50 [40] mg (Autofill)， 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	543 (271)	参考
海外	217-PPD-201B (5.3.5.1-08)	産後うつ	第 3 相 検証試験-1	無作為化， プラセボ対照， 二重盲検	30 [20] mg (ProFill)， 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	153 (77)	参考
海外	217-PPD-301 (5.3.5.1-09)	産後うつ	第 3 相 検証試験-2	無作為化， プラセボ対照， 二重盲検	50 [40] mg (Autofill)， 1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	200 (99)	参考

a ProFill 及び Autofill はそれぞれ充填方法が異なるカプセル剤．国内評価試験は，Autofill (10 mg 又は 30 mg カプセル) を使用 (2.7.1.1.1 項参照)．なお，ProFill は米国の開発初期に使用した 10 mg，20 mg 又は 30 mg カプセルであり，Autofill は日本の開発初期に使用した 10 mg カプセル，日本での市販予定の 30 mg カプセル，米国での市販中の 20 mg，25 mg 又は 30 mg カプセルである．

b 忍容性不良時に減量可能であった試験は，減量後の用量を [ ] 内に示した．

c 無作為割付例数 (比較試験) 又は試験参加者数 (非対照試験)．

d Part A を完了し，Part B 移行の同意が得られ，安全性に問題のない試験参加者を対象とした．

e A3734 試験 Part B，A3736 試験 Part B の治療期開始基準は以下の条件のいずれも満たす場合とした．
- HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の場合
- うつ病エピソード (精神障害の診断・統計マニュアル第 5 版 [DSM-5] の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している場合

f 14 日間の治療期 + 6 週間の後観察期を 1 サイクルとした．

2.7.3.1.2 試験デザイン

国内比較試験の試験デザインの概略を表 2.7.3.1-1 及び表 2.7.3.6-1 に，海外うつ病対象及び産後うつ病対象比較試験の試験デザインの概略をそれぞれ表 2.7.3.1-1，表 2.7.3.6-2 及び表 2.7.3.6-3 に，国内長期試験の試験デザインの概略を表 2.7.3.1-1，表 2.7.3.6-4 に示す．

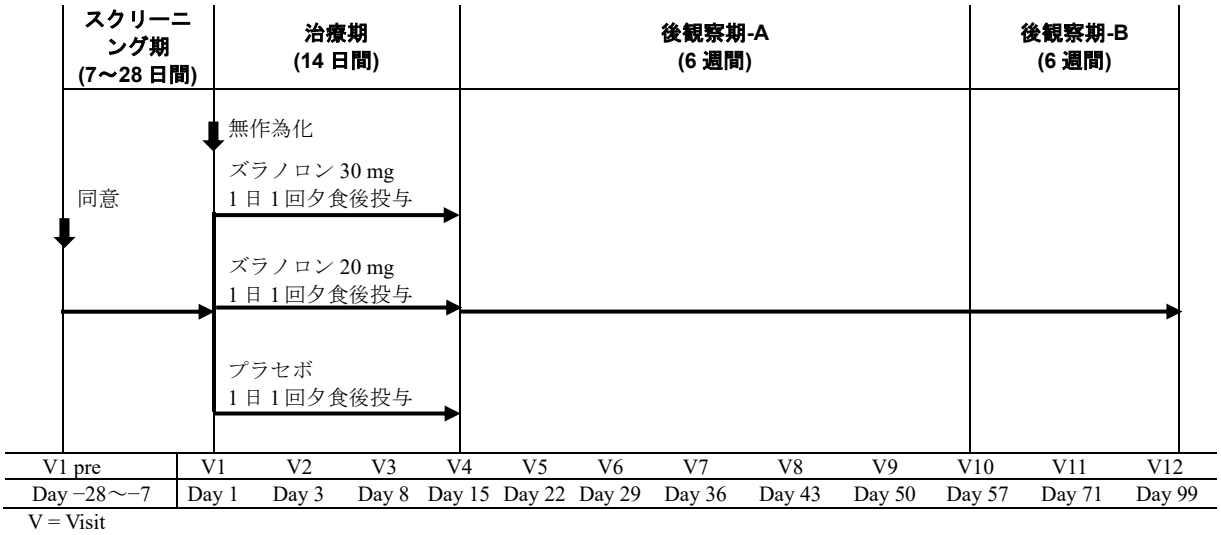
ズラノロンのうつ病に対する短期有効性を評価した試験は，国内外共にいずれの試験も多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した．

ズラノロンのうつ病に対する長期有効性を評価した試験は，非盲検，非対照試験として実施した．

2.7.3.1.2.1 国内第 2 相用量設定試験 (A3731) (評価)

A3731 試験は，うつ病患者を対象にズラノロンの有効性及び安全性を検討するプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (7～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期-A (6 週間)，後観察

期-B (6 週間) で構成された．スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 (HAM-D17) 合計スコアのベースライン (25 点未満，25 点以上) 及び性別を層別割付因子とし，20 mg 群，30 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は，割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，後観察期-A で 6 週間観察された．その後，ズラノロン投与終了後の再燃状況を予備的に検討するために，後観察期-B で 6 週間観察された．他の抗うつ薬の併用は，Day 1 (治験薬投与開始日) の 14 日前から治験終了まで禁止した．



2.7.3.1.2.2 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734) (評価)

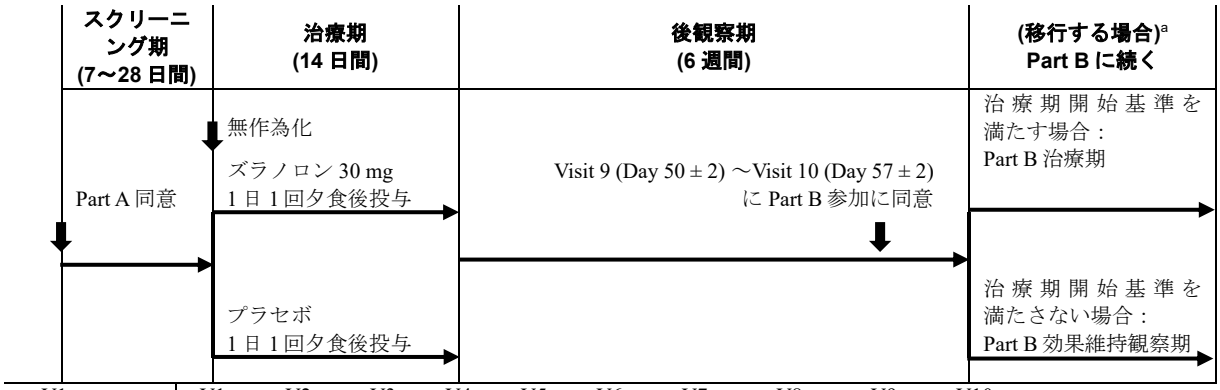
A3734 試験は Part A と Part B の 2 つのパートで構成された．Part A は，うつ病患者を対象にズラノロンの有効性を検証するプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (7〜28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (6 週間) で構成された．スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，HAM-D17 合計スコアのベースライン (25 点未満，25 点以上)，性別及び現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を層別割付因子とし，30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は，割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，6 週間観察された．

Part A を終了し，Part B への参加同意が得られ，適格性が確認された試験参加者は，非盲検，非対照の Part B に移行した．Part B では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間服用する治療期と 6 週間の後観察期を 1 治療サイクルとし，治験実施計画書に規定した Part B 治療期開始基準 (2.7.3.1.3 項参照) に該当する場合に，ズラノロンによる治療サイクルを繰返し，Part B の最初の治療サイクル開始から 1 年間 (52 週間) 観察することとした．治療サイクル数の上限は 6 回とした．

Part A 終了時及び Part B の各治療サイクル終了時に Part B 治療期開始基準を満たさない場合は，8 週間の効果維持観察期に移行して経過を観察した．Part B に移行した試験参加者で一度も Part B 治療期開始基準を満たさず治療期に移行しなかった場合は，8 週間の効果維持観察期を繰返し，Part A の投与開始から 1 年 (52 週) 後に治験を終了することとした．

他の抗うつ薬の併用は，Day 1 (治験薬投与開始日) の 14 日前から治験終了まで禁止した．

Part A

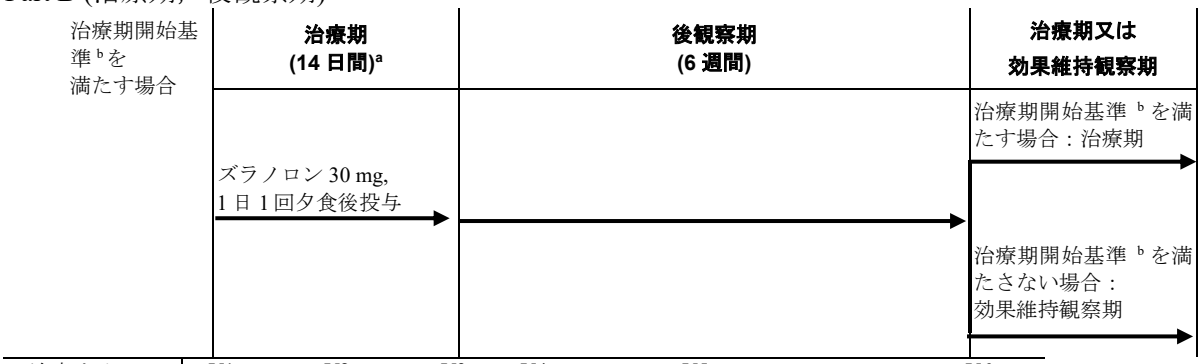


V1 pre	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10
Day −28～−7	Day 1	Day 3	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43	Day 50	Day 57

V = Visit

a Part B に移行する場合は，Part A の Visit 10 (Day 57 ± 2) から 1 週間以内に移行した．Part B に移行しない場合は，Visit 10 (Day 57 ± 2) で終了した．

Part B (治療期，後観察期)



治療サイクル (最大 6 回)	V1	V2	V3	V4	-	V5	-	-	V6
	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43	Day 50	Day 57
リモート評価c					X		X	X	
来院	X	X	X	X		X			X

V = Visit

a 各治療サイクルの投与開始日を Visit 1 (Day 1) とし，治療サイクルは最大 6 回とした．

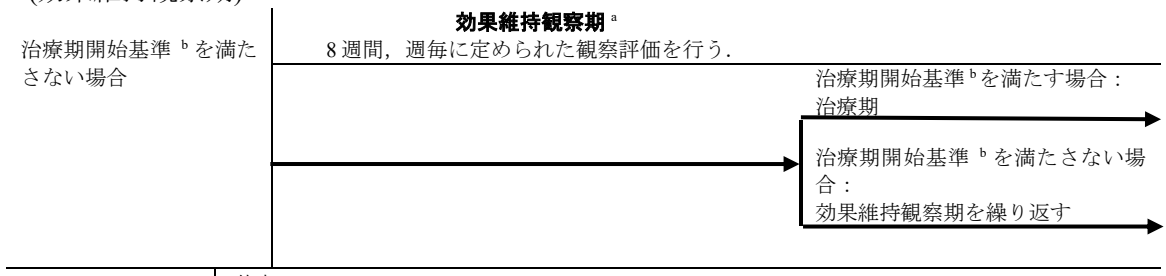
b Part B 治療期開始基準：以下の条件をいずれも満たす場合とした．

・HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の場合

・うつ病エピソード (DSM-5 の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している場合

c 有効性評価として PHQ-9 (ePRO)，安全性評価として有害事象を評価した．

Part B (効果維持観察期)



	基点日 c	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
リモート評価		X		X		X		X	
リモート診察			X		X[d]		X		
来院	X				(X)[d]				X

W = Week

a Part B 治療期開始基準を満たす場合，試験参加者は 1 週間以内に治療期に移行した．リモート評価又はリモート診察での PHQ-9 合計スコアが 10 点以上になった場合又は医師が加療の必要性を疑った場合，試験参加者は 1 週間以内に実施医療機関に来院し，治療判断 Visit を実施した．

b Part B 治療期開始基準：以下の条件をいずれも満たす場合とした．
・HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の場合
・うつ病エピソード (DSM-5 の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している場合

c 効果維持観察期の起点日は，Part A の最終 Visit (Visit 10 [Day 57 ± 2]) 又は Part B の直近の治療サイクルの後観察期終了時 (Visit 6 [Day 57 ± 2]) とした．Week 1 は起点日から 1 週後の時点を示した．

d オンライン診療アプリの使用が難しい場合は，来院して規定の評価を実施することも可とした．なお，Week 4 で実施したリモート評価での HAM-D17 合計スコアは参考値として扱い，治療期移行の判断は来院時に評価した HAM-D17 合計スコアで行った．

2.7.3.1.2.3 国内第 3 相併用試験 (A3736) (評価)

A3736 試験は Part A と Part B の 2 つのパートで構成された．Part A は，抗うつ薬 (選択的セロトニン再取り込み阻害薬 [SSRI]，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 [SNRI] 又はセロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 [S-RIM] のうちのいずれか 1 剤) 投与中のうつ病患者を対象に，ズラノロンを併用したときの有効性の上乗せ効果を確認するプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (1～5 週間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (6 週間) で構成された．

スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，HAM-D17 合計スコアのベースライン (19 点以下，20 点以上) 及び性別を層別割付因子とし，30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は，割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，6 週間観察された．

Part A を終了し，Part B への参加同意が得られ，適格性が確認された試験参加者は非盲検，非対照の Part B に移行した．Part B は A3734 試験 (2.7.3.1.2.2 項参照) と同様の方法で実施した．

Part A 開始の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 1 剤 (用法・用量の変更なし) は治験終了まで用法・用量を変更せずに継続することとし，他の抗うつ薬の新規併用は禁止した．

2.7.3.1.2.4 海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B) (参考)

217-MDD-201B 試験は，うつ病患者を対象としたプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (1～14 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (4 週間) で構成された.

スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用 (使用中，未使用) を層別割付因子とし，30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた. 試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間 (Day 1～7 は入院下，Day 8～14 は外来又は入院下) 服用した後，4 週間観察された．ズラノロン 30 mg の忍容性不良時には 20 mg への減量も可とした．スクリーニングの 30 日前から使用していた抗うつ薬の用量変更は 14 日間投与終了 (Day 15) まで禁止したが，他の抗うつ薬の新規併用は治験薬投与開始日 (Day 1) 以外は禁止しなかった.

2.7.3.1.2.5 海外うつ病対象第 3 相試験-1 (217-MDD-301A) (参考)

217-MDD-301A 試験は，うつ病患者を対象としたプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (4 週間)，延長後観察期 (20 週間) で構成された.

スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用 (使用中，未使用) を層別割付因子とし，20 mg 群，30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，後観察期及び延長後観察期の合計 24 週間観察された．Day 1 の 60 日前から使用していた抗うつ薬の用量変更や他の抗うつ薬の新規併用は後観察期終了 (Day 42) まで禁止した.

2.7.3.1.2.6 海外うつ病対象第 3 相試験-2 (217-MDD-301B) (参考)

217-MDD-301B 試験は，うつ病患者を対象としたプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (4 週間) で構成された.

スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用 (使用中，未使用) を層別割付因子として，50 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，4 週間観察された．ズラノロン 50 mg の忍容性不良時には 40 mg への減量も可とした．Day 1 の 60 日前から使用していた抗うつ薬の用量変更や他の抗うつ薬の新規併用は治験終了まで禁止した.

2.7.3.1.2.7 海外産後うつ病対象第 3 相試験-1 (217-PPD-201B) (参考)

217-PPD-201B 試験は，産後うつ病患者を対象としたプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (4 週間，Day 45 まで) で構成された.

スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，31 日間観察された．ズラノロン 30 mg の忍容性不良時には 20 mg への減量も可とした．Day 1 の 30 日前から使用していた抗うつ薬の用量変更や他の抗うつ薬の新規併用は Day 15 の評価終了まで禁止した.

2.7.3.1.2.8 海外産後うつ病対象第 3 相試験-2 (217-PPD-301) (参考)

217-PPD-301 試験は，産後うつ病患者を対象としたプラセボ対照試験であり，スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (4 週間，Day 45 まで) で構成された．

スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用 (使用中，未使用) を層別割付因子とし，50 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，31 日間観察された．ズラノロン 50 mg の忍容性不良時には 40 mg への減量も可とした．Day 1 の 30 日前から使用していた抗うつ薬の用量変更や他の抗うつ薬の新規併用は治験終了 (Day 45) まで禁止した．

2.7.3.1.3 対象患者の選択

国内比較試験はいずれも，精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.) を用いて面接し，精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5) で「うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害」(以下，うつ病) と診断され，かつ現在のエピソードの継続期間が 8 週間以上 12 ヵ月以下の患者を対象とした．A3731 試験及び A3734 試験 Part A では Day 1 (治験薬投与開始日) の 14 日前以内に抗うつ薬を使用した患者を除外し，ベースラインのうつ重症度として，HAM-D17 合計スコアが 22 点以上かつ患者さんの健康に関する質問票-9 (PHQ-9) 合計スコアが 15 点以上の患者を対象とした．一方，A3736 試験 Part A は，SSRI，SNRI 又は S-RIM のうちのいずれか 1 剤を承認用量範囲内で使用中の患者を対象とし，ベースラインの HAM-D17 合計スコアが 14 点以上かつ PHQ-9 合計スコアが 10 点以上の患者を対象とした (表 2.7.3.6-1 参照)．いずれの試験でも 18 歳以上 75 歳以下のうつ病患者を対象とし，治療抵抗性うつ病の患者は除外した．

国内長期試験では，Part A で 14 日間の治験薬投与及び 6 週間の後観察を終了し，Part B への参加同意が得られ，適格性が確認された試験参加者が Part B に移行した．Part B の治療期開始基準は以下の条件をいずれも満たす場合とした．

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

海外患者対象試験でも，うつ病及び産後うつ病の診断には DSM-5 を用いた．産後うつ病患者を対象とした 217-PPD-201B 及び 217-PPD-301 試験では，それぞれ産後 6 ヵ月以内及び 12 ヵ月以内である 18 歳以上 45 歳以下の女性患者を対象とした．一方，18 歳以上 65 歳以下のうつ病患者を対象とした 217-MDD-301A 及び 217-MDD-301B 試験では，妊娠中又は産後 4 週間以内に現在のうつ病エピソードを発症した患者，もしくは産後 6 ヵ月以内の患者は除外した．217-MDD-201B 試験では，産後うつ病に関する規定は設けなかった．ベースラインの HAM-D17 合計スコアの基準は，217-MDD-201B 及び 217-MDD-301A 試験は 22 点以上，217-MDD-301B 試験は 24 点以上，217-PPD-201B 及び 217-PPD-301 試験は 26 点以上とした．海外患者対象試験では，他の抗うつ薬の併用の有無にかかわらず治験参加は可能であったが，抗うつ薬使用中の患者は Day 1 前の一定期間 (217-MDD-201B，217-PPD-201B，217-PPD-301 試験は 30 日間，217-MDD-301A，217-MDD-301B 試験は 60 日間) 用量が一定である患者を対象とした．いずれの海外患者対象試験でも治療抵抗性うつ病の患者は除外した．

2.7.3.1.4 用法・用量

国内比較試験の用法は，いずれの試験でも 1 日 1 回夕食後に 14 日間経口投与とした．

国内比較試験の 1 回あたりの用量は，第 2 相用量設定試験 (A3731) では 20 mg 又は 30 mg を，その後の第 3 相試験 (A3734 Part A 及び A3736 Part A) では 30 mg を選択した．投与条件は，ズラノロンの薬物動態は食事の影響を受けること，食後投与によりズラノロンの薬物曝露が増大することが国内第 1 相試験 (A3711 試験) で確認されたため，夕食後 1 時間以内に服薬すること，夕食後 1 時間以内に服薬できなかった場合は就寝までに軽食を摂取し服薬することを設定した (2.7.1.3.2 項参照).

A3711 試験での日本人及び白人健康成人の薬物動態及び安全性の結果 (2.7.6.2 項参照) 並びに 217-MDD-201B 試験結果 (2.7.3.2.4 項参照) を参考に，国内で最初の患者対象用量設定試験であった A3731 試験ではズラノロン 20 mg 及び 30 mg の 2 用量を設定した．A3731 試験の結果 (2.7.3.2.1 項参照) から，国内第 3 相比較試験 (A3734 Part A 及び A3736 Part A) では用量 30 mg (日本の市販予定製剤) を選択し，プラセボに対する優越性の検証及び既存の抗うつ薬とズラノロン併用投与時の有効性を確認した．また，国内長期試験 (A3734 Part B 及び A3736 Part B) でも 30 mg を用い，1 日 1 回夕食後 14 日間投与及びその後 6 週間の観察を 1 治療サイクルとし，必要時 (治療期開始基準に合致したとき) に投与を開始した．治療サイクルの上限は 6 回とした．

一方，参考資料とした海外患者対象試験では，国内比較試験とは異なる用量で検討が行われた．海外での開発初期に行われたうつ病患者対象の第 2 相試験 (217-MDD-201B) 又は産後うつ病患者対象の第 3 相試験 (217-PPD-201B) では，ズラノロンの用量を 30 mg (ProFill カプセル，忍容性不良時には 20 mg に減量可) に設定しズラノロンの有効性の検討が行われた．その結果，ズラノロンの明らかなうつ症状改善効果が認められたことから，海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301A) では，ズラノロン 20 mg 及び 30 mg (Autofill カプセル) を用いて臨床推奨用量を検討することとした．しかし，217-MDD-301A 試験ではいずれの用量でもプラセボに対する優越性が確認できなかった．この要因の一つとして，217-MDD-301A 試験の結果が得られた当時は 217 MDD-301A 試験と 217-MDD-201B 試験及び 217-PPD-201B 試験で用いた製剤の違い (Autofill カプセルと ProFill カプセル) による全身曝露量の低下が疑われたことから (2.7.3.2.5 項参照)，海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301B) に Part B を追加し，ズラノロンの用量を 50 mg (Autofill カプセル，忍容性不良時には 40 mg に減量可) に設定し実施した．その後に実施した海外産後うつ病対象第 3 相試験 (217-PPD-301) でも，50 mg (Autofill カプセル，忍容性不良時には 40 mg に減量可) を選択した．

2.7.3.1.5 有効性評価項目

国内外の比較試験及び国内長期試験の主な有効性評価項目をそれぞれ表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に，国内評価試験での主な有効性評価項目の評価方法を表 2.7.3.1-4 に示す．

国内比較試験の有効性の主要評価項目は，抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン [1] に基づき設定した．A3731 試験及び A3734 試験ではガイドラインで推奨される「HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量」とした．一方，A3736 試験では「HAM-D17 反応率」(HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合) とした．ガイ

ドラインでは，反応率は得られた結果の臨床的意義を検討するために有用な指標として，副次評価に用いることが推奨されている．A3736 試験は，他の抗うつ薬を 4 週間以上投与中にもかかわらず HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の患者にズラノロンを併用したときの有用性を検討する試験である．第一選択薬として使用する場合と比較して，効果不十分例への上乗せ治療では効果サイズが小さくなることが報告されており [2]，ズラノロンでも，第一選択薬として単剤で使用する場合と比較して，効果不十分例への投与では期待される効果サイズが小さくなることが想定されたため，プラセボに対する優越性検証試験の実施は容易ではないと考えた．そのため，A3736 試験では，実施可能な試験規模及び試験期間を考慮し，既存の抗うつ薬とズラノロンの併用時の有効性及び安全性が確認できるデザインとして，主要評価項目を「HAM-D17 の反応率」，有効性評価の達成基準を「ズラノロンのプラセボに対する反応率のオッズ比の点推定値が 1.14 を超えること」とした．

抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン [1] では，一般的に抗うつ薬の検証的試験の投与期間は，薬効発現時期に照らし合わせて 6〜8 週間とされ，その主要な評価は投与終了時とされている．一方，ズラノロンの投与期間は 2 週間とし，その主要な評価は投与終了翌日 (Day 15) に行った．その理由として，ベンゾジアゼピン系薬剤の使用は依存形成の回避など安全性への配慮から投与期間は 2 週間程度に留めることが推奨されているため [3, 4]，ベンゾジアゼピン系薬剤と同じ標的分子である γ-アミノ酪酸作動性クロライドイオンチャネル ($GABA_A$) 受容体に対するポジティブアロステリックモジュレータ (PAM) であるズラノロンの投与も長期間の連続投与を避けて 2 週間程度に留めることが適切と考えたこと，うつ病患者を対象とした海外 217-MDD-201B 試験結果から，ズラノロンは 2 週間の投与で投与早期からうつ症状の改善が認められ，投与終了翌日にはプラセボに対する統計的な有意差が認められたことから，国内試験でも投与期間を 2 週間とし，投与終了翌日 (Day 15) を主要評価の観測時点とした．

HAM-D17 は，うつ症状の重症度を評価する標準化された評価尺度であり，質問項目は抑うつ気分，罪業感，精神運動抑制，精神的不安等の全 17 項目からなる．ズラノロンの国内評価試験では HAM-D17 の評価方法の統一化のため，治験責任 (分担) 医師に治験開始前の HAM-D17 の評価方法に関するトレーニングを義務付けた．A3736 試験の主要評価項目である HAM-D17 反応率を除き，いずれの試験も，各時点での HAM-D17 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量，HAM-D17 反応率，及び HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 以下となった試験参加者の割合) を副次評価項目として設定した．

HAM-D17 以外の有効性評価項目として，うつ病の多様な症状を包括的に評価する指標である臨床全般印象度-改善度 (CGI-I) 及び臨床全般印象度-重症度 (CGI-S) を，いずれの試験でも副次評価項目に設定した．CGI-I 及び CGI-S は医師による評価尺度であるが，試験参加者自身が評価する指標として，患者による改善に関する包括印象度 (PGI-I)，PHQ-9，36-Item Short Form Health Survey (SF-36)，不眠重症度質問票 (ISI) も副次評価項目に設定した．このうち，CGI-I は「著明改善」又は「中等度改善」と判定された試験参加者の割合を CGI-I 改善率とし，PGI-I は「とても良くなった」又は「良くなった」と判定された試験参加者の割合を PGI-I 改善率として，評価項目を設定した．その他は各スコアを指標として，評価項目を設定した．

国内長期試験では，先行する A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A と同様の評価指標をそ

れぞれ設定した.

海外患者対象試験の主要評価項目は全て「HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量」であり，その主要評価の観測時点は投与終了翌日 (Day 15) であった．海外患者対象試験の有効性評価項目は概ね 2018 年の FDA ガイダンス [5] に準拠している.

表 2.7.3.1-2 主な有効性評価項目 (比較試験)

有効性評価項目	国内試験			海外試験				
	A3731	A3734 Part A	A3736 Part A	217-MDD-201B	217-MDD-301A	217-MDD-301B	217-PPD-201B	217-PPD-301
Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量	●	●	○	●	●	●	●	●
HAM-D17 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量	○	○	○	○	○	○	○	◎
HAM-D17 反応率	○	○	●	○	○	○	○	○
HAM-D17 寛解率	○	○	○	○	○	○	○	○
CGI-I 改善率	○	○	○	○	○	○	○	○
CGI-S スコアのベースラインからの変化量	○	○	○	○	◎	◎	○	◎
PGI-I 改善率	○	○	○	—	—	—	—	—
PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量	○	○	○	—	○	○	○	○
SF-36 各サマリースコア及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量	○	○	—	△	○	○	○	—
ISI スコアのベースラインからの変化量	○	○	○	—	○	—	—	—

● = 主要評価項目; ◎ = 主要な副次評価項目; ○ = 副次評価項目; △ = 探索的評価項目; — = 設定なし
HAM-D17 = ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版; CGI-I = 臨床全般印象度-改善度; CGI-S = 臨床全般印象度-重症度; PGI-I = 患者による改善に関する包括印象度; PHQ-9 = 患者さんの健康に関する質問票-9; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; ISI = 不眠重症度質問票

表 2.7.3.1-3 主な有効性評価項目 (長期試験)

有効性評価項目	A3734 Part B	A3736 Part B
HAM-D17 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量	○	○
HAM-D17 反応率	○	○
HAM-D17 寛解率	○	○
CGI-I 改善率	○	○
CGI-S スコアのベースラインからの変化量	○	○
PGI-I 改善率	○	○
PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量	○	○
SF-36 各サマリースコア及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量	○	—
ISI スコアのベースラインからの変化量	○	○

○ = 有効性評価項目; — = 設定なし
HAM-D17 = ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版; CGI-I = 臨床全般印象度-改善度; CGI-S = 臨床全般印象度-重症度; PGI-I = 患者による改善に関する包括印象度; PHQ-9 = 患者さんの健康に関する質問票-9; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; ISI = 不眠重症度質問票

表 2.7.3.1-4 主な有効性評価項目の評価方法

評価項目	評価方法
HAM-D17	治験責任 (分担) 医師が，HAM-D17 の評価方法のトレーニングを受けた上で，試験参加者のうつ症状を，HAM-D17 の全 17 項目について，各項目の重症度 (0～2 の 3 段階，0～3 の 4 段階，又は 0～4 の 5 段階) で評価した．いずれの項目も，スコアが低くなればうつ症状が改善したことを示す.

評価項目	評価方法
	HAM-D17 反応率は，HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合とした. HAM-D17 寛解率は，HAM-D17 合計スコアが 7 以下となった試験参加者の割合とした.
CGI-I	治験責任 (分担) 医師が，試験参加者のうつ症状の治療期開始時点 (A3734 Part B，A3736 Part B では各治療サイクル開始時) からの改善度を「1：著明改善」「2：中等度改善」「3：軽度改善」「4：不変」「5：やや悪化」「6：悪化」「7：重篤に悪化」の 7 段階で評価した. CGI-I 改善率は，CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」と判定された試験参加者の割合とした.
CGI-S	治験責任 (分担) 医師が，試験参加者のうつ症状の重症度を「1：正常」「2：ほとんど異常なし」「3：軽度の疾患」「4：中等度の疾患」「5：やや重度の疾患」「6：重度の疾患」「7：最も重度の疾患」の 7 段階で評価した.
PGI-I	試験参加者が，治療期開始時点 (A3734 Part B，A3736 Part B では各治療サイクル開始時) からのうつ症状の改善度を「1：とても良くなった」「2：良くなった」「3：少し良くなった」「4：変化なし」「5：少し悪くなった」「6：悪くなった」「7：とても悪くなった」の 7 段階で評価した. PGI-I 改善率は，PGI-I が「とても良くなった」又は「良くなった」と判定された試験参加者の割合とした.
PHQ-9	試験参加者が，うつ病に関する PHQ-9 の 9 項目に対して「全くない」「数日」「半分以上」「ほとんど毎日」の 4 段階を用いて自己評価した．初回の評価は直近の 2 週間について，2 回目以降の評価は前回評価から評価時までの状態について評価した．いずれの項目も，スコアが低くなればうつ症状が改善したことを示す.
SF-36	試験参加者が，身体機能，日常役割機能 (身体)，日常役割機能 (精神)，全体的健康感，社会生活機能，体の痛み，活力，及び心の健康の 8 つの健康概念から構成される 36 項目の質問に対し，調査票を用いて自己評価した．いずれの項目も，スコアが高くなれば生活の質が改善したことを示す.
ISI	試験参加者が，不眠の重症度についての 7 項目に対し自己評価を行った．初回の評価は直近の 2 週間について，2 回目以降の評価は前回評価から評価時までの状態について評価した．いずれの項目も，スコアが低くなれば不眠症状が改善したことを示す.

HAM-D17 = ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版; CGI-I = 臨床全般印象度-改善度; CGI-S = 臨床全般印象度-重症度; PGI-I = 患者による改善に関する包括印象度; PHQ-9 = 患者さんの健康に関する質問票-9; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey; ISI = 不眠重症度質問票

2.7.3.1.6 統計手法

2.7.3.1.6.1 解析対象集団

2.7.3 項の比較試験では，有効性の主要な解析対象集団の結果を示した.

国内比較試験はいずれの試験でも，有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団 (FAS) とし，無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回服薬し，ベースライン及び治験薬投与後の少なくとも 1 時点で HAM−D17 が観測されている試験参加者と定義した.

海外患者対象試験でも，有効性の解析対象集団として，治験薬を少なくとも 1 回服薬し，ベースライン及び治験薬投与後の少なくとも 1 時点で有効性評価項目 (217-MDD-201B 試験，217-PPD-201B 試験及び 217-PPD-301 試験はいずれかの評価項目，217-MDD-301A 試験及び 217-MDD-301B 試験は HAM-D17) が観測されている全試験参加者からなる集団 (以下，FAS) を定義し，217-MDD-301A 試験以外は FAS を有効性の主要な解析対象集団とした．217-MDD-301A 試験は，有効性の主要な解析対象集団を modified FAS とし，FAS のうちベースラインの HAM-D17 合計スコアが 22 点以上の集団と定義した.

国内長期試験の有効性の主要な解析対象集団は，Part A を含めて治験薬を少なくとも 1 回服薬し，少なくとも 1 時点で Part B における HAM-D17 が観測されている全試験参加者 (FAS) のうち，Part B でズラノロンを服薬した全試験参加者 (FAS-B) と定義した．また， FAS-B のうち Part A 及び Part B を通じてズラノロンの初回投与時の Day 15 の HAM-D17 合計スコアがベース

ラインから 50%以上減少し，かつ 13 点以下の試験参加者からなる集団 (以下，初回投与時の反応例集団) を事後解析のために定義した．臨床現場では初回の 2 週間投与後に有効性が認められた患者に対してズラノロンが再投与されることが想定されることから，その集団で事後的に解析を行うため，この初回投与時の反応例集団を設定した．

2.7.3.1.6.2 統計解析手法

(1) 各試験の主要評価項目の解析

A3731 試験及び A3734 試験 Part A では，Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とし，反復測定値に対する混合効果モデル (MMRM) を用いて，ズラノロン群とプラセボ群の間で比較し評価した．治療期及び後観察期 (A3731 試験は後観察期-A) 中 (Day 3～Day 57) に得られた利用可能な全てのデータを用い，ベースラインからの変化量を応答として，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，ベースラインの HAM-D17 合計スコア，及び性別を両試験に共通する共変量とし，A3734 試験 Part A ではさらに現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量として加え，MMRM をあてはめた．MMRM では誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった．なお，このモデルが収束しない場合は，誤差分散の共分散構造を Heterogeneous AR (1)，Heterogeneous Compound Symmetry，Compound Symmetry，Variance Component の順に選択して MMRM を適用することとした．ズラノロンの 2 用量群を設定した A3731 試験では，複数回検定を行うことによる第 1 種の過誤確率の膨張を防ぐために，固定順序法を用いた．具体的には 30 mg 群とプラセボ群の主要評価項目の比較を両側有意水準 0.05 で行い，有意であった場合に 20 mg 群とプラセボ群の主要評価項目の比較を両側有意水準 0.05 で行った．

A3736 試験 Part A では，inverse probability weighted-generalized estimating equation (IPW-GEE) を用いて，主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 反応率のズラノロン群のプラセボ群に対するオッズ比を指標として評価した．治療期及び後観察期中 (Day 3～Day 57) に得られた利用可能な全てのデータを用い，HAM-D17 反応率を応答として，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，性別，ベースラインの HAM-D17 合計スコア (19 点以下，20 点以上) を共変量とする IPW-GEE をあてはめた．このとき，各評価時点の重みには当該評価時点までの応答の条件付き観測確率を表す傾向スコアの逆数を用いた．作業相関行列は独立構造とした．

国内比較試験の主要評価項目のベースラインは，いずれの試験も Part A の Day 1 に得られる値と定義した．

海外患者対象試験は，A3734 試験の主要評価項目の解析と同様にいずれの試験も MMRM を用いて，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をズラノロン群とプラセボ群の間で比較し評価した．海外患者対象試験の解析方法の詳細は 2.7.6.19～2.7.6.26 項に示す．

(2) 各試験の副次評価項目の解析

国内比較試験では，連続値評価項目の中で，ベースラインからの変化量に該当する有効性評価項目に対して，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量と同様に MMRM の下で，評価時点ごとにズラノロン群とプラセボ群の間で比較し評価した．

HAM-D17 反応率，HAM-D17 寛解率，CGI-I 改善率，PGI-I 改善率では，IPW-GEE の下で，評価時点ごとにズラノロン群とプラセボ群の間で比較した．各評価時点で得られた利用可能な全てのデータを用い，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，該当スコアのベースラインスコア，性別及び A3734 試験では現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無も共変量とする IPW-GEE をあてはめた．

A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A で副次評価項目としたベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数，ベースラインから最初の HAM-D17 寛解までの日数，治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数に関して，投与群ごとに Kaplan Meier 曲線を描き，投与群間で比較した．A3734 試験 Part A では，各群の Kaplan Meier 推定量を算出し，ログランク検定により投与群間で比較した．

国内長期試験 (A3734 Part B 及び A3736 Part B) では，HAM-D17 合計スコアや CGI-S スコアなどのベースラインからの変化量に該当する項目は，治療サイクルごと評価時点ごとに要約統計量を算出した．HAM-D17 反応率，HAM-D17 寛解率，CGI-I 改善率，PGI-I 改善率では，治療サイクルごと評価時点ごとに例数及び割合を算出した．

国内比較試験及び国内長期試験の副次評価項目のベースラインは，いずれの試験も Part A では Day 1 に得られる値，Part B では各治療サイクルの Day 1 に得られる値と定義した．Part B で Day 1 の値がない場合は，一つ前の治療サイクルの最終の値を使用した．

海外患者対象試験はいずれの試験も連続値評価項目の解析では MMRM を用い，2 値応答の評価項目の解析では GEE を用いて，副次評価項目をズラノロン群とプラセボ群の間で比較し評価した．海外患者対象試験の解析方法の詳細は 2.7.6.19～2.7.6.26 項に示す．

(3) 併合解析

国内比較試験では，用法・用量，投与期間，評価期間，評価項目及びその評価時点が類似している．そのため，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率は，ズラノロン単剤での有効性を評価した A3731 及び A3734 Part A の 30 mg 群及びプラセボ群をそれぞれ併合 (A3731/A3734 Part A 併合) し，上述の国内試験の主要評価項目又は副次評価項目と同様の解析手法に基づき，併合解析した結果も示した．なお，評価期間を統一するために，A3731/A3734 Part A 併合では A3731 試験の後観察期-B を含めなかった．また，2.7.3.3.3 項の部分集団を対象にした結果の比較でも A3731/A3734 Part A 併合の結果を示した．

海外患者対象試験では，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率で，ズラノロン群及びプラセボ群をそれぞれ併合し，上述の海外試験の主要評価項目又は副次評価項目と同様の解析手法に基づき併合解析した結果も示した．対象集団，投与期間，評価期間及び評価項目並びにその評価時点が類似しているため，海外うつ病対象比較試験 (217-MDD-201B，217-MDD-301A 及び 217-MDD-301B) のズラノロン群及びプラセボ群を用量ごとに抗うつ薬併用有無別の部分集団でそれぞれ併合した．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 2 相用量設定試験 (A3731) (評価)

うつ病患者 242 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 30 mg 及び 20 mg のプラセボに対する有効性を検討した．

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−8.33，20 mg 群で−8.18，プラセボ群では−6.09 であった．また，プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群で−2.24 (−4.03, −0.45)，20 mg 群で−2.09 (−3.86, −0.33) であった．Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，30 mg 群及び 20 mg 群共にプラセボ群と比較して有意に減少した (それぞれ $p = 0.0146$, $p = 0.0204$).

副次評価項目である Day 15 の HAM-D17 反応率 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合) は，30 mg 群で 31.2% (24/77 例)，20 mg 群で 22.5% (18/80 例)，プラセボ群で 16.5% (13/79 例) であった．IPW-GEE 解析によるプラセボ群と比較した Day 15 でのオッズ比 (95%信頼区間) は 30 mg 群で 2.36 (1.09, 5.11)，20 mg 群で 1.49 (0.67, 3.29) であった．

これらの結果から，ズラノロン 30 mg 及び 20 mg はプラセボよりも高いうつ症状改善効果を示すことが確認された．また，30 mg 群は 20 mg 群より改善傾向が大きかったこと，20 mg 群と 30 mg 群の安全性に大きな違いはなく忍容性はいずれも良好であったことから (2.7.6.16 項参照)，ズラノロンの次相での臨床用量に 30 mg を選択した．

2.7.3.2.2 国内第 3 相単剤検証試験 (A3734) (評価)

うつ病患者 404 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 30 mg のプラセボに対する優越性を検証した．

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−7.43，プラセボ群で−6.23 であった．30 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−1.20 (−2.32, −0.08) であり，30 mg 群の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少し，プラセボに対する優越性が確認された ($p = 0.0365$).

副次評価項目である，Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 22.4% (43/192 例)，プラセボ群で 17.0% (33/194 例) であり，IPW-GEE 解析によるプラセボ群と比較した 30 mg 群の Day 15 でのオッズ比 (95%信頼区間) は 1.40 (0.85, 2.33) であった．

これらの結果から，ズラノロン 30 mg はプラセボよりも高いうつ症状改善効果を示すことが確認された．

Part B でズラノロンを投与された試験参加者 271 例 (FAS-B) を対象に，ズラノロン 30 mg の再投与時の有効性を検討した．Part B では最大 6 サイクルとした各治療サイクルの Day 15 での HAM-D17 合計スコアのベースライン (各治療サイクルの Day 1) からの変化量は−4.1〜−5.2 であり，いずれの治療サイクルも HAM-D17 合計スコアは減少した．

これらの結果から，ズラノロン 30 mg 単剤を治療必要時に再投与したときも，うつ症状改善効果を示すことが確認された．

2.7.3.2.3 国内第 3 相併用試験 (A3736) (評価)

抗うつ薬 1 剤で治療中のうつ病患者 107 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 30 mg のプラセボに対する有効性を検討した.

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 13.2% (7/53 例)，プラセボ群で 21.6% (11/51 例) であった．IPW-GEE 解析によるプラセボ群と比較した 30 mg 群の Day 15 での調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.56 (0.20, 1.59) であり，事前に規定した基準値である 1.14 を超えなかった.

副次評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−4.94，プラセボ群で−5.24 であった．30 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，0.30 (−1.75, 2.36) であり，30 mg 群の HAM-D17 合計スコアの減少量はプラセボ群よりも小さかった.

これらの結果から，抗うつ薬併用時はズラノロン 30 mg のうつ症状改善効果が確認されなかった.

Part B は，Part A で主要評価項目が未達であったため治験依頼者の判断で早期中止した (2.7.3.1.1 項参照)．中止時までに Part B でズラノロンを投与された試験参加者 76 例 (FAS-B) を対象にズラノロン 30 mg の再投与時の有効性を検討した．Part B では最大 6 サイクルとした各治療サイクルの Day 15 での HAM-D17 合計スコアのベースライン (各治療サイクルの Day 1) からの変化量は−3.0〜−4.3 であった．FAS-B でのいずれの治療サイクル数でも HAM-D17 合計スコアは投与開始から投与終了時 (Day 15) まで減少する傾向がみられたが，A3736 試験 Part A の結果から抗うつ薬併用時はズラノロン 30 mg のうつ症状改善効果が確認されなかったため，A3736 試験 Part B の結果の解釈は困難であると考える.

2.7.3.2.4 海外うつ病対象第 2 相試験 (217-MDD-201B) (参考)

うつ病患者 89 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 30 mg (忍容性不良時には 20 mg に減量可) のプラセボに対する有効性を検討した.

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−17.4，プラセボ群で−10.3 であった．30 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−7.0 (−10.2, −3.9) であり，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少した ($p < 0.0001$).

これらの結果から，ズラノロン 30 mg はプラセボよりも高いうつ症状改善効果を示すことが確認された.

2.7.3.2.5 海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301A) (参考)

うつ病患者 482 例 (modified FAS [FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団]) を対象に，ズラノロン 30 mg 及び 20 mg のプラセボに対する優越性を検証した.

主要評価項目である modified FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−12.5，20 mg 群で−11.5，プラセボ群で−11.1 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群で−1.4 (−3.1, 0.3),

20 mg 群で−0.4 (−2.0, 1.3) であり，30 mg 群及び 20 mg 群共にプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかった (それぞれ p = 0.1158，p = 0.6638).

主要評価項目でズラノロン 30 mg のプラセボに対する優越性が確認できなかった要因の 1 つとして，217-MDD-201B 試験で用いた治験薬 (ProFill カプセル) からの製剤変更による曝露量低下の影響が考えられた．旧製剤 (ProFill カプセル) に対する新製剤 (Autofill カプセル) の食後投与時の相対的バイオアベイラビリティは，高脂肪食摂取後で，C_{max} (最高血漿中薬物濃度) が 0.82 倍，$AUC_{0\text{-}inf}$ (時間 0 から無限大時間まで外挿したときの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積) が 0.83 倍に低下し，製剤変更による曝露量低下の影響による可能性が考えられた (2.7.6.1 項参照)．そのため，ズラノロン 50 mg (忍容性不良時には 40 mg に減量可) のプラセボに対する優越性を検証する 217-MDD-301B 試験が追加実施された.

2.7.3.2.6 海外うつ病対象第 3 相試験 (217-MDD-301B) (参考)

うつ病患者 534 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 50 mg (忍容性不良時には 40 mg に減量可) のプラセボに対する優越性を検証した.

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，50 mg 群で−14.1，プラセボ群で−12.3 であった．50 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は−1.7 (−3.1, −0.3) であり，50 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少した (p = 0.0141).

これらの結果から，ズラノロン 50 mg はプラセボよりも高いうつ症状改善効果を示すことが確認された.

2.7.3.2.7 海外産後うつ病対象第 3 相試験-1 (217-PPD-201B) (参考)

産後うつ病患者 150 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 30 mg (忍容性不良時には 20 mg に減量可) のプラセボに対する有効性を検証した.

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−17.8，プラセボ群で−13.6 であった．30 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−4.2 (−6.9, −1.5) であり，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少した (p = 0.0028).

これらの結果から，ズラノロン 30 mg はプラセボよりも高い産後うつ症状改善効果を示すことが確認された.

2.7.3.2.8 海外産後うつ病対象第 3 相試験-2 (217-PPD-301) (参考)

産後うつ病患者 195 例 (FAS) を対象に，ズラノロン 50 mg (忍容性不良時には 40 mg に減量可) のプラセボに対する優越性を検証した.

主要評価項目である FAS における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，50 mg 群で−15.6，プラセボ群で−11.6 であった．50 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は−4.0 (−6.3, −1.7) であり，50 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少した (p = 0.0007).

これらの結果から，ズラノロン 50 mg はプラセボよりも高い産後うつ症状改善効果を示すことが確認された.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，うつ病に対するズラノロンの短期有効性の結果を示す．加療必要時にズラノロンを再投与したときの 1 年間の治療状況，試験参加者背景及びサイクルごとの長期有効性は，2.7.3.5 項に示す.

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 治験の完了又は中止

国内比較試験の試験参加者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す．また，海外うつ病対象比較試験及び産後うつ病対象比較試験の試験参加者の内訳をそれぞれ表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に示す.

国内比較試験では，いずれの投与群でもほとんどの試験参加者が治療期及び後観察期を完了した．割付例のうち治療期 (2 週間) 及び後観察期 (6 週間) に治験を中止した試験参加者の割合は，投与群別で 5.4%～16.5%であった．主な中止理由は試験参加者からの申し出 (1.8%～9.4%) であり，有害事象による中止は 0%～3.5%，効果不十分による中止は 0%～4.8%で，試験ごとの投与群及び試験間で違いはなかった.

海外患者対象試験では，治験薬投与例のうち治験期間中に治験を中止した試験参加者の割合は全試験を通じて 3.8%～30.3%であった．特に，217-MDD-301A 試験ではいずれの群も中止した試験参加者の割合が高く，そのうち，試験参加者の申し出による中止が多かったが (13.2%～18.1%)，その他の試験では，中止率，中止理由の内訳で国内外に大きな違いはなかった．217-MDD-301A 試験は 20 週間の延長後観察期を設けており，他の試験と比較して治験薬投与終了後の観察期間が長かったため，中止例が多くなったと考えられた.

表 2.7.3.3-1 試験参加者の内訳 (割付例) (国内比較試験)

試験	A3731			A3734 Part A		A3736 Part A	
投与群	20 mg	30 mg	プラセボ	30 mg	プラセボ	30 mg	プラセボ
割付例	85	82	83	207	205	55	53
投与例	85 (100.0)	82 (100.0)	82 (98.8)	207 (100.0)	203 (99.0)	55 (100.0)	52 (98.1)
後観察期完了例 [a]	71 (83.5)	72 (87.8)	73 (88.0)	183 (88.4)	194 (94.6)	52 (94.5)	49 (92.5)
中止例 [b]	14 (16.5)	10 (12.2)	10 (12.0)	24 (11.6)	11 (5.4)	3 (5.5)	4 (7.5)
中止理由							
有害事象	3 (3.5)	1 (1.2)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (1.8)	1 (1.9)
プロトコル違反	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	1 (1.9)
試験参加者の申し出	8 (9.4)	7 (8.5)	3 (3.6)	5 (2.4)	4 (2.0)	1 (1.8)	2 (3.8)
追跡不能	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
効果不十分	3 (3.5)	1 (1.2)	4 (4.8)	8 (3.9)	2 (1.0)	0	0
その他	0	0	2 (2.4)	6 (2.9)	1 (0.5)	1 (1.8)	0
FAS	84 (98.8)	79 (96.3)	79 (95.2)	205 (99.0)	199 (97.1)	55 (100.0)	52 (98.1)

FAS = full analysis set

a A3731 試験は後観察期 A の完了例を示す.

b A3731 試験は後観察期 A までの中止例を示す.

出典：CTD 用解析_Table 25.1，5.3.5.1-01_Table 14.1.1.2.1, Table 14.1.1.4.1/表 2.7.6.16-4，5.3.5.1-02_Table 14.1.1.2.1/

表 2.7.6.17-6，5.3.5.1-03_Table 14.1.1.2.1/表 2.7.6.18-6

表 2.7.3.3-2 試験参加者の内訳 (治験薬投与例) (海外うつ病対象比較試験)

	217-MDD-201B		217-MDD-301A			217-MDD-301B	
	30 mg	プラセボ	20 mg	30 mg	プラセボ	50 mg	プラセボ
治験薬投与例	45	44	188	192	190	268	269
完了例	41 (91.1)	39 (88.6)	131 (69.7)	141 (73.4)	141 (74.2)	242 (90.3)	235 (87.4)
中止例	4 (8.9)	5 (11.4)	57 (30.3)	51 (26.6)	49 (25.8)	26 (9.7)	34 (12.6)
中止理由							
有害事象	2 (4.4)	0	3 (1.6)	4 (2.1)	5 (2.6)	6 (2.2)	2 (0.7)
死亡	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
追跡不能	1 (2.2)	3 (6.8)	16 (8.5)	12 (6.3)	11 (5.8)	7 (2.6)	7 (2.6)
不遵守	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)
医師の判断	0	0	0	2 (1.0)	4 (2.1)	1 (0.4)	2 (0.7)
試験参加者の申し出	1 (2.2)	2 (4.5)	34 (18.1)	29 (15.1)	25 (13.2)	10 (3.7)	18 (6.7)
その他	0	0	4 (2.1)	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.7)
有効性解析対象集団 [a]	45	44	159	166	157	266	268

a 217-MDD-201B 及び 217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団)

出典：5.3.5.1-04_Table 3, Table 14.1.1.3.2/表 2.7.6.19-3，5.3.5.1-05_Table 6, Table 8/表 2.7.6.20-3，5.3.5.1-06_Table 7, Table 9/表 2.7.6.21-3

表 2.7.3.3-3 試験参加者の内訳 (治験薬投与例) (海外産後うつ病対象比較試験)

試験	217-PPD-201B [a]		217-PPD-301	
投与群	30 mg	プラセボ	50 mg	プラセボ
治験薬投与例	78	73	98	98
完了例	73 (93.6)	69 (94.5)	84 (85.7)	86 (87.8)
中止例	4 (5.1)	7 (9.6)	14 (14.3)	12 (12.2)
中止理由				
有害事象	1 (1.3)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
追跡不能	0	3 (4.1)	6 (6.1)	8 (8.2)
不遵守	0	2 (2.7)	0	0
医師の判断	0	0	2 (2.0)	0
プロトコル違反	0	0	0	0
試験参加者の申し出	3 (3.8)	2 (2.7)	4 (4.1)	3 (3.1)
その他	0	0	1 (1.0)	0
FAS	76	74	98	97

FAS = full analysis set

a プラセボ群に割付けられたがズラノロンが投与された 1 例はズラノロン群として集計し，FAS では 30 mg 群に含めた．

出典：5.3.5.1-08_10.1 項, Table 8, Table 10/表 2.7.6.23-4 改変，5.3.5.1-09_Table 7, Table 9/表 2.7.6.24-3 改変

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

国内比較試験の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に示す．また，海外うつ病対象比較試験及び産後うつ病対象比較試験の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示す．

国内比較試験では，投与群別で男女の割合は同程度であった．投与群別の年齢の中央値は 37.5～41.0 歳であり，いずれの投与群でも年齢層は 25 歳以上 45 歳未満がおよそ半数を占めた．65 歳以上の高齢者は 0%～3.0%と少なかった．今回病相に対する前治療薬は，A3731 試験の 20 mg 群及びプラセボ群で「あり」が多く (それぞれ 65.5%及び 64.6%)，A3731 試験の 30 mg 群

及び A3734 試験 Part A の投与群では，前治療薬の有無の割合は同程度であったが，抗うつ薬の投与を受けている患者を対象とした A3736 試験 Part A では 30 mg 群及びプラセボ群の全ての試験参加者が「あり」であった (100.0%)．A3731 試験及び A3734 試験 Part A のベースライン時の HAM-D17 合計スコアの平均値は 24.1～24.9 と試験間及び投与群間で違いはなかったが，スコアの分布では，25 未満の割合が，A3734 試験 Part A の各投与群いずれも 66.3%であり，A3731 試験の各投与群 (54.4%～56.0%) よりやや多かった．A3736 試験 Part A のベースライン時の HAM-D17 合計スコアの各投与群の平均値は 20.1～20.8 であり投与群間で違いは無かったが，HAM-D17 合計スコアに係る選択基準が異なる A3731 試験及び A3734 試験 Part A よりは小さかった．今回病相の罹病期間は，A3731 試験の 30 mg 群では「4～6 ヵ月」が最も多く (30.4%)，その他の投与群では「2～4 ヵ月」 (25.3%～40.4%) が多かった．

A3736 試験 Part A で併用された抗うつ薬は，30 mg 群及びプラセボ群共に SSRI がおよそ半数を占め，SNRI が 23.1%～23.6%，S-RIM が 15.4%～21.8%であり，投与群間で大きな違いはなかった．

以上のとおり，国内比較試験の人口統計学的特性及び有効性評価の基準値の特性は，A3731 試験及び A3734 試験と異なる選択基準を設定した A3736 試験の一部の項目 (今回病相に対する前治療薬の有無，併用抗うつ薬，HAM-D17 合計スコアのベースライン値) を除き，試験間及び投与群間共に大きな違いはなかった．

海外うつ病対象比較試験は，国内比較試験と比較して年齢の中央値 (38.0～53.0 歳) は同程度であったが，女性の割合 (55.6%～72.9%) は高く，ベースライン時の HAM-D17 合計スコアの平均値 (25.2～26.9) も高かった．海外産後うつ病対象比較試験は，産後うつ病患者を対象としており，全て女性で，年齢の中央値は 28.0～31.0 歳であった．また，重度のうつ病患者を対象としており，ベースライン時の HAM-D17 合計スコアの平均値は 28.4～28.8 であった．うつ病対象及び産後うつ病対象のいずれの海外患者対象試験でも体重の平均値 (78.71～89.71 kg) は国内比較試験 (61.23～71.05 kg) と比較して大きく，BMI (体格指数) も同様であった．うつ病対象及び産後うつ病対象の海外患者対象試験でのベースライン時の抗うつ薬の有無での「あり」の割合は，15.3%～31.2%であった．

表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性 (FAS) (国内比較試験)

		A3731			A3734 Part A		A3731/A3734 Part A 併合		A3736 Part A	
		20 mg N=84	30 mg N=79	プラセボ N=79	30 mg N=205	プラセボ N=199	30 mg N=284	プラセボ N=278	30 mg N=55	プラセボ N=52
性別	Male	36 (42.9)	34 (43.0)	34 (43.0)	102 (49.8)	98 (49.2)	136 (47.9)	132 (47.5)	29 (52.7)	28 (53.8)
	Female	48 (57.1)	45 (57.0)	45 (57.0)	103 (50.2)	101 (50.8)	148 (52.1)	146 (52.5)	26 (47.3)	24 (46.2)
年齢 (歳)	>=18 to <25	11 (13.1)	13 (16.5)	7 (8.9)	29 (14.1)	21 (10.6)	42 (14.8)	28 (10.1)	9 (16.4)	7 (13.5)
	>=25 to <45	41 (48.8)	39 (49.4)	40 (50.6)	103 (50.2)	98 (49.2)	142 (50.0)	138 (49.6)	27 (49.1)	27 (51.9)
	>=45 to <65	31 (36.9)	26 (32.9)	32 (40.5)	68 (33.2)	74 (37.2)	94 (33.1)	106 (38.1)	18 (32.7)	18 (34.6)
	>=65	1 (1.2)	1 (1.3)	0	5 (2.4)	6 (3.0)	6 (2.1)	6 (2.2)	1 (1.8)	0
	n	84	79	79	205	199	284	278	55	52
	Mean (SD)	39.2 (12.6)	38.6 (12.1)	40.8 (10.5)	39.8 (12.7)	40.4 (12.5)	39.5 (12.5)	40.6 (11.9)	38.9 (12.2)	39.2 (11.7)
	Min	22	19	21	18	18	18	18	18	21
	Median	37.5	38.0	41.0	39.0	40.0	39.0	41.0	40.0	39.0
	Max	66	73	62	75	68	75	68	69	63
体重 (kg)	n	84	79	79	205	199	284	278	55	52
	Mean (SD)	64.54 (13.9)	61.23 (12.67)	63.97 (16.57)	62.03 (15.13)	62.87 (13.41)	61.80 (14.47)	63.18 (14.36)	68.13 (15.42)	71.05 (17.65)
	Min	39.6	40.2	40.2	35.3	37.0	35.3	37.0	45.0	44.0
	Median	62.80	60.70	62.60	59.50	59.80	59.75	60.50	66.00	65.85
	Max	100.0	100.4	145.4	123.0	122.9	123.0	145.4	109.3	117.1
BMI	n	84	79	79	205	199	284	278	55	52
	Mean (SD)	23.90 (4.39)	22.71 (3.90)	23.70 (5.38)	22.88 (4.79)	23.07 (4.05)	22.83 (4.55)	23.25 (4.47)	24.79 (5.06)	25.26 (5.53)
	Min	15.8	17.2	15.9	14.3	16.2	14.3	15.9	16.4	17.6
	Median	22.98	21.80	22.77	21.85	22.28	21.83	22.54	23.50	24.30
	Max	40.8	34.5	44.9	44.5	41.5	44.5	44.9	40.1	41.6
今回病相に対する前治療薬の有無	有	55 (65.5)	46 (58.2)	51 (64.6)	112 (54.6)	104 (52.3)	158 (55.6)	155 (55.8)	55 (100.0)	52 (100.0)
	無	29 (34.5)	33 (41.8)	28 (35.4)	93 (45.4)	95 (47.7)	126 (44.4)	123 (44.2)	0	0
今回病相に対する前治療法の有無	有	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
	無	84 (100.0)	79 (100.0)	79 (100.0)	205 (100.0)	199 (100.0)	284 (100.0)	278 (100.0)	54 (98.2)	52 (100.0)
併用抗うつ薬	SSRI	0	0	0	0	0	0	0	30 (54.5)	32 (61.5)
	SNRI	0	0	0	0	0	0	0	13 (23.6)	12 (23.1)
	S-RIM	0	0	0	0	0	0	0	12 (21.8)	8 (15.4)
	Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		A3731			A3734 Part A		A3731/A3734 Part A 併合		A3736 Part A	
		20 mg N=84	30 mg N=79	プラセボ N=79	30 mg N=205	プラセボ N=199	30 mg N=284	プラセボ N=278	30 mg N=55	プラセボ N=52
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	< 25	47 (56.0)	44 (55.7)	43 (54.4)	136 (66.3)	132 (66.3)	180 (63.4)	175 (62.9)	-	-
	>= 25	37 (44.0)	35 (44.3)	36 (45.6)	69 (33.7)	67 (33.7)	104 (36.6)	103 (37.1)	-	-
	n	84	79	79	205	199	284	278	55	52
	Mean (SD)	24.9 (2.4)	24.7 (2.2)	24.4 (2.0)	24.1 (2.0)	24.1 (2.1)	24.3 (2.1)	24.2 (2.1)	20.1 (3.0)	20.8 (3.4)
	Min	22	22	22	22	22	22	22	14	14
	Median	24.0	24.0	24.0	24.0	23.0	24.0	24.0	20.0	20.0
	Max	33	31	31	31	32	31	32	26	29
HAM-D 自殺スコアのベースライン値	0	-	-	-	-	-	-	-	32 (58.2)	44 (84.6)
	>= 1	-	-	-	-	-	-	-	23 (41.8)	8 (15.4)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	31 (36.9)	36 (45.6)	33 (41.8)	84 (41.0)	85 (42.7)	120 (42.3)	118 (42.4)	22 (40.0)	17 (32.7)
	反復性	53 (63.1)	43 (54.4)	46 (58.2)	121 (59.0)	114 (57.3)	164 (57.7)	160 (57.6)	33 (60.0)	35 (67.3)
うつ病相回数	初回	31 (36.9)	36 (45.6)	33 (41.8)	85 (41.5)	84 (42.2)	121 (42.6)	117 (42.1)	22 (40.0)	17 (32.7)
	2 回	30 (35.7)	22 (27.8)	24 (30.4)	68 (33.2)	68 (34.2)	90 (31.7)	92 (33.1)	13 (23.6)	14 (26.9)
	3～7 回	23 (27.4)	18 (22.8)	20 (25.3)	51 (24.9)	47 (23.6)	69 (24.3)	67 (24.1)	20 (36.4)	20 (38.5)
	8 回以上	0	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (1.9)
	不明	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.5)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
今回病相の罹病期間 [a]	2～4 ヵ月	30 (35.7)	15 (19.0)	20 (25.3)	76 (37.1)	75 (37.7)	92 (32.4)	97 (34.9)	20 (36.4)	21 (40.4)
	4～6 ヵ月	17 (20.2)	24 (30.4)	19 (24.1)	46 (22.4)	42 (21.1)	69 (24.3)	59 (21.2)	6 (10.9)	8 (15.4)
	6～8 ヵ月	15 (17.9)	17 (21.5)	15 (19.0)	33 (16.1)	38 (19.1)	50 (17.6)	54 (19.4)	15 (27.3)	10 (19.2)
	8～10 ヵ月	11 (13.1)	10 (12.7)	13 (16.5)	22 (10.7)	20 (10.1)	32 (11.3)	32 (11.5)	6 (10.9)	7 (13.5)
	10～12 ヵ月	9 (10.7)	8 (10.1)	9 (11.4)	23 (11.2)	22 (11.1)	31 (10.9)	32 (11.5)	6 (10.9)	5 (9.6)
	12 ヵ月超	2 (2.4)	5 (6.3)	3 (3.8)	5 (2.4)	2 (1.0)	10 (3.5)	4 (1.4)	2 (3.6)	1 (1.9)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; S-RIM = Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin Receptor Modulator; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

[a] 今回エピソードの期間：(Date of the randomization) - (Onset date) + 1.

各カテゴリーの分布は n (%) で示す.

出典：CTD 用解析_Table 14.1.2.1，5.3.5.1-01_Table 14.1.2.1.1/表 2.7.6.16-5， 5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.1/表 2.7.6.17-8，5.3.5.1-03_Table 14.1.2.1.1/表 2.7.6.18-7

表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

		217-MDD-201B		217-MDD-301A			217-MDD-301B	
		30 mg N=45	プラセボ N=44	20 mg N=159	30 mg N=166	プラセボ N=157	50 mg N=266	プラセボ N=268
性別	Female	25 (55.6)	30 (68.2)	112 (70.4)	121 (72.9)	106 (67.5)	186 (69.9)	165 (61.6)
	Male	20 (44.4)	14 (31.8)	47 (29.6)	45 (27.1)	51 (32.5)	80 (30.1)	103 (38.4)
年齢 (歳)	18 to 24	NR	NR	14 (8.8)	11 (6.6)	11 (7.0)	32 (12.0)	30 (11.2)
	25 to 50	NR	NR	96 (60.4)	111 (66.9)	103 (65.6)	164 (61.7)	167 (62.3)
	51 to 65	NR	NR	49 (30.8)	44 (26.5)	43 (27.4)	70 (26.3)	71 (26.5)
	Mean (SD)	49.1 (13.61)	38.3 (12.15)	41.9 (12.19)	42.3 (11.77)	41.4 (12.16)	39.4 (12.26)	40.0 (12.58)
	Median	53.0	38.0	41.0	42.5	40.0	37.0	40.0
	Min, Max	20, 65	18, 59	18, 65	18, 65	19, 65	18, 64	18, 64
人種	White	7 (15.6)	16 (36.4)	99 (62.3)	94 (56.6)	96 (61.1)	169 (63.5)	205 (76.5)
	Black or African-American	36 (80.0)	28 (63.6)	56 (35.2)	64 (38.6)	54 (34.4)	75 (28.2)	46 (17.2)
	Asian	1 (2.2)	0	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (1.9)	12 (4.5)	4 (1.5)
	More than one race	0	0	1 (0.6)	4 (2.4)	3 (1.9)	7 (2.6)	5 (1.9)
	Other	1 (2.2)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.4)	4 (1.5)
	American-Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	1 (0.4)	3 (1.1)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
体重 (kg)	Mean (SD)	87.65 (18.987)	83.85 (14.719)	87.31 (20.220)	89.71 (22.397)	89.47 (22.872)	84.71 (19.776)	87.28 (19.961)
	Median	88.80	83.20	85.10	87.20	87.40	83.25	86.50
	Min, Max	47.9, 149.9	56.1, 119.8	49.0, 167.7	43.5, 157.0	40.9, 147.4	41.9, 136.1	50.8, 147.6
BMI	Mean (SD)	29.98 (6.304)	29.93 (5.191)	30.83 (6.749)	31.69 (7.127)	31.74 (7.745)	29.60 (6.279)	30.24 (6.221)
	Median	30.10	28.80	30.20	31.70	31.30	29.40	30.25
	Min, Max	18.2, 46.5	18.7, 41.9	17.2, 48.7	18.1, 48.1	17.8, 49.5	18.1, 44.9	18.1, 44.8
ベースライン時の有抗うつ薬の有無	有	12 (26.7)	10 (22.7)	46 (28.9)	47 (28.3)	49 (31.2)	78 (29.3)	81 (30.2)
	無	33 (73.3)	34 (77.3)	113 (71.1)	119 (71.7)	108 (68.8)	188 (70.7)	187 (69.8)
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	< 26	NR	NR	NR	NR	NR	101 (38.0)	103 (38.4)
	>= 26	NR	NR	NR	NR	NR	165 (62.0)	165 (61.6)
	Mean (SD)	25.2 (2.58)	25.7 (2.42)	25.8 (2.84)	25.9 (2.88)	25.8 (3.07)	26.8 (2.60)	26.9 (2.67)
	Median	25.0	25.5	26.0	25.0	25.0	26.0	26.0
	Min, Max	22, 33	22, 32	22, 33	22, 35	22, 36	21, 36	21, 36

BMI = body mass index; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; NR = not reported; SD = standard deviation

a 217-MDD-201B 及び 217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団)

出典：5.3.5.1-04_Table 14.1.2.2, Table 14.2.1.1.2.1/表 2.7.6.19-4，5.3.5.1-05_Table 14.1.3.1.3, Table 14.1.3.1.6, Table 14.2.1.1.6/表 2.7.6.20-5，5.3.5.1-06_Table 14.1.3.1.2, Table 14.1.3.1.4/表 2.7.6.21-5

表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

		217-PPD-201B		217-PPD-301	
		30 mg N=76	プラセボ N=74	50 mg N=98	プラセボ N=97
年齢 (歳)	18 to 24	17 (22.4)	25 (33.8)	19 (19.4)	12 (12.4)
	25 to 45	59 (77.6)	49 (66.2)	79 (80.6)	85 (87.6)
	Mean (SD)	29.3 (5.39)	27.4 (5.33)	30.0 (5.90)	30.9 (5.89)
	Median	29.0	28.0	30.0	31.0
	Min, Max	18, 44	18, 38	19, 44	19, 43
人種	White	44 (57.9)	40 (54.1)	68 (69.4)	69 (71.1)
	Black or African-American	31 (40.8)	31 (41.9)	25 (25.5)	17 (17.5)
	Asian	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.0)
	More than one race	0	1 (1.4)	3 (3.1)	2 (2.1)
	Other	0	0	0	4 (4.1)
	American-Indian or Alaska Native	0	0	0	3 (3.1%)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (1.4)	0	0
	Not reported			1 (1.0)	1 (1.0)
体重 (kg)	Mean (SD)	85.06 (19.104)	80.17 (23.620)	82.29 (18.701)	78.71 (19.418)
	Median	85.95	77.55	80.05	74.30
	Min, Max	49.5, 144.2	44.5, 172.4	47.7, 142.9	48.6, 137.0
BMI	Mean (SD)	31.14 (6.218)	30.29 (8.081)	30.86 (6.331)	29.53 (6.245)
	Median	30.65	28.60	31.07	28.72
	Min, Max	19.6, 47.2	16.5, 56.1	19.0, 44.8	18.7, 44.8
ベースライン時の抗うつ薬の有無	有	16 (21.1)	13 (17.6)	15 (15.3)	15 (15.5)
	無	60 (78.9)	61 (82.4)	83 (84.7)	82 (84.5)
PPD 発症時期	妊娠第 3 トリメスター	32 (42.1)	31 (41.9)	34 (34.7)	30 (30.9)
	出産後 4 週以内	44 (57.9)	43 (58.1)	64 (65.3)	67 (69.1)
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	< 28	NR	NR	33 (33.7)	32 (33.0)
	>= 28	NR	NR	65 (66.3)	65 (67.0)
	Mean (SD)	28.4 (2.09)	28.8 (2.32)	28.6 (2.49)	28.8 (2.34)
	Median	28.0	29.0	28.0	29.0
	Min, Max	26, 34	26, 40	21, 36	23, 36

BMI = body mass index; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; NR = not reported; PPD = postpartum depression; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-08_Table 14.1.2.2.1, Table 14.1.2.2.2, Table 14.2.1.1.1/表 2.7.6.23-5，5.3.5.1-09_Table 14.1.3.1.2, Table 14.1.3.1.4, Table 14.2.1.1.1/表 2.7.6.24-4

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

A3736 試験 Part A を除く全ての試験の主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，及び副次評価項目である Day 15 以外の評価時点も含めた HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について，国内比較試験の結果を群ごとに示し比較した．また，海外患者対象試験の結果を参考として示すと共に，国内比較試験との比較のため，抗うつ薬の併用の有無別に解析した結果も併せて示した．HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量以外の国内外で共通して使用された評価項目である，HAM-D17 反応率，HAM-D17 寛解率，CGI-I 改善率及び CGI-S スコアのベースラインからの変化量については，国内比較試験の結果に加えて，海外患者対象試験結果も参考として示した．A3731 試験及び A3734 試験 Part A で共通して使用された PGI-I 改善率，PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量，SF-36 各サマリースコア及び各ドメインスコアのベースラインからの変化量，ISI スコ

アのベースラインからの変化量については，その他の副次評価項目として国内比較試験の結果のみ示した．

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

国内比較試験の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-7 に示す．また，海外うつ病及び産後うつ病対象比較試験の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-9 に，抗うつ薬の併用の有無別の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-10 及び表 2.7.3.3-11 に示す．

A3731 試験の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群では−8.33，20 mg 群では−8.18，プラセボ群では−6.09 であり，ズラノロンのいずれの群でも Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少した (それぞれ $p = 0.0146$，$p = 0.0204$)．A3734 試験 Part A の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−7.43，プラセボ群で−6.23 で，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少し ($p = 0.0365$)，ズラノロン 30 mg のプラセボに対する優越性が確認された．なお，A3731/A3734 Part A 併合での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−7.60，プラセボ群で−6.12 であり，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群より減少した．

A3736 試験 Part A で，副次評価項目とした Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (MMRM 解析，調整平均値) は，30 mg 群で−4.94，プラセボ群で−5.24 であり，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して減少しなかった ($p = 0.7700$)．

海外うつ病及び産後うつ病対象比較試験では，217-MDD-301A 試験を除く 4 試験で，製剤及び用量の違いはあるものの，主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量で，30 mg 群及び 50 mg 群共にプラセボ群に対する有意差が確認された ($p < 0.0001$〜0.0141)．抗うつ薬併用なしの部分集団 (単剤部分集団) では，217-MDD-301A 試験も含めた全 5 試験で 30 mg 群及び 50 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群より減少した ($p < 0.0001$〜0.0165)．抗うつ薬併用ありの部分集団 (抗うつ薬併用部分集団 [217-PPD-301 試験は該当集団が少なかったため，解析せず]) では，217-MDD-201B 試験 (事後解析) の 30 mg 群，217-MDD-301B 試験の 50 mg 群，及び 217-PPD-201B 試験の 30 mg 群の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群より減少した (それぞれ $p = 0.0001$，0.3352，0.1123) が，217-MDD-301A 試験では 30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して減少しなかった．

表 2.7.3.3-7 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (国内比較試験)

投与群	Day 1 (ベースライン)		Day 15		変化量 [a]	プラセボ群との比較 [a]	
	例数	算術平均値 (標準偏差)	例数	算術平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
A3731 (単剤)							
プラセボ	79	24.43 (1.96)	79	18.34 (5.49)	-6.09 (0.64)	-	-
20 mg	84	24.88 (2.36)	80	16.51 (6.11)	-8.18 (0.63)	-2.09 [-3.86, -0.33]	0.0204
30 mg	79	24.68 (2.21)	77	16.21 (6.20)	-8.33 (0.65)	-2.24 [-4.03, -0.45]	0.0146
A3734 Part A (単剤)							
プラセボ	199	24.1 (2.1)	194	17.8 (5.6)	-6.23 (0.41)	-	-
30 mg	205	24.1 (2.0)	192	16.7 (5.8)	-7.43 (0.40)	-1.20 [-2.32, -0.08]	0.0365
A3731/A3734 Part A 併合							
プラセボ	278	24.2 (2.1)	273	18.0 (5.6)	-6.12 (0.35)	-	-
30 mg	284	24.3 (2.1)	269	16.6 (5.9)	-7.60 (0.35)	-1.48 [-2.43, -0.53]	0.0023
A3736 Part A (併用)							
プラセボ	52	20.8 (3.4)	51	15.3 (5.6)	-5.24 (0.74)	-	-
30 mg	55	20.1 (3.0)	53	15.3 (5.0)	-4.94 (0.72)	0.30 [-1.75, 2.36]	0.7700

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MMRM = mixed-effects model for repeated measures

a MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction between study intervention and time point.
Covariate: baseline HAM-D17 total score and sex for A3731 and A3736, baseline HAM-D17 total score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes for A3734 and study identifier, baseline HAM-D17 total score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes for merged A3731 + A3734.
Covariance structure: unstructured.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.1.1，5.3.5.1-01_Table 14.2.1.1/表 2.7.6.16-6，5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1/表 2.7.6.17-10，5.3.5.1-03_Table 14.2.2.1/表 2.7.6.18-9

表 2.7.3.3-8 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

投与群	Day 1 (ベースライン)		Day 15		変化量 [b]	プラセボ群との比較 [b]	
	例数	算術平均値 (標準偏差)	例数	算術平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値
217-MDD-201B							
プラセボ	44	25.7 (2.42)	42	14.9 (7.98)	-10.3 (1.33)	-	-
30 mg	45	25.2 (2.58)	42	7.8 (6.70)	-17.4 (1.31)	-7.0 [-10.2, -3.9]	< 0.0001
217-MDD-301A							
プラセボ	157	25.8 (3.07)	141	14.7 (7.66)	-11.1 (0.59)	-	-
20 mg	159	25.8 (2.84)	152	14.4 (7.88)	-11.5 (0.62)	-0.4 [-2.0, 1.3]	0.6638
30 mg	166	25.9 (2.88)	153	13.3 (8.15)	-12.5 (0.68)	-1.4 [-3.1, 0.3]	0.1158
217-MDD-301B							
プラセボ	268	26.9 (2.67)	251	14.2 (8.16)	-12.3 (0.50)	-	-
50 mg	266	26.8 (2.60)	248	12.3 (7.71)	-14.1 (0.51)	-1.7 [-3.1, -0.3]	0.0141

FAS = full analysis set; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MMRM = mixed-effects model for repeated measures

a 217-MDD-201B 及び 217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団)

b MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, baseline HAM-D17 total score, study site (217-MDD-201B only), antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
Covariance structure: unstructured.

出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.1.2.1/表 2.7.6.19-7，5.3.5.1-05_ Table 14.2.1.1.6/表 2.7.6.20-6，5.3.5.1-06_ Table 14.2.1.1.1/表 2.7.6.21-6

表 2.7.3.3-9 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

投与群	Day 1 (ベースライン)		Day 15		変化量 [a]	プラセボ群との比較 [a]	
	例数	算術平均値 (標準偏差)	例数	算術平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値
217-PPD-201B							
プラセボ	74	28.8 (2.32)	73	15.2 (8.59)	-13.6 (1.07)	-	-
30 mg	76	28.4 (2.09)	74	10.5 (8.00)	-17.8 (1.04)	-4.2 [-6.9, -1.5]	0.0028
217-PPD-301							
プラセボ	97	28.8 (2.34)	90	17.4 (8.44)	-11.6 (0.82)	-	-
50 mg	98	28.6 (2.49)	93	13.0 (7.28)	-15.6 (0.82)	-4.0 [-6.3, -1.7]	0.0007

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MMRM = mixed-effects model for repeated measures

a MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
Covariance structure: unstructured.

出典：5.3.5.1-08_Table 16_Table 14.2.1.1.1/表 2.7.6.23-6，5.3.5.1-09_Table 17/表 2.7.6.24-5

表 2.7.3.3-10 抗うつ薬併用の有無別 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

投与群	抗うつ薬併用なし				抗うつ薬併用あり			
	Day 15 変化量 [b]		プラセボ群との比較 [b]		Day 15 変化量 [b]		プラセボ群との比較 [b]	
	例数	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値	例数	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値
217-MDD-201B[c]								
プラセボ	33	-10.8 (1.34)	-	-	9	-6.4 (2.11)	-	-
30 mg	30	-17.7 (1.41)	-6.9 [-10.6, -3.2]	0.0003	12	-19.3 (2.01)	-12.9 [-18.6, -7.2]	0.0001
217-MDD-301A								
プラセボ	96	-9.9 (0.72)	-	-	45	-13.4 (0.96)	-	-
20 mg	107	-11.0 (0.75)	-1.1 [-3.1, 1.0]	0.3075	45	-12.3 (1.07)	1.1 [-1.8, 3.9]	0.4623
30 mg	109	-12.5 (0.72)	-2.5 [-4.5, -0.5]	0.0130	44	-12.2 (1.43)	1.2 [-2.3, 4.6]	0.5051
217-MDD-301B								
プラセボ	174	-12.4 (0.58)	-	-	77	-12.6 (0.91)	-	-
50 mg	173	-14.3 (0.58)	-2.0 [-3.6, -0.4]	0.0165	75	-13.8 (0.93)	-1.2 [-3.8, 1.4]	0.3552

FAS = full analysis set; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MMRM = mixed-effects model for repeated measures

a 217-MDD-201B 及び 217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団).

b MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, baseline HAM-D17 total score, study site (217-MDD-201B only), time point, and time point-by-study intervention interaction.
Covariance structure: unstructured.

c Ad-hoc analysis.

出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.1.2.2 /表 2.7.6.19-6 及び表 2.7.6.19-7，5.3.5.1-05_Table 14.2.2.4.13 及び Table 14.2.2.4.14/表 2.7.6.20-7 及び表 2.7.6.20-8，5.3.5.1-06_Table 14.2.1.6.1 及び Table 14.2.1.6.2/表 2.7.6.21-7 及び表 2.7.6.21-8

表 2.7.3.3-11 抗うつ薬併用の有無別 Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

投与群	抗うつ薬併用なし				抗うつ薬併用あり			
	Day 15 変化量 [a]		プラセボ群との比較 [a]		Day 15 変化量 [a]		プラセボ群との比較 [a]	
	例数	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値	例数	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
217-PPD-201B								
プラセボ	60	-13.5 (1.05)	-	-	13	-13.9 (2.61)	-	-
30 mg	59	-17.2 (1.06)	-3.6 [-6.6, -0.7]	0.0162	15	-19.7 (2.39)	-5.8 [-13.1, 1.5]	0.1123
217-PPD-301[b]								
プラセボ	75	-11.0 (0.889)	-	-	15	-	-	-
50 mg	78	-16.0 (0.882)	-5.0 [-7.5, -2.5]	<0.0001	15	-	-	-

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MMRM = mixed-effects model for repeated measures
a MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, baseline HAM-D17 total score, time point, and time point-by-study intervention interaction.
Covariance structure: unstructured.
b いずれかの群が 15 例以下となる部分集団は解析対象外であった.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.1.6 及び Table 14.2.1.2.4/表 2.7.6.23-7 及び表 2.7.6.23-8，5.3.5.1-09_Table 14.2.1.6.1 及び Table 14.2.1.6.2/表 2.7.6.24-6 及び表 2.7.6.24-7

2.7.3.3.2.2 副次評価項目：HAM-D17 合計スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量

国内比較試験の各時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-12 に，A3731/A3734 Part A 併合及び A3736 試験 Part A での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す．また，A3731 試験，A3734 試験 Part A 及び A3731/A3734 Part A 併合での各時点の HAM-D17 サブスケールスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.6-5，表 2.7.3.6-6 及び表 2.7.3.6-7 に示す.

A3731 試験及び A3734 試験 Part A のいずれでも，30 mg 群の HAM-D17 合計スコアは，投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少し，ベースラインからの変化量は治療期 (Day 3～15) 中の全ての評価時点でプラセボ群より大きかった ($p < 0.0001$～0.0365). 投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では，30 mg 群の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は全ての評価時点でプラセボ群より大きかった．A3731/A3734 Part A 併合でも同様であった.

A3736 試験 Part A では，30 mg 群の HAM-D17 合計スコアは投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少が認められたが，ベースラインからの変化量は治療期 (Day 3～15) 中の全ての評価時点でプラセボ群より小さかった．投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では，30 mg 群の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は全ての評価時点でプラセボ群より小さかった.

海外うつ病対象比較試験併合 (217-MDD-201B/217-MDD-301A/217-MDD-301B 併合) での単剤部分集団及び抗うつ薬併用部分集団での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.6-8 及び表 2.7.3.6-11 に，それらの推移をそれぞれ図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-6 に示す．海外産後うつ病対象比較試験に関しては，217-PPD-201B 及び 217-PPD-301 の単剤部分集団の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.6-9，表 2.7.3.6-10

に，217-PPD-201B 及び 217-PPD-301 の抗うつ薬併用部分集団の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.6-12 及び表 2.7.3.6-13 に，それらの推移を図 2.7.3.3-4，図 2.7.3.3-5，図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8 に示す．

海外うつ病対象比較試験併合の単剤部分集団では，いずれの投与群でも HAM-D17 合計スコアは投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少し，ベースラインからの変化量は治療期 (Day 3～15) 中の全ての評価時点で 20 mg 群ではプラセボ群と同程度，30 mg 群又は 50 mg 群ではプラセボ群よりも大きかった．投与終了後の後観察期 (Day 21～42) では，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，20 mg 群の全ての時点及び 30 mg 群及び 50 mg 群の Day 28 以降の全ての時点でプラセボ群と同程度であった．海外産後うつ病対象比較試験の単剤部分集団では，217-PPD-201B 試験及び 217-PPD-301 試験のいずれでも，30 mg 群及び 50 mg 群共に HAM-D17 合計スコアは，投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少し，ベースラインからの変化量は治療期 (Day 3～15) 中の全ての評価時点でプラセボ群より大きかった．投与終了後の後観察期 (Day 21～45) では，30 mg 群及び 50 mg 群共に HAM-D17 合計スコアは Day 15 からさらに減少し，ベースラインからの変化量は全ての評価時点でプラセボ群より大きかった．

海外うつ病対象比較試験併合の抗うつ薬併用部分集団では，いずれの投与群でも HAM-D17 合計スコアは投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少し，ベースラインからの変化量は，Day 3 のみ 30 mg 群及び 50 mg 群でプラセボ群よりも大きく，Day 8 以降はいずれの投与群でもプラセボ群と同程度であった．投与終了後の後観察期 (Day 21～42) では，いずれの投与群も HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は全ての評価時点でプラセボ群と同程度であった．海外産後うつ病対象比較試験の抗うつ薬併用部分集団では，HAM-D17 合計スコアは 30 mg 群及び 50 mg 群共に投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少し，ベースラインからの変化量は 30 mg 群の Day 8 及び Day 15，50 mg 群の Day 8 のみプラセボ群よりも大きかった．投与終了後の後観察期 (Day 21～45) では，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は 30 mg 群で全ての評価時点でプラセボ群より大きく，50 mg 群では全ての評価時点でプラセボ群と同程度であった．

表 2.7.3.3-12 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)(国内比較試験)

時点(日)	投与群	A3731				A3734 Part A				A3731/A3734 Part A 併合				A3736 Part A			
			変化量	プラセボとの差			変化量	プラセボとの差			変化量	プラセボとの差			変化量		
		n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値	n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値	n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値	n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値
3	プラセボ	78	-1.59 (0.37)	---	---	199	-1.69 (0.23)	---	---	277	-1.59 (0.21)	---	---	52	-2.14 (0.48)	---	---
	30 mg	79	-2.73 (0.37)	-1.14 [-2.17, -0.12]	0.0293	201	-3.21 (0.23)	-1.52 [-2.16, -0.89]	<.0001	280	-3.00 (0.21)	-1.40 [-1.95, -0.86]	<.0001	55	-1.52 (0.47)	0.63 [-0.70, 1.95]	0.3505
	20 mg	83	-2.55 (0.36)	-0.96 [-1.98, 0.06]	0.0637	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
8	プラセボ	79	-4.11 (0.53)	---	---	196	-3.98 (0.32)	---	---	275	-3.95 (0.29)	---	---	52	-3.82 (0.64)	---	---
	30 mg	78	-6.25 (0.53)	-2.14 [-3.61, -0.66]	0.0047	198	-5.73 (0.32)	-1.76 [-2.64, -0.88]	0.0001	276	-5.80 (0.28)	-1.86 [-2.62, -1.09]	<.0001	55	-3.55 (0.62)	0.26 [-1.50, 2.02]	0.7668
	20 mg	83	-5.76 (0.51)	-1.65 [-3.10, -0.20]	0.0263	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15	プラセボ	79	-6.09 (0.64)	---	---	194	-6.23 (0.41)	---	---	273	-6.12 (0.35)	---	---	51	-5.24 (0.74)	---	---
	30 mg	77	-8.33 (0.65)	-2.24 [-4.03, -0.45]	0.0146	192	-7.43 (0.40)	-1.20 [-2.32, -0.08]	0.0365	269	-7.60 (0.35)	-1.48 [-2.43, -0.53]	0.0023	53	-4.94 (0.72)	0.30 [-1.75, 2.36]	0.7700
	20 mg	80	-8.18 (0.63)	-2.09 [-3.86, -0.33]	0.0204	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
22	プラセボ	76	-7.57 (0.71)	---	---	195	-7.20 (0.41)	---	---	271	-7.24 (0.37)	---	---	50	-5.59 (0.74)	---	---
	30 mg	74	-9.11 (0.72)	-1.54 [-3.54, 0.46]	0.1298	187	-7.75 (0.41)	-0.55 [-1.69, 0.59]	0.3459	261	-8.05 (0.37)	-0.81 [-1.81, 0.19]	0.1126	52	-3.93 (0.71)	1.66 [-0.38, 3.69]	0.1088
	20 mg	80	-8.78 (0.70)	-1.21 [-3.18, 0.76]	0.2267	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
29	プラセボ	76	-7.97 (0.74)	---	---	192	-7.31 (0.45)	---	---	268	-7.43 (0.39)	---	---	50	-5.87 (0.74)	---	---
	30 mg	73	-9.66 (0.75)	-1.69 [-3.77, 0.40]	0.1118	185	-8.13 (0.45)	-0.82 [-2.07, 0.42]	0.1937	258	-8.47 (0.39)	-1.04 [-2.12, 0.03]	0.0570	53	-4.21 (0.71)	1.66 [-0.38, 3.69]	0.1092
	20 mg	74	-9.81 (0.73)	-1.84 [-3.90, 0.22]	0.0791	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
36	プラセボ	75	-8.46 (0.79)	---	---	189	-7.87 (0.47)	---	---	264	-7.98 (0.42)	---	---	50	-5.64 (0.78)	---	---
	30 mg	71	-10.01 (0.80)	-1.54 [-3.75, 0.66]	0.1690	179	-8.27 (0.47)	-0.40 [-1.72, 0.92]	0.5516	250	-8.68 (0.42)	-0.70 [-1.84, 0.44]	0.2291	53	-4.78 (0.76)	0.86 [-1.30, 3.02]	0.4320

時点(日)	投与群	A3731				A3734 Part A				A3731/A3734 Part A 併合				A3736 Part A			
			変化量	プラセボとの差			変化量	プラセボとの差			変化量	プラセボとの差			変化量		
		n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値	n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値	n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値	n	調整平均値(標準誤差)	調整平均値[95%信頼区間]	p 値
	20 mg	74	-10.23 (0.78)	-1.77 [-3.94, 0.41]	0.1109	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
43	プラセボ	71	-8.50 (0.82)	---	---	188	-8.15 (0.49)	---	---	259	-8.20 (0.43)	---	---	49	-5.93 (0.73)	---	---
	30 mg	69	-10.18 (0.83)	-1.68 [-3.98, 0.62]	0.1514	178	-8.63 (0.49)	-0.47 [-1.83, 0.89]	0.4956	247	-8.97 (0.43)	-0.77 [-1.95, 0.40]	0.1965	52	-4.74 (0.71)	1.19 [-0.84, 3.21]	0.2486
	20 mg	74	-10.77 (0.81)	-2.27 [-4.54, 0.00]	0.0495	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
50	プラセボ	71	-8.73 (0.84)	---	---	187	-7.78 (0.48)	---	---	258	-7.99 (0.43)	---	---	47	-6.28 (0.80)	---	---
	30 mg	69	-10.36 (0.85)	-1.62 [-3.97, 0.72]	0.1743	171	-8.92 (0.49)	-1.14 [-2.49, 0.21]	0.0967	240	-9.26 (0.43)	-1.27 [-2.46, -0.09]	0.0349	52	-4.63 (0.77)	1.64 [-0.57, 3.86]	0.1437
	20 mg	71	-10.80 (0.83)	-2.07 [-4.39, 0.25]	0.0799	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
57	プラセボ	68	-8.70 (0.85)	---	---	184	-7.73 (0.50)	---	---	252	-7.94 (0.44)	---	---	46	-6.25 (0.84)	---	---
	30 mg	68	-10.23 (0.87)	-1.53 [-3.92, 0.86]	0.2091	175	-8.71 (0.50)	-0.97 [-2.37, 0.42]	0.1714	243	-9.05 (0.45)	-1.11 [-2.32, 0.11]	0.0750	52	-4.21 (0.81)	2.04 [-0.26, 4.35]	0.0820
	20 mg	69	-10.54 (0.84)	-1.84 [-4.20, 0.53]	0.1269	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MMRM = mixed-effects model for repeated measures

MMRM analysis.

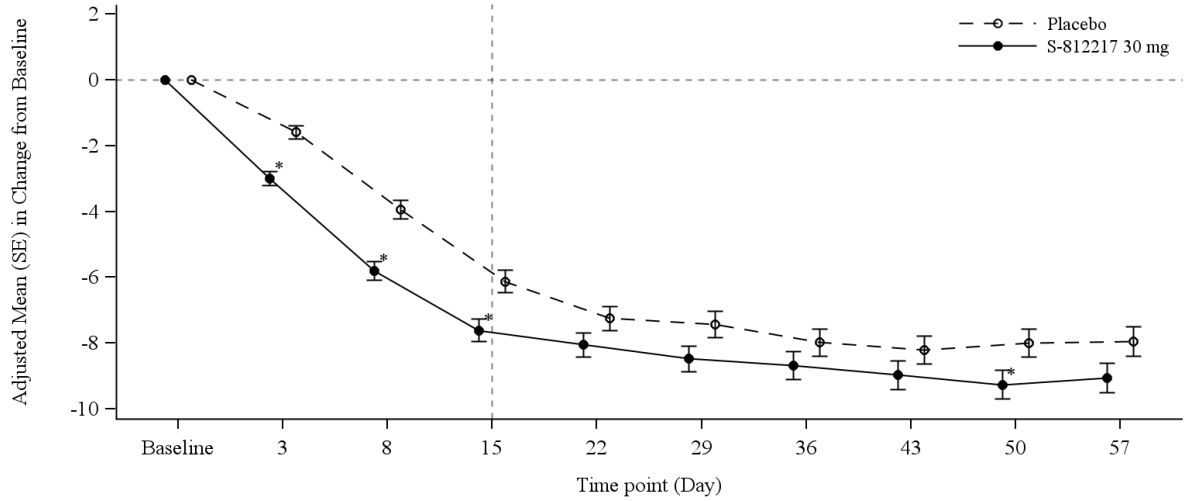
Fixed effects: study intervention, time point, interaction between study intervention and time point.

Covariate: baseline HAM-D17 total score and sex for A3731, baseline HAM-D17 total score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes for A3734 and merged A3731 + A3734.

Covariance structure: unstructured.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.1.1，5.3.5.1-01_Table 11.4-1/表 2.7.6.16-6，5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1/表 2.7.6.17-10，5.3.5.1-03_Table 14.2.2.1/表 2.7.6.18-9

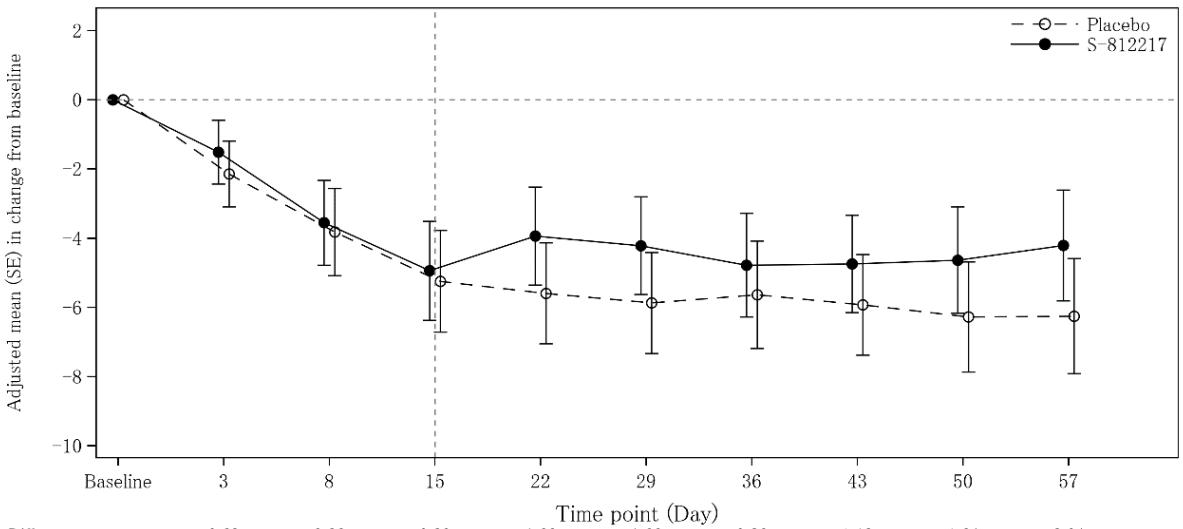
図 2.7.3.3-1 ズラノロン単剤での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731/A3734 Part A 併合)



Difference	-1.40	-1.86	-1.48	-0.81	-1.04	-0.70	-0.77	-1.27	-1.11
[95% CI]	[-1.95, -0.86]	[-2.62, -1.09]	[-2.43, -0.53]	[-1.81, 0.19]	[-2.12, 0.03]	[-1.84, 0.44]	[-1.95, 0.40]	[-2.46, -0.09]	[-2.32, 0.11]
p-value	<.0001	<.0001	0.0023	0.1126	0.0570	0.2291	0.1965	0.0349	0.0750

CI = confidence interval; S-812217 = zuranolone; SE = standard error
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.1.1

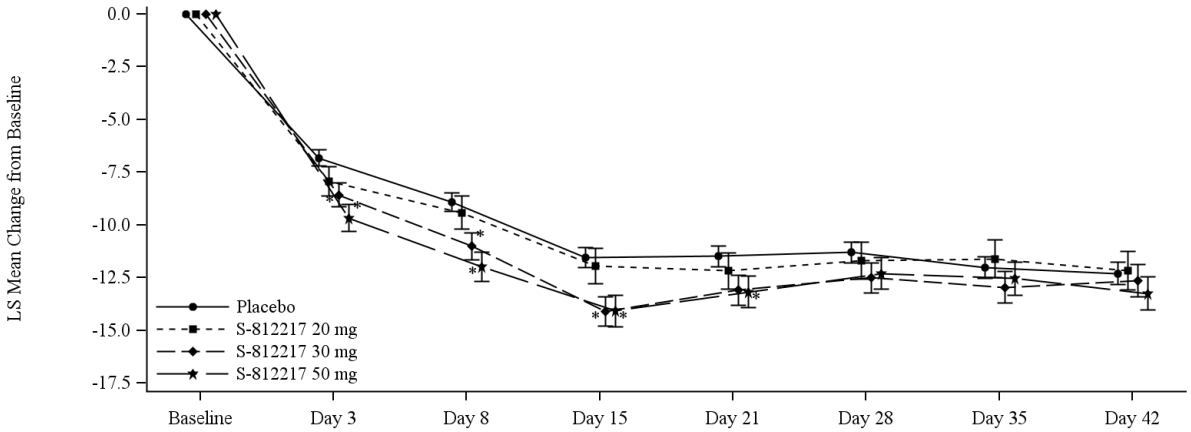
図 2.7.3.3-2 抗うつ薬併用時の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3736 Part A)



Difference	0.63	0.26	0.30	1.66	1.66	0.86	1.19	1.64	2.04
[95% CI]	[-0.70, 1.95]	[-1.50, 2.02]	[-1.75, 2.36]	[-0.38, 3.69]	[-0.38, 3.69]	[-1.30, 3.02]	[-0.84, 3.21]	[-0.57, 3.86]	[-0.26, 4.35]
p-value	0.3505	0.7668	0.7700	0.1088	0.1092	0.4320	0.2486	0.1437	0.0820

CI = confidence interval; S-812217 = zuranolone; SE = standard error
出典：5.3.5.1-03_ Figure 14.2.2.1/図 2.7.6.18-1

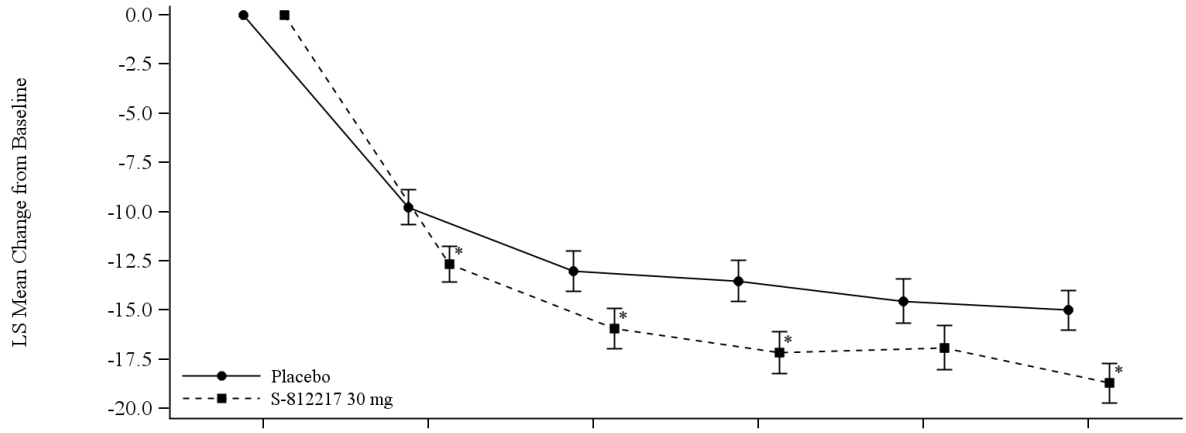
図 2.7.3.3-3 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験併合—単剤部分集団)



N at Visit								
Placebo	330	327	325	308	296	285	282	283
S-812217 20 mg	112	111	109	109	105	96	98	96
S-812217 30 mg	152	149	147	141	137	129	123	124
S-812217 50 mg	187	185	181	176	170	167	164	166

FAS = full analysis set; LS Mean = least squares mean; S-812217 = zuranolone
a 217-MDD-201B，217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団).
出典：CTD 用解析_Figure 4.1.1

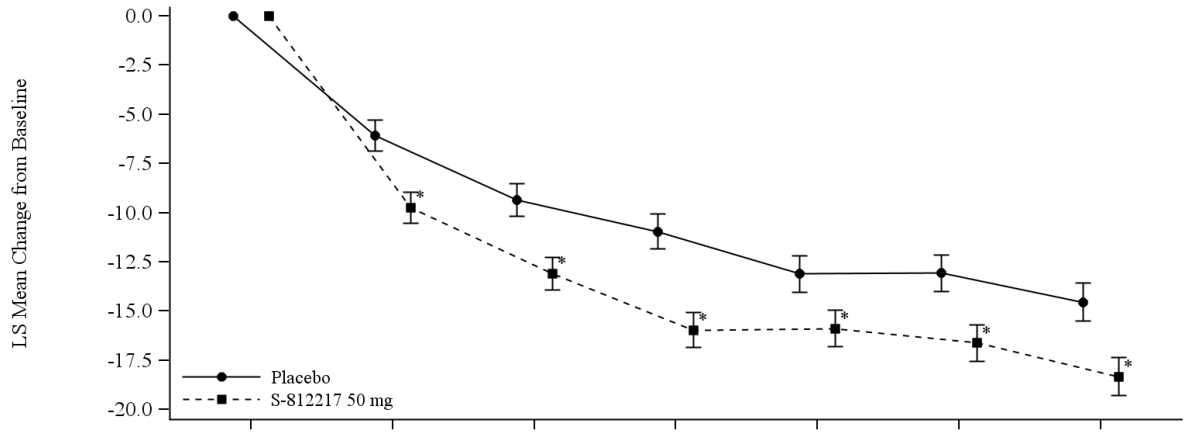
図 2.7.3.3-4 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—単剤部分集団)



N at Visit						
Placebo	61	61	61	60	61	58
S-812217 30 mg	60	59	59	59	59	58

FAS = full analysis set; LS Mean = least squares mean; S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 4.2.1

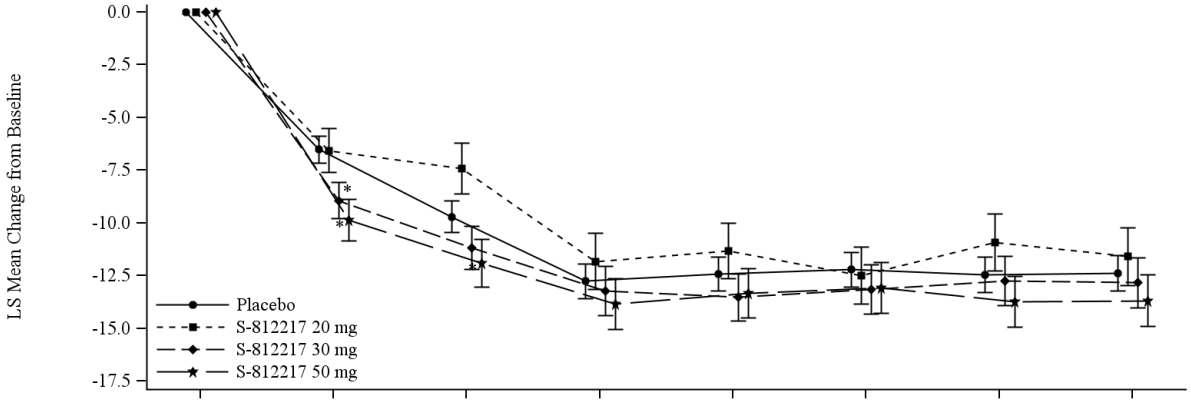
図 2.7.3.3-5 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—単剤部分集団)



N at Visit							
Placebo	82	82	80	75	69	72	71
S-812217 50 mg	83	83	79	78	70	63	69

FAS = full analysis set; LS Mean = least squares mean; S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 4.3.1

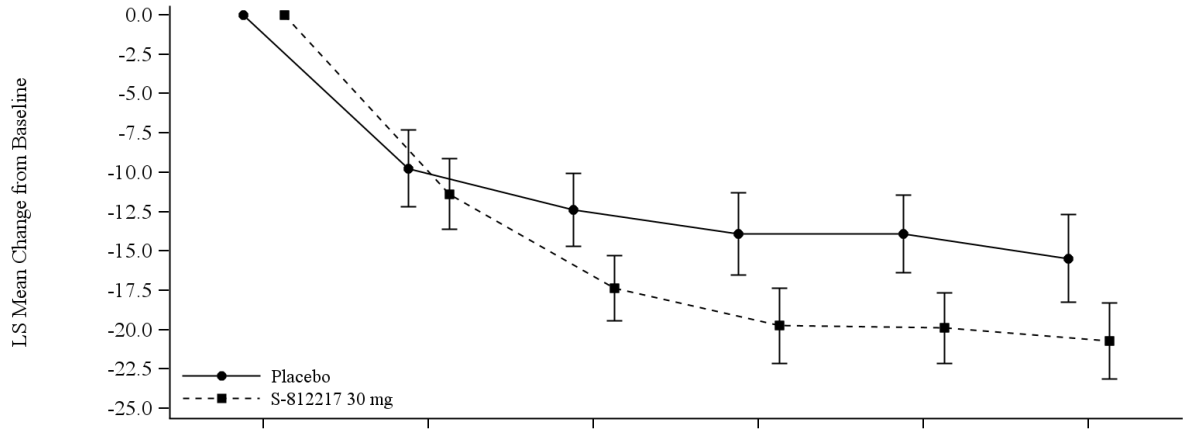
図 2.7.3.3-6 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験併合—抗うつ薬併用部分集団)



N at Visit								
Placebo	138	138	136	132	128	125	126	122
S-812217 20 mg	47	47	47	47	46	45	45	45
S-812217 30 mg	59	59	59	56	56	52	52	52
S-812217 50 mg	78	78	75	75	73	72	73	74

FAS = full analysis set; LS Mean = least squares mean; S-812217 = zuranolone
a 217-MDD-201B，217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団).
出典：CTD 用解析_Figure 4.1.2

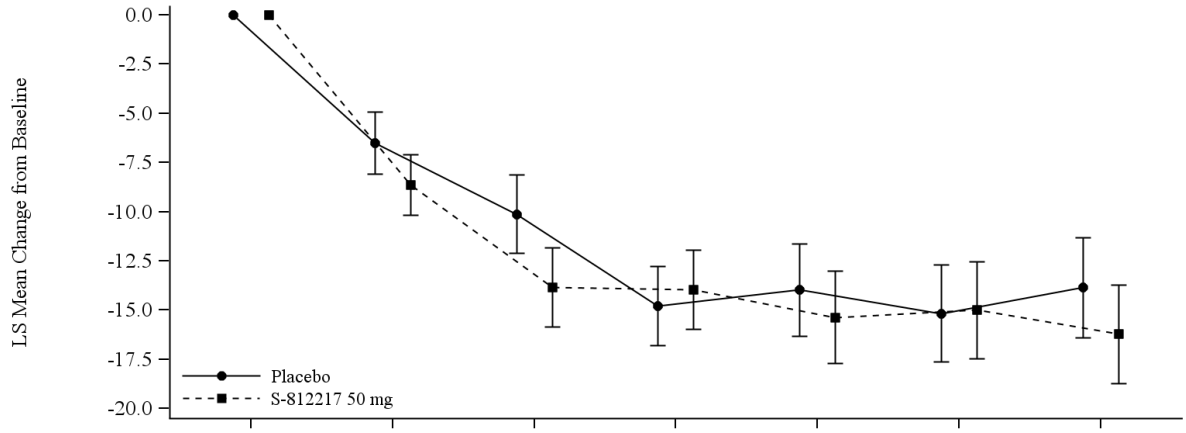
図 2.7.3.3-7 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—抗うつ薬併用部分集団)



N at Visit						
Placebo	13	13	13	13	12	11
S-812217 30 mg	16	15	16	15	15	15

FAS = full analysis set; LS Mean = least squares mean; S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 4.2.2

図 2.7.3.3-8 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—抗うつ薬併用部分集団)



N at Visit							
Placebo	15	14	15	15	14	13	14
S-812217 50 mg	15	15	14	15	14	14	15

FAS = full analysis set; LS Mean = least squares mean; S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 4.3.2

2.7.3.3.2.3 副次評価項目：HAM-D17 反応率

国内比較試験の各時点の HAM-D17 反応率 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以

上減少した試験参加者の割合) を表 2.7.3.3-13 に示す．また，海外うつ病対象比較試験及び海外産後うつ対象比較試験の Day 15 の HAM-D17 反応率を，それぞれ表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 に示す．

A3731 試験及び A3734 試験 Part A での Day 15 の HAM-D17 反応率は，A3731 試験では 30 mg 群 31.2% (24/77 例)，20 mg 群 22.5% (18/80 例)，プラセボ群 16.5% (13/79 例)，A3734 試験 Part A では 30 mg 群 22.4% (43/192 例)，プラセボ群 17.0% (33/194 例) であった．Day 15 の HAM-D17 反応率は，いずれの試験でも 30 mg 群及び 20 mg 群共にプラセボ群より高かった．30 mg 群の各評価時点の HAM-D17 反応率は，いずれの試験でも，投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで増加し，治療期 (Day 3～15) 中の全ての時点でプラセボ群より高かった．投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では，いずれの投与群でも増加傾向は継続しており，30 mg 群の HAM-D17 反応率は全ての評価時点でプラセボ群より高かった．

A3731/A3734 Part A 併合でも，Day 15 の HAM-D17 反応率は 30 mg 群 24.9% (67/269 例)，プラセボ群 16.8% (46/273 例) であり，30 mg 群ではプラセボ群より高かった．30 mg 群の各評価時点の HAM-D17 反応率は，A3731 試験及び A3734 試験 Part A と同様の推移であった．

A3736 試験 Part A では，Day 15 の HAM-D17 反応率を主要評価項目とし，有効性評価の達成基準を「ズラノロンのプラセボに対する反応率のオッズ比の点推定値が 1.14 (A3731 試験の信頼区間の下限) を超えること」とした．Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 13.2% (7/53 例)，プラセボ群で 21.6% (11/51 例) であり，IPW-GEE 解析によるプラセボ群と比較した 30 mg 群の Day 15 での調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.56 (0.20，1.59) であり，事前に規定した基準値である 1.14 を超えなかった．30 mg 群の各評価時点の HAM-D17 反応率は，治療期及び後観察期 (Day 3～57) 中の全ての評価時点でプラセボ群より低かった．したがって，本剤を併用したときの有効性は確認できなかった．

なお，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A では，治療期及び後観察期 (Day 3～57) 中の全ての評価時点で HAM-D17 反応率が 50%に満たなかったため，ベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値は推定できなかった．

海外うつ病対象比較試験において，217-MDD-201B 試験での 30 mg 群，217-MDD-301A 試験での 30 mg 群又は 217-MDD-301B 試験での 50 mg 群の Day 15 の HAM-D17 反応率はプラセボ群より高かった (それぞれ $p = 0.0002$，$p = 0.1207$，$p = 0.0599$)．217-MDD-301A 試験での 20 mg 群の Day 15 の HAM-D17 反応率は，プラセボ群と同程度であった．

海外産後うつ病対象比較試験では，いずれの試験でも 30 mg 群及び 50 mg 群共に Day 15 の HAM-D17 反応率はプラセボ群より高かった (それぞれ $p = 0.0049$，$p = 0.0209$)．

表 2.7.3.3-13 HAM-D17 反応率 (FAS) (国内比較試験)

時点 (日)	投与群	A3731				A3734 Part A				A3731/A3734 Part A 併合				A3736 Part A			
				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]	
		n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95% CI]	p 値	n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値
3	プラセボ	78	1 (1.3)	---	---	199	1 (0.5)	---	---	277	2 (0.7)	---	---	52	4 (7.7)	---	---
	30mg	79	2 (2.5)	N/A	N/A	201	8 (4.0)	8.27 [1.02, 66.78]	0.0475	280	10 (3.6)	5.11 [1.11, 23.64]	0.0368	55	0	---	---
	20mg	83	0	N/A	N/A	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
8	プラセボ	79	5 (6.3)	---	---	196	12 (6.1)	---	---	275	17 (6.2)	---	---	52	7 (13.5)	---	---
	30mg	78	14 (17.9)	3.33 [1.13, 9.76]	0.0288	198	27 (13.6)	2.44 [1.19, 4.97]	0.0143	276	41 (14.9)	2.67 [1.47, 4.84]	0.0012	55	1 (1.8)	0.12 [0.01, 1.03]	0.0531
	20mg	83	6 (7.2)	1.18 [0.34, 4.05]	0.7923	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15	プラセボ	79	13 (16.5)	---	---	194	33 (17.0)	---	---	273	46 (16.8)	---	---	51	11 (21.6)	---	---
	30mg	77	24 (31.2)	2.36 [1.09, 5.11]	0.0298	192	43 (22.4)	1.40 [0.85, 2.33]	0.1904	269	67 (24.9)	1.64 [1.07, 2.50]	0.0227	53	7 (13.2)	0.56 [0.20, 1.59]	0.2791
	20mg	80	18 (22.5)	1.49 [0.67, 3.29]	0.3259	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
22	プラセボ	76	21 (27.6)	---	---	195	41 (21.0)	---	---	271	62 (22.9)	---	---	50	8 (16.0)	---	---
	30mg	74	25 (33.8)	1.36 [0.68, 2.74]	0.3841	187	46 (24.6)	1.21 [0.75, 1.95]	0.4388	261	71 (27.2)	1.24 [0.84, 1.84]	0.2843	52	5 (9.6)	0.56 [0.17, 1.90]	0.3555
	20mg	80	24 (30.0)	1.17 [0.58, 2.36]	0.6547	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
29	プラセボ	76	23 (30.3)	---	---	192	44 (22.9)	---	---	268	67 (25.0)	---	---	50	10 (20.0)	---	---
	30mg	73	26 (35.6)	1.33 [0.67, 2.65]	0.4197	185	52 (28.1)	1.28 [0.80, 2.04]	0.2992	258	78 (30.2)	1.27 [0.86, 1.87]	0.2259	53	5 (9.4)	0.42 [0.13, 1.33]	0.1398
	20mg	74	26 (35.1)	1.27 [0.64, 2.53]	0.4945	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
36	プラセボ	75	22 (29.3)	---	---	189	53 (28.0)	---	---	264	75 (28.4)	---	---	50	11 (22.0)	---	---
	30mg	71	30 (42.3)	1.79 [0.90, 3.56]	0.0964	179	52 (29.1)	1.02 [0.65, 1.60]	0.9426	250	82 (32.8)	1.20 [0.82, 1.75]	0.3546	53	8 (15.1)	0.64 [0.23, 1.77]	0.3957
	20mg	74	33 (44.6)	1.98 [1.01, 3.88]	0.0474	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

時点(日)	投与群	A3731				A3734 Part A				A3731/A3734 Part A 併合				A3736 Part A			
				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]	
		n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95% CI]	p 値	n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	反応 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値
43	プラセボ	71	23 (32.4)	---	---	188	49 (26.1)	---	---	259	72 (27.8)	---	---	49	13 (26.5)	---	---
	30mg	69	32 (46.4)	1.92 [0.96, 3.85]	0.0641	178	60 (33.7)	1.32 [0.84, 2.07]	0.2340	247	92 (37.2)	1.43 [0.98, 2.09]	0.0628	52	10 (19.2)	0.66 [0.26, 1.70]	0.3867
	20mg	74	39 (52.7)	2.48 [1.26, 4.88]	0.0086	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
50	プラセボ	71	23 (32.4)	---	---	187	49 (26.2)	---	---	258	72 (27.9)	---	---	47	11 (23.4)	---	---
	30mg	69	32 (46.4)	1.78 [0.90, 3.55]	0.0994	171	59 (34.5)	1.35 [0.85, 2.12]	0.1994	240	91 (37.9)	1.45 [0.99, 2.12]	0.0556	52	9 (17.3)	0.69 [0.25, 1.89]	0.4725
	20mg	71	35 (49.3)	2.09 [1.06, 4.11]	0.0330	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
57	プラセボ	68	24 (35.3)	---	---	184	47 (25.5)	---	---	252	71 (28.2)	---	---	46	11 (23.9)	---	---
	30mg	68	30 (44.1)	1.49 [0.74, 3.00]	0.2632	175	55 (31.4)	1.21 [0.77, 1.93]	0.4096	243	85 (35.0)	1.26 [0.86, 1.84]	0.2432	52	7 (13.5)	0.48 [0.17, 1.37]	0.1675
	20mg	69	36 (52.2)	2.07 [1.03, 4.12]	0.0399	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit as well at baseline was used as the denominator of percentage.

b Number of participants with a HAM-D17 response. (HAM-D17 response is defined as a 50% or greater reduction from baseline in HAM-D17 total score.)

c IPW-GEE analysis. If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and 'N/A' was shown at the excluded time points.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction effect (study intervention and time point).
Covariate: baseline HAM-D17 total score, Sex (Male, Female), study identifier and presence or absence of prior drug for depressive episodes (A3734 only).
Working correlation structure: independent.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.3.1，5.3.5.1-01_Table 11.4-2/表 2.7.6.16-7，5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1/表 2.7.6.17-11，5.3.5.1-03_Table 14.2.1.1/表 2.7.6.18-8

表 2.7.3.3-14 Day 15 の HAM-D17 反応率 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

試験	投与群	n [b]	HAM-D17 反応 n [c] (%)	プラセボとの比較 [d]	
				調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
217-MDD-201B	プラセボ	42	17 (40.5)	---	---
	30 mg	42	33 (78.6)	9.6 [2.9, 31.6]	0.0002
217-MDD-301A	プラセボ	141	60 (42.6)	---	---
	20 mg	152	65 (42.8)	1.03 [0.65, 1.63]	0.8903
	30 mg	153	77 (50.3)	1.43 [0.91, 2.25]	0.1207
217-MDD-301B	プラセボ	251	118 (47.0)	---	---
	50 mg	248	139 (56.0)	1.40 [0.99, 1.98]	0.0599

FAS = full analysis set; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a 217-MDD-201B，217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団).

b Number of participants with non-missing HAM-D17 score on Day 15 as well at baseline was used as the denominator of percentage.

c Number of participants with a HAM-D17 response. (HAM-D17 response is defined as a 50% or greater reduction from baseline in HAM-D17 total score.)

d IPW-GEE analysis.
Factors: study intervention, baseline HAM-D17 total score, study site (217-MDD-201B only), antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
For the model parameters estimation, the exchangeable working correlation structure was used (217-MDD-201B).
Covariance structure: unstructured (217-MDD-301A and 217-MDD-301B).

出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.9/表 2.7.6.19-9，5.3.5.1-05_Table 14.2.2.3.3.3/表 2.7.6.20-10，5.3.5.1-06_Table 14.2.1.4.1 及び Table 14.2.1.4.2/表 2.7.6.21-10

表 2.7.3.3-15 Day 15 の HAM-D17 反応率 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

試験	投与群	n[a]	HAM-D17 反応 n[b] (%)	プラセボとの比較 [c]	
				調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
217-PPD-201B	プラセボ	73	35 (47.9)	---	---
	30 mg	74	53 (71.6)	2.63 [1.34, 5.16]	0.0049
217-PPD-301	プラセボ	90	35 (38.9)	---	---
	50 mg	93	53 (57.0)	2.020 [1.112, 3.670]	0.0209

FAS = full analysis set; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a Number of participants with non-missing HAM-D17 score on Day 15 as well at baseline was used as the denominator of percentage.

b Number of participants with a HAM-D17 response. (HAM-D17 response is defined as a 50% or greater reduction from baseline in HAM-D17 total score.)

c IPW-GEE analysis.
Factors: study intervention, baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
An unstructured correlation matrix was used to model the within subject correlation (217-PPD-201B).
Covariance structure: unstructured (217-PPD-301).

出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.5.1/表 2.7.6.23-9，5.3.5.1-09_Table 14.2.1.4.1 及び Table 14.2.1.4.2/表 2.7.6.24-10

2.7.3.3.2.4 副次評価項目：HAM-D17 寛解率

国内比較試験の各時点の HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 以下となった試験参加者の割合) を表 2.7.3.3-16 に示す．また，Day 15 の HAM-D17 寛解率について，海外うつ病対象比較試験の結果を表 2.7.3.3-17 に，海外産後うつ対象比較試験の結果を表 2.7.3.3-18 に示す．

A3731 試験及び A3734 試験 Part A での Day 15 の HAM-D17 寛解率は，A3731 試験では 30 mg

群 9.1% (7/77 例)，20 mg 群 10.0% (8/80 例)，プラセボ群 3.8% (3/79 例)，A3734 試験 Part A では 30 mg 群 7.8% (15/192 例)，プラセボ群 4.6% (9/194 例) であった．いずれの試験でも 30 mg 群及び 20 mg 群共に Day 15 の HAM-D17 寛解率はプラセボ群より高かった．30 mg 群の各評価時点の HAM-D17 寛解率は，いずれの試験でも，投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで増加し，A3731 試験の Day 3 を除き治療期 (Day 3～15) 中の全ての評価時点でプラセボ群より高かった．投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では，いずれの投与群でも増加傾向を示したが，30 mg 群の HAM-D17 寛解率は全ての評価時点でプラセボ群より高かった．

A3731/A3734 Part A 併合でも，Day 15 の HAM-D17 寛解率は 30 mg 群 8.2% (22/269 例)，プラセボ群 4.4% (12/273 例) であり，30 mg 群ではプラセボ群より高かった．30 mg 群の各評価時点の HAM-D17 寛解率は，A3731 試験及び A3734 試験 Part A と同様の推移であった．

A3736 試験 Part A での Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群 5.7% (3/53 例)，プラセボ群 9.8% (5/51 例) であり，30 mg 群ではプラセボ群より低かった．30 mg 群の各評価時点の HAM-D17 寛解率は，治療期及び後観察期 (Day 3～57) 中の全ての評価時点でプラセボ群より低かった．

なお，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A では，HAM-D17 反応率と同様に治療期及び後観察期 (Day 3～57) 中の全ての評価時点で HAM-D17 寛解率が 50%に満たないため，ベースラインから最初の HAM-D17 寛解までの日数の中央値は推定できなかった．

海外うつ病対象比較試験において，217-MDD-201B 試験での 30 mg 群，217-MDD-301A 試験での 30 mg 群及び 217-MDD-301B 試験での 50 mg 群共に Day 15 の HAM-D17 寛解率はプラセボ群より高かった (それぞれ $p = 0.0005$，$p = 0.0756$，$p = 0.5495$)．217-MDD-301A 試験での 20 mg 群の Day 15 の HAM-D17 寛解率は，プラセボ群と同程度であった．

海外産後うつ病対象比較試験では，いずれの試験でも 30 mg 群及び 50 mg 群共に Day 15 の HAM-D17 寛解率はプラセボ群より高かった (それぞれ $p = 0.0110$，$p = 0.1110$)．

表 2.7.3.3-16 HAM-D17 寛解率 (FAS) (国内比較試験)

時点 (日)	投与群	A3731				A3734 Part A				A3731/A3734 Part A 併合				A3736 Part A			
				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]	
		n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95% CI]	p 値	n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値
3	プラセボ	78	0	---	---	199	0	---	---	277	0 (0.0)	---	---	52	2 (3.8)	---	---
	30mg	79	0	---	---	201	1 (0.5)	---	---	280	1 (0.4)	---	---	55	0	---	---
	20mg	83	0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
8	プラセボ	79	0	---	---	196	2 (1.0)	---	---	275	2 (0.7)	---	---	52	3 (5.8)	---	---
	30mg	78	3 (3.8)	---	---	198	7 (3.5)	3.57 [0.74, 17.37]	0.1144	276	10 (3.6)	5.16 [1.12, 23.85]	0.0355	55	1 (1.8)	0.30 [0.03, 3.01]	0.3070
	20mg	83	1 (1.2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15	プラセボ	79	3 (3.8)	---	---	194	9 (4.6)	---	---	273	12 (4.4)	---	---	51	5 (9.8)	---	---
	30mg	77	7 (9.1)	2.55 [0.64, 10.12]	0.1833	192	15 (7.8)	1.74 [0.74, 4.07]	0.2033	269	22 (8.2)	1.94 [0.94, 4.00]	0.0741	53	3 (5.7)	0.54 [0.12, 2.42]	0.4209
	20mg	80	8 (10.0)	2.81 [0.72, 10.88]	0.1351	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
22	プラセボ	76	7 (9.2)	---	---	195	14 (7.2)	---	---	271	21 (7.7)	---	---	50	6 (12.0)	---	---
	30mg	74	10 (13.5)	1.55 [0.56, 4.28]	0.3955	187	19 (10.2)	1.44 [0.70, 2.96]	0.3181	261	29 (11.1)	1.47 [0.82, 2.64]	0.2005	52	5 (9.6)	0.76 [0.21, 2.66]	0.6636
	20mg	80	9 (11.3)	1.28 [0.45, 3.61]	0.6428	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
29	プラセボ	76	8 (10.5)	---	---	192	15 (7.8)	---	---	268	23 (8.6)	---	---	50	8 (16.0)	---	---
	30mg	73	11 (15.1)	1.54 [0.58, 4.06]	0.3838	185	27 (14.6)	1.97 [1.01, 3.83]	0.0470	258	38 (14.7)	1.80 [1.04, 3.12]	0.0352	53	3 (5.7)	0.30 [0.08, 1.21]	0.0919
	20mg	74	12 (16.2)	1.66 [0.64, 4.34]	0.2985	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
36	プラセボ	75	11 (14.7)	---	---	189	21 (11.1)	---	---	264	32 (12.1)	---	---	50	10 (20.0)	---	---
	30mg	71	19 (26.8)	2.14 [0.93, 4.89]	0.0724	179	30 (16.8)	1.56 [0.86, 2.85]	0.1450	250	49 (19.6)	1.73 [1.07, 2.81]	0.0261	53	4 (7.5)	0.32 [0.09, 1.09]	0.0686
	20mg	74	13 (17.6)	1.24 [0.51, 2.98]	0.6336	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

時点(日)	投与群	A3731				A3734 Part A				A3731/A3734 Part A 併合				A3736 Part A			
				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]				プラセボとの比較 [c]	
		n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95% CI]	p 値	n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値	n [a]	寛解 n [b] (%)	調整済みオッズ比 [95%CI]	p 値
43	プラセボ	71	13 (18.3)	---	---	188	25 (13.3)	---	---	259	38 (14.7)	---	---	49	8 (16.3)	---	---
	30mg	69	17 (24.6)	1.51 [0.66, 3.44]	0.3250	178	33 (18.5)	1.43 [0.81, 2.52]	0.2127	247	50 (20.2)	1.43 [0.90, 2.27]	0.1324	52	3 (5.8)	0.30 [0.07, 1.20]	0.0880
	20mg	74	16 (21.6)	1.27 [0.56, 2.91]	0.5665	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
50	プラセボ	71	12 (16.9)	---	---	187	24 (12.8)	---	---	258	36 (14.0)	---	---	47	10 (21.3)	---	---
	30mg	69	18 (26.1)	1.64 [0.73, 3.70]	0.2324	171	30 (17.5)	1.35 [0.75, 2.41]	0.3149	240	48 (20.0)	1.45 [0.90, 2.33]	0.1232	52	4 (7.7)	0.29 [0.08, 1.01]	0.0518
	20mg	71	17 (23.9)	1.42 [0.63, 3.22]	0.3975	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
57	プラセボ	68	12 (17.6)	---	---	184	25 (13.6)	---	---	252	37 (14.7)	---	---	46	11 (23.9)	---	---
	30mg	68	17 (25.0)	1.63 [0.71, 3.76]	0.2512	175	34 (19.4)	1.44 [0.82, 2.54]	0.2022	243	51 (21.0)	1.46 [0.92, 2.34]	0.1097	52	5 (9.6)	0.31 [0.10, 0.98]	0.0462
	20mg	69	17 (24.6)	1.55 [0.67, 3.57]	0.3034	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit was used as the denominator of percentage.

b Number of participants with a HAM-D17 remission. (HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of <= 7.)

c IPW-GEE analysis. If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction effect (study intervention and time point).
Covariate: baseline HAM-D17 total score, sex, study identifier, and presence or absence of prior drug for depressive episodes (A3734 only).
Working correlation structure: independent.

出典：CTD 用解析_Table 14.2.4.1，5.3.5.1-01_Table 14.2.1.3.1/表 2.7.6.16-8，5.3.5.1-02_Table 14.2.5.1/表 2.7.6.17-12， 5.3.5.1-03_Table 14.2.5.1/表 2.7.6.18-11

表 2.7.3.3-17 Day 15 の HAM-D17 寛解率 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

試験	投与群	n [b]	HAM-D17 寛解 n [c] (%)	プラセボとの比較 [d]	
				調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
217-MDD-201B	プラセボ	42	11 (26.2)	---	---
	30 mg	42	27 (64.3)	5.3 [2.1, 13.3]	0.0005
217-MDD-301A	プラセボ	141	33 (23.4)	---	---
	20 mg	152	35 (23.0)	1.06 [0.62, 1.83]	0.8245
	30 mg	153	48 (31.4)	1.59 [0.95, 2.67]	0.0756
217-MDD-301B	プラセボ	251	68 (27.1)	---	---
	50 mg	248	74 (29.8)	1.13 [0.76, 1.66]	0.5495

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a 217-MDD-201B，217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団).

b Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit was used as the denominator of percentage.

c Number of participants with a HAM-D17 remission. (HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of <= 7.)

d IPW-GEE analysis.
Factors: study intervention, baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
For the model parameters estimation, the exchangeable working correlation structure was used (217-MDD-201B).
Covariance structure: unstructured (217-MDD-301A and 217-MDD-301B).

出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.10/表 2.7.6.19-11，5.3.5.1-05_Table 14.2.2.3.5.7/表 2.7.6.20-11，5.3.5.1-06_Table 14.2.1.5.1 及び Table 14.2.1.5.2/表 2.7.6.21-11

表 2.7.3.3-18 Day 15 の HAM-D17 寛解率 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

試験	投与群	n[a]	HAM-D17 寛解 n[b] (%)	プラセボとの比較 [c]	
				調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
217-PPD-201B	プラセボ	73	17 (23.3)	---	---
	30 mg	74	33 (44.6)	2.53 [1.24, 5.17]	0.0110
217-PPD-301	プラセボ	90	15 (16.7)	---	---
	50 mg	93	25 (26.9)	1.781 [0.876, 3.621]	0.1110

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit was used as the denominator of percentage.

b Number of participants with a HAM-D17 remission. (HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of <= 7.)

c IPW-GEE analysis.
Factors: study intervention, baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
An unstructured correlation matrix was used to model the within subject correlation (217-PPD-201B).
Covariance structure: unstructured (217-PPD-301).

出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.6.1/表 2.7.6.23-10，5.3.5.1-09_Table 14.2.1.5.1 及び Table 14.2.1.5.2/表 2.7.6.24-11

2.7.3.3.2.5 副次評価項目：CGI-I 改善率

Day 15 の CGI-I 改善率 (CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」と判定された試験参加者の割合) を，国内比較試験は表 2.7.3.3-19 に，海外うつ病対象比較試験は表 2.7.3.3-20 に，海外産後うつ病対象比較試験は表 2.7.3.3-21 に示す.

A3731 試験及び A3734 試験 Part A は，いずれの試験でも 30 mg 群の Day 15 の CGI-I 改善率はプラセボ群より高かった．30 mg 群の各評価時点の CGI-I 改善率は，A3731 試験では Day 3 及び

Day 8，A3734 Part A では Day 3 及び Day 8 でプラセボ群より高かった (それぞれ p = 0.1338，p = 0.0062，p = 0.0193，p = 0.0015) (表 2.7.6.16-9，表 2.7.6.17-13 参照).

A3736 試験 Part A では，Day 15 の CGI-I 改善率は 30 mg 群 20.8% (11/53 例)，プラセボ群 29.4% (15/51 例) であり，30 mg 群ではプラセボ群より低かった.

海外うつ病対象比較試験の 217-MDD-201B 試験及び 217-MDD-301B 試験では，30 mg 群及び 50 mg 群共に Day 15 の CGI-I 改善率はプラセボ群より高かった (それぞれ p = 0.0007，p = 0.0191). また，海外産後うつ病対象比較試験では，いずれの試験でも，30 mg 群及び 50 mg 群共に Day 15 の CGI-I 改善率はプラセボ群より高かった (それぞれ p = 0.0276，p = 0.0089).

表 2.7.3.3-19 Day 15 の CGI-I 改善率 (FAS) (国内比較試験)

試験	投与群	n [a]	CGI-I 改善 n [b] (%)	プラセボとの比較 [c]	
				調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
A3731	プラセボ	79	18 (22.8)		
	20 mg	80	24 (30.0)	1.42 [0.70, 2.90]	0.3358
	30 mg	77	27 (35.1)	1.82 [0.90, 3.71]	0.0970
A3734 Part A	プラセボ	194	51 (26.3)	---	---
	30 mg	192	60 (31.3)	1.29 [0.83, 2.02]	0.2530
A3736 Part A	プラセボ	51	15 (29.4)	---	---
	30 mg	53	11 (20.8)	0.67 [0.26, 1.74]	0.4132

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a Number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.

b Number of participants with an Improvement of CGI-I. Improvement of CGI-I was defined as having a CGI-I score of 'very much improved' or 'much improved'.
The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.

c IPW-GEE analysis.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction between study intervention and time point.
Covariate: baseline CGI-S score and sex for A3731 and A3736, baseline CGI-S score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes for A3734.
Working correlation structure: independent.

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.2.1.1/表 2.7.6.16-9，5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1.1/表 2.7.6.17-13，5.3.5.1-03_Table 14.2.12.1.1/表 2.7.6.18-12

表 2.7.3.3-20 Day 15 の CGI-I 改善率 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

試験	投与群	n [b]	CGI-I 改善 n [c] (%)	プラセボとの比較 [d]	
				調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	p 値
217-MDD-201B	プラセボ	42	19 (45.2)	---	---
	30 mg	42	33 (78.6)	8.6 [2.5, 29.5]	0.0007
217-MDD-301A	プラセボ	141	65 (46.1)	---	---
	20 mg	151	71 (47.0)	1.05 [0.67, 1.65]	0.8303
	30 mg	152	84 (55.3)	1.43 [0.91, 2.24]	0.1199
217-MDD-301B	プラセボ	251	128 (51.0)	---	---
	50 mg	248	154 (62.1)	1.52 [1.07, 2.16]	0.0191

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; FAS = full analysis set; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a 217-MDD-201B，217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団).

b Number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.

c Number of participants with an Improvement of CGI-I. Improvement of CGI-I was defined as having a CGI-I score of

'very much improved' or 'much improved'. The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.

d IPW-GEE analysis.
Factors: study intervention, baseline CGI-S score, study site (217-MDD-201B only), antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
For the model parameters estimation, the exchangeable working correlation structure was used (217-MDD-201B).
Covariance structure: unstructured (217-MDD-301A and 217-MDD-301B).

出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.4.2.2/表 2.7.6.19-13，5.3.5.1-05_Table 14.2.2.5.8/表 2.7.6.20-12，5.3.5.1-06_Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2/表 2.7.6.21-12

表 2.7.3.3-21 Day 15 の CGI-I 改善率 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

試験	投与群	n[a]	CGI-I 改善率 n[b] (%)	プラセボとの比較[c] 調整済みオッズ比 [95%信頼区間]	プラセボとの比較[c] p 値
217-PPD-201B	プラセボ	73	38 (52.1)	---	---
	30 mg	74	53 (71.6)	2.16 [1.09, 4.28]	0.0276
217-PPD-301	プラセボ	90	42 (46.7)	---	---
	50 mg	93	62 (66.7)	2.23 [1.223, 4.072]	0.0089

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; FAS = full analysis set; IPW-GEE = inverse probability weighted-generalized estimating equation

a Number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.

b Number of participants with an Improvement of CGI-I. Improvement of CGI-I was defined as having a CGI-I score of 'very much improved' or 'much improved'. The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.

c IPW-GEE analysis.
Factors: study intervention, baseline CGI-S score, antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
An unstructured correlation matrix was used to model the within subject correlation (217-PPD-201B).
Covariance structure: unstructured (217-PPD-301).

出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.3.2.4.1/表 2.7.6.23-12，5.3.5.1-09_Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2/表 2.7.6.24-12

2.7.3.3.2.6 副次評価項目：CGI-S スコアのベースラインからの変化量

Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を，国内比較試験は表 2.7.3.3-22 に，海外うつ病対象比較試験は表 2.7.3.3-23 に，海外産後うつ病対象比較試験は表 2.7.3.3-24 に示す．

A3734 試験 Part A では，30 mg 群の Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より大きかった (p = 0.1315)．A3736 試験 Part A では，30 mg 群の Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群より小さかった．

海外うつ病対象比較試験の 217-MDD-301A 試験及び 217-MDD-301B 試験では，20 mg 群，30 mg 群及び 50 mg 群の CGI-S スコアのベースラインから変化量は，プラセボ群よりも大きかった (それぞれ p = 0.6905，p = 0.1082，p = 0.1193)．また，海外産後うつ病対象比較試験の 217-PPD-301 試験でも，50 mg 群の CGI-S スコアは，プラセボ群よりもベースラインから減少した (p = 0.0052)．

表 2.7.3.3-22 Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (国内比較試験)

投与群	Day 1 (ベースライン)		Day 15		変化量 [a]	プラセボ群との比較 [a]	
	例数	算術平均値 (標準偏差)	例数	算術平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
A3734 Part A							
プラセボ	199	4.4 (0.7)	194	3.8 (0.9)	-0.59 (0.06)	---	---
30 mg	204	4.4 (0.7)	192	3.7 (0.8)	-0.72 (0.06)	-0.13 [-0.30, 0.04]	0.1315
A3736 Part A							
プラセボ	52	4.4 (0.6)	51	3.7 (0.9)	-0.59 (0.11)	---	---
30 mg	55	4.2 (0.4)	53	3.7 (0.7)	-0.50 (0.11)	0.09 [-0.21, 0.39]	0.5554

CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; MMRM = mixed-effect model for repeated measures

a MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, time point, interaction between study intervention and time point.
Covariate: baseline CGI-S score and sex for A3736, baseline CGI-S score, sex, and presence or absence of prior drug for depressive episodes for A3734.
Covariance structure: unstructured.

出典： 5.3.5.1-02_Table 14.2.13.4/表 2.7.6.17-14，5.3.5.1-03_Table 14.2.13.4/表 2.7.6.18-13

表 2.7.3.3-23 Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団 [a]) (海外うつ病対象比較試験)

投与群	Day 1 (ベースライン)		Day 15		変化量 [b]	プラセボ群との比較 [b]	
	例数	算術平均値 (標準偏差)	例数	算術平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値
217-MDD-201B							
プラセボ	44	4.8 (0.68)	42	3.4 (1.19)	-	-	-
30 mg	45	4.7 (0.51)	42	2.4 (1.19)	-	-	-
217-MDD-301A (Key secondary)							
プラセボ	157	4.8 (0.55)	141	-1.5 (1.31)	-1.5 (0.10)	-	-
20 mg	159	4.8 (0.52)	151	-1.6 (1.35)	-1.6 (0.11)	-0.1 [-0.4, 0.2]	0.6905
30 mg	166	4.8 (0.44)	152	-1.8 (1.42)	-1.7 (0.11)	-0.2 [-0.5, 0.1]	0.1082
217-MDD-301B (Key secondary)							
プラセボ	268	4.8 (0.52)	251	-1.7 (1.35)	-1.6 (0.08)	-	-
50 mg	266	4.7 (0.55)	248	-1.9 (1.33)	-1.8 (0.08)	-0.2 [-0.4, 0.0]	0.1193

CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; FAS = full analysis set; MMRM = mixed-effect model for repeated measures

a 217-MDD-201B，217-MDD-301B は FAS，217-MDD-301A は modified FAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の集団)

b MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, baseline CGI-S score, study site (217-MDD-201B only), antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
Covariance structure: unstructured.

出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.5.1.2/表 2.7.6.19-14，5.3.5.1-05_Table 14.2.2.5.9 及び Table 14.2.2.5.10/表 2.7.6.20-9，5.3.5.1-06_Table 14.2.3.1.1 及び Table 14.2.3.1.2/表 2.7.6.21-9

表 2.7.3.3-24 Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験)

投与群	Day 1 (ベースライン)		Day 15		変化量 [a]	プラセボ群との比較 [a]	
	例数	算術平均値 (標準偏差)	例数	算術平均値 (標準偏差)	調整平均値 (標準誤差)	調整群間差 [95%信頼区間]	p 値
217-PPD-201B							
プラセボ	74	4.9 (0.52)	73	3.2 (1.31)	-	-	-
30 mg	76	5.0 (0.58)	74	2.5 (1.32)	-	-	-
217-PPD-301 (Key secondary)							
プラセボ	97	4.9 (0.58)	90	3.3 (1.33)	-1.6 (0.139)	-	-
50 mg	98	5.0 (0.66)	93	2.8 (1.32)	-2.2 (0.138)	-0.6 [-0.9, -0.2]	0.0052

CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; FAS = full analysis set; MMRM = mixed-effect model for repeated measures
a MMRM analysis.
Fixed effects: study intervention, baseline CGI-S total score, antidepressant use at baseline (Yes or No), time point, and time point-by-study intervention interaction.
Covariance structure: unstructured.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.3.1.1，5.3.5.1-09_Table 14.2.3.1.1 及び Table 14.2.3.1.2

2.7.3.3.2.7 その他の副次評価項目

国内比較試験では，試験参加者自身が評価する指標として，PGI-I，PHQ-9，SF-36，ISI による評価を副次評価項目とした (SF-36 は A3736 試験では評価せず [表 2.7.3.1-2 参照]).

30 mg 群の Day 15 の PGI-I 改善率 (PGI-I が「とても良くなった」又は「良くなった」と判定された試験参加者の割合) は A3731 試験，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A のいずれの試験でも，プラセボ群より高かった (表 2.7.6.16-10，表 2.7.6.17-15，表 2.7.6.18-14 参照).

30 mg 群の Day 15 の PHQ-9 スコア (スコアが低くなれば症状が改善した状態を示す) は，A3731 試験，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A のいずれの試験でも，ベースラインから減少したが，プラセボ群よりも減少した試験は A3731 試験のみであった (表 2.7.6.16-11，表 2.7.6.17-16，表 2.7.6.18-15 参照).

30 mg 群の Day 15 の SF-36 サマリースコア (スコアが高くなれば生活の質が改善した状態を示す) のうち，身体的側面スコアは，A3731 試験のみプラセボ群よりもベースラインから増加したが，精神的側面スコアは，A3731 試験及び A3734 試験 Part A のいずれの試験でも，プラセボ群よりもベースラインから増加した．(表 2.7.6.16-12，表 2.7.6.17-17 参照).

30 mg 群の Day 15 の ISI スコア (スコアが低くなれば不眠症状が改善した状態を示す) は，A3731 試験，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A のいずれの試験でも，プラセボ群よりもベースラインから減少した (表 2.7.3.6-14，表 2.7.3.6-15，表 2.7.6.18-16 参照).

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

ズラノロン単剤での有効性を評価した国内比較試験を併合 (A3731/A3734 Part A 併合) した解析集団に基づき，主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を，HAM-D17 合計スコアのベースライン値 (24 以下，25 以上)，性別 (男性，女性)，BMI (25 未満，25 以上)，うつ病相回数 (3 回未満，3 回以上)，今回病相の罹病期間 (4 ヵ月未満，4 ヵ月以上)，今回病相に対する前治療薬の有無 (あり，なし)，年齢 (18 歳以上 25 歳未満，25 歳以

上 45 歳未満，45 歳以上 65 歳未満，65 歳以上)，HAM-D17 自殺スコアのベースライン値 (0，1 以上) の部分集団で解析した結果を図 2.7.3.3-9 に示す.

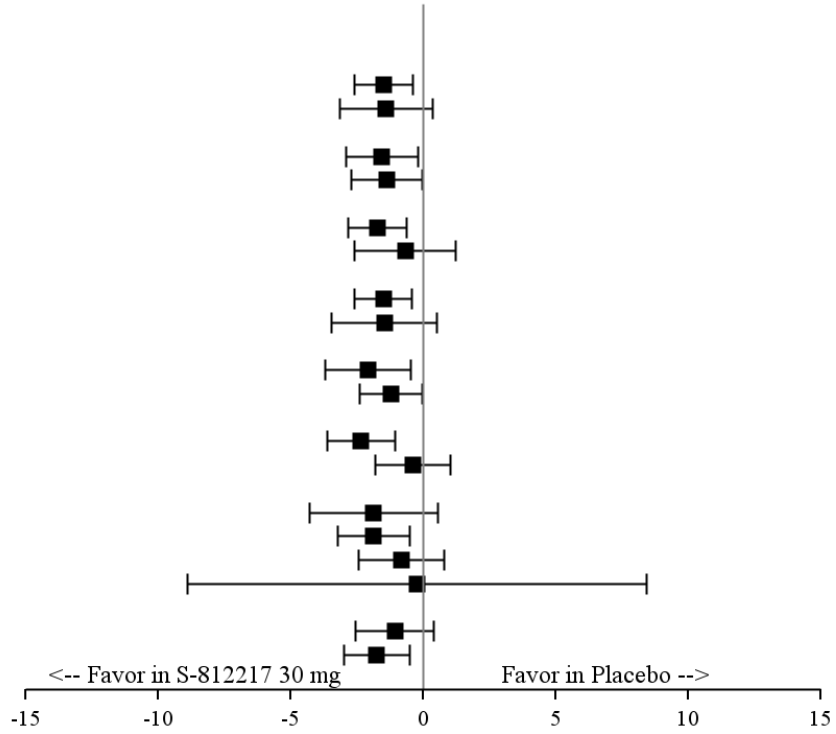
30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群よりベースラインから減少した．特に，HAM-D17 合計スコアが 24 以下，男性，女性，BMI が 25 未満，うつ病相回数が 3 回未満，今回病相の罹病期間が 4 ヵ月未満，今回病相の罹病期間が 4 ヵ月以上，今回病相に対する前治療薬あり，25 歳以上 45 歳未満，HAM-D17 自殺スコアのベースライン値が 1 以上の各部分集団では，30 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差の 95%信頼区間が 0 を含まず，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，プラセボ群よりもベースラインから減少した．65 歳以上の部分集団は 12 例であり，試験参加者数が少なかった.

次に，A3736 試験 Part A で，Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を，HAM-D17 合計スコアのベースライン値 (20 未満，20 以上)，性別 (男性，女性)，BMI (25 未満，25 以上)，うつ病相回数 (3 回未満，3 回以上)，今回病相の罹病期間 (4 ヵ月未満，4 ヵ月以上)，併用薬の種類 (SSRI，SNRI，S-RIM，その他)，無作為化前の抗うつ薬使用期間 (4～8 週間，8 週間以上)，年齢 (18 歳以上 25 歳未満，25 歳以上 45 歳未満，45 歳以上)，HAM-D17 自殺スコアのベースライン値 (0，1 以上) の部分集団で解析した結果を図 2.7.3.3-10 に示す.

95%信頼区間が算出できなかった部分集団を除く全ての部分集団で，30 mg 群とプラセボ群との調整平均値の差の 95%信頼区間が 0 を含んでおり，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であった．しかし，HAM-D17 合計スコアが 20 未満，女性，BMI が 25 未満，今回病相の罹病期間が 4 ヵ月未満，併用薬の種類が SSRI 又は S-RIM，25 歳以上 45 歳未満，HAM-D17 自殺スコアのベースライン値が 1 以上の各部分集団では，30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群よりもベースラインから減少する傾向がみられた．年齢 18 歳以上 25 歳未満の部分集団は 16 例であり，試験参加者数が少なかった.

図 2.7.3.3-9 部分集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3731/A3734 Part A 併合)

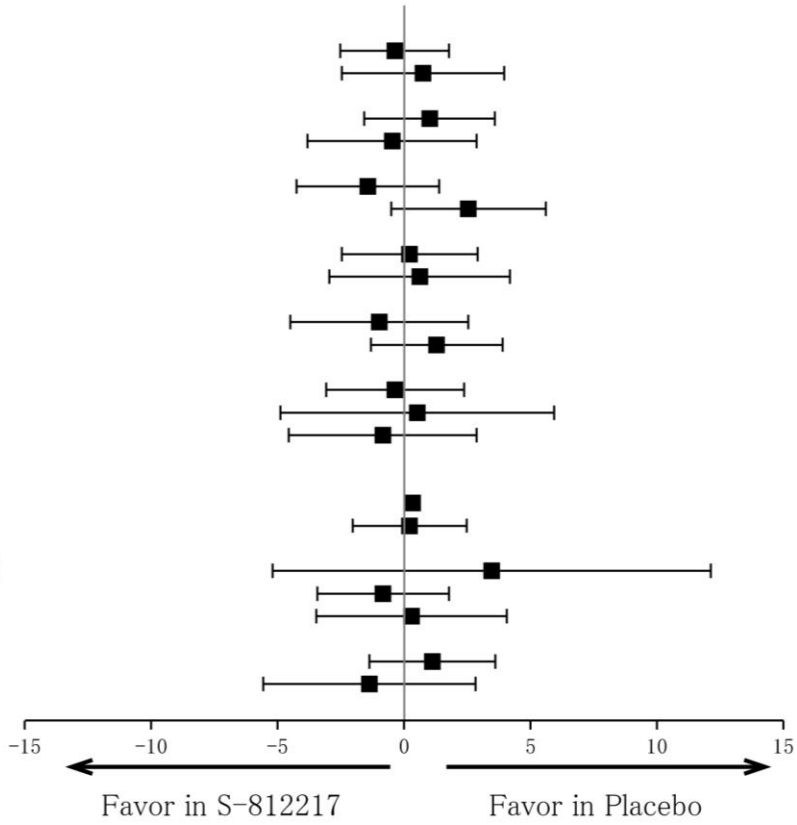
Subgroup	n (%)	Difference in Adjusted Mean	95% CI
Baseline value of HAM-D17 total score			
<= 24	355 (63.2)	-1.51	[-2.62, -0.39]
>= 25	207 (36.8)	-1.41	[-3.15, 0.33]
Sex			
Male	268 (47.7)	-1.57	[-2.93, -0.20]
Female	294 (52.3)	-1.39	[-2.72, -0.07]
BMI			
< 25	406 (72.2)	-1.74	[-2.85, -0.63]
>= 25	156 (27.8)	-0.70	[-2.59, 1.20]
Episode recurrences			
< 3	420 (74.7)	-1.53	[-2.62, -0.44]
>= 3	139 (24.7)	-1.48	[-3.48, 0.51]
Duration of current episode at randomization			
Less than 4 months	189 (33.6)	-2.10	[-3.71, -0.50]
4 months or more	373 (66.4)	-1.22	[-2.40, -0.04]
Prior drug for the current episode			
Yes	313 (55.7)	-2.36	[-3.64, -1.07]
No	249 (44.3)	-0.40	[-1.81, 1.01]
Age			
>= 18 to < 25	70 (12.5)	-1.89	[-4.30, 0.53]
>= 25 to < 45	280 (49.8)	-1.88	[-3.25, -0.51]
>= 45 to < 65	200 (35.6)	-0.85	[-2.46, 0.77]
>= 65	12 (2.1)	-0.23	[-8.91, 8.44]
Baseline value of HAM-D suicide score			
0	240 (42.7)	-1.09	[-2.56, 0.38]
>= 1	322 (57.3)	-1.77	[-3.01, -0.53]



BMI = body mass index; CI = confidence interval; HAM-D17= 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.1.3

図 2.7.3.3-10 部分集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (A3736 Part A)

Subgroup	n (%)	Difference in adjusted mean	95% CI
Baseline value of HAM-D17 total score			
< 20	46 (43.0)	-0.38	[-2.55,1.79]
>= 20	61 (57.0)	0.73	[-2.49,3.96]
Sex			
Male	57 (53.3)	1.00	[-1.60,3.60]
Female	50 (46.7)	-0.48	[-3.85,2.89]
BMI			
< 25	59 (55.1)	-1.44	[-4.28,1.40]
>= 25	48 (44.9)	2.53	[-0.55,5.62]
Episode recurrences			
< 3	66 (61.7)	0.21	[-2.50,2.92]
>= 3	41 (38.3)	0.61	[-2.98,4.19]
Duration of current episode at randomization			
Less than 4 months	41 (38.3)	-0.99	[-4.52,2.55]
4 months or more	66 (61.7)	1.28	[-1.35,3.90]
Concomitant antidepressant			
SSRI	62 (57.9)	-0.37	[-3.12,2.39]
SNRI	25 (23.4)	0.51	[-4.93,5.95]
Serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator	20 (18.7)	-0.86	[-4.60,2.88]
Other	0	---	[---,---]
Duration of concomitant antidepressant prior to randomization			
4-8 weeks	15 (14.0)	0.33	[---,---]
8 weeks or more	92 (86.0)	0.21	[-2.06,2.48]
Age			
>= 18 to < 25	16 (15.0)	3.46	[-5.23,12.15]
>= 25 to < 45	54 (50.5)	-0.84	[-3.46,1.78]
>= 45	37 (34.6)	0.28	[-3.51,4.07]
Baseline value of HAM-D suicide score			
0	76 (71.0)	1.11	[-1.39,3.62]
>= 1	31 (29.0)	-1.39	[-5.61,2.83]



BMI = body mass index; CI = Confidence Interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; S-812217 = zuranolone; SNRI = Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor; S-RIM = Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin Receptor Modulator; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
出典：5.3.5.1-03_Figure 14.2.2.4

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 国内比較試験における用法・用量に関する分析

国内うつ病患者対象試験は，いずれも 14 日間の 1 日 1 回夕食後投与で実施された．各試験のズラノロンの用量は，A3731 試験では 20 mg 又は 30 mg，A3734 試験 Part A 及び A3736 試験 Part A では 30 mg であった (2.7.3.1.4 項参照).

これらの国内うつ病患者対象試験で得られた有効性主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，A3731 試験では 20 mg 群 −8.18，30 mg 群 −8.33，プラセボ群 −6.09 であり，A3734 試験 Part A では 30 mg 群 −7.43，プラセボ群 −6.23 であり，A3736 試験 Part A では 30 mg 群 −4.94，プラセボ群 −5.24 であった．A3731 試験及び A3734 試験 Part A ではズラノロンのいずれの群でも Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群と比較して有意に減少し，プラセボに対する優越性が確認された (2.7.3.3.2.1 項参照)．他の抗うつ薬を併用しない単剤治療でのズラノロンの有効性を評価した A3731 試験及び A3734 試験 Part A 両試験の 30 mg 群でプラセボに対する優越性が確認されたことから，30 mg 群の有効性に関する再現性が認められたと考える．主要評価項目では A3731 試験の 20 mg 群と 30 mg 群の用量間に大きな違いはみられなかった．しかし，副次評価項目のうち，Day 3 及び 8 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差及び HAM-D17 反応率では，20 mg 群よりも 30 mg 群で高い傾向がみられ (A3731 試験での HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は Day 3 で 20 mg 群 −0.96，30 mg 群 −1.14，Day 8 で 20 mg 群 −1.65，30 mg 群 −2.14 で，HAM-D17 反応率は Day 3 で 20 mg 群 0%，30 mg 群 2.5%，プラセボ群 1.3%，Day 8 で 20 mg 群 7.2%，30 mg 群 17.9%，プラセボ群 6.3%)，本剤の即効性の観点で 30 mg 群は 20 mg 群よりも優れている傾向が確認された．したがって，有効性の観点では，20 mg よりも 30 mg がより適切な用量であると考えられる．なお，A3736 試験 Part A では，主要評価項目だけではなく多くの副次評価項目でも有効性は認められなかったことから，国内うつ病患者対象試験では，他の抗うつ薬併用時のズラノロンの有効性は確認できなかった．

以上より，他の抗うつ薬を併用しない単剤治療では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与する用法・用量で有効性が確認できたと考える．

2.7.3.4.2 海外比較試験との差異に関する分析

うつ病患者又は産後うつ病患者を対象とした海外患者対象試験では，国内うつ病患者対象試験と同様に，全ての試験で，14 日間の 1 日 1 回夕食後投与で実施された．ズラノロンの用量は，217-MDD-201B 試験及び 217-PPD-201B 試験では 30 mg (忍容性不良時には 20 mg に減量可)，217-MDD-301A 試験では固定用量の 20 mg 及び 30 mg，217-MDD-301B 試験及び 217-PPD-301 試験では 50 mg (忍容性不良時には 40 mg に減量可) であった (2.7.3.1.4 項参照).

これらの海外患者対象試験で得られた有効性の主要評価項目 (Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) の結果は，217-MDD-301A 試験以外の 4 試験では，30 mg 群及び 50 mg 群でプラセボ群に対する優越性が確認された (2.7.3.3.2.1 項参照).

このうち，30 mg 群に関して，217-MDD-301A 試験がそれ以外の試験と異なり優越性を確認できなかった要因は，他の抗うつ薬の併用による影響が考えられる．海外患者対象試験は，い

ずれも抗うつ薬併用患者 (抗うつ薬併用部分集団) と非併用患者 (単剤部分集団) の両方を対象として実施されており，抗うつ薬併用部分集団 (集団例数が少ないために解析しなかった 217-PPD-301 試験を除く) での Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，217-MDD-201B 試験の 30 mg 群ではプラセボ群よりもベースラインからの減少が有意であったものの，217-MDD-301A 試験の 30 mg 群では減少しなかった．一方で，単剤部分集団では，217-MDD-301A 試験も含めた全 5 試験で 30 mg 群及び 50 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアはプラセボ群より減少した ($p < 0.0001$～0.0165)(2.7.3.3.2.1 項参照)．これらのことから，抗うつ薬併用部分集団での有効性の反応性が試験間で大きく変動したことにより，217-MDD-301A 試験の 30 mg 群の有効性の結果が他の試験と異なったと考えられる．特に，217-MDD-201B 試験では入院観察下で評価しており，この試験デザインが，他の試験と異なり，単剤部分集団及び抗うつ薬併用部分集団のいずれでも有効性が顕著にみられた要因の 1 つであると考える．

なお，217-MDD-301A 試験の結果が得られた当時は，217-MDD-201B 試験と結果が異なった理由の1つとして製剤変更に伴う曝露量低下によるものと考えられていたが (2.7.3.2.5 項参照)，217-MDD-201B 試験，217-MDD-301A 試験，A3731 試験及び A3734 試験の 4 試験間で 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与後の 1 日あたりの AUC (血漿中薬物濃度-時間曲線下面積) を比較したところ (表 2.7.3.4-1 参照)，217-MDD-301A 試験と，他の 3 試験の 30 mg での 1 日あたりの AUC は同程度であることから，30 mg 群の有効性が異なった要因は製剤変更に伴う曝露の違いによるものではないと考える．

表 2.7.3.4-1 ズラノロン 1 日 1 回 14 日間反復投与後の推定曝露 (217-MDD-201B 試験，217-MDD-301A 試験，A3731 試験，A3734 試験)

試験	使用製剤	用量	例数	1 日あたりの AUC (ng·hr/mL)
217-MDD-201B	ProFill	30 mg	45	870.4
217-MDD-301A	Autofill	30 mg	173	873.8
A3731	Autofill	30 mg	77	987.2
A3734	Autofill	30 mg	191	1030

体内曝露量は，これまでに得られた海外患者対象試験及び国内患者対象試験 (第 1 相試験，大うつ病性うつ病及び産後うつ病対象第 2 相及び第 3 相試験含む) のズラノロンの血漿中濃度 (1577 例，13744 点) に対し母集団薬物動態解析を実施し，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 1 日あたりの AUC (ng·hr/mL) を推定した．
出典：S-812217-CPK-003-B_amendment1 Table 6

以上より，海外比較試験で 30 mg の有効性が認められない試験があったものの，これは抗うつ薬併用部分集団での有効性の反応性が試験間で異なることによるものであると考えられる．単剤部分集団ではいずれの試験でも 30 mg の有効性が確認されており，他の抗うつ薬を併用しない単剤治療では，海外うつ病患者に対しても，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 14 日間夕食後に経口投与する用法・用量で有効性が認められていると考える．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本項では，うつ病に対するズラノロンの長期有効性に関して，Part B に移行した試験参加者及び，臨床現場でズラノロンの再投与が想定される初回投与時の反応例集団について検討した．なお，A3736 試験 Part A で抗うつ薬併用時のズラノロン 30 mg のうつ症状改善効果が確認されなかったため，A3736 試験 Part B は治験依頼者の判断で早期中止した (2.7.3.1.1 項参照)．以下に詳細を示す．

2.7.3.5.1 長期有効性

2.7.3.5.1.1 試験参加者の内訳

(1) Part B の完了又は中止

A3734 試験 Part B は，A3734 Part A を終了した 377 例のうち，同意が得られ，安全性に問題のない試験参加者 307 例が組入れられた．Part B 移行例の内訳を表 2.7.3.5-1 に示す．Part B に組入れられた 307 例のうち，Part B を完了した試験参加者は全体で 133 例 (43.3%) であった．Part B を中止した試験参加者は全体で 174 例 (56.7%) で，主な中止理由は試験参加者からの申し出 (20.2%) 又はその他 (24.1%，その他のうち，治療サイクルを 6 回完了後に再投与基準に合致したために中止した試験参加者は 19.9%) であった．

A3736 試験 Part B は，A3736 Part A を終了した 101 例のうち，同意が得られ，安全性に問題のない試験参加者 82 例が組入れられた．Part B 移行例の内訳を表 2.7.3.5-2 に示す．Part B を中止した試験参加者は全体で 77 例 (93.9%) で，主な中止理由は治験依頼者による試験中止 (58.5%) であった．

表 2.7.3.5-1 試験参加者の内訳 (Part B 移行例) (A3734 Part B)

		30 mg / 30 mg N = 145 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 162 n (%)	合計 N = 307 n (%)
完了例		59 (40.7)	74 (45.7)	133 (43.3)
中止例		86 (59.3)	88 (54.3)	174 (56.7)
中止理由	有害事象	5 (3.4)	8 (4.9)	13 (4.2)
	試験参加者の申し出	33 (22.8)	29 (17.9)	62 (20.2)
	追跡不能	4 (2.8)	6 (3.7)	10 (3.3)
	効果不十分	5 (3.4)	10 (6.2)	15 (4.9)
	その他	39 (26.9)	35 (21.6)	74 (24.1)

30 mg / 30 mg は，Part A で 30 mg 群に割付けられた群であり，プラセボ / 30 mg は，Part A でプラセボ群に割付けられた群を示す．Part B でズラノロンを投与されていない症例を含む．
出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.1.2.2

表 2.7.3.5-2 試験参加者の内訳 (Part B 移行例) (A3736 Part B)

		30 mg / 30 mg N = 47 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 35 n (%)	合計 N = 82 n (%)
完了例		3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
中止例		44 (93.6)	33 (94.3)	77 (93.9)
中止理由	有害事象	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
	Protocol 逸脱	1 (2.1)	0	1 (1.2)
	試験参加者の申し出	4 (8.5)	7 (20.0)	11 (13.4)
	追跡不能	1 (2.1)	0	1 (1.2)
	効果不十分	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
	治験依頼者による試験中止	28 (59.6)	20 (57.1)	48 (58.5)
	その他	4 (8.5)	4 (11.4)	8 (9.8)

30 mg / 30 mg は，Part A で 30 mg 群に割付けられた群であり，プラセボ / 30 mg は，Part A でプラセボ群に割付けられた群を示す．Part B でズラノロンを投与されていない症例を含む.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.1.2.2

(2) Part B で実施した治療サイクル数

Part B では，ズラノロン 30 mg の 1 日 1 回 14 日間投与及びそれに続く 6 週間の休薬期間を 1 治療サイクルとし，加療必要時 (HAM-D17 合計スコア ≥ 14，かつうつ病エピソードが 2 週以上持続) にズラノロンの再投与を行った．Part B の治療サイクル数の上限は 6 回とした.

A3734 試験 Part B でズラノロンを投与した FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での治療サイクル数の内訳をそれぞれ表 2.7.3.5-3 及び表 2.7.3.5-4 に示す.

FAS-B では，治療サイクル数は 1 回，2 回及び 6 回の割合が多かった (それぞれ 21.4%，15.9% 及び 36.5%)．初回投与時の反応例集団でも，FAS-B の結果と大きな違いはなく，治療サイクル数が 1 回，2 回，5 回及び 6 回の割合が多い傾向であった (それぞれ 21.3%，17.0%，17.0%及び 25.5%)．Part A で 30 mg 群であった試験参加者でも，治療サイクル数が 1 回，2 回及び 6 回の割合が多かった (それぞれ 30.8%，23.1%及び 19.2%).

A3736 試験 Part B でズラノロンを投与した FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での治療サイクル数の内訳をそれぞれ表 2.7.3.5-5 及び表 2.7.3.5-6 に示す.

FAS-B では，治療サイクル数は 1 回，2 回，4 回及び 6 回の割合が多かった (それぞれ 19.7%，21.1%，18.4%及び 18.4%)．初回投与時の反応例集団では，治療サイクル数が 1 回，2 回及び 4 回の割合が多い傾向であった (それぞれ 28.6%，28.6%，28.6%).

表 2.7.3.5-3 実施した治療サイクル数の内訳 (FAS-B) (A3734 Part B)

		30 mg / 30 mg N = 128 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 143 n (%)	合計 N = 271 n (%)
Part Bで実施した治療サイクル数	1	29 (22.7)	29 (20.3)	58 (21.4)
	2	23 (18.0)	20 (14.0)	43 (15.9)
	3	13 (10.2)	10 (7.0)	23 (8.5)
	4	8 (6.3)	13 (9.1)	21 (7.7)
	5	12 (9.4)	15 (10.5)	27 (10.0)
	6	43 (33.6)	56 (39.2)	99 (36.5)

出典：CTD 用解析_Table 14.1.5.2

表 2.7.3.5-4 実施した治療サイクル数の内訳 (初回投与時の反応例集団) (A3734 Part B)

		30 mg / 30 mg N = 26 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 21 n (%)	合計 N = 47 n (%)
Part Bで実施した治療サイクル数	1	8 (30.8)	2 (9.5)	10 (21.3)
	2	6 (23.1)	2 (9.5)	8 (17.0)
	3	2 (7.7)	4 (19.0)	6 (12.8)
	4	2 (7.7)	1 (4.8)	3 (6.4)
	5	3 (11.5)	5 (23.8)	8 (17.0)
	6	5 (19.2)	7 (33.3)	12 (25.5)

出典：CTD 用解析_Table 14.1.5.1

表 2.7.3.5-5 実施した治療サイクル数の内訳 (FAS-B) (A3736 Part B)

		30 mg / 30 mg N = 44 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 32 n (%)	合計 N = 76 n (%)
Part Bで実施した治療サイクル数	1	8 (18.2)	7 (21.9)	15 (19.7)
	2	10 (22.7)	6 (18.8)	16 (21.1)
	3	7 (15.9)	4 (12.5)	11 (14.5)
	4	8 (18.2)	6 (18.8)	14 (18.4)
	5	4 (9.1)	2 (6.3)	6 (7.9)
	6	7 (15.9)	7 (21.9)	14 (18.4)

出典：CTD 用解析_Table 14.1.5.4

表 2.7.3.5-6 実施した治療サイクル数の内訳 (初回投与時の反応例集団) (A3736 Part B)

		30 mg / 30 mg N = 4 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 3 n (%)	合計 N = 7 n (%)
Part Bで実施した治療サイクル数	1	2 (50.0)	0	2 (28.6)
	2	0	2 (66.7)	2 (28.6)
	3	0	1 (33.3)	1 (14.3)
	4	2 (50.0)	0	2 (28.6)
	5	0	0	0
	6	0	0	0

出典：CTD 用解析_Table 14.1.5.3

(3) Part B の人口統計学的特性

A3734 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.3.6-16 及び表 2.7.3.6-17 に示す.

A3734 試験 Part B の FAS-B では，男女は概ね同数，年齢の平均値は 39.9 歳であり，年齢層は 25 歳以上 45 歳未満がおよそ半数を占めた．ベースラインの HAM-D17 合計スコアの平均値は 19.3 であった．初回投与時の反応例集団では，FAS-B と明らかに異なる傾向はみられなかった.

FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での時期 (治療サイクル) 別の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.3.6-18 及び表 2.7.3.6-19 に示す．FAS-B 及び初回投与時の反応例集団の時期別の人口学的特性は治療サイクル間で大きな違いはなかった.

A3736 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.3.6-20 及び表 2.7.3.6-21 に示す.

A3736 試験 Part B の FAS-B では，男女は概ね同数，年齢の平均値は 40.0 歳であり，年齢層は 25 歳以上 45 歳未満がおよそ半数を占めた．ベースラインの HAM-D17 合計スコアの平均値は 17.9 であった．初回投与時の反応例集団では，FAS-B と明らかに異なる傾向はみられなかった.

FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での時期 (治療サイクル) 別の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.3.6-22 及び表 2.7.3.6-23 に示す．FAS-B 及び初回投与時の反応例集団の時期別の人口学的特性は治療サイクル間で明らかに異なる傾向はみられなかった.

2.7.3.5.1.2 各治療サイクルの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率を，A3734 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団でそれぞれ表 2.7.3.5-7 及び表 2.7.3.5-8 に示す.

FAS-B では，Part B の各治療サイクルでの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増えてもベースラインのスコアが悪化する傾向はみられなかった．各治療サイクルでの Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量は−4.1～−5.2，変化率は−22.8%～−28.0%であり，いずれの治療サイクルでも HAM-D17 合計スコアは減少した． Part A で 30 mg 群であった試験参加者では，治療サイクル数が増えるに伴い Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量及び変化率がわずかに小さくなる傾向がみられた．Part A でプラセボ群であった試験参加者では，いずれの治療サイクル数でも変化量及び変化率は同程度であった.

初回投与時の反応例集団の Part B の各治療サイクルでの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増えてもベースラインのスコアが悪化する傾向はみられなかった．各治療サイクルでの Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量は−7.6～−9.8，変化率は−43.2%～−53.9%であり，変化量は Part A の 30 mg 群で認められた変化量 (−7.43) と同程度であった．また，いずれの治療サイクルでも HAM-D17 合計スコアは減少し，変化量及び変化率は共に FAS-B よりも大きかった．Part A で 30 mg 群であった試験参加者及び Part A でプラセボ群であった試験参加者でも同様の傾向であった.

また，各治療サイクルの全評価時点での HAM-D17 合計スコアの試験参加者ごとの推移を，A3734 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団でそれぞれ図 2.7.3.6-1 及び図 2.7.3.6-2 に示す.

FAS-B では，Part A で 30 mg 群であった試験参加者ごとの HAM-D17 合計スコアは，いずれの治療サイクル数でも投与後から投与終了時 (Day 15) まで減少し，投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では Day 15 の減少を維持又は Day 15 から増加する傾向がみられた．Part A でプラセボ群であった試験参加者の HAM-D17 合計スコアは，いずれの治療サイクル数でも Day 8 から Day 15 まで減少したが，治療サイクル数の増加に伴い Day 22～57 で増加する試験参加者が多くなる傾向がみられた.

初回投与時の反応例集団では，FAS-B と同様に Part A で 30 mg 群であった試験参加者及び Part A でプラセボ群であった試験参加者の HAM-D17 合計スコアは，いずれの治療サイクル数でも投与開始から投与終了時 (Day 15) まで減少し，投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では Day 15 から増加する傾向がみられたが，一部の試験参加者では Day15 のスコアを維持していた．初回投与時の反応例集団では，治療サイクル数の増加に伴い Day 22～57 でスコアが増加する試験参加者が多くなる FAS-B での傾向とは異なっていた.

A3736 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率をそれぞれ表 2.7.3.5-9 及び表 2.7.3.5-10 に示す．また，各治療サイクルの全評価時点での HAM-D17 合計スコアの試験参加者ごとの推移をそれぞれ図 2.7.3.6-3 及び図 2.7.3.6-4 に示す.

FAS-B では，Part B の各治療サイクルでの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増えてもベースラインのスコアが悪化する傾向はみられなかった．各治療サイクルでの Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量は−3.0～−4.3，変化率は−17.0%～−22.3%であり，いずれの治療サイクルでも HAM-D17 合計スコアは減少した． Part A で 30 mg 群であった試験参加者では，治療サイクル数が増えるに伴い Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量及び変化率がわずかに小さくなる傾向がみられた．Part A でプラセボ群であった試験参加者では，いずれの治療サイクル数でも変化量及び変化率が小さくなる傾向はみられなかった.

初回投与時の反応例集団の Part B の各治療サイクルでの HAM-D17 合計スコアのベースラインは同程度であり，治療サイクルが増えてもベースラインのスコアが悪化する傾向はみられなかった．各治療サイクルでの Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量は−8.3～−10.8，変化率は−43.1%～−55.3%であり，変化量は Part A の 30 mg 群で認められた変化量 (−4.94) より大きかった．また，いずれの治療サイクルでも HAM-D17 合計スコアは減少し，変化量及び変化率は共に FAS-B よりも大きかった．Part A で 30 mg 群であった試験参加者及び Part A でプラセボ群であった試験参加者でも同様の傾向であった.

FAS-B 及び初回投与時の反応例集団でのいずれの治療サイクル数でも HAM-D17 合計スコアは投与開始から投与終了時 (Day 15) まで減少する傾向がみられたが，A3736 試験 Part A の結果から抗うつ薬併用時はズラノロン 30 mg のうつ症状改善効果が確認されなかったため，A3736 試験 Part B の結果の解釈は困難であると考える.

表 2.7.3.5-7 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (FAS-B) (A3734 Part B)

治療サイクル	時点	30 mg / 30 mg				プラセボ / 30 mg				合計			
		例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)
Cycle 1	ベースライン	128	19.2 (3.7)	---	---	143	19.4 (3.7)	---	---	271	19.3 (3.7)	---	---
	Day 15	121	13.7 (5.3)	-5.3 (4.8)	-27.9	126	14.5 (5.4)	-4.8 (4.8)	-24.7	247	14.1 (5.3)	-5.0 (4.8)	-26.3
Cycle 2	ベースライン	99	18.5 (3.3)	---	---	114	18.8 (3.3)	---	---	213	18.6 (3.3)	---	---
	Day 15	96	13.6 (5.9)	-4.9 (4.9)	-27.3	104	13.4 (5.2)	-5.4 (4.6)	-28.7	200	13.5 (5.6)	-5.2 (4.8)	-28.0
Cycle 3	ベースライン	76	17.7 (3.2)	---	---	94	18.2 (3.6)	---	---	170	18.0 (3.4)	---	---
	Day 15	74	13.6 (5.3)	-4.1 (4.4)	-23.4	89	13.0 (4.4)	-5.0 (4.4)	-27.1	163	13.3 (4.8)	-4.6 (4.4)	-25.4
Cycle 4	ベースライン	63	17.7 (2.8)	---	---	84	18.2 (3.4)	---	---	147	18.0 (3.2)	---	---
	Day 15	60	13.3 (5.4)	-4.4 (4.5)	-25.4	83	13.8 (4.7)	-4.5 (4.8)	-23.9	143	13.6 (5.0)	-4.4 (4.6)	-24.5
Cycle 5	ベースライン	55	18.1 (3.0)	---	---	71	18.1 (3.5)	---	---	126	18.1 (3.2)	---	---
	Day 15	52	13.9 (5.4)	-4.2 (4.2)	-24.2	63	13.3 (5.1)	-4.8 (5.2)	-25.8	115	13.6 (5.2)	-4.6 (4.8)	-25.1
Cycle 6	ベースライン	43	19.0 (3.5)	---	---	56	17.5 (2.9)	---	---	99	18.2 (3.2)	---	---
	Day 15	41	15.4 (5.1)	-3.6 (3.7)	-19.7	54	13.0 (4.5)	-4.5 (4.5)	-25.1	95	14.0 (4.9)	-4.1 (4.2)	-22.8

出典：CTD 用解析_Table 14.2.6.1

表 2.7.3.5-8 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (初回投与時の反応例集団) (A3734 Part B)

治療サイクル	時点	30 mg / 30 mg				プラセボ / 30 mg				合計			
		例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)
Cycle 1	ベースライン	26	17.2 (2.8)	---	---	21	19.0 (3.2)	---	---	47	18.0 (3.1)	---	---
	Day 15	25	9.3 (4.9)	-7.8 (5.3)	-44.7	21	6.7 (2.6)	-12.3 (3.0)	-65.0	46	8.1 (4.1)	-9.8 (4.9)	-53.9
Cycle 2	ベースライン	18	17.4 (3.2)	---	---	19	18.1 (2.8)	---	---	37	17.7 (3.0)	---	---
	Day 15	18	8.3 (4.8)	-9.1 (5.4)	-51.3	17	8.6 (4.5)	-9.2 (6.2)	-49.1	35	8.5 (4.6)	-9.2 (5.7)	-50.2
Cycle 3	ベースライン	12	17.4 (4.0)	---	---	17	17.4 (2.8)	---	---	29	17.4 (3.3)	---	---
	Day 15	12	10.0 (5.3)	-7.4 (5.1)	-42.5	17	9.6 (4.4)	-7.8 (5.1)	-43.7	29	9.8 (4.7)	-7.6 (5.0)	-43.2
Cycle 4	ベースライン	10	16.7 (2.4)	---	---	13	17.8 (3.0)	---	---	23	17.3 (2.7)	---	---
	Day 15	10	6.2 (4.0)	-10.5 (3.6)	-63.5	13	10.6 (3.3)	-7.2 (4.0)	-39.5	23	8.7 (4.2)	-8.7 (4.1)	-50.0
Cycle 5	ベースライン	8	16.5 (3.2)	---	---	12	18.2 (3.3)	---	---	20	17.5 (3.3)	---	---
	Day 15	7	8.4 (4.4)	-8.0 (4.2)	-48.6	10	9.3 (5.5)	-8.4 (5.9)	-46.7	17	8.9 (4.9)	-8.2 (5.1)	-47.5
Cycle 6	ベースライン	5	18.4 (3.5)	---	---	7	19.0 (3.5)	---	---	12	18.8 (3.3)	---	---
	Day 15	5	8.2 (3.0)	-10.2 (3.6)	-55.0	6	9.5 (1.6)	-9.0 (4.1)	-47.0	11	8.9 (2.3)	-9.5 (3.8)	-50.6

出典：CTD 用解析_Table 14.2.6.3

表 2.7.3.5-9 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (FAS-B) (A3736 Part B)

治療サイクル	時点	30 mg / 30 mg				プラセボ / 30 mg				合計			
		例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)
Cycle 1	ベースライン	44	17.6 (2.8)	---	---	32	18.3 (3.0)	---	---	76	17.9 (2.9)	---	---
	Day 15	43	14.0 (4.8)	-3.7 (4.6)	-20.2	31	14.7 (5.2)	-3.6 (5.1)	-19.2	74	14.3 (5.0)	-3.6 (4.8)	-19.8
Cycle 2	ベースライン	36	17.6 (2.6)	---	---	25	17.9 (3.2)	---	---	61	17.7 (2.8)	---	---
	Day 15	36	14.4 (4.3)	-3.2 (3.7)	-18.0	23	12.8 (5.5)	-5.3 (6.3)	-28.0	59	13.8 (4.8)	-4.0 (4.9)	-21.9
Cycle 3	ベースライン	26	18.2 (2.7)	---	---	19	18.6 (3.7)	---	---	45	18.4 (3.1)	---	---
	Day 15	26	14.2 (3.6)	-4.0 (3.2)	-21.6	19	13.8 (4.5)	-4.8 (6.2)	-23.4	45	14.0 (4.0)	-4.3 (4.7)	-22.3
Cycle 4	ベースライン	19	18.1 (2.5)	---	---	15	18.5 (3.2)	---	---	34	18.3 (2.8)	---	---
	Day 15	18	13.7 (4.4)	-4.3 (4.2)	-23.9	15	15.1 (3.9)	-3.5 (3.7)	-17.9	33	14.3 (4.2)	-3.9 (3.9)	-21.2
Cycle 5	ベースライン	11	17.4 (2.7)	---	---	9	17.6 (1.9)	---	---	20	17.5 (2.3)	---	---
	Day 15	11	14.6 (3.7)	-2.7 (2.0)	-16.4	9	14.3 (2.9)	-3.2 (3.2)	-17.8	20	14.5 (3.3)	-3.0 (2.5)	-17.0
Cycle 6	ベースライン	7	17.9 (3.0)	---	---	7	18.7 (2.7)	---	---	14	18.3 (2.8)	---	---
	Day 15	7	15.6 (4.7)	-2.3 (2.4)	-13.9	7	14.0 (5.3)	-4.7 (3.9)	-26.4	14	14.8 (4.9)	-3.5 (3.4)	-20.1

出典：CTD 用解析_Table 14.2.6.4

表 2.7.3.5-10 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化率 (初回投与時の反応例集団) (A3736 Part B)

治療サイクル	時点	30 mg / 30 mg				プラセボ / 30 mg				合計			
		例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 算術平均値 (標準偏差)	変化率 (%)
Cycle 1	ベースライン	4	17.3 (3.4)	---	---	3	20.3 (3.2)	---	---	7	18.6 (3.5)	---	---
	Day 15	4	10.5 (7.3)	-6.8 (6.9)	-39.8	3	6.0 (5.2)	-14.3 (8.4)	-67.5	7	8.6 (6.5)	-10.0 (8.0)	-51.7
Cycle 2	ベースライン	2	19.0 (1.4)	---	---	3	18.7 (5.5)	---	---	5	18.8 (4.0)	---	---
	Day 15	2	9.5 (7.8)	-9.5 (6.4)	-51.4	3	7.0 (3.0)	-11.7 (8.3)	-57.9	5	8.0 (4.6)	-10.8 (6.8)	-55.3
Cycle 3	ベースライン	2	19.5 (0.7)	---	---	1	19.0 (---)	---	---	3	19.3 (0.6)	---	---
	Day 15	2	9.5 (2.1)	-10.0 (1.4)	-51.4	1	14.0 (---)	-5.0 (---)	-26.3	3	11.0 (3.0)	-8.3 (3.1)	-43.1
Cycle 4	ベースライン	2	19.5 (2.1)	---	---	0	---	---	---	2	19.5 (2.1)	---	---
	Day 15	2	10.0 (8.5)	-9.5 (10.6)	-46.0	0	---	---	---	2	10.0 (8.5)	-9.5 (10.6)	-46.0
Cycle 5	ベースライン	0	---	---	---	0	---	---	---	0	---	---	---
	Day 15	0	---	---	---	0	---	---	---	0	---	---	---
Cycle 6	ベースライン	0	---	---	---	0	---	---	---	0	---	---	---
	Day 15	0	---	---	---	0	---	---	---	0	---	---	---

出典：CTD 用解析_Table 14.2.6.5

2.7.3.5.1.3 各治療サイクルの再投与までの期間

A3734 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での各治療サイクルでのズラノロン投与開始日から再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.6-5 及び図 2.7.3.6-6 に示す.

FAS-B では，いずれの治療サイクルでも，ほとんどの試験参加者で投与終了日から 42 日間の休薬期間終了後，すぐに再投与が実施された．初回投与時の反応例集団では，いずれの治療サイクルでも，おおよそ半数以上の試験参加者で投与終了日から 42 日間の休薬期間終了後，すぐに再投与が実施された.

A3736 試験 Part B の FAS-B 及び初回投与時の反応例集団での各治療サイクルでのズラノロン投与開始日から再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.6-7 及び図 2.7.3.6-8 に示す.

FAS-B では，いずれの治療サイクルでも，ほとんどの試験参加者で投与終了日から 42 日間の休薬期間終了後，すぐに再投与が実施された．初回投与時の反応例集団では，おおよそ半数以上の試験参加者で投与終了日から 42 日間の休薬期間終了後，すぐに再投与が実施された.

A3736 試験 Part A の結果から抗うつ薬併用時はズラノロン 30 mg のうつ症状改善効果が確認されなかったため，A3736 試験 Part B の結果の解釈は困難であると考える.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 治験デザインの概略 (国内比較試験)

試験の略称	国内第 2 相 用量設定試験	国内第 3 相 単剤検証試験	国内第 3 相 併用試験
試験番号	A3731	A3734 Part A	A3736 Part A
試験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較		
ズラノロン用量 (mg)	20, 30 (Autofill)	30 (Autofill)	30 (Autofill)
投与方法	1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与		
観察期間	治療期：14 日間 後観察期 A：6 週間 後観察期 B：6 週間	治療期：14 日間 後観察期：6 週間	治療期：14 日間 後観察期：6 週間
有効性評価項目	Day 15 の HAM-D17 合計スコアの ベースラインからの変化量		Day 15 の HAM-D17 反応率
対象集団			
対象患者	うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害		
診断基準	DSM-5		
年齢	18 歳以上 75 歳以下		
人種	日本人		
性別	男女		
選択基準 (うつ症状の重症度等)	HAM-D17 合計スコアが 22 点以上 かつ PHQ-9 合計スコアが 15 点以上		HAM-D17 合計スコアが 14 点以上 かつ PHQ-9 合計スコアが 10 点以上
今回病相の罹病期間	8 週間以上 12 ヵ月以下		
入院/外来	外来		
治験中の他の抗うつ薬の規定	抗うつ薬は，Day 1 (治験薬投与開始日) の 14 日前から治験終了まで禁止.		抗うつ薬 (SSRI，SNRI，S-RIM) 1 剤を承認用量範囲内で使用. Day 1 の 4 週間以上前から使用中の抗うつ薬の用法・用量変更及び他の抗うつ薬の新規追加は治験終了まで禁止.

DSM-5：精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版，HAM-D17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版，PHQ-9：患者さんの健康に関する質問票-9，SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬，S-RIM：セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬，SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬

表 2.7.3.6-2 試験デザインの概略 (海外うつ病対象比較試験)

試験の略称	海外うつ病対象第 2 相試験	海外うつ病対象第 3 相試験-1	海外うつ病対象第 3 相試験-2
試験番号	217-MDD-201B	217-MDD-301A	217-MDD-301B
試験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較		
ズラノロン用量 (mg)[a]	30 (20) (ProFill)	20, 30 (Autofill)	50 (40) (Autofill)
投与方法	1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与		
観察期間 (最終観察時点)	治療期：14 日間 後観察期：4 週間 (Day 42)	治療期：14 日間 後観察期：4 週間 延長後観察期：20 週間 (Day 182)	治療期：14 日間 後観察期：4 週間 (Day 42)
主要有効性評価項目	Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量		
対象集団			
対象患者	うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害		
診断基準	DSM-5		
年齢	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上 64 歳以下
性別	男女	男女	男女
選択基準 (うつ症状の重症度)	HAM-D17 合計スコアが 22 点以上	MADRS 合計スコアが 30 点以上→MADRS 合計スコアが 32 点以上かつ HAM-D17 合計スコアが 22 点以上[b]	HAM-D17 合計スコアが 24 点以上
今回のエピソード継続期間	4 週間以上	4 週間以上	4 週間以上
入院/外来	Day 1～7: 入院 Day 8～14: 外来又は入院	外来	外来
治験中の他の抗うつ薬の規定	抗うつ薬使用可. Day 1 の 30 日前から使用中の抗うつ薬の用量変更は Day 15 まで禁止. Day 1 の抗うつ薬の新規追加は禁止.	抗うつ薬使用可. Day 1 の 60 日前から抗うつ薬の治療を一定にする. 治験期間中の抗うつ薬の追加は Day 42 (後観察期終了) まで禁止.	抗うつ薬使用可. Day 1 の 60 日前から抗うつ薬の治療を一定にする. 治験期間中の抗うつ薬の追加は治験終了まで禁止.

MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

a 忍容性不良時は ( ) 内の用量に減量可とした.

b 治験実施計画書第 5 版で，MADRS 合計スコアの基準変更 (30 点以上→32 点以上) 及び HAM-D17 合計スコアの基準 (22 点以上) を追加.

表 2.7.3.6-3 試験デザインの概略 (海外産後うつ病対象比較試験)

試験の略称	海外産後うつ病対象第 3 相試験-1	海外産後うつ病対象第 3 相試験-2
試験番号	217-PPD-201B	217-PPD-301
試験デザイン		
ズラノロン用量 (mg)[a]	30 (20) (ProFill)	50 (40) (Autofill)
投与方法	1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与	1 日 1 回 14 日間夕食 (高脂肪食) 後経口投与
観察期間 (最終観察時点)	治療期：14 日間 後観察期：30 日間 (Day 45)	治療期：14 日間 後観察期：30 日間 (Day 45)
主要有効性評価項目	Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量	
対象集団		
対象患者	妊娠第 3 トリメスター以降出産後 4 週以内に始まった大うつ病エピソードを有する患者	
診断基準	DSM-5	
年齢	18 歳以上 45 歳以下 (産後 6 ヵ月以内)	18 歳以上 45 歳以下 (産後 6 ヵ月以内→12 ヵ月 [b] 以内)
性別	女性	女性
選択基準 (うつ症状の重症度)	HAM-D17 合計スコアが 26 点以上	HAM-D17 合計スコアが 26 点以上
今回のエピソード継続期間	―	―
入院/外来	外来	外来
治験中の他の抗うつ薬の規定	抗うつ薬使用可. Day 1 の 30 日前から使用中の抗うつ薬の用量変更及び新規抗うつ薬の追加は Day 1 の 30 日前から Day 15 まで禁止.	抗うつ薬使用可. Day 1 の 30 日前から使用中の抗うつ薬の用量変更及び新規抗うつ薬の追加は Day 1 の 30 日前から Day 45 まで禁止.

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression

a 忍容性不良時は ( ) 内の用量に減量可とした.

b 治験実施計画書第 2 版にて，産後の期間に関する基準変更 (6 ヵ月以内→12 ヵ月以内).

表 2.7.3.6-4 試験デザインの概略 (国内長期試験)

試験の略称	国内第 3 相単剤検証試験	国内第 3 相併用試験
試験番号	A3734 Part B	A3736 Part B
ズラノロン用量 (mg)	30	30
投与方法 [a]	1 日 1 回 14 日間夕食後経口投与を最大 6 サイクル	
休薬期間 [b]	6 週間以上	
観察期間 [a]	治療期：14 日間 + 後観察期：42 日間 / サイクル 合計：1 年間 (52 週間)	
対象集団 [c]		
対象患者	うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害	
診断基準	DSM-5	
年齢	18 歳以上 75 歳以下	
人種	日本人	
性別	男女	
入院/外来	外来	
選択基準 (うつ症状の重症度)	HAM-D17 合計スコアが 22 点以上 かつ PHQ-9 合計スコアが 15 点以上	HAM-D17 合計スコアが 14 点以上 かつ PHQ-9 合計スコアが 10 点以上
今回のエピソード継続期間	8 週間以上 12 ヵ月以下	
治験中の他の抗うつ薬の規定	抗うつ薬は，治験終了まで禁止.	承認用量範囲内で使用中の抗うつ薬 (SSRI, SNRI，S-RIM) 1 剤の用法・用量変更は治験終了まで禁止.
再投与基準	以下のいずれも満たす場合 ・HAM-D17 合計スコアが 14 点以上 ・うつ病エピソード (DSM-5 の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している場合	

a Part A を含まない.
b 治療サイクル間 (前回投与終了から今回治療期開始まで) の治験薬を投与しない期間.
c Part A 開始前の基準.

表 2.7.3.6-5 HAM-D17 サブスケール (中核症状，不安症状，不眠症状) スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731)

サブスケール	時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較	
						調整群間差 [95% 信頼区間]	p値
中核症状	1	プラセボ	79	9.5 (1.37)	---	---	---
		20mg	84	9.7 (1.57)	---	---	---
		30mg	79	9.4 (1.64)	---	---	---
	3	プラセボ	78	8.9 (1.90)	-0.57 (0.17)	---	---
		20mg	83	9.0 (1.96)	-0.68 (0.16)	0.11 [-0.34, 0.57]	0.6241
		30mg	79	8.4 (2.20)	-0.99 (0.17)	0.42 [-0.04, 0.89]	0.0728
	8	プラセボ	79	7.7 (2.17)	-1.74 (0.24)	---	---
		20mg	83	7.7 (2.51)	-1.91 (0.24)	0.17 [-0.49, 0.84]	0.6085
		30mg	78	7.3 (2.59)	-2.11 (0.24)	0.37 [-0.30, 1.04]	0.2795
	15	プラセボ	79	7.0 (2.60)	-2.43 (0.29)	---	---
		20mg	80	6.6 (2.97)	-3.02 (0.29)	0.58 [-0.22, 1.39]	0.1563
		30mg	77	6.3 (2.89)	-3.07 (0.30)	0.64 [-0.18, 1.46]	0.1258
	22	プラセボ	76	6.3 (3.08)	-3.18 (0.34)	---	---
		20mg	80	6.0 (3.21)	-3.55 (0.33)	0.37 [-0.56, 1.29]	0.4352
		30mg	74	5.6 (3.02)	-3.67 (0.34)	0.48 [-0.46, 1.42]	0.3153
	29	プラセボ	76	6.0 (3.33)	-3.43 (0.35)	---	---
		20mg	74	5.3 (3.11)	-3.99 (0.34)	0.56 [-0.40, 1.52]	0.2496
		30mg	73	5.4 (3.13)	-3.94 (0.35)	0.51 [-0.47, 1.48]	0.3062
	36	プラセボ	75	5.9 (3.37)	-3.57 (0.36)	---	---
		20mg	74	5.1 (3.22)	-4.14 (0.35)	0.57 [-0.42, 1.56]	0.2576
		30mg	71	5.3 (3.33)	-4.00 (0.36)	0.43 [-0.57, 1.43]	0.3989
	43	プラセボ	71	5.7 (3.51)	-3.69 (0.38)	---	---
		20mg	74	4.9 (3.50)	-4.38 (0.37)	0.69 [-0.35, 1.74]	0.1922
		30mg	69	5.0 (3.32)	-4.15 (0.38)	0.46 [-0.60, 1.53]	0.3902
	50	プラセボ	71	5.7 (3.49)	-3.73 (0.37)	---	---
		20mg	71	4.8 (3.21)	-4.33 (0.37)	0.60 [-0.42, 1.62]	0.2495
		30mg	69	5.2 (3.35)	-3.98 (0.37)	0.25 [-0.79, 1.29]	0.6349
	57	プラセボ	68	5.6 (3.60)	-3.79 (0.38)	---	---
		20mg	69	4.8 (3.27)	-4.35 (0.37)	0.56 [-0.49, 1.60]	0.2926
		30mg	68	5.2 (3.38)	-3.95 (0.38)	0.16 [-0.90, 1.22]	0.7650
不安症状	1	プラセボ	79	7.9 (1.43)	---	---	---
		20mg	84	8.1 (1.33)	---	---	---
		30mg	79	7.9 (1.68)	---	---	---
	3	プラセボ	78	7.3 (1.62)	-0.54 (0.14)	---	---
		20mg	83	7.4 (1.56)	-0.59 (0.14)	0.04 [-0.34, 0.43]	0.8188
		30mg	79	7.3 (2.12)	-0.55 (0.14)	0.00 [-0.38, 0.39]	0.9939
	8	プラセボ	79	6.7 (1.99)	-1.16 (0.21)	---	---
		20mg	83	6.3 (2.10)	-1.73 (0.21)	0.57 [-0.02, 1.15]	0.0568
		30mg	78	6.2 (2.49)	-1.74 (0.21)	0.57 [-0.02, 1.16]	0.0588
	15	プラセボ	79	5.9 (2.12)	-1.91 (0.25)	---	---
		20mg	80	5.5 (2.40)	-2.51 (0.24)	0.60 [-0.08, 1.27]	0.0826
		30mg	77	5.5 (2.61)	-2.32 (0.25)	0.41 [-0.27, 1.10]	0.2378
	22	プラセボ	76	5.5 (2.52)	-2.34 (0.27)	---	---
		20mg	80	5.2 (2.47)	-2.76 (0.27)	0.42 [-0.33, 1.16]	0.2681
		30mg	74	5.0 (2.49)	-2.79 (0.27)	0.45 [-0.30, 1.21]	0.2391
	29	プラセボ	76	5.4 (2.54)	-2.37 (0.28)	---	---
		20mg	74	4.5 (2.41)	-3.24 (0.27)	0.87 [0.11, 1.63]	0.0253

サブスケール	時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	p値
		30mg	73	4.7 (2.54)	-3.05 (0.28)	0.68 [-0.09, 1.46]	0.0824
	36	プラセボ	75	5.1 (2.56)	-2.67 (0.28)	---	---
		20mg	74	4.3 (2.39)	-3.43 (0.28)	0.76 [-0.03, 1.55]	0.0578
		30mg	71	4.5 (2.44)	-3.19 (0.29)	0.52 [-0.28, 1.32]	0.1997
	43	プラセボ	71	5.1 (2.71)	-2.59 (0.30)	---	---
		20mg	74	4.3 (2.63)	-3.46 (0.30)	0.86 [0.03, 1.70]	0.0414
		30mg	69	4.5 (2.43)	-3.18 (0.30)	0.59 [-0.26, 1.43]	0.1724
	50	プラセボ	71	5.1 (2.74)	-2.68 (0.30)	---	---
		20mg	71	4.2 (2.64)	-3.48 (0.30)	0.80 [-0.04, 1.64]	0.0609
		30mg	69	4.3 (2.55)	-3.31 (0.31)	0.64 [-0.22, 1.49]	0.1423
	57	プラセボ	68	5.0 (2.71)	-2.69 (0.31)	---	---
		20mg	69	4.3 (2.84)	-3.38 (0.31)	0.69 [-0.17, 1.55]	0.1172
		30mg	68	4.4 (2.46)	-3.27 (0.32)	0.57 [-0.30, 1.45]	0.1957
不眠症状	1	プラセボ	79	4.1 (1.27)	---	---	---
		20mg	84	4.2 (1.18)	---	---	---
		30mg	79	4.5 (1.21)	---	---	---
	3	プラセボ	78	3.9 (1.43)	-0.26 (0.16)	---	---
		20mg	83	3.2 (1.75)	-1.00 (0.15)	0.74 [0.31, 1.17]	0.0008
		30mg	79	3.2 (1.79)	-1.12 (0.16)	0.86 [0.42, 1.30]	0.0001
	8	プラセボ	79	3.4 (1.71)	-0.79 (0.18)	---	---
		20mg	83	2.7 (1.70)	-1.47 (0.17)	0.68 [0.19, 1.16]	0.0064
		30mg	78	2.4 (1.83)	-1.89 (0.18)	1.10 [0.60, 1.60]	<.0001
	15	プラセボ	79	3.0 (1.76)	-1.12 (0.19)	---	---
		20mg	80	2.4 (1.80)	-1.76 (0.19)	0.64 [0.12, 1.16]	0.0152
		30mg	77	2.3 (1.80)	-2.05 (0.19)	0.93 [0.41, 1.46]	0.0006
	22	プラセボ	76	2.8 (1.69)	-1.29 (0.18)	---	---
		20mg	80	2.7 (1.59)	-1.47 (0.17)	0.18 [-0.30, 0.67]	0.4586
		30mg	74	2.6 (1.76)	-1.69 (0.18)	0.40 [-0.09, 0.89]	0.1126
	29	プラセボ	76	2.8 (1.71)	-1.28 (0.18)	---	---
		20mg	74	2.5 (1.67)	-1.58 (0.18)	0.29 [-0.20, 0.79]	0.2413
		30mg	73	2.8 (1.71)	-1.62 (0.18)	0.34 [-0.17, 0.84]	0.1884
	36	プラセボ	75	2.8 (1.73)	-1.33 (0.19)	---	---
		20mg	74	2.5 (1.75)	-1.65 (0.19)	0.32 [-0.20, 0.84]	0.2305
		30mg	71	2.6 (1.94)	-1.72 (0.19)	0.40 [-0.13, 0.93]	0.1423
	43	プラセボ	71	2.6 (1.79)	-1.43 (0.20)	---	---
		20mg	74	2.4 (1.83)	-1.78 (0.20)	0.35 [-0.20, 0.89]	0.2083
		30mg	69	2.6 (1.93)	-1.67 (0.20)	0.24 [-0.32, 0.79]	0.3984
	50	プラセボ	71	2.5 (1.83)	-1.52 (0.20)	---	---
		20mg	71	2.2 (1.70)	-1.81 (0.20)	0.29 [-0.27, 0.84]	0.3046
		30mg	69	2.3 (2.03)	-1.98 (0.20)	0.46 [-0.11, 1.02]	0.1132
	57	プラセボ	68	2.5 (1.77)	-1.43 (0.21)	---	---
		20mg	69	2.5 (1.80)	-1.60 (0.20)	0.17 [-0.40, 0.73]	0.5567
		30mg	68	2.4 (1.99)	-1.92 (0.21)	0.50 [-0.08, 1.07]	0.0894

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable,study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, Subscale score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
Covariance Structure : Core score (unstructured), Anxiety score (unstructured), Bech-6 score (unstructured), Maier score (unstructured), Insomnia symptoms score (unstructured).
出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.3

表 2.7.3.6-6 HAM-D17 サブスケール (中核症状，不安症状，不眠症状) スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3734 Part A)

サブスケール	時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較	
						調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
中核症状	ベースライン	プラセボ	199	9.2 (1.5)	---	---	---
		30 mg	205	9.2 (1.5)	---	---	---
	Day 3	プラセボ	199	8.8 (1.6)	-0.41 (0.09)	---	---
		30 mg	201	8.5 (2.0)	-0.76 (0.09)	-0.35 [-0.59, -0.11]	0.0041
	Day 8	プラセボ	196	7.8 (2.2)	-1.37 (0.14)	---	---
		30 mg	198	7.5 (2.5)	-1.70 (0.14)	-0.33 [-0.72, 0.05]	0.0913
	Day 15	プラセボ	194	6.9 (2.7)	-2.29 (0.18)	---	---
		30 mg	192	6.9 (2.8)	-2.34 (0.18)	-0.05 [-0.55, 0.45]	0.8477
	Day 22	プラセボ	195	6.5 (2.7)	-2.68 (0.19)	---	---
		30 mg	187	6.3 (2.9)	-2.82 (0.19)	-0.14 [-0.67, 0.38]	0.5949
	Day 29	プラセボ	192	6.3 (2.8)	-2.81 (0.20)	---	---
		30 mg	185	6.0 (3.0)	-3.03 (0.20)	-0.22 [-0.79, 0.34]	0.4388
	Day 36	プラセボ	189	6.1 (3.0)	-3.05 (0.20)	---	---
		30 mg	179	6.0 (2.9)	-3.05 (0.20)	0.00 [-0.57, 0.57]	0.9975
	Day 43	プラセボ	188	6.1 (3.0)	-3.07 (0.21)	---	---
		30 mg	178	5.8 (3.1)	-3.25 (0.21)	-0.18 [-0.76, 0.39]	0.5328
	Day 50	プラセボ	187	6.2 (3.0)	-2.98 (0.21)	---	---
		30 mg	171	5.6 (3.1)	-3.44 (0.21)	-0.46 [-1.04, 0.13]	0.1239
	Day 57	プラセボ	184	6.2 (3.1)	-2.99 (0.22)	---	---
		30 mg	175	5.7 (3.2)	-3.37 (0.22)	-0.38 [-0.99, 0.23]	0.2226
不安症状	ベースライン	プラセボ	199	7.7 (1.6)	---	---	---
		30 mg	205	7.8 (1.5)	---	---	---
	Day 3	プラセボ	199	7.2 (1.6)	-0.54 (0.09)	---	---
		30 mg	201	6.9 (1.9)	-0.90 (0.09)	-0.36 [-0.62, -0.10]	0.0074
	Day 8	プラセボ	196	6.5 (1.9)	-1.23 (0.12)	---	---
		30 mg	198	6.0 (2.1)	-1.73 (0.12)	-0.50 [-0.84, -0.16]	0.0045
	Day 15	プラセボ	194	5.8 (2.1)	-1.96 (0.15)	---	---
		30 mg	192	5.5 (2.3)	-2.30 (0.15)	-0.34 [-0.75, 0.07]	0.1027
	Day 22	プラセボ	195	5.4 (2.2)	-2.35 (0.15)	---	---
		30 mg	187	5.1 (2.3)	-2.57 (0.15)	-0.22 [-0.63, 0.20]	0.3126
	Day 29	プラセボ	192	5.3 (2.2)	-2.40 (0.16)	---	---
		30 mg	185	4.9 (2.5)	-2.75 (0.16)	-0.34 [-0.80, 0.11]	0.1342
	Day 36	プラセボ	189	5.1 (2.5)	-2.61 (0.17)	---	---
		30 mg	179	4.8 (2.5)	-2.87 (0.18)	-0.26 [-0.75, 0.22]	0.2866
	Day 43	プラセボ	188	5.0 (2.4)	-2.71 (0.18)	---	---
		30 mg	178	4.7 (2.6)	-2.90 (0.18)	-0.20 [-0.69, 0.29]	0.4308
	Day 50	プラセボ	187	5.1 (2.4)	-2.64 (0.17)	---	---
		30 mg	171	4.7 (2.6)	-2.94 (0.17)	-0.31 [-0.79, 0.18]	0.2107
	Day 57	プラセボ	184	5.1 (2.5)	-2.57 (0.18)	---	---
		30 mg	175	4.8 (2.7)	-2.91 (0.18)	-0.35 [-0.85, 0.15]	0.1748
不眠症状	ベースライン	プラセボ	199	4.4 (1.3)	---	---	---
		30 mg	205	4.3 (1.4)	---	---	---
	Day 3	プラセボ	199	3.8 (1.7)	-0.58 (0.10)	---	---
		30 mg	201	3.0 (1.9)	-1.33 (0.10)	-0.76 [-1.04, -0.47]	<.0001
	Day 8	プラセボ	196	3.3 (1.6)	-1.05 (0.11)	---	---
		30 mg	198	2.6 (1.8)	-1.76 (0.11)	-0.71 [-1.01, -0.41]	<.0001
	Day 15	プラセボ	194	3.0 (1.7)	-1.39 (0.11)	---	---
		30 mg	192	2.2 (1.7)	-2.07 (0.11)	-0.68 [-0.99, -0.37]	<.0001

サブスケール	時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較	
						調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
	Day 22	プラセボ	195	2.8 (1.7)	-1.51 (0.11)	---	---
		30 mg	187	2.7 (1.8)	-1.58 (0.11)	-0.07 [-0.38, 0.24]	0.6600
	Day 29	プラセボ	192	2.9 (1.8)	-1.47 (0.12)	---	---
		30 mg	185	2.8 (1.9)	-1.50 (0.12)	-0.04 [-0.36, 0.29]	0.8321
	Day 36	プラセボ	189	2.9 (1.8)	-1.48 (0.12)	---	---
		30 mg	179	2.8 (1.8)	-1.47 (0.12)	0.01 [-0.32, 0.34]	0.9650
	Day 43	プラセボ	188	2.8 (1.8)	-1.62 (0.12)	---	---
		30 mg	178	2.7 (1.8)	-1.57 (0.12)	0.05 [-0.27, 0.38]	0.7447
	Day 50	プラセボ	187	2.9 (1.8)	-1.42 (0.12)	---	---
		30 mg	171	2.8 (1.8)	-1.57 (0.12)	-0.15 [-0.49, 0.18]	0.3585
	Day 57	プラセボ	184	2.9 (1.7)	-1.44 (0.12)	---	---
		30 mg	175	2.8 (1.8)	-1.50 (0.12)	-0.07 [-0.40, 0.27]	0.6952

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, Subscale score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
Covariance Structure: Core score (unstructured), Anxiety score (unstructured), Bech-6 score (unstructured), Maier score (unstructured), Insomnia symptoms score (unstructured).
出典：5.3.5.1-02_Table.14.2.8.1.2

表 2.7.3.6-7 HAM-D17 サブスケール (中核症状，不安症状，不眠症状) スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731/A3734 Part A 併合)

サブスケール	時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較	
						調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
中核症状	ベースライン	プラセボ	278	9.3 (1.45)	---	---	---
		30 mg	284	9.3 (1.57)	---	---	---
	Day 3	プラセボ	277	8.8 (1.65)	-0.49 (0.08)	---	---
		30 mg	280	8.5 (2.04)	-0.86 (0.08)	-0.37 [-0.59, -0.15]	0.0011
	Day 8	プラセボ	275	7.8 (2.22)	-1.51 (0.13)	---	---
		30 mg	276	7.5 (2.50)	-1.85 (0.12)	-0.34 [-0.68, 0.00]	0.0479
	Day 15	プラセボ	273	6.9 (2.66)	-2.37 (0.15)	---	---
		30 mg	269	6.7 (2.85)	-2.58 (0.15)	-0.22 [-0.64, 0.21]	0.3153
	Day 22	プラセボ	271	6.4 (2.80)	-2.86 (0.17)	---	---
		30 mg	261	6.1 (2.92)	-3.09 (0.17)	-0.23 [-0.69, 0.22]	0.3166
	Day 29	プラセボ	268	6.3 (2.98)	-3.02 (0.18)	---	---
		30 mg	258	5.9 (3.04)	-3.31 (0.18)	-0.29 [-0.78, 0.20]	0.2381
	Day 36	プラセボ	264	6.0 (3.08)	-3.23 (0.18)	---	---
		30 mg	250	5.8 (3.06)	-3.35 (0.18)	-0.12 [-0.62, 0.38]	0.6373
	Day 43	プラセボ	259	6.0 (3.13)	-3.28 (0.19)	---	---
		30 mg	247	5.6 (3.21)	-3.53 (0.19)	-0.25 [-0.76, 0.26]	0.3411
	Day 50	プラセボ	258	6.1 (3.13)	-3.23 (0.19)	---	---
		30 mg	240	5.5 (3.16)	-3.63 (0.19)	-0.40 [-0.92, 0.11]	0.1255
	Day 57	プラセボ	252	6.0 (3.24)	-3.25 (0.19)	---	---
		30 mg	243	5.6 (3.25)	-3.57 (0.20)	-0.32 [-0.86, 0.22]	0.2406
不安症状	ベースライン	プラセボ	278	7.8 (1.57)	---	---	---
		30 mg	284	7.8 (1.57)	---	---	---
	Day 3	プラセボ	277	7.2 (1.63)	-0.52 (0.08)	---	---
		30 mg	280	7.0 (1.98)	-0.77 (0.08)	-0.25 [-0.47, -0.03]	0.0238
	Day 8	プラセボ	275	6.6 (1.92)	-1.18 (0.11)	---	---
		30 mg	276	6.1 (2.19)	-1.70 (0.11)	-0.51 [-0.81, -0.22]	0.0007

サブスケール	時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較	
						調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
	Day 15	プラセボ	273	5.8 (2.11)	-1.92 (0.13)	---	---
		30 mg	269	5.5 (2.39)	-2.27 (0.13)	-0.36 [-0.71, -0.01]	0.0455
	Day 22	プラセボ	271	5.4 (2.26)	-2.32 (0.13)	---	---
		30 mg	261	5.1 (2.34)	-2.60 (0.13)	-0.28 [-0.65, 0.08]	0.1293
	Day 29	プラセボ	268	5.4 (2.33)	-2.37 (0.14)	---	---
		30 mg	258	4.9 (2.53)	-2.81 (0.14)	-0.44 [-0.83, -0.05]	0.0275
	Day 36	プラセボ	264	5.1 (2.48)	-2.60 (0.15)	---	---
		30 mg	250	4.7 (2.51)	-2.93 (0.15)	-0.33 [-0.74, 0.09]	0.1194
	Day 43	プラセボ	259	5.0 (2.49)	-2.65 (0.15)	---	---
		30 mg	247	4.7 (2.58)	-2.95 (0.15)	-0.30 [-0.72, 0.12]	0.1670
	Day 50	プラセボ	258	5.1 (2.49)	-2.62 (0.15)	---	---
		30 mg	240	4.6 (2.57)	-3.02 (0.15)	-0.40 [-0.81, 0.02]	0.0619
	Day 57	プラセボ	252	5.1 (2.56)	-2.58 (0.16)	---	---
		30 mg	243	4.7 (2.61)	-2.98 (0.16)	-0.41 [-0.84, 0.02]	0.0620
不眠症状	ベースライン	プラセボ	278	4.3 (1.27)	---	---	---
		30 mg	284	4.3 (1.32)	---	---	---
	Day 3	プラセボ	277	3.8 (1.60)	-0.48 (0.09)	---	---
		30 mg	280	3.1 (1.87)	-1.26 (0.09)	-0.78 [-1.02, -0.55]	<.0001
	Day 8	プラセボ	275	3.3 (1.62)	-0.96 (0.10)	---	---
		30 mg	276	2.5 (1.83)	-1.79 (0.10)	-0.82 [-1.08, -0.56]	<.0001
	Day 15	プラセボ	273	3.0 (1.69)	-1.30 (0.10)	---	---
		30 mg	269	2.3 (1.74)	-2.05 (0.10)	-0.75 [-1.02, -0.48]	<.0001
	Day 22	プラセボ	271	2.8 (1.72)	-1.44 (0.10)	---	---
		30 mg	261	2.7 (1.77)	-1.60 (0.10)	-0.16 [-0.43, 0.10]	0.2321
	Day 29	プラセボ	268	2.8 (1.77)	-1.40 (0.10)	---	---
		30 mg	258	2.8 (1.85)	-1.52 (0.10)	-0.12 [-0.39, 0.16]	0.4063
	Day 36	プラセボ	264	2.8 (1.76)	-1.43 (0.10)	---	---
		30 mg	250	2.7 (1.85)	-1.53 (0.11)	-0.10 [-0.39, 0.18]	0.4722
	Day 43	プラセボ	259	2.7 (1.79)	-1.56 (0.10)	---	---
		30 mg	247	2.7 (1.85)	-1.58 (0.11)	-0.02 [-0.30, 0.26]	0.8832
	Day 50	プラセボ	258	2.8 (1.80)	-1.44 (0.11)	---	---
		30 mg	240	2.6 (1.89)	-1.67 (0.11)	-0.23 [-0.53, 0.06]	0.1145
	Day 57	プラセボ	252	2.8 (1.74)	-1.43 (0.11)	---	---
		30 mg	243	2.7 (1.88)	-1.60 (0.11)	-0.18 [-0.47, 0.11]	0.2302

HAM-D17= 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between S-812217 30 mg and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, subscale score at baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes, study identifier and sex as covariates.
Covariance structure:
Core score (unstructured), Anxiety score (unstructured), Bech-6 score (unstructured), Maier score (unstructured), Insomnia symptoms score (unstructured).
出典：CTD 用解析_Table 14.2.2.1.1

表 2.7.3.6-8 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外うつ病対象比較試験併合—単剤部分集団)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較	
					調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
ベースライン	プラセボ	330	26.5 (2.8)	---	---	---
	20 mg	112	25.8 (2.9)	---	---	---
	30 mg	152	26.0 (2.9)	---	---	---

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
	50 mg	187	26.8 (2.6)	---	---	---
Day 3	プラセボ	327	19.6 (6.1)	-6.82 (0.39)	---	---
	20 mg	111	18.8 (6.4)	-7.93 (0.69)	-1.11 [-2.63, 0.41]	0.1531
	30 mg	149	17.9 (6.1)	-8.57 (0.56)	-1.75 [-3.11, -0.39]	0.0116
	50 mg	185	16.8 (6.4)	-9.66 (0.63)	-2.84 [-4.05, -1.63]	<.0001
Day 8	プラセボ	325	17.6 (7.3)	-8.92 (0.44)	---	---
	20 mg	109	17.2 (7.1)	-9.42 (0.78)	-0.50 [-2.22, 1.22]	0.5688
	30 mg	147	15.5 (7.2)	-11.00 (0.64)	-2.09 [-3.63, -0.55]	0.0079
	50 mg	181	14.4 (7.2)	-11.98 (0.69)	-3.06 [-4.45, -1.68]	<.0001
Day 15	プラセボ	308	14.8 (8.0)	-11.53 (0.48)	---	---
	20 mg	109	14.8 (7.9)	-11.96 (0.84)	-0.43 [-2.29, 1.44]	0.6540
	30 mg	141	12.3 (7.7)	-14.08 (0.69)	-2.55 [-4.22, -0.87]	0.0029
	50 mg	176	12.2 (7.6)	-14.08 (0.73)	-2.54 [-4.06, -1.03]	0.0010
Day 21	プラセボ	296	14.9 (8.3)	-11.48 (0.49)	---	---
	20 mg	105	14.5 (7.9)	-12.17 (0.86)	-0.69 [-2.60, 1.22]	0.4803
	30 mg	137	13.1 (7.8)	-13.08 (0.71)	-1.60 [-3.32, 0.11]	0.0673
	50 mg	170	13.0 (7.6)	-13.18 (0.75)	-1.70 [-3.26, -0.15]	0.0321
Day 28	プラセボ	285	15.1 (8.2)	-11.30 (0.50)	---	---
	20 mg	96	15.0 (8.1)	-11.68 (0.87)	-0.37 [-2.31, 1.56]	0.7049
	30 mg	129	13.8 (7.3)	-12.50 (0.72)	-1.20 [-2.93, 0.54]	0.1757
	50 mg	167	14.1 (8.2)	-12.29 (0.75)	-0.99 [-2.56, 0.58]	0.2167
Day 35	プラセボ	282	14.3 (8.5)	-12.01 (0.52)	---	---
	20 mg	98	14.9 (8.4)	-11.60 (0.91)	0.41 [-1.61, 2.43]	0.6891
	30 mg	123	12.9 (7.2)	-12.95 (0.76)	-0.94 [-2.76, 0.88]	0.3108
	50 mg	164	13.7 (9.1)	-12.54 (0.78)	-0.53 [-2.17, 1.12]	0.5294
Day 42	プラセボ	283	13.9 (8.6)	-12.30 (0.52)	---	---
	20 mg	96	14.6 (8.6)	-12.17 (0.92)	0.13 [-1.92, 2.17]	0.9028
	30 mg	124	13.4 (7.8)	-12.62 (0.77)	-0.32 [-2.16, 1.51]	0.7296
	50 mg	166	13.0 (8.6)	-13.25 (0.78)	-0.95 [-2.61, 0.71]	0.2595

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study identifier, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline and sex as covariates.
出典：CTD 用解析_Table 4.1.1

表 2.7.3.6-9 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—単剤部分集団)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
ベースライン	プラセボ	61	28.9 (2.3)	---	---	---
	30 mg	60	28.4 (2.0)	---	---	---
Day 3	プラセボ	61	19.0 (6.7)	-9.77 (0.89)	---	---
	30 mg	59	15.7 (7.4)	-12.65 (0.90)	-2.89 [-5.40, -0.37]	0.0249
Day 8	プラセボ	61	15.8 (8.2)	-13.01 (1.03)	---	---
	30 mg	59	12.3 (7.8)	-15.93 (1.04)	-2.92 [-5.82, -0.03]	0.0481
Day 15	プラセボ	60	15.3 (8.3)	-13.51 (1.05)	---	---
	30 mg	59	11.1 (7.9)	-17.16 (1.06)	-3.65 [-6.61, -0.69]	0.0162
Day 21	プラセボ	61	14.3 (8.8)	-14.54 (1.12)	---	---
	30 mg	59	11.4 (8.6)	-16.90 (1.13)	-2.37 [-5.53, 0.80]	0.1410
Day 45	プラセボ	58	13.8 (8.2)	-15.00 (1.01)	---	---
	30 mg	58	9.6 (7.5)	-18.70 (1.01)	-3.70 [-6.53, -0.86]	0.0111

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline as covariate.
出典：CTD 用解析_Table 4.2.1

表 2.7.3.6-10 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—単剤部分集団)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
ベースライン	プラセボ	82	28.7 (2.3)	---	---	---
	50 mg	83	28.7 (2.6)	---	---	---
Day 3	プラセボ	82	22.6 (7.0)	-6.07 (0.79)	---	---
	50 mg	83	18.9 (7.4)	-9.73 (0.78)	-3.67 [-5.86, -1.48]	0.0012
Day 8	プラセボ	80	19.3 (7.6)	-9.34 (0.82)	---	---
	50 mg	79	15.5 (7.3)	-13.09 (0.82)	-3.75 [-6.05, -1.45]	0.0016
Day 15	プラセボ	75	18.0 (8.4)	-10.96 (0.89)	---	---
	50 mg	78	12.6 (7.2)	-15.96 (0.88)	-5.00 [-7.48, -2.53]	<.0001
Day 21	プラセボ	69	16.0 (8.4)	-13.11 (0.93)	---	---
	50 mg	70	12.6 (7.9)	-15.88 (0.93)	-2.77 [-5.38, -0.16]	0.0375
Day 28	プラセボ	72	15.6 (8.5)	-13.07 (0.92)	---	---
	50 mg	63	11.6 (7.7)	-16.62 (0.94)	-3.55 [-6.16, -0.95]	0.0078
Day 45	プラセボ	71	14.0 (8.7)	-14.54 (0.97)	---	---
	50 mg	69	10.3 (8.0)	-18.33 (0.97)	-3.79 [-6.50, -1.08]	0.0064

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline as covariate.
出典：CTD 用解析_Table 4.3.1

表 2.7.3.6-11 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外うつ病対象比較試験併合—併用部分集団)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
ベースライン	プラセボ	138	26.5 (2.9)	---	---	---
	20 mg	47	25.9 (2.7)	---	---	---
	30 mg	59	25.2 (2.6)	---	---	---
	50 mg	78	26.9 (2.6)	---	---	---
Day 3	プラセボ	138	19.9 (6.3)	-6.52 (0.65)	---	---
	20 mg	47	19.2 (5.5)	-6.57 (1.03)	-0.05 [-2.29, 2.19]	0.9672
	30 mg	59	16.1 (6.2)	-8.94 (0.86)	-2.42 [-4.50, -0.35]	0.0223
	50 mg	78	17.2 (6.6)	-9.86 (0.99)	-3.35 [-5.13, -1.56]	0.0003
Day 8	プラセボ	136	16.7 (7.2)	-9.70 (0.75)	---	---
	20 mg	47	18.3 (6.3)	-7.42 (1.22)	2.28 [-0.40, 4.96]	0.0950
	30 mg	59	13.9 (8.6)	-11.18 (1.03)	-1.48 [-3.96, 1.00]	0.2406
	50 mg	75	14.7 (7.5)	-11.90 (1.12)	-2.21 [-4.39, -0.02]	0.0475
Day 15	プラセボ	132	13.6 (7.7)	-12.76 (0.82)	---	---
	20 mg	47	13.9 (8.1)	-11.82 (1.34)	0.94 [-2.04, 3.91]	0.5368
	30 mg	56	11.6 (9.4)	-13.23 (1.16)	-0.47 [-3.24, 2.29]	0.7371
	50 mg	75	12.7 (8.0)	-13.85 (1.20)	-1.09 [-3.53, 1.35]	0.3800
Day 21	プラセボ	128	13.9 (7.7)	-12.42 (0.81)	---	---
	20 mg	46	14.3 (7.9)	-11.33 (1.31)	1.08 [-1.82, 3.98]	0.4645

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
	30 mg	56	11.4 (8.3)	-13.53 (1.13)	-1.12 [-3.82, 1.59]	0.4173
	50 mg	73	13.3 (7.9)	-13.33 (1.18)	-0.91 [-3.29, 1.47]	0.4522
Day 28	プラセボ	125	14.1 (7.8)	-12.21 (0.83)	---	---
	20 mg	45	13.2 (8.4)	-12.49 (1.34)	-0.28 [-3.26, 2.70]	0.8546
	30 mg	52	12.0 (8.9)	-13.15 (1.17)	-0.94 [-3.71, 1.84]	0.5077
	50 mg	72	13.9 (7.9)	-13.08 (1.20)	-0.86 [-3.31, 1.58]	0.4877
Day 35	プラセボ	126	13.9 (8.1)	-12.45 (0.83)	---	---
	20 mg	45	14.7 (8.7)	-10.92 (1.35)	1.54 [-1.47, 4.54]	0.3157
	30 mg	52	12.3 (8.7)	-12.74 (1.18)	-0.29 [-3.09, 2.52]	0.8413
	50 mg	73	12.6 (7.8)	-13.72 (1.21)	-1.27 [-3.73, 1.20]	0.3119
Day 42	プラセボ	122	13.8 (8.3)	-12.37 (0.85)	---	---
	20 mg	45	14.4 (8.3)	-11.58 (1.37)	0.79 [-2.27, 3.84]	0.6129
	30 mg	52	11.7 (8.6)	-12.83 (1.20)	-0.46 [-3.32, 2.39]	0.7509
	50 mg	74	13.1 (8.4)	-13.69 (1.22)	-1.32 [-3.83, 1.19]	0.3005

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline and sex as covariates.
出典：CTD 用解析_Table 4.1.2

表 2.7.3.6-12 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-201B—抗うつ薬併用部分集団)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
ベースライン	プラセボ	13	28.6 (2.4)	---	---	---
	30 mg	16	28.8 (2.4)	---	---	---
Day 3	プラセボ	13	19.0 (8.4)	-9.75 (2.44)	---	---
	30 mg	15	16.8 (8.7)	-11.38 (2.24)	-1.63 [-8.46, 5.20]	0.6280
Day 8	プラセボ	13	16.4 (9.0)	-12.37 (2.31)	---	---
	30 mg	16	11.4 (7.6)	-17.36 (2.08)	-4.99 [-11.37, 1.39]	0.1203
Day 15	プラセボ	13	14.8 (10.0)	-13.91 (2.61)	---	---
	30 mg	15	8.3 (8.4)	-19.73 (2.39)	-5.83 [-13.12, 1.46]	0.1123
Day 21	プラセボ	12	15.7 (9.9)	-13.90 (2.48)	---	---
	30 mg	15	8.3 (7.0)	-19.87 (2.24)	-5.97 [-12.87, 0.93]	0.0866
Day 45	プラセボ	11	14.1 (10.7)	-15.46 (2.78)	---	---
	30 mg	15	7.7 (8.3)	-20.70 (2.44)	-5.25 [-12.87, 2.38]	0.1686

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline as covariate.
出典：CTD 用解析_Table 4.2.2

表 2.7.3.6-13 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (海外産後うつ病対象比較試験 217-PPD-301—抗うつ薬併用部分集団)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
ベースライン	プラセボ	15	29.1 (2.8)	---	---	---
	50 mg	15	28.3 (1.9)	---	---	---
Day 3	プラセボ	14	21.8 (5.2)	-6.52 (1.57)	---	---

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
	50 mg	15	20.1 (6.3)	-8.62 (1.54)	-2.10 [-6.66, 2.46]	0.3521
Day 8	プラセボ	15	18.6 (7.0)	-10.12 (1.98)	---	---
	50 mg	14	14.2 (7.9)	-13.83 (2.01)	-3.71 [-9.53, 2.12]	0.2023
Day 15	プラセボ	15	13.9 (7.8)	-14.79 (2.01)	---	---
	50 mg	15	14.8 (7.5)	-13.96 (2.01)	0.83 [-5.02, 6.67]	0.7740
Day 21	プラセボ	14	14.1 (8.7)	-13.98 (2.36)	---	---
	50 mg	14	14.4 (8.6)	-15.36 (2.36)	-1.38 [-8.24, 5.47]	0.6820
Day 28	プラセボ	13	13.9 (8.4)	-15.17 (2.45)	---	---
	50 mg	14	13.6 (10.2)	-15.00 (2.45)	0.17 [-6.96, 7.29]	0.9624
Day 45	プラセボ	14	13.9 (9.5)	-13.86 (2.53)	---	---
	50 mg	15	12.5 (9.4)	-16.22 (2.51)	-2.37 [-9.70, 4.97]	0.5142

HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline as covariate.
出典：CTD 用解析_Table 4.3.2

表 2.7.3.6-14 ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3731)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	p 値
1	プラセボ	79	18.14 (4.67)	---		
	20mg	84	17.61 (5.00)	---	---	---
	30mg	79	16.96 (5.04)	---	---	---
3	プラセボ	78	17.83 (4.85)	-0.22 (0.39)		
	20mg	83	16.28 (5.39)	-1.30 (0.38)	-1.08 [-2.14, -0.01]	0.0470
	30mg	78	15.33 (5.63)	-1.68 (0.39)	-1.47 [-2.55, -0.38]	0.0082
8	プラセボ	79	16.42 (5.91)	-1.58 (0.51)		
	20mg	83	14.73 (5.63)	-2.87 (0.49)	-1.29 [-2.68, 0.10]	0.0679
	30mg	78	13.99 (6.19)	-3.00 (0.51)	-1.42 [-2.84, 0.00]	0.0493
15	プラセボ	79	15.49 (6.39)	-2.50 (0.61)		
	20mg	79	12.66 (6.15)	-4.49 (0.60)	-1.98 [-3.66, -0.31]	0.0206
	30mg	77	12.44 (6.59)	-4.54 (0.61)	-2.03 [-3.73, -0.33]	0.0195
22	プラセボ	76	14.55 (6.79)	-3.32 (0.59)		
	20mg	80	13.05 (6.16)	-4.31 (0.58)	-0.99 [-2.62, 0.65]	0.2359
	30mg	74	13.00 (6.32)	-4.11 (0.60)	-0.79 [-2.45, 0.87]	0.3498
29	プラセボ	76	14.71 (7.09)	-3.16 (0.63)		
	20mg	74	13.19 (5.88)	-3.96 (0.62)	-0.80 [-2.55, 0.94]	0.3662
	30mg	74	13.07 (6.73)	-4.07 (0.64)	-0.91 [-2.67, 0.86]	0.3139
36	プラセボ	75	14.27 (7.10)	-3.57 (0.64)		
	20mg	73	12.70 (6.10)	-4.64 (0.63)	-1.07 [-2.84, 0.70]	0.2331
	30mg	71	12.23 (6.15)	-4.65 (0.65)	-1.08 [-2.88, 0.71]	0.2345
43	プラセボ	71	13.45 (7.11)	-3.93 (0.66)		
	20mg	74	12.68 (5.90)	-4.59 (0.65)	-0.65 [-2.47, 1.16]	0.4782
	30mg	69	12.46 (6.81)	-4.64 (0.67)	-0.70 [-2.54, 1.14]	0.4532
50	プラセボ	71	13.69 (6.97)	-3.94 (0.68)		
	20mg	71	12.14 (6.14)	-4.78 (0.67)	-0.83 [-2.71, 1.05]	0.3844
	30mg	69	11.97 (6.91)	-5.12 (0.69)	-1.18 [-3.09, 0.73]	0.2244
57	プラセボ	69	13.62 (7.17)	-3.64 (0.66)		
	20mg	69	12.09 (6.25)	-4.91 (0.65)	-1.27 [-3.10, 0.56]	0.1733
	30mg	68	12.31 (6.74)	-4.89 (0.67)	-1.25 [-3.10, 0.61]	0.1865

ISI = insomnia severity index
MMRM analysis.
Fixed Effect : Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate : Baseline value of ISI Total Scores, Sex (Male, Female).
Covariance Structure : Unstructured.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.9.1.1

表 2.7.3.6-15 ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS) (A3734)

時点	投与群	例数	算術平均値 (標準偏差)	変化量 調整平均値 (標準誤差)	プラセボ群との比較 調整群間差 [95% 信頼区間]	プラセボ群との比較 p 値
ベースライン	プラセボ	199	17.5 (5.3)	---	---	---
	30mg	204	17.2 (4.9)	---	---	---
Day 3	プラセボ	199	17.4 (5.5)	-0.15 (0.20)	---	---
	30mg	204	16.5 (5.3)	-0.80 (0.20)	-0.66 [-1.22, -0.10]	0.0217
Day 8	プラセボ	198	16.0 (5.7)	-1.54 (0.29)	---	---
	30mg	202	14.4 (5.6)	-2.86 (0.29)	-1.32 [-2.12, -0.52]	0.0013
Day 15	プラセボ	198	14.8 (6.2)	-2.76 (0.34)	---	---
	30mg	198	13.0 (6.0)	-4.17 (0.34)	-1.41 [-2.36, -0.45]	0.0039
Day 22	プラセボ	197	14.3 (6.4)	-3.18 (0.34)	---	---
	30mg	191	13.6 (6.1)	-3.49 (0.35)	-0.31 [-1.27, 0.65]	0.5212
Day 29	プラセボ	195	14.4 (6.5)	-3.07 (0.38)	---	---
	30mg	187	13.3 (6.7)	-3.74 (0.38)	-0.67 [-1.73, 0.39]	0.2129
Day 36	プラセボ	192	14.5 (6.7)	-3.05 (0.39)	---	---
	30mg	182	13.3 (6.9)	-3.78 (0.39)	-0.73 [-1.81, 0.35]	0.1846
Day 43	プラセボ	192	14.2 (6.8)	-3.35 (0.39)	---	---
	30mg	182	13.1 (6.6)	-4.01 (0.39)	-0.67 [-1.75, 0.42]	0.2265
Day 50	プラセボ	189	14.6 (6.8)	-2.90 (0.40)	---	---
	30mg	182	13.0 (7.1)	-4.26 (0.40)	-1.36 [-2.47, -0.25]	0.0169
Day 57	プラセボ	190	14.3 (6.7)	-3.20 (0.41)	---	---
	30mg	180	13.1 (7.3)	-4.12 (0.42)	-0.91 [-2.07, 0.25]	0.1230

ISI = insomnia severity index
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between S-812217 and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.18.1

表 2.7.3.6-16 人口統計学的特性 (A3734 Part B，FAS-B)

		30 mg / 30 mg N = 128 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 143 n (%)	合計 N = 271 n (%)
性別	Male	64 (50.0)	72 (50.3)	136 (50.2)
	Female	64 (50.0)	71 (49.7)	135 (49.8)
年齢 (歳)	n	128	143	271
	Mean (SD)	39.7 (11.8)	40.2 (12.1)	39.9 (11.9)
	Min	18	18	18
	Median	39.0	40.0	39.0
	Max	65	68	68
	>= 18 to < 25	15 (11.7)	14 (9.8)	29 (10.7)
	>= 25 to < 45	68 (53.1)	72 (50.3)	140 (51.7)
	>= 45 to < 65	44 (34.4)	55 (38.5)	99 (36.5)
	>= 65	1 (0.8)	2 (1.4)	3 (1.1)
身長 (cm)	n	128	143	271
	Mean (SD)	164.35 (9.13)	165.05 (8.56)	164.72 (8.83)
	Min	143.5	145.3	143.5
	Median	164.00	165.60	165.00
	Max	194.2	181.6	194.2
体重 (kg)	n	128	143	271
	Mean (SD)	63.39 (16.36)	63.73 (13.01)	63.57 (14.66)
	Min	35.9	39.3	35.9

		30 mg / 30 mg N = 128 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 143 n (%)	合計 N = 271 n (%)
	Median	61.05	60.80	60.80
	Max	126.4	115.5	126.4
BMI	n	128	143	271
	Mean (SD)	23.34 (5.25)	23.32 (4.01)	23.33 (4.63)
	Min	14.0	16.6	14.0
	Median	21.90	22.60	22.36
	Max	45.7	39.0	45.7
人種	Asian	128 (100.0)	143 (100.0)	271 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	128	143	271
	Mean (SD)	19.2 (3.7)	19.4 (3.7)	19.3 (3.7)
	Min	14	14	14
	Median	19.0	19.0	19.0
	Max	31	30	31
	<=24	117 (91.4)	128 (89.5)	245 (90.4)
	>=25	11 (8.6)	15 (10.5)	26 (9.6)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	70 (54.7)	80 (55.9)	150 (55.4)
	無	58 (45.3)	63 (44.1)	121 (44.6)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	48 (37.5)	56 (39.2)	104 (38.4)
	反復性	80 (62.5)	87 (60.8)	167 (61.6)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The analysis was performed according to the planned study intervention in Part A.
Baseline values were the data collected at baseline in Part A except for weight, BMI, HAM-D.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.2

表 2.7.3.6-17 人口統計学的特性 (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)

		30 mg N = 26 n (%)	プラセボ N = 21 n (%)	合計 N = 47 n (%)
性別	Male	14 (53.8)	7 (33.3)	21 (44.7)
	Female	12 (46.2)	14 (66.7)	26 (55.3)
年齢 (歳)	n	26	21	47
	Mean (SD)	39.3 (12.8)	37.0 (11.2)	38.3 (12.0)
	Min	18	19	18
	Median	38.0	37.0	38.0
	Max	65	56	65
	>= 18 to < 25	4 (15.4)	4 (19.0)	8 (17.0)
	>= 25 to < 45	13 (50.0)	10 (47.6)	23 (48.9)
	>= 45 to < 65	8 (30.8)	7 (33.3)	15 (31.9)
	>= 65	1 (3.8)	0	1 (2.1)
身長 (cm)	n	26	21	47
	Mean (SD)	163.38 (8.87)	162.68 (9.51)	163.06 (9.06)
	Min	143.5	150.3	143.5
	Median	162.55	161.70	162.10
	Max	180.2	181.3	181.3
体重 (kg)	n	26	21	47
	Mean (SD)	61.00 (11.54)	58.77 (11.44)	60.00 (11.43)

		30 mg N = 26 n (%)	プラセボ N = 21 n (%)	合計 N = 47 n (%)
	Min	45.2	43.9	43.9
	Median	56.75	57.90	56.80
	Max	82.2	83.9	83.9
BMI	n	26	21	47
	Mean (SD)	22.79 (3.51)	22.17 (3.69)	22.51 (3.57)
	Min	18.0	17.0	17.0
	Median	21.40	21.57	21.48
	Max	29.5	31.6	31.6
人種	Asian	26 (100.0)	21 (100.0)	47 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	26	21	47
	Mean (SD)	17.2 (2.8)	19.0 (3.2)	18.0 (3.1)
	Min	14	14	14
	Median	17.0	19.0	18.0
	Max	25	27	27
	<=24	25 (96.2)	20 (95.2)	45 (95.7)
	>=25	1 (3.8)	1 (4.8)	2 (4.3)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	12 (46.2)	10 (47.6)	22 (46.8)
	無	14 (53.8)	11 (52.4)	25 (53.2)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	11 (42.3)	8 (38.1)	19 (40.4)
	反復性	15 (57.7)	13 (61.9)	28 (59.6)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：CTD 用解析_Table 14.1.2.8-6

表 2.7.3.6-18　　各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3734 Part B，FAS-B)

Cycle 1

		30 mg / 30 mg N = 128 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 143 n (%)	合計 N = 271 n (%)
性別	Male	64 (50.0)	72 (50.3)	136 (50.2)
	Female	64 (50.0)	71 (49.7)	135 (49.8)
年齢 (歳)	n	128	143	271
	Mean (SD)	39.7 (11.8)	40.2 (12.1)	39.9 (11.9)
	Min	18	18	18
	Median	39.0	40.0	39.0
	Max	65	68	68
	>= 18 to < 25	15 (11.7)	14 (9.8)	29 (10.7)
	>= 25 to < 45	68 (53.1)	72 (50.3)	140 (51.7)
	>= 45 to < 65	44 (34.4)	55 (38.5)	99 (36.5)
	>= 65	1 (0.8)	2 (1.4)	3 (1.1)
身長 (cm)	n	128	143	271
	Mean (SD)	164.35 (9.13)	165.05 (8.56)	164.72 (8.83)
	Min	143.5	145.3	143.5
	Median	164.00	165.60	165.00
	Max	194.2	181.6	194.2
体重 (kg)	n	128	143	271
	Mean (SD)	63.39 (16.36)	63.73 (13.01)	63.57 (14.66)
	Min	35.9	39.3	35.9

		30 mg / 30 mg N = 128 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 143 n (%)	合計 N = 271 n (%)
	Median	61.05	60.80	60.80
	Max	126.4	115.5	126.4
BMI	n	128	143	271
	Mean (SD)	23.34 (5.25)	23.32 (4.01)	23.33 (4.63)
	Min	14.0	16.6	14.0
	Median	21.90	22.60	22.36
	Max	45.7	39.0	45.7
人種	Asian	128 (100.0)	143 (100.0)	271 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	128	143	271
	Mean (SD)	19.2 (3.7)	19.4 (3.7)	19.3 (3.7)
	Min	14	14	14
	Median	19.0	19.0	19.0
	Max	31	30	31
	<=24	117 (91.4)	128 (89.5)	245 (90.4)
	>=25	11 (8.6)	15 (10.5)	26 (9.6)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	70 (54.7)	80 (55.9)	150 (55.4)
	無	58 (45.3)	63 (44.1)	121 (44.6)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	48 (37.5)	56 (39.2)	104 (38.4)
	反復性	80 (62.5)	87 (60.8)	167 (61.6)

Cycle 2

		30 mg / 30 mg N = 99 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 114 n (%)	合計 N = 213 n (%)
性別	Male	54 (54.5)	60 (52.6)	114 (53.5)
	Female	45 (45.5)	54 (47.4)	99 (46.5)
年齢 (歳)	n	99	114	213
	Mean (SD)	40.1 (11.8)	40.3 (12.0)	40.2 (11.9)
	Min	18	18	18
	Median	38.0	41.5	40.0
	Max	65	68	68
	>= 18 to < 25	9 (9.1)	12 (10.5)	21 (9.9)
	>= 25 to < 45	54 (54.5)	55 (48.2)	109 (51.2)
	>= 45 to < 65	35 (35.4)	45 (39.5)	80 (37.6)
	>= 65	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
身長 (cm)	n	99	114	213
	Mean (SD)	164.61 (9.17)	165.42 (8.34)	165.04 (8.72)
	Min	143.5	145.3	143.5
	Median	165.00	165.95	165.40
	Max	194.2	181.6	194.2
体重 (kg)	n	99	113	212
	Mean (SD)	63.29 (16.63)	64.53 (13.45)	63.95 (14.99)
	Min	35.0	40.3	35.0
	Median	61.10	61.50	61.40
	Max	129.1	110.8	129.1

		30 mg / 30 mg N = 99 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 114 n (%)	合計 N = 213 n (%)
BMI	n	99	113	212
	Mean (SD)	23.23 (5.44)	23.54 (4.32)	23.39 (4.87)
	Min	13.7	16.7	13.7
	Median	21.71	22.71	22.09
	Max	46.8	37.5	46.8
人種	Asian	99 (100.0)	114 (100.0)	213 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	99	114	213
	Mean (SD)	18.5 (3.3)	18.8 (3.3)	18.6 (3.3)
	Min	14	14	14
	Median	18.0	18.0	18.0
	Max	29	28	29
	<=24	93 (93.9)	110 (96.5)	203 (95.3)
	>=25	6 (6.1)	4 (3.5)	10 (4.7)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	56 (56.6)	65 (57.0)	121 (56.8)
	無	43 (43.4)	49 (43.0)	92 (43.2)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	39 (39.4)	43 (37.7)	82 (38.5)
	反復性	60 (60.6)	71 (62.3)	131 (61.5)

Cycle 3

		30 mg / 30 mg N = 76 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 94 n (%)	合計 N = 170 n (%)
性別	Male	42 (55.3)	49 (52.1)	91 (53.5)
	Female	34 (44.7)	45 (47.9)	79 (46.5)
年齢 (歳)	n	76	94	170
	Mean (SD)	39.5 (12.0)	41.0 (12.1)	40.3 (12.1)
	Min	18	18	18
	Median	38.0	44.0	40.5
	Max	65	68	68
	>= 18 to < 25	7 (9.2)	10 (10.6)	17 (10.0)
	>= 25 to < 45	43 (56.6)	42 (44.7)	85 (50.0)
	>= 45 to < 65	25 (32.9)	40 (42.6)	65 (38.2)
	>= 65	1 (1.3)	2 (2.1)	3 (1.8)
身長 (cm)	n	76	94	170
	Mean (SD)	165.34 (9.15)	165.11 (8.23)	165.22 (8.63)
	Min	143.5	146.0	143.5
	Median	165.00	165.70	165.45
	Max	194.2	181.6	194.2
体重 (kg)	n	76	93	169
	Mean (SD)	62.19 (14.83)	63.11 (12.35)	62.70 (13.49)
	Min	34.4	40.0	34.4
	Median	60.65	61.70	61.60
	Max	131.2	110.6	131.2
BMI	n	76	93	169
	Mean (SD)	22.62 (4.50)	23.13 (3.98)	22.90 (4.22)

		30 mg / 30 mg N = 76 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 94 n (%)	合計 N = 170 n (%)
	Min	13.8	16.8	13.8
	Median	21.69	22.71	22.04
	Max	45.9	37.4	45.9
人種	Asian	76 (100.0)	94 (100.0)	170 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	76	94	170
	Mean (SD)	17.7 (3.2)	18.2 (3.6)	18.0 (3.4)
	Min	14	14	14
	Median	17.0	17.0	17.0
	Max	27	31	31
	<=24	73 (96.1)	87 (92.6)	160 (94.1)
	>=25	3 (3.9)	7 (7.4)	10 (5.9)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	40 (52.6)	49 (52.1)	89 (52.4)
	無	36 (47.4)	45 (47.9)	81 (47.6)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	28 (36.8)	38 (40.4)	66 (38.8)
	反復性	48 (63.2)	56 (59.6)	104 (61.2)

Cycle 4

		30 mg / 30 mg N = 63 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 84 n (%)	合計 N = 147 n (%)
性別	Male	32 (50.8)	45 (53.6)	77 (52.4)
	Female	31 (49.2)	39 (46.4)	70 (47.6)
年齢 (歳)	n	63	84	147
	Mean (SD)	39.8 (11.9)	41.5 (12.1)	40.8 (12.0)
	Min	18	18	18
	Median	38.0	44.0	41.0
	Max	65	65	65
	>= 18 to < 25	5 (7.9)	9 (10.7)	14 (9.5)
	>= 25 to < 45	36 (57.1)	35 (41.7)	71 (48.3)
	>= 45 to < 65	21 (33.3)	39 (46.4)	60 (40.8)
	>= 65	1 (1.6)	1 (1.2)	2 (1.4)
身長 (cm)	n	63	84	147
	Mean (SD)	164.55 (8.69)	165.49 (7.83)	165.09 (8.19)
	Min	143.5	148.0	143.5
	Median	164.20	166.15	165.40
	Max	181.0	181.6	181.6
体重 (kg)	n	63	84	147
	Mean (SD)	62.00 (15.52)	63.85 (12.37)	63.06 (13.79)
	Min	34.2	40.2	34.2
	Median	60.70	63.80	61.70
	Max	130.0	105.4	130.0
BMI	n	63	84	147
	Mean (SD)	22.74 (4.71)	23.26 (4.00)	23.04 (4.31)
	Min	13.6	16.8	13.6

		30 mg / 30 mg N = 63 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 84 n (%)	合計 N = 147 n (%)
	Median	21.74	22.84	22.16
	Max	45.5	35.6	45.5
人種	Asian	63 (100.0)	84 (100.0)	147 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	63	84	147
	Mean (SD)	17.7 (2.8)	18.2 (3.4)	18.0 (3.2)
	Min	14	14	14
	Median	17.0	17.5	17.0
	Max	26	30	30
	<=24	62 (98.4)	78 (92.9)	140 (95.2)
	>=25	1 (1.6)	6 (7.1)	7 (4.8)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	34 (54.0)	44 (52.4)	78 (53.1)
	無	29 (46.0)	40 (47.6)	69 (46.9)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	26 (41.3)	33 (39.3)	59 (40.1)
	反復性	37 (58.7)	51 (60.7)	88 (59.9)

Cycle 5

		30 mg / 30 mg N = 55 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 71 n (%)	合計 N = 126 n (%)
性別	Male	29 (52.7)	38 (53.5)	67 (53.2)
	Female	26 (47.3)	33 (46.5)	59 (46.8)
年齢 (歳)	n	55	71	126
	Mean (SD)	41.4 (11.4)	42.6 (12.2)	42.1 (11.8)
	Min	20	19	19
	Median	39.0	45.0	43.5
	Max	65	65	65
	>= 18 to < 25	3 (5.5)	7 (9.9)	10 (7.9)
	>= 25 to < 45	31 (56.4)	27 (38.0)	58 (46.0)
	>= 45 to < 65	20 (36.4)	36 (50.7)	56 (44.4)
	>= 65	1 (1.8)	1 (1.4)	2 (1.6)
身長 (cm)	n	55	71	126
	Mean (SD)	165.57 (8.17)	165.14 (8.08)	165.33 (8.09)
	Min	153.0	148.0	148.0
	Median	165.00	165.60	165.45
	Max	181.0	181.6	181.6
体重 (kg)	n	55	71	126
	Mean (SD)	62.80 (15.92)	63.15 (12.52)	63.00 (14.05)
	Min	34.2	40.1	34.2
	Median	61.20	62.30	61.50
	Max	128.6	107.6	128.6
BMI	n	55	71	126
	Mean (SD)	22.76 (4.91)	23.11 (4.07)	22.96 (4.44)
	Min	14.0	17.3	14.0
	Median	21.39	22.69	22.04

		30 mg / 30 mg N = 55 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 71 n (%)	合計 N = 126 n (%)
	Max	45.0	36.4	45.0
人種	Asian	55 (100.0)	71 (100.0)	126 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	55	71	126
	Mean (SD)	18.1 (3.0)	18.1 (3.5)	18.1 (3.2)
	Min	14	14	14
	Median	18.0	17.0	17.0
	Max	25	28	28
	<=24	54 (98.2)	67 (94.4)	121 (96.0)
	>=25	1 (1.8)	4 (5.6)	5 (4.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	29 (52.7)	36 (50.7)	65 (51.6)
	無	26 (47.3)	35 (49.3)	61 (48.4)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	24 (43.6)	29 (40.8)	53 (42.1)
	反復性	31 (56.4)	42 (59.2)	73 (57.9)

Cycle 6

		30 mg / 30 mg N = 43 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 56 n (%)	合計 N = 99 n (%)
性別	Male	23 (53.5)	31 (55.4)	54 (54.5)
	Female	20 (46.5)	25 (44.6)	45 (45.5)
年齢 (歳)	n	43	56	99
	Mean (SD)	41.7 (11.8)	42.8 (12.4)	42.3 (12.1)
	Min	20	19	19
	Median	40.0	45.0	44.0
	Max	63	65	65
	>= 18 to < 25	3 (7.0)	6 (10.7)	9 (9.1)
	>= 25 to < 45	22 (51.2)	21 (37.5)	43 (43.4)
	>= 45 to < 65	18 (41.9)	28 (50.0)	46 (46.5)
	>= 65	0	1 (1.8)	1 (1.0)
身長 (cm)	n	43	56	99
	Mean (SD)	165.97 (7.88)	166.03 (7.02)	166.01 (7.37)
	Min	153.0	152.6	152.6
	Median	165.50	166.25	166.20
	Max	181.0	181.6	181.6
体重 (kg)	n	43	56	99
	Mean (SD)	62.85 (16.97)	63.21 (12.16)	63.05 (14.37)
	Min	34.5	40.9	34.5
	Median	61.20	61.70	61.50
	Max	130.5	108.2	130.5
BMI	n	43	56	99
	Mean (SD)	22.68 (5.42)	22.91 (4.12)	22.81 (4.70)
	Min	13.8	16.8	13.8
	Median	21.46	22.55	21.98
	Max	45.7	36.6	45.7

		30 mg / 30 mg N = 43 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 56 n (%)	合計 N = 99 n (%)
人種	Asian	43 (100.0)	56 (100.0)	99 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	43	56	99
	Mean (SD)	19.0 (3.5)	17.5 (2.9)	18.2 (3.2)
	Min	14	14	14
	Median	19.0	17.0	18.0
	Max	25	25	25
	<=24	40 (93.0)	55 (98.2)	95 (96.0)
	>=25	3 (7.0)	1 (1.8)	4 (4.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	22 (51.2)	26 (46.4)	48 (48.5)
	無	21 (48.8)	30 (53.6)	51 (51.5)
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	19 (44.2)	25 (44.6)	44 (44.4)
	反復性	24 (55.8)	31 (55.4)	55 (55.6)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
The analysis was performed according to the planned study intervention in Part A.
Baseline values were the data collected at baseline in Part A except for weight, BMI and HAM-D.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.2

表 2.7.3.6-19　　各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)

Cycle 1

		30 mg N = 26 n (%)	プラセボ N = 21 n (%)	合計 N = 47 n (%)
性別	Male	14 (53.8)	7 (33.3)	21 (44.7)
	Female	12 (46.2)	14 (66.7)	26 (55.3)
年齢 (歳)	n	26	21	47
	Mean (SD)	39.3 (12.8)	37.0 (11.2)	38.3 (12.0)
	Min	18	19	18
	Median	38.0	37.0	38.0
	Max	65	56	65
	>= 18 to < 25	4 (15.4)	4 (19.0)	8 (17.0)
	>= 25 to < 45	13 (50.0)	10 (47.6)	23 (48.9)
	>= 45 to < 65	8 (30.8)	7 (33.3)	15 (31.9)
	>= 65	1 (3.8)	0	1 (2.1)
身長 (cm)	n	26	21	47
	Mean (SD)	163.38 (8.87)	162.68 (9.51)	163.06 (9.06)
	Min	143.5	150.3	143.5
	Median	162.55	161.70	162.10
	Max	180.2	181.3	181.3
体重 (kg)	n	26	21	47
	Mean (SD)	61.00 (11.54)	58.77 (11.44)	60.00 (11.43)
	Min	45.2	43.9	43.9
	Median	56.75	57.90	56.80
	Max	82.2	83.9	83.9
BMI	n	26	21	47
	Mean (SD)	22.79 (3.51)	22.17 (3.69)	22.51 (3.57)

		30 mg N = 26 n (%)	プラセボ N = 21 n (%)	合計 N = 47 n (%)
	Min	18.0	17.0	17.0
	Median	21.40	21.57	21.48
	Max	29.5	31.6	31.6
人種	Asian	26 (100.0)	21 (100.0)	47 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	26	21	47
	Mean (SD)	17.2 (2.8)	19.0 (3.2)	18.0 (3.1)
	Min	14	14	14
	Median	17.0	19.0	18.0
	Max	25	27	27
	<=24	25 (96.2)	20 (95.2)	45 (95.7)
	>=25	1 (3.8)	1 (4.8)	2 (4.3)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	12 (46.2)	10 (47.6)	22 (46.8)
	無	14 (53.8)	11 (52.4)	25 (53.2)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	11 (42.3)	8 (38.1)	19 (40.4)
	反復性	15 (57.7)	13 (61.9)	28 (59.6)

Cycle 2

		30 mg N = 18 n (%)	プラセボ N = 19 n (%)	合計 N = 37 n (%)
性別	Male	11 (61.1)	7 (36.8)	18 (48.6)
	Female	7 (38.9)	12 (63.2)	19 (51.4)
年齢 (歳)	n	18	19	37
	Mean (SD)	40.2 (14.0)	38.5 (10.6)	39.4 (12.2)
	Min	18	19	18
	Median	38.0	38.0	38.0
	Max	65	56	65
	>= 18 to < 25	2 (11.1)	2 (10.5)	4 (10.8)
	>= 25 to < 45	9 (50.0)	10 (52.6)	19 (51.4)
	>= 45 to < 65	6 (33.3)	7 (36.8)	13 (35.1)
	>= 65	1 (5.6)	0	1 (2.7)
身長 (cm)	n	18	19	37
	Mean (SD)	163.42 (9.67)	163.86 (9.22)	163.64 (9.31)
	Min	143.5	150.3	143.5
	Median	163.05	164.00	163.10
	Max	180.2	181.3	181.3
体重 (kg)	n	18	19	37
	Mean (SD)	62.18 (13.06)	59.34 (11.73)	60.72 (12.31)
	Min	47.2	43.3	43.3
	Median	57.15	57.70	57.30
	Max	83.9	84.3	84.3
BMI	n	18	19	37
	Mean (SD)	23.16 (3.66)	22.07 (3.84)	22.60 (3.74)
	Min	18.4	17.0	17.0
	Median	21.37	21.57	21.45
	Max	29.9	32.0	32.0
人種	Asian	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0

		30 mg N = 18 n (%)	プラセボ N = 19 n (%)	合計 N = 37 n (%)
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	18	19	37
	Mean (SD)	17.4 (3.2)	18.1 (2.8)	17.7 (3.0)
	Min	14	14	14
	Median	16.0	18.0	17.0
	Max	26	23	26
	<=24	17 (94.4)	19 (100.0)	36 (97.3)
	>=25	1 (5.6)	0	1 (2.7)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	9 (50.0)	10 (52.6)	19 (51.4)
	無	9 (50.0)	9 (47.4)	18 (48.6)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	8 (44.4)	6 (31.6)	14 (37.8)
	反復性	10 (55.6)	13 (68.4)	23 (62.2)

Cycle 3

		30 mg N = 12 n (%)	プラセボ N = 17 n (%)	合計 N = 29 n (%)
性別	Male	7 (58.3)	5 (29.4)	12 (41.4)
	Female	5 (41.7)	12 (70.6)	17 (58.6)
年齢 (歳)	n	12	17	29
	Mean (SD)	39.0 (15.7)	39.4 (10.7)	39.2 (12.8)
	Min	18	19	18
	Median	34.5	42.0	38.0
	Max	65	56	65
	>= 18 to < 25	2 (16.7)	2 (11.8)	4 (13.8)
	>= 25 to < 45	6 (50.0)	8 (47.1)	14 (48.3)
	>= 45 to < 65	3 (25.0)	7 (41.2)	10 (34.5)
	>= 65	1 (8.3)	0	1 (3.4)
身長 (cm)	n	12	17	29
	Mean (SD)	162.79 (10.40)	162.15 (8.07)	162.42 (8.93)
	Min	143.5	150.3	143.5
	Median	163.05	161.70	163.00
	Max	180.2	175.3	180.2
体重 (kg)	n	12	17	29
	Mean (SD)	62.26 (11.86)	59.36 (12.31)	60.56 (12.00)
	Min	49.1	42.1	42.1
	Median	58.95	54.70	57.10
	Max	82.3	83.3	83.3
BMI	n	12	17	29
	Mean (SD)	23.43 (3.46)	22.47 (3.78)	22.87 (3.62)
	Min	20.5	17.4	17.4
	Median	21.33	22.81	22.11
	Max	30.3	31.4	31.4
人種	Asian	12 (100.0)	17 (100.0)	29 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	12	17	29
	Mean (SD)	17.4 (4.0)	17.4 (2.8)	17.4 (3.3)
	Min	14	15	14
	Median	15.5	16.0	16.0
	Max	27	26	27
	<=24	11 (91.7)	16 (94.1)	27 (93.1)
	>=25	1 (8.3)	1 (5.9)	2 (6.9)

		30 mg N = 12 n (%)	プラセボ N = 17 n (%)	合計 N = 29 n (%)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	5 (41.7)	9 (52.9)	14 (48.3)
	無	7 (58.3)	8 (47.1)	15 (51.7)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	6 (50.0)	6 (35.3)	12 (41.4)
	反復性	6 (50.0)	11 (64.7)	17 (58.6)

Cycle 4

		30 mg N = 10 n (%)	プラセボ N = 13 n (%)	合計 N = 23 n (%)
性別	Male	5 (50.0)	5 (38.5)	10 (43.5)
	Female	5 (50.0)	8 (61.5)	13 (56.5)
年齢 (歳)	n	10	13	23
	Mean (SD)	41.7 (15.7)	40.9 (11.1)	41.3 (13.0)
	Min	18	19	18
	Median	39.5	44.0	42.0
	Max	65	56	65
	>= 18 to < 25	1 (10.0)	2 (15.4)	3 (13.0)
	>= 25 to < 45	5 (50.0)	5 (38.5)	10 (43.5)
	>= 45 to < 65	3 (30.0)	6 (46.2)	9 (39.1)
	>= 65	1 (10.0)	0	1 (4.3)
身長 (cm)	n	10	13	23
	Mean (SD)	161.45 (10.65)	163.05 (8.55)	162.36 (9.33)
	Min	143.5	150.3	143.5
	Median	162.55	164.00	163.00
	Max	180.2	175.3	180.2
体重 (kg)	n	10	13	23
	Mean (SD)	62.53 (13.59)	62.32 (13.58)	62.41 (13.27)
	Min	45.8	42.5	42.5
	Median	60.60	67.20	60.70
	Max	82.8	83.4	83.4
BMI	n	10	13	23
	Mean (SD)	23.82 (3.62)	23.31 (4.23)	23.53 (3.90)
	Min	19.6	17.5	17.5
	Median	23.29	22.90	22.90
	Max	29.9	31.8	31.8
人種	Asian	10 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	10	13	23
	Mean (SD)	16.7 (2.4)	17.8 (3.0)	17.3 (2.7)
	Min	14	14	14
	Median	15.5	18.0	17.0
	Max	21	22	22
	<=24	10 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)
	>=25	0	0	0
今回病相に対する前治療薬の有無	有	5 (50.0)	6 (46.2)	11 (47.8)
	無	5 (50.0)	7 (53.8)	12 (52.2)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	5 (50.0)	4 (30.8)	9 (39.1)
	反復性	5 (50.0)	9 (69.2)	14 (60.9)

Cycle 5

		30 mg N = 8 n (%)	プラセボ N = 12 n (%)	合計 N = 20 n (%)
性別	Male	4 (50.0)	5 (41.7)	9 (45.0)
	Female	4 (50.0)	7 (58.3)	11 (55.0)
年齢 (歳)	n	8	12	20
	Mean (SD)	46.3 (13.8)	41.5 (11.3)	43.4 (12.3)
	Min	30	19	19
	Median	44.0	44.5	44.5
	Max	65	56	65
	>= 18 to < 25	0	2 (16.7)	2 (10.0)
	>= 25 to < 45	4 (50.0)	4 (33.3)	8 (40.0)
	>= 45 to < 65	3 (37.5)	6 (50.0)	9 (45.0)
	>= 65	1 (12.5)	0	1 (5.0)
身長 (cm)	n	8	12	20
	Mean (SD)	163.49 (9.73)	162.98 (8.93)	163.18 (9.01)
	Min	153.0	150.3	150.3
	Median	162.55	161.45	162.55
	Max	180.2	175.3	180.2
体重 (kg)	n	8	12	20
	Mean (SD)	64.46 (14.09)	62.78 (13.79)	63.45 (13.56)
	Min	46.8	43.4	43.4
	Median	62.20	68.95	65.90
	Max	81.8	82.4	82.4
BMI	n	8	12	20
	Mean (SD)	23.95 (3.90)	23.48 (4.20)	23.67 (3.98)
	Min	20.0	17.9	17.9
	Median	23.03	23.04	23.04
	Max	29.6	31.3	31.3
人種	Asian	8 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	8	12	20
	Mean (SD)	16.5 (3.2)	18.2 (3.3)	17.5 (3.3)
	Min	14	15	14
	Median	15.5	16.5	16.0
	Max	23	24	24
	<=24	8 (100.0)	12 (100.0)	20 (100.0)
	>=25	0	0	0
今回病相に対する前治療薬の有無	有	4 (50.0)	6 (50.0)	10 (50.0)
	無	4 (50.0)	6 (50.0)	10 (50.0)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	4 (50.0)	3 (25.0)	7 (35.0)
	反復性	4 (50.0)	9 (75.0)	13 (65.0)

Cycle 6

		30 mg N = 5 n (%)	プラセボ N = 7 n (%)	合計 N = 12 n (%)
性別	Male	2 (40.0)	3 (42.9)	5 (41.7)
	Female	3 (60.0)	4 (57.1)	7 (58.3)
年齢 (歳)	n	5	7	12
	Mean (SD)	46.8 (13.1)	41.9 (11.7)	43.9 (12.0)
	Min	30	19	19
	Median	47.0	44.0	44.5
	Max	61	56	61
	>= 18 to < 25	0	1 (14.3)	1 (8.3)

		30 mg N = 5 n (%)	プラセボ N = 7 n (%)	合計 N = 12 n (%)
	>= 25 to < 45	2 (40.0)	3 (42.9)	5 (41.7)
	>= 45 to < 65	3 (60.0)	3 (42.9)	6 (50.0)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	5	7	12
	Mean (SD)	162.22 (8.55)	165.77 (8.59)	164.29 (8.38)
	Min	153.0	156.0	153.0
	Median	163.00	165.40	164.20
	Max	171.1	175.3	175.3
体重 (kg)	n	5	7	12
	Mean (SD)	58.90 (14.10)	64.07 (12.60)	61.92 (12.88)
	Min	46.7	48.5	46.7
	Median	55.20	71.50	57.85
	Max	82.3	79.7	82.3
BMI	n	5	7	12
	Mean (SD)	22.17 (3.55)	23.21 (3.56)	22.78 (3.43)
	Min	19.9	17.7	17.7
	Median	20.78	23.46	21.37
	Max	28.5	28.6	28.6
人種	Asian	5 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	5	7	12
	Mean (SD)	18.4 (3.5)	19.0 (3.5)	18.8 (3.3)
	Min	14	15	14
	Median	19.0	19.0	19.0
	Max	23	24	24
	<=24	5 (100.0)	7 (100.0)	12 (100.0)
	>=25	0	0	0
今回病相に対する前治療薬の有無	有	3 (60.0)	3 (42.9)	6 (50.0)
	無	2 (40.0)	4 (57.1)	6 (50.0)
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	3 (60.0)	1 (14.3)	4 (33.3)
	反復性	2 (40.0)	6 (85.7)	8 (66.7)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
出典：CTD 用解析_Table 14.1.2.8-6

表 2.7.3.6-20　　人口統計学的特性 (A3736 Part B，FAS-B)

		30 mg / 30 mg N = 44 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 32 n (%)	合計 N = 76 n (%)
性別	Male	23 (52.3)	20 (62.5)	43 (56.6)
	Female	21 (47.7)	12 (37.5)	33 (43.4)
年齢 (歳)	n	44	32	76
	Mean (SD)	40.3 (12.2)	39.7 (10.5)	40.0 (11.5)
	Min	18	22	18
	Median	40.5	40.5	40.5
	Max	69	63	69
	>= 18 to < 25	6 (13.6)	3 (9.4)	9 (11.8)
	>= 25 to < 45	20 (45.5)	20 (62.5)	40 (52.6)
	>= 45 to < 65	17 (38.6)	9 (28.1)	26 (34.2)
	>= 65	1 (2.3)	0	1 (1.3)
身長 (cm)	n	44	32	76

		30 mg / 30 mg N = 44 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 32 n (%)	合計 N = 76 n (%)
	Mean (SD)	165.95 (8.28)	167.27 (8.71)	166.51 (8.43)
	Min	152.3	153.0	152.3
	Median	165.00	167.25	166.50
	Max	183.2	184.0	184.0
体重 (kg)	n	44	32	76
	Mean (SD)	69.48 (15.82)	72.17 (19.32)	70.61 (17.31)
	Min	47.2	46.1	46.1
	Median	65.30	66.25	65.65
	Max	109.1	115.2	115.2
BMI	n	44	32	76
	Mean (SD)	25.11 (5.13)	25.46 (5.34)	25.26 (5.19)
	Min	16.2	17.6	16.2
	Median	23.90	23.90	23.90
	Max	40.0	39.8	40.0
人種	Asian	44 (100.0)	32 (100.0)	76 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	44	32	76
	Mean (SD)	17.6 (2.8)	18.3 (3.0)	17.9 (2.9)
	Min	11	14	11
	Median	17.0	18.0	18.0
	Max	22	27	27
	<=19	32 (72.7)	25 (78.1)	57 (75.0)
	>=20	12 (27.3)	7 (21.9)	19 (25.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	44 (100.0)	32 (100.0)	76 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	23 (52.3)	19 (59.4)	42 (55.3)
	SNRI	11 (25.0)	7 (21.9)	18 (23.7)
	S-RIM	10 (22.7)	6 (18.8)	16 (21.1)
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	16 (36.4)	10 (31.3)	26 (34.2)
	反復性	28 (63.6)	22 (68.8)	50 (65.8)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; S-RIM = Serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator
The analysis was performed according to the planned study intervention in Part A.
Baseline values were the data collected at baseline in Part A except for weight, BMI, HAM-D.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.2.1.2

表 2.7.3.6-21 人口統計学的特性 (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)

		30 mg N = 4 n (%)	プラセボ N = 3 n (%)	合計 N = 7 n (%)
性別	Male	1 (25.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	Female	3 (75.0)	1 (33.3)	4 (57.1)
年齢 (歳)	n	4	3	7
	Mean (SD)	42.0 (8.0)	42.3 (1.5)	42.1 (5.8)
	Min	32	41	32

		30 mg N = 4 n (%)	プラセボ N = 3 n (%)	合計 N = 7 n (%)
	Median	42.5	42.0	42.0
	Max	51	44	51
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)
	>= 45 to < 65	2 (50.0)	0	2 (28.6)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	4	3	7
	Mean (SD)	166.38 (1.11)	170.30 (9.51)	168.06 (5.93)
	Min	165.0	159.6	159.6
	Median	166.50	173.50	167.00
	Max	167.5	177.8	177.8
体重 (kg)	n	4	3	7
	Mean (SD)	63.83 (11.89)	76.07 (17.05)	69.07 (14.50)
	Min	56.6	57.6	56.6
	Median	58.55	79.40	58.70
	Max	81.6	91.2	91.2
BMI	n	4	3	7
	Mean (SD)	22.98 (4.15)	25.90 (3.12)	24.23 (3.78)
	Min	20.7	22.6	20.7
	Median	21.00	26.30	22.60
	Max	29.2	28.8	29.2
人種	Asian	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	4	3	7
	Mean (SD)	17.3 (3.4)	20.3 (3.2)	18.6 (3.5)
	Min	14	18	14
	Median	16.5	19.0	18.0
	Max	22	24	24
	<=19	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
	>=20	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	3 (75.0)	1 (33.3)	4 (57.1)
	SNRI	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
	S-RIM	0	1 (33.3)	1 (14.3)
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	2 (50.0)	0	2 (28.6)
	反復性	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; S-RIM = Serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator
出典：CTD 用解析_Table 14.1.2.8-7

表 2.7.3.6-22 各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3736 Part B，FAS-B)

Cycle 1

		30 mg / 30 mg N = 44 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 32 n (%)	合計 N = 76 n (%)
性別	Male	23 (52.3)	20 (62.5)	43 (56.6)
	Female	21 (47.7)	12 (37.5)	33 (43.4)
年齢 (歳)	n	44	32	76
	Mean (SD)	40.3 (12.2)	39.7 (10.5)	40.0 (11.5)
	Min	18	22	18
	Median	40.5	40.5	40.5
	Max	69	63	69
	>= 18 to < 25	6 (13.6)	3 (9.4)	9 (11.8)
	>= 25 to < 45	20 (45.5)	20 (62.5)	40 (52.6)
	>= 45 to < 65	17 (38.6)	9 (28.1)	26 (34.2)
	>= 65	1 (2.3)	0	1 (1.3)
身長 (cm)	n	44	32	76
	Mean (SD)	165.95 (8.28)	167.27 (8.71)	166.51 (8.43)
	Min	152.3	153.0	152.3
	Median	165.00	167.25	166.50
	Max	183.2	184.0	184.0
体重 (kg)	n	44	32	76
	Mean (SD)	69.48 (15.82)	72.17 (19.32)	70.61 (17.31)
	Min	47.2	46.1	46.1
	Median	65.30	66.25	65.65
	Max	109.1	115.2	115.2
BMI	n	44	32	76
	Mean (SD)	25.11 (5.13)	25.46 (5.34)	25.26 (5.19)
	Min	16.2	17.6	16.2
	Median	23.90	23.90	23.90
	Max	40.0	39.8	40.0
人種	Asian	44 (100.0)	32 (100.0)	76 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	44	32	76
	Mean (SD)	17.6 (2.8)	18.3 (3.0)	17.9 (2.9)
	Min	11	14	11
	Median	17.0	18.0	18.0
	Max	22	27	27
	<=19	32 (72.7)	25 (78.1)	57 (75.0)
	>=20	12 (27.3)	7 (21.9)	19 (25.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	44 (100.0)	32 (100.0)	76 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	23 (52.3)	19 (59.4)	42 (55.3)
	SNRI	11 (25.0)	7 (21.9)	18 (23.7)
	S-RIM	10 (22.7)	6 (18.8)	16 (21.1)
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	16 (36.4)	10 (31.3)	26 (34.2)
	反復性	28 (63.6)	22 (68.8)	50 (65.8)

Cycle 2

		30 mg / 30 mg N = 36 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 25 n (%)	合計 N = 61 n (%)
性別	Male	20 (55.6)	17 (68.0)	37 (60.7)
	Female	16 (44.4)	8 (32.0)	24 (39.3)
年齢 (歳)	n	36	25	61
	Mean (SD)	41.1 (11.2)	42.2 (9.0)	41.6 (10.3)
	Min	21	28	21
	Median	41.0	42.0	41.0
	Max	59	63	63
	>= 18 to < 25	4 (11.1)	0	4 (6.6)
	>= 25 to < 45	17 (47.2)	17 (68.0)	34 (55.7)
	>= 45 to < 65	15 (41.7)	8 (32.0)	23 (37.7)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	36	25	61
	Mean (SD)	166.18 (8.31)	167.76 (8.99)	166.82 (8.56)
	Min	152.3	153.0	152.3
	Median	165.50	167.00	167.00
	Max	183.2	184.0	184.0
体重 (kg)	n	36	25	61
	Mean (SD)	70.90 (16.76)	75.07 (18.89)	72.61 (17.63)
	Min	47.5	51.1	47.5
	Median	68.80	69.80	69.70
	Max	111.6	116.7	116.7
BMI	n	36	25	61
	Mean (SD)	25.59 (5.64)	26.31 (4.92)	25.89 (5.33)
	Min	15.3	20.7	15.3
	Median	25.25	24.00	24.50
	Max	40.9	40.3	40.9
人種	Asian	36 (100.0)	25 (100.0)	61 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	36	25	61
	Mean (SD)	17.6 (2.6)	17.9 (3.2)	17.7 (2.8)
	Min	14	14	14
	Median	17.0	18.0	17.0
	Max	23	25	25
	<=19	27 (75.0)	19 (76.0)	46 (75.4)
	>=20	9 (25.0)	6 (24.0)	15 (24.6)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	36 (100.0)	25 (100.0)	61 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	17 (47.2)	15 (60.0)	32 (52.5)
	SNRI	9 (25.0)	7 (28.0)	16 (26.2)
	S-RIM	10 (27.8)	3 (12.0)	13 (21.3)
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	12 (33.3)	5 (20.0)	17 (27.9)
	反復性	24 (66.7)	20 (80.0)	44 (72.1)

Cycle 3

		30 mg / 30 mg N = 26 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 19 n (%)	合計 N = 45 n (%)
性別	Male	15 (57.7)	15 (78.9)	30 (66.7)
	Female	11 (42.3)	4 (21.1)	15 (33.3)
年齢 (歳)	n	26	19	45
	Mean (SD)	44.1 (10.6)	41.9 (9.8)	43.2 (10.2)
	Min	23	28	23
	Median	45.5	41.0	42.0
	Max	59	63	63
	>= 18 to < 25	2 (7.7)	0	2 (4.4)
	>= 25 to < 45	10 (38.5)	12 (63.2)	22 (48.9)
	>= 45 to < 65	14 (53.8)	7 (36.8)	21 (46.7)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	26	19	45
	Mean (SD)	166.05 (8.84)	169.02 (9.07)	167.30 (8.96)
	Min	152.3	153.0	152.3
	Median	165.50	167.50	167.00
	Max	183.2	184.0	184.0
体重 (kg)	n	26	19	45
	Mean (SD)	70.85 (17.20)	76.48 (18.93)	73.22 (17.96)
	Min	51.1	51.5	51.1
	Median	70.25	70.60	70.60
	Max	112.8	120.0	120.0
BMI	n	26	19	45
	Mean (SD)	25.63 (5.83)	26.48 (5.31)	25.99 (5.57)
	Min	15.8	20.3	15.8
	Median	24.75	24.40	24.50
	Max	41.4	41.5	41.5
人種	Asian	26 (100.0)	19 (100.0)	45 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	26	19	45
	Mean (SD)	18.2 (2.7)	18.6 (3.7)	18.4 (3.1)
	Min	14	14	14
	Median	18.5	17.0	18.0
	Max	24	28	28
	<=19	17 (65.4)	13 (68.4)	30 (66.7)
	>=20	9 (34.6)	6 (31.6)	15 (33.3)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	26 (100.0)	19 (100.0)	45 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	14 (53.8)	10 (52.6)	24 (53.3)
	SNRI	6 (23.1)	6 (31.6)	12 (26.7)
	S-RIM	6 (23.1)	3 (15.8)	9 (20.0)
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	7 (26.9)	5 (26.3)	12 (26.7)
	反復性	19 (73.1)	14 (73.7)	33 (73.3)

Cycle 4

		30 mg / 30 mg N = 19 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 15 n (%)	合計 N = 34 n (%)
性別	Male	11 (57.9)	11 (73.3)	22 (64.7)
	Female	8 (42.1)	4 (26.7)	12 (35.3)
年齢 (歳)	n	19	15	34
	Mean (SD)	44.2 (11.8)	42.0 (10.9)	43.2 (11.3)
	Min	23	28	23
	Median	42.0	40.0	41.5
	Max	59	63	63
	>= 18 to < 25	2 (10.5)	0	2 (5.9)
	>= 25 to < 45	8 (42.1)	9 (60.0)	17 (50.0)
	>= 45 to < 65	9 (47.4)	6 (40.0)	15 (44.1)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	19	15	34
	Mean (SD)	166.32 (8.07)	167.13 (8.86)	166.68 (8.31)
	Min	152.5	153.0	152.5
	Median	166.00	167.00	166.50
	Max	181.0	184.0	184.0
体重 (kg)	n	19	15	34
	Mean (SD)	70.68 (18.43)	72.42 (19.20)	71.45 (18.50)
	Min	50.2	52.2	50.2
	Median	69.90	66.40	68.35
	Max	113.7	118.5	118.5
BMI	n	19	15	34
	Mean (SD)	25.56 (6.65)	25.65 (5.58)	25.60 (6.11)
	Min	15.3	20.4	15.3
	Median	25.20	23.40	23.60
	Max	41.7	41.0	41.7
人種	Asian	19 (100.0)	15 (100.0)	34 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	19	15	34
	Mean (SD)	18.1 (2.5)	18.5 (3.2)	18.3 (2.8)
	Min	14	14	14
	Median	18.0	17.0	18.0
	Max	22	26	26
	<=19	12 (63.2)	9 (60.0)	21 (61.8)
	>=20	7 (36.8)	6 (40.0)	13 (38.2)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	19 (100.0)	15 (100.0)	34 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	11 (57.9)	8 (53.3)	19 (55.9)
	SNRI	3 (15.8)	5 (33.3)	8 (23.5)
	S-RIM	5 (26.3)	2 (13.3)	7 (20.6)
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	6 (31.6)	3 (20.0)	9 (26.5)
	反復性	13 (68.4)	12 (80.0)	25 (73.5)

Cycle 5

		30 mg / 30 mg N = 11 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 9 n (%)	合計 N = 20 n (%)
性別	Male	8 (72.7)	6 (66.7)	14 (70.0)
	Female	3 (27.3)	3 (33.3)	6 (30.0)
年齢 (歳)	n	11	9	20
	Mean (SD)	45.4 (13.4)	41.6 (9.9)	43.7 (11.8)
	Min	23	28	23
	Median	53.0	40.0	45.5
	Max	59	55	59
	>= 18 to < 25	2 (18.2)	0	2 (10.0)
	>= 25 to < 45	3 (27.3)	5 (55.6)	8 (40.0)
	>= 45 to < 65	6 (54.5)	4 (44.4)	10 (50.0)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	11	9	20
	Mean (SD)	168.69 (8.16)	165.87 (8.88)	167.42 (8.39)
	Min	152.5	153.0	152.5
	Median	170.00	167.50	168.75
	Max	181.0	181.5	181.5
体重 (kg)	n	11	9	20
	Mean (SD)	70.62 (16.01)	76.57 (21.49)	73.30 (18.40)
	Min	49.9	52.5	49.9
	Median	72.40	70.10	71.25
	Max	93.1	119.6	119.6
BMI	n	11	9	20
	Mean (SD)	25.02 (6.59)	27.52 (6.40)	26.15 (6.46)
	Min	16.1	21.4	16.1
	Median	25.30	25.20	25.25
	Max	36.8	41.3	41.3
人種	Asian	11 (100.0)	9 (100.0)	20 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	11	9	20
	Mean (SD)	17.4 (2.7)	17.6 (1.9)	17.5 (2.3)
	Min	14	15	14
	Median	17.0	18.0	17.5
	Max	22	21	22
	<=19	8 (72.7)	8 (88.9)	16 (80.0)
	>=20	3 (27.3)	1 (11.1)	4 (20.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	11 (100.0)	9 (100.0)	20 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	6 (54.5)	4 (44.4)	10 (50.0)
	SNRI	3 (27.3)	4 (44.4)	7 (35.0)
	S-RIM	2 (18.2)	1 (11.1)	3 (15.0)
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	4 (36.4)	2 (22.2)	6 (30.0)
	反復性	7 (63.6)	7 (77.8)	14 (70.0)

Cycle 6

		30 mg / 30 mg N = 7 n (%)	プラセボ / 30 mg N = 7 n (%)	合計 N = 14 n (%)
性別	Male	5 (71.4)	5 (71.4)	10 (71.4)
	Female	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (28.6)
年齢 (歳)	n	7	7	14
	Mean (SD)	41.0 (14.4)	42.4 (11.2)	41.7 (12.4)
	Min	23	28	23
	Median	40.0	49.0	44.5
	Max	58	55	58
	>= 18 to < 25	2 (28.6)	0	2 (14.3)
	>= 25 to < 45	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (35.7)
	>= 45 to < 65	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (50.0)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	7	7	14
	Mean (SD)	171.64 (7.22)	165.24 (6.55)	168.44 (7.41)
	Min	162.0	153.0	153.0
	Median	173.00	167.50	170.00
	Max	181.0	170.4	181.0
体重 (kg)	n	7	7	14
	Mean (SD)	66.21 (15.69)	79.09 (23.41)	72.65 (20.28)
	Min	52.4	54.4	52.4
	Median	57.40	70.00	69.95
	Max	94.2	123.6	123.6
BMI	n	7	7	14
	Mean (SD)	22.41 (4.93)	28.69 (7.30)	25.55 (6.81)
	Min	15.9	21.3	15.9
	Median	21.60	25.50	24.25
	Max	30.8	42.7	42.7
人種	Asian	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17合計スコアのベースライン値	n	7	7	14
	Mean (SD)	17.9 (3.0)	18.7 (2.7)	18.3 (2.8)
	Min	14	15	14
	Median	17.0	18.0	18.0
	Max	23	22	23
	<=19	5 (71.4)	4 (57.1)	9 (64.3)
	>=20	2 (28.6)	3 (42.9)	5 (35.7)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (50.0)
	SNRI	3 (42.9)	4 (57.1)	7 (50.0)
	S-RIM	0	0	0
	Other	0	0	0
DSM-5に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (28.6)
	反復性	4 (57.1)	6 (85.7)	10 (71.4)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; S-RIM = Serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator
The analysis was performed according to the planned study intervention in Part A.
Baseline values were the data collected at baseline in Part A except for weight, BMI and HAM-D.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.2.1.2

表 2.7.3.6-23 各治療サイクルの人口統計学的特性 (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)

Cycle 1

		30 mg N = 4 n (%)	プラセボ N = 3 n (%)	合計 N = 7 n (%)
性別	Male	1 (25.0)	2 (66.7)	3 (42.9)
	Female	3 (75.0)	1 (33.3)	4 (57.1)
年齢 (歳)	n	4	3	7
	Mean (SD)	42.0 (8.0)	42.3 (1.5)	42.1 (5.8)
	Min	32	41	32
	Median	42.5	42.0	42.0
	Max	51	44	51
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)
	>= 45 to < 65	2 (50.0)	0	2 (28.6)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	4	3	7
	Mean (SD)	166.38 (1.11)	170.30 (9.51)	168.06 (5.93)
	Min	165.0	159.6	159.6
	Median	166.50	173.50	167.00
	Max	167.5	177.8	177.8
体重 (kg)	n	4	3	7
	Mean (SD)	63.83 (11.89)	76.07 (17.05)	69.07 (14.50)
	Min	56.6	57.6	56.6
	Median	58.55	79.40	58.70
	Max	81.6	91.2	91.2
BMI	n	4	3	7
	Mean (SD)	22.98 (4.15)	25.90 (3.12)	24.23 (3.78)
	Min	20.7	22.6	20.7
	Median	21.00	26.30	22.60
	Max	29.2	28.8	29.2
人種	Asian	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	4	3	7
	Mean (SD)	17.3 (3.4)	20.3 (3.2)	18.6 (3.5)
	Min	14	18	14
	Median	16.5	19.0	18.0
	Max	22	24	24
	<=19	3 (75.0)	2 (66.7)	5 (71.4)
	>=20	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	4 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	3 (75.0)	1 (33.3)	4 (57.1)
	SNRI	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (28.6)
	S-RIM	0	1 (33.3)	1 (14.3)
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	2 (50.0)	0	2 (28.6)
	反復性	2 (50.0)	3 (100.0)	5 (71.4)

Cycle 2

		30 mg N = 2 n (%)	プラセボ N = 3 n (%)	合計 N = 5 n (%)
性別	Male	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)
	Female	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (40.0)
年齢 (歳)	n	2	3	5
	Mean (SD)	45.5 (7.8)	42.3 (1.5)	43.6 (4.4)
	Min	40	41	40
	Median	45.5	42.0	42.0
	Max	51	44	51
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	1 (50.0)	3 (100.0)	4 (80.0)
	>= 45 to < 65	1 (50.0)	0	1 (20.0)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	2	3	5
	Mean (SD)	166.50 (0.71)	170.30 (9.51)	168.78 (7.05)
	Min	166.0	159.6	159.6
	Median	166.50	173.50	167.00
	Max	167.0	177.8	177.8
体重 (kg)	n	2	3	5
	Mean (SD)	67.45 (17.18)	77.03 (18.03)	73.20 (16.25)
	Min	55.3	58.1	55.3
	Median	67.45	79.00	79.00
	Max	79.6	94.0	94.0
BMI	n	2	3	5
	Mean (SD)	24.25 (6.01)	26.23 (3.45)	25.44 (4.02)
	Min	20.0	22.8	20.0
	Median	24.25	26.20	26.20
	Max	28.5	29.7	29.7
人種	Asian	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	2	3	5
	Mean (SD)	19.0 (1.4)	18.7 (5.5)	18.8 (4.0)
	Min	18	15	15
	Median	19.0	16.0	18.0
	Max	20	25	25
	<=19	1 (50.0)	2 (66.7)	3 (60.0)
	>=20	1 (50.0)	1 (33.3)	2 (40.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	2 (100.0)	1 (33.3)	3 (60.0)
	SNRI	0	1 (33.3)	1 (20.0)
	S-RIM	0	1 (33.3)	1 (20.0)
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	1 (50.0)	0	1 (20.0)
	反復性	1 (50.0)	3 (100.0)	4 (80.0)

Cycle 3

		30 mg N = 2 n (%)	プラセボ N = 1 n (%)	合計 N = 3 n (%)
性別	Male	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
	Female	1 (50.0)	0	1 (33.3)

		30 mg N = 2 n (%)	プラセボ N = 1 n (%)	合計 N = 3 n (%)
年齢 (歳)	n	2	1	3
	Mean (SD)	45.5 (7.8)	41.0 (---)	44.0 (6.1)
	Min	40	41	40
	Median	45.5	41.0	41.0
	Max	51	41	51
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
	>= 45 to < 65	1 (50.0)	0	1 (33.3)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	2	1	3
	Mean (SD)	166.50 (0.71)	177.80 (---)	170.27 (6.54)
	Min	166.0	177.8	166.0
	Median	166.50	177.80	167.00
	Max	167.0	177.8	177.8
体重 (kg)	n	2	1	3
	Mean (SD)	65.85 (16.33)	92.00 (---)	74.57 (19.01)
	Min	54.3	92.0	54.3
	Median	65.85	92.00	77.40
	Max	77.4	92.0	92.0
BMI	n	2	1	3
	Mean (SD)	23.70 (5.66)	29.10 (---)	25.50 (5.07)
	Min	19.7	29.1	19.7
	Median	23.70	29.10	27.70
	Max	27.7	29.1	29.1
人種	Asian	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	2	1	3
	Mean (SD)	19.5 (0.7)	19.0 (---)	19.3 (0.6)
	Min	19	19	19
	Median	19.5	19.0	19.0
	Max	20	19	20
	<=19	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
	>=20	1 (50.0)	0	1 (33.3)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	2 (100.0)	0	2 (66.7)
	SNRI	0	0	0
	S-RIM	0	1 (100.0)	1 (33.3)
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	1 (50.0)	0	1 (33.3)
	反復性	1 (50.0)	1 (100.0)	2 (66.7)

Cycle 4

		30 mg N = 2 n (%)	プラセボ N = 0 n (%)	合計 N = 2 n (%)
性別	Male	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	Female	1 (50.0)	0	1 (50.0)
年齢 (歳)	n	2	0	2
	Mean (SD)	45.5 (7.8)	---	45.5 (7.8)
	Min	40	---	40
	Median	45.5	---	45.5
	Max	51	---	51

		30 mg N = 2 n (%)	プラセボ N = 0 n (%)	合計 N = 2 n (%)
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	>= 45 to < 65	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	2	0	2
	Mean (SD)	166.5 (0.7)	---	166.5 (0.7)
	Min	166	---	166
	Median	166.5	---	166.5
	Max	167	---	167
体重 (kg)	n	2	0	2
	Mean (SD)	65.35 (14.50)	---	65.35 (14.50)
	Min	55.1	---	55.1
	Median	65.35	---	65.35
	Max	75.6	---	75.6
BMI	n	2	0	2
	Mean (SD)	23.50 (5.09)	---	23.50 (5.09)
	Min	19.9	---	19.9
	Median	23.50	---	23.50
	Max	27.1	---	27.1
人種	Asian	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	2	0	2
	Mean (SD)	19.5 (2.1)	--- (---)	19.5 (2.1)
	Min	18	---	18
	Median	19.5	---	19.5
	Max	21	---	21
	<=19	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	>=20	1 (50.0)	0	1 (50.0)
今回病相に対する前治療薬の有無	有	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	2 (100.0)	0	2 (100.0)
	SNRI	0	0	0
	S-RIM	0	0	0
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	反復性	1 (50.0)	0	1 (50.0)

Cycle 5

		30 mg N = 0 n (%)	プラセボ N = 0 n (%)	合計 N = 0 n (%)
性別	Male	0	0	0
	Female	0	0	0
年齢 (歳)	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	0	0	0
	>= 45 to < 65	0	0	0
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	0	0	0

		30 mg N = 0 n (%)	プラセボ N = 0 n (%)	合計 N = 0 n (%)
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
体重 (kg)	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
BMI	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
人種	Asian	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
	<=19	0	0	0
	>=20	0	0	0
今回病相に対する前治療薬の有無	有	0	0	0
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	0	0	0
	SNRI	0	0	0
	S-RIM	0	0	0
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	0	0	0
	反復性	0	0	0

Cycle 6

		30 mg N = 5 n (%)	プラセボ N = 7 n (%)	合計 N = 12 n (%)
性別	Male	0	0	0
	Female	0	0	0
年齢 (歳)	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
	>= 18 to < 25	0	0	0
	>= 25 to < 45	0	0	0
	>= 45 to < 65	0	0	0
	>= 65	0	0	0
身長 (cm)	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
体重 (kg)	n	0	0	0

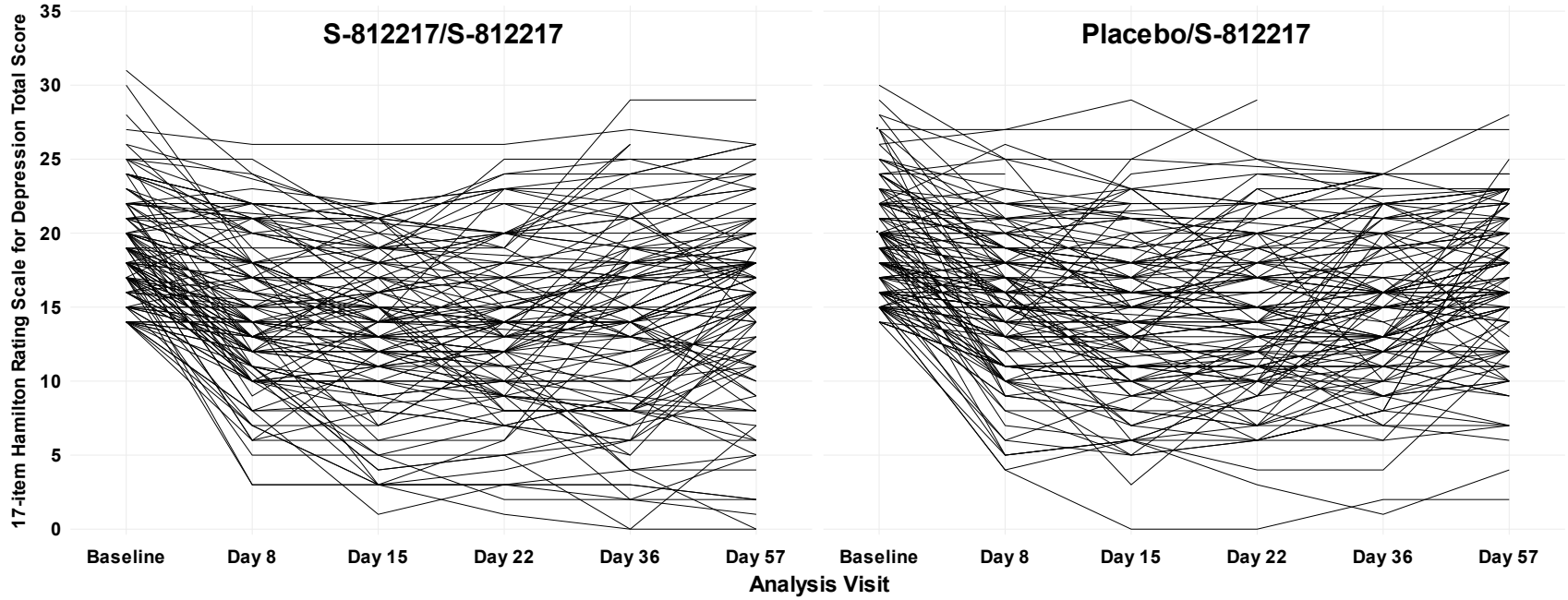
		30 mg N = 5 n (%)	プラセボ N = 7 n (%)	合計 N = 12 n (%)
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
BMI	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
人種	Asian	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
HAM-D17 合計スコアのベースライン値	n	0	0	0
	Mean (SD)	---	---	---
	Min	---	---	---
	Median	---	---	---
	Max	---	---	---
	<=19	0	0	0
	>=20	0	0	0
今回病相に対する前治療薬の有無	有	0	0	0
	無	0	0	0
併用抗うつ薬	SSRI	0	0	0
	SNRI	0	0	0
	S-RIM	0	0	0
	Other	0	0	0
DSM-5 に基づく大うつ病性障害分類	単一エピソード	0	0	0
	反復性	0	0	0

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; S-RIM = Serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator

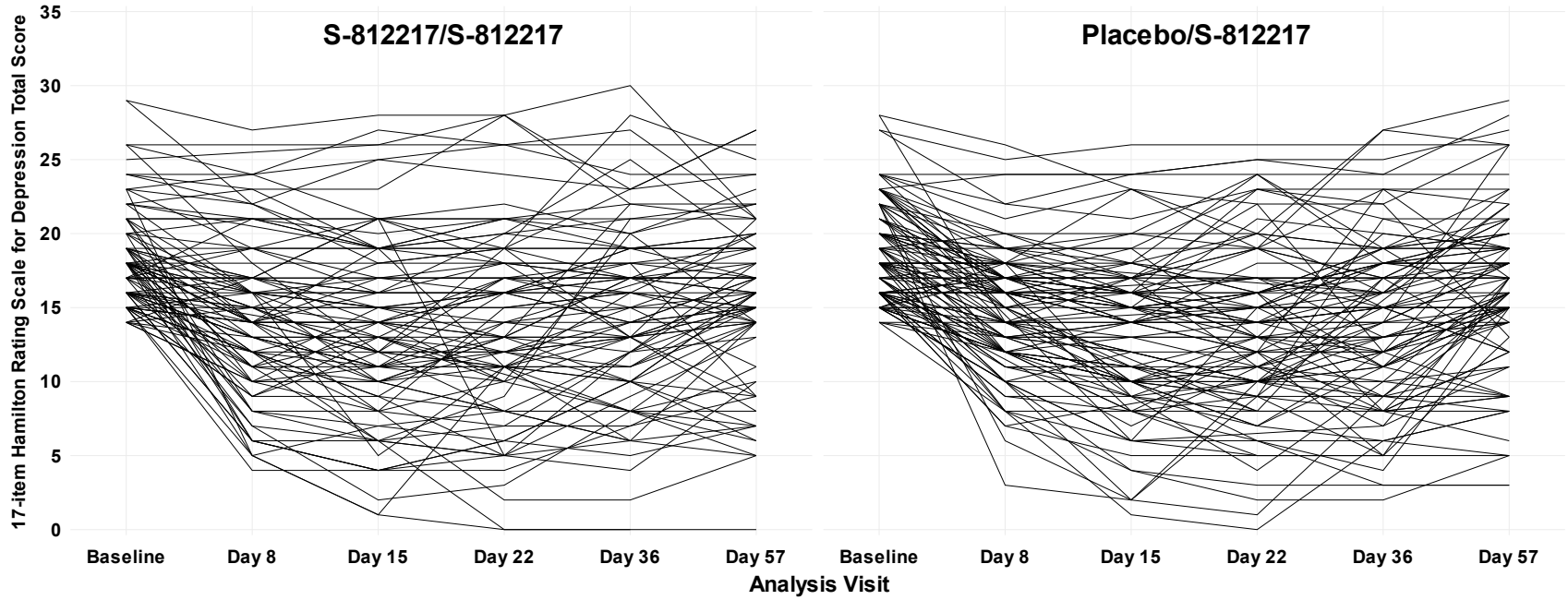
出典：CTD 用解析_Table 14.1.2.8-7

図 2.7.3.6-1 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3734 Part B，FAS-B)

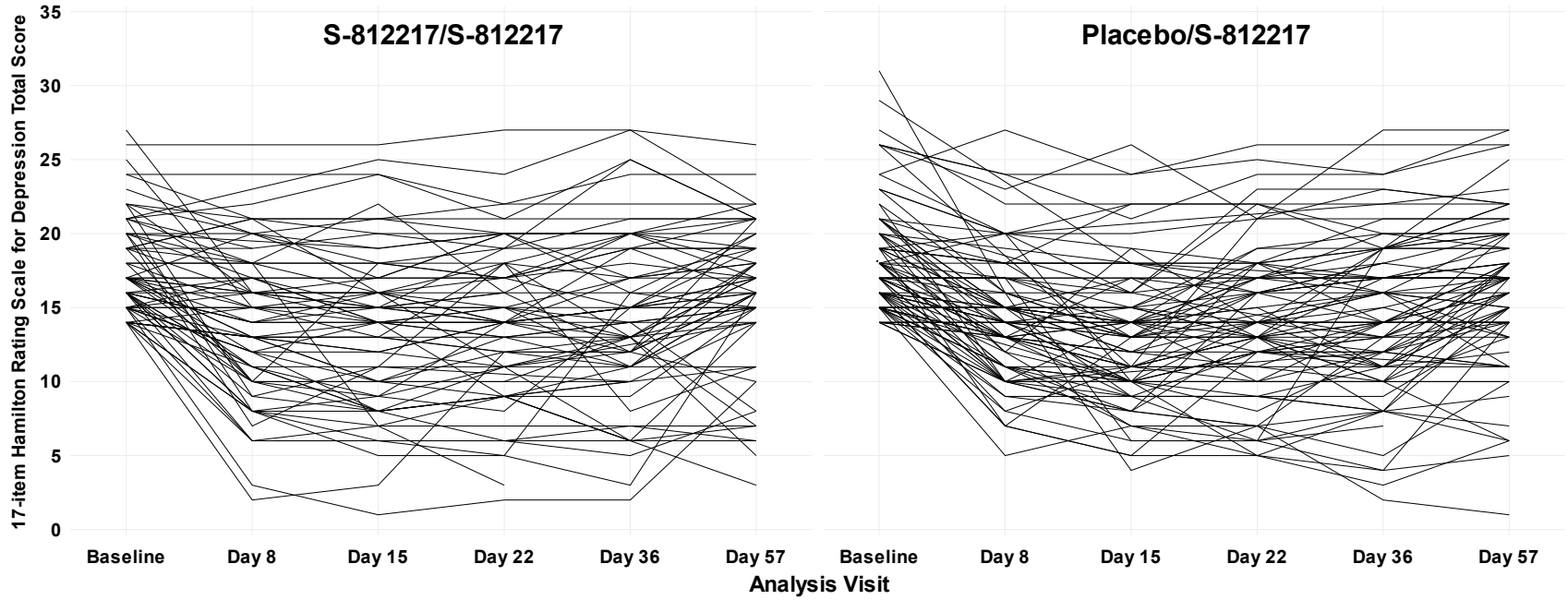
Part B Cycle 1



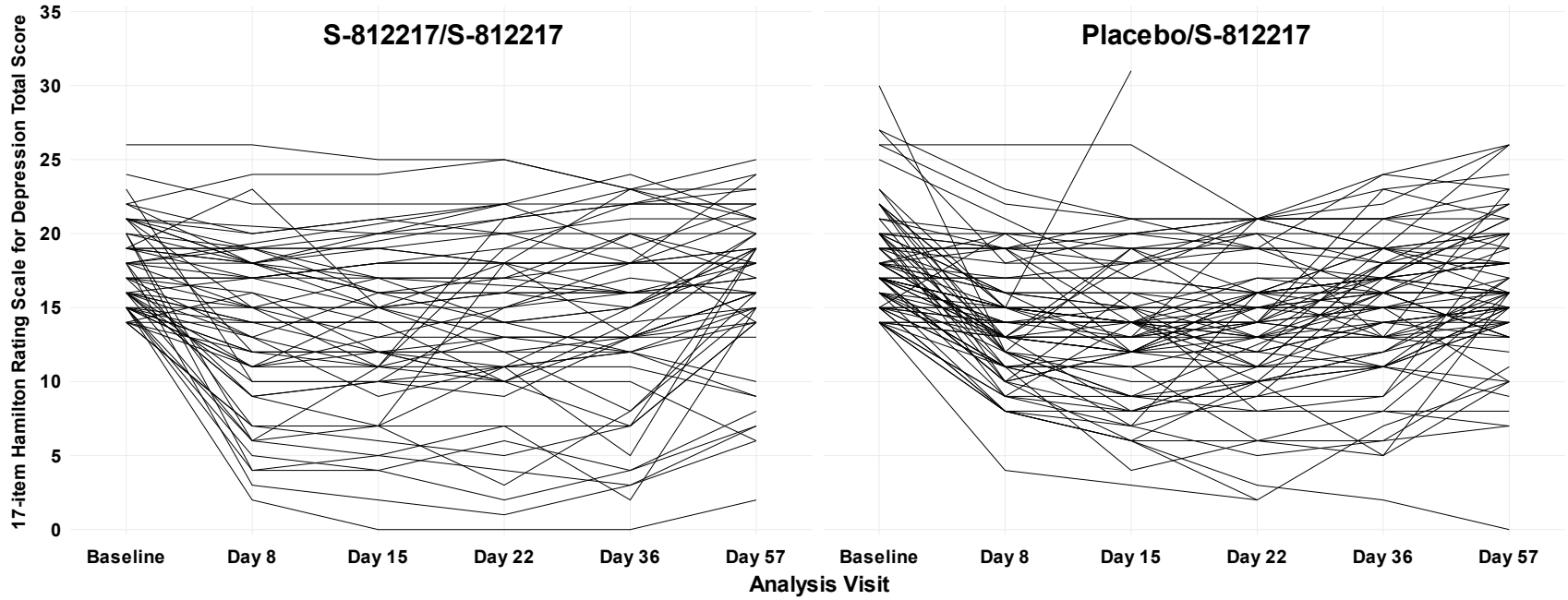
Part B Cycle 2



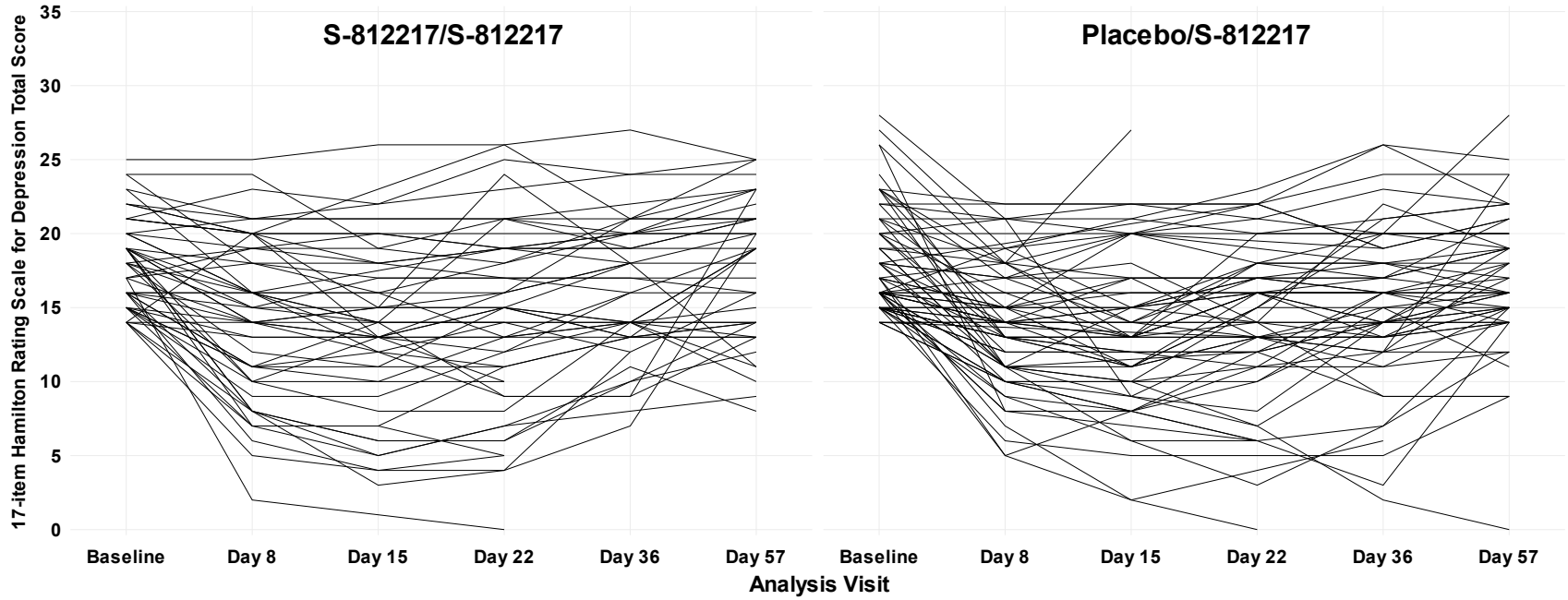
Part B Cycle 3



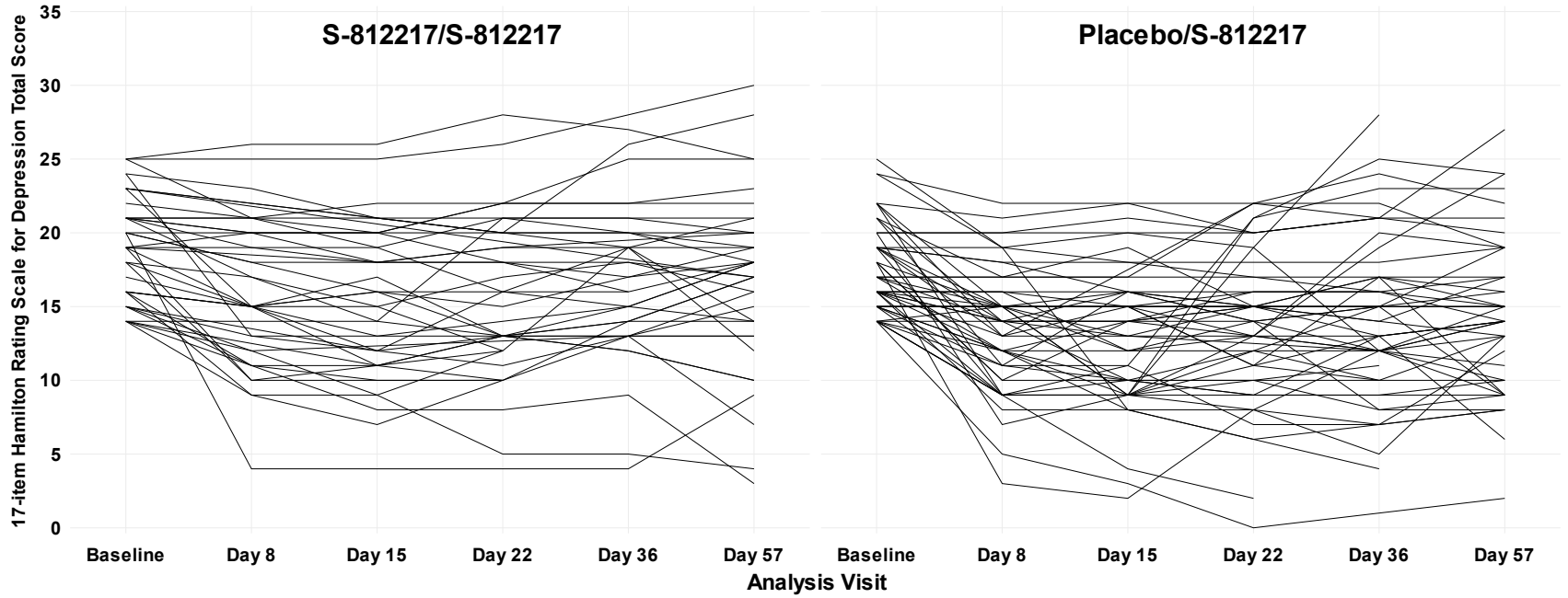
Part B Cycle 4



Part B Cycle 5



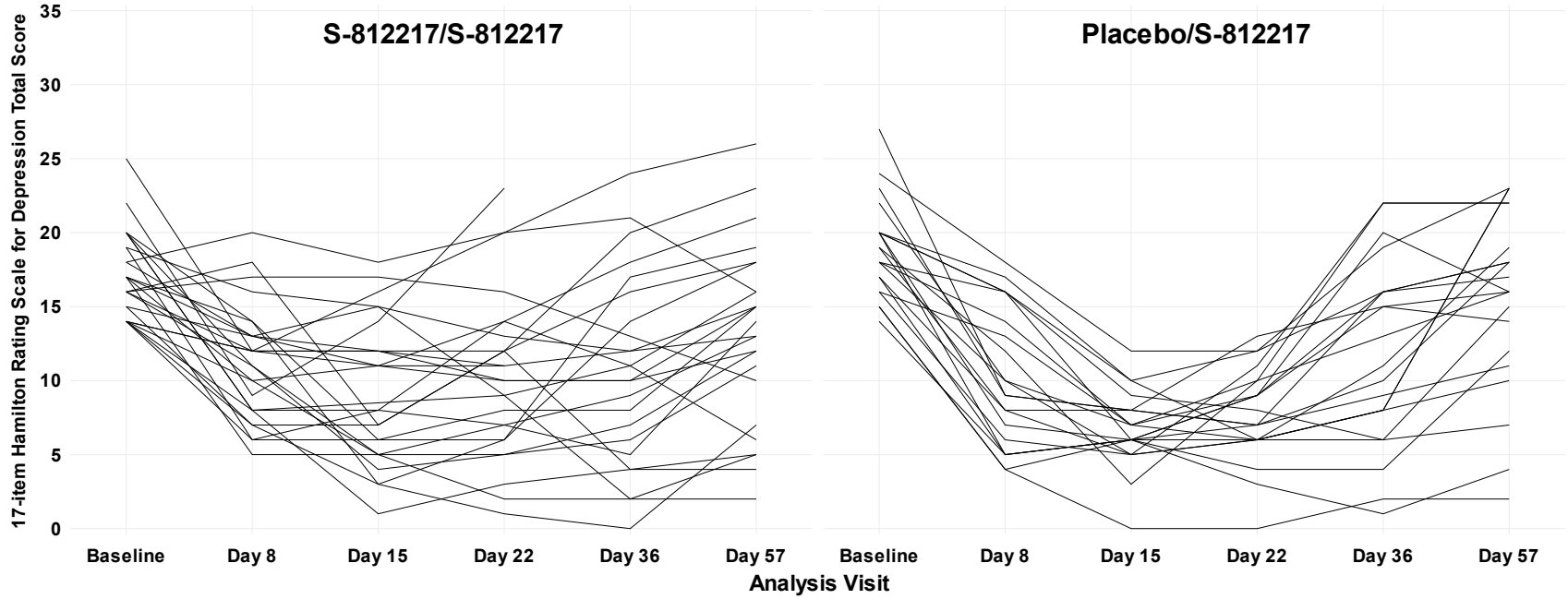
Part B Cycle 6



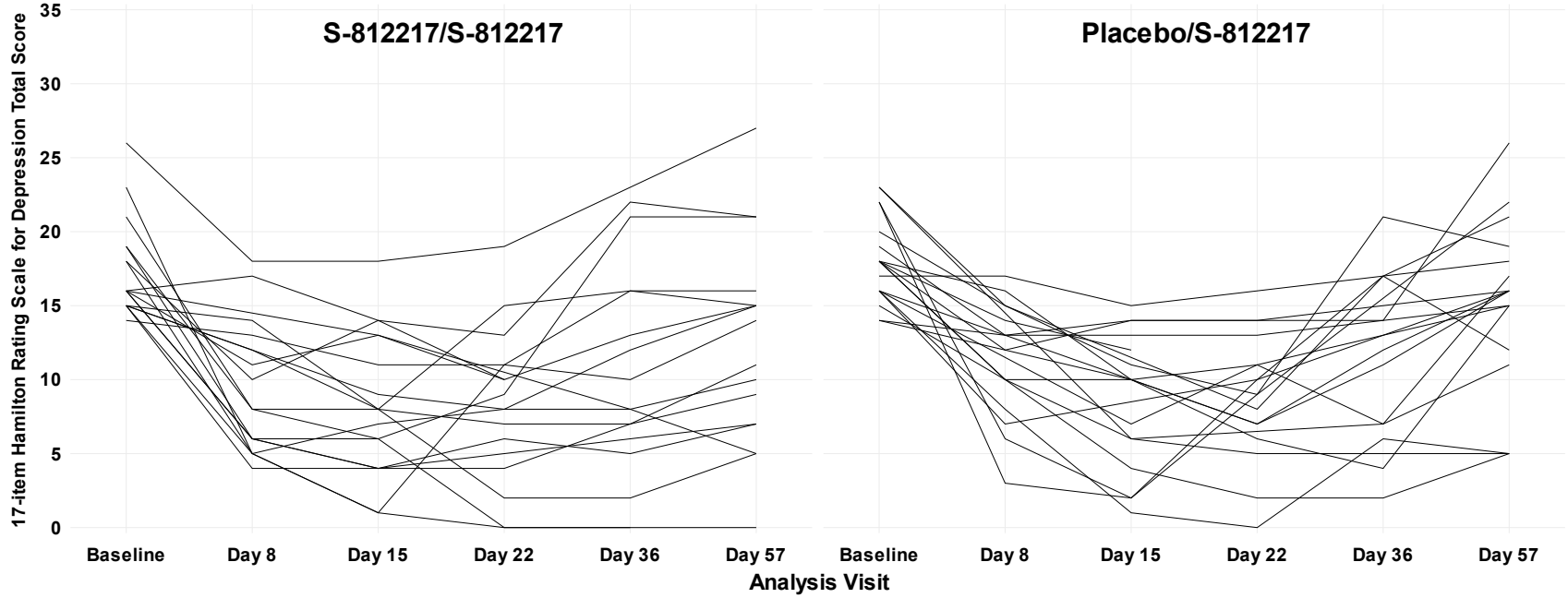
S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.10.1

図 2.7.3.6-2 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)

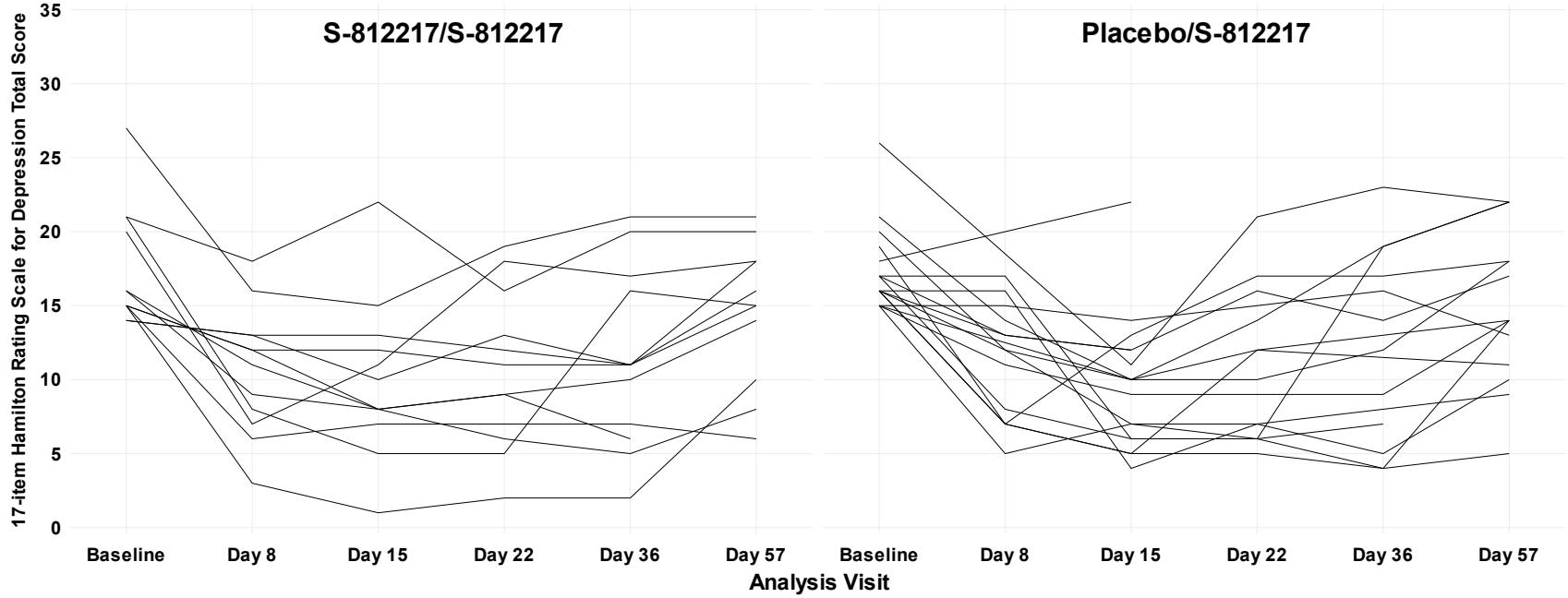
Part B Cycle 1



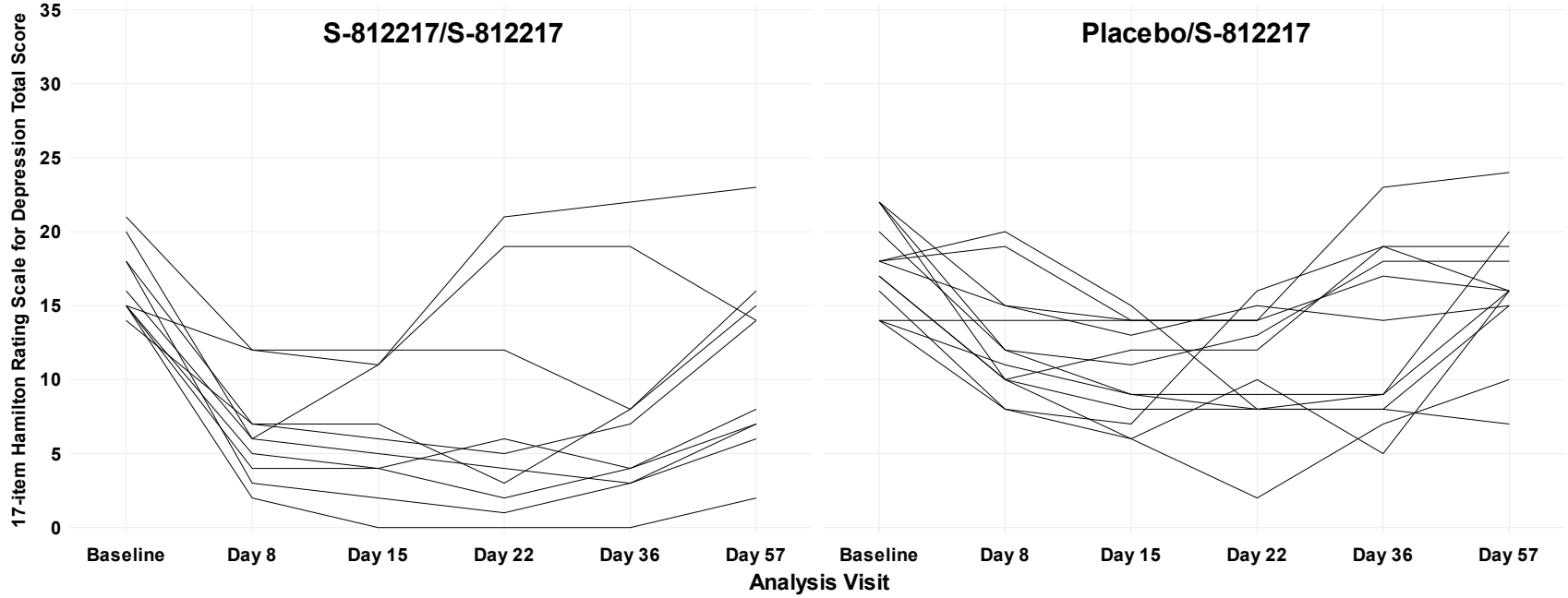
Part B Cycle 2



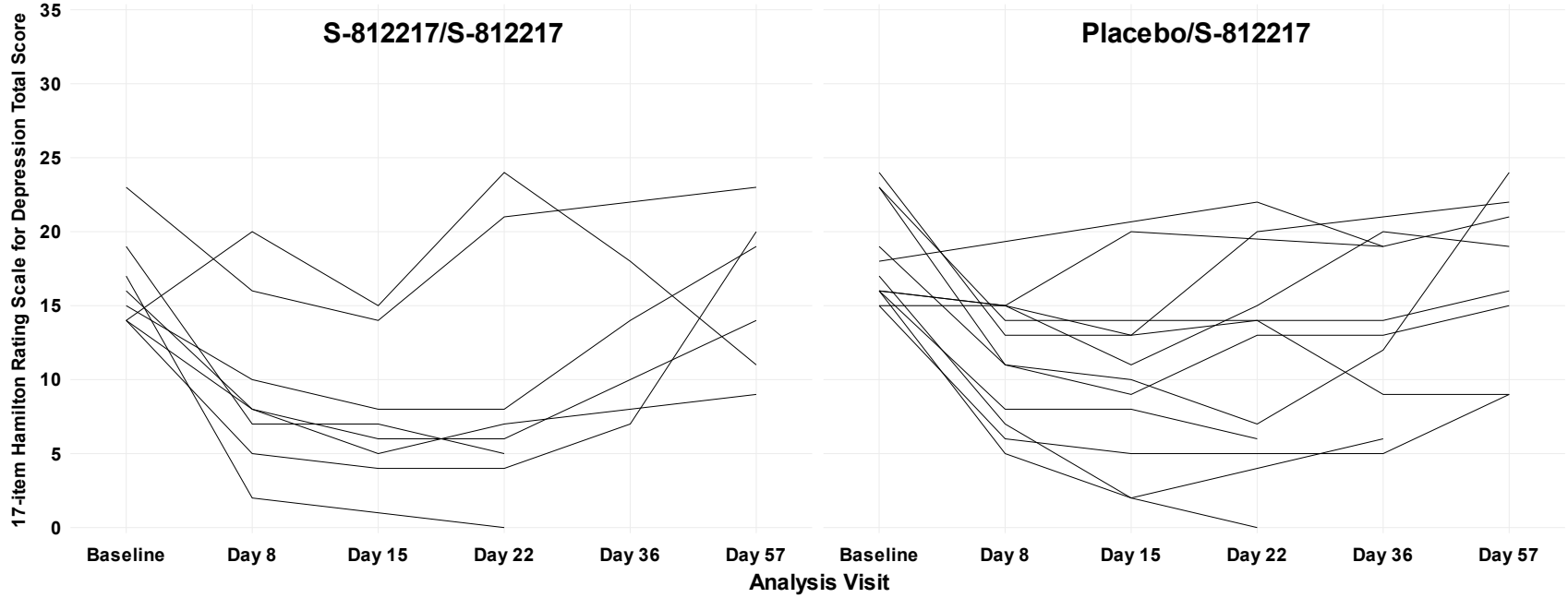
Part B Cycle 3



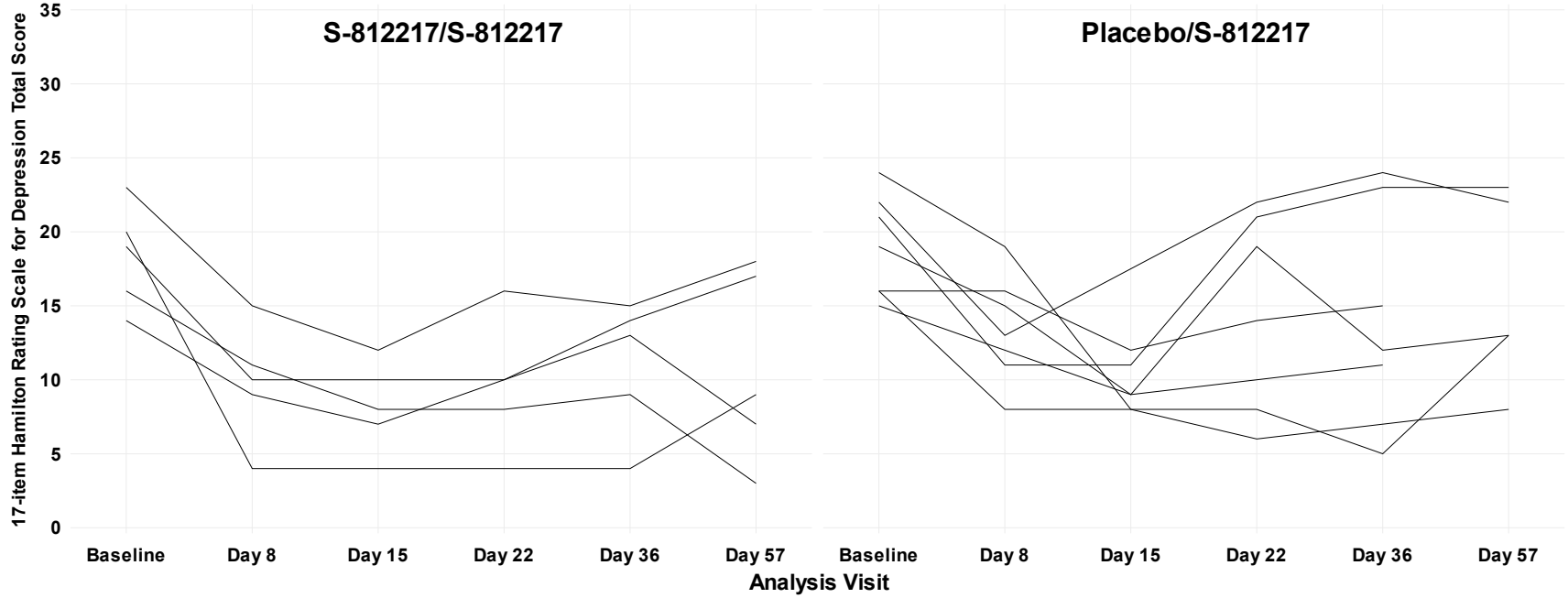
Part B Cycle 4



Part B Cycle 5



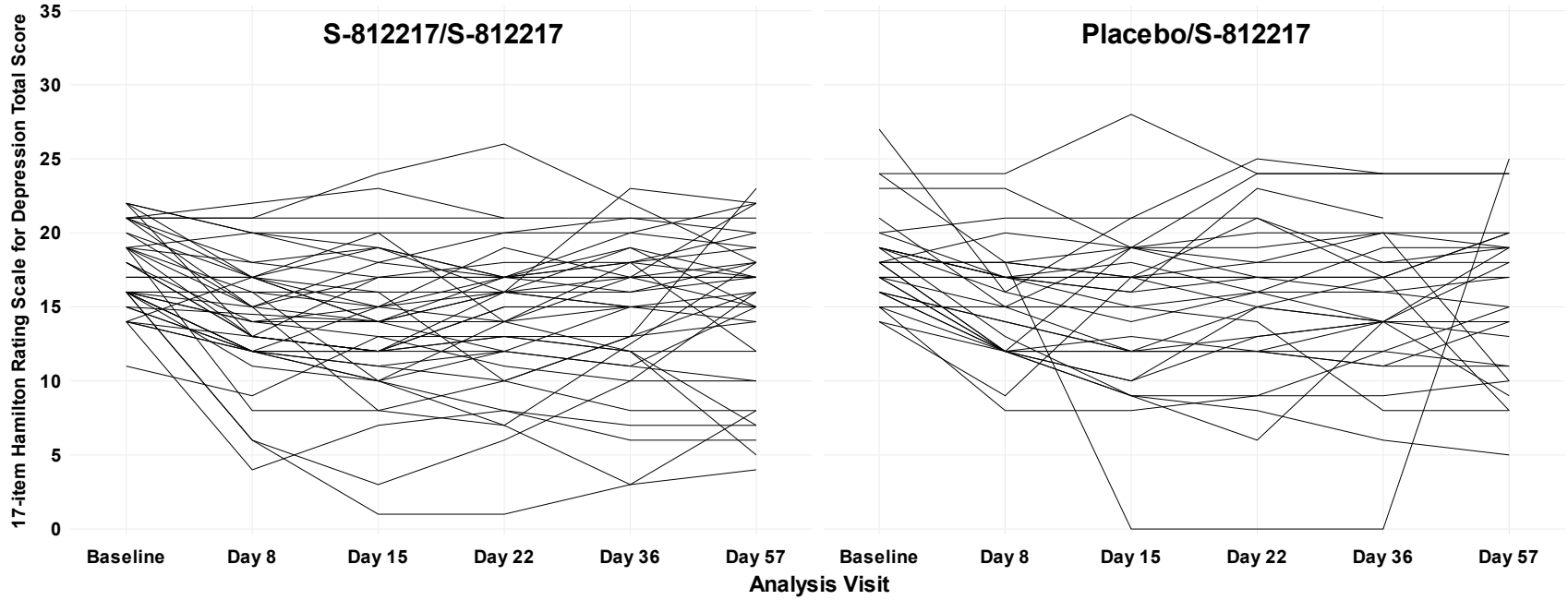
Part B Cycle 6



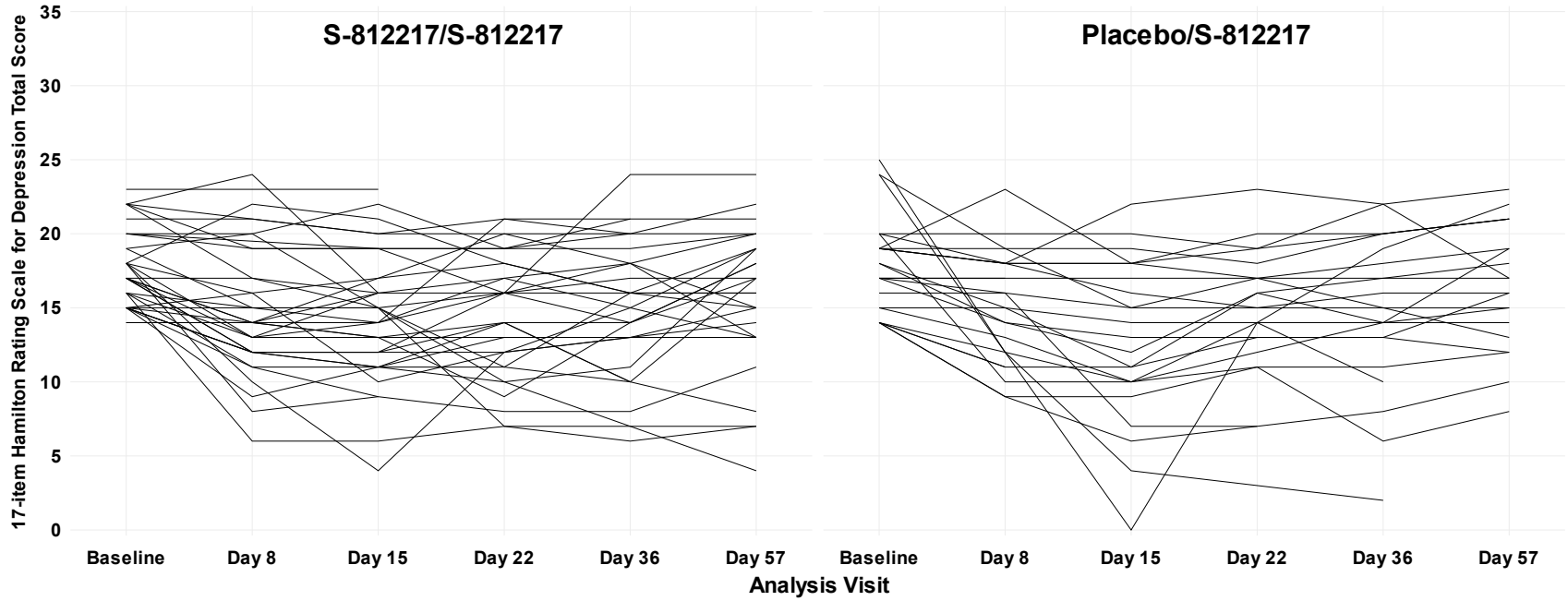
S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.10.2

図 2.7.3.6-3 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3736 Part B，FAS-B)

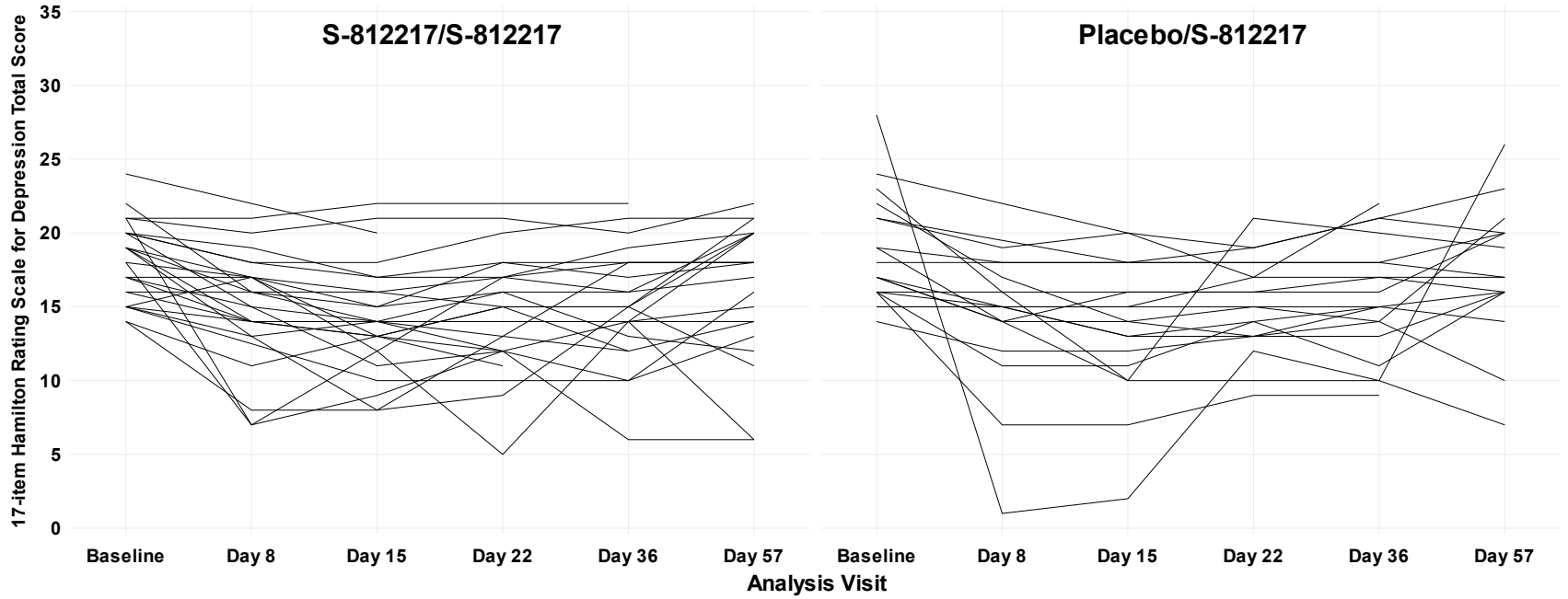
Part B Cycle 1



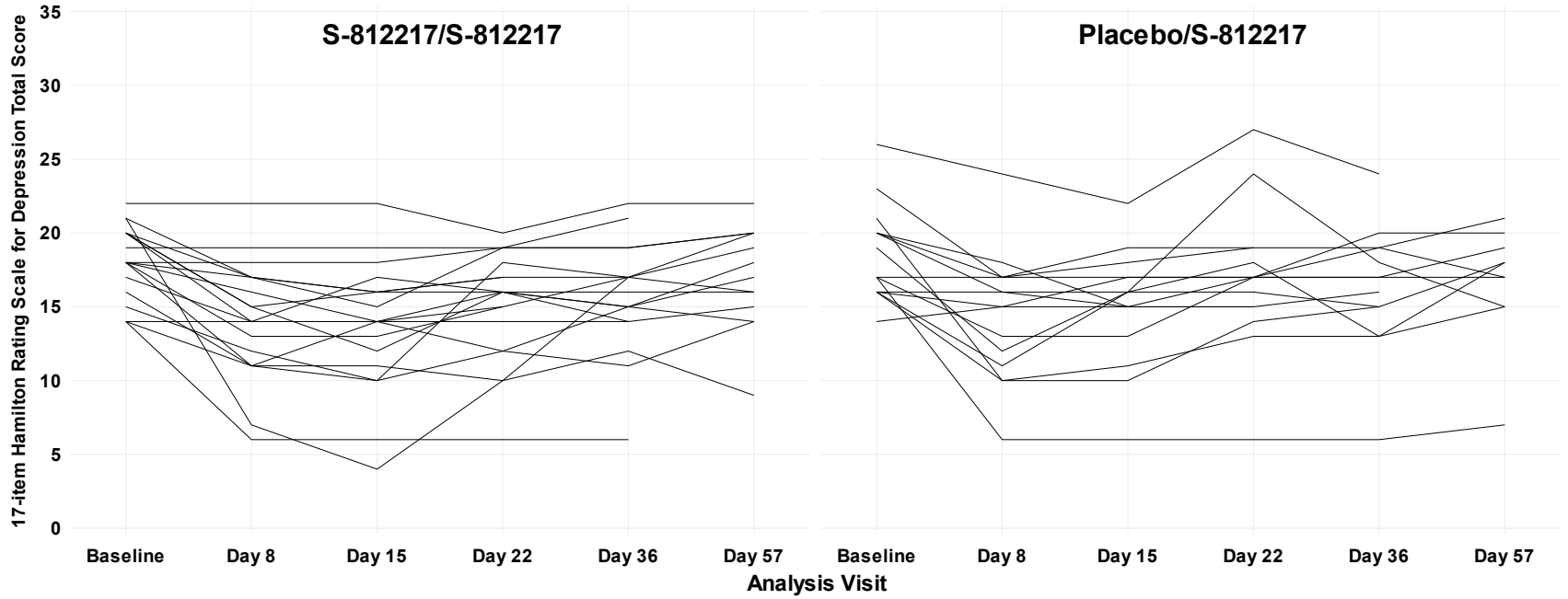
Part B Cycle 2



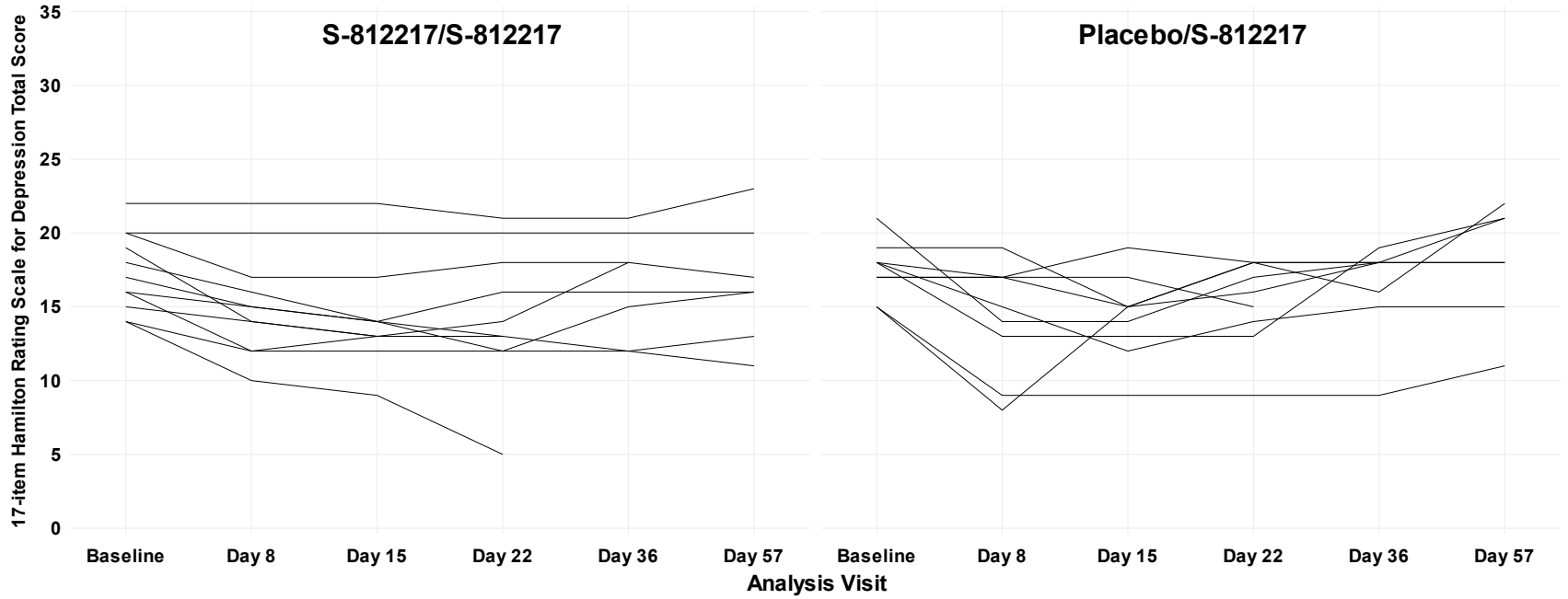
Part B Cycle 3



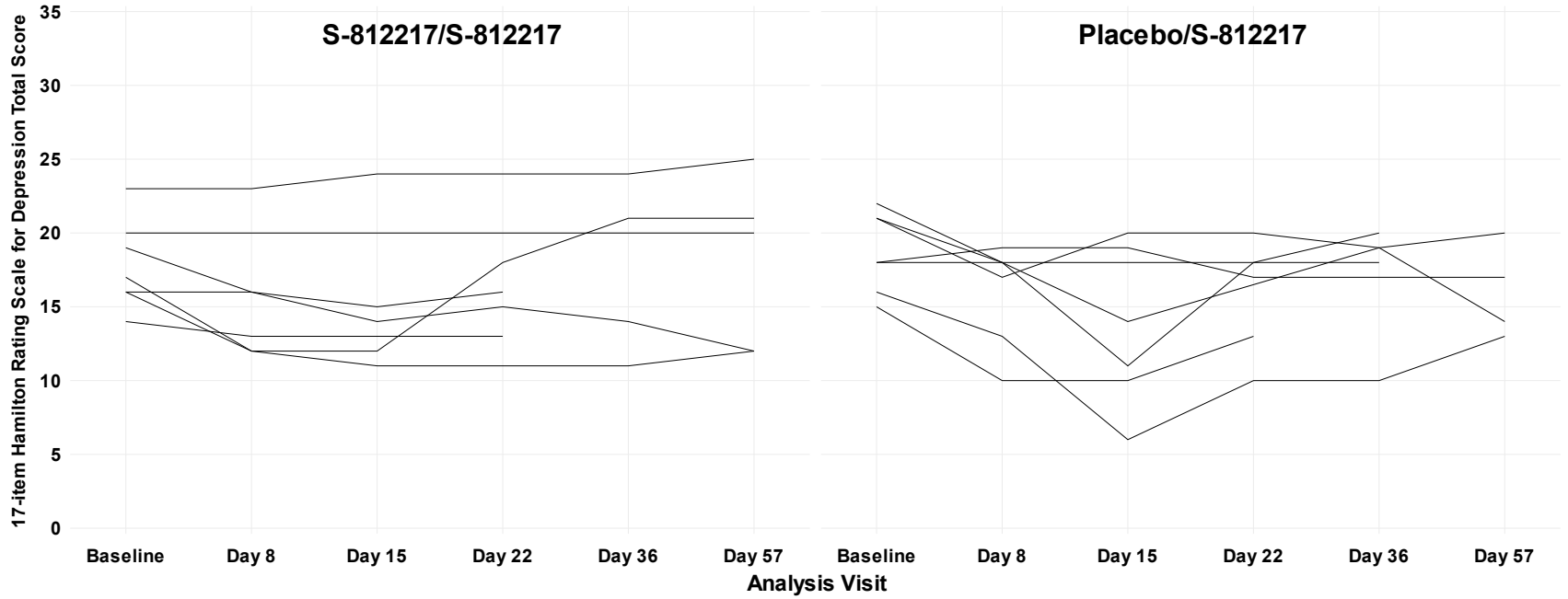
Part B Cycle 4



Part B Cycle 5



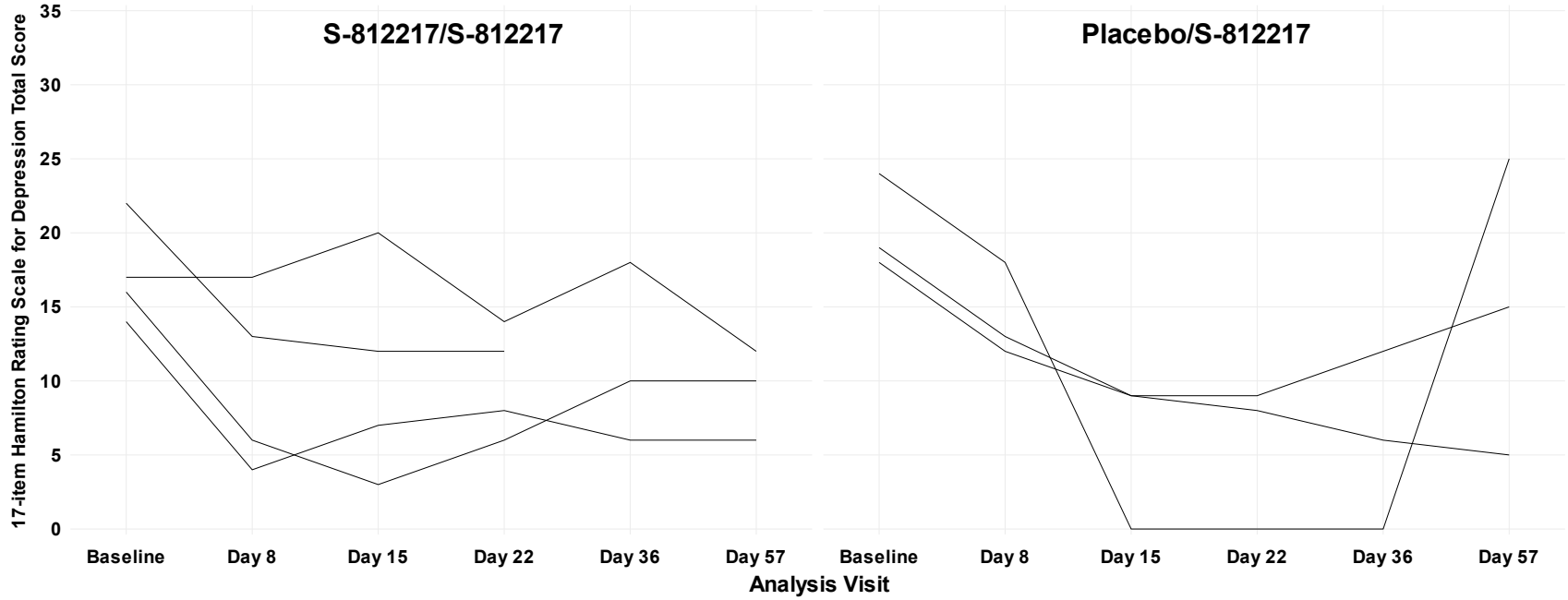
Part B Cycle 6



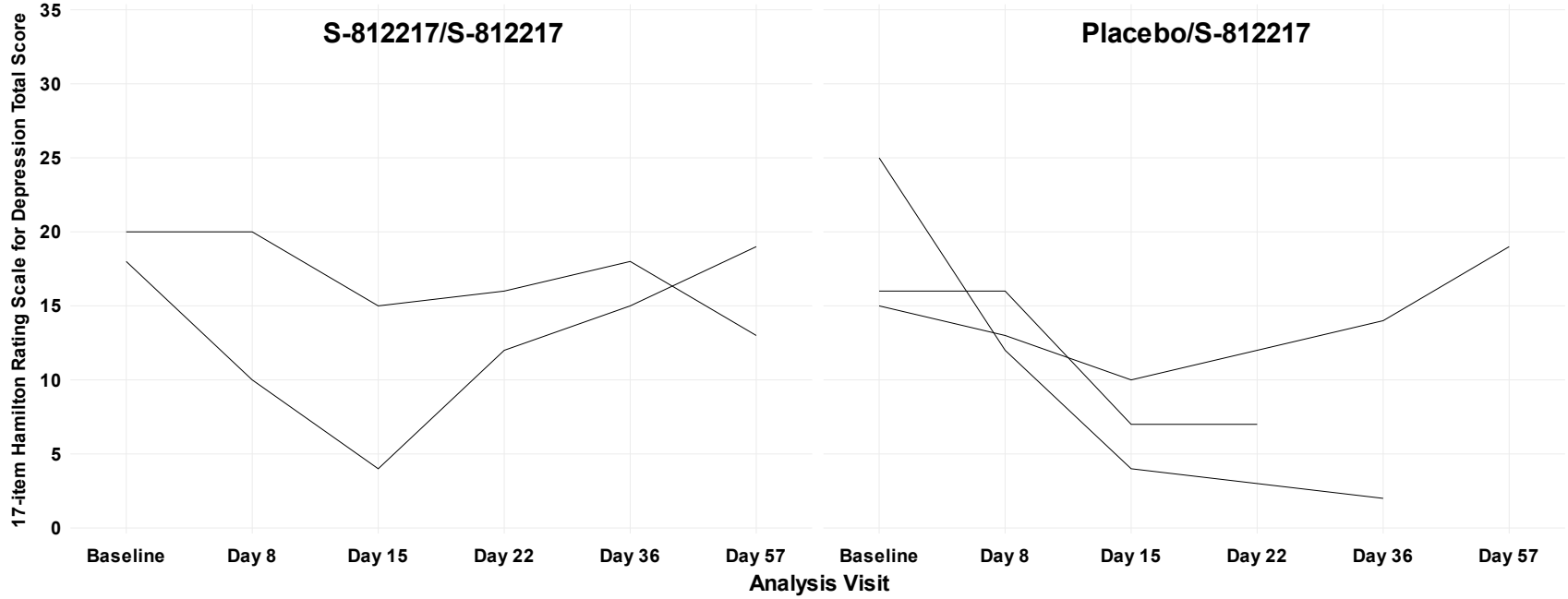
S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.10.4

図 2.7.3.6-4 試験参加者ごとの各治療サイクルの HAM-D17 合計スコア (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)

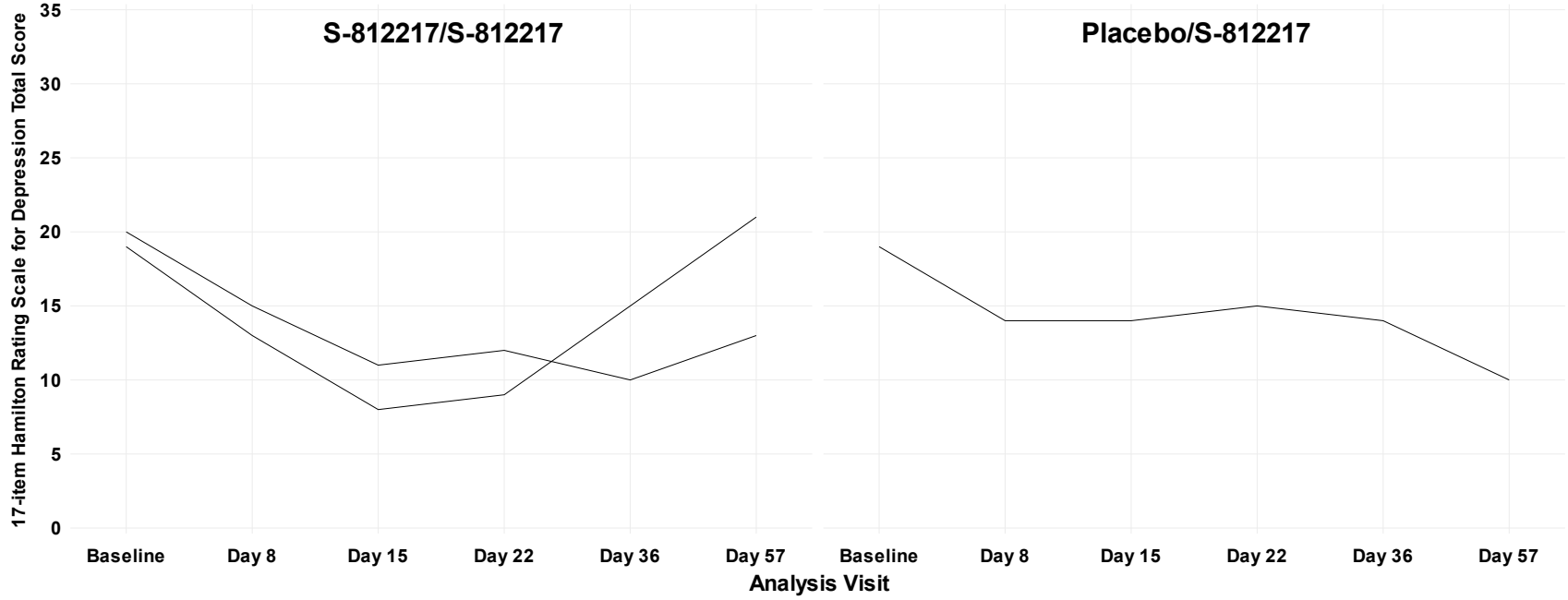
Part B Cycle 1



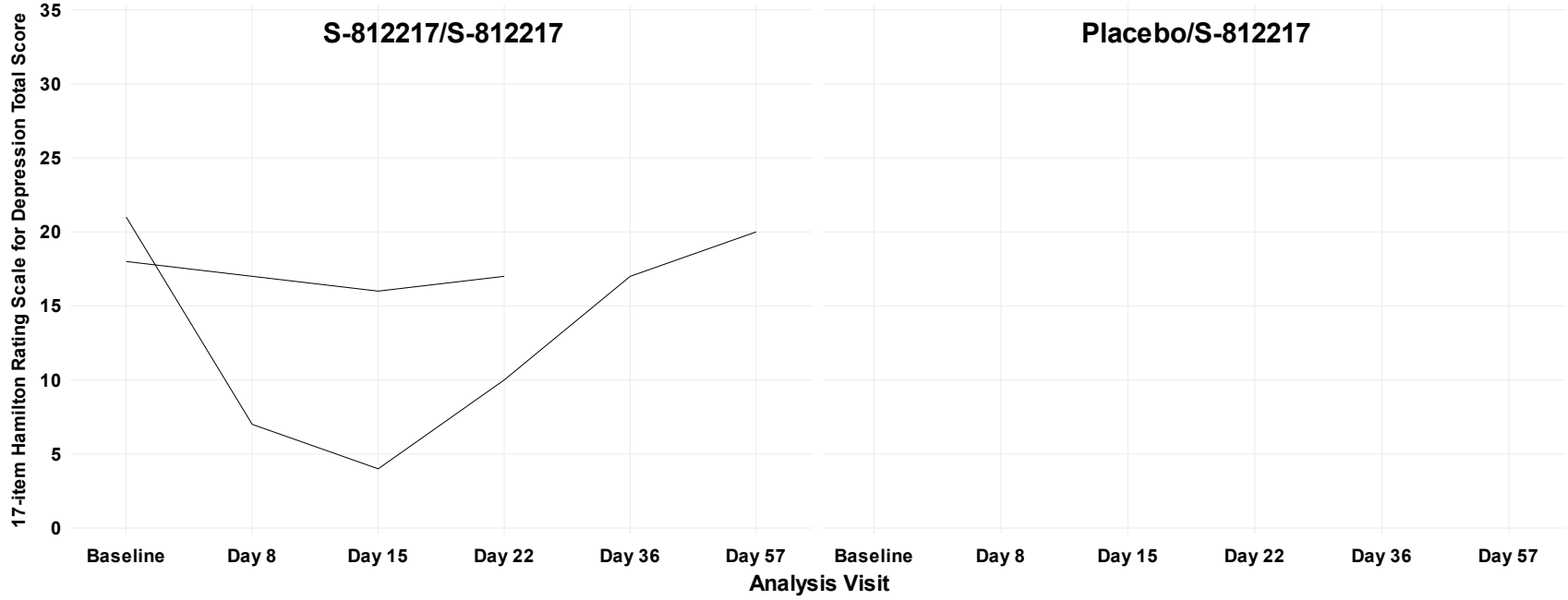
Part B Cycle 2



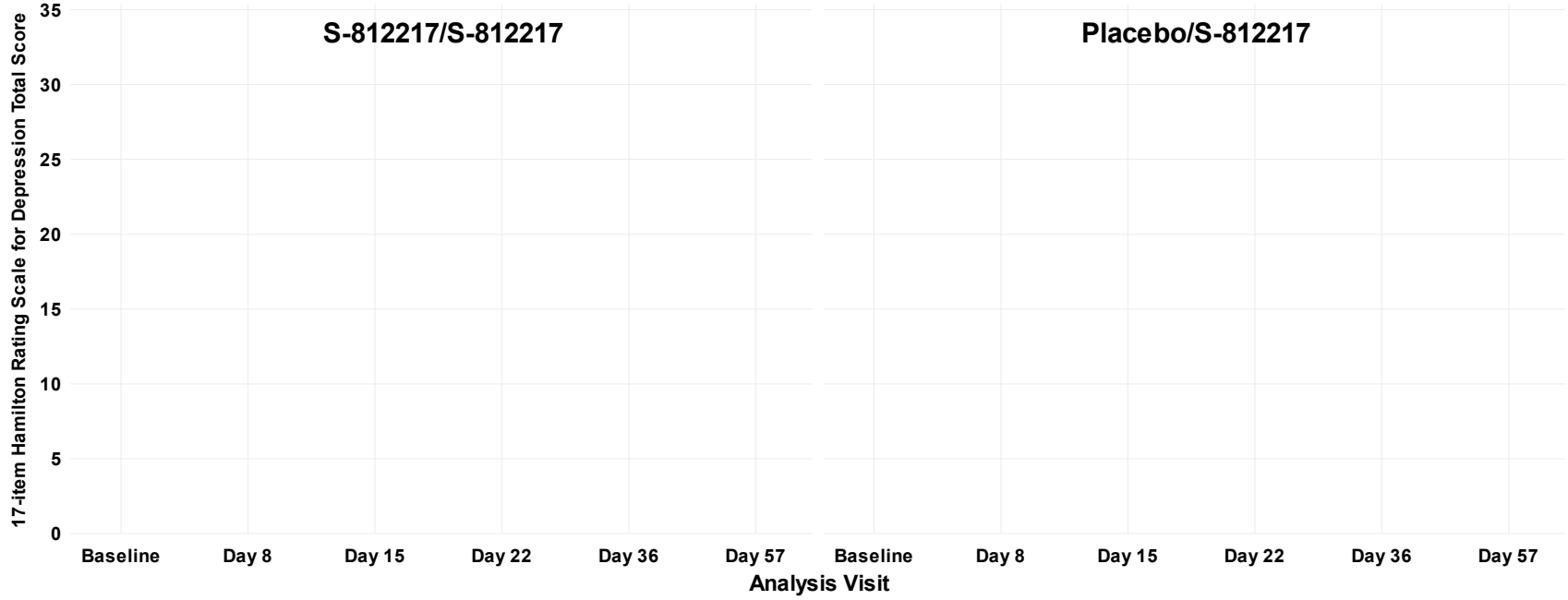
Part B Cycle 3



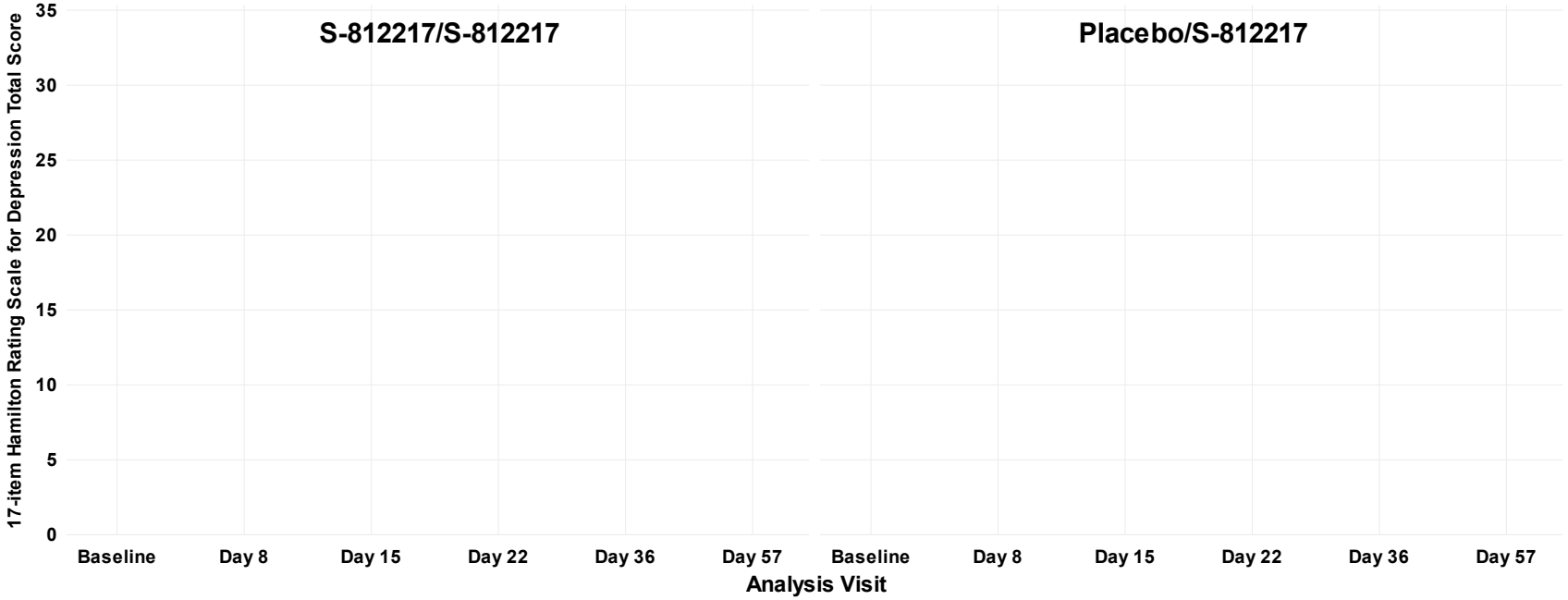
Part B Cycle 4



Part B Cycle 5



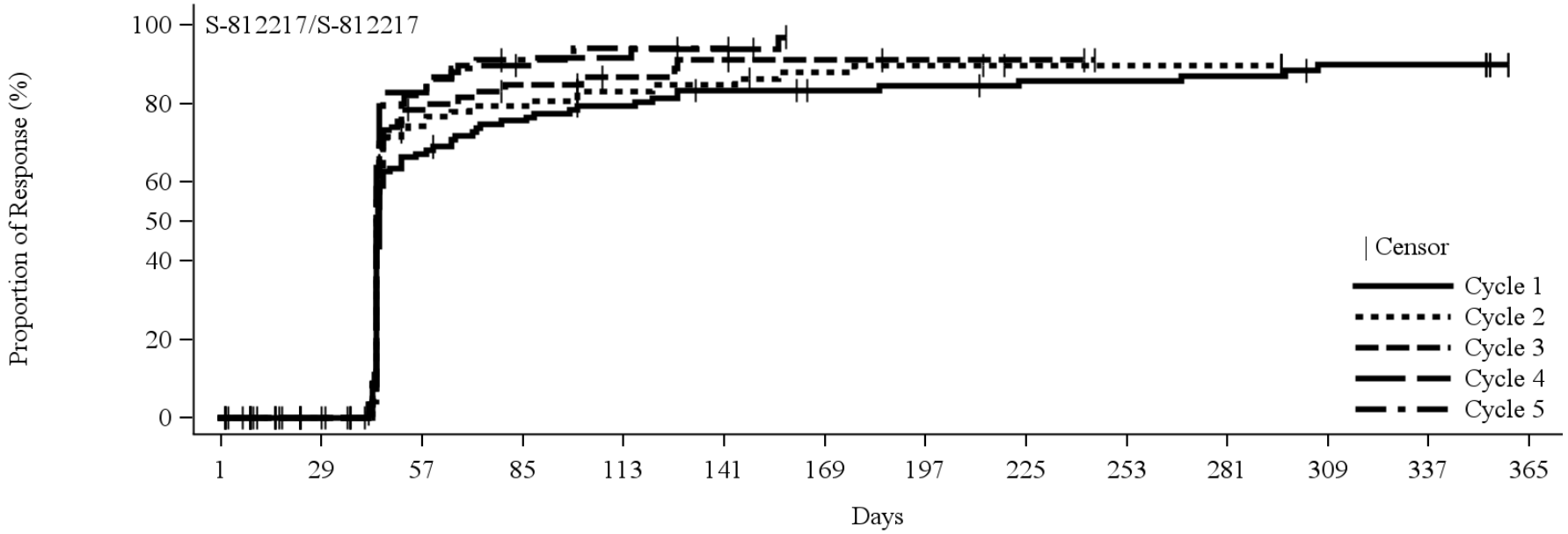
Part B Cycle 6



S-812217 = zuranolone
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.10.5

図 2.7.3.6-5 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3734 Part B，FAS-B)

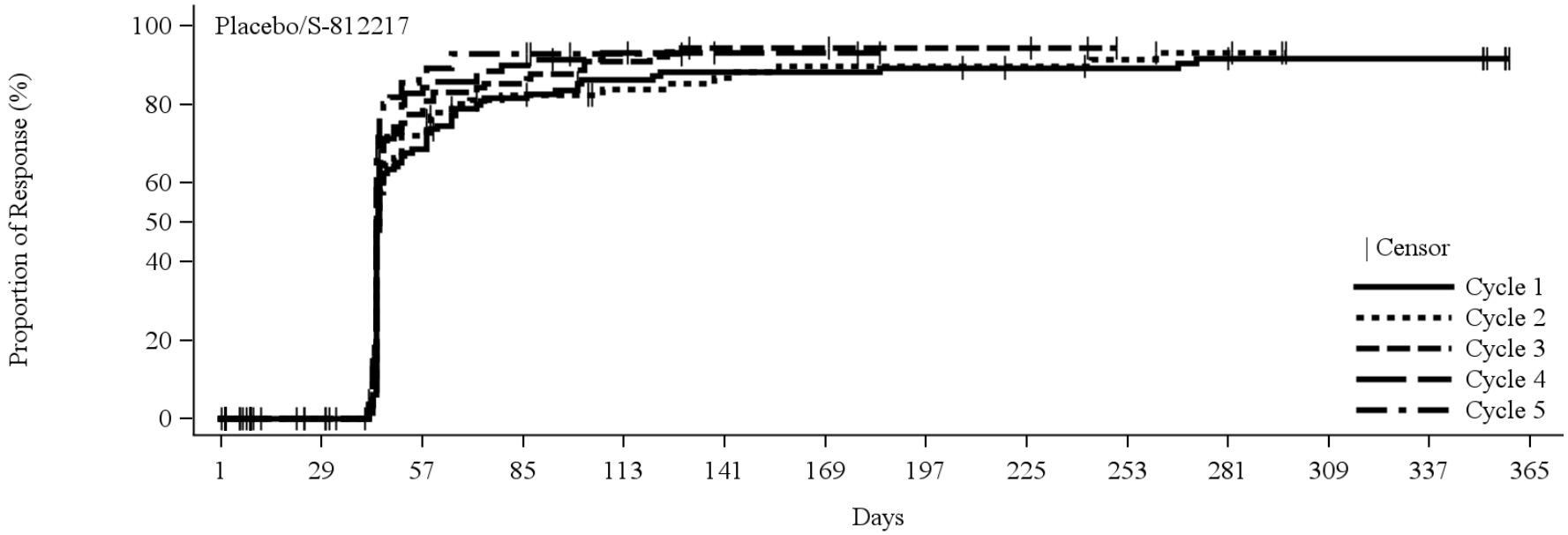
30 mg / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	128	119	36	26	21	16	14	13	11	11	10	7	7	0
Cycle 2	99	93	20	16	11	10	7	6	4	4	4	0	0	0
Cycle 3	76	74	14	9	6	4	3	2	2	0	0	0	0	0
Cycle 4	63	58	10	5	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	55	48	8	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

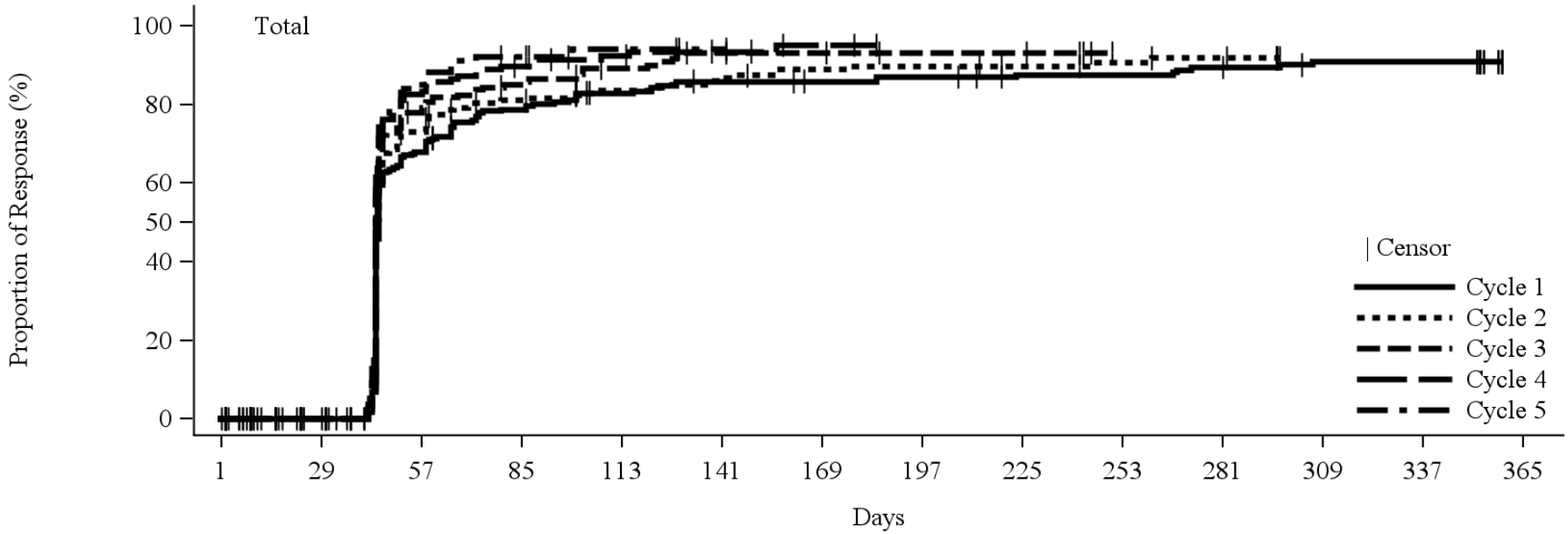
プラセボ / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	143	133	37	20	14	12	12	11	9	9	7	6	6	0
Cycle 2	113	110	29	15	11	9	7	7	7	5	3	0	0	0
Cycle 3	93	89	20	13	8	4	4	3	3	0	0	0	0	0
Cycle 4	84	80	12	7	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	71	64	7	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

合計



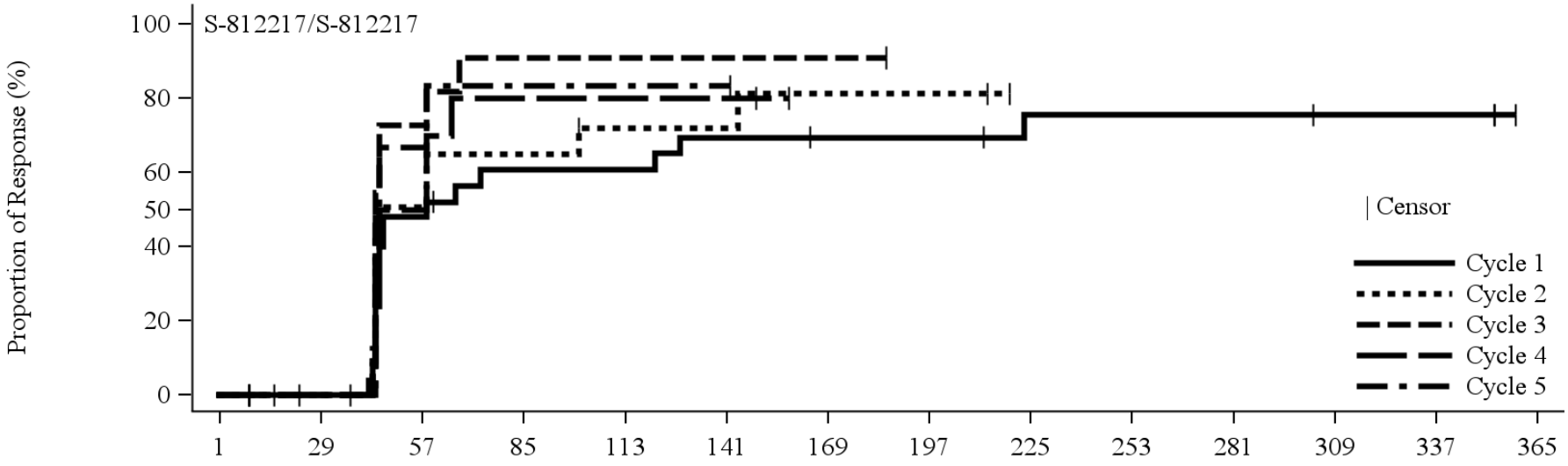
Number at Risk

Cycle 1	271	252	73	46	35	28	26	24	20	20	17	13	13	0
Cycle 2	212	203	49	31	22	19	14	13	11	9	7	0	0	0
Cycle 3	169	163	34	22	14	8	7	5	5	0	0	0	0	0
Cycle 4	147	138	22	12	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	126	112	15	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

S-812217 = zuranolone; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression.
Response was defined as >= 50% reduction in HAM-D17 total score from Baseline.
Censor: when a participant drops, completes, or has re-administration.
Days は，投与終了日からの日数を示す.
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.3.5

図 2.7.3.6-6 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3734 Part B，初回投与時の反応例集団)

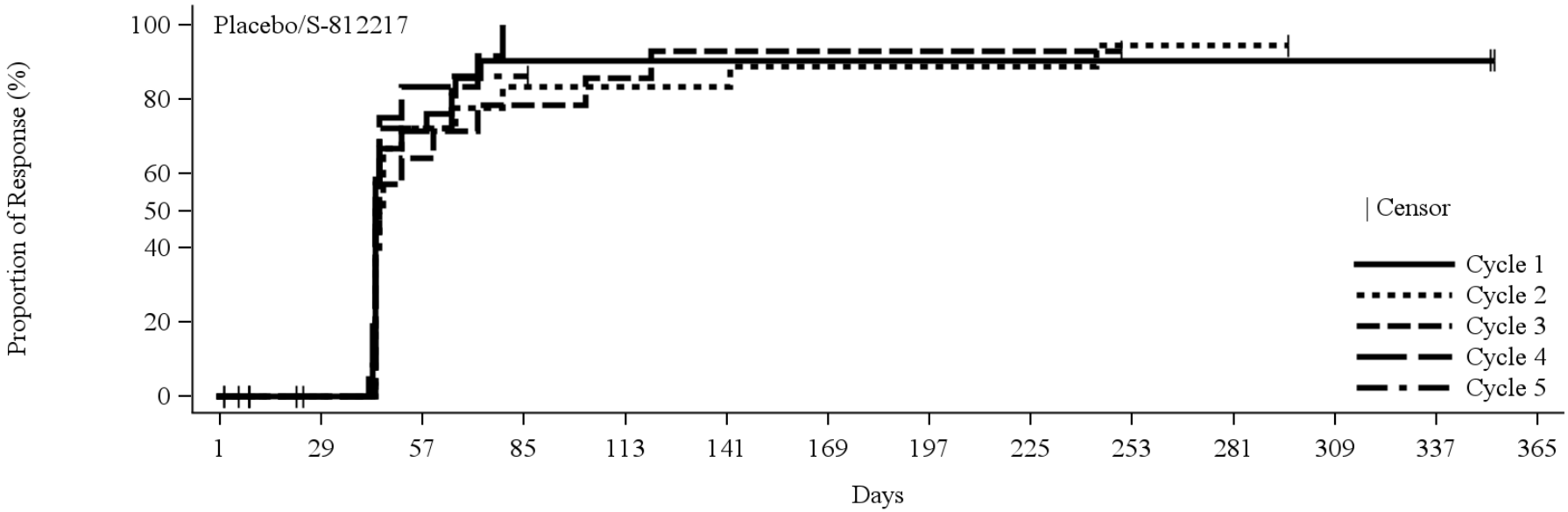
30 mg / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	26	25	13	9	9	7	6	6	4	4	4	3	3	0
Cycle 2	18	16	7	5	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0
Cycle 3	12	12	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 4	10	10	5	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	8	6	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

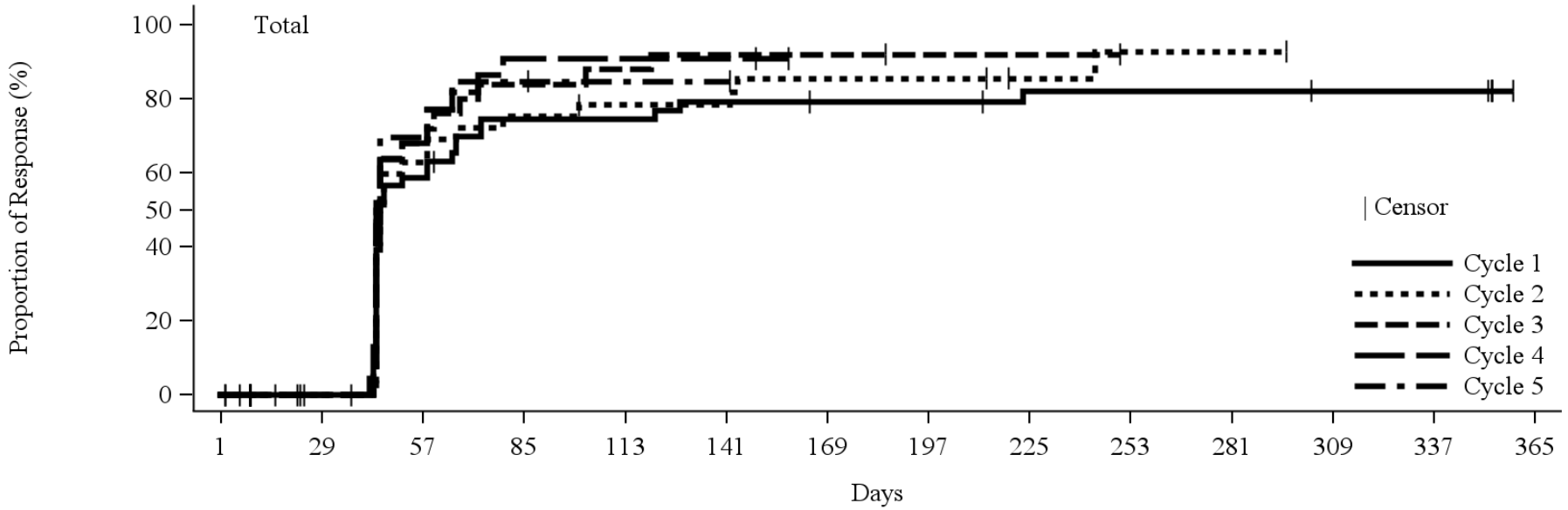
プラセボ / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	21	21	6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0
Cycle 2	19	18	5	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0
Cycle 3	17	14	5	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Cycle 4	13	12	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	12	9	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

合計



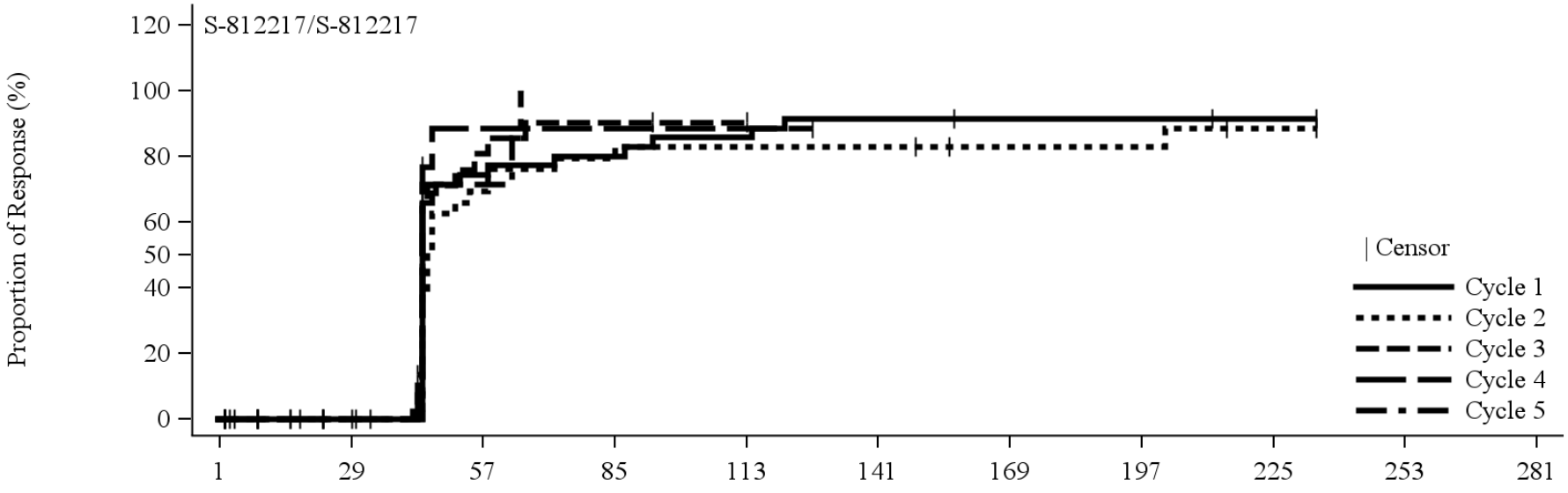
Number at Risk

Cycle 1	47	46	19	11	11	9	8	8	6	6	6	5	5	0
Cycle 2	37	34	12	8	6	6	4	4	2	1	1	0	0	0
Cycle 3	29	26	8	4	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0
Cycle 4	23	22	7	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	20	15	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

S-812217 = zuranolone; HAM-D17= 17-item Hamilton Rating Scale for Depression.
Response was defined as >= 50% reduction in HAM-D17 total score from Baseline.
Censor: when a participant drops, completes, or has re-administration.
Days は，投与終了日からの日数を示す.
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.3.3

図 2.7.3.6-7 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3736 Part B，FAS-B)

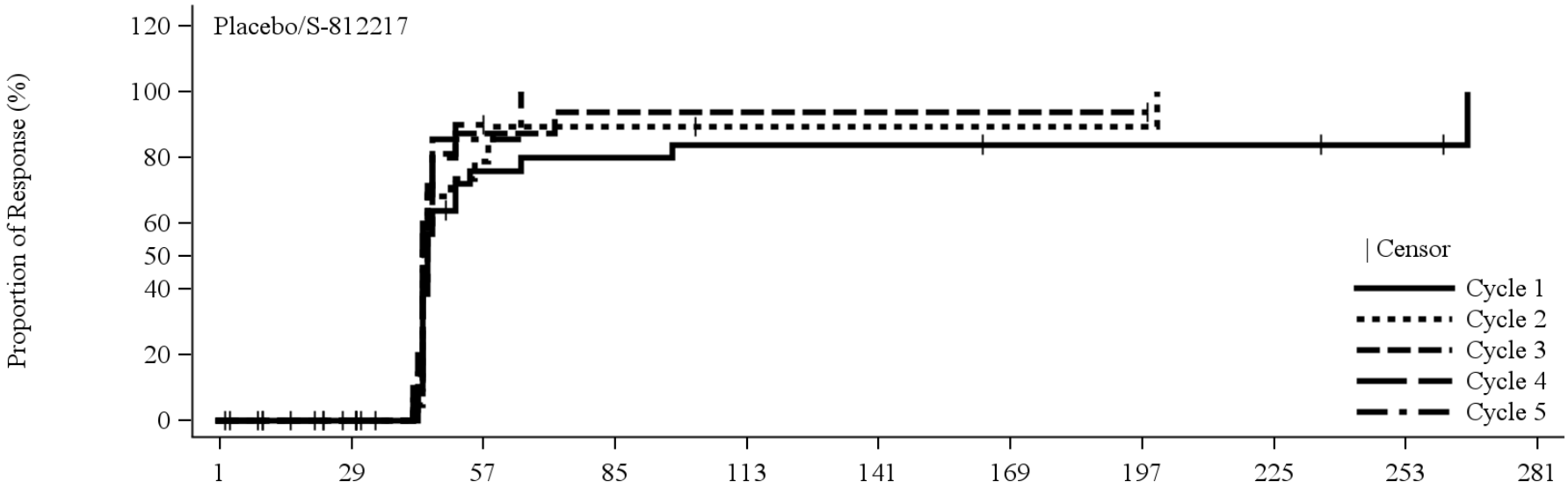
30 mg / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	44	41	9	7	5	3	2	2	1	0	0
Cycle 2	36	32	9	6	5	5	3	3	1	0	0
Cycle 3	26	23	4	2	1	0	0	0	0	0	0
Cycle 4	19	14	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	11	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0

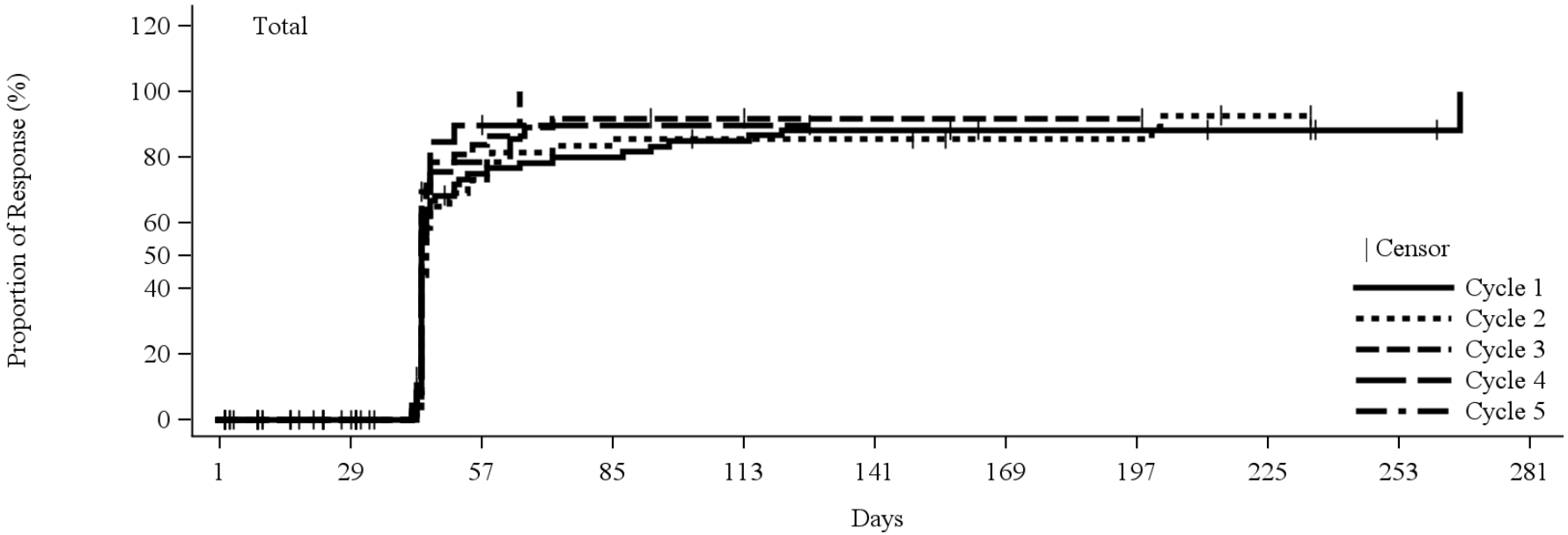
プラセボ / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	32	31	6	5	4	4	3	3	3	2	0
Cycle 2	25	22	4	2	1	1	1	1	0	0	0
Cycle 3	19	18	2	1	1	1	1	1	0	0	0
Cycle 4	15	11	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	9	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0

合計



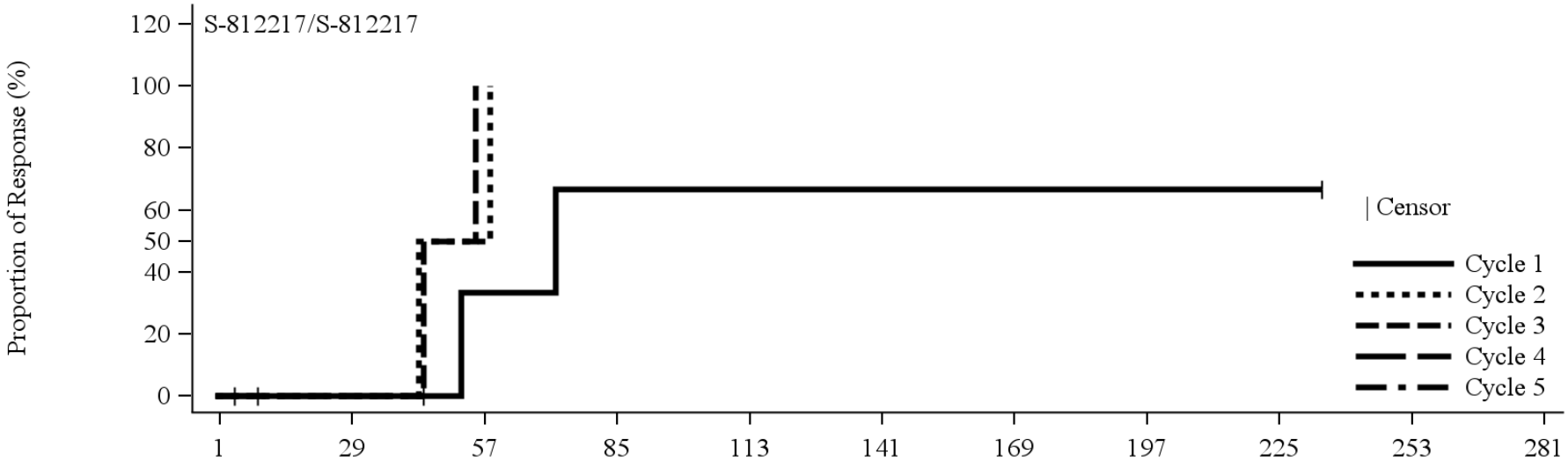
Number at Risk

Cycle 1	76	72	15	12	9	7	5	5	4	2	0
Cycle 2	61	54	13	8	6	6	4	4	1	0	0
Cycle 3	45	41	6	3	2	1	1	1	0	0	0
Cycle 4	34	25	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	20	15	3	0	0	0	0	0	0	0	0

S-812217 = zuranolone; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression.
Response was defined as >= 50% reduction in HAM-D17 total score from Baseline.
Censor: when a participant drops, completes, or has re-administration.
Days は，投与終了日からの日数を示す.
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.3.7

図 2.7.3.6-8 再投与までの期間の Kaplan Meier 曲線 (A3736 Part B，初回投与時の反応例集団)

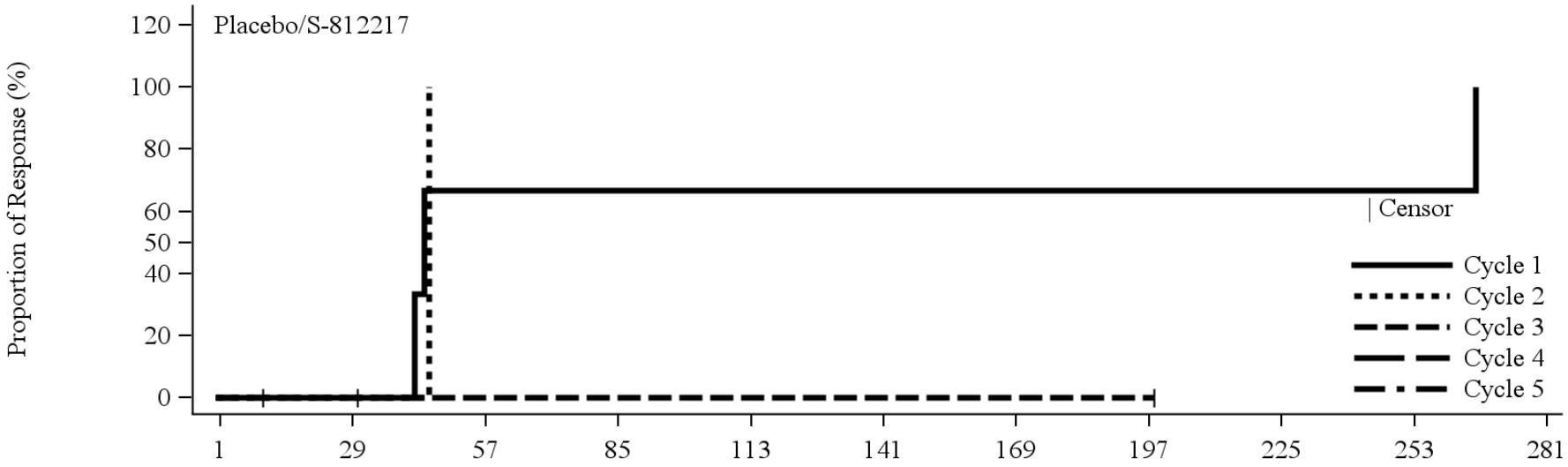
30 mg / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	4	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0
Cycle 2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

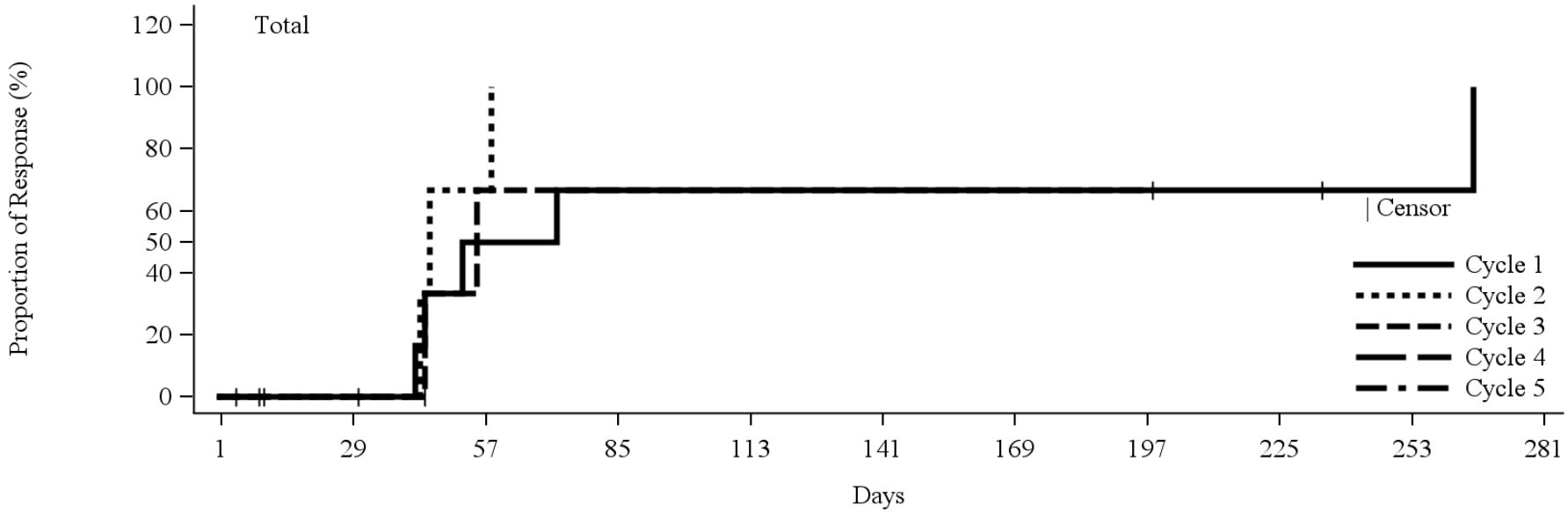
プラセボ / 30 mg



Number at Risk

Cycle 1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Cycle 2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Cycle 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

合計



Number at Risk

Cycle 1	7	6	3	2	2	2	2	2	2	1	0
Cycle 2	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Cycle 4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cycle 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

S-812217 = zuranolone; HAM-D17= 17-item Hamilton Rating Scale for Depression.
Response was defined as >= 50% reduction in HAM-D17 total score from Baseline.
Censor: when a participant drops, completes, or has re-administration.
Days は，投与終了日からの日数を示す.
出典：CTD 用解析_Figure 14.2.3.6