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

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 8
2.7.6 個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1 バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験 (217-CLP-109) 12
2.7.6.1.1 試験方法 12
2.7.6.1.2 試験成績 16
2.7.6.1.2.1 試験参加者の内訳及び特性 16
2.7.6.1.2.2 薬物動態 17
2.7.6.1.2.3 安全性 20
2.7.6.1.3 結論 22
2.7.6.2 国内薬物動態試験 (1805A3711) 23
2.7.6.2.1 試験方法 23
2.7.6.2.2 試験成績 32
2.7.6.2.2.1 試験参加者の内訳及び特性 32
2.7.6.2.2.2 薬物動態 36
2.7.6.2.2.3 安全性 48
2.7.6.2.2.4 脳波 50
2.7.6.2.3 結論 50
2.7.6.3 マスバランス試験 (217-CLP-105) 51
2.7.6.3.1 試験方法 51
2.7.6.3.2 試験成績 56
2.7.6.3.2.1 試験参加者の内訳及び特性 56
2.7.6.3.2.2 マスバランス及び薬物動態 57
2.7.6.3.2.3 安全性 62
2.7.6.3.3 結論 63
2.7.6.4 乳汁移行評価試験 (217-CLP-114) 64
2.7.6.4.1 試験方法 64
2.7.6.4.2 試験成績 68
2.7.6.4.2.1 試験参加者の内訳及び特性 68
2.7.6.4.2.2 薬物動態 69
2.7.6.4.2.3 薬力学 71
2.7.6.4.2.4 安全性 72
2.7.6.4.3 結論 73
2.7.6.5 高齢者対象薬物動態試験 (217-CLP-115) 74
2.7.6.5.1 試験方法 74
2.7.6.5.2 試験成績 82

2.7.6.5.2.1 試験参加者の内訳及び特性 82
2.7.6.5.2.2 薬物動態 83
2.7.6.5.2.3 安全性 92
2.7.6.5.3 結論 94
2.7.6.6 腎機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-107) 95
2.7.6.6.1 試験方法 95
2.7.6.6.2 試験成績 99
2.7.6.6.2.1 試験参加者の内訳及び特性 99
2.7.6.6.2.2 薬物動態 100
2.7.6.6.2.3 安全性 105
2.7.6.6.3 結論 107
2.7.6.7 肝機能障害者対象薬物動態試験 (217-CLP-108) 108
2.7.6.7.1 試験方法 108
2.7.6.7.2 試験成績 112
2.7.6.7.2.1 試験参加者の内訳及び特性 112
2.7.6.7.2.2 薬物動態 113
2.7.6.7.2.3 安全性 117
2.7.6.7.3 結論 119
2.7.6.8 CYP2B6/CYP3A4基質との薬物相互作用試験 (217-CLP-102) 121
2.7.6.8.1 試験方法 121
2.7.6.8.2 試験成績 129
2.7.6.8.2.1 試験参加者の内訳及び特性 129
2.7.6.8.2.2 薬物動態 130
2.7.6.8.2.3 安全性 136
2.7.6.8.3 結論 141
2.7.6.9 CYP3A4誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験 (217-CLP-106) 142
2.7.6.9.1 試験方法 142
2.7.6.9.2 試験成績 148
2.7.6.9.2.1 試験参加者の内訳及び特性 148
2.7.6.9.2.2 薬物動態 150
2.7.6.9.2.3 安全性 156
2.7.6.9.3 結論 160
2.7.6.10 海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1 (217-CLP-111) 162
2.7.6.10.1 試験方法 162
2.7.6.10.2 試験成績 171
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び特性 171
2.7.6.10.2.2 薬力学 174
2.7.6.10.2.3 薬物動態 183

2.7.6.10.2.4 安全性 186
2.7.6.10.3 結論 191
2.7.6.11 海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2 (217-CLP-116) 192
2.7.6.11.1 試験方法 192
2.7.6.11.2 試験成績 200
2.7.6.11.2.1 試験参加者の内訳及び特性 200
2.7.6.11.2.2 薬力学 203
2.7.6.11.2.3 薬物動態 218
2.7.6.11.2.4 安全性 225
2.7.6.11.3 結論 234
2.7.6.12 Thorough QT/QTc試験 (217-CLP-112) 235
2.7.6.12.1 試験方法 235
2.7.6.12.2 試験成績 241
2.7.6.12.2.1 試験参加者の内訳及び特性 241
2.7.6.12.2.2 薬力学及び薬物動態 242
2.7.6.12.2.3 安全性 246
2.7.6.12.3 結論 249
2.7.6.13 薬物嗜好性試験 (217-CLP-110) 250
2.7.6.13.1 試験方法 250
2.7.6.13.2 試験成績 263
2.7.6.13.2.1 試験参加者の内訳及び特性 263
2.7.6.13.2.2 薬力学 266
2.7.6.13.2.3 薬物動態 272
2.7.6.13.2.4 安全性 273
2.7.6.13.3 結論 282
2.7.6.14 自動車運転能力評価試験-1 (217-CLP-113) 284
2.7.6.14.1 試験方法 284
2.7.6.14.2 試験成績 289
2.7.6.14.2.1 試験参加者の内訳及び特性 289
2.7.6.14.2.2 薬力学 290
2.7.6.14.2.3 その他：ズラノロン血漿中濃度とSDLPの相関関係 295
2.7.6.14.2.4 安全性 297
2.7.6.14.3 結論 299
2.7.6.15 自動車運転能力評価試験-2 (217-CLP-117) 300
2.7.6.15.1 試験方法 300
2.7.6.15.2 試験成績 306
2.7.6.15.2.1 試験参加者の内訳及び特性 306
2.7.6.15.2.2 薬力学 307

2.7.6.15.2.3 その他 315
2.7.6.15.2.4 安全性 316
2.7.6.15.3 結論 320
2.7.6.16. 国内第2相用量設定試験 (A3731) 322
2.7.6.16.1. 試験方法 322
2.7.6.16.2. 試験成績 329
2.7.6.16.2.1. 試験参加者の内訳及び特性 329
2.7.6.16.2.2. 有効性 332
2.7.6.16.2.3. 薬物動態 341
2.7.6.16.2.4. 安全性 343
2.7.6.16.3. 結論 348
2.7.6.17 国内第3相単剤検証試験 (A3734) 349
2.7.6.17.1 試験方法 349
2.7.6.17.2 試験成績 364
2.7.6.17.2.1 試験参加者の内訳及び特性 364
2.7.6.17.2.2 有効性 370
2.7.6.17.2.3 薬物動態 383
2.7.6.17.2.4 安全性 385
2.7.6.17.3 結論 433
2.7.6.18 国内第3相併用投与試験 (A3736) 434
2.7.6.18.1 試験方法 434
2.7.6.18.2 試験成績 448
2.7.6.18.2.1 試験参加者の内訳及び特性 448
2.7.6.18.2.2 有効性 453
2.7.6.18.2.3 薬物動態 466
2.7.6.18.2.4 安全性 467
2.7.6.18.3 結論 496
2.7.6.19 海外うつ病対象第2相試験 (217-MDD-201B) 497
2.7.6.19.1 試験方法 497
2.7.6.19.2 試験成績 503
2.7.6.19.2.1 試験参加者の内訳及び特性 503
2.7.6.19.2.2 有効性 504
2.7.6.19.2.3 薬物動態 512
2.7.6.19.2.4 安全性 513
2.7.6.19.3 結論 519
2.7.6.20 海外うつ病対象第3相試験-1 (217-MDD-301A) 520
2.7.6.20.1 試験方法 520
2.7.6.20.2 試験成績 527

2.7.6.20.2.1 試験参加者の内訳及び特性 527
2.7.6.20.2.2 有効性 529
2.7.6.20.2.3 安全性 539
2.7.6.20.3 結論 548
2.7.6.21 海外うつ病対象第3相試験-2 (217-MDD-301B) 549
2.7.6.21.1 試験方法 549
2.7.6.21.2 試験成績 555
2.7.6.21.2.1 試験参加者の内訳及び特性 555
2.7.6.21.2.2 有効性 557
2.7.6.21.2.3 安全性 566
2.7.6.21.3 結論 573
2.7.6.22 海外うつ病対象第3相同時併用開始試験 (217-MDD-305) 574
2.7.6.22.1 試験方法 574
2.7.6.22.2 試験成績 581
2.7.6.22.2.1 試験参加者の内訳及び特性 581
2.7.6.22.2.2 有効性 583
2.7.6.22.2.3 安全性 592
2.7.6.22.3 結論 601
2.7.6.23 海外産後うつ病対象第3相試験-1 (217-PPD-201B) 602
2.7.6.23.1 試験方法 602
2.7.6.23.2 試験成績 611
2.7.6.23.2.1 試験参加者の内訳及び特性 611
2.7.6.23.2.2 有効性 612
2.7.6.23.2.3 安全性 618
2.7.6.23.3 結論 621
2.7.6.24 海外産後うつ病対象第3相試験-2 (217-PPD-301) 622
2.7.6.24.1 試験方法 622
2.7.6.24.2 試験成績 629
2.7.6.24.2.1 試験参加者の内訳及び特性 629
2.7.6.24.2.2 有効性 631
2.7.6.24.2.3 安全性 636
2.7.6.24.3 結論 642
2.7.6.25 海外第3相長期試験 (217-MDD-303A) 643
2.7.6.25.1 試験方法 643
2.7.6.25.2 試験成績 652
2.7.6.25.2.1 試験参加者の内訳及び特性 652
2.7.6.25.2.2 有効性 656
2.7.6.25.2.3 安全性 670

2.7.6.25.3 結論 685
2.7.6.26 海外第3相長期試験-2 (217-MDD-303B) 686
2.7.6.26.1 試験方法 686
2.7.6.26.2 試験成績 697
2.7.6.26.2.1 試験参加者の内訳及び特性 697
2.7.6.26.2.2 有効性 701
2.7.6.26.2.3 安全性 715
2.7.6.26.3 結論 730

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero 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
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point “t”	時間 0 から t 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
$AUC_{0\text{-}\tau}$	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
AUC_{extr}	extrapolated percent of $AUC_{0\text{-}inf}$	外挿した $AUC_{0\text{-}inf}$ の割合
AUC%extrap	percent of $AUC_{0\text{-}inf}$ extrapolated	AUC 外挿率
AUEC	area under the effect curve from 0 to 24 hours	投与時から投与後 24 時間までの効果曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement	臨床全般印象度-改善度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	臨床全般印象度-重症度
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CLr	renal clearance of total radioactivity	総放射能の腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中薬物濃度
C-QTc	concentration-QT corrected	(薬物濃度-QTc)
CRCDS	Cognitive Research Corporation Driving Simulator	Cognitive Research Corporation Driving Simulator
$C_{ss,av}$	steady-state plasma concentrations calculated as AUC0-24/24	定常状態での血漿中濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CumAe	cumulative amount of total radioactivity excreted	累積総放射能排泄量
Cum%Dose	Cumulative percent of dose recovered	排泄量の投与量に対する割合
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
D-2-A	Dependence-2A	薬物依存性及び薬物乱用のリスク評価
D-2-B	Dependence-2B	離脱症状評価
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用

DEQ-5	Drug Effects Questionnaire-5	(物質に対する依存の可能性を評価する指標)
DN	dose-normalized	用量補正後の
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximum (peak) effect	最大効果
E_{min}	minimum effect	最小効果
EPDS	edinburgh postnatal depression scale	エジンバラ産後うつ病自己評価票
$EtCO_2$	end-tidal carbon dioxide	呼気終末二酸化炭素分圧
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEV1.0%	forced expiratory volume in 1 second (unit)	呼吸機能検査 (スパイロメトリー) による 1 秒率
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
$GABA_A$	γ-aminobutyric acid-gated chloride channel	γ-アミノ酪酸作動性クロライドイオンチャネル
GEE	generalized estimating equation	一般化推定方程式
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale	ハミルトン不安評価尺度
HAM-D17	17-item Hamilton Depression Rating Scale	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	Insomnia Severity Index	不眠重症度質問票
JESS	Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale	ESS 日本語版 (ESS：エプワース眠気尺度)
Kel	apparent terminal elimination rate constant	みかけの消失速度定数
KSS	Karolinska Sleepiness Scale	
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	modified full analysis set	修正された最大の解析対象集団
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	反復測定データに対する混合効果モデル
MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation	(鎮静の程度の評価スケール)
MRT	mean residence time	平均滞留時間
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学の，薬力学
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
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態の，薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語 (MedDRA の)
PWC-20	20-item Physician Withdrawal Checklist	20-item Physician Withdrawal Checklist
QOL	quality of life	生活の質

QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction	Fridericia 式により補正した QT 間隔
ΔQTcF	change from baseline QTcF	QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	baseline-adjusted, placebo-corrected QT interval corrected using Fridericia's method	Fridericia 法を用いてベースライン時に補正したプラセボ補正 QT 間隔
RA_{AUC}	ratio of accumulation for $AUC_{0-\tau}$	$AUC_{0-\tau}$ の蓄積比
$RA_{AUC0-24hr}$	accumulation ratio of AUC_{0-24hr}	AUC_{0-24hr} の蓄積比
Rac	Accumulation ratio based on C_{max} and AUC_{0-tau}	C_{max} 及び AUC_{0-tau} の蓄積比
RA_{Cmax}	accumulation ratio of C_{max}	C_{max} の蓄積比
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SCID-5-CT	Structured Clinical Interview for DSM-5 Axis I Disorders	DSM-5 第 1 軸精神障害のための構造化面接
SDC	symbol digit coding	symbol digit coding
SDLP	standard deviation of lateral position	(横揺れの程度)
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)
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
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
SOC	system organ class	器官別大分類 (MedDRA の)
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
SSS	Stanford Sleepiness Scale	スタンフォード眠気尺度
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2,eff}$	effective half-life	有効消失半減期
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下の有害事象
TE_{max}	time to maximum (peak) effect	最大効果到達時間
TE_{min}	time to minimum effect	最小効果到達時間
T_{last}	time of the last measurable concentration	最終測定可能濃度時点
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
Total%Dose	total percent of dose recovered	回収した用量の総割合
VAS	visual analog scale	視覚的アナログスケール
V_z/F	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase	みかけの終末相分布容積
$\%AUC_{ext}$	percentage of AUC extrapolated	血漿中濃度-時間曲線下面積における外挿部分の割合
%Dose	percent of dose recovered	排泄量の投与量に対する割合
%VC	percent predicted vital capacity	%肺活量

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示す.

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

治験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	治験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
生物薬剤学試験						
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	217-CLP-109	2.7.6.1	バイオアベイラビリティ及び食事の影響試験	海外	参考	5.3.1.2-01
臨床薬物動態試験						
健康被験者における PK 試験	A3711	2.7.6.2	国内薬物動態試験	国内	評価	5.3.3.1-01
	217-CLP-105	2.7.6.3	マスバランス試験	海外	評価	5.3.3.1-02
	217-CLP-114	2.7.6.4	乳汁移行評価試験	海外	評価	5.3.3.1-03
	217-CLP-115	2.7.6.5	高齢者対象薬物動態試験	海外	参考	5.3.3.1-04
内因性要因を検討した PK 試験	217-CLP-107	2.7.6.6	腎機能障害者対象薬物動態試験	海外	評価	5.3.3.3-01
	217-CLP-108	2.7.6.7	肝機能障害者対象薬物動態試験	海外	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した PK 試験	217-CLP-102	2.7.6.8	CYP2B6/CYP3A4 基質との薬物相互作用試験	海外	評価	5.3.3.4-01
	217-CLP-106	2.7.6.9	CYP3A4 誘導薬/阻害薬との薬物相互作用試験	海外	評価	5.3.3.4-02
	217-CLP-111	2.7.6.10	海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1	海外	評価	5.3.3.4-03
	217-CLP-116	2.7.6.11	海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2	海外	評価	5.3.3.4-04
臨床薬力学試験						
健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験	217-CLP-112	2.7.6.12	Thorough QT/QTc 試験	海外	評価	5.3.4.1-01
	217-CLP-110	2.7.6.13	薬物嗜好性試験	海外	参考	5.3.4.1-02
	217-CLP-113	2.7.6.14	自動車運転能力評価試験-1	海外	参考	5.3.4.1-03
	217-CLP-117	2.7.6.15	自動車運転能力評価試験-2	海外	参考	5.3.4.1-04
有効性及び安全性試験						
申請適応症に対する対照試験	A3731	2.7.6.16	国内第 2 相用量設定試験	国内	評価	5.3.5.1-01
	A3734	2.7.6.17	国内第 3 相単剤検証試験	国内	評価	5.3.5.1-02
	A3736	2.7.6.18	国内第 3 相併用試験	国内	評価	5.3.5.1-03
	217-MDD-201B	2.7.6.19	海外うつ病対象第 2 相試験	海外	参考	5.3.5.1-04
	217-MDD-301A	2.7.6.20	海外うつ病対象第 3 相試験-1	海外	参考	5.3.5.1-05
	217-MDD-301B	2.7.6.21	海外うつ病対象第 3 相試験-2	海外	参考	5.3.5.1-06
	217-MDD-305	2.7.6.22	海外うつ病対象第 3 相同時併用開始試験	海外	参考	5.3.5.1-07
	217-PPD-201B	2.7.6.23	海外産後うつ病対象第 3 相試験-1	海外	参考	5.3.5.1-08
	217-PPD-301	2.7.6.24	海外産後うつ病対象第 3 相試験-2	海外	参考	5.3.5.1-09
非対照試験	217-MDD-303A	2.7.6.25	海外第 3 相長期試験-1	海外	参考	5.3.5.2-01
	217-MDD-303B	2.7.6.26	海外第 3 相長期試験-2	海外	参考	5.3.5.2-02

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

[添付資料 5.3.1.2-01]

2.7.6.1.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 に示す.

表 2.7.6.1-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-109
目的	1. 主目的 • 空腹時及び食後に自動充塡カプセル (Autofill カプセル) としてズラノロン 30 mg を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを，手充塡カプセル (ProFill カプセル) としてズラノロン 30 mg を投与したときと比較して評価する. • ズラノロン Autofill カプセルの薬物動態に対する高脂肪食及び低脂肪食の影響を評価する. 2. 副次目的 • 健康成人にズラノロンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	非盲検，非無作為化，並行群間比較試験. 適格性を確認した試験参加者を下表のいずれかのコホートに割当て，Day 1 の朝に Autofill カプセル又は ProFill カプセルとしてズラノロン 30 mg を単回投与した. Cohort / Treatment Autofill/空腹時コホート: 1 × 30 mg Autofill カプセル (空腹時) ProFill/空腹時コホート: 1 × 30 mg ProFill カプセル (空腹時) Autofill/高脂肪食後コホート: 1 × 30 mg Autofill カプセル (高脂肪食後) ProFill/高脂肪食後コホート: 1 × 30 mg ProFill カプセル (高脂肪食後) Autofill/低脂肪食後コホート: 1 × 30 mg Autofill カプセル (低脂肪食後)
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 • スクリーニング時に 18～55 歳の健康な男性又は女性 • スクリーニング時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18.0～30.0 の者 3. 除外基準 • 肝臓，腎臓，心血管，肺，神経，精神，胃腸，血液，免疫，眼，代謝もしくは腫瘍疾患を有する者，又はそれらの重大な病歴がある者 • スクリーニング前 2 年以内に自殺行動の既往がある者，スクリーニング時又は入院時の C-SSRS の質問 3，4 又は 5 に「はい」と回答した者，又は治験責任 (分担) 医師により自殺の危険があると判断された者
目標症例数	合計 60 例 (12 例 × 5 コホート)
症例数の設定根拠	症例数は，統計学的な考慮をせずに決定した．各コホート 12 例の試験参加者数は，ProFill カプセルと比較した Autofill カプセルの相対的バイオアベイラビリティ及び Autofill カプセルの薬物動態に対する食事の影響を評価するのに十分であると考えられた.
使用薬剤	ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)，ズラノロン 30 mg カプセル (ProFill)
投与方法	• 空腹時投与 (Autofill/空腹時及び ProFill/空腹時コホート): ズラノロンの Autofill カプセル又は ProFill カプセル 1 カプセルを 10 時間以上絶食後の朝に単回経口投与 • 食後投与 (Autofill/高脂肪食後，ProFill/高脂肪食後及び Autofill/低脂肪食後コホート) : ズラノロンの Autofill カプセル又は ProFill カプセル 1 カプセルを 10 時間以

項目	内容
	上絶食後，朝食 (高脂肪食又は低脂肪食) の摂取開始後 30 分に単回経口投与
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 ズラノロンの血漿中濃度を測定し，以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，T_{max}，$t_{1/2,z}$，CL/F 2. 安全性の評価 有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，心電図，C-SSRS
統計解析方法	1. 薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象として行った．ズラノロンの平均血漿中濃度推移を普通軸及び片対数軸で投与ごとに作成し比較した．ズラノロンの血漿中濃度の一覧を作成し，投与及び検体採取時間ごとに要約した． ノンコンパートメント解析により各試験参加者のズラノロンの薬物動態パラメータ (C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F) を算出した．薬物動態パラメータの一覧を作成し，投与ごとに記述統計量で要約した． ProFill カプセルと比較した Autofill カプセルの相対的バイオアベイラビリティ，Autofill カプセルの薬物動態に対する食事の影響及び高脂肪食と低脂肪食の差を，自然対数変換した薬物動態パラメータ ($AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}) に基づく共分散分析を用いて評価した．投与をモデルの固定効果とし，ベースラインの体重を共変量とした．$AUC_{0\text{-}last}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の最小二乗平均, 平均差 (test − reference) とその 90%信頼区間を推定して逆対数変換し，比較した投与の幾何平均値及び幾何平均比 (test/reference) を算出した． 2. 安全性解析 安全性解析対象集団を対象として行った．有害事象は MedDRA (version 21.0) に読み替え，有害事象の発現例数，発現割合，重症度及び治験薬との因果関係を要約した．有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の 3 カテゴリーで判断した．治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象及び治験薬との因果関係が不明の有害事象を副作用として扱った．
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.1-2 観察・検査項目及び実施時期

Study Day	Screening	Admission	Confinement Period				Follow-up/EOS Phone Call
	Day −28 to Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4 and/or ET [a]	Day 8 (± 2 days)
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	X					
Demographics	X						
Medical history	X						
Physical examination [b]	X	X				X	
Body weight/height [c]	X	X					
Hematology/chemistry/urinalysis [d]	X	X				X	
Pregnancy test [e]	X	X				X	
FSH (postmenopausal women only) [f]	X						
Drug/alcohol/cotinine screen	X	X					
Hepatitis and HIV screen	X						
Vital signs [g]	X		X	X		X	
C-SSRS [h]	X	X				X	
12-lead ECG	X	X				X	
Treatment assignment		X					
Study drug administration [i]			X				
Plasma PK collection [j]			X	X	X	X	
Discharge						X	
Phone call [k]							X
AEs/SAEs [l]	Ongoing from the time of consent throughout the duration of study participation						
Prior/concomitant medications [m]	X						

AE = adverse event; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event

a In the event of ET, efforts were made to obtain the assessments indicated for Day 4.

b A full physical examination was conducted at Screening. A symptom-directed physical examination was conducted on Admission (Day −1) and Day 4/ET.

c Height was measured at Screening only.

d Clinical laboratory assessments were performed following a fast of at least 6 hours.

e Serum pregnancy test (all women) at Screening. Urine pregnancy test (all women) on Admission (Day −1) and Day 4/ET.

f To confirm postmenopausal status in female subjects who had ≥ 12 months without menses and who were not surgically sterile (hysterectomy or bilateral oophorectomy).

g Vital signs included supine (after subject had been resting supine for at least 5 minutes) and standing (after approximately 3 minutes standing) blood pressure and heart rate. Respiratory rate, pulse oximetry, and temperature were performed once in either position. Measurements were obtained at Screening; predose (within 60 minutes prior to dose); 1, 4, 8, 24 (Day 2),

and 72 (Day 4) hours following administration of zuranolone; and at ET (if applicable). Postdose vital signs were performed within ± 10 minutes of the scheduled times.

h The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed on Admission (Day −1) and Day 4.

i Subjects were required to fast for 10 hours overnight prior to zuranolone dosing. Zuranolone was administered with 8 ounces (240 mL) of water.
Fasted treatments: Study drug was administered in the morning following the overnight fast. Food was allowed 4 hours postdose.
Fed treatments: Study drug was administered 30 minutes after the start of the test meal, regardless of whether the entire meal was consumed. Food was allowed 4 hours postdose.

j Pharmacokinetic samples were collected predose (within 60 minutes prior to dose) and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, and 72 hours following administration of zuranolone.
Pharmacokinetic samples up to 2 hours postdose were collected within ± 5 minutes of the scheduled time and samples collected after 2 hours postdose were collected within ± 15 minutes of the scheduled time.

k Subjects received a follow-up/EOS phone call from the site to evaluate the presence of any AEs and to collect any new concomitant medication/procedure information.

l AEs, including SAEs, were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the subject’s participation in the study.

m Prior medications were collected at Screening and concomitant medications were collected at each subsequent visit.

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

登録された試験参加者は 60 例 (各コホート 12 例) であった．そのうち，59 例 (98.3%) が治験を完了し，Autofill/空腹時コホートの 1 例 (1.7%) が家族の急病を理由に，Day 2 に治験を中止した．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は，それぞれ 60 例であった．

(2) 試験参加者特性

試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す．

各コホートの試験参加者は，性別は女性が 41.7%～75.0%，年齢の中央値は 31.5～42.0 歳であった．

一部のコホート間で体重の差が認められた．Autofill/空腹時コホート，ProFill/高脂肪食後コホート及び Autofill/低脂肪食後コホートの体重の中央値 (範囲：64.75～66.25 kg) は，ProFill/空腹時コホート及び Autofill/高脂肪食後コホート (範囲：76.10～77.60 kg) と比較して約 10～13 kg 軽かった．体重の差が認められたため，並行群間比較試験であることを考慮して，薬物動態解析時に，分散分析モデルにベースラインの体重を共変量として追加した事後共分散分析を実施した．

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Characteristic	空腹時		高脂肪食後		低脂肪食後
	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12
Sex, n (%)					
Male	4 (33.3)	6 (50.0)	7 (58.3)	4 (33.3)	3 (25.0)
Female	8 (66.7)	6 (50.0)	5 (41.7)	8 (66.7)	9 (75.0)
Age [a] (years)					
Mean (SD)	39.3 (8.54)	37.3 (12.81)	41.3 (11.91)	34.7 (8.18)	39.4 (9.63)
Median	36.5	38.5	41.0	31.5	42.0
Min, max	26, 53	20, 51	23, 55	25, 53	22, 52
Race, n (%)					
Black or African American	6 (50.0)	8 (66.7)	3 (25.0)	6 (50.0)	2 (16.7)
White	5 (41.7)	3 (25.0)	9 (75.0)	6 (50.0)	9 (75.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	1 (8.3)
Multiple	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (16.7)	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0
Not Hispanic or Latino	10 (83.3)	12 (100)	11 (91.7)	10 (83.3)	12 (100)

Characteristic	空腹時		高脂肪食後		低脂肪食後
	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12
Height [b] (cm)					
Mean (SD)	171.42 (12.036)	170.92 (8.541)	171.33 (6.461)	167.58 (9.317)	163.50 (7.389)
Median	167.50	171.75	173.00	168.50	165.00
Min, max	157.0, 196.0	158.5, 187.0	158.0, 179.0	152.0, 187.0	148.0, 175.5
Weight [b] (kg)					
Mean (SD)	73.14 (16.102)	77.33 (7.823)	75.32 (9.439)	66.58 (7.614)	67.29 (10.096)
Median	64.75	77.60	76.10	64.80	66.25
Min, max	55.1, 98.1	60.0, 87.2	53.8, 94.3	55.9, 78.6	50.6, 82.6
Body mass index [b]					
Mean (SD)	24.62 (2.786)	26.33 (2.857)	25.63 (2.773)	23.98 (3.429)	25.08 (3.238)
Median	24.40	26.75	25.45	24.00	24.95
Min, max	20.7, 29.0	20.2, 29.9	20.8, 29.7	18.9, 28.7	20.3, 29.6

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
a　Age on informed consent date
b　Baseline was defined as the last measurement prior to the dose of study drug.
出典：5.3.1.2-01_Table 14.1.2

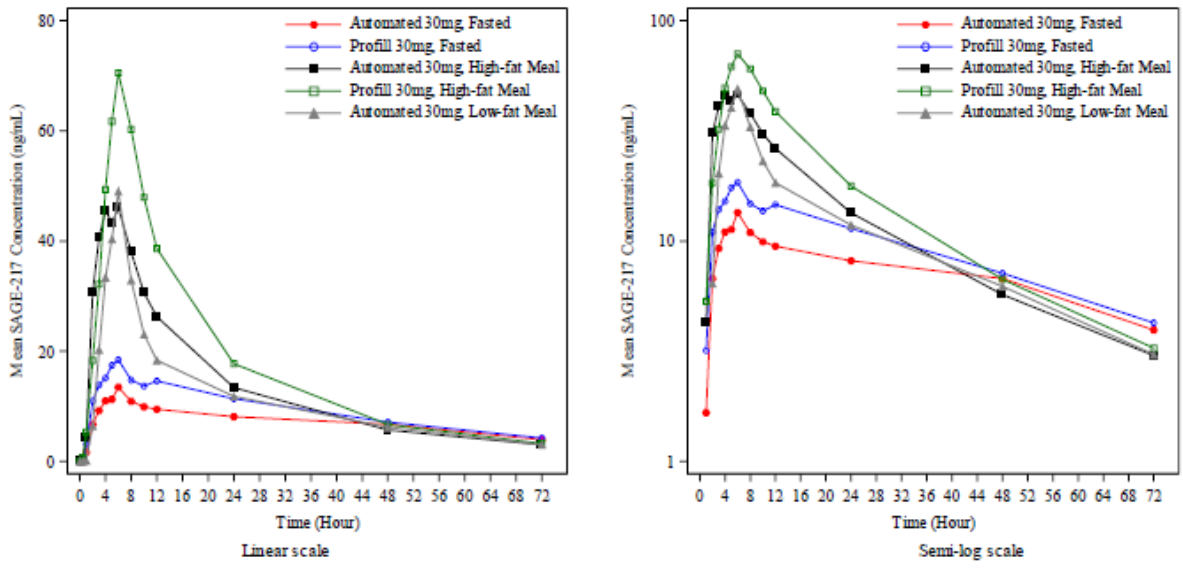
2.7.6.1.2.2　薬物動態

(1)　血漿中濃度

コホートごとのズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す.

ズラノロン 30 mg を Autofill カプセル又は ProFill カプセルとして食後又は空腹時に単回経口投与したとき，各コホートのズラノロンの平均血漿中濃度は投与後 1～2 時間から測定可能な値となった (5.3.1.2-01_Table 14.2.1 参照). いずれのカプセル剤も食後投与での血漿中濃度が空腹時投与時と比較して高かった. 各コホートのズラノロンの平均血漿中濃度は投与後 5.0～6.0 時間で C_{max} に到達後，二相性の消失を示し，投与後 48 時間以降もほとんどの試験参加者で投与後 72 時間まで測定可能であった.

図 2.7.6.1-1　　ズラノロンの平均血漿中濃度推移



SAGE-217 = zuranolone，Automated = Autofill
出典：5.3.1.2-01_Figure 14.2.5.1

(2) 薬物動態パラメータ

ズラノロンの主な薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-4 に示す.

ズラノロンの C_{max} 及び AUC のばらつきはいずれのコホートでも低～中程度で，C_{max} の幾何平均値の変動係数は 20.7%～45.2%，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の変動係数は 21.1%～48.5%であった．各コホートの T_{max} 中央値は投与後 5.0～6.0 時間，$t_{1/2}$ の幾何平均値は 18.8～30.1 時間であった．空腹時投与例では終末相が十分に捉えられず，空腹時投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ を適切に推定できたのは Autofill カプセル投与の 3 例及び ProFill カプセル投与の 5 例のみであった.

Autofill カプセル投与時のズラノロンの C_{max} 及び AUC の平均値は，食後投与例及び空腹時投与例とも ProFill カプセル投与時と比較して低かった. 食後投与時の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は，Autofill カプセル投与例及び ProFill カプセル投与例とも空腹時投与時と比較して高かった.

表 2.7.6.1-4 ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約

PK Parameter	Statistic	空腹時		高脂肪食後		低脂肪食後
		Autofill 30 mg [a] N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12
C_{max} (ng/mL)	n	12	12	12	12	12
	Geometric mean	13.75	19.48	59.79	77.50	48.87
	Geometric CV%	45.2	34.3	20.7	35.1	29.4
T_{max} (h)	n	12	12	12	12	12
	Median	6.00	6.00	5.00	6.00	6.00
	Min, max	3.00, 24.0	3.00, 24.0	2.00, 12.0	5.00, 8.00	4.02, 6.02
$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	N	11	12	12	12	12
	Geometric mean	472.6	638.4	889.1	1187	776.3
	Geometric CV%	40.1	28.9	35.3	27.6	21.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL) [b]	N	3	5	11	12	10
	Geometric mean	582.7	628.3	942.5	1285	899.7
	Geometric CV%	48.5	28.5	38.4	28.4	21.1
$t_{1/2,z}$ (h) [c]	n	4	10	12	12	12
	Geometric mean	28.33	30.06	19.71	18.81	24.63
	Geometric CV%	37.1	48.2	46.5	31.8	32.9
CL/F (L/h) [b]	n	3	5	11	12	10
	Geometric mean	51.51	47.76	31.82	23.35	33.34
	Geometric CV%	48.5	28.5	38.3	28.4	21.1

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ =area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a $AUC_{0\text{-}last}$, $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2,z}$, and CL/F from 1 subject were excluded from summary statistics due to missing sample collection at 24, 48, and 72 hours postdose.

b λ_z and/or $AUC_{0\text{-}inf}$-related parameters were excluded from summary statistics if adjusted R^2 was < 0.8 or $\%AUC_{ext}$ was > 20%.

c $t_{1/2,z}$ values were excluded from summary statistics if adjusted R^2 < 0.8.

出典：5.3.1.2-01_Table 14.2.2

(3)　相対的バイオアベイラビリティの評価

一部のコホート間で体重分布の差が認められた．特に，Autofill/空腹時コホート，ProFill/高脂肪食後コホート及び Autofill/低脂肪食後コホートでは，体重の中央値が ProFill/空腹時コホート及び Autofill/高脂肪食後コホートと比較して約 10～13 kg 軽かった (表 2.7.6.1-3)．コホート間の体重の差は予期していなかったが，実際に体重の差が認められたため，並行群間比較試験であることを考慮し，ベースラインの体重を統計モデルの共変量として投与間の比較を実施した．本項に示す相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響の結果及び結論は，体重を考慮した事後解析に基づいている．

事後解析により算出したズラノロンの C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.1-5 に示す．

表 2.7.6.1-5　　ベースラインの体重を共変量として算出したズラノロンの相対的バイオアベイラビリティ

Treatment Comparison of Interest	Parameter	Geometric LS Mean (n) - Test	Geometric LS Mean (n) - Reference	Geometric LS Mean Ratio Test/Reference	90% CI
Autofill，空腹時 (Test, N=12) Versus ProFill，空腹時(Reference, N=12)	C_{max} (ng/mL)	13.63 (12)	19.66 (12)	0.694	(0.525, 0.916)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	469.6 (11)	642.0 (12)	0.731	(0.571, 0.938)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	612.7 (3)	609.7 (5)	1.005	(0.646, 1.562)
Autofill，高脂肪食後 (Test, N=12) Versus ProFill，高脂肪食後 (Reference, N=12)	C_{max} (ng/mL)	61.81 (12)	74.97 (12)	0.824	(0.660, 1.030)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	950.0 (12)	1110 (12)	0.856	(0.681, 1.075)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	1003 (11)	1214 (12)	0.826	(0.640, 1.066)
Autofill，高脂肪食後 (Test, N=12) Versus Autofill，空腹時 (Reference, N=12)	C_{max} (ng/mL)	60.44 (12)	13.61 (12)	4.442	(3.548, 5.560)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	893.7 (12)	469.9 (11)	1.902	(1.470, 2.460)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	924.7 (11)	624.8 (3)	1.480	(0.962, 2.277)
Autofill，低脂肪食後 (Test, N=12) Versus Autofill，空腹時 (Reference, N=12)	C_{max} (ng/mL)	46.95 (12)	14.32 (12)	3.279	(2.596, 4.143)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	755.8 (12)	486.6 (11)	1.553	(1.248, 1.933)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	861.4 (10)	673.6 (3)	1.279	(0.955, 1.713)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ =area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; LS = least squares

Equal variance assumption was tested via Levene's test which yielded a p-value of 0.166 for C_{max}, 0.480 for $AUC_{0\text{-}last}$, and 0.354 for $AUC_{0\text{-}inf}$. Analysis is based on an Analysis of Covariance (ANCOVA) model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable, treatment as a fixed effect, and baseline weight as a covariate. Geometric LS mean and geometric LS mean ratio are obtained from back transformation of the LS mean and LS mean difference in the log scale.

出典：5.3.1.2-01_Table 14.2.4

(4) 空腹時及び食後投与での Autofill カプセルと ProFill カプセルの比較

Autofill/空腹時コホートでの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，ProFill/空腹時コホートと比較してそれぞれ約 31%及び 27%低かったが，$AUC_{0\text{-}inf}$ は同程度であった．$AUC_{0\text{-}inf}$ は Autofill/空腹時コホートの 3 例，ProFill/空腹時コホートの 5 例でしか推定できなかったため，$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均比は慎重に解釈すべきである．

Autofill/高脂肪食後コホートでの吸収速度及び吸収率は，ProFill/高脂肪食後コホートと比較して低かった．Autofill/高脂肪食後コホートでの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，ProFill/高脂肪食後コホートと比較してそれぞれ約 18%，14%及び 17%低かった．

(5) Autofill カプセルとして投与したときの食事の影響

Autofill カプセルの高脂肪食及び低脂肪食後投与時の曝露量 (C_{max} 及び AUC) を空腹時投与時の曝露量と比較した．Autofill カプセルの高脂肪食後投与時の C_{max} は空腹時投与と比較して約 4.4 倍高く，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 90%及び 48%高かった．同様に，Autofill カプセルの低脂肪食後投与時の C_{max} は空腹時投与と比較して約 3.3 倍高く，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 55%及び 28%高かった．ただし，空腹時投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$ は Autofill/空腹時コホートの 3 例及び ProFill/空腹時コホートの 5 例でしか推定できなかったため，$AUC_{0\text{-}inf}$ の結果は慎重に解釈すべきである．2 種類の食事を統計学的に比較した結果，Autofill カプセルの高脂肪食後投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，低脂肪食後投与時と比較してそれぞれ約 37%，27%及び 13%高かった．

2.7.6.1.2.3 安全性

(1) 有害事象

発現した有害事象を表 2.7.6.1-6 に示す．

有害事象は 60 例中 28 例に発現した．その内訳は，Autofill/空腹時コホートの 2 例 (16.7%)，ProFill/空腹時コホートの 1 例 (8.3%)，Autofill/高脂肪食後コホートの 9 例 (75.0%)，ProFill/高脂肪食後コホートの 11 例 (91.7%) 及び Autofill/低脂肪食後コホートの 5 例 (41.7%)で，空腹時投与コホートと比較して食後投与コホートで発現割合が高くなった．有害事象は全て軽度又は中等度で，治験終了までに回復し，ほとんどが治験薬との関連ありと判断された．いずれかのコホートで 2 例以上に認められた有害事象は，起立時心拍数増加 (Autofill/空腹時コホートで 1 例，Autofill/高脂肪食後コホートで 3 例，ProFill/高脂肪食後コホートで 8 例，Autofill/低脂肪食後コホートで 3 例)及び傾眠 (Autofill/高脂肪食後コホートで 6 例，Autofill/低脂肪食後コホートで 4 例) であった．

表 2.7.6.1-6 有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%)				
	空腹時		高脂肪食後		低脂肪食後
	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12	ProFill 30 mg N = 12	Autofill 30 mg N = 12
Subjects with any TEAE	2 (16.7)	1 (8.3)	9 (75.0)	11 (91.7)	5 (41.7)
臨床検査	1 (8.3)	0	3 (25.0)	9 (75.0)	3 (25.0)
起立時心拍数増加	1 (8.3)	0	3 (25.0)	8 (66.7)	3 (25.0)
心拍数増加	0	0	0	1 (8.3)	0
神経系障害	1 (8.3)	0	6 (50.0)	1 (8.3)	4 (33.3)
傾眠	0	0	6 (50.0)	0	4 (33.3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
頭痛	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
失神寸前の状態	1 (8.3)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
肛門失禁	1 (8.3)	0	0	0	0
便秘	0	1 (8.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (16.7)	0
背部痛	0	0	0	1 (8.3)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (8.3)	0	0
上気道感染	0	0	1 (8.3)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	1 (8.3)	0
節足動物咬傷	0	0	0	1 (8.3)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (8.3)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (8.3)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (8.3)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.1.2-01_Table 14.3.1.3

(2) 死亡，死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，死亡以外の重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった．

(3) 臨床検査

血液生化学的検査値及び血液学的検査値のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，臨床的に重要ではないと判断された．尿検査値のベースラインからの平均変化量も臨床的に重要ではないと判断された．有害事象として報告された臨床検査値はなかった．

(4) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量及び仰臥位から立位への体位変換後の平均変化量は概ね小さく，臨床的に重要ではないと判断された．

15 例 (Autofill/空腹時コホート 1 例，Autofill/低脂肪食後コホート 3 例，Autofill/高脂肪食後コホート 3 例．ProFill/高脂肪食後コホート 8 例) で起立時心拍数の変化が認められ，有害事象 (起立時心拍数増加) として報告された (表 2.7.6.1-6)．これらの事象は軽度で，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された．試験参加者はいずれも無症状であった．この 15 例のうち 10 例で報告された事象は治験薬投与日に発現し，同日又は翌日に回復し，発現時の起立時心拍

数増加量は 31～63 bpm であった (5.3.1.2-01_Listing 16.2.9.1 参照). 当該事象は全て回復した.

(5) 心電図

PR 間隔, QRS 時間, QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量に基づき, 心電図パラメータに著しい変化は認められなかった.

(6) コロンビア自殺評価スケール

治験薬投与後に自殺念慮又は自殺行動に該当する回答をした試験参加者はいなかった.

2.7.6.1.3 結論

ズラノロンの Autofill カプセルの高脂肪食後投与時の相対的バイオアベイラビリティは, ProFill カプセル投与時と比較して 83%であった. Autofill カプセルの食後 (高脂肪食及び低脂肪食) 投与時のバイオアベイラビリティは, 空腹時投与時と比較して高かった. ズラノロンは概ね良好な忍容性を示した. 認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度で, 発現割合は空腹時投与時よりも食後投与時の方が高かった. ズラノロンの曝露量の平均値が最も高かったコホート (ProFill カプセルの高脂肪食後投与) において最も発現割合が高かった有害事象は起立時心拍数増加であった. 本治験において健康成人に Autofill カプセル及び ProFill カプセルとして投与したときのズラノロンの安全性及び忍容性プロファイルは, 健康成人を対象として実施されたズラノロンの他の治験で認められたものと一致していた.

2.7.6.2　国内薬物動態試験 (1805A3711)

[添付資料 5.3.3.1-01]

2.7.6.2.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	1805A3711
目的	1. 主目的 • 日本人健康成人及び日本人健康高齢者にズラノロンを単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する. 2. 副次目的 • 日本人健康成人及び日本人健康高齢者にズラノロンを単回及び反復投与したときの薬物動態を検討する. • 白人健康成人にズラノロンを単回及び反復投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する. • 日本人健康成人及び白人健康成人にズラノロンを単回及び反復投与したときの薬物動態を比較する. • 日本人健康成人にズラノロンを単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する. 3. 探索的目的 • 日本人健康成人にズラノロンを単回投与したときの脳波を評価する.
治験デザイン	本治験は，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. 【Part A】 単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験. 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 12 例 (F 群で忍容性が確認できなかった場合，F 群より低用量の F1 群を追加することとし，F1 群を追加した場合は合計 24 例) を対象とした.

試験参加者	投与群	用量	試験参加者数	
			ズラノロン	プラセボ
日本人健康成人	A	10 mg	9	3
	B	20 mg	9	3
	C	30 mg	9	3
白人健康成人	D	20 mg	9	3
	E	30 mg	9	3
日本人健康高齢者	F	30 mg [a]	9	3
	F1 [b]	10 mg 又は 20 mg [b]	9	3

a　A～C 群の結果に基づき，忍容性が確認された最高用量を投与した．忍容性が確認された最高用量は，A～C 群で 30 mg であったため，F 群の投与量として 30 mg を選択した.

b　F 群で忍容性が確認できない場合，F 群より低用量の F1 群を設定することとした．F 群には安全性の懸念がなかったため，F1 群は追加されなかった.

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>【Part B】
単一施設，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー試験.
日本人健康成人 12 例の G 群で構成された．さらに，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) で構成された．空腹時及び朝食後 (高脂肪食) に 30 mg を単回投与した.

<table>
<tr><th rowspan="2">試験参加者</th><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">試験
参加者数</th><th colspan="2">投与順序</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th></tr>
<tr><td>日本人健康
成人</td><td>G1
G2</td><td>6
6</td><td>空腹時
朝食後</td><td>朝食後
空腹時</td></tr>
</table>

【Part C】
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.
日本人健康成人 8 例の H 群で構成された．さらに，H 群は 3 つの投与順により，H1～H3 群で構成された.

<table>
<tr><th rowspan="2">試験
参加者</th><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">試験
参加者数</th><th colspan="3">投与順序</th></tr>
<tr><th>第 1 期</th><th>第 2 期</th><th>第 3 期</th></tr>
<tr><td>日本人
健康成
人</td><td>H1
H2
H3</td><td>3
3
2</td><td>プラセボ
10 mg
30 mg</td><td>10 mg
30 mg
プラセボ</td><td>30 mg
プラセボ
10 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対象及び
主要な組入れ基準</td><td>1. 対象
健康成人

2. 選択基準
• 日本人又は白人健康成人：同意取得時に 20 歳以上 55 歳以下の男性又は女性.
• 日本人健康高齢者：同意取得時に 65 歳以上 75 歳以下の男性又は女性.
• スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 30.0 未満の者.

3. 除外基準
• 重大な代謝，内分泌，肝臓，腎臓，肺，血液，心血管，胃腸，泌尿器，免疫，神経，又は精神障害の病歴があり，治験責任 (分担) 医師により本治験に適格でないと判断された試験参加者.
• 薬物により誘発された過敏症又は重篤な有害事象の病歴がある試験参加者.
スクリーニング時又は入院時 (Day −1) の C-SSRS の自殺念慮に関する質問 1～5 又は自殺行動に関する質問のうち自殺の意図を伴わない自傷行為について「はい」と回答した試験参加者又は治験責任 (分担) 医師により自殺の危険があると判断された試験参加者.
• 薬物もしくはアルコール中毒の病歴又は薬物もしくはアルコール乱用の病歴がある試験参加者．薬物又はアルコール離脱のためのリハビリテーションを経験した試験参加者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>92 例 (Part A：72 例 [日本人健康成人 36 例，白人健康成人 24 例及び日本人健康高齢者 12 例]，Part B：日本人健康成人 12 例，Part C：日本人健康成人 8 例)</td></tr>
<tr><td>症例数の設定根拠</td><td>【Part A】
症例数は統計学的な考慮をせずに決定した．米国の第 1 相試験 (217-CLP-102 試験) と同数の各投与群 12 例の試験参加者が，計画された用量範囲内でズラノロンの安全性評価及び適切な薬物動態評価に十分な症例数であると考えられた.

【Part B】
症例数は統計学的な考慮をせずに決定した．12 例の試験参加者は，計画された用量範囲内でズラノロンの薬物動態に対する食事の影響の適切な評価に十分な症例数であると考えられた.</td></tr>
</table>

項目	内容
	【Part C】 症例数は統計学的な考慮をせずに決定した．ズラノロン 10 mg，30 mg (又は 20 mg) 又はプラセボを試験参加者に投与した後のズラノロンの脳波に対する効果を評価するために，3 × 3 ラテン方格法に基づく 3 つの投与群を設定した．また，脳波への影響を精度よく評価するために，各投与群に 3 例の試験参加者を割り当てることが考えられた．また，脳波測定が 1 日 2 例に制限されている医療機関のために試験参加者数を 8 例とした．
使用薬剤	【被験薬】 • ズラノロン 10 mg カプセル (Autofill) • ズラノロン 20 mg カプセル (Autofill) • ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill) 【対照薬】 プラセボカプセル
投与方法	【被験薬】 • Part A：ズラノロン 10 mg カプセル，20 mg カプセル又は 30 mg カプセルを食後 (標準食) 経口投与 • Part B：ズラノロン 30 mg カプセルを絶食状態 (投与前 10 時間及び投与後 4 時間は食事禁止) 又は高脂肪食を摂食後に経口投与 • Part C：ズラノロン 10 mg カプセル又は 30 mg カプセルを食後 (標準食) 経口投与 【対照薬】 • Part A：プラセボカプセルを食後 (標準食) 経口投与 • Part C：プラセボカプセルを食後 (標準食) 経口投与
投与期間	• Part A：朝食後単回投与 1 回 (1 日)，夕食後反復投与 7 回 (7 日間) • Part B：朝食後単回投与 2 回 (2 日間) • Part C：朝食後単回投与 3 回 (3 日間)
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 ズラノロンについて以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，T_{max}，AUC，$t_{1/2,z}$，λ_z，MRT，CL/F，V_z/F 2. 安全性の評価 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，C-SSRS，SSS，MOAA/S，DEQ-5．有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 カテゴリーで判定した．
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 薬物動態解析対象集団を対象として行った．Part A～C の血漿中ズラノロン濃度データに基づいて，ノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを推定した．また，Part A 及び B では以下の事項も検討した． Part A： 日本人健康成人 (A～C 群) における用量比例性をパワーモデルで評価した．日本人健康成人 (A～C 群) と白人健康成人 (D 及び E 群) の用量非依存性，各投与群の蓄積割合，日本人健康成人と白人健康成人及び日本人健康成人と日本人健康高齢者の同用量での薬物動態の差について ANOVA を使用して比較した． Part B： 日本人健康成人におけるズラノロンの薬物動態に及ぼす食事の影響を ANOVA を用いて評価した． 2. 安全性の評価 安全性解析対象集団を対象として行った．有害事象は MedDRA (version 21.1) に読み替え，発現例数及び発現割合を投与群ごとに要約した．副作用は，治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象とした．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6.2-2　　観察・検査項目及び実施時期

Part A	スクリーニング	入院													退院/中止時検査 [m]	追跡調査
Day	−28～ −2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	17 ± 1
同意取得	X															
選択除外基準確認	X	X	X													
背景因子	X															
病歴 [a]	X															
診察 [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長，体重，BMI [c]	X	X													X	
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査	X	X														
免疫学的検査	X															
妊娠検査 [d]	X	X														X
臨床検査 [e]	X	X		X		X				X			X		X	
割付		X														
バイタルサイン [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図 [g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
治験薬投与 [h]			X			X	X	X	X	X	X	X				
薬物濃度測定用採血 [i]			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X [n]	
薬物濃度測定用採尿 [j]		X	X	X	X	X										
有害事象	←X→															
C-SSRS [k]	X	X				X				X					X	
SSS [l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MOAA/S [l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
DEQ-5			X			X				X			X		X	

a　前治療や併用治療の調査も含めた.

b　スクリーニング時，Day −1 (入院日)，Day 1～3：Day 1 の投与直前，Day 1 の投与後 1，2，4，6，8，12，24，30，36，48，54，60 時間，Day 4：Day 1 の投与後 72，78 時間，投与直前，Day 4 の投与後 1，2，3 (可能な限り) 時間，Day 5～10：前日の投与後 12 時間，各日の投与直前，投与後 1，2，3 (可能な限り) 時間，Day 11：Day 10 の投与後 12，18，24 時間，Day 12：Day 10 の投与後 36，42，48 時間，Day 13 (退院日)：Day 10 の投与後 60 時間，Day 17 ± 1 (追跡調査日)，中止時に実施.

c　身長の測定及び BMI の計算はスクリーニング時のみ.

d　閉経後と診断されていない女性のみ.

e スクリーニング時，Day −1 (入院日)，Day 2：Day 1 の投与後 24 時間かつ朝食前，Day 4，Day 8：各日の投与直前かつ夕食前，Day 11：Day 10 の投与後 24 時間かつ夕食前，Day 13 (退院日)：朝食前，中止時に実施.

f スクリーニング時，Day −1 (入院日)，Day 1：投与直前，投与後 1，2，4，6，8，12 時間，Day 2：Day 1 の投与後 24 時間，Day 3：Day 1 の投与後 48 時間，Day 4：Day 1 の投与後 72 時間，Day 4 の投与直前，Day 4 の投与後 1，2，3 (可能な限り) 時間，Day 5〜10：前日の投与後 12 時間，各日の投与直前，各日の投与後 1，2，3 (可能な限り) 時間，Day 11：Day 10 の投与後 12，24 時間，Day 12 及び Day 13 (退院日)：Day 10 の投与後 36，60 時間，中止時に実施.

g スクリーニング時，Day −1 (入院日)，Day 1：投与直前，投与後 2，4，8，12 時間，Day 2：Day 1 の投与後 24 時間，Day 3：Day 1 の投与後 48 時間，Day 4：Day 1 の投与後 72 時間，Day 4 の投与直前，投与後 2 時間，Day 5〜10：前日の投与後 12 時間，各日の投与直前，各日の投与後 2 時間，Day 11：Day 10 の投与後 12，24 時間，Day 12 及び Day 13 (退院日)：Day 10 の投与後 36，60 時間，中止時に実施.

h Day 1 の朝食 (普通食) (180 mL 未満の水を含む) 及び Day 4〜10 の夕食 (普通食) (180 mL 未満の水を含む) 摂取開始後 30 分に治験薬を投与し，投与後 4 時間まで摂食を禁止した．また，治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後までの間は，治験薬投与時の水 (240 mL) を除き，飲料の摂取も禁止した.

i Day 1：投与直前 (0 時間)，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12 時間，Day 2：Day 1 の投与後 24，36 時間，Day 3：Day 1 の投与後 48 時間，Day 4：Day 1 の投与後 72 時間，Day 4 の投与直前 (0 時間)，Day 4 の投与後 0.5，1，2，3，4 時間，Day 5：Day 4 の投与後 12，16 時間，Day 5，Day 7，Day 8 及び Day 9：各日の投与直前 (0 時間)，Day 10：Day 10 の投与直前 (0 時間)，Day 10 の投与後 0.5，1，2，3，4 時間，Day 11：Day 10 の投与後 12，16，24 時間，Day 12：Day 10 の投与後 36，48 時間，Day 13：Day 10 の投与後 60 時間に実施.

j A〜E 群において，Day 1 の投与前 12〜0 時間，投与後 0〜12 時間，12〜24 時間，24〜48 時間，48〜72 時間に実施.

k スクリーニング時及び Day −1 ではベースライン評価，Day 4 以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.

l Day −1 (入院日)：投与前 12 時間，Day 1：投与直前，投与後 1，2，4，5，6，8，10，12 時間，Day 2〜3：Day 1 の投与後 24，30，36，48，54，60 時間，Day 4：Day 1 の投与後 72，78 時間，投与直前，Day 4 の投与後 1，2，3，4 時間，Day 5〜10：前日の投与後 12，14，16，20 時間，各日の投与直前，各日の投与後 1，2，3，4 時間，Day 11：Day 10 の投与後 12，14，16，20，24 時間，Day 12：Day 10 の投与後 36，42，48 時間，Day 13 (退院日)：Day 10 の投与後 60 時間，中止時に実施.

m 可能な限り，最後の治験薬投与後に中止時検査を実施した.

n 退院時のみ実施.

Part B		スクリーニング	入院				退院 /中止時検査 [l]	追跡調査/治験終了時検査
第 1 期	Day	−28～ −2	−1	1	2	3	4	8 ± 1
第 2 期	Day	-	8	9	10	11	12	16 ± 1
同意取得		X						
選択除外基準確認		X	X[n]	X[n]				
背景因子		X						
病歴 [a]		X						
診察 [b]		X	X	X	X	X	X	X
身長，体重，BMI [c]		X	X				X	
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査		X	X[n]					
免疫学的検査		X						
妊娠検査 [d]		X	X					X
臨床検査 [e]		X	X		X		X	
割付			X[m]					
バイタルサイン [f]		X	X	X	X	X	X	
心電図 [g]		X	X	X	X	X	X	
治験薬投与 [h]				X				
薬物濃度測定用採血 [i]				X	X	X	X[o]	
有害事象		←X→						
C-SSRS [j]		X	X				X	
SSS [k]				X	X	X	X	
MOAA/S [k]				X	X	X	X	
DEQ-5				X			X	

a 前治療や併用治療の調査も含めた.

b スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8)，各期の投与直前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，30，36，48，54，60，72 時間 (第 1 期：Day 1～4，第 2 期：Day 9～12)，第 1 期の追跡調査時 (Day 8 ± 1)，第 2 期の治験終了時 (Day 16 ± 1)，中止時に実施した.

c 身長の測定及び BMI の計算はスクリーニング時のみ.

d 閉経後と診断されていない女性のみ.

e スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8)，各期の投与後 24 時間かつ朝食前，投与後 72 時間かつ朝食前 (第 1 期：Day 2，4，第 2 期：Day 10，12)，中止時に実施した.

f スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8)，各期の投与直前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，48，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12)，中止時に実施した．

g スクリーニング時，各期の入院日 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8) の投与前 12 時間，各期の投与直前，投与後 2，4，8，12，24，48，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12)，中止時に実施した．

h 絶食下 (投与 A)：治験薬投与前 10 時間及び治験薬投与後 4 時間までの間は摂食を禁止した．また，治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後までの間は，治験薬投与時の水 (240 mL) を除き，飲料の摂取も禁止した．
食後 (投与 B)：治験薬投与前 10 時間及び治験薬投与後 4 時間までの間は摂食を禁止し，治験薬の投与は朝食 (高脂肪食) (180 mL 未満の水を含む) 摂取開始後 30 分に行った．また，治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後までの間は，治験薬投与時の水 (240 mL) を除き，飲料の摂取も禁止した．

i 各期の投与直前 (0 時間)，投与後 0.5，1，2，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12) に実施した．

j スクリーニング時及び各期の投与前日ではベースライン評価，各期の投与前日以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用．

k 各期の投与直前，投与後 1，2，4，6，8，12，24，30，36，48，54，60，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12)，中止時に実施した．

l 可能な限り，最後の治験薬投与後に中止時検査を実施した．

m 第 1 期に実施．

n 第 1 期のみ実施．

o 各期の退院時 (第 1 期：Day 4，第 2 期：Day 12) のみ実施．

Part C		スクリーニング	入院				退院 /中止時検査 [m]	追跡調査
第 1 期	Day	−28～ −2	−1	1	2	3	4	8 ± 1
第 2 期	Day	-	8	9	10	11	12	16 ± 1
第 3 期	Day	-	16	17	18	19	20	24 ± 1
同意取得		X						
選択除外基準確認		X	X [o]	X [o]				
背景因子		X						
病歴 [a]		X						
診察 [b]		X	X	X	X	X	X	X
身長，体重，BMI [c]		X	X				X	
薬物・アルコール乱用スクリーニング検査		X	X [o]					
免疫学的検査		X						
妊娠検査 [d]		X	X					X
臨床検査 [e]		X	X		X		X	
割付			X [n]					
バイタルサイン [f]		X	X	X	X	X	X	
心電図 [g]		X	X	X	X	X	X	
治験薬投与 [h]				X				
薬物濃度測定用採血 [i]				X	X	X	X	
有害事象		←X→						
C-SSRS [j]		X	X				X	
SSS [k]				X	X	X	X	
MOAA/S [k]				X	X	X	X	
DEQ-5				X			X	
脳波 [l]				X	X			

a 前治療や併用治療の調査も含めた.

b スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8，第 3 期：Day 16)，各期の投与直前，投与後 2，3，5，6，8，12，24，30，36，48，54，60，72 時間 (第 1 期：Day 1～4，第 2 期：Day 9～12，第 3 期：Day 17～20)，追跡調査時 (第 1 期：Day 8 ± 1，第 2 期：Day 16 ± 1)，治験終了時 (第 3 期：24 ± 1)，中止時に実施.

c 身長の測定及び BMI の計算はスクリーニング時のみ.
d 閉経後と診断されていない女性のみ.
e スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8，第 3 期：Day 16)，各期の投与後 24 時間かつ朝食前，投与後 72 時間かつ朝食前 (第 1 期：Day 2，4，第 2 期：Day 10，12，第 3 期：Day 18，20)，中止時に実施.
f スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8，第 3 期：Day 16)，各期の投与直前，投与後 2，3，5，6，8，12，24，48，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12，第 3 期：Day 17〜20)，中止時に実施.
g スクリーニング時，各期の入院日の投与前 12 時間 (第 1 期：Day −1，第 2 期：Day 8，第 3 期：Day 16)，各期の投与直前，投与後 3，5，8，12，24，48，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12，第 3 期：Day 17〜20)，中止時に実施.
h Day 1 の朝食 (普通食) (180 mL 未満の水を含む) 摂取開始後 30 分に治験薬を投与し，投与後 4 時間まで摂食を禁止した．また，治験薬投与の 1 時間前から 2 時間後までの間は，治験薬投与時の水 (240 mL) を除き，飲料の摂取も禁止した.
i 各期の投与直前 (0 時間)，投与後 2，3，5，6，8，10，12，24，36，48，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12，第 3 期：Day 17〜20) に実施した.
j スクリーニング時及び各期の投与前日ではベースライン評価，各期の投与前日以降では前回の評価以来の C-SSRS を使用.
k 各期の投与直前，投与後 2，3，5，6，8，12，24，30，36，48，54，60，72 時間 (第 1 期：Day 1〜4，第 2 期：Day 9〜12，第 3 期：Day 17〜20)，中止時に実施した.
l 各期の投与直前，投与後 3，5，6，8，24 時間 (第 1 期：Day 1〜2，第 2 期：Day 9〜10，第 3 期：Day 17〜18) に実施した.
脳波測定が，バイタルサイン測定，心電図検査，SSS 評価，MOAA/S 評価，臨床検査又は薬物濃度測定用採血と同時期に予定されていた場合は，脳波測定を予定時間に実施することとし，脳波測定以外の実施項目は脳波測定後に速やかに行った.
m 可能な限り，最後の治験薬投与後に中止時検査を実施した.
n 第 1 期に実施.
o 第 1 期のみ実施.

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

無作為割付け例は 92 例 (Part A 72 例，Part B 12 例，Part C 8 例) であった．そのうち，完了例は 91 例であり，中止例は Part A のプラセボ群の日本人健康成人 1 例であった．中止した 1 例は単回投与後に試験参加者の自己都合により中止した．安全性解析対象集団は無作為割付け例の全例の 92 例，薬物動態解析対象集団は 74 例 (Part A 54 例，Part B 12 例，Part C 8 例)，脳波解析対象集団は 8 例 (Part C 8 例) であった．

(2) 試験参加者特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性について，Part A を表 2.7.6.2-3 に，Part B を表 2.7.6.2-4 に，Part C を表 2.7.6.2-5 に示す．

Part A の日本人健康成人の各群では，年齢の中央値は 24.0～27.0 歳，平均体重は 61.76～65.91 kg，平均 BMI は 20.61～22.26 であった．白人健康成人の各群では，年齢の中央値は 28.0～32.0 歳，平均体重は 73.53～77.63 kg，平均 BMI は 22.65～24.56 であった．日本人健康高齢者では，ズラノロン 30 mg 群及びプラセボ群で，それぞれ年齢の中央値は 68.0 歳及び 71.0 歳，平均体重は 65.51 kg 及び 67.87 kg，平均 BMI は 23.14 及び 23.23 であった．

Part B の日本人健康成人 12 例の年齢の中央値は 21.5 歳，平均体重は 64.11 kg，平均 BMI は 21.73 であった．

Part C の日本人健康成人 8 例の年齢の中央値は 22.5 歳，平均体重は 60.89 kg，平均 BMI は 20.68 であった．

表 2.7.6.2-3 試験参加者の人口統計学的特性 (Part A，安全性解析対象集団)

		Japanese healthy adults				White healthy adults			Japanese healthy elderlies	
		10 mg N = 9 n (%)	20 mg N = 9 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 9 n (%)	20 mg N = 9 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Age (years)	n	9	9	9	9	9	9	6	9	3
	Mean	24.7	27.1	25.2	25.9	29.7	30.4	28.5	69.0	70.0
	SD	3.5	2.1	2.9	5.3	3.7	3.4	3.6	2.7	2.6
	Min	21	25	23	20	22	25	24	66	67
	Median	24.0	27.0	24.0	25.0	32.0	31.0	28.0	68.0	71.0
	Max	32	32	31	35	33	35	34	74	72
Height (cm) [a]	n	9	9	9	9	9	9	6	9	3
	Mean	173.48	166.64	169.88	173.31	175.92	177.68	180.10	168.18	170.70
	SD	9.55	5.20	5.17	3.05	3.98	6.16	8.30	5.46	11.19
	Min	157.4	160.4	161.0	168.7	169.5	171.0	169.1	158.8	157.8
	Median	173.10	165.10	170.40	174.00	176.20	175.60	179.15	171.10	176.60
	Max	188.6	175.6	176.5	177.1	181.8	189.8	194.7	174.3	177.7
Weight (kg) [a]	n	9	9	9	9	9	9	6	9	3
	Mean	65.91	61.91	61.76	61.88	74.08	77.63	73.53	65.51	67.87
	SD	10.16	7.15	5.13	2.59	9.70	11.31	7.10	5.20	7.95
	Min	52.8	50.7	55.1	58.4	60.4	60.7	61.0	56.7	58.7
	Median	68.90	61.90	61.30	62.50	73.00	76.30	76.50	66.20	72.10
	Max	78.3	71.7	69.9	67.1	89.8	93.5	79.2	72.9	72.8
BMI (kg/m^2) [b]	n	9	9	9	9	9	9	6	9	3
	Mean	21.79	22.26	21.41	20.61	23.91	24.56	22.65	23.14	23.23
	SD	1.74	1.85	1.46	1.23	2.79	3.08	1.54	1.31	0.40
	Min	18.9	19.3	18.7	18.7	19.3	20.8	20.9	21.0	22.8
	Median	21.60	22.70	21.70	20.60	24.30	24.70	22.55	23.30	23.30
	Max	23.8	24.4	23.6	22.5	28.9	29.2	24.4	24.4	23.6
Sex	Male	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)
	Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	3 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not reported	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Race	Asian	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	0	0	0	9 (100.0)	3 (100.0)
	White	0	0	0	0	9 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0	0	0	0	0	0

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Taken at the screening visit.
b Calculated from height and weight at the screening visit.
出典：5.3.3.1-01_Table 14.1.3.1

表 2.7.6.2-4 試験参加者の人口統計学的特性 (Part B, 安全性解析対象集団)

		30 mg Fasting conditions to after breakfast N = 6 n (%)	30 mg After breakfast to fasting conditions N = 6 n (%)	30 mg Total N = 12 n (%)
Age (years)	n	6	6	12
	Mean	23.8	22.0	22.9
	SD	3.7	2.3	3.1
	Min	20	20	20
	Median	23.0	21.5	21.5
	Max	28	26	28
Height (cm) [a]	n	6	6	12
	Mean	172.02	171.65	171.83
	SD	4.71	7.12	5.76
	Min	163.4	162.3	162.3
	Median	172.75	169.75	171.50
	Max	176.9	180.6	180.6
Weight (kg) [a]	n	6	6	12
	Mean	62.85	65.37	64.11
	SD	7.39	3.62	5.70
	Min	54.9	60.1	54.9
	Median	62.20	65.40	65.40
	Max	73.1	70.9	73.1
BMI (kg/m^2) [b]	n	6	6	12
	Mean	21.25	22.22	21.73
	SD	2.25	0.86	1.70
	Min	18.6	20.6	18.6
	Median	21.00	22.45	22.20
	Max	24.9	23.0	24.9
Sex	Male	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Female	0	0	0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	6 (100.0)	6 (100.0)	12 (100.0)
	White	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
	Other	0	0	0

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

a Taken at the screening visit.

b Calculated from height and weight at the screening visit.

出典：5.3.3.1-01_Table 14.1.3.2

表 2.7.6.2-5　　試験参加者の人口統計学的特性 (Part C，安全性解析対象集団)

		Placebo - 10 mg - 30 mg N = 3 n (%)	10 mg - 30 mg - Placebo N = 3 n (%)	30 mg - Placebo - 10 mg N = 2 n (%)	Total N = 8 n (%)
Age (years)	n	3	3	2	8
	Mean	22.3	21.7	26.0	23.0
	SD	3.2	2.1	2.8	3.0
	Min	20	20	24	20
	Median	21.0	21.0	26.0	22.5
	Max	26	24	28	28
Height (cm) [a]	n	3	3	2	8
	Mean	167.63	175.00	172.55	171.63
	SD	5.43	5.28	1.63	5.36
	Min	164.4	170.7	171.4	164.4
	Median	164.60	173.40	172.55	172.40
	Max	173.9	180.9	173.7	180.9
Weight (kg) [a]	n	3	3	2	8
	Mean	60.20	59.83	63.50	60.89
	SD	5.63	4.38	2.97	4.29
	Min	54.0	55.2	61.4	54.0
	Median	61.60	60.40	63.50	61.50
	Max	65.0	63.9	65.6	65.6
BMI (kg/m^2) [b]	n	3	3	2	8
	Mean	21.40	19.50	21.35	20.68
	SD	1.45	0.60	1.34	1.38
	Min	19.9	18.9	20.4	18.9
	Median	21.50	19.50	21.35	20.25
	Max	22.8	20.1	22.3	22.8
Sex	Male	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
	Female	0	0	0	0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not reported	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0
Race	Asian	3 (100.0)	3 (100.0)	2 (100.0)	8 (100.0)
	White	0	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a　Taken at the screening visit.
b　Calculated from height and weight at the screening visit.
出典：5.3.3.1-01_Table 14.1.3.3

2.7.6.2.2.2　　薬物動態

(1)　ズラノロンの薬物動態 (Part A)

(A)　単回投与

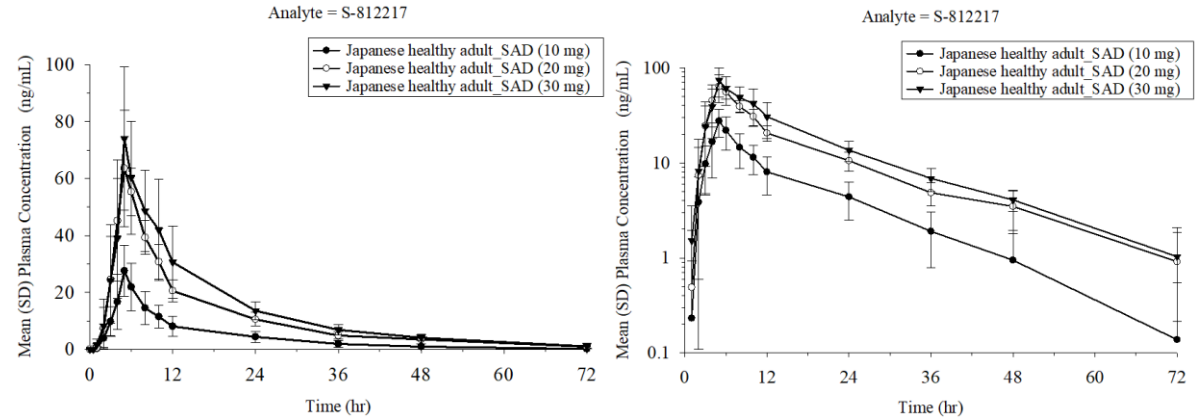
日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者での朝食後単回投与時のズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示す．

ズラノロン 10 mg，20 mg 及び 30 mg を日本人健康成人に，ズラノロン 20 mg 及び 30 mg を白人健康成人に，ズラノロン 30 mg を日本人健康高齢者に朝食後単回投与したときの T_{max} (中央値) は，いずれも 5.00 時間であった．また，$t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は，日本人健康成人では 10 mg

単回投与時は 13.5 時間，20 mg 単回投与時は 14.1 時間，30 mg 単回投与時は 13.9 時間であり，白人健康成人では 20 mg 単回投与時は 18.7 時間，30 mg 単回投与時は 20.2 時間であり，日本人健康高齢者では 30 mg 単回投与時は 17.9 時間であった．

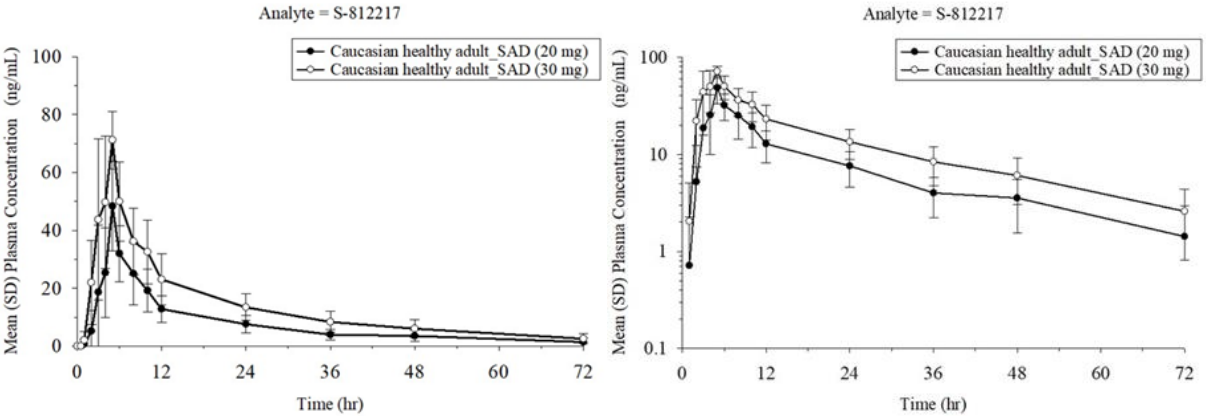
図 2.7.6.2-1　　日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者でのズラノロンの血漿中濃度推移 (朝食後単回投与)

日本人健康成人 (左図：普通軸，右図：片対数軸)



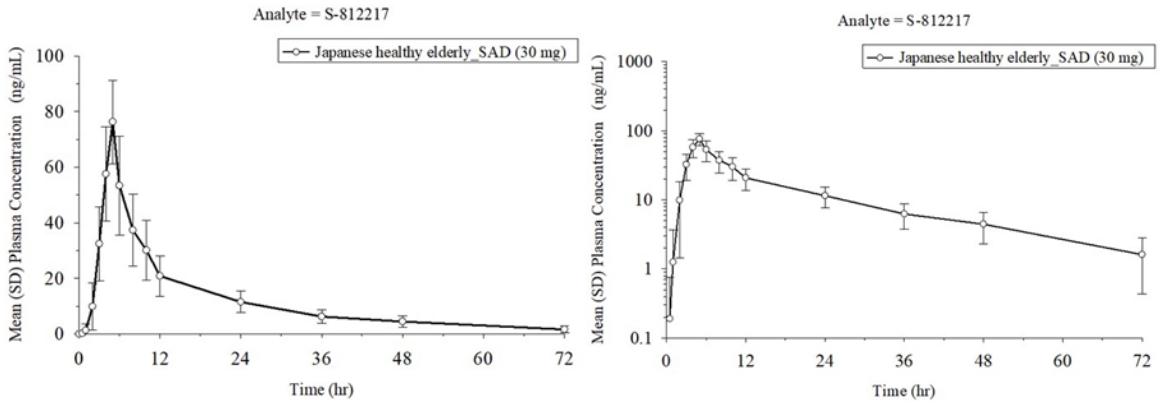
S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群

白人健康成人 (左図：普通軸，右図：片対数軸)



S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群

日本人健康高齢者 (左図：普通軸，右図：片対数軸)



S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-1～Figure 11.3-3

表 2.7.6.2-6　　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の薬物動態パラメータ (朝食後単回投与)

Parameter	Japanese healthy adult			White healthy adult		Japanese healthy elderly
	10 mg	20 mg	30 mg	20 mg	30 mg	30 mg
N	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)
V_z/F (L)	678 (39.7)	533 (28.9)	633 (28.9)	961 (45.5)	880 (30.0)	906 (21.8)

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a　Median (Min, Max)
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-1

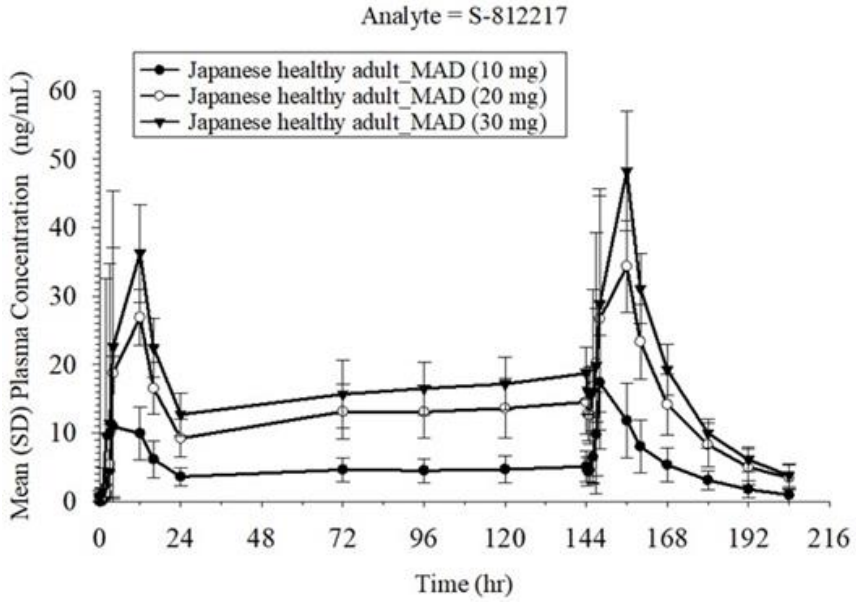
(B)　反復投与

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夕食後反復投与時のズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 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夕食後反復投与開始後約 72 時間以内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．なお，反復投与は夕食後投与であったため，就寝時間である投与後 4 時間から 12 時間まで採血を実施しなかった．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なかったことから，反復投与時の薬物動態パラメータは適切に推定できなかった.

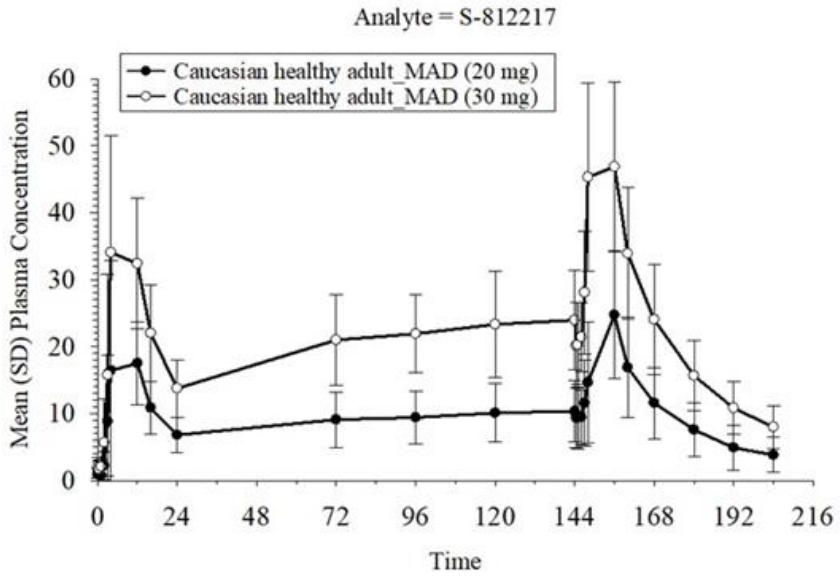
図 2.7.6.2-2 日本人健康成人，白人健康成人及び日本人健康高齢者でのズラノロンの血漿中濃度推移 (夕食後反復投与)

日本人健康成人



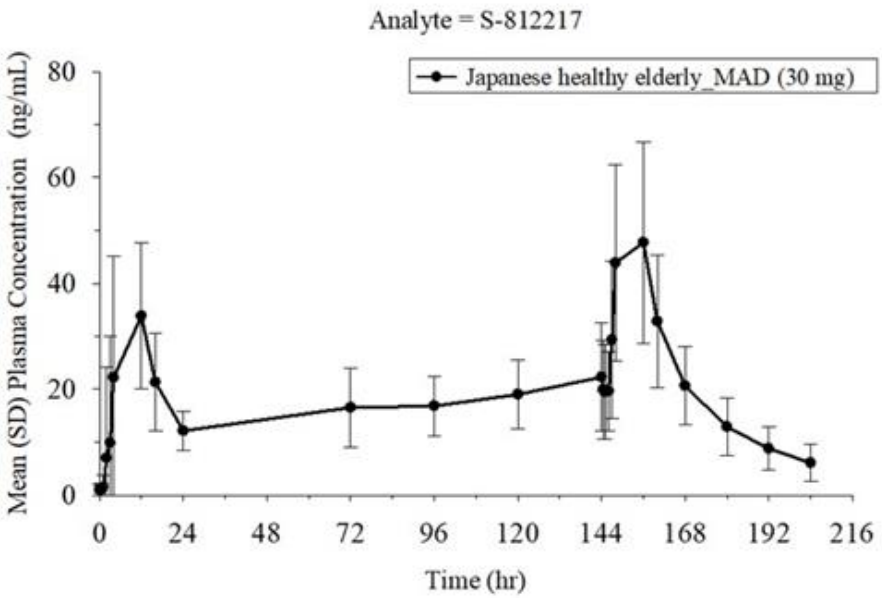
MAD = multiple-ascending dose; S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群

白人健康成人



MAD = multiple-ascending dose; S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群

日本人健康高齢者



MAD = multiple-ascending dose; S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-1～Figure 11.3-3

(C) 用量比例性

ズラノロンを朝食後単回投与したときの薬物動態パラメータと用量の関係について，日本人健康成人を対象とした線形回帰分析の結果を表 2.7.6.2-7 に，これらの薬物動態パラメータと用量との関係を図 2.7.6.2-3 に示す. また, 白人健康成人を対象とした ANOVA の結果を表 2.7.6.2-8 に示す.

日本人健康成人では，回帰直線の傾き (傾きの 95%信頼区間) は，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ において，それぞれ 1.006 (0.773, 1.238)，1.195 (0.926, 1.465) 及び 1.126 (0.873, 1.379) であり，傾きの 95%信頼区間が 1 を含んだ．20 mg 投与での C_{max} 及び AUC が他用量と比較して用量比例関係より若干高い傾向はみられたものの，ズラノロンの C_{max} 及び AUC は，10～30 mg の用量範囲で概ね用量に比例して増加することが示された.

白人健康成人では，ズラノロン 20 mg 投与時に対するズラノロン 30 mg 投与での幾何最小二乗平均の比 (比の 90%信頼区間) は，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ において，それぞれ 1.4335 (1.1589, 1.7731)，1.8067 (1.3785, 2.3680) 及び 1.7736 (1.3374, 2.3521) であった．比の 90%信頼区間が用量比 (1.50) を含むことから，ズラノロンの C_{max} 及び AUC は，20～30 mg の用量範囲で用量に比例して増加することが示された.

表 2.7.6.2-7 ズラノロン 10，20 及び 30 mg 投与時の線形回帰分析結果 (日本人健康成人)

Dose Range (mg)	Equations of PK Parameters*	95% CI of Slope	
		Lower	Upper
10-30	ln (C_{max}) = 1.057 + 1.006 × ln (Dose)	0.773	1.238
	ln ($AUC_{0\text{-}last}$) = 2.845 + 1.195 × ln (Dose)	0.926	1.465
	ln ($AUC_{0\text{-}inf}$) = 3.121 + 1.126 × ln (Dose)	0.873	1.379

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; PK = pharmacokinetic
* ln (Parameter) = Intercept + Slope × ln (Dose) + Random error
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-5

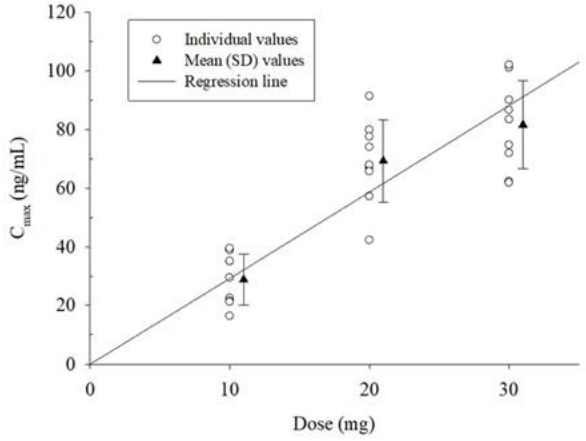
表 2.7.6.2-8 ズラノロン 20 及び 30 mg 投与時の分散分析の結果 (白人健康成人)

Parameter	Dose (mg) (A)	GLS Mean (A)	Dose (mg) (B)	GLS Mean (B)	Dose ratio (B/A)	GLS Mean Ratio (B/A)	90% CI of Ratio	
							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

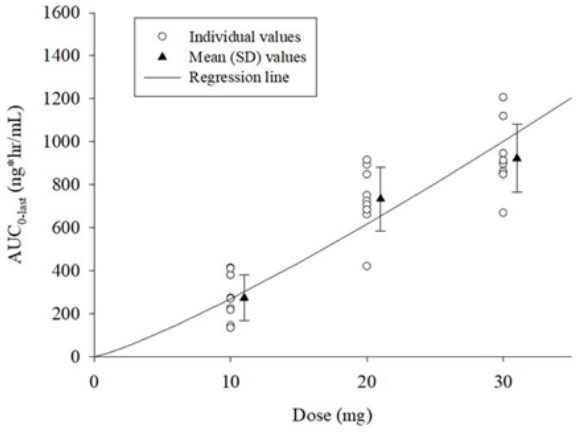
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
GLS mean = geometric least squares mean from ANOVA
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-6

図 2.7.6.2-3 ズラノロン朝食後単回投与時の薬物動態パラメータと用量の関係 (日本人健康成人)

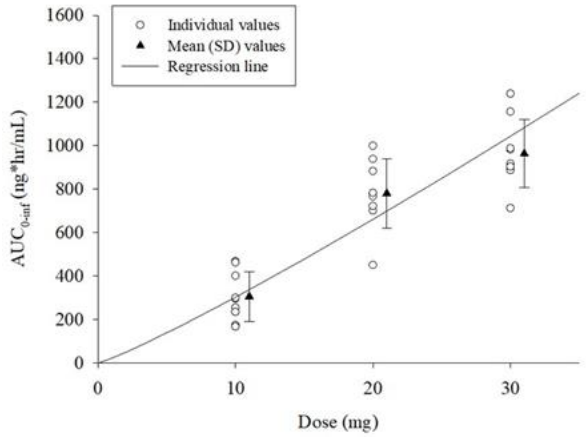
<u>C_{max}</u>



<u>$AUC_{0\text{-}last}$</u>



$AUC_{0\text{-}inf}$



$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; SD = standard deviation
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-5

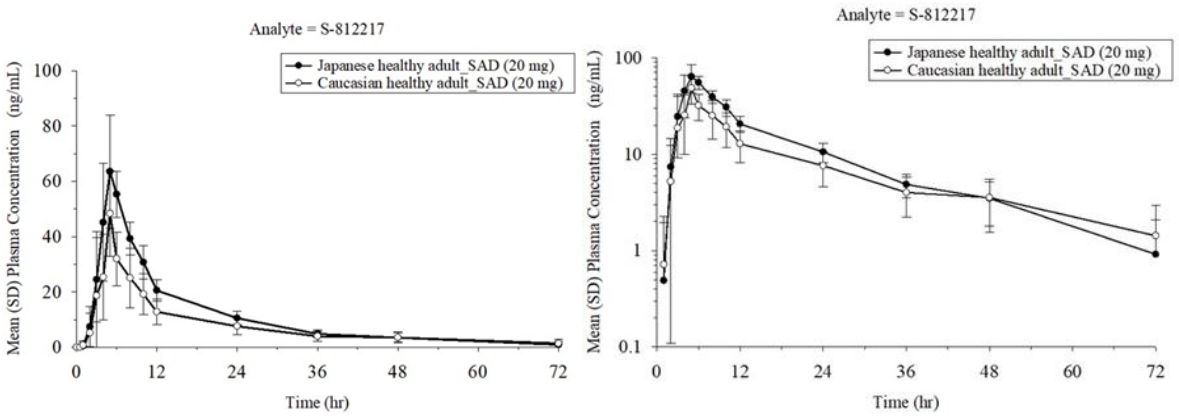
(D) 日本人健康成人と白人健康成人の薬物動態の比較

日本人健康成人及び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ズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-4 に示す．ズラノロン 20 mg 及び 30 mg を朝食後単回投与したときの薬物動態パラメータについて，ANOVA により日本人健康成人と白人健康成人とを比較した結果を表 2.7.6.2-9 に示す．

白人健康成人にズラノロン 20 mg を朝食後単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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，ズラノロン 30 mg を投与したときはそれぞれ 0.91 倍，0.99 倍及び 1.04 倍であった．日本人健康成人と白人健康成人の $t_{1/2,z}$ はそれぞれ 13.9～14.1 時間及び 18.7～20.2 時間であり，白人健康成人では消失がやや遅い傾向が認められた（表 2.7.6.2-6）．日本人健康成人及び白人健康成人の用量ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較を図 2.7.6.2-5 に示す．日本人健康成人のズラノロン 20 mg 投与時の C_{max} 及び AUC は，回帰直線よりやや高い傾向が認められたが，個人ごとの値は白人健康成人でのズラノロン 20 mg 投与時の C_{max} 及び AUC の範囲と重なっていた．したがって，ズラノロンの用量 20 mg 及び 30 mg では日本人健康成人と白人健康成人の薬物曝露（C_{max} 及び AUC）に大きな差はないと判断した．

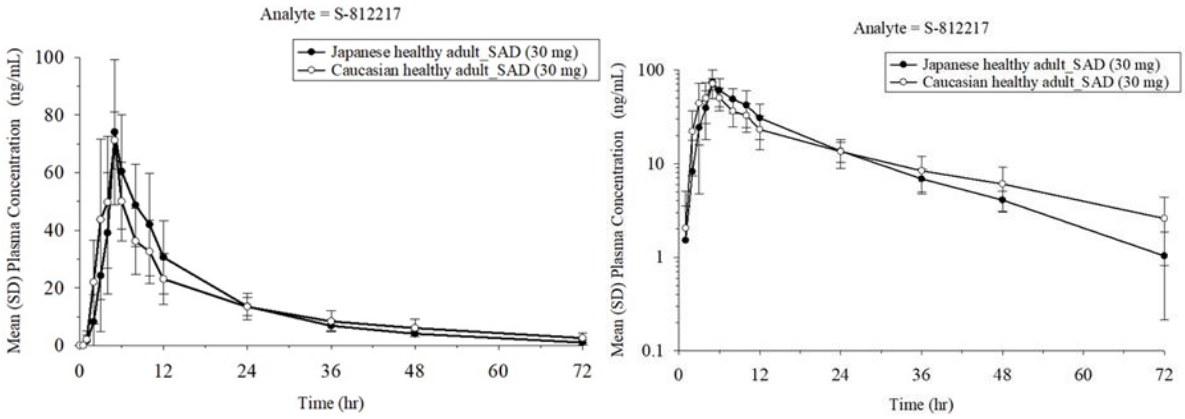
図 2.7.6.2-4 日本人健康成人及び白人健康成人でのズラノロンの血漿中濃度推移 (朝食後単回投与)

ズラノロン 20 mg (左図：普通軸，右図：片対数軸)



S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群

ズラノロン 30 mg (左図：普通軸，右図：片対数軸)



S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
9 例/群
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-6

表 2.7.6.2-9 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とその比較 (朝食後単回投与)

Dose	Parameter	Geometric Least Squares Mean [a]		Geometric Least Squares Mean Ratio [a] (90% CI: lower, upper)
		Japanese (N = 9)	Caucasian (N = 9)	Caucasian/Japanese
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)

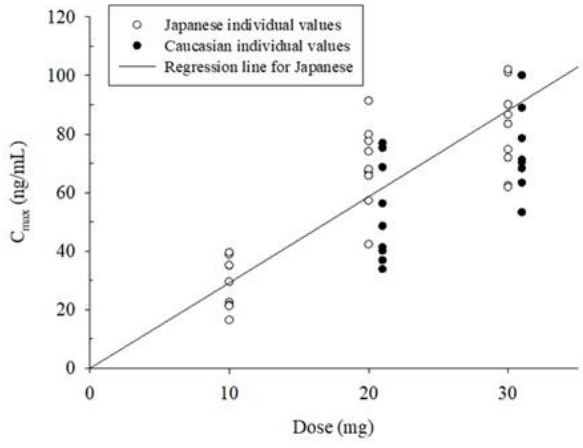
$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration

a The analysis was based on the linear mixed effects model: ln (Parameter) = RACE + Random error, where RACE were fixed effects (Caucasian and Japanese). Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio.

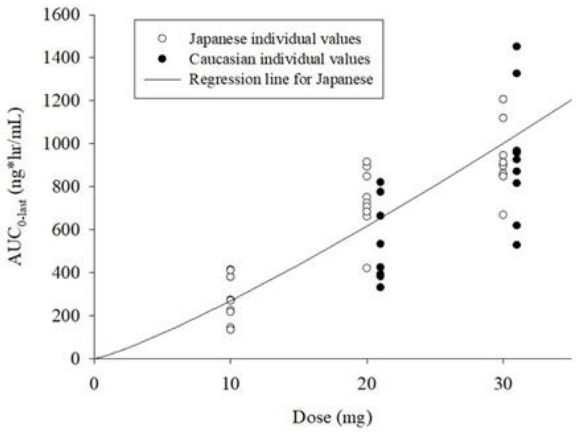
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-8

図 2.7.6.2-5 日本人健康成人及び白人健康成人でのズラノロン朝食後単回投与時の薬物動態パラメータと用量の関係 (回帰曲線はいずれも日本人健康成人の薬物動態パラメータを用いて算出した結果に基づく)

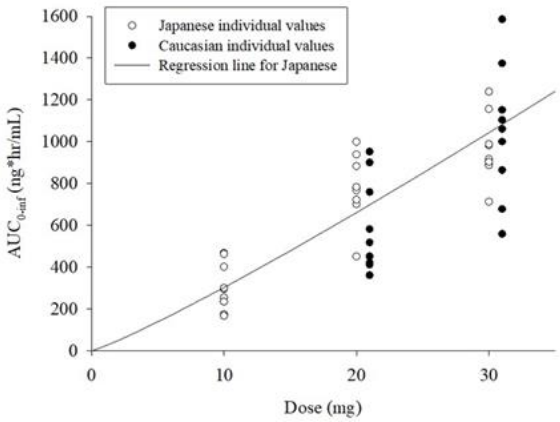
C_{max}



$AUC_{0\text{-last}}$



$AUC_{0\text{-}inf}$



$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; SD = standard deviation
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-7

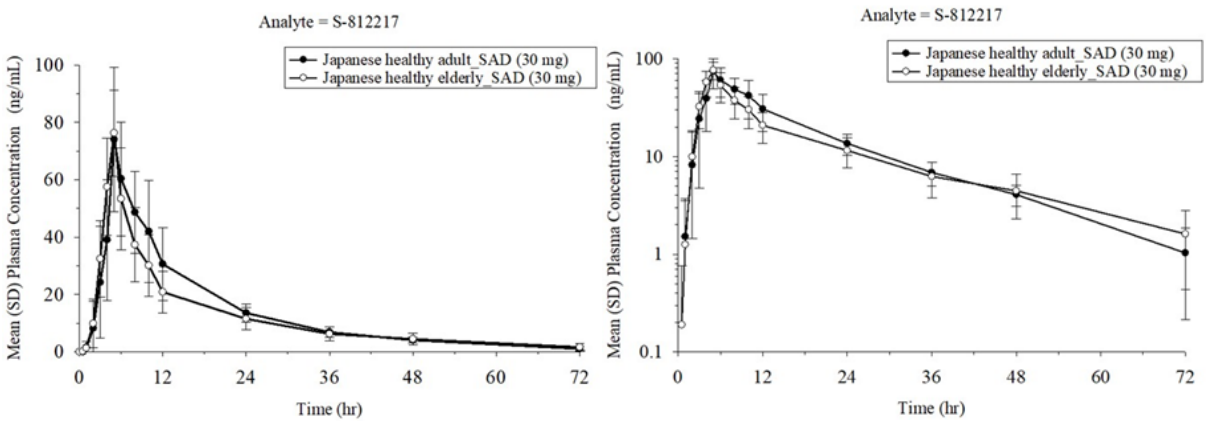
(E)　日本人健康成人と日本人健康高齢者の薬物動態の比較

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のズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-6 に示す．また，分散分析による薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.2-10 に示す．

日本人健康高齢者にズラノロン 30 mg を朝食後単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 (表 2.7.6.2-6) 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．

図 2.7.6.2-6　　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 を朝食後単回投与したときの血漿中濃度推移

左図：普通軸，右図：片対数軸



S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差

9 例/群
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-8

表 2.7.6.2-10　　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 を朝食後単回投与したときの薬物動態パラメータの比較

Dose	Parameter	Geometric Least Squares Mean [a]		Geometric Least Squares Mean Ratio [a] (90% CI: lower, upper)
		Japanese non-elderly (N = 9)	Japanese elderly (N = 9)	Elderly/Non-elderly
30 mg	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)

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
a The analysis was based on the linear mixed effects model: ln (Parameter) = GROUP + Random error, where GROUP were fixed effects (Elderly and Non-elderly). Results were exponentiated to present geometric least squares mean and ratio.
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-9

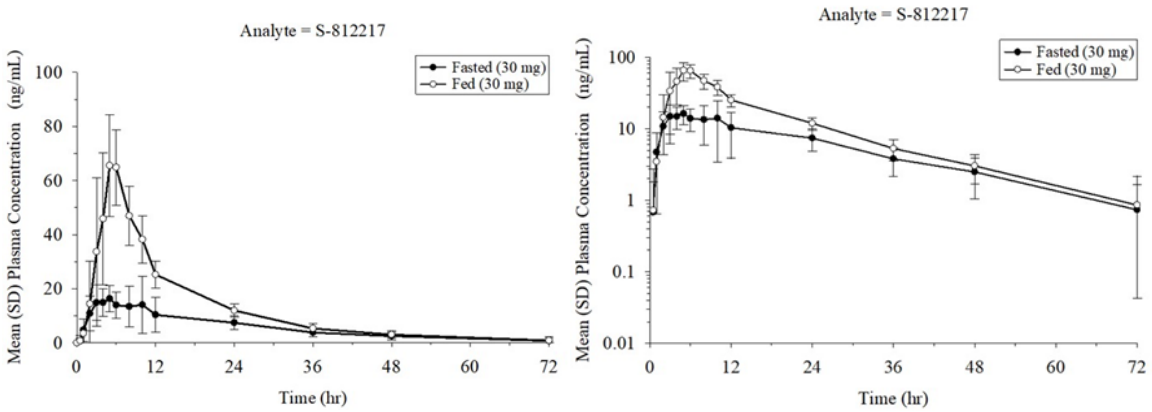
(2)　ズラノロンの薬物動態に及ぼす食事の影響 (Part B)

日本人健康成人にズラノロン 30 mg を空腹時又は朝食後に単回投与したときのズラノロンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-7 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-11 に示す．また，分散分析により食事の影響を評価した結果を表 2.7.6.2-12 に示す．

摂食によりズラノロンの薬物曝露は増大し，朝食後単回投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は空腹時投与と比べてそれぞれ 4.1 倍，2.4 倍及び 2.3 倍であった．

図 2.7.6.2-7　　空腹時又は朝食後単回投与時のズラノロンの血漿中濃度推移

左図：普通軸，右図：片対数軸



S-812217 = zuranolone; SD = standard deviation
算術平均値 ± 標準偏差
12 例/群
出典：5.3.3.1-01_Figure 11.3-4

表 2.7.6.2-11 空腹時又は朝食後単回投与時のズラノロンの薬物動態パラメータ

Parameter	Fasted (30 mg)	Fed (30 mg)
N	12	12
C_{max} (ng/mL)	18.3 (50.2)	74.8 (17.1)
T_{max} [a] (hr)	4.00 (2.00, 10.00)	5.00 (3.00, 8.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	352.9 (38.1)	836.2 (15.1)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	380.6 (35.6) [b]	873.3 (14.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	16.8 (56.2)	13.7 (36.6)

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration
Geometric Mean (CV% Geometric Mean)
a Median (Min, Max)
b N = 11, Subject 154705 not included in calculation of summary statistics
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-3

表 2.7.6.2-12 分散分析による空腹時又は朝食後単回投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較

Dose	Parameter	Geometric Least Squares Mean		Ratio	90% CI	
		Fasted	Fed	Fed / Fasted	Lower	Upper
30 mg	C_{max} (ng/mL)	18.3	74.8	4.0930	3.3928	4.9377
	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	352.9	836.2	2.3699	2.0158	2.7862
	$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	*375.0	873.3	2.3286	2.0173	2.6880
	$t_{1/2,z}$ (hr)	16.8	13.7	0.8159	0.6371	1.0449
	MRT (hr)	*24.1	18.3	0.7586	0.6729	0.8552
	V_z/F (L)	*1740	679	0.3911	0.3028	0.5053

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; MRT = mean residence time; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase
N = 12 for each food condition.
*N = 11 since AUC_{extr} exceeds 20%.
出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-10

(3) ズラノロンの薬物動態 (Part C)

Part C の日本人健康成人にズラノロン 10 mg 及び 30 mg を朝食後に単回投与したときのズラノロン薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-13 に示す.

T_{max} の中央値は，ズラノロン 10 mg 及び 30 mg で，それぞれ 5.60 時間及び 5.63 時間であった. C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は, 個体間変動が小さいことが示された (CV%幾何平均値は 10.5%～18.4%であった). ズラノロン 30 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，ズラノロン 10 mg 投与時の 2.5 倍及び 2.9 倍であった．幾何平均値の $t_{1/2,z}$ は，ズラノロン 10 mg 及び 30 mg で，それぞれ 10.8 時間及び 13.2 時間であった.

表 2.7.6.2-13　　日本人健康成人にズラノロンを朝食後単回投与したときの薬物動態パラメータ

	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)	
	10 mg	30 mg
N	8	8
C_{max} (ng/mL)	22.4 (12.4)	55.9 (18.4)
T_{max} [a] (hr)	5.60 (3.60, 5.62)	5.63 (5.60, 10.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	228.3 (16.4)	700.9 (11.1)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	249.9 (14.9)	735.5 (10.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	10.8 (21.7)	13.2 (39.6)
λ_z (1/hr)	0.0642 (21.7)	0.0526 (39.6)
CL/F (L/hr)	40.0 (14.9)	40.8 (10.5)
MRT (hr)	18.1 (18.7)	19.7 (17.4)
V_z/F (L)	624 (26.9)	776 (42.8)

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; λ_z = terminal elimination rate constant; MRT = mean residence time; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase

a　Median (Min, Max)

出典：5.3.3.1-01_Table 11.3-4

2.7.6.2.2.3　　安全性

(1)　有害事象

(A)　Part A

発現した有害事象を表 2.7.6.2-14 に，副作用を表 2.7.6.2-15 に示す．

日本人健康成人では，有害事象は 36 例中 4 例に 5 件発現した．その内訳は，10 mg 群で 9 例中 1 例 (11.1%) に 2 件 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件)，30 mg 群で 9 例中 2 例 (22.2%) に 2 件 (傾眠，浮動性めまいが各 1 件)，プラセボ群で 9 例中 1 例 (11.1%) に 1 件 (傾眠) であった．これらの事象は，治験薬との因果関係ありと判断された．

白人健康成人では，有害事象は 24 例中 10 例に 16 件発現した．その内訳は，20 mg 群で 9 例中 4 例 (44.4%) に 7 件 (傾眠が 3 件，異常感覚，失神寸前の状態，静脈炎，下痢が各 1 件)，30 mg 群で 9 例中 4 例 (44.4%) に 5 件 (傾眠が 3 件，浮動性めまい，ジスキネジアが各 1 件)，プラセボ群で 6 例中 2 例 (33.3%) に 4 件 (傾眠 2 件, 洞性頻脈, 血圧上昇が各 1 件) であった．これらのうち，治験薬との因果関係ありと判断された事象は，20 mg 群で発現した傾眠 3 件，下痢 1 件，30 mg 群で発現した傾眠 3 件，浮動性めまい 1 件，ジスキネジア 1 件，プラセボ群で発現した傾眠 2 件であった．

日本人健康高齢者では，有害事象は 30 mg 群で 9 例中 1 例 (11.1%) に 1 件 (傾眠) 発現し，治験薬との因果関係ありと判断された．

上述の事象のうち，白人健康成人に発現した異常感覚及び静脈炎は中等度であり，その他は軽度であった．有害事象の多くは発現翌日までに回復した．

表 2.7.6.2-14 有害事象 (Part A，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Japanese healthy adults				White healthy adults			Japanese healthy elderlies	
	10 mg N = 9 n (%)	20 mg N = 9 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 9 n (%)	20 mg N = 9 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Subjects with any AEs	1 (11.1)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (11.1)	0
神経系障害	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (11.1)	0
- 傾眠	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (33.3)	1 (11.1)	0
- 浮動性めまい	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
- 異常感覚	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
- ジスキネジア	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
- 失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
- 洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
- 静脈炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
- 下痢	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
臨床検査	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

AE = adverse event
Adverse events were coded using MedDRA Version: 21.1.
出典：5.3.3.1-01_Table 14.3.2.1.1.1

表 2.7.6.2-15 副作用 (Part A，安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Japanese healthy adults				White healthy adults			Japanese healthy elderlies	
	10 mg N = 9 n (%)	20 mg N = 9 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 9 n (%)	20 mg N = 9 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	30 mg N = 9 n (%)	Placebo N = 3 n (%)
Subjects with any treatment-related AEs	1 (11.1)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (11.1)	0
神経系障害	0	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (11.1)	0
- 傾眠	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (33.3)	1 (11.1)	0
- 浮動性めまい	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
- ジスキネジア	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
- 下痢	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
臨床検査	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event
Adverse events were coded using MedDRA Version: 21.1.
出典：5.3.3.1-01_Table 14.3.2.2.1.1

(B) Part B

Part B では，有害事象は発現しなかった.

(C) Part C

有害事象は 30 mg 投与時に 8 例中 2 例 (25.0%) に 2 件 (いずれも浮動性めまい) 発現した. これらの事象は軽度であり，治験薬との因果関係ありと判断された.

(2) 死亡及び死亡以外の重篤な有害事象

いずれのパートでも，死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は発現しなかった.

(3) 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は発現しなかった.

(4) 臨床検査

投与前後で臨床的に意味のある変化はみられなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

投与前後で臨床的に意味のある変化はみられなかった.

2.7.6.2.2.4 脳波

ズラノロン 10，30 mg 又はプラセボを投与したときの β 波 (評価脳波：Low beta，評価領域：前頭領域 [Fz，F3 及び F4 の平均値]) を評価した. ズラノロン 10 mg 群とプラセボ群の間で β 波の変化率 (Fz，F3 及び F4 の平均値) に大きな差はなかった. β 波 (Fz，F3 及び F4 の平均値) は，ズラノロン 30 mg 群でプラセボ群に比べて投与後 5，6 及び 8 時間で有意に上昇した.

2.7.6.2.3 結論

- 日本人健康成人，日本人健康高齢者，白人健康成人にズラノロンを単回及び反復投与したとき，安全性及び忍容性は良好であることが確認された.
- Part A ではズラノロンの全ての投与群で，ズラノロンの朝食後に単回投与したとき，T_{max} の中央値は 5.00 時間であった. ズラノロンの幾何平均値 $t_{1/2,z}$ は，日本人健康成人で 13.5～14.1 時間，白人健康成人で 18.7～20.2 時間，日本人健康高齢者で 17.9 時間であった. ズラノロンの C_{max} 及び AUC は，日本人健康成人 (10～30 mg) 及び白人健康成人 (20～30 mg) で，用量に比例して増加した. ズラノロンの血漿中濃度は，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 時間以内に定常状態に到達し，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.
- 日本人健康成人と白人健康成人の間でズラノロンの薬物曝露に大きな差はなかった.
- 日本人健康成人と日本人健康高齢者の間でズラノロンの薬物曝露に差はなかった.
- ズラノロンの薬物曝露は，空腹時よりも摂食時 (高脂肪食) に増大した.

2.7.6.3 マスバランス試験 (217-CLP-105)

[添付資料 5.3.3.1-02]

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.3-2 に示す.

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-105
目的	1. 主目的 • 健康成人男性に [^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) を単回経口投与後に採取した尿及び糞便中の総放射能濃度に基づいて，ズラノロンの消失経路及びマスバランスを検討する. • 健康成人男性に [^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) を単回投与後の血漿中及び全血中の総放射能及び薬物動態を定量的に測定する. • 健康成人男性に [^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) を単回投与後の血漿中ズラノロン及びその代謝物の薬物動態を明らかにする. • ヒトにおけるズラノロンの代謝を検討し，血漿，尿及び糞便中の主要代謝物を同定する. • 全血中の細胞成分に関連する ^{14}C 放射能の割合 (例えば，全血：血漿の分配比) を経時的に測定する. 2. 副次目的 • 健康成人男性に [^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) を単回投与したときのズラノロンの安全性及び忍容性を検討する.
治験デザイン	非盲検，単回投与試験
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人男性 2. 選択基準 • スクリーニング時に 19 歳以上 55 歳以下の男性 • スクリーニング時又は入院時 (Day −1) に，臨床的に重要な病歴，身体検査所見，異常な臨床検査プロファイル，バイタルサイン又は心電図所見のない者 • スクリーニング時の BMI が 18.5 以上 32.0 以下の者 3. 除外基準 • 治験責任 (分担) 医師により，スクリーニング時に精神的，法的能力がない又は重要な感情的な問題があった，あるいはこれらが治験実施中に予想された者 • スクリーニング時又は入院時 (Day −1) に，血液学的検査，血液生化学的検査又は尿検査で臨床的に重要な異常値を有した者 • 肝臓，腎臓，心血管，肺，胃腸，血液，免疫，眼，代謝又は腫瘍の重要な病歴を有した，あるいはこれらの疾患を有した者
目標症例数	8 例
症例数の設定根拠	放射能への曝露を抑えるために必要最小限の症例数とし，統計学的な症例数設定はしていない．目標症例数である 8 例は，本治験の目的を満たすのに十分であると判断した.
使用薬剤	[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) (ズラノロン内服液 6 mg/mL を 5 mL)
投与方法	[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) を単回経口投与
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 総放射能 (血漿及び全血検体)，ズラノロン及び代謝物濃度 (血漿検体のみ) 並びに代謝プロファイリング (血漿検体のみ) の測定用の血液検体は，予定された時点で採取した. 総放射能の測定及び代謝プロファイリングのための尿及び糞便は，予定された時点で

項目	内容
	採取した． 投与後 16 時間以内に嘔吐があった場合，その嘔吐物を回収した． ズラノロンについて以下の薬物動態パラメータを算出した． 血漿及び全血：$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，AUC 外挿率 (AUC%extrap)，CL/F，C_{max}，T_{max}，みかけの消失速度定数 (Kel)，$t_{1/2}$，V_z/F，Ratio AUC，Ratio C_{max} 尿：尿中排泄量 (Ae)，累積放射能排泄量 (CumAe)，排泄量の投与量に対する割合 (%Dose)，累積排泄量の投与量に対する割合 (Cum%Dose)，CLr 糞便：糞便中排泄量 (Ae)，CumAe，%Dose，Cum%Dose 2. 安全性の評価 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，C-SSRS，SSS． 有害事象の重症度は，軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，治験薬との因果関係は，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」及び「関連なし」の 3 カテゴリーで判断した．
統計解析方法	1. 薬物動態解析 血漿及び全血中の総放射能及び血漿中ズラノロン濃度 (又は濃度当量) は，予定の採血時点で要約統計量を算出した．薬物動態解析対象集団の全試験参加者について，血漿中及び全血中の総放射能及び血漿中ズラノロン濃度を測定した被検体別に表にし，採取時間ごとに一覧表にした． 全ての血漿及び全血中の薬物動態パラメータ，尿及び糞便中の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した．血漿及び全血中の薬物動態パラメータは，測定した被検体別に表にし，試験参加者ごとに一覧表にした．全血：血漿の分配比及び血液中の細胞成分に関連する放射能の割合を試験参加者ごとに一覧表にし，予定の採血時間ごとに要約した．さらに，血漿中の薬物動態パラメータ中の総放射能に対する血漿中ズラノロンの比率を試験参加者ごとに一覧表にし，測定した物質，パラメータ及び比率別に要約した．尿及び糞便中の薬物動態パラメータは表にし，試験参加者及び採取した時間の間隔別に一覧表にした． 総放射能の回収率及び尿又は糞便中に排泄された放射能量の割合を評価した．マスバランスは，投与された放射能量から嘔吐 (もしあれば) により失われた放射能量を差し引いたものに対する尿及び糞便中に回収された総放射能量の割合の合計として計算した． なお，本試験の代謝部分の解析結果は，臨床試験の報告書とは別に報告された． 2. 安全性解析 安全性解析対象集団を対象に行った．有害事象は MedDRA (version 20.0) に読み替え，発現例数及び発現割合を要約した．副作用は，治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象とした．12 誘導心電図，バイタルサイン，C-SSRS，SSS 及び臨床検査については，要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.3-2 観察・検査項目及び実施時期

Study Procedures [a]	Scr [b]	Study Days																																Day 22 FU/ ET [c]
Days →		-1	1															2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-21		
Hours →		C-I [d]	0	0.333	0.667	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16 [e]		24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336			
Administrative Procedures																																		
Informed consent	X																																	
Inclusion/exclusion criteria	X	X																																
Medical history	X																																	
Safety Evaluations																																		
Full physical examination [f]	X																																	
Height	X																																	
Weight	X	X																																
12-lead electrocardiogram	X		X [g]			X							X					X			X				X							X [h]		X
Vital signs (heart rate and blood pressure)	X		X [g]			X		X		X			X					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [h]		X
Vital signs (respiratory rate and temperature)	X		X [g]			X							X					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [h]		X
C-SSRS questionnaire [i]	X		X [g]										X					X		X	X	X	X	X								X [h]		X
SSS			X [j]			X		X		X		X			X			X		X														
Hematology, chemistry, [k] and urinalysis	X	X											X					X				X			X							X [h]		X
Urine drug/alcohol screen	X	X																																
HIV/hepatitis screen	X																																	
AE monitoring	X	X																																
Prior and concomitant medications	X	X																																
Study Drug Administration/PK																																		
[^{14}C] zuranolone administration			X																															
Blood collection for plasma samples [l]			X [j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Study Procedures [a]	Scr [b]	Study Days																																		Day 22 FU/ ET [c]
Days →		-1	1														2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16-21				
Hours →		C-I [d]	0	0.333	0.667	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16 [e]	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336						
Blood collection for whole blood samples [m]			X [j]	X		X		X		X				X			X																		
Urine collection [n]			X																																
Feces collection [o]			X																																
Other Procedures																																			
Confinement in the clinical research unit		X [p]																																	
Visit and return visit	X																																		X

AE = adverse event; C-I = check-in; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ET = early termination; FU = follow-up; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetics; Scr = screening; SSS = Stanford Sleepiness Scale

a For details on procedures, refer to CSR Section 9.5.

b Within 28 days prior to the study drug administration and consisting of 1 or 2 visits.

c Subjects who met discharge criteria prior to Day 22 returned to the clinical research unit on Day 22 (±3 days) for follow-up procedures and to determine if any AE had occurred since the last study visit. Subjects who did not meet discharge criteria prior to Day 22 underwent these same procedures prior to release from the clinical research unit on the last day of confinement (ie, Day 22). This visit was also designated as the Early Termination visit, and any subject who terminated the study early was to have these procedures completed upon early termination.

d Subjects were admitted to the clinical research unit on Day -1 at the time indicated by the clinical research unit.

e The 16-hour time point following dosing on Day 1 was either on Day 1 or Day 2, depending on the time of dosing on Day 1.

f Symptom-driven physical examination may have been performed at other times at the Investigator or designee's discretion.

g Performed within 24 hours prior to dosing.

h Performed prior to discharge. If discharge occurred on Day 22, only the procedures scheduled on Day 22 were performed.

i At screening, the C-SSRS "Baseline/Screening" version was administered; at all other time points, the "Since Last Visit" version was administered.

j Performed prior to dosing.

k Samples for serum chemistry were obtained following a fast of at least 8 hours; however, in case of dropouts or rechecks and for the 8-hour time point, subjects may not have fasted for 8 hours before the serum chemistry sample was taken.

l Blood samples were collected for plasma total radioactivity assay, zuranolone and its metabolites concentrations, and metabolic profiling for at least 336 hours (Day 15) following dosing at the time points indicated. If discharge criteria were not met at 336 hours postdose (Day 15), collection of blood samples (for determination of total radioactivity and metabolic profiling only) continued in 3-day intervals thereafter until discharge criteria were met or Day 22 was reached. Beyond 336 hours postdose (Day 15) and until discharge criteria were met (or Day 22 was reached), blood sample collection for total radioactivity analysis was to stop if 2 consecutive samples were below the total radioactivity limit of quantification. Predose plasma samples were stored separately away from the postdose samples to avoid cross contamination.

m Blood samples were collected for whole blood total radioactivity assay. Predose plasma samples were stored separately away from the postdose samples to avoid cross contamination.

n Urine collection for the analysis of total radioactivity and metabolic profiling occurred at the following intervals: predose, 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, 12 to 24 hours postdose, and every 24 hours until 336 hours postdose (Day 15). If discharge criteria were not met at 336 hours postdose (Day 15), collection was to continue in 24-hour intervals thereafter until discharge criteria were met or Day 22 was reached. Predose urine samples were stored separately away from the postdose urine samples to avoid cross contamination.

o Fecal collection for the analysis of total radioactivity and metabolic profiling occurred at the following intervals: predose and every 24 hours for at least 336 hours postdose (Day 15). A predose fecal sample was obtained within 48 hours prior to dosing. Subjects were asked to bring a fecal sample at baseline (if produced within 48 hours prior to dosing). Feces produced between subject check-in and dosing were also collected as a predose sample with the sample produced nearest to dosing to be used as the only predose sample. All feces produced after dosing were collected until discharge criteria were met (toilet paper was also collected). If discharge criteria were not met at 336 hours postdose (Day 15), fecal collection was to continue in 24-hour intervals until discharge criteria were met or Day 22 was reached. All fecal samples (and toilet paper) were collected and stored individually for analysis of total radioactivity and metabolic profiling (toilet paper was only analyzed at Sage's discretion if necessary to investigate low mass balance recovery). Predose fecal samples were stored

separately away from the postdose samples to avoid cross contamination.

p Subjects were housed on Day -1 at the time indicated by the clinical research unit until at least 336 hours postdose (Day 15). Subjects were eligible for discharge if they met the following discharge criteria:

- ≥90% of the administered radioactivity had been recovered in the urine and feces; or
- There was ≤1% of the administered radioactivity in each of two 24-hour intervals where both urine and fecal samples were provided.

If discharge criteria were not met by 336 hours postdose (Day 15), clinic confinement was extended up to Day 22.

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) が 8 例の試験参加者に投与された．これらのうち 7 例 (87.5%) の試験参加者が治験を完了し，1 例の試験参加者 (12.5%) が個人的な理由により，途中で治験を中止した．試験参加者の大部分 (5 例) が，Day 16 に退院基準を満たした．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はいずれも 8 例であった．

(2) 試験参加者特性

試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-3 に示す．全ての試験参加者 8 例は男性で，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 4 例 (50%) であった．試験参加者の 7 例 (88%) は，非ヒスパニック/ラテン系民族であった．試験参加者の年齢の中央値は 40.5 歳であった．

表 2.7.6.3-3 試験参加者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Characteristic	N = 8
Sex, n (%)	
Male	8 (100)
Age (years)	
Mean (SD)	40.1 (10.30)
Median	40.5
Minimum, Maximum	26, 53
Race, n (%)	
Black or African American	4 (50)
White	3 (38)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (13)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	1 (13)
Not Hispanic or Latino	7 (88)
Height (cm)	
Mean (SD)	174.8 (7.07)
Median	175.5
Minimum, Maximum	161, 185
Weight (kg)	
Mean (SD)	77.00 (11.397)
Median	76.65
Minimum, Maximum	61.8, 99.3
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.158 (2.7638)
Median	24.755
Minimum, Maximum	21.08, 29.05

SD = standard deviation
出典：5.3.3.1-02_Table 14.1.2

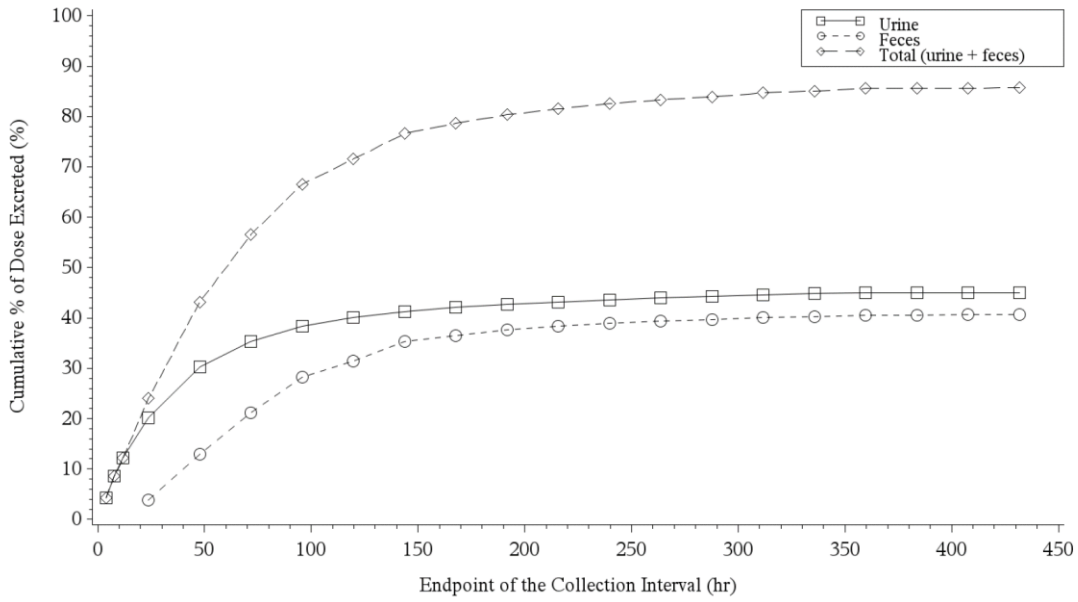
2.7.6.3.2.2　　マスバランス及び薬物動態

(1)　ズラノロンのマスバランス

尿中，糞便中並びに尿と糞便中合算の総放射能に基づく[^{14}C]-ズラノロンの累積総放射能排泄率の算術平均値の経時的推移を普通軸で図 2.7.6.3-1 に示す．[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 µCi) 単回投与後の尿中，糞便中及びマスバランスで回収された総放射能の要約を表 2.7.6.3-4 に示す．

[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 µCi) 単回投与後の総放射能の平均回収率は，投与量の約 85.7%であり，平均回収率は尿中で約 45.1%及び糞便中で約 40.6%であった．総放射能は，採取時点を通して，尿中及び糞便中で定量可能であった．総放射能の CLr の平均値は 475.3 mL/hr であった．

図 2.7.6.3-1　　尿中，糞便中並びに尿中と糞便中合算の総放射能に基づく [^{14}C]-ズラノロンの累積総放射能排泄率の算術平均値の経時的推移



出典：5.3.3.1-02_Figure 14.2.2.2.2

表 2.7.6.3-4　　[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 µCi) 単回投与後の排泄された総放射能及びマスバランス

Pharmacokinetic Parameters	Urine	Feces	Total
Total Ae (mg eq)	13.50 ± 1.4740 [n = 8]	12.18 ± 1.6520 [n = 8]	25.68 ± 1.6711 [n = 8]
Total%Dose (%)	45.055 ± 4.9159 [n = 8]	40.640 ± 5.4374 [n = 8]	85.696 ± 5.4493 [n = 8]
CLr (mL/hr)	475.3 ± 78.642 [n = 8]	not calculated	not calculated

CLr = renal clearance of total radioactivity; Total Ae = total amount of radioactivity excreted; Total%Dose = total percent of dose recovered

Parameters are presented as arithmetic mean ± SD. For Subjects 1, 7, 8, 12, 13, 14, and 17, CLr = $CumAe_{0\text{-}336}/AUC_{0\text{-}last}$ (where T_{last} in plasma was approximately 336 hours); for Subject 15, CLr = $CumAe_{0\text{-}408}/AUC_{0\text{-}last}$ (where T_{last} in plasma was approximately 408 hours).

出典：5.3.3.1-02_Table 14.2.1.2.4 及び Table 14.2.1.2.2

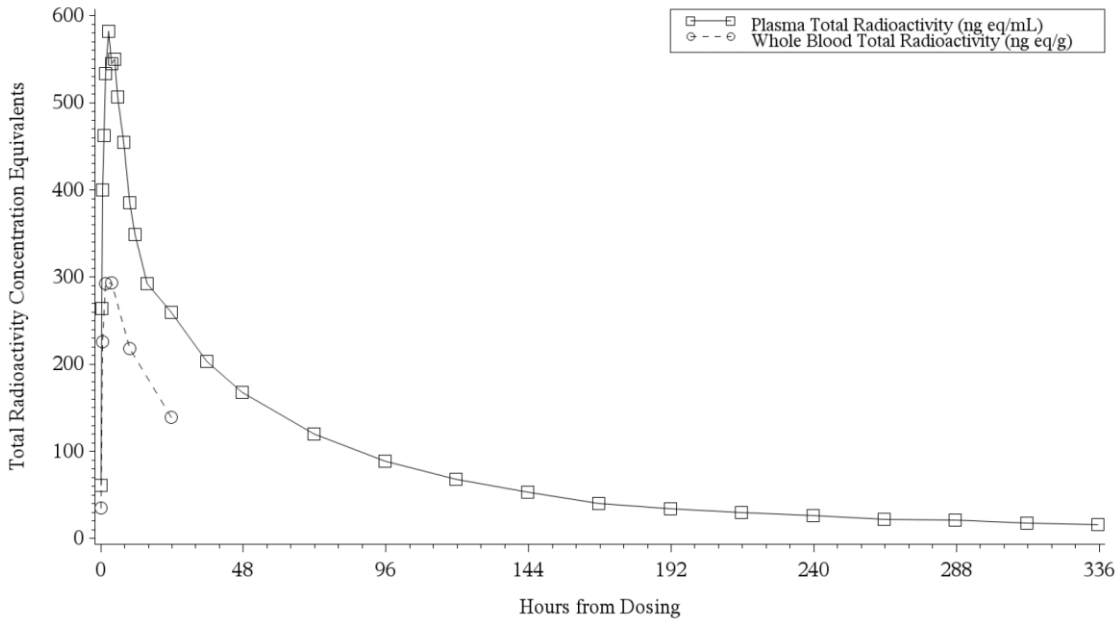
(2)　ズラノロンの薬物動態

[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) 単回投与後の全血中及び血漿中総放射能濃度の算術平均値の経時的推移を普通軸及び片対数軸でそれぞれ図 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-3 に示す.

平均総放射能濃度は，血漿中では投与後 3 時間，全血中では投与後 4 時間で最高値に達した (注:全血では投与後 3 時間の採血は予定されていなかった). 平均総放射能濃度は，採血時点を通して全血中と比較して血漿中でより高かった.

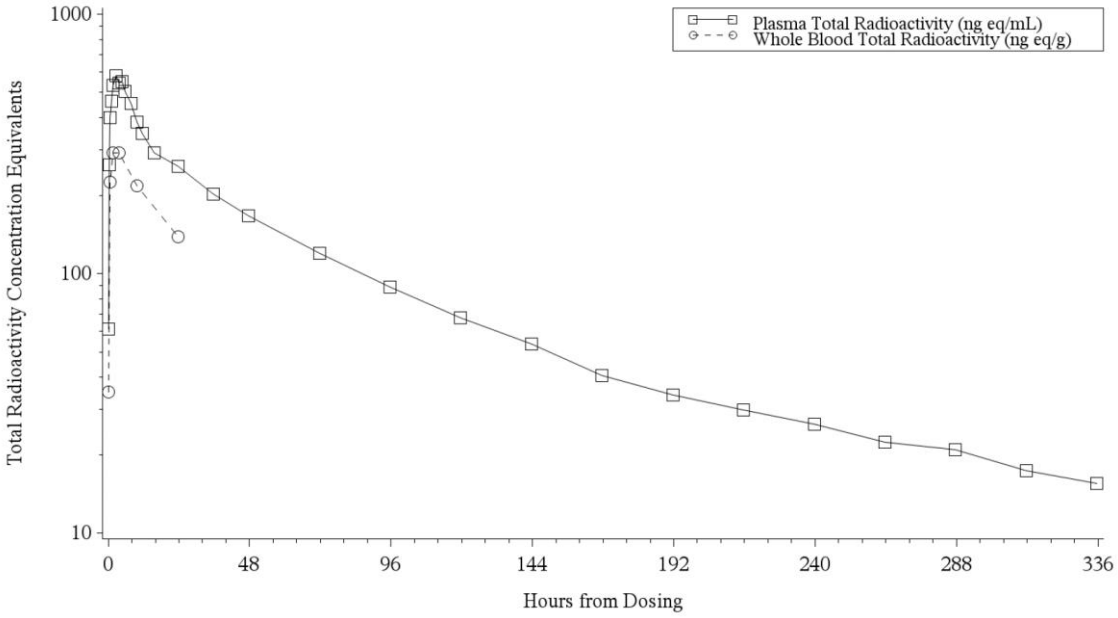
血漿中 (曝露時間に応じて 336 時間以上) 及び全血中 (24 時間) の総放射能濃度は, 全ての試験参加者の採血時点を通して定量可能であった.

図 2.7.6.3-2　　全血中及び血漿中総放射能濃度の算術平均値の経時的推移 (普通軸)



出典：5.3.3.1-02_Figure 14.2.2.1.2

図 2.7.6.3-3　　全血中及び血漿中総放射能濃度の算術平均値の経時的推移 (片対数軸)

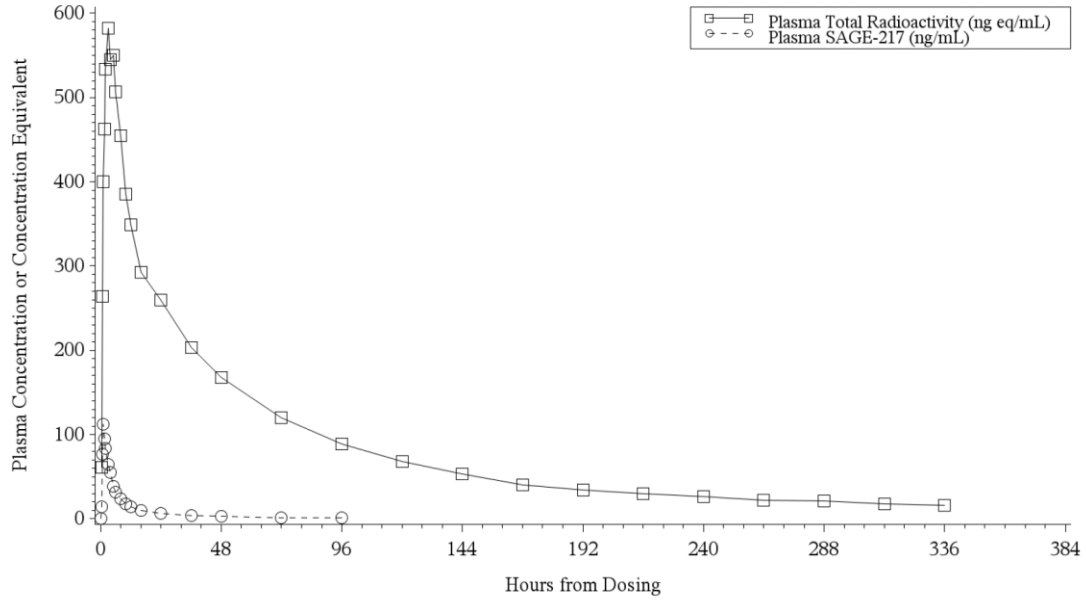


出典：5.3.3.1-02_Figure 14.2.2.1.3

[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) 単回投与後の血漿中ズラノロン濃度及び血漿中総放射能濃度の算術平均値の経時的推移を普通軸及び片対数軸でそれぞれ図 2.7.6.3-4 及び図 2.7.6.3-5 に示す.

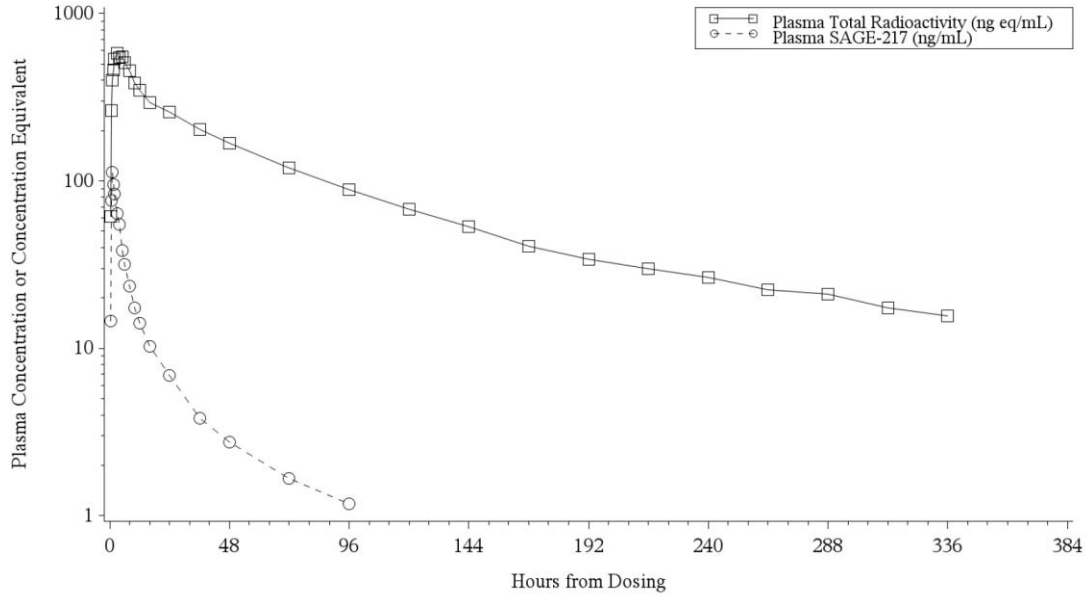
血漿中ズラノロン濃度は投与後 1 時間で，血漿中総放射能濃度は投与後 3 時間で最高値に達した．平均血漿中総放射能濃度は，採血時点を通して平均血漿中ズラノロン濃度よりも 3 倍以上高かった．血漿中ズラノロンは血漿中総放射能よりも急速に減少し，血漿中ズラノロン濃度は投与後 120 時間までに全ての試験参加者で定量下限未満 (< 1.00 ng/mL) となった.

図 2.7.6.3-4 血漿中ズラノロン濃度及び血漿中総放射能濃度の算術平均値の経時的推移(普通軸)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.1-02_Figure 14.2.2.1.5

図 2.7.6.3-5 血漿中ズラノロン濃度及び血漿中総放射能濃度の算術平均値の経時的推移(片対数軸)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.1-02_Figure 14.2.2.1.6

全血中及び血漿中の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 2.7.6.3-5 に示す.

表 2.7.6.3-5 全血中及び血漿中の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	ズラノロン 30 mg
$AUC_{0\text{-last}}$ (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 = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; $AUC_{0\text{-t}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; AUC%extrap = percent of $AUC_{0\text{-inf}}$ extrapolated; CL/F = apparent total clearance = C_{max} = maximum plasma concentration; Kel = apparent terminal elimination rate constant; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase
The units for AUCs are ng eq·hr/g for whole blood total radioactivity and ng eq·hr/mL for plasma total radioactivity.
The units for C_{max} are ng eq/g for whole blood total radioactivity and ng eq/mL for plasma total radioactivity.
AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%).
T_{max} and T_{last} are presented as median (minimum, maximum).
Other parameters are presented as arithmetic mean ± SD.
出典：5.3.3.1-02_Table 14.2.1.1.4～Table 14.2.1.1.7

血漿中総放射能の C_{max} の幾何平均値は，全血中総放射能と比べて約 2 倍高かった．血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は，全血中総放射能と比べて高かったが，全血採血は投与後 24 時間までであったことに注意する必要がある．全血中及び血漿中総放射能の T_{max} の中央値は類似しており，それぞれ投与後約 4 時間及び 3 時間であった (投与後 3 時間の全血測定用採血は予定されていなかった). 全血：血漿分配比の平均値は，0.5377～0.5756 であり，速やかな血液：血漿平衡の達成が示唆され，赤血球に関連した総放射能の平均割合は，解析された時点で 0 付近で変動した.

血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-t}}$ 及び C_{max} の幾何平均値は，血漿中ズラノロンの $AUC_{0\text{-t}}$ 及び C_{max} と比較して高く，AUC 及び C_{max} 値の平均比率はそれぞれ 0.058 及び 0.199 であった．血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均値は，血漿中ズラノロンの $AUC_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値よりも約 37 倍高く，血漿中ズラノロンの最後の測定可能な濃度の時間は投与後 36～96 時間の範囲であったが，血漿中総放射能は全ての試験参加者で，採血時間全体 (すなわち，投与後約 336～408 時間) にわたって定量可能であった．血漿中ズラノロンの T_{max} の中央値は，投与後 1 時間と血漿中総放射能より早かった. 血漿中ズラノロンに比べて, 血漿中総放射能の $t_{1/2}$ の平均値は, かなり長く，それぞれ約 127 時間及び 18 時間であった．血漿中ズラノロンの CL/F の平均値は，約 40 L/hr で，V_z/F の平均値は 1042 L であった.

2.7.6.3.2.3 安全性

(1) 有害事象

全ての有害事象及び全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.3-6 及び表 2.7.6.3-7 に示す.

有害事象は 8 例中 8 例 (100%) に認められた．2 例以上で認められた有害事象は，傾眠のみで，8 例中 7 例 (88%) で報告された．有害事象の多くが軽度又は中等度であり，高度の傾眠が 1 例認められた．高度の傾眠は，治験薬投与の約 69 分後に発現し，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断され，3.5 時間後に治療なしで回復した．リンパ球増加症の 1 例を除き，有害事象は治験終了までに回復した.

副作用は 8 例中 7 例 (88%) で認められた．その内訳は，傾眠が 7 例，注意力障害，浮動性めまい，多幸気分及び粗大運動遅延が各 1 例であった.

表 2.7.6.3-6 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	N = 8 n (%)
Partcipants with any TEAE	8 (100)
血液およびリンパ系障害	1 (13)
リンパ球増加症	1 (13)
胃腸障害	1 (13)
便秘	1 (13)
神経系障害	7 (88)
注意力障害	1 (13)
浮動性めまい	1 (13)
粗大運動遅延	1 (13)
傾眠	7 (88)
精神障害	1 (13)
多幸気分	1 (13)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (38)
口腔咽頭痛	1 (13)
副鼻腔うっ血	1 (13)
咽喉刺激感	1 (13)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events are coded using MedDRA ver.20.0.
出典：5.3.3.1-02_Table 14.3.1.2

表 2.7.6.3-7 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	N = 8 n (%)
Participants with any treatment-related AE	8 (100)
神経系障害	
注意力障害	1 (13)
浮動性めまい	1 (13)
粗大運動遅延	1 (13)
傾眠	7 (88)
精神障害	
多幸気分	1 (13)

AE = adverse event
Adverse events are coded using MedDRA ver.20.0.

出典：5.3.3.1-02_Table 14.3.1.4, Appendix 16.2.7.1

(2) 死亡及び死亡以外の重篤な有害事象

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった.

(3) 治験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象

治験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった.

(4) 臨床検査

治験期間中，血液学的検査，血液生化学的検査又は尿検査のパラメータの平均値に臨床的に意味のある変化はなかった．ヘモグロビン及びヘマトクリットの変動が投与前後で認められたが，臨床的に重要ではなく，有害事象とは関連しなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

投与前後で臨床的に意味のある変化は認められなかった．収縮期血圧及び拡張期血圧の低下 (平均値) が経時的に認められたが, この変化は主に外れ値 (2 例の試験参加者からのデータ) によるもので，臨床的に重要ではなく，有害事象とは関連しなかった.

心拍数，PR 間隔，QRS 持続時間，QT 間隔，QTcF 間隔について，ベースラインからの顕著な変化量 (平均値) は認められなかった．QTcF が 450 msec を超えた試験参加者又は QTcF がベースラインから 35 msec を超えて延長した試験参加者はいなかった．心電図パラメータの変化に関連した有害事象は認められなかった.

(6) C-SSRS

どの時点でも，C-SSRS の質問に対して「はい」と回答した試験参加者はいなかった.

(7) SSS

SSS スコアが 5 以上又は X (睡眠) の試験参加者の割合は，投与後 1 時間で 50.0% (4 例)，投与後 2 時間で 37.5% (3 例) であった．投与後 4，6，12，24 又は 48 時間の SSS スコアが 5 以上又は X (睡眠) の試験参加者はいなかった.

2.7.6.3.3 結論

総放射能の平均回収率は, [^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) の単回投与量の約 85.7% であり，尿中 (45.1%) 及び糞便中 (40.6%) に同程度の放射能が回収された．血漿中総放射能に対する血漿中ズラノロンの曝露量の比較に基づくとズラノロンの代謝物は循環血漿中総放射能の 94%以上を占めた．ズラノロン及びその放射能は，赤血球に分布しなかった．[^{14}C]-ズラノロン内服液 30 mg (約 100 μCi) 単回投与時の忍容性は概ね良好であり，安全性に大きな問題はなかった．バイタルサイン，心電図，血液生化学的，血液学的又は尿検査のパラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった.

2.7.6.4　乳汁移行評価試験 (217-CLP-114)

[添付資料 5.3.3.1-03]

2.7.6.4.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.4-2 に示す.

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-114
目的	1. 主目的 ● 授乳婦にズラノロンを投与したときの乳汁移行性を評価する. 2. 副次目的 ● 授乳婦にズラノロンを投与したときの乳汁分泌への影響を評価する. ● 授乳婦にズラノロンを投与したときの薬物動態を評価する. ● 授乳婦にズラノロンを投与したときの安全性及び忍容性を評価する. ● 授乳婦におけるズラノロンの血漿タンパク結合を評価する.
治験デザイン	単一施設，非盲検試験 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にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間投与 (Day 1～4 は院外で投与，Day 5 は入院下で投与) した．入院期間は Day 5～6 で，Day 12 まで後観察した．また，Day −3 の深夜～Day 12 まで，試験参加者は授乳を中止し，両側乳房から搾乳した乳汁を採取した.
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 健康な授乳婦 2. 選択基準 ● スクリーニング時に 18～45 歳の健康な女性 ● スクリーニング時の体重 50.0 kg 以上，BMI 18.0～40.0 ● スクリーニング時に分娩後 12 週以上経過した者 ● スクリーニング来院前 30 日間に 1 日 3 回以上授乳又は搾乳していた者 ● スクリーニング時及び Day 1 の妊娠検査結果が陰性であった者 ● スクリーニング時に乳児が哺乳瓶で哺乳可能であることを確認した者 ● 乳児の情報 (体重及び月齢) を提供することに同意した者 3. 除外基準 ● スクリーニング前 24 ヵ月以内に自殺行動の既往がある者，スクリーニング時又は Day −1 に C-SSRS の質問 3，4 又は 5 に「はい」と回答した者，又は自殺の危険があると治験責任 (分担) 医師が判断した者 ● 重要な肝臓，腎臓，心血管，肺，神経，精神，胃腸，血液，免疫，眼，代謝もしくは腫瘍疾患，又は治験責任 (分担) 医師が治験参加に適さないリスクがあると判断したその他の医学的な問題を有する者，又はそれらの既往がある者 ● スクリーニング前 6 ヵ月以内に物質 (アルコールを含む) 使用障害の既往がある者，又はスクリーニング前 3 ヵ月間に 2 単位/日 (1 単位 : ビール 284 mL，ワイン 125 mL，蒸留酒 25 mL) を超えるアルコールを常飲していた者
目標症例数	15 例
症例数の設定根拠	症例数は，統計学的な考慮をせずに決定した．乳汁中のズラノロンの特性を明らかにし，授乳婦におけるズラノロンの薬物動態を評価するために必要な症例数を 12 例と考えた．計画している治験期間中に 12 例から分析可能な乳汁検体を得るため，15 例にズラノロンを投与することとした.
使用薬剤	ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)
投与方法	1 日 1 回，夕食後経口投与
投与期間	5 日間

項目	内容
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 以下の評価項目について評価した. ● 主要評価項目 – ズラノロンの乳汁中濃度 ● 副次評価項目 – ズラノロンの乳児摂取量及び相対的乳児摂取量 – ズラノロンの乳汁中及び血漿中濃度推移 – ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータ (C_{max}, T_{max}, $AUC_{0\text{-}24hr}$, $t_{1/2,z}$, CL/F, C_{min}, $C_{ss,av}$) – Day 5 の T_{max} 付近 (投与後 4 時間) 及び投与後 24 時間のズラノロンの血漿タンパク非結合率 2. 薬力学の評価 1 日当たりの乳汁分泌量のベースラインからの変化 3. 安全性の評価 有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，心電図パラメータ，C-SSRS
統計解析方法	1. 薬物動態解析 乳汁中薬物動態解析対象集団 (安全性解析対象集団のうち少なくとも 1 つの分析可能な乳汁検体を提供した全試験参加者) を対象にズラノロンの乳汁中薬物動態を解析し，血漿中薬物動態解析対象集団 (安全性解析対象集団のうち少なくとも 1 つの評価可能な薬物動態解析用血漿検体を提供した全試験参加者) を対象にズラノロンの血漿中薬物動態を解析した. 個々のズラノロンの乳汁中及び血漿中濃度を一覧で示し，Day 5 の乳汁中及び血漿中濃度推移をプロットで示した．乳汁中薬物動態解析対象集団を対象に相対的乳児摂取量 (乳児摂取量 [mg/kg/day]/母体投与量 [mg/kg/day] × 100%) を算出し，Day 1，Day 5 及び治験期間中の相対的乳児摂取量を，記述統計量を用いて要約した．血漿中薬物動態解析対象集団を対象に Day 5 の血漿中薬物動態パラメータを算出し，記述統計量を用いて要約した．Day 5 の T_{max} 付近 (投与後 4 時間) 及び投与後 24 時間のズラノロンの血漿タンパク非結合率を，記述統計量を用いて要約した. 2. 薬力学解析 乳汁中薬物動態解析対象集団を対象に Day −3～11 の 1 日当たりの乳汁分泌量のベースラインからの変化を解析した．Day −3～−1 の平均乳汁分泌量をベースラインの 1 日当たりの乳汁分泌量とし，Day 3～5 の平均乳汁分泌量を定常状態での 1 日当たりの乳汁分泌量とした．1 日当たりの乳汁分泌量の測定値並びにベースラインから各測定時点及び定常状態までの変化量を，記述統計量を用いて要約した．また，ベースライン後の平均搾乳頻度がベースラインの平均搾乳頻度の 60%を下回る試験参加者を除外した事後感度分析を実施した. 3. 安全性解析 安全性解析対象集団 (ズラノロンを少なくとも 1 回投与した全試験参加者) を対象とした．有害事象は MedDRA (version 22.0) の用語に読み替えた．有害事象の発現割合を器官別大分類及び基本語別，重症度別並びにズラノロンとの因果関係別に集計した．有害事象の重症度は軽度，中等度，高度の 3 カテゴリーで，治験薬との因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 カテゴリーで判断した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象及び因果関係が不明の有害事象を副作用として扱った. バイタルサイン，臨床検査，心電図及び C-SSRS の観測値及びベースラインからの変化量も集計した.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6.4-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Begin Breast Milk Collection	Open-label Treatment			Follow-up			
Day	−28 to −4	−3 [a]	−1	1	5	6 and/or EOT [b]	7	9	12 (± 1d)/ET
Informed consent	X								
Inclusion/exclusion	X		X						
Demographics	X								
Medical history	X								
Breastfeeding history	X		X [c]						
Body weight/height/BMI [d]	X								X
Physical examination (full) [e]	X								
Physical examination (brief) [e]			X		X	X			X
Hematology/chemistry/urinalysis	X		X		X	X			X
Pregnancy test [f]	X			X	X				X
Urine drug/alcohol/cotinine screen	X			X	X		X	X	X
HIV and hepatitis screen	X								
Vital signs [g]	X		X		X	X	X	X	X
C-SSRS [h]	X		X			X	X	X	X
12-lead ECG	X		X			X			X
Breast milk collection/diary [i]		X							
Return breast milk samples [j]				X	X		X	X	X
Plasma PK sample collection [k]					X	X	X	X	X
Plasma protein binding sample collection [l]			X		X	X			
Dispense investigational product				X					
Administration of investigational product [m]				X (QD Days 1 through 5)					
Phone call [n]				X (QD Days 1 through 4)					
Admission					X				
Investigational product accountability/return					X				
Discharge [o]						X			
Adverse events/SAEs	X								

	Screening	Begin Breast Milk Collection	Open-label Treatment			Follow-up			
Day	−28 to −4	−3 [a]	−1	1	5	6 and/or EOT [b]	7	9	12 (± 1d)/ET
Prior/concomitant medications [p]	X								

BMI = body mass index; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; EOT = end of treatment; ET = early termination; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic, SAE = serious adverse event; QD = once daily

a Breast milk collected from Day −3 to Day −1 could have been fed to the infant after the volume was measured and recorded in the diary.

b If a participant did not complete the Treatment Period, efforts were made to obtain the safety assessments indicated for Day 6 and all scheduled blood and breast milk samples through 168 hours (7 days) following the last dose.

c Only infant weight was recorded on Day −1.

d Height was measured at Screening only.

e A full physical examination included assessment of general appearance, head, eyes, ears, nose and throat; neck/thyroid/lymphatic; cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological systems; musculoskeletal/extremities; and skin. A brief physical examination included assessment of general appearance and cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological systems. In addition, a symptom-directed physical examination was conducted any time, as needed.

f Serum pregnancy test at Screening and urine pregnancy test at all other time points

g Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, pulse oximetry, and oral temperature. Heart rate and blood pressure were collected after the participant had been supine for approximately 3 minutes. Vital signs were collected predose on Day 5. Vital signs were collected before PK blood and breast milk collection.

h The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed thereafter.

i Participants pumped and collected all breast milk beginning after midnight on Day −3 through the end of the study; participants pumped 24 (± 1) hours following the Day 1 dose (just prior to the Day 2 dose) and following the Day 5 dose.

j Frozen breast milk samples collected at home beginning on Day 1 were brought to the study center at the next scheduled visit; participants could have also brought samples to the study center between visits.

k Blood samples for PK analysis were collected prior to dosing and 0.5, 1, 2, 3, 4, 12, 16, and 24 hours following the Day 5 dose. Additional samples were collected 44 and 92 hours (± 1 hour) following the Day 5 dose. A blood sample was also collected on Day 12 (± 1 day) (168 hours [± 24 hours] post last dose).

l Plasma samples for protein binding analysis were collected predose on Day −1 and 4 and 24 hours following the Day 5 dose; samples for plasma protein binding were collected after the PK sample at the corresponding time point.

m Participants self-administered zuranolone once daily at approximately 8:00 PM with food on Days 1 through 4 and recorded the details of zuranolone administration on their diary card. On Day 5, zuranolone was administered at approximately 8:00 PM, within 30 minutes (± 5 minutes) of initiation of the evening meal.

n Site personnel called to remind participants about milk collection requirements, including diary entries, and not to give their infant breast milk that was expressed on Day 1 and thereafter. Participants were also reminded to take their dose at approximately 8:00 PM with food and to record details of zuranolone administration in the diary.

o Participants were discharged upon completion of Day 6 assessments if deemed medically stable for discharge by an investigator.

p Medications taken within 30 days of Screening and for the duration of the study were recorded.

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

登録例は 15 例であり，このうち 14 例 (93.3%) が治験を完了した．治験を中止した 1 例の中止理由は追跡不能であった．

安全性解析対象集団は 15 例，乳汁中薬物動態解析対象集団及び血漿中薬物動態解析対象集団はそれぞれ 14 例 (93.3%) であった．

(2) 試験参加者特性

試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-3 に示す．

登録された試験参加者は全例が女性であり，年齢の中央値は 30.0 歳 (範囲：23～38 歳) であった．試験参加者の大多数は白人 (73.3%) で，2 例 (13.3%) はヒスパニック系/ラテン系であった．BMI の中央値は 30.00 (範囲：24.0～38.1) であった．

表 2.7.6.4-3 試験参加者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Variable	Overall (N = 15)
Age (years)	
Mean (SD)	30.1 (4.67)
Median	30.0
Min, max	23, 38
Race, n (%) [a]	
Black or African American	3 (20.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (6.7)
White	11 (73.3)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	13 (86.7)
Hispanic or Latino	2 (13.3)
Height (cm) [b]	
Mean (SD)	166.1 (7.18)
Median	167.0
Min, max	153, 178
Weight (kg) [b]	
Mean (SD)	85.41 (12.365)
Median	85.30
Min, max	62.2, 108.8
BMI (kg/m^2) [b]	
Mean (SD)	30.98 (4.426)
Median	30.00
Min, max	24.0, 38.1

BMI = body mass index; SD = standard deviation
a Subjects may choose more than one racial category.
b Screening measurement
出典：5.3.3.1-03_Table 14.1.2

2.7.6.4.2.2 薬物動態

(1) 乳汁中薬物動態

(A) 乳汁中濃度

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回，5 日間夕食後投与したときの各試験参加者の乳汁中のズラノロン量は非常に少なかった．各試験参加者におけるズラノロンの血漿中濃度推移と乳汁中濃度推移は概ね一致していたが，ズラノロンの乳汁中濃度にはばらつきが認められた．

(B) 乳児摂取量及び相対的乳児摂取量

ズラノロンの乳児摂取量及び相対的乳児摂取量を表 2.7.6.4-4 に示す．

相対的乳児摂取量の推定平均値は，投与 1 日目，投与 5 日目及び治験期間全体 (Day 1～11) で投与量のそれぞれ 0.217%，0.357%及び 0.314%であった．

表 2.7.6.4-4 ズラノロンの乳児摂取量及び相対的乳児摂取量 (乳汁中薬物動態解析対象集団)

		Zuranolone 30 mg QD (N = 14)	
Visit	Mean (SD)	Daily Infant Dose (mg/kg/day)	Relative Infant Dose (%)
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 [a]	Mean (SD)	-	0.3140414 (0.23321970)

QD = once daily; SD = standard deviation

a The relative infant dose for the entire study period was calculated as [(total drug concentration in milk over the entire study)/(all doses received over the entire study)] × [baseline maternal weight (kg)/baseline infant weight (kg)].

出典：5.3.3.1-03_Table 14.2.1.3

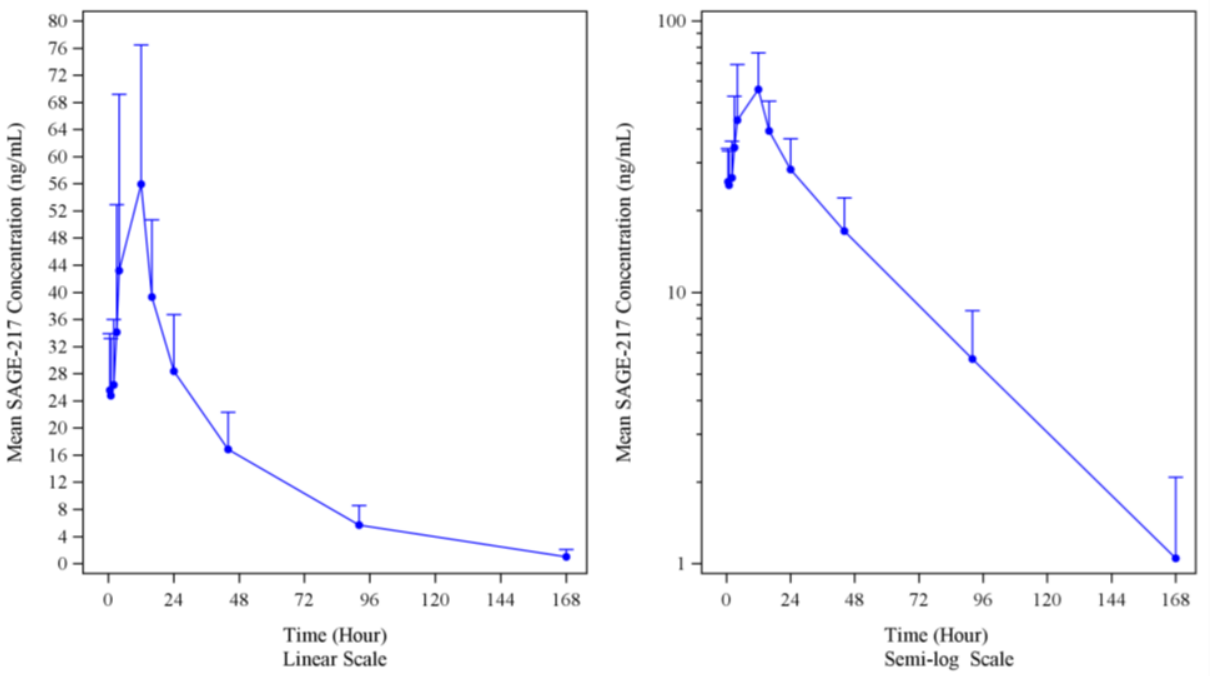
(2) 血漿中薬物動態

(A) 血漿中濃度

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの投与 5 日目のズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に示す．

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回，5 日間投与したときの投与 5 日目のズラノロンの血漿中濃度は，C_{max} に達した後，二相性の低下を示した．ズラノロンの血漿中濃度は，投与後 168 時間まで測定可能であった．

図 2.7.6.4-1 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの投与 5 日目の平均血漿中ズラノロン濃度推移 (血漿中薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
算術平均値 + 標準偏差. 14 例
出典：5.3.3.1-03_Figure 14.2.1.4.1

(B) 血漿中薬物動態パラメータ

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの投与 5 日目のズラノロンの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に示す.

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回，5 日間投与したときの投与 5 日目の T_{max} の中央値は 12.00 時間，C_{max} の幾何平均値は 58.21 ng/mL，$t_{1/2,z}$ の中央値は 32.0 時間であった．夜間の採血間隔が長かったため，C_{max} は真の値よりも低く推定され，T_{max} は正確に推定できなかった．24 時間間隔で投与したときの C_{max} と C_{min} の差は 3 倍未満であり，$C_{ss,av}$ は 38.52 h·ng/mL であった．ズラノロンの血漿中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ のばらつきは中程度で，幾何変動係数はそれぞれ 37.7%及び 34.4%であった.

表 2.7.6.4-5 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの投与 5 日目のズラノロンの血漿中薬物動態パラメータ (血漿中薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	Statistics	Zuranolone 30 mg QD (N = 14)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean	58.21
	Geometric CV%	37.7
T_{max} (h)	Median	12.00
	(Min, max)	(3.00, 16.00)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	Geometric mean	924.4
	Geometric CV%	34.4

PK Parameter	Statistics	Zuranolone 30 mg QD (N = 14)
$t_{1/2,z}$ (h)	Median (Min, max)	32.0 (18.4, 41.3)
CL/F (L/h)	Geometric mean Geometric CV%	32.45 34.4
C_{min} (ng/mL)	Geometric mean Geometric CV%	22.62 35.9
$C_{ss,av}$ (h·ng/mL)	Geometric mean Geometric CV%	38.52 34.4

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; $C_{ss.av}$ = steady-state plasma concentrations calculated as AUC0-24/24; CV % = coefficient of variation; Max = maximum; Min = minimum; QD = once daily; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration
出典：5.3.3.1-03_Table 14.2.1.5

(3) 血漿タンパク結合

投与 5 日目の T_{max} 付近 (投与後 4 時間) 及び投与後 24 時間のズラノロンの血漿タンパク非結合率を表 2.7.6.4-6 に示す.

ズラノロンは血漿中で大部分がタンパク結合しており，試験参加者全員の血漿タンパク非結合率は 0.53%以下であった．血漿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，両測定時点の血漿タンパク非結合率の幾何平均値は 0.327%であった．これらの結果から，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.

表 2.7.6.4-6 ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの投与 5 日目の血漿タンパク非結合率 (血漿中薬物動態解析対象集団)

Statistic	血漿タンパク非結合率 (%) (N = 14)		
	T_{max} 付近 [a]	投与後 24 時間	全体 [b]
n	14	14	14
Geometric mean (geometric CV%)	0.335 (22.9)	0.317 (38.8)	0.327 (27.6)

CV% = coefficient of variation; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a 投与後 4 時間
b Overall was defined as the average of unbound values collected at 4 hour and 24 hour postdose on Day 5 per participant.
出典：5.3.3.1-03_Table 14.2.1.6

2.7.6.4.2.3 薬力学

(1) 乳汁分泌

ベースラインの 1 日当たりの乳汁分泌量の平均値 (標準偏差) は 525.9 (237.17) mL，個々の 1 日当たりの乳汁分泌量の範囲は 123～1100 mL であった．定常状態での 1 日当たりの乳汁分泌量をベースラインの 1 日当たりの乳汁分泌量と比較した事後解析では，平均値 (標準偏差) で 41.2 (140.11) mL の減少，中央値 (最小値，最大値) で 40.2 mL の減少 (−263 mL, 320 mL) が認められた．1 日当たりの乳汁分泌量は，投与終了後 Day 11 の後観察期まで減少傾向を示し，平均値 (標準偏差) で 162.8 (183.73) mL の減少が認められ，14 例中 13 例で 1 日当たりの乳汁分泌量のベー

スラインからの減少が認められた.

ベースライン後の平均搾乳頻度がベースラインの平均搾乳頻度の 60%を下回った 1 例を除外した事後感度分析では，1 日当たりの乳汁分泌量の平均変化量は主要解析で認められた結果と質的に類似していた.

2.7.6.4.2.4 安全性

(1) 有害事象

全ての有害事象及び全ての副作用を表 2.7.6.4-7 及び表 2.7.6.4-8 に示す.

有害事象の発現割合は 40.0% (6/15 例) であり，全て軽度であった．2 例以上で認められた有害事象は，浮動性めまい (20.0% [3/15 例]) のみであった．発現した有害事象のうち，2 例で発現した浮動性めまいは，治験薬との因果関係なしと判断されたが，その他の有害事象は全て治験薬との因果関係ありと判断された.

表 2.7.6.4-7 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%) Overall (N = 15)
Participants with any TEAE	6 (40.0)
神経系障害	4 (26.7)
浮動性めまい	3 (20.0)
頭痛	1 (6.7)
記憶障害	1 (6.7)
胃腸障害	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)
嘔吐	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)
疲労	1 (6.7)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.3.1-03_Table 14.3.1.3

表 2.7.6.4-8 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%) Overall (N = 15)
Participants with any treatment-related AEs	4 (26.7)
神経系障害	2 (13.3)
浮動性めまい	1 (6.7)
頭痛	1 (6.7)
記憶障害	1 (6.7)
胃腸障害	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)
嘔吐	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)
疲労	1 (6.7)

AE = adverse event
出典：5.3.3.1-03_Table 14.3.1.4

(2) 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡, 重篤な有害事象, 治験薬の投与中止及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった.

(3) 臨床検査

投与前後で臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められず，臨床検査関連の有害事象も認められなかった.

(4) バイタルサイン

投与前後でバイタルサインの測定値に臨床的に重要な変化は認められず，バイタルサイン関連の有害事象も認められなかった.

(5) 心電図

投与前後で心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった．450 msec を超える QTcF 及びベースラインからの 30 msec 以上の QTcF 延長は認められなかった.

(6) コロンビア自殺評価スケール

投与後の C-SSRS の回答から自殺念慮，自殺行動又は非自殺的な自傷行動は認められなかった.

2.7.6.4.3 結論

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間夕食後投与したときの各試験参加者の乳汁中のズラノロンの量は非常に少なく，投与 5 日目の相対的乳児摂取量の推定平均値は 0.357%，乳児摂取量は 0.0012493 mg/kg/day であった．相対的乳児摂取量の推定平均値は，ズラノロンの血漿タンパク非結合率が低いこと (0.52%以下) と整合していた.

5 日間の投与期間中，定常状態での 1 日当たりの乳汁分泌量にはベースラインと比べて平均 41.2 mL のわずかな減少が認められた．しかし，ベースライン及び治験期間全体の 1 日当たりの乳汁分泌量は試験参加者内及び試験参加者間変動が大きかった．定常状態での 1 日当たりの乳汁分泌量のベースラインからの変化量も試験参加者間変動が大きく, 320 mL の増加から 263 mL の減少まで認められた．ベースラインの 1 日当たりの乳汁分泌量の試験参加者間変動が大きいこと，プラセボ群を設けていないこと，及びズラノロンの乳汁移行の評価を目的として設定した症例数であることから，ズラノロンが 1 日当たりの乳汁分泌量に及ぼす影響を評価することは難しいと考えられた．一般に，授乳婦における 1 日当たりの乳汁分泌量の変化を検出するためには，より多くの症例数が必要である．治験期間中，特に後観察期の 1 日当たりの乳汁分泌量の減少と同時に, 1 日の搾乳頻度が全体的に低下する傾向が認められた．このことが投与終了後の 1 日当たりの乳汁分泌量減少の一因となった可能性が考えられる.

健康な授乳婦にズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 5 日間夕食後投与したとき，ズラノロンは概ね安全であり，忍容性は良好であった.

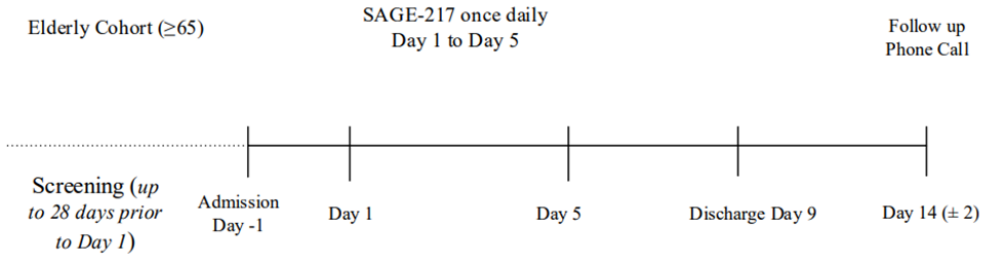
2.7.6.5　高齢者対象薬物動態試験 (217-CLP-115)

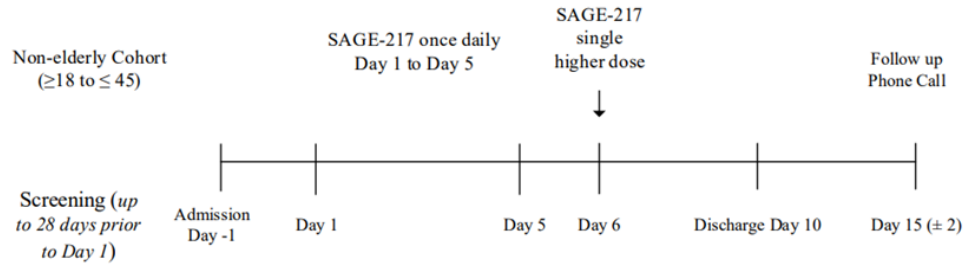
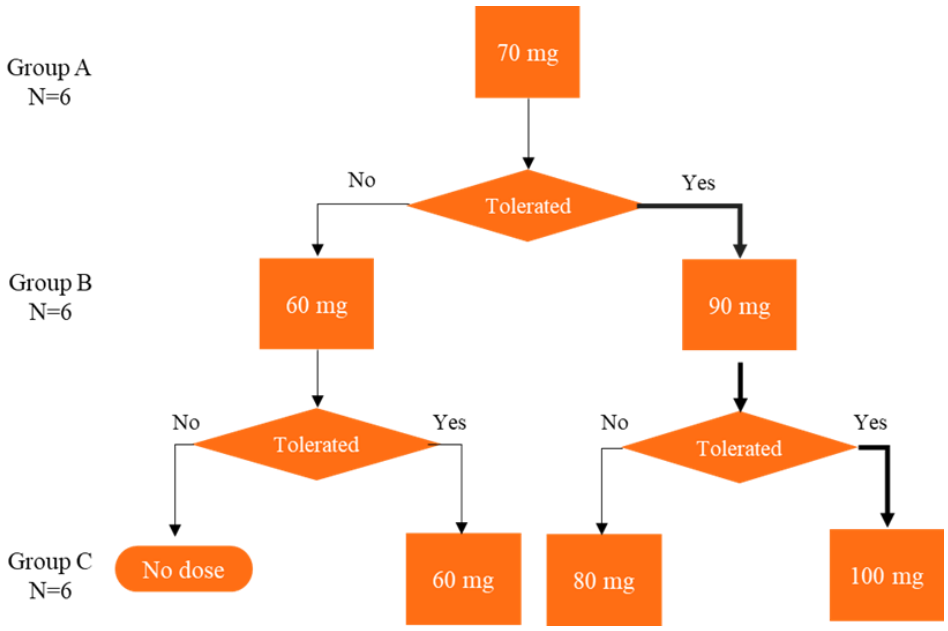
[添付資料 5.3.3.1-04]

2.7.6.5.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 に示す.

表 2.7.6.5-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-115
目的	1. 主目的 ● 健康な高齢者及び非高齢者を対象に，ズラノロンの薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を評価する. 2. 副次目的 ● 健康な高齢者及び非高齢者を対象に，ズラノロンの安全性及び忍容性を治験薬投与下の有害事象 (以下，有害事象) の発現割合から評価する. 3. その他 ● その他の安全性パラメータに及ぼすズラノロンの影響を評価する.
治験デザイン	非盲検. 本治験は，高齢者 (65 歳以上) コホート及び非高齢者 (18～45 歳) コホートの 2 コホートを設定し，スクリーニング期 (最長 28 日間)，入院期 (高齢者コホート：10 日間，非高齢者コホート：11 日間) 及び追跡調査期 (7 日間) から構成された．適格性が確認された試験参加者は，Day −1 に治験実施医療機関へ入院し，高齢者コホートではズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後反復投与した．非高齢者コホートではズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間朝食後反復投与 (Day 1～5) した後に，Day 6 に高用量 (70，90 又は 100 mg) を朝食後単回投与した．各コホートの試験参加者は治験薬最終投与 4 日後に退院した．忍容できない有害事象を発現した場合，投与量を 40 mg に減量した (非高齢者コホートは Day 1～5 の期間のみ). **高齢者コホートのデザイン概要**  SAGE-217 = zuranolone

項目	内容
	非高齢者コホートのデザイン概要  SAGE-217 = zuranolone 非高齢者コホートは，1 グループを最大 6 例とする 3 つのグループ (A～C グループ) に分けて投与し，各グループの初回投与は 72 時間以上の間隔をあけた．投与グループは，性別のバランスを保ち，1 グループ男女それぞれ 4 例以下とし，コホート全体では男女どちらかが 10 例を超えないようにした．Day 6 の投与計画を下の図に示す．一つ前のグループの忍容性に合わせて次のグループの Day 6 の用量を決定した．実際の治験では，A グループでは 70 mg，B グループでは 90 mg，C グループでは 100 mg を投与した． **Day 6 の投与計画 (非高齢者コホート)**  太矢印は，実際の治験での結果を示す．
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 ● 同意取得時の年齢が 65 歳以上 (高齢者) 又は 18～45 歳 (非高齢者) の男性又は女性 ● スクリーニング時の体重が 50 kg 以上及び BMI が 18.0～35.0 の者 ● スクリーニング時の慢性腎臓病疫学共同研究の方程式に基づく eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 (高齢者) 又は 90 mL/min/1.73 m^2 以上 (非高齢者) の者 ● スクリーニング時に病歴，臨床検査評価，バイタルサイン，心電図，及び身体所見から治験責任医師が良好な健康状態であると判断した者．慢性疾患を有する高齢者については，その疾患が安定状態で十分にコントロールされており，各疾患の治療薬が 1 薬剤以下であること (CYP3A4 の強い誘導薬及び阻害薬は除く)，並びにほか

項目	内容
	の選択基準を満たし除外基準に抵触していない者．慢性疾患の例として，高血圧，インスリン非依存性糖尿病，高脂血症及び甲状腺異常が挙げられるがこれらに限定されない． 3. 除外基準 ● スクリーニング時又は入院時の血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査の値に臨床的に重要な異常が認められた者．治験責任医師の判断により，必要であれば異常値の臨床評価 (腎検査含む) を再度実施し，その結果が臨床的に重要でないとされた場合は適格とした．安定した状態の慢性疾患に関連した異常値を有する高齢者は，リスクを高める異常ではないと治験責任医師が判断した場合，組入れ可能とした．
目標症例数	約 36 例 (各コホート 18 例 × 2 コホート，各年齢コホート男女それぞれ 10 例以下)
症例数の設定根拠	症例数は，統計学的な考慮をせずに決定した．薬物動態のばらつきを明確にし，健康な高齢者及び非高齢者間の薬物動態の差を評価するのに十分な症例数は，各年齢コホート約 18 例であると考えられた．
使用薬剤	ズラノロン 20 mg カプセル (Autofill)，ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)
投与方法	ズラノロン 50 mg を Day 1～5 に 1 日 1 回朝食後経口投与した．さらに，非高齢者コホートでは Day 6 に 70，90 又は 100 mg を朝食後単回経口投与した．
投与期間	高齢者コホートは 5 日間，非高齢者コホートは 6 日間
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 ● ズラノロンの薬物動態パラメータ：C_{max}，T_{max}，$AUC_{0-\tau}$，$t_{1/2,z}$，定常状態の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の蓄積比 2. 安全性の評価 ● 有害事象発現割合．有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，治験薬との因果関係は「あり」，「なし」の 2 カテゴリーで判断した． ● バイタルサイン，心電図，臨床検査パラメータ，C-SSRS，MOAA/S スケール及び認知機能のベースラインからの変化量
統計解析方法	1. 薬物動態の評価 薬物動態の解析は，薬物動態解析対象集団 (安全性解析対象集団で妥当な血中濃度を測定できた血液を 1 サンプル以上採取された全ての試験参加者) を対象として実施した． 血漿中ズラノロン濃度は，投与日及び採血時間別に年齢コホートと性別を分けた要約及び年齢コホートと性別を併せた要約を，記述統計量を用いて要約した．薬物動態パラメータの要約には，例数，平均値，標準偏差，算術変動係数，幾何平均，幾何変動係数，中央値，第一四分位数，第三四分位数，最小値，及び最大値を用いた． 主要解析として，健康な高齢試験参加者及び非高齢試験参加者におけるズラノロンの薬物動態の影響を年齢別及び性別で評価した．年齢 (高齢/非高齢)，性別及び性別ごとの年齢を固定効果共変量として対数変換したパラメータを基に，投与 1 日目及び 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ を，共分散分析モデルを用いて比較した．解析対象は，投与量を減量しなかった試験参加者のみとした． 各薬物動態パラメータについて，各比較の推定差及び相当する 90%信頼区間を求め，逆対数変換して元のスケールに戻し、幾何最小二乗平均比とその 90%信頼区間を求めた． 2. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団 (治験薬を投与された全ての試験参加者) を対象として実施した． 報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 24.0) の用語に読み替え，器官別大分類及び基本語別に集計し，有害事象の発現割合，重症度及び治験薬との因果関係を要約した．Day 6 に高用量を単回投与した非高齢者コホートでは，投与量を区別するため，「Day 1～5」と「Day 6 以降」で要約した．「Day 6 以降」の有害事象は，Day 6 の投与以降から治験終了までに発現した新たな有害事象と定義した．治験薬投与開始以降に発現し，治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判断された有害事象は，副作用とした． バイタルサイン，臨床検査値 (血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査)，心電図検査，C-SSRS，MOAA/S 及び認知機能 (Cogstate 社の認知機能テスト) のデータも要約した．
実施地域及び	米国，1 医療機関

項目	内容
施設数	
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.5-2 観察・検査項目及び実施時期 (高齢者コホート)

Study Day	Screening	Admission	Inpatient Period									Follow Up
	Day −28 to Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9 and/or ET [a]	Day 14 (± 2 days)
Informed consent	X											
Inclusion/exclusion	X	X										
Demographics	X											
Medical history	X											
Physical examination [b]	X	X									X	
Mini-Mental State Examination [c]	X	X										
Body weight/height	X	X (weight only)										
Hematology/coagulation/ chemistry/urinalysis [d]	X	X					X (predose)				X	
FSH (confirm postmenopausal status)	X											
Pregnancy test	X (serum)	X (urine) WOCBP only									X (urine) WOCBP only	
Drug/alcohol/cotinine screen	X	X										
Hepatitis & HIV screen [d]	X											
Vital signs including orthostatics [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Oxygen saturation [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Training for cognition assessments [g]		X										
Cognition assessments [h]			X				X				X	
MOAA/S [i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS [j]	X	X									X	
12-lead ECG	X	X					X (predose)				X	
Administer zuranolone [k]			X	X	X	X	X					
Plasma PK collection [l]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Discharge											X	
Phone call [m]												X
Adverse events	Ongoing from the time of informed consent throughout the duration of study participation											
Prior/concomitant medications	X											

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; PK = pharmacokinetics; WOCBP = women of childbearing potential

When multiple assessments were scheduled at the same time, the order of assessments was as follows: MOAA/S, ECG, vital signs, oxygen saturation, blood sample collection followed by cognitive assessments, with the blood sample collected as close to the scheduled time as possible.

a If a participant terminated the study, efforts were to be made to obtain the safety assessments indicated for Day 9.

b A full physical examination was conducted at Screening. A symptom-directed physical examination was to be conducted at Day −1 and Day 9.

c To be administered only at the indicated visits.

d Blood samples for clinical laboratory assessments were collected after a fast (before meals/snacks); however, for blood samples collected at an ET or unscheduled visit, participants may not have fasted before the sample was collected. Virus serology was to be conducted at Screening only.

e Vital signs were obtained at multiple time points on Day 1 and Day 5. At all time points, orthostatic blood pressure and heart rate were assessed after the participant had been in the supine position for at least 5 minutes and then repeated after approximately 3 minutes in the standing position. Body temperature was obtained at Screening only.

f Oxygen saturation assessed via pulse oximetry was recorded at the same time points as vital signs. In addition, oxygen saturation was monitored continuously for approximately 24 hours postdose on Day 1 and Day 5, when the participant was able to be connected to the monitoring device. If there was any evidence of mental status change or other clinical events deemed relevant by the investigator, oxygen saturation was to be monitored continuously with records printed out and/or recorded every 15 minutes until resolution of mental status change and/or relevant clinical event, as applicable. If an MOAA/S score of ≤ 2 was observed and confirmed upon repeat, oxygen saturation was also to be recorded once every hour until an MOAA/S score of ≥ 3 was achieved.

g One familiarization session followed by 2 full practice sessions were completed at Admission. The practice sessions were completed at approximately 1 PM and 8 PM local time.

h Cognitive assessments were conducted twice on Day 1 and Day 5. On Day 9, the assessments were conducted mid-morning prior to discharge.

i MOAA/S was assessed at multiple time points on Day 1 and Day 5. If an MOAA/S score of ≤2 was observed, the assessment was to be repeated after waiting approximately 10 minutes. If an MOAA/S of ≤ 2 was confirmed upon repeat, the MOAA/S was administered and recorded, along with oxygen saturation and respiratory rate, every hour until a score of ≥ 3 was achieved, after which the outlined MOAA/S postdose schedule was resumed.

j The "Baseline/Screening" C-SSRS form was completed during Screening and the "Since Last Visit" C-SSRS form was completed at Admission and Day 9/ET.

k Zuranolone was administered in the morning 30 minutes (± 5 minutes) after the start of a standardized meal (approximately 700 total calories with approximately 30% to 35% of calories from fat [23-27 g]).

l On Day 1 and Day 5, plasma PK samples were collected at multiple time points. On Day 2, Day 3, and Day 4, samples were collected prior to dosing.

m Participants received a follow-up/end of study phone call from the site to evaluate the presence of any adverse events and collect any new concomitant medication information.

表 2.7.6.5-3 観察・検査項目及び実施時期 (非高齢者コホート)

Study Day	Screening	Admission	Inpatient Period										Follow Up
	Day −28 to Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10 and/or ET [a]	Day 15 (± 2 days)
Informed consent	X												
Inclusion/exclusion	X	X											
Demographics	X												
Medical history	X												
Physical examination [b]	X	X										X	
Mini-Mental State Examination [c]	X	X											
Body weight/height	X	X (weight only)											
Hematology/ coagulation/ chemistry/ urinalysis [d]	X	X					X (predose)	X (predose)				X	
FSH (confirm postmenopausal status)	X												
Pregnancy test	X (serum)	X (urine) WOCBP only										X (urine) WOCBP only	
Drug/alcohol/ cotinine screen	X	X											
Hepatitis & HIV screen [d]	X												
Vital signs including orthostatics [e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Oxygen saturation [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Training for cognition assessments [g]		X											
Cognition assessments [h]			X				X	X				X	
MOAA/S [i]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS [j]	X	X										X	
12-lead ECG	X	X					X (predose)	X (predose)				X	
Administer zuranolone [k]			X	X	X	X	X	X					
Plasma PK collection [l]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Discharge												X	
Phone call [m]													X
Adverse events	Ongoing from the time of informed consent throughout the duration of study participation												
Prior/concomitant medications	X												

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus;

MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; PK = pharmacokinetics; WOCBP = women of childbearing potential
When multiple assessments were scheduled at the same time, the order of assessments was as follows: MOAA/S, ECG, vital signs, oxygen saturation, blood sample collection followed by cognitive assessments, with the blood sample collected as close to the scheduled time as possible.

a If a participant terminated the study, efforts were to be made to obtain the safety assessments indicated for Day 10.

b A full physical examination was conducted at Screening. A symptom-directed physical examination was to be conducted at Day −1 and Day 10.

c To be administered only at the indicated visits.

d Blood samples for clinical laboratory assessments were collected after a fast (before meals/snacks); however, for blood samples collected at an ET or unscheduled visit, participants may not have fasted before the sample was collected. Virus serology was to be conducted at Screening only.

e Vital signs were obtained at multiple time points on Day 1, Day 5, and Day 6. At all time points, orthostatic blood pressure and heart rate were assessed after the participant had been in the supine position for at least 5 minutes and then repeated after approximately 3 minutes in the standing position. Body temperature was obtained at Screening only.

f Oxygen saturation assessed via pulse oximetry was recorded at the same time points as vital signs. In addition, oxygen saturation was monitored continuously for approximately 24 hours postdose on Day 1, Day 5, and Day 6 when the participant was able to be connected to the monitoring device. If there was any evidence of mental status change or other clinical events deemed relevant by the investigator, oxygen saturation was to be monitored continuously with records printed out and/or recorded every 15 minutes until resolution of mental status change and/or relevant clinical event, as applicable. If a MOAA/S score of ≤ 2 was observed and confirmed upon repeat, oxygen saturation was also to be recorded once every hour until a MOAA/S score of ≥ 3 was achieved.

g One familiarization session followed by 2 full practice sessions were completed at Admission. The practice sessions were completed at approximately 1 PM and 8 PM local time.

h Cognitive assessments were conducted at multiple timepoints on Day 1, Day 5, and Day 6. On Day 10, the assessments were conducted mid-morning prior to discharge.

i MOAA/S was assessed at multiple time points on Day 1, Day 5, and Day 6. If a MOAA/S score of ≤ 2 was observed, the assessment was to be repeated after waiting approximately 10 minutes. If a MOAA/S of ≤ 2 was confirmed upon repeat, the MOAA/S was administered and recorded, along with oxygen saturation and respiratory rate, every hour until a score of ≥ 3 was achieved, after which the outlined MOAA/S postdose schedule was resumed.

j The "Baseline/Screening" C-SSRS form was completed during Screening and the "Since Last Visit" C-SSRS form was completed at Admission and Day 10/ET.

k Zuranolone was administered in the morning 30 minutes (± 5 minutes) after the start of a standardized meal (approximately 700 total calories with approximately 30% to 35% of calories from fat [23-27 g]). Participants who discontinued investigational product on or before Day 5 were not dosed on Day 6 and were to follow the schedule of assessments for 5-day dosing.

l On Day 1, Day 5, and Day 6, plasma PK samples were collected at multiple time points. On Day 2, Day 3, and Day 4, samples were collected prior to dosing.

m Participants received a follow-up/end of study phone call from the site to evaluate the presence of any adverse events and collect any new concomitant medication information.

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

登録された試験参加者は 36 例 (高齢者コホート 18 例，非高齢者コホート 18 例) で，全例が治験を完了した．治験薬投与を完了した試験参加者は 35 例 (97.2%) で，非高齢者コホートの 1 例 (2.8%) が Day 6 の投与を拒否したため，治験薬投与を中止した．高齢者コホートの 2 例 (5.6%) で忍容できない有害事象が発現したため，投与量を 40 mg に減量した．

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は，いずれも 36 例 (高齢者コホート 18 例，非高齢者コホート 18 例) であった．

(2) 試験参加者特性

試験参加者の人口統計学的特性について，年齢及び性別ごとの要約を表 2.7.6.5-4 に示す．

年齢の中央値 (最小値～最大値) は，高齢者コホートは 71.5 歳 (66～81 歳)，非高齢者コホートは 37.0 歳 (22～44 歳) であった．白人の割合は，非高齢者コホート (33.3%) よりも高齢者コホート (94.4%) で高く，非高齢者コホートの大部分は黒人又はアフリカ系アメリカ人 (61.1%) であった．体重及び BMI の平均値は，高齢者コホート及び非高齢者コホートで類似していた (体重：73.54 kg 及び 76.28 kg，BMI：26.23 及び 27.61)．

全体として，性別はバランスが取れており (男性 52.8%，女性 47.2%)，コホート内でも同様であった (高齢者コホート：男性 55.6%，女性 44.4%，非高齢者コホート：男性 50.0%，女性 50.0%)．年齢の中央値は，女性 (43.0 歳) よりも男性 (66.0 歳) が高かった．体重の平均値は，女性 (69.89 kg [範囲：50.5～91.7 kg]) よりも男性 (79.41 kg [範囲：60.9～111.8 kg]) が高かったが，BMI の平均値は同様であった (男性 26.51，女性 27.38)．その他の特性に性別の差はなかった．

表 2.7.6.5-4 試験参加者の人口統計学的特性：年齢及び性別ごと (安全性解析対象集団)

	高齢者 (N = 18)	非高齢者 (N = 18)	男性 (N = 19)	女性 (N = 17)	全体 (N = 36)
Age at informed consent (years)					
Mean (SD)	71.2 (4.23)	36.1 (6.34)	54.7 (17.88)	52.4 (19.82)	53.6 (18.58)
Median	71.5	37.0	66.0	43.0	55.0
Min, max	66, 81	22, 44	30, 75	22, 81	22, 81
Sex, n (%)					
Male	10 (55.6)	9 (50.0)	19 (100)	0	19 (52.8)
Female	8 (44.4)	9 (50.0)	0	17 (100)	17 (47.2)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	9 (50.0)	12 (66.7)	15 (78.9)	6 (35.3)	21 (58.3)
Hispanic or Latino	9 (50.0)	6 (33.3)	4 (21.1)	11 (64.7)	15 (41.7)

	高齢者 (N = 18)	非高齢者 (N = 18)	男性 (N = 19)	女性 (N = 17)	全体 (N = 36)
Race, n (%)					
Asian	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	0	2 (5.6)
Black or African American	0	11 (61.1)	6 (31.6)	5 (29.4)	11 (30.6)
White	17 (94.4)	6 (33.3)	11 (57.9)	12 (70.6)	23 (63.9)
Weight [a] (kg)					
Mean	73.54	76.28	79.41	69.89	74.91
(SD)	(16.137)	(12.042)	(12.538)	(14.400)	(14.102)
Median	68.00	76.60	76.20	68.90	73.95
Min, max	52.5, 111.8	50.5, 92.4	60.9, 111.8	50.5, 91.7	50.5, 111.8
BMI [a] (kg/m^2)					
Mean	26.23	27.61	26.51	27.38	26.92
(SD)	(4.133)	(3.918)	(3.753)	(4.388)	(4.030)
Median	25.40	28.30	25.90	28.70	27.50
Min, max	20.2, 34.6	21.6, 33.0	21.3, 34.6	20.2, 33.3	20.2, 34.6
eGFR (mL/min/1.73 m^2)					
Mean	81.4	114.8	92.6	104.2	98.1
(SD)	(10.37)	(12.66)	(18.02)	(21.65)	(20.39)
Median	85.0	112.5	89.0	106.0	95.0
Min, max	60, 95	92, 143	60, 126	64, 143	60, 143

BMI = body mass index; SD = standard deviation
a Baseline value, defined as the last non-missing value prior to first administration of investigational product.
出典：5.3.3.1-04_Table 14.1.2

2.7.6.5.2.2 薬物動態

(1) 血漿中濃度

(A) 血漿中ズラノロン濃度：年齢別

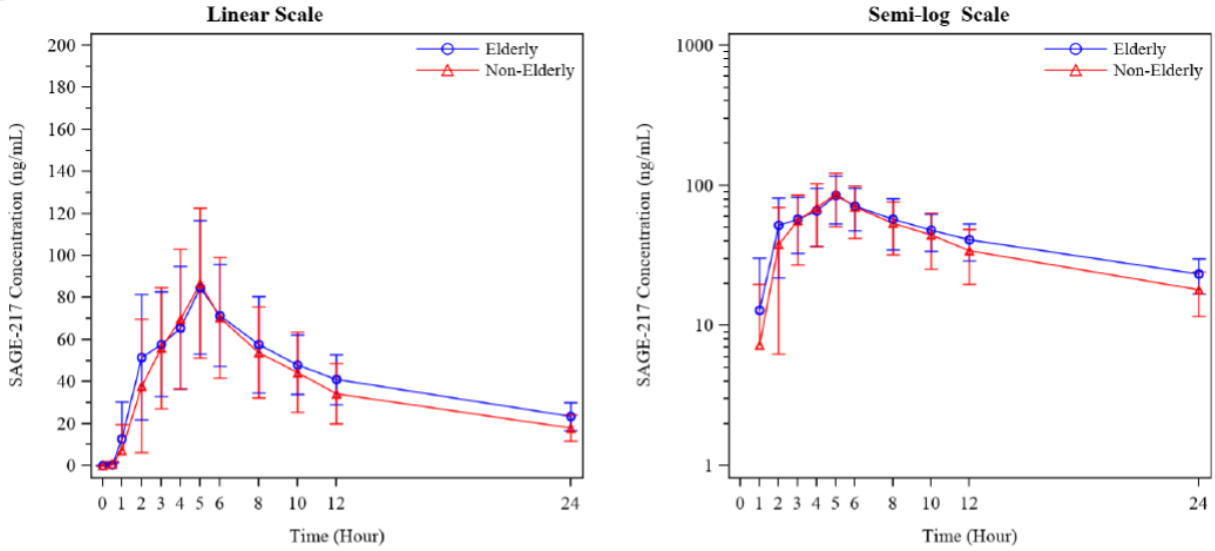
ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの年齢別の血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.6.5-1 に示す.

ズラノロン 50 mg を単回投与したとき (1 日目) の平均血漿中ズラノロン濃度は，高齢者コホートと非高齢者コホートで類似しており，エラーバーの大部分が重なっていた.

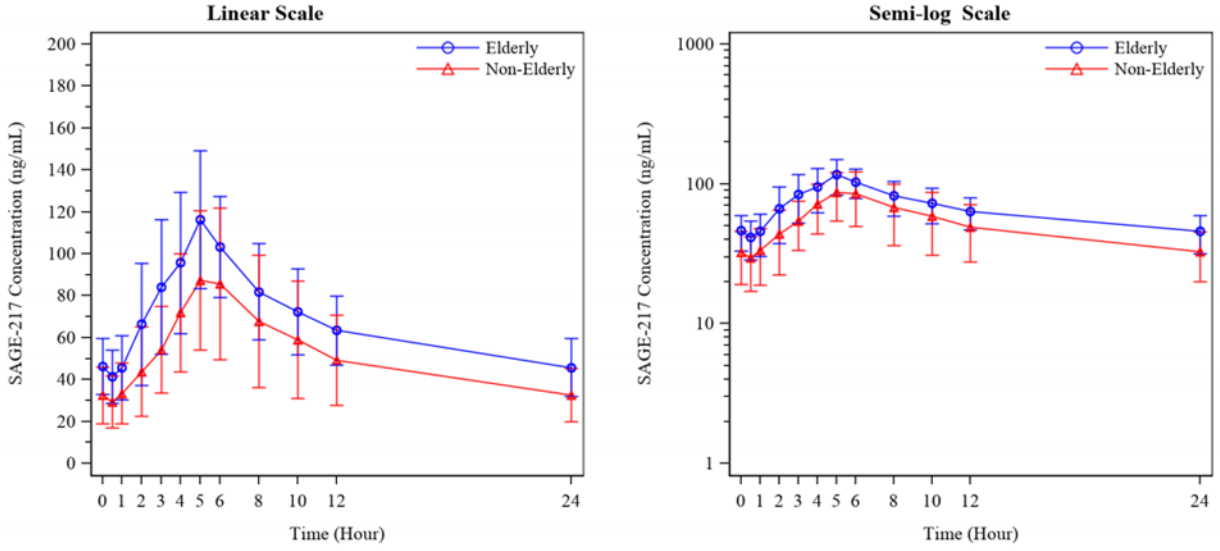
ズラノロンを 5 日間反復投与したときの 5 日目の平均血漿中ズラノロン濃度は，高齢者コホート，非高齢者コホート共に投与後 0.5 時間にわずかな低下がみられ，投与 1 日目に認められた吸収の遅延と一致した. また, 投与後 5 時間で最大平均血漿中ズラノロン濃度が認められ，その後，平均血漿中濃度は多相的に低下した．高齢者コホートにおける投与 5 日目の平均血漿中ズラノロン濃度は非高齢者コホートと比べて高かったが，エラーバーの大部分が重なっていた．5 日目投与前の平均血漿中ズラノロン濃度から，高齢者コホート，非高齢者コホート共に投与 5 日目までに定常状態に達することが示唆された.

図 2.7.6.5-1　　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 (薬物動態解析対象集団)

投与 1 日目



投与 5 日目



SAGE-217 = zuranolonr
算術平均値 ± 標準偏差
出典：5.3.3.1-04_Figure 14.2.2

(B)　血漿中ズラノロン濃度：性別

ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 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を図 2.7.6.5-2 に示す.

ズラノロン 50 mg を単回投与したとき (1 日目) の平均血漿中ズラノロン濃度は，男性と女性で類似しており，男性でより高い傾向がみられたが，エラーバーの大部分が重なっていた.

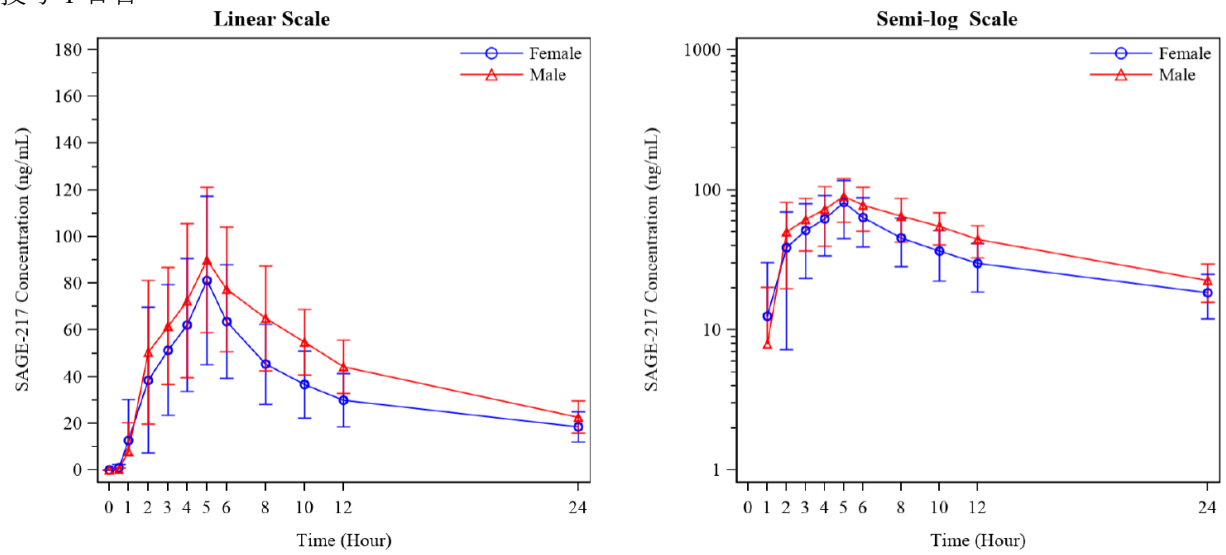
ズラノロンを 5 日間反復投与したときの 5 日目の平均血漿中ズラノロン濃度は，男性と女性

で類似していた．投与 1 日目と同様に，男性の値がわずかに高かったが，エラーバーの大部分が重なっていた．

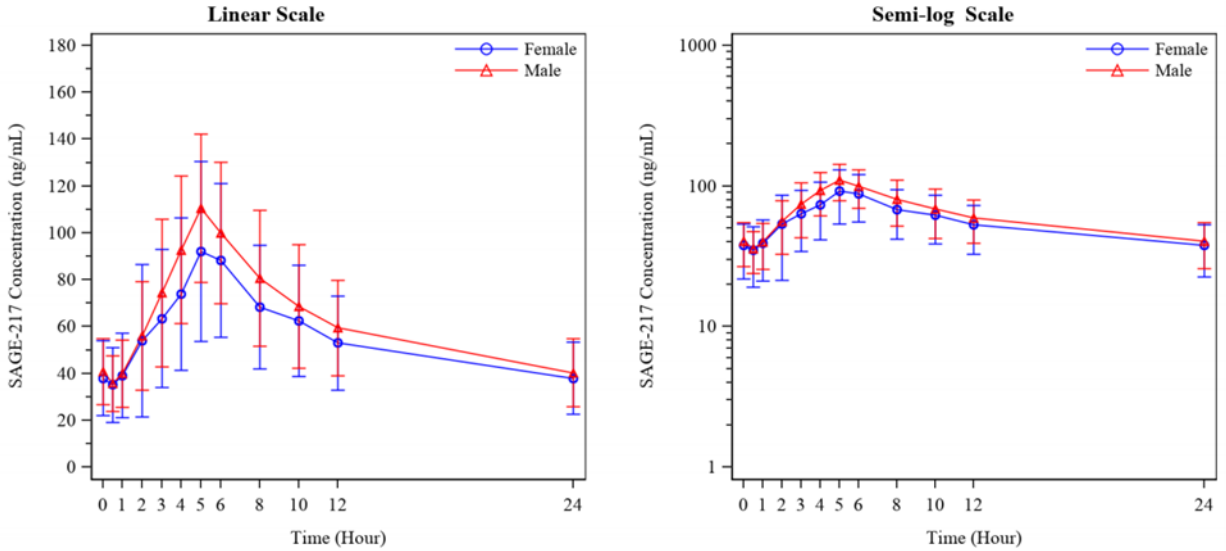
以上の結果から，投与 1 日目及び 5 日目における男性と女性の血漿中ズラノロン濃度に大きな差は認められなかった．

図 2.7.6.5-2　　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 (薬物動態解析対象集団)

投与 1 日目



投与 5 日目



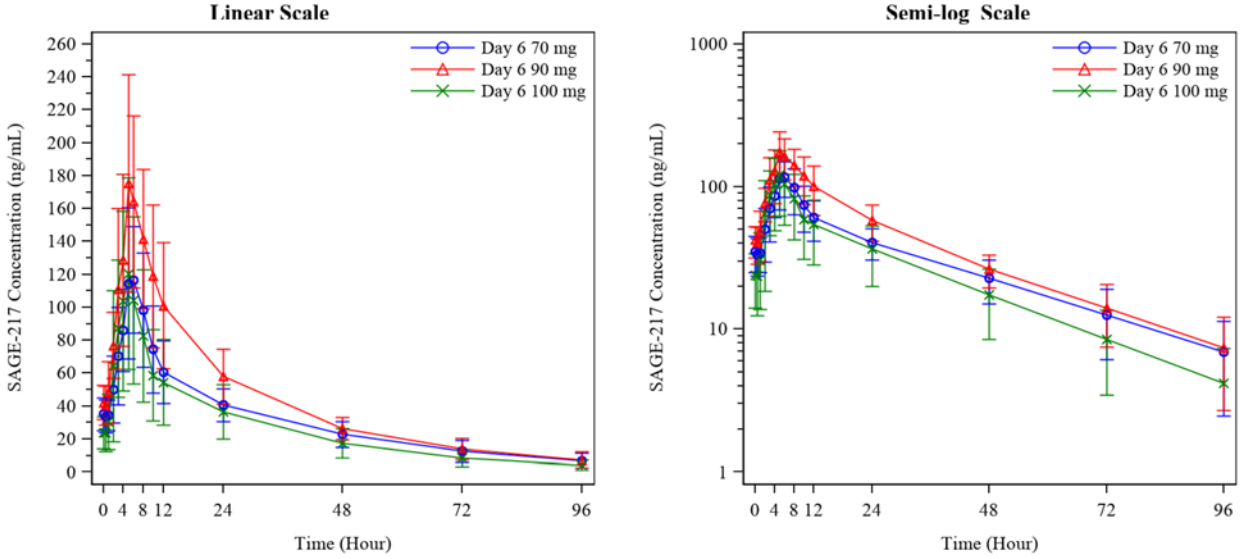
SAGE-217 = zuranolone
算術平均値 ± 標準偏差
出典：5.3.3.1-04_Figure 14.2.4

(C)　血漿中ズラノロン濃度：非高齢者コホートの Day 6 の高用量投与時

6 日目に非高齢者に高用量のズラノロン 70，90 又は 100 mg を単回投与したときの血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.6.5-3 に示す.

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エラーバーの大部分が重なり合っていたものの，90 mg 投与グループの血漿中曝露が最も高かった. この理由として, 投与直前の血漿中濃度にばらつきが確認されたこと，用量の差が小さいこと，各グループの例数が少なかったことが考えられる.

図 2.7.6.5-3　　非高齢者にズラノロンを 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 (薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
算術平均値 ± 標準偏差
出典：5.3.3.1-04_Figure 14.2.3

(2)　薬物動態パラメータ

(A)　ズラノロン血漿中薬物動態パラメータ：年齢別

ズラノロン 50 mg を反復投与したときの年齢別のズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5-5 に示す. 試験参加者 001-153 (非高齢者，女性) は，全ての投与日において血漿中ズラノロン濃度が著しく低かった (最大血漿中濃度 12.6 ng/mL 以下). そのため，非高齢者コホートのデータは，完全性を期すため，本症例を含めた場合と除いた場合で統計学的比較を行った.

ズラノロン 50 mg 反復投与後の T_{max} の中央値は，いずれのコホートも 5.00 時間であった. ズラノロンの血漿中曝露量 ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}) は，投与 5 日目では高齢者コホートが非高齢者コホートよりも高かったが，投与 1 日目では両コホートで類似していた. いずれのコホートもズラノロンの血漿中曝露は，投与 1 日目と比較して投与 5 日目の方が高く，ズラノロンが反復投与によって蓄積することを示した. 高齢者コホート及び非高齢者コホートの蓄積比の幾何平均

値は，C_{max} が 1.425 及び 1.128，$AUC_{0-\tau}$ が 1.597 及び 1.459 であった．試験参加者 001-153 を除いた場合も同様の結果であったが，高齢者コホート及び非高齢者コホートの差は，概ねより小さかった．

投与後 96 時間まで測定した血漿中濃度から，高齢者コホートの $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 28.21 時間であった．非高齢者コホートの投与 5 日目の $t_{1/2,z}$ は，採血時間の間隔が短く (24 時間)，明確な終末相がなかったため推定値の測定は行わなかった．

非高齢者コホートのズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ のばらつきは, 高齢者コホートと比べて大きかったが，試験参加者 001-153 を除いた場合は類似しており，高齢者コホート及び非高齢者コホートの幾何変動係数は C_{max} が 24.9%及び 27.1%，$AUC_{0-\tau}$ が 25.5%及び 29.5%であった．

表 2.7.6.5-5 ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの年齢別のズラノロンの血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

投与 1 日目

パラメータ	統計値	高齢者 (N = 18)	非高齢者 (N = 18)	非高齢者 (N = 17) [a]
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	973.4 (24.7)	752.0 (105.4)	913.9 (26.2)
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	82.71 (35.9)	75.99 (107.6)	92.39 (30.0)
T_{max} (h)	Median (min, max)	5.00 (2.00, 10.00)	5.00 (2.00, 6.00)	5.00 (2.00, 6.00)

投与 5 日目

パラメータ	統計値	高齢者 (N = 18) [b]	非高齢者 (N = 18)	非高齢者 (N = 17) [a]
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	117.8 (24.9)	85.75 (58.7)	95.99 (27.1)
T_{max} (h)	Median (min, max)	5.00 (2.00, 10.00)	5.00 (2.00, 10.00)	5.00 (2.00, 10.00)
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	1554 (25.5)	1097 (60.0)	1228 (29.5)
CL_{ss}/F (L/hr)	Geo. mean (geo. CV%)	31.38 (23.5)	45.29 (62.1)	40.15 (29.8)
$t_{1/2,z}$ (h) [c]	Geo. mean (geo. CV%)	28.21 (24.6)	not applicable	not applicable
RA_{Cmax} [d]	Geo. mean (geo. CV%)	1.425 (28.6)	1.128 (44.2)	1.039 (24.6)
RA_{AUC} [e]	Geo. mean (geo. CV%)	1.597 (21.3)	1.459 (42.6)	1.344 (22.3)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; CL_{ss}/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; geo. = geometric; RA_{AUC} = ratio of accumulation for $AUC_{0-\tau}$; RA_{Cmax} = accumulation ratio of C_{max}; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a Excludes participant 001-153 (non-elderly female 100 mg) due to low observed exposure on all dosing days.

b The Day 5 values included participants 001-209 and 001-216 whose zuranolone dose was reduced to 40 mg on Day 3 and Day 2, respectively.

c $t_{½,z}$ values were estimated only in elderly participants on Day 5.

d RA_{Cmax} values were calculated as Day 5 C_{max}/Day 1 C_{max}.

e RA_{AUC} values were calculated as Day 5 $AUC_{0-\tau}$/Day 1 $AUC_{0-\tau}$.

出典：5.3.3.1-04_Table 14.2.3

ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの年齢別のズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5-6 に示す.

投与 1 日目における高齢者コホートの初回投与後のズラノロン C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は, 非高齢者コホートと比べて約 10%及び 30%高かった. 試験参加者 001-153 を除いた場合の $AUC_{0-\tau}$ に差はなく, C_{max} が約 8%低下した.

投与 5 日目における高齢者コホートでの定常状態のズラノロンの血漿中曝露は, 男女共に非高齢者コホートと比べてやや高かった. 非高齢者コホートと比較した高齢者コホートの男女併せたズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は, 全試験参加者で約 42%及び 47%, 試験参加者 001-153 を除いた場合で約 27%及び 32%高かった. 年齢の影響は, 女性試験参加者 (C_{max} : 32%, $AUC_{0-\tau}$: 41%, 試験参加者 001-153 除く) の方が男性試験参加者 (C_{max} : 23%, $AUC_{0-\tau}$: 23%) よりもわずかに大きかった.

表 2.7.6.5-6　ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの年齢別のズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの比較 (薬物動態解析対象集団)

投与 1 日目

Treatment Comparison of Interest	Population	パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	
			All Participants	Excluding Participant 001-153 [a]
			Test/reference	Test/reference
Elderly (test) vs. Non-elderly (reference)	All	C_{max} (ng/mL)	1.104 (0.744, 1.638)	0.912 (0.748, 1.113)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	1.297 (0.905, 1.861)	1.078 (0.939, 1.237)
	Male	C_{max} (ng/mL)	0.815 (0.466, 1.424)	0.815 (0.617, 1.076)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.956 (0.574, 1.591)	0.956 (0.789, 1.158)
	Female	C_{max} (ng/mL)	1.495 (0.856, 2.612)	1.021 (0.767, 1.359)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	1.761 (1.058, 2.933)	1.216 (0.998, 1.481)

投与 5 日目

Treatment Comparison of Interest	Population	パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	
			All Participants	Excluding Participant 001-153 [a]
			Test/reference	Test/reference
Elderly (test) vs. Non-elderly (reference)	All	C_{max} (ng/mL)	1.419 (1.112, 1.809)	1.273 (1.096, 1.479)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	1.468 (1.143, 1.885)	1.317 (1.121, 1.546)
	Male	C_{max} (ng/mL)	1.230 (0.872, 1.735)	1.230 (0.998, 1.516)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	1.234 (0.866, 1.758)	1.234 (0.987, 1.544)
	Female	C_{max} (ng/mL)	1.636 (1.160, 2.307)	1.318 (1.063, 1.634)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	1.746 (1.225, 2.487)	1.405 (1.116, 1.769)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{max} = maximum plasma concentration
Analysis was based on an analysis of covariance model with natural-log-transformed PK parameters as the dependent variable, age (elderly/non-elderly), sex, age by sex as fixed effects covariates. Geometric LS mean and geometric LS mean ratio were obtained from back transformation of the LS mean and LS mean difference in the log scale. Only participants who did not reduce their zuranolone dose were included in the analysis.
a　Participant 001-153 (non-elderly female) was excluded due to low observed exposure on all dosing days.
出典：5.3.3.1-04_Table 14.2.5, Table 14.2.5.1

(B)　ズラノロン血漿中薬物動態パラメータ：性別

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薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-7 に示す.

ズラノロン 50 mg 反復投与後の T_{max} の中央値は，男女共 5.00 時間であった．ズラノロンの血漿中曝露 ($AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max}) は，投与 1 日目及び 5 日目共に女性の方が男性よりもわずかに低かった．ズラノロンの血漿中曝露は，男女共に投与 1 日目と比べて投与 5 日目で高く，ズラノロンが反復投与によって蓄積することを示した．男性及び女性の蓄積比の幾何平均値は，C_{max} が 1.257 及び 1.280，$AUC_{0-\tau}$ が 1.374 及び 1.717 であった．試験参加者 001-153 を除いた場合，男女の差はより小さかった.

女性では，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ のばらつきが男性よりも大きかったが，試験参加者 001-153 を除いた場合は類似しており，C_{max} の幾何変動係数は男性で 26.9%，女性で 28.6%，$AUC_{0-\tau}$ は男性で 31.7%，女性で 28.1%であった.

表 2.7.6.5-7　　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薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

投与 1 日目

パラメータ	統計値	男性 (N = 19)	女性 (N = 17)	女性 (N = 16) [a]
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	1034 (24.4)	692.3 (104.6)	847.3 (22.2)
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	88.80 (33.3)	69.84 (110.6)	85.50 (33.9)
T_{max} (h)	Median (min, max)	5.00 (2.00, 10.00)	5.00 (3.00, 6.00)	5.00 (3.00, 6.00)

投与 5 日目

パラメータ [b]	統計値	男性 (N = 19)	女性 (N = 17)	女性 (N = 16) [a]
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	111.6 (26.9)	89.41 (62.4)	101.1 (28.6)
T_{max} (h)	Median (min, max)	5.00 (2.00, 8.00)	5.00 (2.00, 10.00)	5.00 (2.00, 10.00)
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	1420 (31.7)	1189 (63.3)	1347 (28.1)
CL_{ss}/F (L/hr)	Geo. mean (geo. CV%)	34.39 (30.9)	41.56 (65.5)	36.34 (27.6)
$t_{1/2,z}$ (h) [c]	Geo. mean (geo. CV%)	25.92 (23.0)	31.36 (23.5)	31.36 (23.5)
RA_{Cmax} [d]	Geo. mean (geo. CV%)	1.257 (32.6)	1.280 (45.8)	1.182 (30.2)
RA_{AUC} [e]	Geo. mean (geo. CV%)	1.374 (23.1)	1.717 (39.2)	1.589 (21.4)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; CL_{ss}/F = apparent oral clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; geo. = geometric; RA_{AUC} = ratio of accumulation for $AUC_{0-\tau}$; RA_{Cmax} = accumulation ratio of C_{max}; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a　Participant 001-153 (non-elderly, female) was excluded due to low observed exposure on all days.

b　The Day 5 values included participants 001-209 and 001-216 whose zuranolone dose was reduced to 40 mg on Day 3 and Day 2, respectively.

c　$t_{½,z}$ values were estimated only in elderly participants on Day 5 (n = 10 males; n = 8 females).

d RA_{Cmax} values were calculated as Day 5 C_{max}/Day 1 C_{max}.
e RA_{AUC} values were calculated as Day 5 $AUC_{0-\tau}$/Day 1 $AUC_{0-\tau}$.
出典：5.3.3.1-04_Table 14.2.3

ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの性別での薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.5-8 に示す.

投与 1 日目における初回投与後のズラノロンの血漿中曝露は，主に非高齢女性試験参加者の曝露低下により, 女性が男性よりもわずかに低かった. 女性のズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，男性と比較して約 22%及び 32%，試験参加者 001-153 を除いた場合約 5%及び 19%低かった.

投与 5 日目における定常状態の女性のズラノロンの血漿中曝露は，いずれのコホートにおいても男性と比べてわずかに低かった．高齢者コホートと非高齢者コホートを併せたズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は，男性より女性で，全試験参加者で約 21%及び 17%，試験参加者 001-153 を除いた場合約 12%及び 8%低かった．男女差は非高齢者コホート (試験参加者 001-153 を除いた場合約 15%) が，高齢者コホート (9%未満) よりもわずかに大きかった．試験参加者 001-153 を除いた場合，90%信頼区間は全ての比較で 1.0 を含んだ.

表 2.7.6.5-8 ズラノロン 50 mg を 5 日間反復投与したときの性別での薬物動態パラメータの比較 (薬物動態解析対象集団)

投与 1 日目

Treatment Comparison of Interest	Population	パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	
			All Participants	Excluding Participant 001-153 [a]
			Test/reference	Test/reference
Female (test) vs. Male (reference)	All	C_{max} (ng/mL)	0.783 (0.528, 1.163)	0.948 (0.777, 1.157)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.675 (0.471, 0.969)	0.813 (0.708, 0.933)
	Non-elderly	C_{max} (ng/mL)	0.578 (0.337, 0.994)	0.847 (0.642, 1.118)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.498 (0.303, 0.816)	0.721 (0.595, 0.874)
	Elderly	C_{max} (ng/mL)	1.061 (0.598, 1.884)	1.061 (0.797, 1.412)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.917 (0.543, 1.550)	0.917 (0.753, 1.118)

投与 5 日目

Treatment Comparison of Interest	Population	パラメータ	幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)	
			All Participants	Excluding Participant 001-153 [a]
			Test/reference	Test/reference
Female (test) vs. Male (reference)	All	C_{max} (ng/mL)	0.789 (0.619, 1.006)	0.879 (0.757, 1.021)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.827 (0.644, 1.062)	0.921 (0.785, 1.082)
	Non-elderly	C_{max} (ng/mL)	0.684 (0.490, 0.955)	0.849 (0.689, 1.047)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.695 (0.493, 0.980)	0.864 (0.691, 1.080)
	Elderly	C_{max} (ng/mL)	0.910 (0.639, 1.296)	0.910 (0.734, 1.128)
		$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	0.983 (0.683, 1.415)	0.983 (0.781, 1.238)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{max} = maximum plasma concentration
Analysis was based on an analysis of covariance model with natural-log-transformed PK parameters as the dependent variable, age (elderly/non-elderly), sex, age by sex as fixed effects covariates. Geometric LS mean and geometric LS mean ratio were obtained from back transformation of the LS mean and LS mean difference in the log scale. Only participants who did not reduce their Zuranolone dose were included in the analysis.
a Participant 001-153 (non-elderly female) was excluded due to low observed exposure on all dosing days.
出典：5.3.3.1-04_Table 14.2.5, Table 14.2.5.1

(C)　ズラノロン血漿中薬物動態パラメータ：非高齢者コホートの Day 6 の高用量投与時

非高齢者にズラノロンを 50 mg で 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血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-9 に示す.

ズラノロンの血漿中曝露は，3 投与量の中で 90 mg 投与後が最も高く，いずれの投与量も血漿中濃度は同程度であった．この理由として，投与直前の血漿中濃度にばらつきが確認されたこと，用量の差が小さいこと，各グループの例数が少なかったことが考えられる．6 日目の血漿中濃度は，90 mg 投与グループの方が 100 mg 投与グループより高かった．6 日目投与前の血漿中濃度の平均値 (変動係数) は，投与量 70 mg では 35.0 ng/mL (28.8%)，90 mg では 42.2 ng/mL (24.9%) 及び 100 mg では 23.9 ng/mL (40.9%) であった．ばらつきは，90 mg 投与グループの 2 例 (試験参加者 001-141 及び 001-146) で確認された AUC の最高値及び 100 mg 投与グループの 1 例 (試験参加者 001-153) で確認された AUC の最低値も反映されている．試験参加者 001-153 を除いた場合，投与量間における結果は類似しており，70 及び 90 mg と 100 mg の差はより小さかった.

6 日目の最終投与後の非高齢者コホートの $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，70 mg では 26.2 時間，90 mg では 24.4 時間，及び 100 mg では 22.6 時間であった．これらの値は，投与 5 日目の高齢者コホートの $t_{1/2,z}$ の幾何平均値 (28.2 時間) と比べてわずかに短く，高齢者コホートよりも少ない非高齢者コホートの蓄積と一致している (表 2.7.6.5-5 参照)．100 mg 投与グループでは，試験参加者 001-153 を含めた場合と含めない場合の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値は類似していた.

表 2.7.6.5-9　　非高齢者にズラノロンを 50 mg で 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血漿中薬物動態パラメータ (薬物動態解析対象集団)

パラメータ	統計値	6 日目の用量			
		70 mg (N = 5)	90 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	100 mg (N = 5) [a]
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	121.6 (28.9)	176.2 (37.9)	85.78 (194.4)	142.7 (10.9)
T_{max} (h)	Median (min, max)	6.00 (5.00, 6.00)	5.50 (5.00, 8.00)	5.00 (3.03, 5.00)	5.00 (5.00, 5.00)
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	Geo. mean (geo. CV%)	1502 (27.2)	2253 (34.0)	1067 (166.9)	1706 (10.6)
$t_{1/2,z}$ (h)	Geo. mean (geo. CV%)	26.18 (33.9)	24.36 (43.4)	22.61 (22.3)	22.26 (24.6)

$AUC_{0-\tau}$ = area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; geo. = geometric; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a　Participant 001-153 (non-elderly, female) was excluded due to low observed exposure on all days.

出典：5.3.3.1-04_Table 14.2.3

2.7.6.5.2.3　　安全性

(1)　有害事象

いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.5-10 に示す.

有害事象の発現割合は，高齢者コホート 100% (18/18 例)，非高齢者コホート 94.4% (17/18 例) であり，類似していた．有害事象の多くが軽度又は中等度で，治験薬との因果関係ありと判断され，全ての事象が治験終了までに回復した．高度の事象は，高齢者コホートの 2 例で認められた傾眠 2 件のみであった.

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は，神経系障害 (88.9%) であり，最も発現割合が高かった有害事象は，いずれのコホートも傾眠であった (高齢者コホート 88.9%，非高齢者コホート 83.3%).

Day 6 にズラノロン高用量 (70，90 又は 100 mg) を単回投与した非高齢者コホートで，Day 1～5 と比較して有害事象の発現割合及び重症度は高くなっておらず，Day 6 以降にのみ報告された有害事象は，振戦，精神運動制止遅滞及び感情不安定であった.

治験責任医師が治験薬と因果関係がありと判断した有害事象は，高齢者コホートで 94.4%及び非高齢者コホートで 88.9%であった．いずれかのコホートで発現割合が 20%以上の有害事象のうち治験薬と因果関係がありと判断された有害事象は，傾眠 (高齢者コホート 88.9%，非高齢者コホート 83.3% [以下同順])，振戦 (22.2%，11.1%)，浮動性めまい (27.8%，0%) 及び起立時心拍数増加 (0%，27.8%) であった.

表 2.7.6.5-10　　いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	高齢者	非高齢者			全体
	治験期間全体 N = 18 n (%)	治験期間全体 N = 18 n (%)	Day 1～5 [a] N = 18 n (%)	Day 6 以降 [a] N = 17 [b] n (%)	N = 36 n (%)
Any TEAE	18 (100)	17 (94.4)	15 (83.3)	10 (58.8)	35 (97.2)
神経系障害	17 (94.4)	15 (83.3)	12 (66.7)	8 (47.1)	32 (88.9)
傾眠	16 (88.9)	15 (83.3)	12 (66.7)	5 (29.4)	31 (86.1)
頭痛	4 (22.2)	6 (33.3)	4 (22.2)	3 (17.6)	10 (27.8)
振戦	4 (22.2)	2 (11.1)	0	2 (11.8)	6 (16.7)
浮動性めまい	5 (27.8)	0	0	0	5 (13.9)
平衡障害	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (5.6)
企図振戦	2 (11.1)	0	0	0	2 (5.6)
胃腸障害	4 (22.2)	3 (16.7)	3 (16.7)	0	7 (19.4)
下痢	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (11.1)	0	4 (11.1)
悪心	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (5.6)
臨床検査	0	6 (33.3)	4 (22.2)	2 (11.8)	6 (16.7)
起立時心拍数増加	0	6 (33.3)	4 (22.2)	2 (11.8)	6 (16.7)
精神障害	3 (16.7)	2 (11.1)	0	2 (11.8)	5 (13.9)
不眠症	2 (11.1)	0	0	0	2 (5.6)

TEAE = treatment-emergent adverse event
a　A TEAE with onset date/time between Day 1 IP dose date/time (inclusive) and Day 6 dose date/time (exclusive) is included in Day 1-Day 5; if Day 6 dosing does not exist, the TEAE is included in Day 1-Day 5 column. A TEAE with onset date/time ≥Day 6 IP dose date/time is included in Day 6 and after.
b　Excludes participant 001-133 who did not receive a dose on Day 6.
出典：5.3.3.1-04_Table 14.3.1.2

(2) 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった.

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．有害事象により治験薬の減量に至った試験参加者は，高齢者コホートの 2 例 (11.1%) で，中等度の有害事象 (浮動性めまい及び傾眠) を発現し，いずれの試験参加者も投与量 40 mg で治験を完了した.

(4) 臨床検査

治験期間中，コホート内及びコホート間において，血液生化学検査値，血液学的検査値，凝固検査値, 及び尿検査値にベースラインからの臨床的に重要な平均変化量は認められなかった.

(5) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量は，いずれのコホートにおいても臨床的に重要ではないと考えられた.

非高齢者コホートにおいて, 6 例の無症候性の起立時心拍数の変化が, 有害事象の起立時心拍数増加として報告された. これらは全て軽度で臨床症状を伴っていなかったが, 1 例以外は全て治験薬と因果関係がありと判断された.

(6) 心電図

コホート内及びコホート間において，心電図パラメータにベースラインからの臨床的に重要な平均変化量は認められなかった.

(7) C-SSRS

試験参加者の過去 24 ヵ月間及びそれ以前，並びに治験期間中に，自殺念慮，自殺行動又は自殺以外の自傷行動に該当する回答をした試験参加者はいなかった.

(8) MOAA/S

Day 1 及び 5 のほとんどの時点で，MOAA/S で覚醒が減少する兆候を示した試験参加者はほぼいなかった．MOAA/S スコアの低下 (スコア 3 又は 4) は，T_{max} 又はそれに近い時点で起こる傾向があり, 全試験参加者における全てのスコアが, Day 5 の 12 時間時点でスコア 5 に戻った.

(9) 認知機能

ズラノロン 50 mg の 5 日間投与に関連した認知機能に対する負の影響は，高齢者及び非高齢者において認められなかった．Day 6 の結果から，投与量が増加するにつれてより多くのテストで機能が低下し，治験薬が消失すると改善したことが示唆される．低下の程度と投与量との関連はないと考えられた.

2.7.6.5.3 結論

ズラノロンの定常状態血漿中曝露量は, 男性及び女性共に, 高齢者コホートが非高齢者コホートよりやや高かった．ズラノロンの定常状態血漿中曝露量は，いずれの年齢コホートでも女性が男性よりわずかに低かった. ズラノロン 70, 90 又は 100 mg の単回投与後の血漿中曝露量は, 50 mg 投与後の定常状態の曝露量よりも高かった.

有害事象の発現割合は，高齢者コホート及び非高齢者コホートで類似していた.

2.7.6.6　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]

2.7.6.6.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.6-2 に示す.

表 2.7.6.6-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-107
目的	1. 主目的 腎機能障害者及び腎機能正常者にズラノロンを単回投与したときの薬物動態を評価する. 2. 副次目的 腎機能障害者及び腎機能正常者にズラノロンを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	非盲検試験. 下表の eGFR に基づく腎機能障害の重症度の定義に従って高度腎機能障害者 6 例を高度腎障害コホートに割り当て，高度腎障害コホートの試験参加者と性別 (1：1)，平均年齢 (±10 歳) 及び平均 BMI (±20%) を合わせた腎機能正常者 6 例を腎機能正常コホートに割り当てた. 高度腎障害コホート及び腎機能正常コホートの結果を比較して，薬物動態又は安全性プロファイルに顕著な差 (AUC の 50%～100%増加，又は有害事象もしくは重篤な有害事象の発現割合の増加もしくは重症度の増悪) が認められた場合は，中等度腎障害コホート 及び軽度腎障害コホートを追加することとした．高度腎障害コホート及び腎機能正常コホートで得た安全性，忍容性及び薬物動態データをデータレビュー委員会で検討した結果，中等度及び軽度腎障害コホートを追加し，引き続きズラノロンのクリアランスと腎機能の関係を評価することとなった. **Cohort** / **N** / **eGFR [a] (mL/min/1.73 m^2) [b]** 高度腎障害コホート　6　< 30 and not on dialysis 腎機能正常コホート　6　≥ 90 [c] **追加コホート** 中等度腎障害コホート　6　30 to 59 軽度腎障害コホート　6　60 to 89 a　eGFR based on the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. b　For subjects with normal renal function, actual creatinine clearance, as determined by a 24-hour urine collection, may have been used in place of, or in conjunction with, the MDRD equation at the investigator's discretion. c　Subjects with eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2 were eligible provided serum creatinine values were stable at screening and admission, in the opinion of the investigator and the Sage medical monitor.
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 病態が安定した腎機能障害を有し，スクリーニング時及び入院時の血清クレアチニン値の差が 30%未満である者，又は腎機能が正常である者 (スクリーニング時及び入院時の eGFR が 90 mL/min/1.73 m^{2}以上の者又は eGFR が 90 mL/min/1.73 m^{2}未満でも血清クレアチニン値が安定している者) 2. 選択基準 • スクリーニング時に 18～80 歳の男性又は女性 • スクリーニング時及び入院時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18.0～40.0 の者 3. 除外基準

項目	内容
	• スクリーニング前2年以内に自殺行動の既往がある者，スクリーニング時又は入院時のC-SSRSの質問3，4又は5に「はい」と回答した者，又は治験責任(分担)医師により自殺の危険があると判断された者 • 治験の実施又は目的に支障を来たす可能性がある臨床的に重要な心血管，肝臓，呼吸器，胃腸，内分泌，免疫，皮膚，血液，腫瘍もしくは精神神経疾患を有する者，又はそれらの疾患の病歴がある者
目標症例数	合計24例(6例×4コホート)
症例数の設定根拠	症例数は，統計学的な考慮をせずに決定した．各コホート6例の試験参加者は，腎機能障害者におけるズラノロンの薬物動態の評価に十分な症例数であると考えられた．
使用薬剤	ズラノロン30 mgカプセル(ProFill)
投与方法	10時間以上絶食後，朝食(低脂肪食)後単回経口投与
投与期間	1日
評価方法(項目)及び評価基準	1. 薬物動態の評価 ズラノロンについて以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，CL/F，V_z/F及び$t_{1/2}$ 2. 安全性の評価 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，C-SSRS
統計解析方法	1. 薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象として行った．ズラノロンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを，図及び記述統計量を用いてコホートごとに要約した．特定の薬物動態パラメータについては，ズラノロンの血漿タンパク非結合率を用いて血漿中フリー体濃度からの推定値も示した． 自然対数変換した薬物動態パラメータ(C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$)に基づく共分散分析モデルを用いてコホートの比較を実施した．コホートをモデルの固定効果とし，ベースラインの体重(kg)を共変量とした．幾何最小二乗平均値及び平均値の差とその90%信頼区間を推定し，逆対数変換して比較したコホートの幾何平均値及び幾何平均比(試験群/対照群)を算出した．全ての比較において腎機能正常コホートを対照群とした． 血漿タンパク非結合率とズラノロンの血漿中濃度及びeGFRとの関係を明らかにするため，事後回帰分析を実施した． 2. 安全性解析 安全性解析対象集団を対象として行った．有害事象はMedDRA (version 21.0)に読み替え，発現例数及び発現割合を要約した． 有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の3カテゴリーで，因果関係は「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の3カテゴリーで判断した．治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象及び治験薬との因果関係が不明の有害事象を副作用として扱った．
実施地域及び施設数	米国，3医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.6-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Admission	Confinement Period					Follow-up /EOS
	Day −28 to Day −2	Day −1	Day 1 [a]	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5 and/or ET	Day 14 ± 2
Informed consent	X							
Inclusion/exclusion	X	X						
Demographics	X							
Renal function assessment [b]	X	X						
Medical history	X							
Physical examination	X	X					X	
Body weight/height [c]	X	X						
Complete blood count/serum chemistry [d]	X	X		X			X	
Urinalysis [d]	X	X		X			X	
Drug/alcohol urine screen [e]	X	X						
Pregnancy test [f]	X	X					X	
Hepatitis and HIV screen	X							
Vital signs [g]	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG [h]	X	X					X	
C-SSRS [i]	X	X					X	
Plasma zuranolone PK samples [j]			X	X	X	X	X	
Plasma protein binding samples [k]			X	X				
Administer zuranolone [l]			X					
Discharge							X	
Phone call								X
Adverse events [m]	X							
Prior and concomitant medications [n]	X							

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EOS = end of study; ET = early termination; HIV = human immunodeficiency virus; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; PK = pharmacokinetic

a Assessments on Day 1 were conducted predose (within 40 minutes) unless otherwise noted.

b Renal function was assessed by eGFR, calculated using the MDRD equation. For subjects with normal renal function, actual creatinine clearance, as determined by a 24-hour urine collection, may have been used in place of, or in conjunction with, the MDRD equation at the investigator's discretion.

c Height at screening only.

d Fasted laboratory values were obtained at screening, admission, and 24 and 96 hours following the zuranolone dose. At the Admission visit, 2 separate laboratory samples were obtained

(1 each for central and local laboratory analysis).

e If a subject with renal impairment was unable to produce urine, a blood drug screen and alcohol screen via breathalyzer were conducted.

f Serum pregnancy test (all women) at screening; urine pregnancy test (women of childbearing potential only) at Day −1 and Day 5.

g Vital signs were obtained at screening, admission, predose and 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, and 96 hours following the zuranolone dose. Predose vital signs were performed within 40 minutes prior to the zuranolone dose. All other vital signs were performed within ± 10 minutes of the scheduled times. Vital signs comprised both supine and standing for systolic and diastolic blood pressure and heart rate measurements. Heart rate and blood pressure were collected in the supine position after the subject had been resting for 5 minutes and then in the standing position. Respiratory rate, pulse oximetry, and temperature were collected once, in either position. When vital signs were scheduled at the same time as blood draws, vital signs were obtained first, with the blood sample collected as close to the scheduled time as possible.

h Twelve-lead ECGs were performed after the subject had been supine for at least 5 minutes.

i The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed during screening and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at admission and Day 5.

j Pharmacokinetic samples were obtained predose (within 40 minutes) and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours following the zuranolone dose. Pharmacokinetic samples up to 2 hours postdose were to be collected within ± 5 minutes of the scheduled time and samples collected after 2 hours postdose were to be collected within ± 15 minutes.

k Plasma samples for protein binding analysis were collected predose (within 40 minutes) and 5 and 24 hours (± 15 minutes) following the zuranolone dose.

l A single dose of zuranolone 30 mg was administered in the morning 30 minutes (± 15 minutes) after consumption of a low-fat breakfast on Day 1. Zuranolone was taken with 8 ounces (240 mL) of water.

m Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the subject’s participation in the study.

n Prior medications were collected at screening and concomitant medications were collected at each subsequent visit.

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

登録された試験参加者は 24 例 (軽度腎障害コホート，中等度腎障害コホート，高度腎障害コホート，腎機能正常コホートで各 6 例) であり，全例が治験を完了した．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は，それぞれ 24 例であった．

上記のコホートは，登録時 (スクリーニング時) の eGFR 及び/又はクレアチニンクリアランス (腎機能正常コホート) に基づいて定義した．薬物動態に関するコホート間の統計学的比較では，治験薬投与前のベースライン (Day −1) の eGFR に基づいてコホートを定義したため，高度腎障害コホートが 7 例，中等度腎障害コホートが 5 例，軽度腎障害コホートが 6 例，腎機能正常コホートが 6 例となった．

(2) 試験参加者特性

コホートごとの試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.6-3 に示す．

試験参加者の大多数は白人 (95.8%) 及び男性 (66.7%) であり，年齢の中央値は 70.0 歳 (範囲：51～76 歳) であった．

腎機能正常コホートには，高度腎障害コホートの試験参加者の平均 BMI の ± 20%以内となるような試験参加者を登録した．BMI の平均値及び中央値はいずれのコホートも概ね同程度であったが，体重に差が認められ，腎機能正常コホートの体重は腎障害コホートと比較して平均値で 10.17～14.54 kg 重く，中央値で 8.65～12.75 kg 重かった．

表 2.7.6.6-3 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Variable	Cohort				Overall (N = 24)
	Renal Impairment			Normal (N = 6)	
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)		
Age [a] (years)					
Mean (SD)	69.2 (6.01)	65.3 (9.93)	64.7 (6.06)	66.2 (6.68)	66.3 (7.08)
Median	71.0	69.5	66.5	66.5	70.0
Min, max	57, 73	51, 76	55, 70	59, 74	51, 76
Sex, n (%)					
Male	5 (83.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	16 (66.7)
Female	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (33.3)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	11 (45.8)
Hispanic or Latino	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	13 (54.2)
Race, n (%)					
Black or African American	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
White	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	23 (95.8)
Height [b] (cm)					
Mean (SD)	167.93 (10.040)	170.73 (4.789)	165.18 (7.694)	176.30 (7.002)	170.04 (8.252)
Median	170.05	168.95	165.20	176.00	170.60
Min, max	151.8, 179.1	166.1, 179.3	153.0, 174.3	166.2, 187.5	151.8, 187.5

Variable	Cohort				Overall (N = 24)
	Renal Impairment			Normal (N = 6)	
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)		
Weight [b] (kg)					
Mean (SD)	80.15 (15.309)	81.30 (15.243)	76.93 (15.113)	91.47 (5.642)	82.46 (13.744)
Median	83.80	85.60	81.50	94.25	85.35
Min, max	57.6, 95.5	60.0, 101.4	50.0, 92.3	83.9, 96.9	50.0, 101.4
Body mass index [b] (kg/m^2)					
Mean (SD)	28.173 (2.999)	27.830 (4.866)	27.928 (3.545)	29.607 (3.586)	28.385 (3.628)
Median	27.815	27.880	28.930	30.340	28.805
Min, max	25.00, 32.36	21.75, 35.34	21.36, 31.24	24.09, 34.14	21.36, 35.34

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
a At informed consent.
b At baseline, defined as the last nonmissing measurement prior to the dose of study drug.
出典：5.3.3.3-01_Table 14.1.2

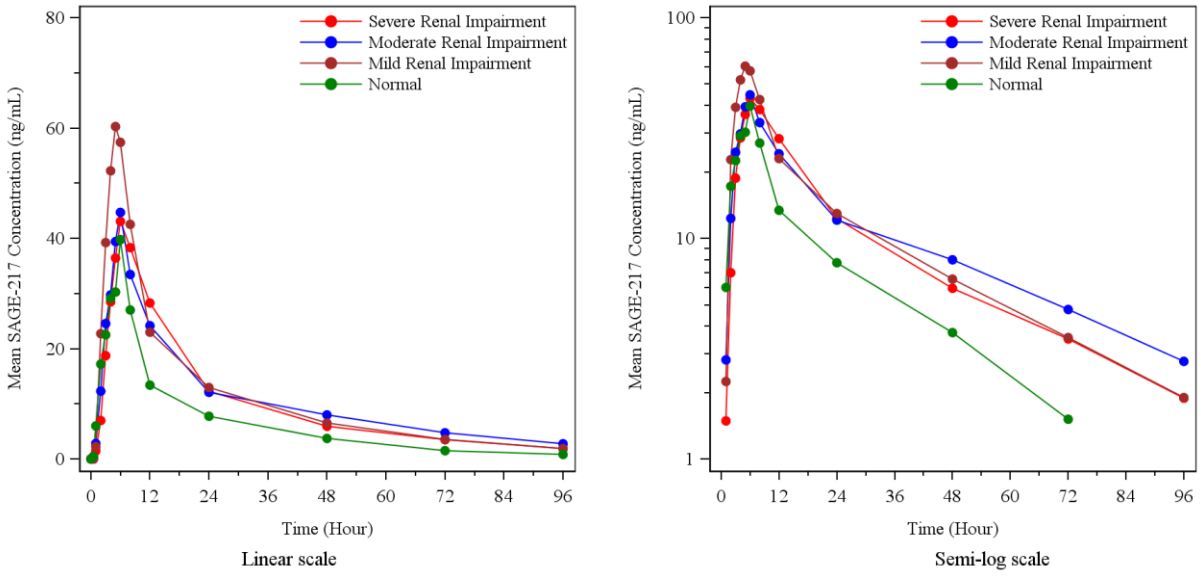
2.7.6.6.2.2 薬物動態

(1) 血漿中濃度

コホートごとのズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.6-1 に示す.

ズラノロン 30 mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき，ズラノロンの血漿中濃度は投与後約 0.5～1 時間から測定可能となった．各コホートのズラノロンの平均血漿中濃度は投与後 5.0～6.0 時間で C_{max} に到達後，二相性の消失を示し，投与後 48 時間以降も投与後 72 又は 96 時間まで測定可能な値を示した．腎機能障害者でのズラノロンの平均血漿中濃度は，腎機能正常者と比較して高かった.

図 2.7.6.6-1 ズラノロンの平均血漿中濃度推移



SAGE-217 = zuranolone
Cohorts were defined by the estimated glomerular filtration result and/or creatinine clearance (normal cohort) at enrollment.
出典：5.3.3.3-01_Figure 14.2.5

(2)　薬物動態パラメータ

ズラノロンの主な薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.6-4 に示す.

C_{max} 及び AUC のばらつきは，ほとんどのコホートでは低～中程度で，C_{max} の幾何平均値の変動係数は 19.1%～61.0%，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の変動係数は 20.1%～37.9%であった．全ての試験参加者で終末相が十分に捉えられた ($\%AUC_{ext}$ 21%未満)．腎機能障害者の C_{max} 及び AUC は腎機能正常者と比較して概ね高かった．腎機能障害者の $t_{1/2}$ は腎機能正常者と比較してわずかに長く，各コホートの幾何平均値は軽度腎障害コホートでは 26.8 時間，中等度腎障害コホートでは 29.7 時間，高度腎障害コホートでは 28.8 時間，腎機能正常コホートでは 22.1 時間であった．各コホートの T_{max} 中央値は投与後 5.0～6.0 時間であった.

表 2.7.6.6-4　　ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約

PK Parameter [b]	Cohort [a]			
	Renal Impairment			Normal (N = 6)
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)	
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	991.1 (37.9)	1112 (20.1)	1083 (28.2)	639.0 (26.8)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	887.1 (33.9)	983.5 (20.1)	1012 (27.2)	583.0 (27.4)
C_{max} (ng/mL)	50.20 (30.9)	43.87 (61.0)	64.88 (30.0)	43.98 (19.1)
$t_{1/2,z}$ (h)	28.76 (42.4)	29.66 (20.1)	26.76 (14.4)	22.07 (27.0)
T_{max} (h)	6.00 (6.00, 12.00)	5.50 (3.00, 12.00)	5.00 (4.00, 8.00)	5.50 (2.02, 6.00)
CL/F (L/h)	30.3 (37.9)	27.0 (20.0)	27.7 (28.1)	47.0 (26.7)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; CL/F = apparent total clearance; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a Cohorts were defined by the estimated glomerular filtration result and/or creatinine clearance (normal cohort) at enrollment.

b Results were reported as geometric mean (geometric CV%) for all parameters except T_{max}, which was reported as median (range).

出典：5.3.3.3-01_Table 14.2.2.1

(3)　タンパク結合

ズラノロンの血漿タンパク結合の要約を表 2.7.6.6-5 に示す.

ズラノロンは血漿タンパクと強く結合し，全ての試験参加者で血漿タンパク非結合率が 0.5%未満であった．投与後 5 及び 24 時間の血漿タンパク非結合率は，全てのコホートで同程度であった.

表 2.7.6.6-5　　ズラノロンの血漿タンパク結合の要約

Population [a]	Fraction Unbound (%) [b]	
	5 hours postdose	24 hours postdose
Severe renal impairment (N = 6)	0.319 (23.4)	0.294 (20.1)
Moderate renal impairment (N = 6)	0.280 (21.1)	0.211 (23.0)
Mild renal impairment (N = 6)	0.307 (25.3)	0.167 (26.4)
Normal (N = 6)	0.230 (15.3)	0.259 (15.0)

a Cohorts were defined by the estimated glomerular filtration result and/or creatinine clearance (normal cohort) at enrollment.

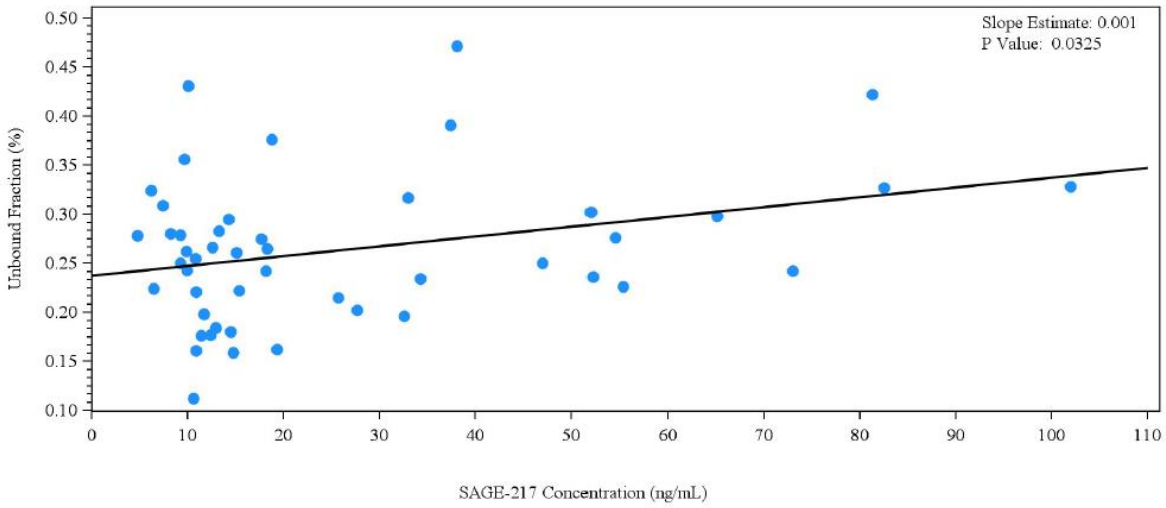
b Reported as geometric mean (geometric CV%).

出典：5.3.3.3-01_Table 14.2.2.2

投与後 5 及び 24 時間のズラノロンの血漿中濃度と，同じ時間に測定した血漿タンパク非結合率の関係を図 2.7.6.6-2 に示す．

ズラノロンの血漿中濃度と血漿タンパク非結合率の間には明らかな線形関係はなかった．回帰直線から，10 倍濃度範囲での血漿タンパク非結合率の増加率はわずか 36%であった．ただし，この解析では腎機能による血漿タンパク結合への影響の可能性を考慮しなかった．

図 2.7.6.6-2　　ズラノロンの血漿中濃度と血漿タンパク非結合率の関係

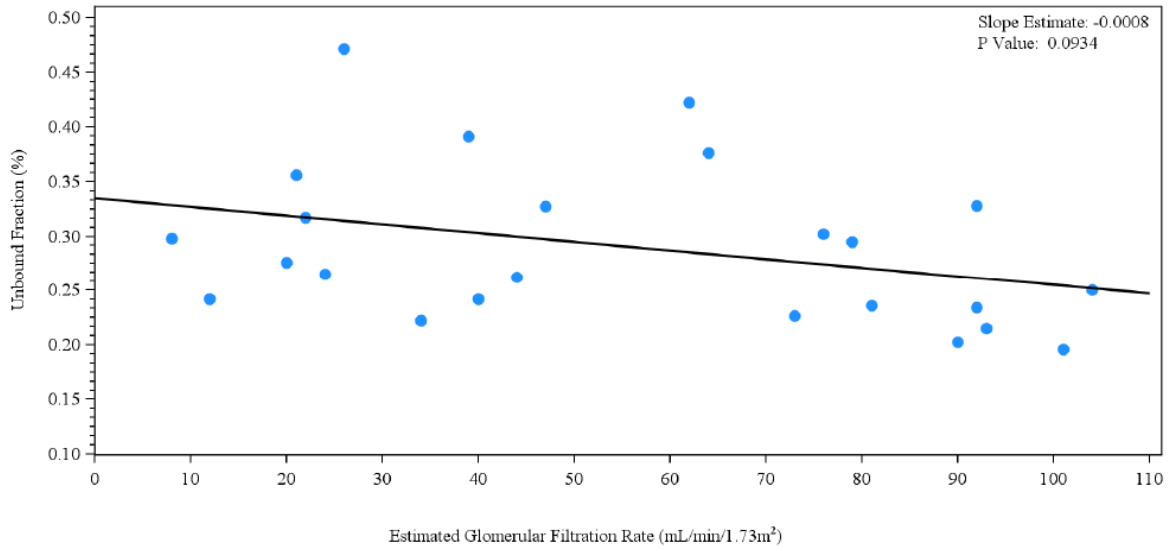


SAGE-217 = zuranolone
Each subject paired on unbound fraction and plasma concentration at 5h, and unbound fraction and plasma concentration at 24h post dose.
The linear regression model used above was: Unbound fraction = $\beta_0 + \beta_1 \times$ Plasma concentration. Regression line function was $Y = 0.237 + (0.001 \times X)$.
出典：5.3.3.3-01_Figure 14.2.13.1

投与後 5 及び 24 時間のズラノロンの血漿タンパク非結合率とベースラインの eGFR の関係をそれぞれ図 2.7.6.6-3 及び図 2.7.6.6-4 に示す．

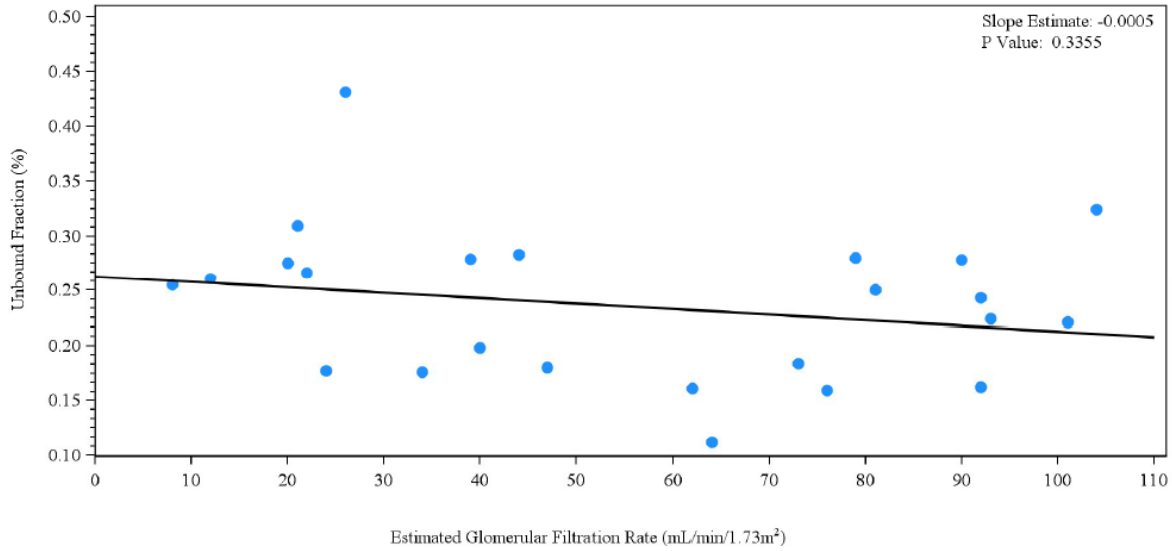
腎機能の低下に伴い投与後 5 及び 24 時間の血漿タンパク非結合率が増加する傾向が認められたが，その影響は小さかった．回帰直線から，eGFR が 100 mL/min/1.73 m^2 から 20 mL/min/1.73 m^2 まで低下すると，投与後 5 時間の血漿タンパク非結合率は約 25%増加し，同様に投与後 24 時間の血漿タンパク非結合率は約 18%増加した．

図 2.7.6.6-3 ズラノロンの投与後 5 時間の血漿タンパク非結合率とベースラインの eGFR との関係



The linear regression model used above was: Unbound fraction at 5h = $\beta_0 + \beta_1 \times$ baseline eGFR. Regression line function was Y = 0.3351 + (−0.0008 × X).
出典：5.3.3.3-01_Figure 14.2.14.1

図 2.7.6.6-4 ズラノロンの投与後 24 時間の血漿タンパク非結合率とベースラインの eGFR との関係



The linear regression model used above was: Unbound fraction at 24h = $\beta_0 + \beta_1 \times$ baseline eGFR. Regression line function was Y = 0.2624 + (−0.0005 × X).
出典：5.3.3.3-01_Figure 14.2.14.2

(4)　コホート間の統計学的比較

治験薬投与前のベースライン (Day −1) の eGFR に基づいてコホートを定義した場合の腎機能障害者と腎機能正常者でのズラノロンの薬物動態の比較を表 2.7.6.6-6，統計学的比較のフォレストプロットを図 2.7.6.6-5 に示す．

軽度腎障害コホートでのズラノロンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は腎機能正常コホートと比較してそれぞれ約 27%，36%及び 33%高かった．

中等度腎障害コホートでのズラノロンの C_{max} は腎機能正常コホートと比較して約 12%低く，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 37%及び 42%高かった．

高度腎障害コホートでのズラノロンの C_{max} は腎機能正常コホートと比較して同程度であったが，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ約 35%及び 38%高かった．

また，登録時のコホートを用いた場合の統計学的比較の結果は，前述の結果と同様に腎機能障害者でのズラノロンの曝露量が腎機能正常者と比較して高かった．

表 2.7.6.6-6　　腎機能障害者と腎機能正常者でのズラノロンの薬物動態の比較

Treatment Comparison of Interest [a]	PK Parameter	Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
Severe renal impairment (Test, N=7) versus normal (Reference, N = 6)	C_{max} (ng/mL)	48.46 (7)	48.67 (6)	0.996 (0.739, 1.342)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	903.9 (7)	671.9 (6)	1.345 (0.884, 2.046)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	1016 (7)	734.3 (6)	1.383 (0.896, 2.136)
Moderate renal impairment (Test, N = 5) versus normal (Reference, N = 6)	C_{max} (ng/mL)	42.98 (5)	48.87 (6)	0.880 (0.507, 1.525)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	938.9 (5)	684.2 (6)	1.372 (0.986, 1.910)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	1060 (5)	748.3 (6)	1.416 (1.011, 1.984)
Mild renal impairment (Test, N = 6) versus normal (Reference, N = 6)	C_{max} (ng/mL)	60.18 (6)	47.41 (6)	1.269 (1.075, 1.499)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	895.7 (6)	658.8 (6)	1.360 (1.054, 1.753)
	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	959.2 (6)	721.8 (6)	1.329 (1.031, 1.714)

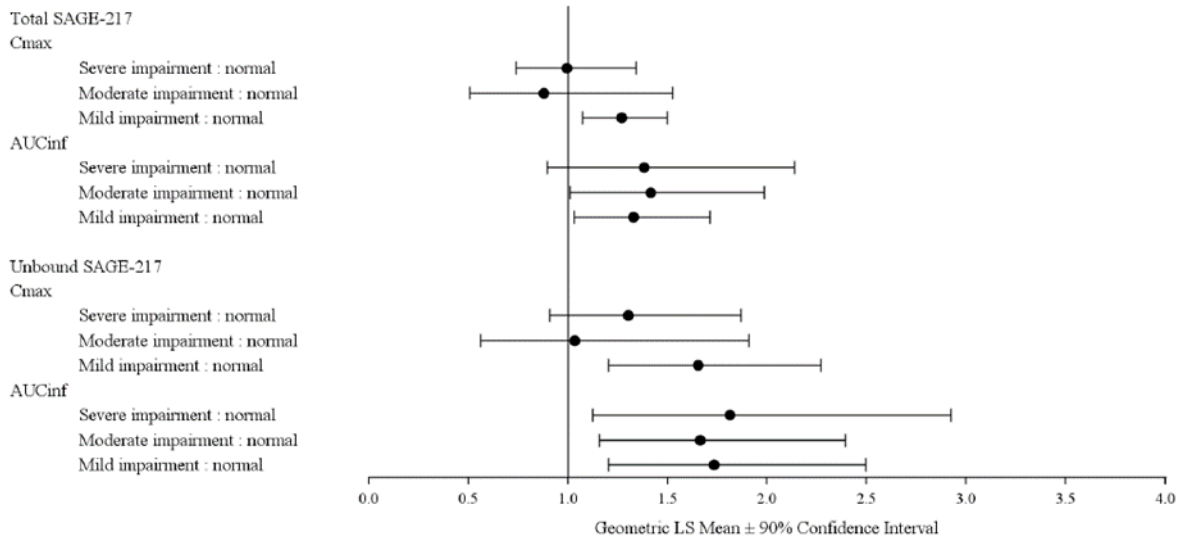
$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic

Analysis was based on an ANCOVA model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable, cohort as a fixed effect, and baseline weight as the covariate. Geometric LS mean and geometric LS mean ratio were obtained from back transformation of the LS mean and LS mean difference in the log scale.

a　Cohort was defined based on the eGFR at baseline.

出典：5.3.3.3-01_Table 14.2.3.1

図 2.7.6.6-5 ズラノロン及びズラノロンのフリー体から算出した薬物動態パラメータのモデルに基づく幾何最小二乗平均比 (及びその 90%信頼区間) のフォレストプロット



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.3-01_Figure 14.2.12.1.1

2.7.6.6.2.3 安全性

(1) 有害事象

全ての有害事象及び全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.6-7 及び表 2.7.6.6-8 に示す.

有害事象は 24 例中 5 例 (20.8%) に 5 件発現した．その内訳は，軽度腎障害コホートの 1 例 (16.7%) に 1 件，中等度腎障害コホートの 1 例 (16.7%) に 1 件，高度腎障害コホートの 1 例 (16.7%) に 1 件及び腎機能正常コホートの 2 例 (33.3%) に各 1 件であった．中等度腎障害コホートの 1 例に発現した傾眠 1 件は中等度であり，その他の 4 件は軽度であった．中等度の傾眠 1 件は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断され，発現日に無治療で回復した．2 例以上の試験参加者で発現した有害事象は，傾眠 (8.3% [2/24 例]) のみであった．有害事象は全て治験終了までに回復した.

副作用は 24 例中 3 例 (12.5%) に 3 件発現した．その内訳は，軽度腎障害コホートの 1 例 (16.7%) に 1 件 (傾眠)，中等度腎障害コホートの 1 例 (16.7%) に 1 件 (傾眠)，腎機能正常コホートの 1 例 (16.7%) に 1 件 (体位性めまい) であった.

表 2.7.6.6-7 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cohort				Overall (N = 24)
	Renal Impairment			Normal (N = 6)	
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)		
Participants with any TEAE	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (20.8)
神経系障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (12.5)
傾眠	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (8.3)
体位性めまい	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)
下痢	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
注入部位血管外漏出 [a]	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event
例数 (%)
a Occurred during flushing of the intravenous line after pharmacokinetic sample collection.
出典：5.3.3.3-01_Table 14.3.1.3

表 2.7.6.6-8 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cohort				Overall (N = 24)
	Renal Impairment			Normal (N = 6)	
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)		
Participants with any treatment-related AE	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (12.5)
神経系障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (12.5)
傾眠	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (8.3)
体位性めまい	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)

AE = adverse event
例数 (%)
a Occurred during flushing of the intravenous line after pharmacokinetic sample collection.
出典：5.3.3.3-01_Table 14.3.1.4

(2) 死亡，死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，死亡以外の重篤な有害事象，並びに治験薬の投与及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった.

(3) 臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の各検査値のベースラインからの平均変化量は，臨床的に重要ではないと判断された.

臨床検査値に関連する有害事象が認められた試験参加者はいなかった.

(4) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量及び仰臥位から立位への体位変換後の平均変化量は，臨床的に重要ではないと判断された.

腎機能正常コホートの1例で治験薬投与の48時間後に間欠性の起立性めまいが発現し，有害事象(体位性めまい)として報告された．当該事象は軽度であり，治験責任(分担)医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された．当該試験参加者の仰臥位及び立位での収縮期血圧は，ベースラインではそれぞれ121及び118 mmHg，治験薬投与後48時間ではそれぞれ116及び97 mmHgであった．当該事象は翌日に回復し，翌日の仰臥位及び立位での収縮期血圧は，それぞれ111及び113 mmHgであった．

(5) 心電図

心拍数，PR間隔，QRS時間，QT間隔及びQTcF間隔のベースラインからの平均変化量は，臨床的に重要ではないと判断された．

心電図検査の結果に関連する有害事象が認められた試験参加者はいなかった．

(6) コロンビア自殺評価スケール

試験参加者の過去 24 ヵ月間及びそれ以前，並びに治験期間中の自殺念慮，自殺行動又は自殺以外の自傷行動に該当する回答をした試験参加者はいなかった．

2.7.6.6.3 結論

本治験の結果から，軽度，中等度又は高度腎機能障害者ではズラノロンの曝露量が腎機能正常者と比較してやや高くなることが示されたが，安全性や忍容性への影響は認められなかった．全試験参加者でのズラノロンの平均血漿タンパク結合率は 99.5%超と高かった．成人試験参加者でのズラノロン 30 mg の単回投与は，腎機能障害の有無を問わず概ね良好な忍容性を示し，新たな安全性の懸念は認められなかった．

2.7.6.7　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]

2.7.6.7.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.7-2 に示す.

表 2.7.6.7-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-108
目的	1. 主目的 肝機能障害者及び肝機能正常者にズラノロンを単回投与したときの薬物動態を評価する. 2. 副次目的 肝機能障害者及び肝機能正常者にズラノロンを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	非盲検，並行群間比較試験. Child-Pugh 分類に基づく中等度肝機能障害者 6 例を中等度肝障害コホートに割り当て，中等度肝障害コホートの登録完了後に中等度肝障害コホートの試験参加者と性別 (1：1)，平均年齢 (±10 歳) 及び平均 BMI (±20%) を合わせた肝機能正常者 6 例を肝機能正常コホートに登録した．中等度肝障害コホート及び肝機能正常コホートで得た安全性，忍容性及び薬物動態データをデータレビュー委員会で検討した結果，高度肝障害コホート及び軽度肝障害コホートを追加し，引き続きズラノロンのクリアランスと肝機能の関係を評価することとなった. コホート / 試験参加者数 / Child-Pugh 分類 中等度肝障害コホート / 6 / クラス B (7～9 点) 肝機能正常コホート / 6 / 該当せず 追加コホート 高度肝障害コホート / 6 / クラス C (10～15 点) 軽度肝障害コホート / 6 / クラス A (5～6 点)
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 肝機能障害を有する又は肝機能が正常の成人 2. 選択基準 • スクリーニング時に 18～75 歳の男性又は女性 • スクリーニング時及び入院時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18.0～40.0 の者 • スクリーニング時に肝機能正常の者，又は Child-Pugh 分類に基づく肝機能障害の重症度で軽度，中等度もしくは高度に該当した者 3. 除外基準 • スクリーニング前 2 年以内に自殺行動の既往がある者，スクリーニング時又は入院時の C-SSRS の質問 3，4 又は 5 に「はい」と回答した者，又は自殺の危険があると治験責任 (分担) 医師が判断した者
目標症例数	合計 24 例 (6 例 × 4 コホート)
症例数の設定根拠	症例数は，統計学的な考慮をせずに決定した．各コホート 6 例の試験参加者は，肝機能障害者におけるズラノロンの薬物動態の評価に十分な症例数であると考えられた.
使用薬剤	ズラノロン 30 mg カプセル (ProFill)，ズラノロン 20 mg カプセル (ProFill)

項目	内容
投与方法	• 軽度及び中等度肝障害コホート及び肝機能正常コホート：ズラノロン 30 mg を，10 時間以上絶食後，朝食 (低脂肪食) 後単回経口投与 • 高度肝障害コホート：ズラノロン 20 mg を，10 時間以上絶食後，朝食 (低脂肪食) 後単回経口投与
投与期間	1 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 ズラノロンについて以下の薬物動態パラメータを算出した． C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，CL/F，$t_{1/2,z}$ 及び T_{max} 2. 安全性の評価 有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，心電図，C-SSRS
統計解析方法	1. 薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象として行った．ズラノロンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを，記述統計量及び図を用いてコホートごとに要約した．特定の薬物動態パラメータについては，ズラノロンの血漿タンパク非結合率を用いて血漿中フリー体濃度からの推定値も示した． 自然対数変換した用量補正後の薬物動態パラメータ (DN-$AUC_{0\text{-}last}$，DN-$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び DN-C_{max}) に基づく共分散分析モデルを用いてコホート間で比較した．コホートをモデルの固定効果とし，ベースラインの体重 (kg) を共変量とした．最小二乗平均値及び平均差とその 90%信頼区間を推定し，逆対数変換して，比較したコホートの幾何平均値及び幾何平均比 (試験群／対照群) を算出した．全ての比較において肝機能正常コホートを対照群とした． 2. 安全性解析 安全性解析対象集団を対象として行った．有害事象は MedDRA (version 21.0) に読み替え，有害事象の発現例数及び発現割合を要約した． 有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の 3 カテゴリーで判断した．治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象及び治験薬との因果関係が不明の有害事象を副作用として扱った．
実施地域及び施設数	米国，3 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.7-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Admission	Confinement Period					Follow-up /EOS
	Day −8 to Day −2	Day −1	Day 1 [a]	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5 and/or ET	Day 14 ± 2
Informed consent	X							
Inclusion/exclusion	X	X						
Demographics	X							
Hepatic function classification [b]	X							
Medical history	X							
Serum FSH test [c]	X							
Physical examination [d]	X	X					X	
Body weight/height [e]	X	X						
Complete blood count/serum chemistry [f]	X	X		X			X	
Urinalysis [f]	X	X		X			X	
Drug/alcohol urine screen	X	X						
Pregnancy test [g]	X	X					X	
Hepatitis and HIV screen	X							
Vital signs [h]	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG [i]	X	X					X	
C-SSRS [j]	X	X					X	
Plasma zuranolone PK samples [k]			X	X	X	X	X	
Plasma protein binding samples [l]			X	X				
Administer zuranolone [m]			X					
Discharge							X	
Phone call								X
Adverse events [n]	X							
Prior and concomitant medications [o]	X							

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic

a Assessments on Day 1 were conducted predose (within 40 minutes) unless otherwise noted.

b Hepatic function was assessed by the Child-Pugh Score.

c Serum FSH test was performed for female participants who had at least 12 months without menses.

d Included cognitive, neurological, and mental status examinations.

e Height at Screening only.

f Fasted laboratory values were obtained at Screening, admission, and 24 and 96 hours following the zuranolone dose. At admission, 2 separate laboratory samples were obtained (1 each for central and local laboratory analysis).

g Serum pregnancy test (all female participants) at Screening; urine pregnancy test (female participants of childbearing potential only) on Day −1 and Day 5.

h Vital signs were obtained at Screening, admission, predose and 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, and 96 hours following the zuranolone dose. Predose vital signs were performed within 40 minutes

prior to the zuranolone dose; all other vital signs were performed within ± 10 minutes of the scheduled times. Vital signs comprised both supine and standing for systolic and diastolic blood pressure and heart rate measurements. Heart rate and blood pressure were collected after the participant had been supine for 5 minutes then after the participant was standing. Respiratory rate, pulse oximetry, and temperature were collected once, in either position. When vital signs were scheduled at the same time as blood draws, vital signs were obtained first, with the blood sample collected as close to the scheduled time as possible.

i Twelve-lead ECGs were performed after the participant had been supine for at least 5 minutes.

j The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed during Screening and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at admission and Day 5.

k Pharmacokinetic samples were obtained predose (within 40 minutes) and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours following the zuranolone dose. Pharmacokinetic samples up to 2 hours postdose were collected within ± 5 minutes of the scheduled time and samples collected after 2 hours postdose were collected within ± 15 minutes.

l Plasma samples for protein binding analysis were collected predose (within 40 minutes) and 5 and 24 hours (± 15 minutes) following the zuranolone dose.

m A single dose of zuranolone was administered with 8 ounces (240 mL) of water in the morning 30 minutes (± 5 minutes) after the start of a low-fat breakfast on Day 1.

n Adverse events were collected starting at the time of obtaining informed consent and throughout the duration of participation in the study.

o Prior medications were collected at Screening and concomitant medications were collected at each subsequent visit.

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

登録された試験参加者は 24 例 (軽度，中等度及び高度肝障害コホートが各 6 例，肝機能正常コホートが 6 例) であり，全例が治験を完了した．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は，それぞれ 24 例であった．

(2) 試験参加者特性

コホートごとの試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-3 に示す．

各コホートの男性の割合は 66.7%～100%であり，年齢の中央値は全てのコホートで概ね類似していた (58.0～63.5 歳).

肝機能正常コホートの試験参加者は，性別，平均年齢 (±10 歳) 及び平均 BMI (±20%) に関して中等度肝障害コホートと人口統計学的に合わせた．肝障害コホート間の人口統計学的特性は概ね類似していたが，高度肝障害コホートの試験参加者は他の肝障害コホートの試験参加者と比較して体重が重く，高度肝障害コホートの体重の中央値 (101.75 kg) は肝機能正常コホートの体重の中央値 (83.90 kg) と比較しても重かった．その他の人口統計学的特性は全てのコホート間で概ね同程度であった．

表 2.7.6.7-3 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Variable	Cohort				Overall (N = 24)
	Hepatic Impairment			Normal (N = 6)	
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)		
Age [a] (years)					
Mean (SD)	59.0 (6.81)	63.0 (7.56)	57.5 (12.91)	61.7 (5.99)	60.3 (8.45)
Median	58.0	63.5	59.5	61.0	62.5
Min, max	52, 67	53, 73	38, 75	53, 70	38, 75
Sex, n (%)					
Male	6 (100)	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	20 (83.3)
Female	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (16.7)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	11 (45.8)
Hispanic or Latino	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	13 (54.2)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
Black or African American	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (12.5)
White	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	3 (50.0)	20 (83.3)
Height [b] (cm)					
Mean (SD)	176.27 (7.555)	169.35 (4.182)	169.43 (8.578)	169.15 (9.157)	171.05 (7.740)
Median	179.50	169.40	170.30	169.50	172.00
Min, max	162.3, 182.0	162.8, 174.0	156.5, 178.2	155.0, 182.0	155.0, 182.0

Variable	Cohort				Overall (N = 24)
	Hepatic Impairment			Normal (N = 6)	
	Severe (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)		
Weight [b] (kg)					
Mean (SD)	99.32 (17.372)	88.38 (17.991)	84.00 (17.529)	82.65 (9.119)	88.59 (16.296)
Median	101.75	90.85	83.50	83.90	90.05
Min, max	72.9, 121.9	54.7, 104.6	64.6, 107.6	72.4, 92.9	54.7, 121.9
Body mass index [b] (kg/m^2)					
Mean (SD)	31.85 (4.378)	30.67 (5.437)	29.27 (5.426)	28.92 (2.536)	30.18 (4.451)
Median	31.60	31.25	30.25	28.70	30.55
Min, max	26.7, 36.8	20.6, 36.6	20.7, 35.1	25.9, 32.7	20.6, 36.8

max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
a At informed consent.
b At baseline, defined as the last nonmissing measurement prior to the dose of investigational product.
出典：5.3.3.3-02_Table 14.1.2

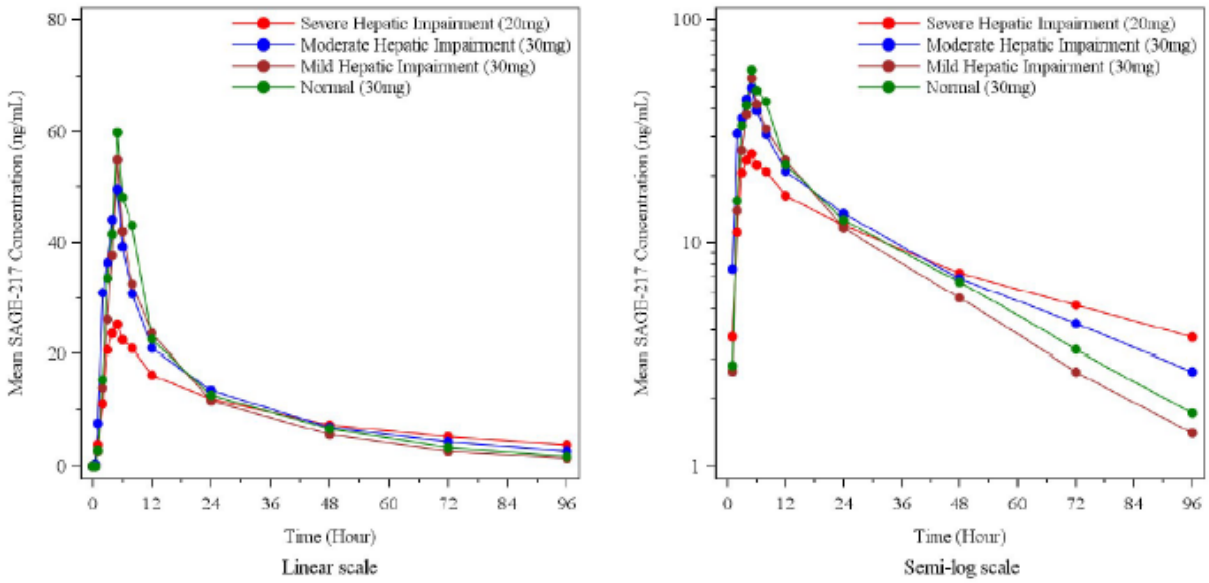
2.7.6.7.2.2 薬物動態

(1) 血漿中濃度

コホートごとのズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に示す.

低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき，各コホートのズラノロンの平均血漿中濃度は投与後 0.5～1 時間から測定可能な値となった．各コホートのズラノロンの平均血漿中濃度は投与後 4.5～5.0 時間で C_{max} に到達後，二相性の消失を示し，投与後 48 時間以降もほとんどの試験参加者で投与後 72 又は 96 時間まで測定可能であった．軽度及び中等度肝障害コホートでの平均血漿中濃度は肝機能正常コホートと概ね類似していた．投与後 24 時間までの高度肝障害コホートでの平均血漿中濃度は肝機能正常コホートと比較して低かったが，これは高度肝障害コホートでの用量 (20 mg) が肝機能正常コホートでの用量 (30 mg) に比べて低かったためと考えられる．投与後 48 時間以降の高度肝障害コホートでの平均血漿中濃度は肝機能正常コホートと比較して高かった.

図 2.7.6.7-1　　ズラノロンの平均血漿中濃度推移



SAGE-217 = zuranolone
Concentration values below the limit of quantification were set to 0 in the calculation of the mean.
出典：5.3.3.3-02_Figure 14.2.5

(2)　薬物動態パラメータ

ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.7-4 に示す.

C_{max} 及び AUC のばらつきは，いずれのコホートでも中程度で，C_{max} の幾何平均値の変動係数は 19.1%～31.4%，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値の変動係数は 26.3%～55.6%であった．各コホートの T_{max} の中央値は投与後 4.5～5.0 時間であった．ほとんどの試験参加者で終末相が十分に捉えられていた (高度肝障害コホートの 3 例 [$\%AUC_{ext}$ 25%～40%] 以外は$\%AUC_{ext}$ 20%未満)．肝機能正常コホートと軽度肝障害コホートの $t_{1/2,z}$ は同程度であったが，肝機能障害の重症度が上がるほど $t_{1/2,z}$ が延長する傾向が認められた．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は，肝機能正常コホートで 24.6 時間，軽度肝障害コホートで 22.4 時間，中等度肝障害コホートで 30.4 時間，高度肝障害コホートで 44.0 時間であった．軽度又は中等度肝障害コホートの CL/F 及び体重補正後の CL/F (WN-CL/F) はいずれも肝機能正常コホートと同程度であったが，高度肝障害コホートの CL/F 及び WN-CL/F は肝機能正常コホートと比較して低かった.

表 2.7.6.7-4　　ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約

PK Parameter [a]	Cohort			
	Hepatic Impairment			Normal (N = 6)
	Severe [b] (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)	
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	1074 (41.5)	1020 (55.6)	887.5 (45.4)	1044 (29.3)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	824.9 (30.9)	907.8 (49.4)	814.4 (43.5)	961.1 (26.3)
C_{max} (ng/mL)	28.69 (19.1)	54.66 (30.4)	59.16 (31.4)	60.62 (21.5)
$t_{1/2,z}$ (h)	43.96 (44.7)	30.41 (36.9)	22.40 (38.9)	24.58 (26.8)
T_{max} (h)	5.00 (3.00, 8.00)	4.50 (3.00, 6.00)	5.00 (5.00, 12.00)	5.00 (3.00, 8.00)
CL/F (L/h)	18.62 (41.6)	29.40 (55.7)	33.79 (45.4)	28.74 (29.3)

PK Parameter [a]	Cohort			
	Hepatic Impairment			Normal
	Severe [b] (N = 6)	Moderate (N = 6)	Mild (N = 6)	(N = 6)
WN-CL/F (L/h/kg)	0.190 (46.3)	0.340 (38.3)	0.410 (42.3)	0.349 (30.0)
DN-C_{max} (ng/mL/mg)	1.438 (19.0)	1.821 (30.3)	1.970 (31.4)	2.022 (21.3)
DN-$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL/mg)	41.26 (30.8)	30.22 (49.5)	27.14 (43.5)	32.04 (26.3)
DN-$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·ng/mL/mg)	53.70 (41.5)	33.98 (55.6)	29.59 (45.4)	34.79 (29.5)

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; DN = dose-normalized; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a Results were reported as geometric mean (geometric CV%) for all parameters except T_{max}, which was reported as median (range).

b Participants received 20 mg zuranolone.

出典：5.3.3.3-02_Table 14.2.2.1

(3) タンパク結合

ズラノロンの血漿タンパク結合のデータを表 2.7.6.7-5 に示す.

ズラノロンは血漿タンパクと強く結合し，全ての試験参加者で血漿タンパク非結合率が 0.5%未満であった．投与後 5 及び 24 時間の血漿タンパク非結合率は，全てのコホートで同程度であった.

表 2.7.6.7-5 ズラノロンの血漿タンパク結合の要約

Hepatic Impairment Cohort	Fraction Unbound (%) [a]	
	5 hours postdose	24 hours postdose
Normal (N = 6)	0.237 (23.6)	0.208 (9.2)
Mild (N = 6)	0.163 (29.9)	0.216 (38.7) [b]
Moderate (N = 6)	0.290 (28.1)	0.282 (18.3)
Severe (N = 6)	0.255 (13.1)	0.185 (31.1)

a Reported as geometric mean (geometric CV%).

b N = 5

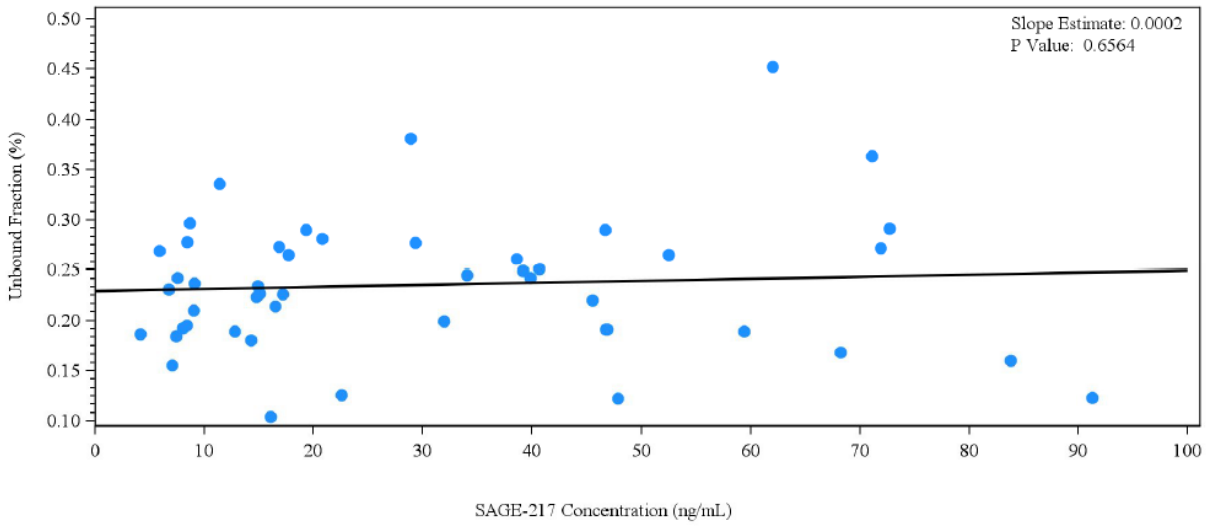
出典：5.3.3.3-02_Table 14.2.2.2

投与後 5 及び 24 時間のズラノロンの血漿中濃度と，同じ時間に測定した血漿タンパク非結合率の関係を図 2.7.6.7-2 に示す.

ズラノロンの血漿中濃度と血漿タンパク非結合率の間には明らかな相関はなく，本治験で観察した濃度の範囲では，ズラノロンの血漿タンパク結合は血漿中濃度に依存しないことが示された.

また，ズラノロンの投与後 5 時間の血漿タンパク非結合率と Child-Pugh スコアの間にも相関はなかったが，ベースラインの血清アルブミン値が高いほど血漿タンパク非結合率が低い傾向が認められた.

図 2.7.6.7-2　　ズラノロンの血漿中濃度と血漿タンパク非結合率の関係



SAGE-217 = zuranolone
Each subject paired on unbound fraction and plasma concentration at 5h, and unbound fraction and plasma concentration at 24h post dose.
The linear regression model used above was: Unbound fraction = $\beta_0 + \beta_1 \times$ Plasma concentration. Regression line function was Y = 0.229 + (0.0002 × X).
出典：5.3.3.3-02_Figure 14.2.14.1

(4)　コホート間の統計学的比較

肝機能障害者及び肝機能正常者における用量補正後の C_{max} (DN-C_{max}) 及び AUC (DN-AUC) の統計解析結果を表 2.7.6.7-6 に，統計学的比較のフォレストプロットを図 2.7.6.7-3 に示す．

軽度及び中等度肝障害コホートでのズラノロンの用量補正後の曝露量は肝機能正常コホートと類似していた．

高度肝障害コホートでのズラノロンの DN-C_{max} は肝機能正常コホートと比較して約 24%低く，DN-$AUC_{0\text{-last}}$ 及び DN-$AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ約 39%及び 56%高かった．

表 2.7.6.7-6　　ズラノロンの用量補正後の薬物動態パラメータの統計学的比較

Treatment Comparison of Interest	PK Parameter	Geometric LS Means [a]		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
Severe Hepatic Impairment (20 mg) (Test) vs Normal (30 mg) (Reference)	DN-C_{max} (ng/mL/mg)	1.482 (6)	1.961 (6)	0.756 (0.583,0.978)
	DN-$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL/mg)	42.92 (6)	30.80 (6)	1.394 (0.968,2.007)
	DN-$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·ng/mL/mg)	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/mg)	1.885 (6)	1.952 (6)	0.965 (0.777,1.200)
	DN-$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL/mg)	31.71 (6)	30.53 (6)	1.039 (0.743,1.451)
	DN-$AUC_{0\text{-inf}}$ (h·ng/mL/mg)	35.78 (6)	33.04 (6)	1.083 (0.741,1.583)

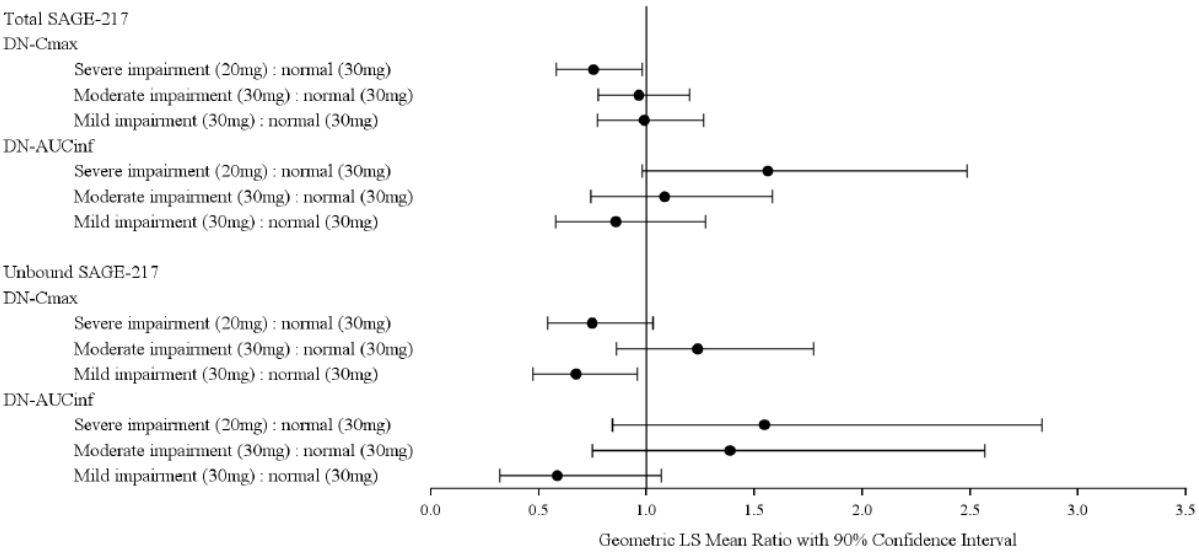
Mild Hepatic Impairment (30 mg) (Test) vs Normal (30 mg) (Reference)	DN-C_{max} (ng/mL/mg)	1.984 (6)	2.008 (6)	0.988 (0.773,1.264)
	DN-$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL/mg)	27.30 (6)	31.85 (6)	0.857 (0.597,1.232)
	DN-$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL/mg)	29.73 (6)	34.62 (6)	0.859 (0.579,1.274)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; DN = dose-normalized; LS = least square; PK = pharmacokinetic

a Analysis was based on an analysis of covariance 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 LS mean and geometric LS mean ratio were obtained from back transformation of the LS mean and LS mean difference in the log scale.

出典：5.3.3.3-02_Table 14.2.3

図 2.7.6.7-3 ズラノロン及びズラノロンのフリー体から算出した薬物動態パラメータのモデルに基づく幾何最小二乗平均比 (及びその 90%信頼区間) のフォレストプロット



AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity; C_{max} = maximum plasma concentration; DN = dose-normalized; LS = least squares; SAGE-217 = zuranolone

出典：5.3.3.3-02_Figure 14.2.13.1

2.7.6.7.2.3 安全性

(1) 有害事象

全ての有害事象及び全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.7-7 及び表 2.7.6.7-8 に示す.

有害事象は24例中9例 (37.5%) に発現した. その内訳は, 軽度肝障害コホートの3例 (50.0%), 中等度肝障害コホートの 2 例 (33.3%), 高度肝障害コホートの 4 例 (66.7%) で, 肝機能正常コホートでは有害事象は認められなかった. 有害事象は全て軽度で, 治験薬との関連ありと判断された. 2 例以上で認められた有害事象は傾眠 (29.2% [7/24 例]) のみであった. 有害事象は全て治験終了までに回復した.

表 2.7.6.7-7 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cohort Hepatic Impairment Severe (N = 6)	 Moderate (N = 6)	 Mild (N = 6)	Normal (N = 6)	Overall (N = 24)
Participants with any TEAE	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	9 (37.5)
神経系障害	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	9 (37.5)
傾眠	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	7 (29.2)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
体位性めまい	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)
振戦	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event
例数 (%)
AEs were coded based on MedDRA dictionary version 21.0.
出典：5.3.3.3-02_Table 14.3.1.3

表 2.7.6.7-8 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cohort n Hepatic Impairment Severe (N = 6)	 Moderate (N = 6)	 Mild (N = 6)	Normal (N = 6)	Overall (N = 24)
Participants with any treatment-related AE	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	9 (37.5)
神経系障害	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	9 (37.5)
傾眠	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	7 (29.2)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
体位性めまい	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)
振戦	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)

AE = adverse event
例数 (%)
AEs were coded based on MedDRA dictionary version 21.0.
出典：5.3.3.3-02_Table 14.3.1.4

(2) 死亡，死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，死亡以外の重篤な有害事象並びに治験薬の投与及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった.

(3) 臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の各検査値のベースラインからの平均変化量は，いずれのコホートも臨床的に重要ではないと判断された.

治験薬投与後の肝機能検査値が，ALT 基準値上限の 3 倍超，AST 基準値上限の 3 倍超，ALP 基準値上限の 1.5 倍超又はビリルビン基準値上限の 1.5 倍超のいずれかに該当した肝機能検査値が 6 例で 8 件認められた．軽度肝障害コホートでは 1 例で基準値上限の 3 倍超の ALT 値，1 例で基準値上限の 5 倍超の AST 値が認められた．中等度肝障害コホートでは臨床的に重要である可能性のある肝機能検査値は認められなかった．高度肝障害コホートでは 1 例で基準値上限の 3 倍超の AST 値，1 例で基準値上限の 1.5 倍超の ALP 値，4 例で基準値上限の 1.5 倍超のビリル

ビン値が認められた．しかし，肝機能障害の既往歴からいずれも臨床的に重要ではないと判断された．

(4) バイタルサイン

投与後 96 時間の収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，動脈血酸素飽和度及び口腔温のベースラインからの平均変化量は，いずれのコホートも臨床的に重要ではないと判断された．

起立性低血圧 (仰臥位から立位への体位変換後の収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下又は拡張期血圧が 10 mmHg 以上低下) が軽度肝障害コホートの 1 例，中等度肝障害コホートの 2 例，肝機能正常コホートの 1 例で認められた．起立性高血圧 (仰臥位から立位への体位変換後の収縮期血圧が 20 mmHg 以上上昇) が軽度肝障害コホートの 1 例，中等度肝障害コホートの 2 例，肝機能正常コホートの 1 例で認められた．しかし，いずれの試験参加者も無症状であった．

軽度肝障害コホートの 1 例で投与後約 4 時間に認められた起立性めまいが軽度の有害事象 (体位性めまい) として報告され，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された．ベースラインの仰臥位及び立位での収縮期血圧がそれぞれ 102 及び 96 mmHg であったのに対し，治験薬投与後 4 時間の仰臥位及び立位での収縮期血圧はそれぞれ 110 及び 98 mmHg であった．当該事象は発現後 7 時間で回復し，投与後 24 時間の仰臥位及び立位での収縮期血圧はそれぞれ 104 及び 97 mmHg であった．

(5) 心電図

Day 5 の心拍数，PR 間隔，QRS 時間，QT 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は，いずれのコホートも臨床的に重要ではないと判断された．

ほとんどの試験参加者 (軽度及び中等度肝障害コホート，肝機能正常コホートの全試験参加者及び高度肝障害コホートの 4 例) で，治験薬投与後の QTcF 間隔の最大値は 450 msec 以下であった．投与後の QTcF 間隔の最大値が 450 msec を超えた高度肝障害コホートの 2 例のうち，1 例の入院時の QTcF 間隔は 465 msec，Day 5 の QTcF 間隔は 460 msec で，もう 1 例の入院時の QTcF 間隔は 446 msec，Day 5 の QTcF 間隔は 458 msec であった．両試験参加者とも無症状であった．500 msec を超える QTcF 間隔，QTcF 間隔のベースラインからの 30 msec 以上の延長及び心電図に関連する有害事象は認められなかった．

(6) コロンビア自殺評価スケール

試験参加者の過去 24 ヵ月間及びそれ以前，並びに治験期間中の自殺念慮，自殺行動又は自殺以外の自傷行動に該当する回答をした試験参加者はいなかった．

2.7.6.7.3 結論

高度肝機能障害者でのズラノロンの用量補正後の曝露量は，肝機能正常者と比較して $AUC_{0\text{-last}}$ で約 39%，$AUC_{0\text{-inf}}$ で約 56%高かった．この変化に伴って有害事象が肝機能正常者と比較して多く認められることはなかった．軽度及び中等度肝機能障害者では，ズラノロンの薬物動態に変化は認められなかった．

本治験でのズラノロンの単回投与は概ね良好な忍容性を示し，安全性に大きな問題はなかった．肝機能障害者と肝機能正常者の間で有害事象プロファイルの差は認められなかった．肝機能障害者で重要な所見は認められなかった．

2.7.6.8　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]

2.7.6.8.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.8-2，表 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-4 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-102
目的	1. 主目的 • 健康成人にズラノロン内服液を反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する. 2. 副次目的 • ズラノロン内服液を反復投与したときの薬物動態を検討する. • ズラノロン内服液を反復投与したときの薬力学的効果を検討する. • ズラノロン内服液の CYP3A4 又は CYP2B6 に対する誘導能をシンバスタチン及びブプロピオンを用いて検討する. 3. 探索的目的 • ズラノロン内服液を反復投与したときの睡眠の質に及ぼす影響を評価する.
治験デザイン	本治験は，MADパートとDDIパートの2つのパートから構成された. • MADパート：二重盲検，プラセボ対照 • DDIパート：非盲検
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 • 健康成人 2. 選択基準 • スクリーニング時に 18 歳以上 55 歳以下の歩行可能な男性及び女性であり，治験責任 (分担) 医師により臨床的に重要な医学的障害の病歴又は所見がないと判断され，スクリーニング時の診察，神経学的検査，臨床検査値，バイタルサイン及び ECG が臨床的に許容できる者 • スクリーニング時の BMI が 18.0 以上及び 32.0 以下の者 3. 除外基準 • 2 年以内に自殺行動の既往のある者，もしくはスクリーニング時又は入院来院時に C-SSRS の 3，4 あるいは 5 の質問に「はい」と答えた者，もしくは現在自殺の危険がある者
目標症例数	• MADパート：36例 (12例 [ズラノロン群9例，プラセボ群3例] × 3cohorts) • DDIパート：12例
症例数の設定根拠	正式な症例数の計算は行われなかった．各 cohort 及び各用量レベルの試験参加者数は，ズラノロンを反復投与したときの予備的な安全性及び忍容性を評価するのに十分であると考えられた.
使用薬剤	• MADパート：ズラノロン内服液1 mg/mL，ズラノロン内服液6 mg/mL，プラセボ • DDIパート：ズラノロン内服液6 mg/mL，ブプロピオン100 mg，シンバスタチン20 mg
投与方法	**MADパート** • cohort 1及びcohort 2：ズラノロン15，35 mg又はプラセボを1日1回空腹時に朝経口投与

項目	内容
	• cohort 3：ズラノロン30 mg又はプラセボを1日1回朝 (空腹時) に又は夕方経口投与 **DDIパート (cohort 4)** Day 1にブプロピオン100 mgを単回投与 (空腹時又は食後), Day 2にシンバスタチン20 mgを単回投与 (空腹時又は食後), Day 3～Day 9にズラノロン30 mgを空腹時投与, Day 10にシンバスタチン20 mgを単回投与 (空腹時又は食後), Day 11にブプロピオン100 mgを単回投与 (空腹時又は食後). いずれの日も朝経口投与.
投与期間	**MADパート** • cohort 1及びcohort 2：7日間 • cohort 3：7日間×2 (7日間の朝投与後 [パート1], 7日間の休薬期間を空け, 7日間の夕方投与 [パート2]) **DDIパート (cohort 4)** 11日間
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 経口投与後の血漿中及び尿中ズラノロン濃度を測定した. 薬物動態は, 測定されたズラノロン濃度に基づいて評価した. 血漿中及び尿中のズラノロンの代謝物濃度も検討した. ズラノロンについて以下の薬物動態パラメータを算出した. $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}tau}$, $AUC_{0\text{-}\tau}$, CL/F, V_s/F, C_{max}, T_{max}, $t_{1/2}$, Rac 2. 安全性の評価 有害事象, バイタルサイン, 臨床検査値, ECG, SSS, MOAA/S, C-SSRS. 有害事象の重症度は, 軽度, 中等度及び高度の 3 カテゴリーで, 因果関係は,「明らかに関連あり」,「おそらく関連あり」,「関連あるかもしれない」,「関連なし」の 4 カテゴリーで判断した.
統計解析方法	1. 薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象に行った. ズラノロンについては, 個々の血漿中濃度から適宜, 薬物動態パラメータを算出した. 2. 安全性解析 安全性解析対象集団を対象に行った. 有害事象はMedDRA (version 18.1) に読み替え, 発現例数及び発現割合を要約した. 副作用は, 治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」,「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象とした.
実施地域及び施設数	米国, 1 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.8-2 観察・検査項目及び実施時期 (cohort 1，cohort 2 及び cohort 3 のパート 1)

cohorts 1, 2 and 3 Part 1 Visit	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	**V12**	**V13**	**V14**
Visit Window	**V2 -1-28d**	**V3-1d**	**0h - +24h**	**+24h - +48h**	**+48h - +72h**	**+72h - +96h**	**+96h - +120h**	**+120h - +144h**	**+144h - +168h**	**+168h - +196h**	**+196h - +220h**	**+220h - +244h**	**V9+7d (±1d)**	**V9+14d (±1d)**
Visit Days	**Screen**	**Admit**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**Follow-up**	**Study End**
Informed consent	X													
Inclusion/exclusion	X	X												
Demographics	X													
Medical history	X													
Physical examination	X												X	
Body weight/height	X								X Wt only					
CBC/serum chemistry	X	X			X				X				X	
Urinalysis	X	X			X				X				X	
Drug/alcohol screen	X	X												
Hepatitis & HIV screen	X													
Genetics sample		X												
Vital signs [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG [c]			X						X					
C-SSRS [d]	X								X					
SSS [e]			X	X	X	X	X	X	X					
MOAA/S [e]			X	X	X	X	X	X	X					
DEQ-5 [f]			X						X					
Bond-Lader Mood Score [g]			X						X					
HADS [h]			X						X					
Psychomotor testing [i]			X						X					
EEG & eye tracking [j]			X						X					
Plasma PK samples [k]			X						X	X				
Urine PK samples [l]			X						X					
Confined to unit		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Administer zuranolone /placebo [m]			X	X	X	X	X	X	X					

cohorts 1, 2 and 3 Part 1 Visit	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14
Visit Window	**V2 -1-28d**	**V3-1d**	**0h - +24h**	**+24h - +48h**	**+48h - +72h**	**+72h - +96h**	**+96h - +120h**	**+120h - +144h**	**+144h - +168h**	**+168h - +196h**	**+196h - +220h**	**+220h - +244h**	**V9+7d (±1d)**	**V9+14d (±1d)**
Visit Days	**Screen**	**Admit**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**Follow-up**	**Study End**
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BID = twice daily; CBC = complete blood count; cECG = continuous electrocardiogram; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; DEQ-5 = Drug effects questionnaire - 5; ECG = electrocardiogram; EEG = electroencephalogram; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; HIV = human immunodeficiency virus; MAD = multiple-ascending dose; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SAD = single ascending dose; SSS = Stanford Sleepiness Scale; tmax = time to reach maximum concentration

a Vital signs were obtained on the first and last zuranolone /placebo daytime dosing days in each cohort at pre-dose and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, and 12 hours after dosing. On all other zuranolone /placebo daytime dosing days if dosing was QD: vital signs were obtained pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after dosing. If dosing was BID: vital signs were obtained at pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after the morning dose and 1, 2, and 3 hours after the evening dose. On all zuranolone nondosing days (admission, MAD post-dosing observation days), vital signs were taken when confined to the unit: approximately 8:00, 12:00, 16:00, and 20:00 (PAREXEL determined times relative to dosing).

b On daytime PK frequent sampling days: if QD dosing, ECGs were obtained pre-dose and 2, 4, 8, and 12 hours post dose, or if BID dosing, ECGs were obtained pre-dose and 2, 4, 8, and 12 hours post the morning dose and 2 hours after the evening dose. On other daytime zuranolone dosing days: if QD dosing, ECGs were obtained pre-dose and 2 and 4 hours post dose, or if BID dosing, ECGs were obtained pre-dose and 2 and 4 hours post the morning dose, and 2 hours post the evening dose. On evening dosing days: pre-dose and 12 hours post-dose. On all nondosing days when confined to the unit: Day -1 procedures were performed after admission.

c While confined to the unit, subjects had cECG monitoring (telemetry) for Days 1 and 7 of zuranolone dosing, with cECG records printed out every 4 hours.

d The “Screening/Life Time” C-SSRS form was completed during Screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed on zuranolone /placebo dosing Day 7.

e On the first and last zuranolone /placebo daytime dosing days in each cohort: if QD dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours after dosing, or if BID dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours after the morning dose, and 1, 2, and 3 hours after the evening dose. On all other daytime zuranolone /placebo dosing days: if QD dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 4, 8, and 12 hours after dosing, or if BID dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 4, 8, and 12 hours after the morning dose, and 2 and 12 hours after the evening dose.

f On zuranolone /placebo daytime dosing Days 1 and 7: if QD dosing, DEQ-5 was obtained pre-dose and 2, 4, 8, and 12 hours post-dose or if BID dosing, DEQ-5 was obtained pre-dose and 2, 4, 8, and 12 hours post the morning dose and 2 hours post the evening dose.

g On daytime zuranolone /placebo dosing Days 1 and 7: if QD dosing, Bond-Lader Mood Score was obtained pre-dose and at approximately 2, 4, and 12 hours post dose; or if BID dosing, Bond-Lader Mood Score was obtained pre-dose, and at approximately 2, 4, and 12 hours post the morning dose and 2 hours post the evening dose (post-dose assessment timing may have been adjusted depending on 217-CLP-101 SAD t_{max}).

h On daytime zuranolone /placebo dosing Days 1 and 7: if QD dosing, HADS was obtained pre-dose, and at approximately 2, 4, and 12 hours post dose; or if BID dosing, HADS was obtained pre-dose, and at approximately 2, 4, 8, and 12 hours post the morning dose and 2 hours post the evening dose (post-dose assessment timing may have been adjusted depending on 217-CLP-101 SAD t_{max}).

i Practice test prior to dosing. On zuranolone /placebo daytime dosing Days 1 and 7 only: pre-dose and 3 hours post dose (if BID dosing, obtained post the morning dose only).

j On zuranolone /placebo daytime dosing days: EEG with eye tracking was obtained at Days 1 and 7 with recordings approximately 30 minutes pre-dose and post-dose at approximately 2 and 8 hours.

k Pre-dose and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours post-dose on Days 1 and 7 and 28, 32, 36, and 48 hours post-dose on Day 8. If BID dosing, the 16 and 24 hours post dose samples were obtained on Day 7 only.

l All voided urine was collected and pooled over the following time periods on Day 1 and Day 7: pre-dose; 0 to 4 hours; 4 to 8 hours; and 8 to 12 hours.

m Zuranolone was administered QD or BID, with determination made prior to study initiation.

表 2.7.6.8-3 観察・検査項目及び実施時期 (cohort 3 のパート 2)

cohort 3 Part 2 Visit	**V13**	**V14**	**V15**	**V16**	**V17**	**V18**	**V19**	**V20**	**V21**	**V22**	**V23**	**V24**	**V25**
Visit Window	**V14-1d**	**0h - +24h**	**+24h - +48h**	**+48h - +72h**	**+72h - +96h**	**+96h - +120h**	**+120h - +144h**	**+144h - +168h**	**+168h - +196h**	**+196h - +220h**	**+220h - +244h**	**V20+7d (±1d)**	**V20+14d (±1d)**
Visit Days	**D14 Admit**	**D15**	**D16**	**D17**	**D18**	**D19**	**D20**	**D21**	**D22**	**D23**	**D24**	**Follow-up**	**Study End**
Physical examination												X	
Body weight/height								X Wt only					
CBC/serum chemistry	X			X				X				X	
Urinalysis	X			X				X				X	
Drug/alcohol screen	X												
Vital signs [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12-lead ECG [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG [c]	X	X						X					
C-SSRS [d]								X					
SSS [e]		X	X	X	X	X	X	X					
MOAA/S [e]		X	X	X	X	X	X	X					
Bond Lader Mood Score [f]		X						X					
HADS [f]		X						X					
Plasma PK samples [g]		X						X	X	X	X		
Sleep quality questionnaire [h]			X	X	X	X	X	X	X				
Confined to unit	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Administer zuranolone /placebo		X	X	X	X	X	X	X					
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

CBC = complete blood count; cECG = continuous electrocardiogram; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; MAD = multiple-ascending dose; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale; PK = pharmacokinetic; SSS = Stanford Sleepiness Scale; VAS = visual analogue scale.

Note: This schedule of events assumes QD dosing; if dosing was BID, then this schedule of events was not needed.

Note: Visit days may have been adjusted by the SRC if 7-day washout period was adjusted.

a Vital signs were obtained pre-dose and 1, 2, 3, 10, and 12 hours after dosing. Note that the general rule of avoiding assessments between 22:00 and 08:00 was not in effect for the evening dosing regimen for cohort 3 Part 2. On all zuranolone nondosing days (admission, MAD post-dosing observation days), vital signs were to be taken when confined to the unit: approximately 8:00, 12:00, 16:00, and 20:00 (PAREXEL determined times relative to dosing).

b A 12-Lead ECG was obtained pre-dose and 12 and 24 hours post dose. On all nondosing days when confined to the unit: Day -1 procedures were performed after admission.

c While confined to the unit, subjects had cECG monitoring (telemetry) for Days 1 and 7 of zuranolone dosing, with cECG records printed out every 4 hours.
d The “Screening/Life Time” C-SSRS form was completed during Screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed on zuranolone dosing Day 7.
e The SSS and MOAA/S were recorded on the first and last dosing day for zuranolone /placebo at the following time points: pre-dose and 1, 2, 3, 12, 14, 16, 20, and 24 hours after dosing.
f The Bond Lader Mood VAS and HADS were obtained on Days 1 and 7 at the following time points: pre-dose and approximately 12 hours post dose.
g Pre-dose and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 12, 16, and 24 hours post-dose on Days 1 and 7 and 36 and 48 hours post-dose on Day 8.
h For cohort 3 Part 2 only, Sleep Quality Questionnaire was administered on Days 16 through 22 upon awakening each morning (questionnaire was to be administered the mornings after each nighttime dose).

表 2.7.6.8-4 観察・検査項目及び実施時期 (cohort 4)

Visit	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	**V12**	**V13**	**V14**	**V15**	**V16**
Visit Window	**V2 -1-28d**	**V3-1d**	**0h - +24h**	**+24h - +48h**	**+48h - +72h**	**+72h - +96h**	**+96h - +120h**	**+120h - +144h**	**+144h - +168h**	**+168h - +196h**	**+196h - +220h**	**+220h - +244h**	**+244h- +268h**	**+268h- +292h**	**V11 +7d**	**V11 +14d**
Visit Days	**Screen**	**Admit**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**D11**	**D12**	**Follow-up**	**Study End**
Informed consent	X															
Inclusion/exclusion	X															
Demographics	X															
Medical history	X															
Physical examination	X														X	
Body weight/height	X										X Wt only					
CBC/serum chemistry	X	X					X				X				X	
Urinalysis	X	X					X				X				X	
Drug/alcohol screen	X	X														
Hepatitis & HIV screen	X															
Genetics sample		X														
Vital signs [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-lead ECG [b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
cECG [c]					X						X					
SSS [d]					X	X	X	X	X	X	X	X	X			
MOAA/S [e]					X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Plasma PK samples [f]			X	X	X						X	X				
Confined to unit		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Administer zuranolone					X	X	X	X	X	X	X					
Induction test drug			X	X								X	X			
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

BID = twice daily; CBC = complete blood count; cECG = continuous electrocardiogram; ECG = electrocardiogram; HIV = human immunodeficiency virus; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SSS = Stanford Sleepiness Scale

a Vital signs were obtained on the first and last zuranolone dosing days in each cohort at pre-dose and 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, and 12 hours after dosing. On all other zuranolone /placebo daytime dosing days if dosing was QD: vital signs were obtained pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after dosing. If dosing was BID: vital signs were obtained at pre-dose

and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after the morning dose and 1, 2, and 3 hours after the evening dose (PAREXEL determined times relative to dosing).

b On daytime PK frequent sampling days: if QD dosing, 12-lead ECG was obtained pre-dose and 2, 4, 8, and 12 hours post dose, or if BID dosing, 12-lead ECG was obtained pre-dose and 2, 4, 8, and 12 hours post the morning dose, and 2 hours after the evening dose. On daytime zuranolone dosing days: if QD dosing, 12-lead ECG was obtained pre-dose and 2 and 4 hours post dose, or if BID dosing, 12-lead ECG was obtained pre-dose and 2 and 4 hours post the morning dose, and 2 hours post the evening dose. On evening dosing days: pre-dose and 12 and 24 hours post-dose. On all nondosing days when confined to the unit: Day -1 procedures were performed after admission.

c While confined to the unit, subjects had cECG monitoring (telemetry) for Days 1 and 7 of zuranolone dosing, with cECG records printed out every 4 hours.

d On the first and second zuranolone /placebo daytime dosing days in each cohort: if QD dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after dosing, or if BID dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours after the morning dose, and 1, 2, and 3 hours after the evening dose. On all other daytime zuranolone /placebo dosing days: if QD dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 4, 8, and 12 hours after dosing, or if BID dosing, SSS and MOAA/S were obtained pre-dose and 1, 4, 8, and 12 hours after the morning dose, and 2 hours after the evening dose.

e Pre-dose and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours post-dose on Days 1 and 2. Pre-dose and 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours post-dose on Days 3 and 9 and 28, 32, 36, and 48 hours post-dose on Day 10. Pre-dose and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours post-dose on Days 10 and 11.

f Zuranolone was administered QD or BID with determination made prior to study initiation.

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

MAD パート (cohort 1～cohort 3) では，無作為割付例は 36 例 (各 cohort 12 例) であり，このうち，完了例は 34 例，中止例は cohort 3 の 2 例であった．中止した 2 例の中止理由は，その他 (治験薬の初回投与後に迷走神経緊張症を有することが判明した 1 例，パート 1 の Day 14～15 に認められた血中ヘモグロビンの低下が 1 例) であった．薬物動態解析対象集団はズラノロン群 27 例，安全性解析対象集団は 36 例 (ズラノロン群 27 例，プラセボ群 9 例) であった．

DDI パート (cohort 4) では，12 例が登録され，全例が治験を完了した．薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも 12 例であった．

(2) 試験参加者特性

試験参加者の人口統計学的特性について，MAD パートを表 2.7.6.8-5 に，DDI パートを表 2.7.6.8-6 に示す．

MAD パートでは，性別は主に男性 (77.8%～100%)，年齢 (中央値) は 34.0～45.0 歳，人種は主に黒人又はアフリカ系アメリカ人 (55.6%～88.9%) であった．試験参加者 2 例を除き，大部分がヒスパニック系でもラテン系でもなかった．

DDI パートでは，性別は主に男性 (83.3%)，年齢 (中央値) は 39.5 歳 (範囲: 22～52 歳)，人種は主に黒人又はアフリカ系アメリカ人 (75.0%) であり，ヒスパニック系又はラテン系の試験参加者はいなかった．

表 2.7.6.8-5 試験参加者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) (MAD パート)

Characteristic	Placebo N = 9	cohort 1 15 mg N = 9	cohort 3 30 mg N = 9	cohort 2 35 mg N = 9
Sex, n (%)				
Female	1 (11.1)	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Male	8 (88.9)	7 (77.8)	9 (100)	7 (77.8)
Age (years)				
Mean (SD)	38.0 (8.46)	35.2 (8.29)	35.2 (7.51)	44.6 (7.02)
Median	36.0	34.0	34.0	45.0
Minimum, Maximum	27, 51	22, 45	29, 53	36, 55
Race, n (%)				
Black or African American	5 (55.6)	7 (77.8)	8 (88.9)	7 (77.8)
White	4 (44.4)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Not Hispanic or Latino	9 (100)	8 (88.9)	9 (100)	8 (88.9)
Height (cm)				
Mean (SD)	178.2 (6.82)	171.1 (4.57)	178.3 (7.21)	177.1 (10.91)
Median	176.0	171.0	178.0	179.0
Minimum, Maximum	170, 190	163, 178	163, 189	163, 194
Weight (kg)				
Mean (SD)	83.40 (13.776)	77.43 (10.058)	81.52 (8.237)	90.74 (9.937)
Median	83.70	72.80	82.30	89.60
Minimum, Maximum	67.0, 104.0	63.5, 94.0	62.4, 92.4	74.0, 106.7

Characteristic	Placebo N = 9	cohort 1 15 mg N = 9	cohort 3 30 mg N = 9	cohort 2 35 mg N = 9
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.23 (3.700)	26.37 (2.244)	25.77 (3.569)	28.96 (2.197)
Median	26.80	25.50	25.40	28.50
Minimum, Maximum	19.6, 31.9	23.9, 29.7	19.7, 31.8	24.8, 31.6

SD = standard deviation
出典：5.3.3.4-01_Table 14.1.2.1

表 2.7.6.8-6 試験参加者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) (DDI パート)

Characteristic	cohort 4 30 mg N = 12
Sex, n (%)	
Female	2 (16.7)
Male	10 (83.3)
Age (years)	
Mean (SD)	38.3 (10.03)
Median	39.5
Minimum, Maximum	22, 52
Race, n (%)	
Black or African American	9 (75.0)
White	3 (25.0)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)
Height (cm)	
Mean (SD)	172.5 (7.62)
Median	174.0
Minimum, Maximum	154, 184
Weight (kg)	
Mean (SD)	81.77 (12.364)
Median	80.00
Minimum, Maximum	65.7, 102.6
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	27.43 (3.258)
Median	28.35
Minimum, Maximum	21.2, 31.9

SD = standard deviation
出典：5.3.3.4-01_Table 14.1.2.2

2.7.6.8.2.2 薬物動態

(1) MAD パート

ズラノロン 15，30 及び 35 mg を反復投与したときの Day 1 及び Day 7 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-8 に示す．また，Day 1 及び Day 7 のズラノロン平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.8-1 及び図 2.7.6.8-2 に示す．

Day 1 の夕方に 30 mg 投与したときの C_{max} (算術平均値) は，84.8 ng/mL であったのに対して，朝の投与後は 133 ng/mL であった．Day 7 の夕方に 30 mg を投与したときの C_{max} (算術平均値) は，114 ng/mL であったのに対して，朝の投与後は 125 ng/mL であった．

単回投与 (Day 1) 及び反復投与後 (Day 7) の T_{max} の中央値の範囲は，15～35 mg の用量範囲

で 1.0～1.5 時間であった．ズラノロン 15 mg 及び 30 mg (朝) を反復投与後 (Day 7) の $t_{1/2}$ の中央値は約 14～17 時間で，また，30 mg 朝夕の投与で同程度であった．CL/F (算術平均値) は，15～35 mg (Day 7) の用量範囲で 32.5～49.3 L/hr であった．

ズラノロン 15～35 mg を反復投与したときの蓄積は少なく，朝又は夕方に投与した用量範囲で，C_{max} の蓄積比は 0.98～1.39，$AUC_{0\text{-}tau}$ の蓄積比は 1.33～1.59 であった．

表 2.7.6.8-7 ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータ (Day 1) (MAD パート)

Treatment [a]	Statistic	C_{max} (ng/mL) N = 9	T_{max} (hr) [b] N = 9	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL) N = 9	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) N = 9
15 mg AM	Mean (SD)	67.18 (19.96)	1	329.1 (80.4)	328.7 (80.19)
	CV%	29.71	0.5, 1.03	24.43	24.39
30 mg AM	Mean (SD)	133.2 (35.63)	1	622.8 (168.8)	621.8 (168.7)
	CV%	26.75	0.5, 1	27.1	27.13
30 mg PM	Mean (SD)	84.79 (27.49) [c]	1.5 [c]	757.7 (120.5) [c]	757 (120.4) [c]
	CV%	32.42	0.98, 3.0	15.9	15.91
35 mg AM	Mean (SD)	140.6 (32.61)	1	710.9 (170.4)	709.6 (170.1)
	CV%	23.19	0.5, 1.5	23.97	23.97

AM = ante meridiem; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; $AUC_{0\text{-}tau}$ = AUC over the dosing interval; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; PM = post meridiem; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a AM = 朝投与，PM = 夕方投与

b Summarized by median, minimum, and maximum.

c N = 7 for 30 mg PM treatment.

出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.2.1

表 2.7.6.8-8 ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータ (Day 7) (MAD パート)

Treatment [a]	Statistic	C_{max} (ng/mL) N = 9	T_{max} (hr) [b] N = 9	$t_{1/2}$ (hr) N = 9	$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL) N = 9	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) N = 9	CL/F (L/hr) N = 9	V_z/F (L) N = 9
15 mg AM		n = 9	n = 9	n = 3	n = 9	n = 3	n = 3	n = 3
	Mean	70.84	1	14.58	458.6	517.9	41.17	852.3
	(SD)	(31.92)		(5.998)	(119.9)	(140.1)	(3.423)	(319.6)
	CV%	45.05	1, 1.03	41.14	26.14	27.06	8.31	37.5
30 mg AM		n = 8	n = 8	n = 5	n = 8	n = 5	n = 5	n = 5
	Mean	124.7	1	14.09	803.8	964.7	49.25	983.3
	(SD)	(43.3)		(4.019)	(231.6)	(409.4)	(25.95)	(539.2)
	CV%	34.73	0.98, 1.5	28.53	28.81	42.44	52.69	54.83
30 mg PM		n = 7	n = 7	n = 3	n = 7	n = 3	n = 3	n = 3
	Mean	113.7	1	12.64	1104	1224	32.47	601.7
	(SD)	(41.44)		(2.242)	(195.7)	(232.2)	(6.285)	(191.6)
	CV%	36.46	0.52, 2	17.74	17.74	18.98	19.36	31.84
35 mg AM		n = 9	n = 9	n = 4	n = 9	n = 4	n = 4	n = 4
	Mean	167.8	1	16.01	1141	1518	40.25	865.3
	(SD)	(59.65)		(3.052)	(342.7)	(656.5)	(21.36)	(259.4)
	CV%	35.54	0.5, 1.47	19.06	30.03	43.24	53.07	29.97

AM = ante meridiem; $AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}tau}$ = AUC over the dosing interval; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; PM = post meridiem; SD = standard deviation; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; Vz/F = apparent volume of distribution based on the terminal phase

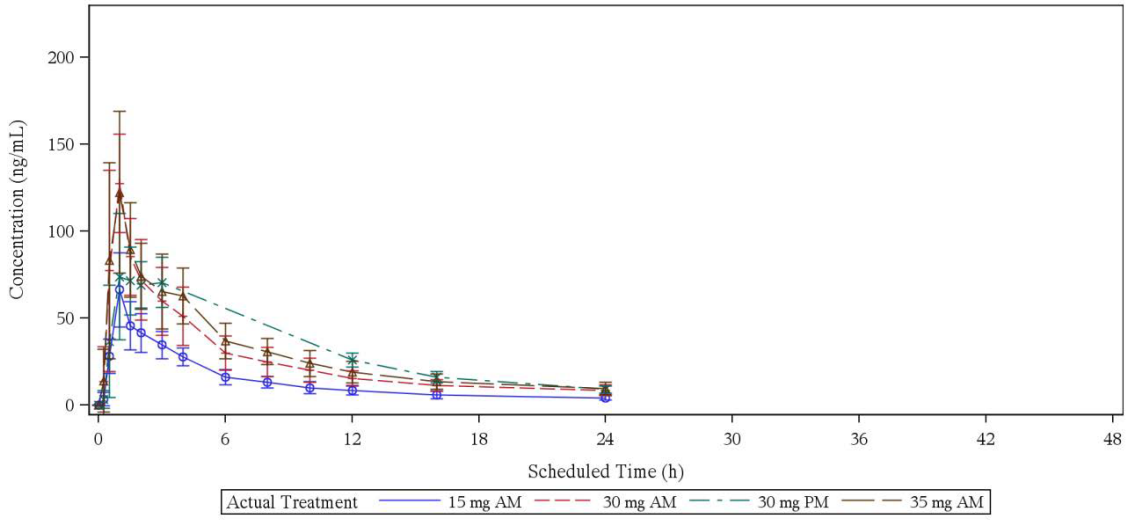
a AM = 朝投与，PM = 夕方投与

b Summarized by median, minimum, and maximum.

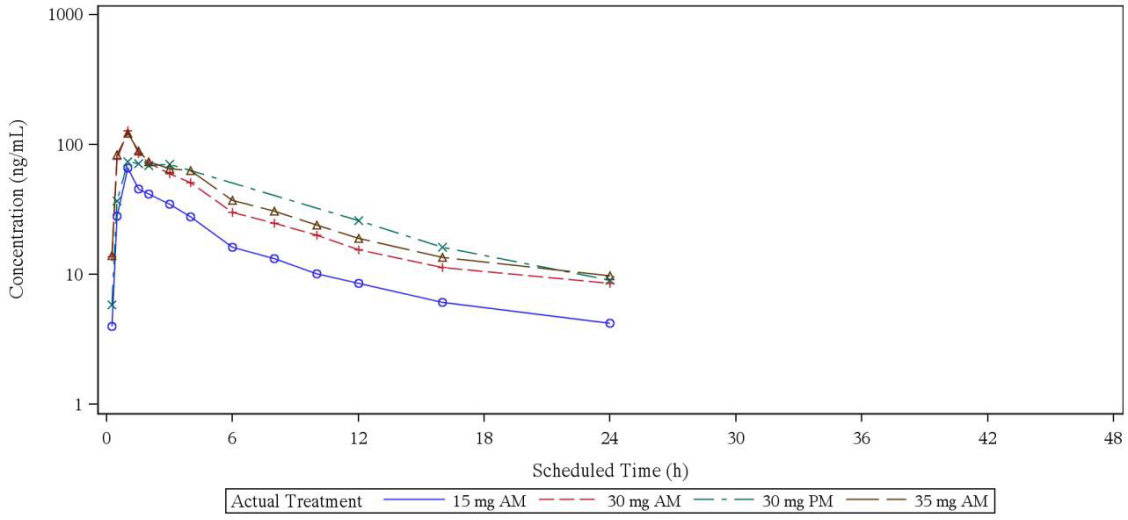
出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.2.2

図 2.7.6.8-1 ズラノロンの平均血漿中濃度推移 (Day 1) (MAD パート)

普通軸



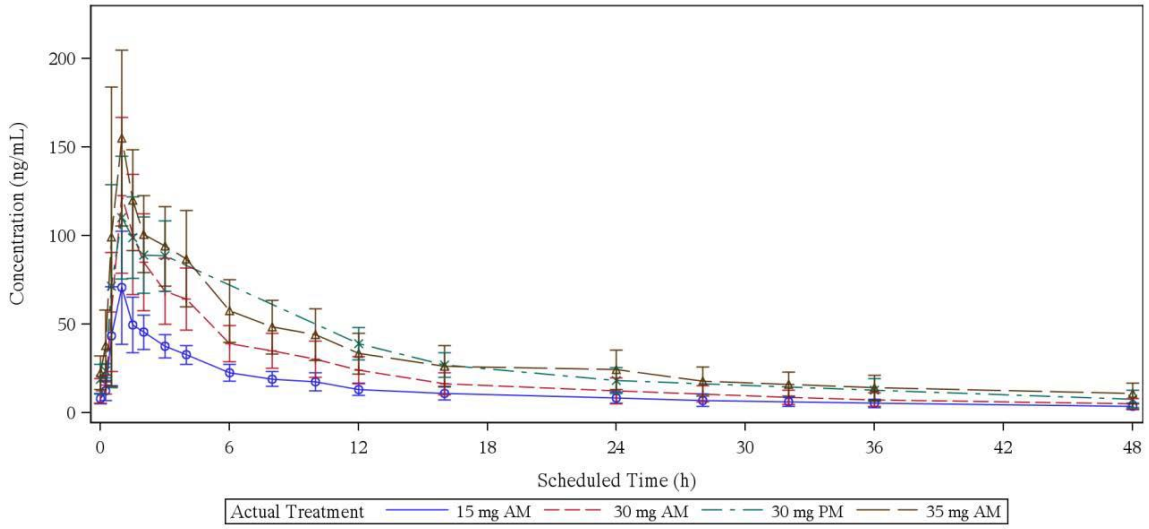
片対数軸



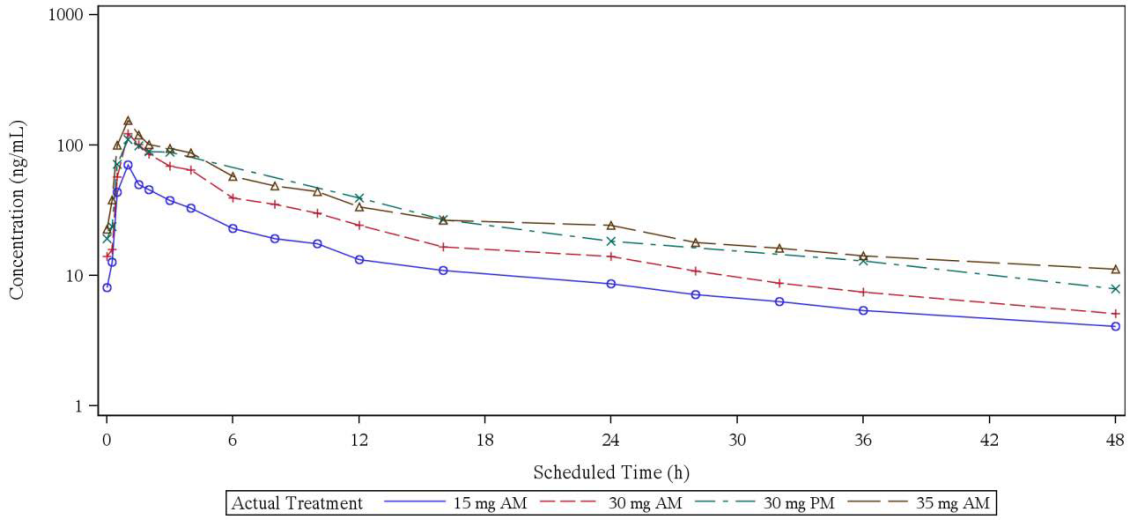
出典：5.3.3.4-01_Figure 14.2.3 及び Figure 14.2.4

図 2.7.6.8-2　　ズラノロンの平均血漿中濃度推移 (Day 7) (MAD パート)

普通軸



片対数軸



出典：5.3.3.4-01_Figure 14.2.3 及び Figure 14.2.4

ズラノロンを 15～35 mg の範囲で反復投与したとき，C_{max} (算術平均値) 及び AUC (算術平均値) は用量比例的に増加した (表 2.7.6.8-9).

表 2.7.6.8-9　　ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計学的解析 (MAD パート)

Parameter	Study Day	N	Intercept	Slope	95% CI for the Slope
C_{max} (ng/mL)	1	27	1.68	0.92	(0.62, 1.22)
	7	26	1.48	0.99	(0.55, 1.43)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL)	1	27	3.32	0.90	(0.61, 1.20)
	7	26	3.45	0.97	(0.61, 1.34)

Parameter	Study Day	N	Intercept	Slope	95% CI for the Slope
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1	27	3.32	0.90	(0.61, 1.20)
	7	26	3.70	0.97	(0.55, 1.38)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	7	12	3.31	1.06	(0.14, 1.98)

AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; AUC_{0-tau} = AUC over the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
Regression included all multiple-ascending dose levels for AM dosing only.
Pharmacokinetic parameters (AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, AUC_{0-tau}, and C_{max}) were natural log-transformed prior to analysis and evaluated separately using a simple linear regression. The natural logarithm of the pharmacokinetic variable was assumed to be linearly related to the natural logarithm of dose as in the following equation-ln(PK parameter) = b0 + b1 x ln(dose).
出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.4

(2)　DDI パート

(A)　シンバスタチン及びオープンアシド体

ズラノロンを 1 週間投与した後のシンバスタチンの C_{max} 及び AUC は，シンバスタチン単独投与時と比較してわずかに増加し，C_{max} 及び AUC パラメータの幾何平均比は，1.10～1.14 であった．C_{max} の 90%信頼区間は典型的な許容範囲 (0.80, 1.25) を逸脱 (0.85, 1.43) したが，総曝露量の 90%信頼区間は許容範囲内にあり，CYP3A4 の誘導がないことが示唆された (表 2.7.6.8-10).

表 2.7.6.8-10　　シンバスタチン単独投与時及びズラノロン併用投与時のシンバスタチンの薬物動態の比較 (DDI パート)

パラメータ	ズラノロン投与前のシンバスタチン			ズラノロン投与後のシンバスタチン			ズラノロン投与後/ズラノロン投与前	
	N [a]	Geometric mean	95% CI	N [a]	Geometric mean	95% CI	Geometric mean ratio	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	1.529	(1.10, 1.96)	12	1.624	(1.28, 1.97)	1.10	(0.85, 1.43)
AUC_{0-tau} (ng·hr/mL)	12	2.668	(2.45, 2.89)	12	2.787	(2.59, 2.99)	1.13	(1.04, 1.22)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	2.627	(2.40, 2.85)	12	2.758	(2.55, 2.96)	1.14	(1.05, 1.23)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	12	2.678	(2.46, 2.90)	12	2.802	(2.60, 3.00)	1.13	(1.04, 1.23)

AUC_{0-inf} = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; AUC_{0-tau} = AUC over the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
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.
a　Shows the number of subjects exposed to each treatment condition that were used in the mixed model.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.7.1

ズラノロンを 1 週間投与した後のオープンアシド体の C_{max} 及び AUC は，シンバスタチン単独投与時と比較して増加した．幾何平均比は，C_{max} で 1.25，AUC パラメータで 1.11～1.14 であった．C_{max} 及び全ての AUC パラメータの 90%信頼区間は，0.80～1.25 の許容範囲外であった．ただし，これはズラノロンと共にシンバスタチンを投与した後に，2 例の試験参加者が非常に高い C_{max} 及び AUC を示し，個々の比は 2.0～6.0 の間にあった (表 2.7.6.8-11).

表 2.7.6.8-11 シンバスタチン単独投与時及びズラノロン併用投与時のオープンアシド体の薬物動態の比較 (DDI パート)

パラメータ	ズラノロン投与前のオープンアシド体			ズラノロン投与後のオープンアシド体			ズラノロン投与後/ズラノロン投与前	
	N[a]	Geometric mean	95% CI	N[a]	Geometric mean	95% CI	Geometric mean ratio	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	0.3147	(-0.03, 0.66)	12	0.5414	(0.09, 0.99)	1.25	(0.91, 1.73)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL)	12	2.255	(1.94, 2.57)	12	2.378	(1.95, 2.80)	1.13	(0.83, 1.54)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	12	2.146	(1.79, 2.50)	12	2.279	(1.82, 2.74)	1.14	(0.82, 1.59)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	10	2.432	(2.19, 2.68)	10	2.535	(2.11, 2.97)	1.11	(0.75, 1.64)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; $AUC_{0\text{-}tau}$ = AUC over the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
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.
a Shows the number of subjects exposed to each treatment condition that were used in the mixed model.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.7.1

(B) ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオン

ズラノロンを 1 週間投与した後のブプロピオンの C_{max} は，ブプロピオン単独投与時と比較してわずかに減少したが，AUC はわずかに増加した．幾何平均比は，C_{max} で 0.92，AUC パラメータで 1.04～1.06 であった．C_{max} の 90%信頼区間は許容範囲外であったが，総曝露量は許容範囲内であった (表 2.7.6.8-12).

表 2.7.6.8-12 ブプロピオン単独投与時及びズラノロン併用投与時のブプロピオンの薬物動態の比較 (DDI パート)

パラメータ	ズラノロン投与前のブプロピオン			ズラノロン投与後のブプロピオン			ズラノロン投与後/ズラノロン投与前	
	N[a]	Geometric mean	95% CI	N[a]	Geometric mean	95% CI	Geometric mean ratio	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	4.865	(4.69, 5.04)	12	4.784	(4.61, 4.96)	0.92	(0.77, 1.11)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng·hr/mL)	12	6.225	(6.11, 6.34)	12	6.284	(6.19, 6.38)	1.06	(1.00, 1.13)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	12	6.224	(6.11, 6.34)	12	6.283	(6.19, 6.38)	1.06	(1.00, 1.13)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	10	6.368	(6.23, 6.50)	12	6.411	(6.31, 6.51)	1.04	(0.96, 1.14)

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}t}$ =area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; $AUC_{0\text{-}tau}$ = AUC over the dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
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.
a Shows the number of subjects exposed to each treatment condition that were used in the mixed model.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.7.2

ズラノロンを 1 週間投与した後のヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC は，ブプロピオン単独投与時と比較して減少した．幾何平均比は，C_{max} で 0.85，$AUC_{0\text{-}t}$ で 0.87 であった．C_{max} の 90%信頼区間は許容範囲外であったが，$AUC_{0\text{-}t}$ は許容範囲内であり，ズラノロンによる CYP2B6 の誘導がないことが示唆された (表 2.7.6.8-13).

表 2.7.6.8-13 ブプロピオン単独投与時及びズラノロン併用投与時のヒドロキシブプロピオンの薬物動態の比較 (DDI パート)

パラメータ	ズラノロン投与前のヒドロキシブプロピオン			ズラノロン投与後のヒドロキシブプロピオン			ズラノロン投与後/ズラノロン投与前	
	N[a]	Geometric mean	95% CI	N[a]	Geometric mean	95% CI	Geometric mean ratio	90% CI
C_{max} (ng/mL)	12	5.4	(5.06, 5.74)	12	5.235	(4.89, 5.58)	0.85	(0.78, 0.92)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	12	8.257	(7.90, 8.61)	12	8.123	(7.76, 8.48)	0.87	(0.81, 0.94)

AUC_{0-t} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last common time point "t"; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration
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.
a Shows the number of subjects exposed to each treatment condition that were used in the mixed model.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.2.7.2

(C) ズラノロン

Day 3 にズラノロン 30 mg を初回投与したとき，C_{max} (算術平均値) は 118 ng/mL，T_{max} (中央値) は 1.0 時間であった．AUC_{0-t} 及び AUC_{0-tau} の算術平均値は同等で，それぞれ 687 ng·hr/mL 及び 688 ng·hr/mL であった．AUC_{0-inf} (算術平均値) は 771 ng·hr/mL で，$t_{1/2}$ (中央値) は 6.89 時間であった．

ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき，C_{max} (算術平均値) は 142 ng/mL，T_{max} (中央値) は 1.0 時間であった．AUC_{0-t} 及び AUC_{0-tau} の算術平均値は，それぞれ 1376 ng·hr/mL 及び 1051 ng·hr/mL であった．AUC_{0-inf} (算術平均値) は 1400 ng·hr/mL で，$t_{1/2}$ (中央値) は 15.3 時間であった．

ただし，これらのパラメータは，終末消失相の特性が不完全であったため，全てのプロファイルについて推定できなかった．

2.7.6.8.2.3 安全性

(1) 有害事象

(A) MAD パート

全ての有害事象を表 2.7.6.8-14 に，全ての副作用を表 2.7.6.8-15 に示す．

有害事象の発現割合は，15 mg 群 (cohort 1) 100% (9/9 例)，30 mg 朝投与群 (cohort 3) 77.8% (7/9 例)，30 mg 夕方投与群 (cohort 3) 57.1% (4/7 例)，35 mg 群 (cohort 2) 100% (9/9 例)，プラセボ群 77.8% (7/9 例) であった．有害事象の多くが軽度であり，中等度の有害事象は 15 mg 群で 2 例，30 mg 朝投与群で 2 例，30 mg 夕方投与群で 2 例，35 mg 群で 2 例，プラセボ群で 4 例に認められ，高度のものは認められなかった．

ズラノロン群でよくみられた有害事象は，鎮静 (23 例) 及び傾眠 (12 例) であった．鎮静は，15 mg 群 (66.7%) 及び 30 mg 群 (42.9%～66.7%) よりも 35 mg 群 (88.9%) で多く認められた．

浮動性めまいは，ズラノロンが朝に投与された試験参加者 (15 mg 群，30 mg 朝投与群，35 mg 群) の 22.2%～33.3%で報告されたが，30 mg 夕方投与群及びプラセボ群では報告されなかった．多幸気分は，ズラノロンが朝に投与された各群 (15 mg 群，30 mg 朝投与群，35 mg 群) で 1 例

(11.1%) 報告された.

ズラノロンが投与され認められた有害事象のうち，鎮静，傾眠，易刺激性及び疲労は，全て治験薬との因果関係ありと判断された.

表 2.7.6.8-14 全ての有害事象 (MAD パート)

	試験参加者数，n (%)				
System Organ Class - Preferred Term	プラセボ N = 9	15 mg 群 朝投与 (cohort 1) N = 9	30 mg 群 朝投与 (cohort 3) N = 9	30 mg 群 夕方投与 (cohort 3) N = 7[a]	35 mg 群 朝投与 (cohort 2) N = 9
Participants with any TEAEs	7 (77.8)	9 (100)	7 (77.8)	4 (57.1)	9 (100)
神経系障害	2 (22.2)	9 (100)	7 (77.8)	3 (42.9)	8 (88.9)
- 鎮静	2 (22.2)	6 (66.7)	6 (66.7)	3 (42.9)	8 (88.9)
- 傾眠	1 (11.1)	5 (55.6)	3 (33.3)	0	4 (44.4)
- 浮動性めまい	0	3 (33.3)	3 (33.3)	0	2 (22.2)
- 頭痛	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
- 構語障害	0	0	0	0	1 (11.1)
- 体位性めまい	0	1 (11.1)	0	0	0
精神障害	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	3 (33.3)
- 多幸気分	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (11.1)
- 錯乱状態	0	0	0	0	1 (11.1)
- 気分動揺	0	0	0	0	1 (11.1)
- 感情障害	0	0	1 (11.1)	0	0
- 易刺激性	0	2 (22.2)	0	0	0
- 気分変化	0	1 (11.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (28.6)	2 (22.2)
- 接触性皮膚炎	5 (55.6)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (28.6)	2 (22.2)
- 多汗症	0	0	0	0	1 (11.1)
- ざ瘡	0	0	1 (11.1)	0	0
- 皮膚炎	0	1 (11.1)	0	0	0
- そう痒症	1 (11.1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
- 排尿困難	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (28.6)	0
- 背部痛	1 (11.1)	0	1 (11.1)	2 (28.6)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	0	0	1 (14.3)	0
- 口腔咽頭痛	1 (11.1)	0	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	5 (55.6)	1 (11.1)	0	0
- 胸部不快感	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
- 疲労	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0
- 無力症	0	1 (11.1)	0	0	0
- カテーテル留置部位浮腫	0	1 (11.1)	0	0	0
- カテーテル留置部位そう痒感	0	1 (11.1)	0	0	0
- 異常感	0	1 (11.1)	0	0	0
- 熱感	0	1 (11.1)	0	0	0
- カテーテル留置部位疼痛	1 (11.1)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
- 歯痛	0	0	1 (11.1)	0	0
- 便秘	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0
- 悪心	0	1 (11.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (11.1)	0	0
- ウイルス性上気道感染	0	0	1 (11.1)	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.18.1

a These seven subjects also received the 30 mg AM dose.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.3

表 2.7.6.8-15 全ての副作用 (MAD パート)

System Organ Class - Preferred Term	試験参加者数，n (%) プラセボ N = 9	15 mg 群 朝投与 (cohort 1) N = 9	30 mg 群 朝投与 (cohort 3) N = 9	30 mg 群 夕方投与 (cohort 3) N = 7 [a]	35 mg 群 朝投与 (cohort 2) N = 9
Participants with any treatment-related TEAEs	3 (33.3)	9 (100)	7 (77.8)	3 (42.9)	8 (88.9)
神経系障害	2 (22.2)	9 (100)	7 (77.8)	3 (42.9)	8 (88.9)
- 鎮静	2 (22.2)	6 (66.7)	6 (66.7)	3 (42.9)	8 (88.9)
- 傾眠	1 (11.1)	5 (55.6)	3 (33.3)	0	4 (44.4)
- 浮動性めまい	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	2 (22.2)
- 頭痛	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
- 構語障害	0	0	0	0	1 (11.1)
- 体位性めまい	0	1 (11.1)	0	0	0
精神障害	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	3 (33.3)
- 多幸気分	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (11.1)
- 錯乱状態	0	0	0	0	1 (11.1)
- 気分動揺	0	0	0	0	1 (11.1)
- 感情障害	0	0	1 (11.1)	0	0
- 易刺激性	0	2 (22.2)	0	0	0
- 気分変化	0	1 (11.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (11.1)
- 多汗症	0	0	0	0	1 (11.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
- 排尿困難	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0
- 背部痛	0	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	4 (44.4)	1 (11.1)	0	0
- 胸部不快感	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0
- 疲労	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0
- 無力症	0	1 (11.1)	0	0	0
- 異常感	0	1 (11.1)	0	0	0
- 熱感	0	1 (11.1)	0	0	0
胃腸障害	1 (11.1)	2 (22.2)	0	0	0
- 便秘	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0
- 悪心	0	1 (11.1)	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.18.1
a These seven subjects also received the 30 mg AM dose.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.3.1.4

(B) DDI パート

全ての有害事象を表 2.7.6.8-16 に，全ての副作用を表 2.7.6.8-17 に示す．

ズラノロン投与前のシンバスタチン又はブプロピオン投与中 (Day 1～2) の有害事象の発現割合は，33.3% (4/12 例) であった．全ての有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった．2 例以上に認められた有害事象はなかった．治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，傾眠 (1 例) であった．

ズラノロンを投与中 (Day 3～9) の有害事象の発現割合は，100% (12/12 例) であった．全て

の有害事象の重症度は軽度であった．鎮静は 12 例全例に発現し，ほとんどの試験参加者で 1 日以上繰返しみられた．発現例数が 2 例 (16.7%) であり，治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は，傾眠，浮動性めまい，振戦，疲労，異常感及び熱感であった．

ズラノロン投与後のシンバスタチン又はブプロピオン投与中 (Day 10～11) では，有害事象は認められなかった．

表 2.7.6.8-16 全ての有害事象 (DDI パート)

	試験参加者数，n (%)		
System Organ Class - Preferred Term	ズラノロン投与前のシンバスタチン又はブプロピオン [a] (Day 1～2) N = 12	ズラノロン 30 mg (Day 3～9) N = 12	ズラノロン投与後のシンバスタチン又はブプロピオン [a] (Day 10～11) N = 12
Participants with any TEAEs	4 (33.3)	12 (100)	0
神経系障害	1 (8.3)	12 (100)	0
- 鎮静	0	12 (100)	0
- 傾眠	1 (8.3)	2 (16.7)	0
- 浮動性めまい	0	2 (16.7)	0
- 振戦	0	2 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	8 (66.7)	0
- 疲労	0	2 (16.7)	0
- 異常感	0	2 (16.7)	0
- 熱感	0	2 (16.7)	0
- カテーテル留置部位紅斑	0	1 (8.3)	0
- カテーテル留置部位疼痛	0	1 (8.3)	0
- 冷感	0	1 (8.3)	0
- 発熱	0	1 (8.3)	0
- 血管穿刺部位内出血	0	1 (8.3)	0
- 血管穿刺部位血腫	0	1 (8.3)	0
- カテーテル留置部位血腫	1 (8.3)	0	0
- カテーテル留置部位炎症	1 (8.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (16.7)	0
- 接触性皮膚炎	0	1 (8.3)	0
- 多汗症	0	1 (8.3)	0
胃腸障害	0	1 (8.3)	0
- 悪心	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	0
- 筋攣縮	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0	0
- ウイルス性上気道感染	1 (8.3)	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.18.1
a Bupropion was administered at a dose of 100 mg on Days 1 and 11; simvastatin was administered at a dose of 20 mg on Days 2 and 10.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.3.1.7 及び Table 14.3.1.8

表 2.7.6.8-17　　全ての副作用 (DDI パート)

	試験参加者数，n (%)		
System Organ Class - Preferred Term	ズラノロン投与前のシンバスタチン又はブプロピオン [a] (Day 1～2) N = 12	ズラノロン 30 mg (Day 3～9) N = 12	ズラノロン投与後のシンバスタチン又はブプロピオン [a] (Day 10～11) N = 12
Participants with any treatment-related TEAEs	1 (8.3)	12 (100)	0
神経系障害	1 (8.3)	12 (100)	0
- 鎮静	0	12 (100)	0
- 傾眠	1 (8.3)	2 (16.7)	0
- 浮動性めまい	0	2 (16.7)	0
- 振戦	0	2 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (41.7)	0
- 疲労	0	2 (16.7)	0
- 異常感	0	2 (16.7)	0
- 熱感	0	2 (16.7)	0
- 冷感	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)	0
- 多汗症	0	1 (8.3)	0
胃腸障害	0	1 (8.3)	0
- 悪心	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (8.3)	0
- 筋攣縮	0	1 (8.3)	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.18.1
a　Bupropion was administered at a dose of 100 mg on Days 1 and 11; simvastatin was administered at a dose of 20 mg on Days 2 and 10.
出典：5.3.3.4-01_Table 14.3.1.9

(2)　死亡及び死亡以外の重篤な有害事象

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった.

(3)　治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は認められなかった.

(4)　臨床検査

MAD パート及び DDI パート，いずれのパートでも，血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固又は尿検査に，臨床的に重要と考えられる変化は認められなかった.

なお，ズラノロン 30 mg を朝に投与した cohort 3 の 1 例でヘモグロビン低下 (ヘモグロビンは，ベースラインで 13.7 g/dL，投与中の 7 日間は正常範囲で，パート 2 の直前のパート 1 の Day 14～15 で 11.8 g/dL，11.7 g/dL，13.2 g/dL と推移した) により治験が中止されたが，治験責任 (分担) 医師はこれらの変化を臨床的に重要とは判断しなかった.

(5)　バイタルサイン，心電図，C-SSSRS，SSS スコア及び MOAA/S スコア

バイタルサイン：

MAD パート及び DDI パート，いずれのパートでも，臨床的に重要と考えられる異常なバイタルサインの所見は認められなかった．また，臨床的に重要と考えられる異常な心電図の所見

も認められなかった.

C-SSRS：

スクリーニング時に，MAD 又は DDI パートで過去の自殺念慮や自殺行動が今までに報告された試験参加者はいなかった．その他の来院時でも，どのパートでも，自殺念慮や自殺行動の報告はなかった.

SSS スコア及び MOAA/S スコア：

MAD パートでは，SSS スコア (平均値) は，毎日，ズラノロン投与後 1 時間でピークに達したが，30 mg の朝投与と比較して 30 mg の夕方投与後の鎮静の程度は小さかった．DDI パートでは，SSS スコア (平均値) は，毎日，ズラノロン投与後 1 時間で最も高くなり，投与後 8 時間にはベースラインに近づいた．MAD パートでは，MOAA/S スコアは，ズラノロン 35 mg の投与後に最も低かった.

2.7.6.8.3 結論

健康成人を対象とした二重盲検プラセボ対照反復増量試験でズラノロンを 15～35 mg の範囲で反復増量投与したとき，C_{max} 及び AUC が用量に比例して増加することが示された．反復投与したときの $t_{1/2}$ の中央値は，約 14～17 時間であり，朝夕の投与で同程度であった.

ズラノロンの 7 日間反復投与後にシンバスタチンを単回投与したときのシンバスタチンの C_{max} 及び AUC は，シンバスタチン単独投与と比較してわずかに増加したが，AUC の 90%信頼区間からズラノロンによる CYP3A4 の誘導は認められなかった．ズラノロンの 7 日間反復投与後にシンバスタチンを単回投与したときのオープンアシド体の C_{max} 及び AUC は，シンバスタチン単独投与と比較して増加した.

ズラノロンの 7 日間反復投与後にブプロピオンを単回投与したときのブプロピオンの C_{max} は，ブプロピオン単独投与と比較してわずかに減少したが，AUC はブプロピオン単独投与と比較してわずかに増加した．AUC パラメータの 90%信頼区間から，ズラノロンによる CYP2B6 の誘導は認められなかった．ヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC は，ブプロピオン単独投与の結果と比較して減少した．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の 90%信頼区間から，ズラノロンによる CYP2B6 の誘導は確認されなかった.

ズラノロンの忍容性は良好であり，夕方の投与は，朝の投与と比較して忍容性を改善した．朝に投与したときのズラノロンの最大耐用量は 30 mg で，最もよくみられた有害事象は鎮静であった.

2.7.6.9　CYP3A4 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]

2.7.6.9.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.9-3 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-106
目的	1. 主目的 ズラノロンの薬物動態に対するリファンピシン (強い CYP3A 誘導薬) 及びイトラコナゾール (強い CYP3A 阻害薬) の影響を評価する. 2. 副次目的 単独投与時及びリファンピシン又はイトラコナゾールとの併用投与時のズラノロンの単回投与の安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	非盲検，2 期，固定順序試験 本治験は, CYP3A 誘導薬との薬物相互作用を評価するパート A 及び CYP3A 阻害薬との薬物相互作用を評価するパート B の 2 パートから構成された. パート A は，スクリーニング (Day −28～−2)，入院 (Day −1)，第 1 期 (Day 1～3)，第 2 期 (Day 4～14)，Follow-up 期 (Day 15～21) で構成された. パート B は，スクリーニング (Day −28～−2)，入院 (Day −1)，第 1 期 (Day 1～4)，第 2 期 (Day 5～13)，Follow-up 期 (Day 14～20) で構成された.
対象及び 主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 • スクリーニング時に 18～55 歳の健康な男性又は女性 • スクリーニング時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18～30 3. 除外基準 • 肝臓，腎臓，心血管，肺，胃腸，血液，免疫，眼，代謝もしくは腫瘍疾患を有する者，又はそれらの重大な病歴がある者 • 精神もしくは神経疾患を有する者，又はそれらの病歴がある者 • スクリーニング前 2 年以内に自殺行動の既往がある者，スクリーニング時又は入院時の C-SSRS の質問 3，4 又は 5 に「はい」と回答した者，又は治験責任 (分担) 医師により自殺の危険があると判断された者 • スクリーニング前 6 ヵ月以内にアルコールもしくは薬物乱用の既往がある者，又はスクリーニング前 3 ヵ月以内に 2 単位/日 (1 単位：ビール 284 mL，ワイン 125 mL，蒸留酒 25 mL) を超えるアルコールを常飲していた者
目標症例数	合計 32 例 (16 例 × 2 パート)
症例数の設定根拠	試験参加者間変動係数を 0.257，試験参加者内相関を 0.5 としたとき，C_{max} の幾何平均比 (ズラノロン + リファンピシン又はイトラコナゾール併用投与/ズラノロン単独投与) の推定量の 90%信頼区間が C_{max} の観測値の幾何平均比の 20%の範囲内であることを示すための試験参加者数は，約 80%の検出力を確保すると各パート 13 例と算出された．脱落率を約 20%として各パート 16 例を登録することとした.
使用薬剤	パート A：ズラノロン 30 mg ProFill カプセル，リファンピシン 300 mg カプセル パート B：ズラノロン 10 mg ProFill カプセル，イトラコナゾール内服液 (10 mg/mL)
投与方法	パート A : Day 1 にズラノロン 30 mg を朝食後単回経口投与，Day 4～10 にリファンピシン 600 mg を夕方に空腹時経口投与，Day 11 にズラノロン 30 mg を朝食後単回経口投与.

項目	内容
	パート B : Day 1 にズラノロン 20 mg を朝食後単回経口投与，Day 5～12 にイトラコナゾール 200 mg を朝に空腹時経口投与，Day 9 にズラノロン 20 mg を朝食後 (イトラコナゾールの投与後 2 時間以内に) 単回経口投与.
投与期間	各パート 9 日間
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 ズラノロンについて以下の薬物動態パラメータを算出した. C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$t_{1/2,z}$，V_z/F，CL/F 2. 安全性の評価 有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，C-SSRS 有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の 3 カテゴリーで判断した.
統計解析方法	1. 薬物動態解析 薬物動態解析対象集団を対象として行った．ズラノロンの薬物動態に対するリファンピシン又はイトラコナゾールの影響を評価するため，混合効果モデルを用いて投与を固定効果，試験参加者をランダム効果として自然対数変換後の C_{max} 及び AUC を解析した．幾何平均比 (ズラノロン＋リファンピシン又はイトラコナゾール併用投与/ズラノロン単独投与) の推定量とその 90%信頼区間を提示した. 各試験参加者のズラノロンの血漿中濃度の一覧を作成し，各パートの測定時点及び投与ごとに要約した．ズラノロンの血漿中濃度推移の個別プロット及び平均値プロット (投与ごとに要約) を作成した．各試験参加者のズラノロンの薬物動態パラメータの一覧を作成し，投与ごとに要約した. 2. 安全性解析 安全性解析対象集団を対象として行った．有害事象は MedDRA (version 20.1) の用語に読み替え，器官別大分類及び基本語別，治験薬との因果関係別並びに重症度別に発現例数及び発現割合を集計した．治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を副作用として扱った.
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.9-2 観察・検査項目及び実施時期—パート A (CYP3A 誘導薬)

	Screening	Admission	Period 1			Period 2											Follow-up /EOS
	D−28 to D−2	D−1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14 /ET	D21 ±2
Informed consent	X																
Inclusion/exclusion	X	X															
Demographics	X																
Medical history	X																
Physical examination [a]	X	X														X	
Body weight/height	X	X															
Complete blood count/serum chemistry [b]	X	X		X		X							X	X		X	
Urinalysis [b]	X	X		X		X							X	X		X	
Drug/alcohol urine screen	X	X															
Pregnancy test [c]	X	X														X	
Hepatitis and HIV screen	X																
Vital signs [d]	X		X	X	X	X			X				X	X	X	X	
12-lead ECG [e]	X		X														
C-SSRS [f]	X	X							X							X	
Plasma zuranolone PK samples [g]			X	X	X	X							X	X	X	X	
Administer zuranolone [h]			X										X				
Administer rifampin [i]						X	X	X	X	X	X	X					
Phone call [j]																	X
Confined to unit [k]		X															
Adverse events [l]	X																
Prior and concomitant medications [m]	X																

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP = cytochrome P450; D = day; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; HIV = human immunodeficiency virus; PK = pharmacokinetic

a A full physical examination was conducted at Screening and Admission; a symptom-directed physical examination was conducted on Day 14/ET, if needed. Additional symptom-directed physical exams may have been conducted during the treatment periods, as needed.

b Laboratory values were obtained at Screening, Admission, 24 and 72 hours following administration of each zuranolone dose, and prior to the zuranolone dose on Day 11.

c Serum pregnancy test at Screening and urine pregnancy test at Day −1 and at discharge (Day 14). The pregnancy test at Day 14 was conducted for women of child-bearing potential only.

d Vital signs were obtained at Screening, predose and 1, 2, 8, 24, 48, and 72 hours following administration of each zuranolone dose, and once on Day 7. Vital signs were performed within ±10 minutes of the scheduled times.
e 12-lead ECG was performed at Screening and predose on Day 1. The standard intervals (heart rate, PR, QRS, QT, and QTcF), as well as any rhythm abnormalities, were recorded.
f The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed during Screening and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at Admission (Day −1), and Days 7 and 14.
g Pharmacokinetic samples were obtained predose (within 5 minutes) and 0.5 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, and 72 hours following administration of each zuranolone dose. Pharmacokinetic samples up to 2 hours postdose were to be collected within ±5 minutes of the scheduled time and samples collected after 2 hours postdose were to be collected within ±15 minutes.
h Subjects were required to fast for 10 hours overnight prior to zuranolone dosing. A single dose of zuranolone 30 mg was administered in the morning within 30 minutes (±15 minutes) of the subject finishing a standard breakfast on Days 1 and 11. Zuranolone was taken with 8 ounces (240 mL) of water.
i Starting on Day 4, rifampin 600 mg was administered daily for 7 days (ie, Days 4 through 10). Rifampin was administered in the evening 1 hour (±15 minutes) prior to a standard dinner. Rifampin was taken with 8 ounces (240 mL) of water.
j Subjects received a follow-up/end of study phone call from the site to evaluate the presence of any adverse events and collected any new concomitant medication information.
k Subjects were admitted to the unit on Day −1 and discharged on Day 14 after all assessments at 72 hours postdose were completed. If a subject terminated the study early, Day 14 assessments were to be performed on the day of early termination, if possible.
l Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the subject’s participation in the study.
m Prior medications were collected at Screening and concomitant medications were collected at each subsequent visit.

表 2.7.6.9-3 観察・検査項目及び実施時期—パート B (CYP3A 阻害薬)

	Screening	Admission	Period 1				Period 2								Follow-up/ EOS
	D−28 to D−2	D−1	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13 /ET	D20 ±2
Informed consent	X															
Inclusion/exclusion	X	X														
Demographics	X															
Medical history	X															
Physical examination [a]	X	X													X	
Body weight/height	X	X														
Complete blood count/serum chemistry [b]	X	X		X			X				X	X			X	
Urinalysis	X	X		X			X				X	X			X	
Drug/alcohol urine screen	X	X														
Pregnancy test [c]	X	X													X	
Hepatitis and HIV screen	X															
Vital signs [d]	X		X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	
12-lead ECG [e]	X		X													
C-SSRS [f]	X	X							X						X	
Plasma zuranolone PK samples [g]			X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	
Plasma zuranolone metabolite ID samples [h]				X	X	X	X									
Urine zuranolone metabolite ID samples [i]			X	X	X	X	X									
Administer zuranolone [j]			X								X					
Administer itraconazole [k]							X	X	X	X	X	X	X	X		
Phone call [l]																X
Confined to unit [m]		X														
Adverse events [n]	X															
Prior and concomitant medications [o]	X															

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CYP = cytochrome P450; D = day; ECG = electrocardiogram; EOS = end of study; ET = early termination; HIV = human

immunodeficiency virus; ID = identification; PK = pharmacokinetic

a A full physical examination was conducted at Screening and Admission; a symptom-directed physical examination was conducted on Day 13/ET, if needed. Additional symptom-directed physical examinations may have been conducted during the treatment periods, as needed.

b Laboratory values were obtained at Screening, Admission, 24 and 96 hours following administration of each zuranolone dose, and prior to the zuranolone dose on Day 9.

c Serum pregnancy test at Screening and urine pregnancy test at Day −1 and at discharge (Day 13). The pregnancy test at Day 13 was conducted for women of child-bearing potential only.

d Vital signs were obtained during Screening, predose and 1, 2, 8, 24, 48, 72, and 96 hours following administration of each zuranolone dose, and once on Day 7. Vital signs were performed within ±10 minutes of the scheduled times.

e 12-lead ECG was performed at Screening and predose on Day 1. The standard intervals (heart rate, PR, QRS, QT, and QTcF), as well as any rhythm abnormalities, were recorded.

f The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed during Screening and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at Admission (Day −1), and Days 7 and 13.

g Pharmacokinetic samples were obtained predose (within 5 minutes) and 0.5 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 48, 72, and 96 hours following administration of each zuranolone dose. The 96-hour sample was to be collected before the itraconazole dose on Day 5. Pharmacokinetic samples up to 2 hours postdose were to be collected within ±5 minutes of the scheduled time and samples collected after 2 hours postdose were to be collected within ±15 minutes.

h Blood samples for zuranolone metabolite evaluation were obtained at 24, 48, 72, and 96 hours following administration of the zuranolone dose in Period 1. The 96-hour sample was to be collected before the itraconazole dose on Day 5.

i Beginning from the zuranolone dose on Day 1, urine was collected in 24-hour intervals through 96 hours postdose in Period 1 for analysis of zuranolone metabolites (a 200-mL aliquot from each collection interval was shipped for analysis). The 72- to 96-hour collection interval was to be completed prior to the itraconazole dose on Day 5.

j Subjects were required to fast overnight prior to zuranolone dosing. A single dose of zuranolone 20 mg was administered in the morning within 30 minutes (±15 minutes) of the subject finishing a standard breakfast on Days 1 and 9. On Day 9, zuranolone was administered after itraconazole administration. Zuranolone was taken with 8 ounces (240 mL) of water.

k Subjects were required to fast overnight prior to itraconazole dosing. Starting on Day 5, itraconazole 200 mg was administered daily for 8 days (ie, Days 5 through 12). Itraconazole was administered in the morning, after which subjects received a standard breakfast 1-hour postdose.

l Subjects received a follow-up/end of study phone call from the site to evaluate the presence of any adverse events and collected any new concomitant medication information.

m Subjects were admitted to the unit on Day −1 and discharged on Day 13 after all assessments at 96 hours postdose were completed. If a subject terminated the study early, Day 13 assessments were to be performed on the day of early termination, if possible.

n Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the subject’s participation in the study.

o Prior medications were collected at Screening and concomitant medications were collected at each subsequent visit.

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

(A) パート A

試験参加者の内訳を表 2.7.6.9-4 に示す.

16 例にズラノロン及びリファンピシンが投与され，そのうち 15 例が治験を完了し，1 例が家族の急病により Day 8 に治験薬の投与を中止し，Day 11 に治験を中止した．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は，それぞれ 16 例であった.

表 2.7.6.9-4 試験参加者の内訳―パート A (安全性解析対象集団)

Disposition	Overall N=16
Completed study drug	15 (93.8)
Discontinued study drug	1 (6.3) [a]
Discontinued zuranolone	1 (6.3) [a]
Discontinued rifampin	1 (6.3) [a]
Completed the study	15 (93.8)
Discontinued the study	1 (6.3) [a]

例数 (%)
a Reason for discontinuation of 1 subject was “other” (family emergency).
出典：5.3.3.4-02_Table 14.1.1a 及び Listing 16.2.1.1a

(B) パート B

16 例にズラノロン及びイトラコナゾールが投与され，全例が治験を完了した．安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団は，それぞれ 16 例であった.

(2) 試験参加者特性

(A) パート A

パート A の試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-5 に示す.

パート A の試験参加者の大多数は男性 (87.5%) であった．8 例 (50.0%) が黒人又はアフリカ系アメリカ人で，8 例 (50.0%) が白人であった．2 例がヒスパニック/ラテン系であった．試験参加者の年齢の中央値は 34.5 歳 (範囲：18～51 歳) であった.

表 2.7.6.9-5 試験参加者の人口統計学的特性―パート A (安全性解析対象集団)

Characteristic	Overall N=16
Sex, n (%)	
Male	14 (87.5)
Female	2 (12.5)
Age (years)	
Mean (standard deviation)	32.9 (9.33)
Median	34.5
Minimum, maximum	18, 51

Characteristic	Overall N=16
Race, n (%)	
Black or African American	8 (50.0)
White	8 (50.0)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (12.5)
Not Hispanic or Latino	14 (87.5)
Height (cm)	
Mean (standard deviation)	175.67 (9.772)
Median	176.50
Minimum, maximum	151.0, 191.0
Weight (kg)	
Mean (standard deviation)	79.68 (11.945)
Median	80.60
Minimum, maximum	55.2, 94.7
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (standard deviation)	25.76 (2.866)
Median	24.95
Minimum, maximum	21.0, 29.6

出典：5.3.3.4-02_Table 14.1.2a

(B) パート B

パート B の試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.9-6 に示す.

パート B の試験参加者の大多数は男性 (93.8%) 及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 (68.8%) で，2 例 (12.5%) がヒスパニック/ラテン系であった．試験参加者の年齢の中央値は 34.5 歳 (範囲：24～55 歳) であった.

表 2.7.6.9-6 試験参加者の人口統計学的特性―パート B (安全性解析対象集団)

Characteristic	Overall N=16
Sex, n (%)	
Male	15 (93.8)
Female	1 (6.3)
Age (years)	
Mean (standard deviation)	34.9 (8.13)
Median	34.5
Minimum, maximum	24, 55
Race, n (%)	
Black or African American	11 (68.8)
White	5 (31.3)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (12.5)
Not Hispanic or Latino	14 (87.5)
Height (cm)	
Mean (standard deviation)	174.72 (7.990)
Median	177.50
Minimum, maximum	155.0, 184.0
Weight (kg)	
Mean (standard deviation)	80.12 (9.827)
Median	81.05
Minimum, maximum	62.1, 98.0

Characteristic	Overall N=16
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (standard deviation)	26.24 (2.637)
Median	26.30
Minimum, maximum	20.2, 29.6

出典：5.3.3.4-02_Table 14.1.2b

2.7.6.9.2.2 薬物動態

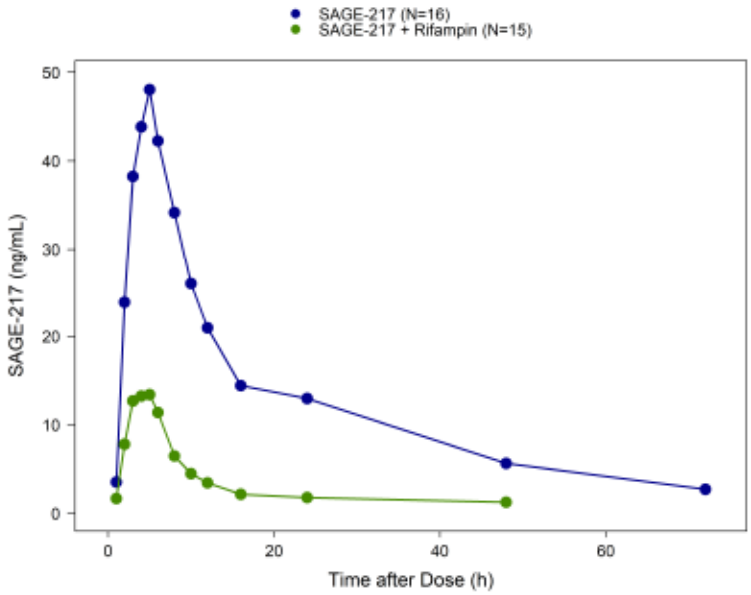
(1) パートA

パート A での投与後 72 時間及び 24 時間のズラノロンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.9-1 及び図 2.7.6.9-2 に示す．また，パート A でのズラノロンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-7，薬物相互作用解析の結果を表 2.7.6.9-8 に示す．

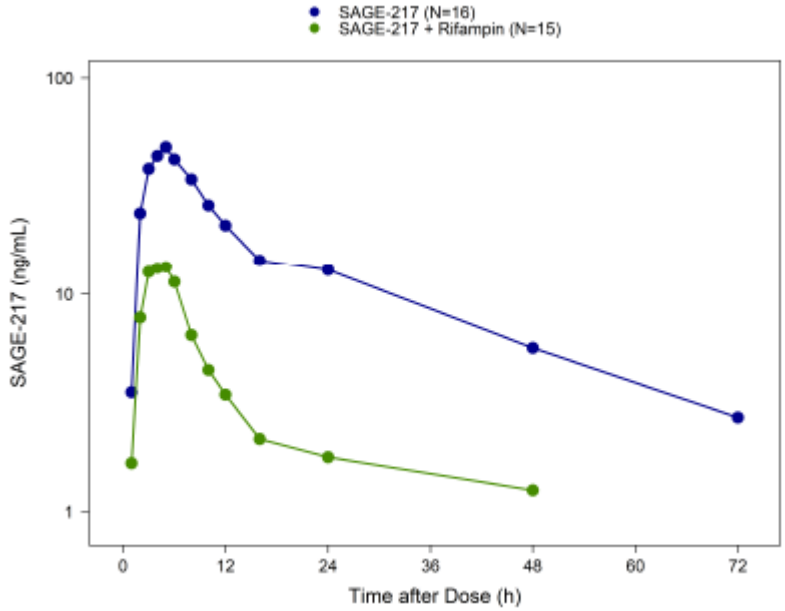
リファンピシンとの併用投与時のズラノロンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，ズラノロンの単独投与時と比べてそれぞれ 31%, 14%及び 15%に減少し，ズラノロンの曝露量に対するリファンピシンの明らかな影響が示された．

図 2.7.6.9-1 投与後 72 時間のズラノロンの平均血漿中濃度推移―パート A

普通軸



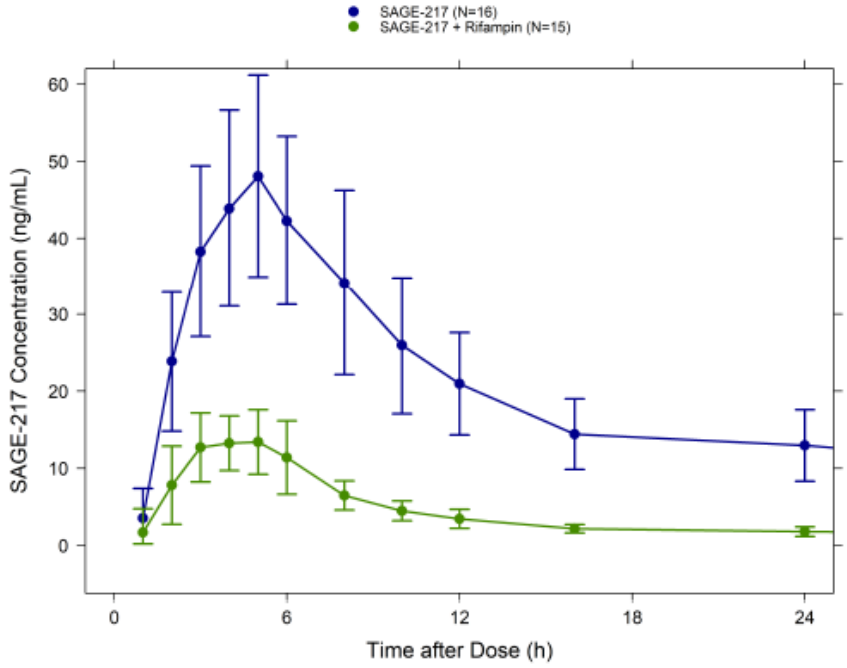
片対数軸



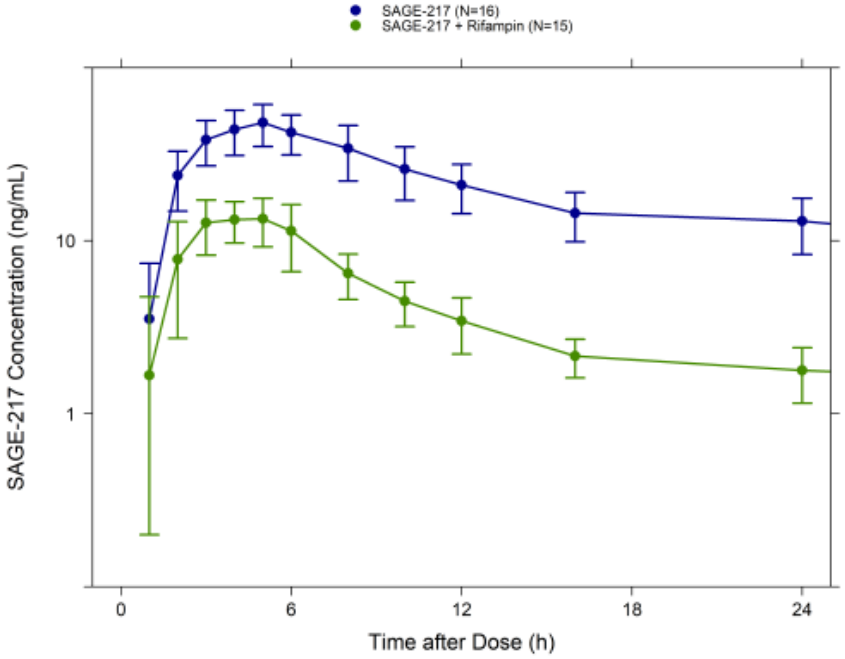
SAGE-217 = zuranolone
All zuranolone plasma concentrations were below the limit of quantitation at the 72-hour time point in Period 2 (zuranolone + rifampin).
1 subject prematurely discontinued treatment during Period 2.
出典：5.3.3.4-02_Figure 3

図 2.7.6.9-2 投与後 24 時間のズラノロンの平均血漿中濃度推移―パート A

普通軸



片対数軸



SAGE-217 = zuranolone
Error bars reflect sample SD. Random jitter added in X-direction to distinguish data points.
1 subject prematurely discontinued treatment during Period 2.
出典：5.3.3.4-02_Figure 4

表 2.7.6.9-7 ズラノロンの単独投与時及びリファンピシン併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの要約

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	%Extr. (%)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Zuranolone	N	16	16	16	16	16	16	16	16
	Mean	51.39	4.564	857.39	944.28	9.61	19.99	34.78	967.0
	GM	49.81	4.366	823.74	901.63	7.92	19.27	33.29	924.1
	SD	13.08	1.362	251.55	306.20	6.07	5.564	10.37	278.0
	Median	49.45	5.000	836.15	871.65	8.70	20.00	34.60	976.5
	Min, max	31.9, 72.2	2.00, 8.00	499.0, 1376	555.5, 1701	1.9, 24	11.9, 31.3	17.6, 54.0	450, 1450
	CV (%)	25.5	29.8	29.3	32.4	63.2	27.8	29.8	28.8
	95% CI	44.42, 58.37	3.838, 5.290	723.35, 991.44	781.12, 1107.4	6.38, 12.8	17.03, 22.96	29.25, 40.31	818.8, 1115
Zuranolone + rifampin	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	16.24	4.000	122.98	140.92	14.0	9.827	236.8	2906
	GM	15.65	3.814	117.64	133.96	13.2	8.468	223.8	2735
	SD	4.412	1.254	35.977	44.234	4.66	6.233	86.65	1084
	Median	16.80	4.000	123.40	140.30	13.0	7.340	214.0	2640
	Min max	9.22, 23.5	2.00, 6.00	65.25, 193.2	73.45, 223.8	4.8, 24	4.48, 22.8	134, 408	1670, 5230
	CV (%)	27.2	31.3	29.3	31.4	33.3	63.4	36.6	37.3
	95% CI	13.80, 18.68	3.306, 4.694	103.06, 142.91	116.43, 165.42	11.4, 16.6	6.375, 13.28	188.8, 284.8	2306, 3506

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation;

T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase; %Extr. = percentage of area under the concentration time curve extrapolated to infinity time
出典：5.3.3.4-02_Table 8

表 2.7.6.9-8　　リファンピシンによる CYP3A 誘導の薬物相互作用解析の結果

Parameter	Zuranolone		Zuranolone + rifampin		GMR	90% LB	90% UB
	N	LS mean	N	LS mean			
C_{max}	16	49.8	15	15.6	0.313	0.267	0.368
$AUC_{0\text{-last}}$	16	824	15	117	0.142	0.126	0.160
$AUC_{0\text{-inf}}$	16	902	15	133	0.148	0.130	0.168

$AUC_{0\text{-inf}}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LB = lower bound; LS = least squares; UB = upper bound
出典：5.3.3.4-02_Table 9

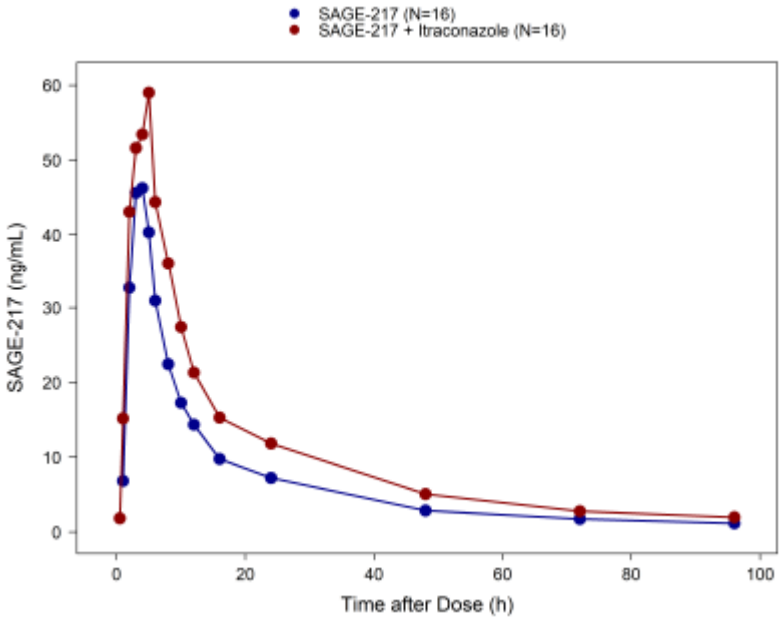
(2)　パート B

パート B での投与後 96 時間及び 24 時間のズラノロンの平均血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に示す．また，パート B でのズラノロンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-9，薬物相互作用解析の結果を表 2.7.6.9-10 に示す．

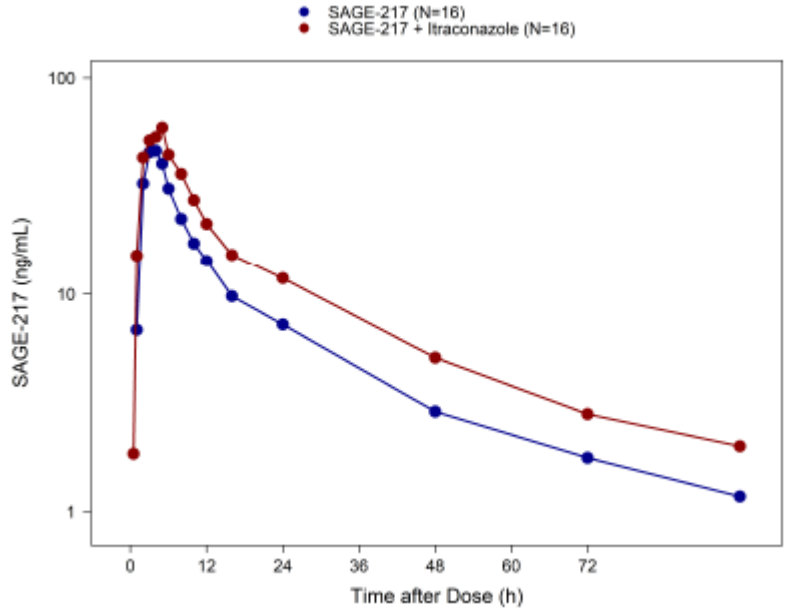
イトラコナゾールとの併用投与時のズラノロンの $AUC_{0\text{-last}}$ は，ズラノロンの単独投与時と比較して 63%増加し，$AUC_{0\text{-inf}}$ は 62%増加した．C_{max} は 25%増加したが，幾何平均比の 90%信頼区間の下限 (1.13) は，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について (平成 30 年 7 月 23 日付け　薬生薬審発 0723 第 6 号) で規定されている薬物相互作用の有無の判定基準で薬物動態学的な相互作用はないと判断される範囲内 (0.80～1.25) であった．

図 2.7.6.9-3　　投与後 96 時間のズラノロンの平均血漿中濃度推移―パート B

普通軸



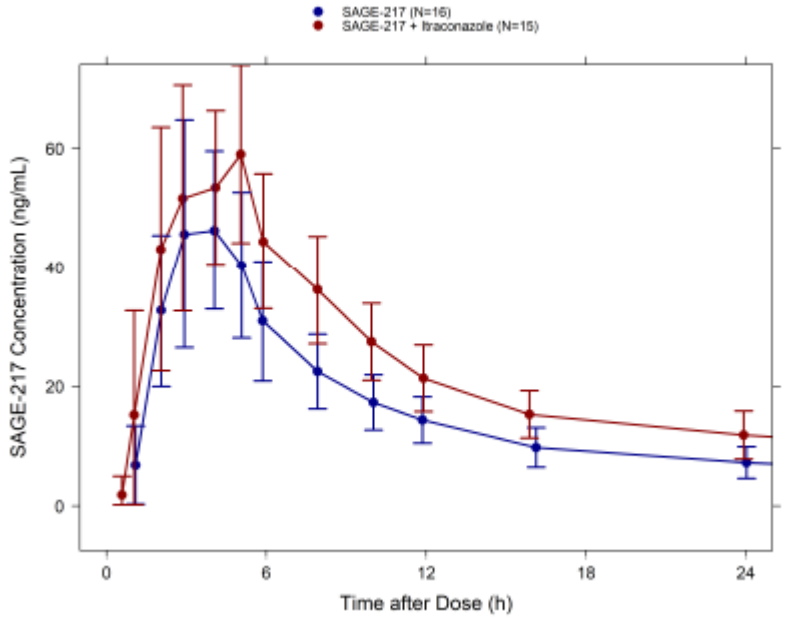
片対数軸



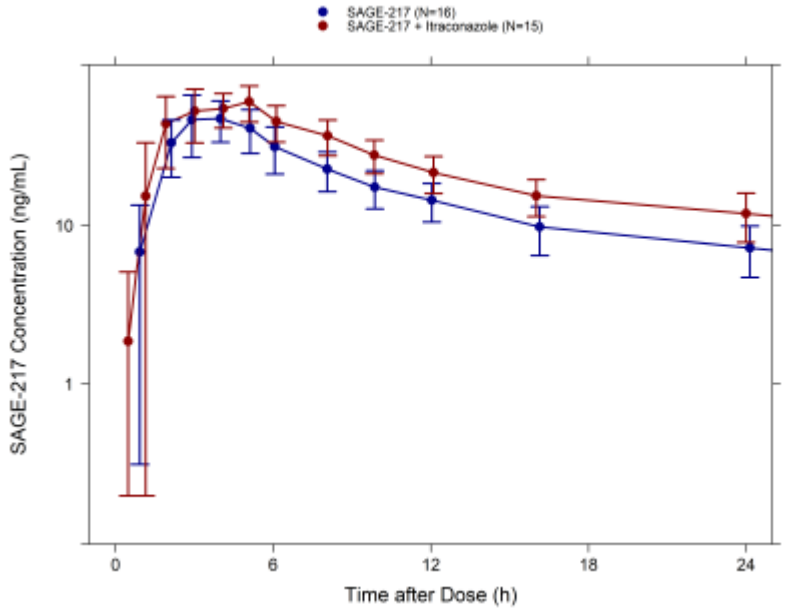
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-02_Figure 5

図 2.7.6.9-4 投与後 24 時間のズラノロンの平均血漿中濃度推移―パート B

普通軸



片対数軸



SAGE-217 = zuranolone
Error bars reflect sample SD. Random jitter added in X-direction to distinguish data points.
出典：5.3.3.4-02_Figure 6

表 2.7.6.9-9 ズラノロンの単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの要約

Treatment	Statistic	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (h·ng/mL)	%Extr. (%)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Zuranolone	N	16	16	16	16	16	16	16	16
	Mean	50.86	3.812	598.12	635.97	7.04	19.05	34.87	905.3
	GM	48.12	3.744	563.66	603.17	6.49	18.56	33.17	887.0
	SD	17.18	0.7500	216.35	218.29	3.07	4.459	11.00	188.4
	Median	52.05	4.000	542.00	579.90	6.35	18.40	34.50	926.0
	Min, max	25.4, 87.4	3.00, 5.00	351.9, 1034	379.0, 1087	3.7, 14	12.0, 27.5	18.4, 52.8	657, 1280
	CV (%)	33.8	19.7	36.2	34.3	43.7	23.4	31.5	20.8
	95% CI	41.71, 60.02	3.413, 4.212	482.84, 713.41	519.65, 752.29	5.40, 8.67	16.67, 21.43	29.01, 40.73	804.9, 1006
Zuranolone + itraconazole	N	16	16	16	16	16	16	16	16
	Mean	62.04	3.939	957.70	1022.5	6.29	24.40	21.52	718.9
	GM	60.21	3.629	917.46	975.14	5.93	23.34	20.50	690.4
	SD	14.94	1.342	286.19	322.31	2.21	6.566	7.004	211.8
	Median	62.60	4.500	895.75	950.40	6.35	26.60	21.05	694.5
	Min, max	34.1, 88.7	1.00, 5.03	505.9, 1432	527.1, 1549	3.4, 11	9.28, 32.0	12.9, 37.9	382, 1200
	CV (%)	24.1	34.1	29.9	31.5	35.2	26.9	32.5	29.5
	95% CI	54.08, 70.01	3.224, 4.654	805.20, 1110.2	850.79, 1194.3	5.11, 7.47	20.90, 27.90	17.79, 25.25	606.0, 831.7

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; CI = confidence interval; CL/F = apparent total clearance; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; $t_{1/2,z}$ = terminal elimination half-life; GM = geometric mean; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution in the terminal elimination phase; %Extr. = percentage of area under the concentration time curve extrapolated to infinity time
出典：5.3.3.4-02_Table 10

表 2.7.6.9-10　　イトラコナゾールによる CYP3A 阻害の薬物相互作用解析の結果

Parameter	Zuranolone		Zuranolone + itraconazole		GMR	90% LB	90% UB
	N	LS mean	N	LS mean			
C_{max}	16	48.1	16	60.2	1.25	1.13	1.39
$AUC_{0\text{-}last}$	16	564	16	917	1.63	1.53	1.73
$AUC_{0\text{-}inf}$	16	603	16	975	1.62	1.54	1.70

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time zero to infinity; $AUC_{0\text{-}last}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration after dosing; C_{max} = maximum plasma concentration; GMR = geometric mean ratio; LB = lower bound; LS = least squares; UB = upper bound
出典：5.3.3.4-02_Table 11

2.7.6.9.2.3　　安全性

(1)　パート A

(A)　有害事象

全ての有害事象及びズラノロンの全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.9-11 及び表 2.7.6.9-12 に示す.

有害事象は 16 例中 16 例 (100%) に発現した．期別では，第 1 期 (Day 1～3 のズラノロン投与下) に 16 例中 2 例 (12.5%)，第 2 期 (Day 4～14 のリファンピシン及びズラノロン投与下) に 16 例中 16 例 (100%)，Follow-up 期に 16 例中 0 例であった．有害事象の多くが軽度であり，中等度の事象が 1 例に認められ，高度の事象は認められなかった．全ての有害事象は治験薬の投与に関して無処置で治験期間中に回復した．高頻度で発現した有害事象は着色尿で，第 1 期では認められず，第 2 期に 16 例中 16 例 (100%) で認められた．リファンピシン製剤の添付文書によると，着色尿はリファンピシンの既知の副作用である.

ズラノロンの副作用は，第 2 期に認められた起立時心拍数増加及び頭痛の各 1 例であり，これらの副作用はリファンピシンともおそらく関連あり又は関連あるかもしれないと判断された.

表 2.7.6.9-11　　全ての有害事象―パート A (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	第 1 期 (Day 1～3) N = 16	第 2 期 (Day 4～14) N = 16	Follow-up 期 (Day 15～21) N = 15	Overall N = 16
Participants with any TEAE	2 (12.5)	16 (100)	0	16 (100)
腎および尿路障害	0	16 (100)	0	16 (100)
着色尿	0	16 (100)	0	16 (100)
臨床検査	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
好中球数減少	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
起立時心拍数増加	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
白血球数減少	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
変色便	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
歯痛	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
頭痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)

TEAE = treatment-emergent adverse event

例数 (%)
AEs are coded based on MedDRA dictionary version 20.1.
出典：5.3.3.4-02_Table 14.3.1.3a

表 2.7.6.9-12 ズラノロンの全ての副作用―パート A (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	第 1 期 (Day 1～3) N = 16	第 2 期 (Day 4～14) N = 16	Follow-up 期 (Day 15～21) N = 15	Overall N = 16
Participants with any treatment-related AE	0	2 (12.5)	0	2 (12.5)
臨床検査	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
起立時心拍数増加	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
神経系障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
頭痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)

AE = adverse event
例数 (%)
AEs are coded based on MedDRA dictionary version 20.1.
出典：5.3.3.4-02_Table 14.3.1.4a

(B) 死亡，死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，死亡以外の重篤な有害事象，並びに治験薬の投与及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった.

(C) 臨床検査

血液生化学的検査値，血液学的検査値及び尿検査値のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，臨床的に重要ではないと判断された.

第 2 期に，1 例で Day 4 に白血球数の異常値 (3×10^9/L [基準値：3.8～10.8×10^9/L]) 及び好中球数の異常値 (0.942×10^9/L [基準値 : 1.5～7.8×10^9/L]) が認められ，当該事象は臨床的に重要であると判断され，それぞれ有害事象 (白血球数減少及び好中球数減少) として報告された．当該事象は軽度で，治験薬と関連なしと判断され，Day 11 に回復した．当該試験参加者は家族の急病により治験を中止した.

(D) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量，並びに収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数の仰臥位から立位への体位変換後の変化量のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，臨床的に重要ではないと判断された．また，各試験参加者の起立時のバイタルサインの変化量には傾向が認められなかった.

第 2 期に，1 例で Day 11 のズラノロン投与 1 時間後の起立時に心拍数が 48 bpm 増加し，無症状であるが臨床的に重要であると判断され，有害事象 (起立時心拍数増加) として報告された．当該事象は軽度であり，ズラノロン及びリファンピシンの両方と関連ありと判断され，Day 12 に回復した.

(E) コロンビア自殺評価スケール

スクリーニング，Day −1 (入院)，Day 7 又は最終来院時の C-SSRS で自殺企図又は自殺行動に該当する回答をした試験参加者はいなかった．

(2) パート B

(A) 有害事象

全ての有害事象及びズラノロンの全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.9-13 及び表 2.7.6.9-14 に示す．

有害事象は 16 例中 10 例 (62.5%) で発現した．期別では，第 1 期 (Day 1～4 のズラノロン投与下) に 16 例中 6 例 (37.5%)，第 2 期 (Day 5～13 のイトラコナゾール及びズラノロン投与下) に 16 例中 8 例 (50.0%)，Follow-up 期に 16 例中 1 例 (6.3%) であった．有害事象の多くが軽度であり，中等度の事象が 1 例に認められ，高度の事象は認められなかった．ほとんどの有害事象は治験薬の投与に関して無処置で治験期間中に回復した．3 例以上の試験参加者で発現した有害事象は，起立時心拍数増加 (31.3% [5/16 例])，下痢 (25.0% [4/16 例]) 及び悪心 (25.0% [4/16 例]) であった．

ズラノロンの副作用は 16 例中 9 例 (56.3%) で発現した．2 例以上の試験参加者で発現したズラノロンの副作用は，起立時心拍数増加 (31.3% [5/16 例])，疲労及び傾眠 (各 12.5% [2/16 例]) であった．

表 2.7.6.9-13 全ての有害事象―パート B (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	第 1 期 (Day 1～4) N = 16	第 2 期 (Day 5～13) N = 16	Follow-up 期 (Day 14～20) N = 16	Overall N = 16
Participants with any TEAE	6 (37.5)	8 (50.0)	1 (6.3)	10 (62.5)
臨床検査	5 (31.3)	2 (12.5)	0	7 (43.8)
起立時心拍数増加	4 (25.0)	1 (6.3)	0	5 (31.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
心拍数増加	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	5 (31.3)	0	5 (31.3)
下痢	0	4 (25.0)	0	4 (25.0)
悪心	0	4 (25.0)	0	4 (25.0)
口唇変色	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
腹部膨満	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
消化不良	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
疲労	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
胸部不快感	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
神経系障害	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
傾眠	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
浮動性めまい	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)

System Organ Class Preferred Term	第 1 期 (Day 1～4) N = 16	第 2 期 (Day 5～13) N = 16	Follow-up 期 (Day 14～20) N = 16	Overall N = 16
起立性高血圧	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
足部白癬	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
背部痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)

TEAE = treatment-emergent adverse event
例数 (%)
AEs are coded based on MedDRA dictionary version 20.1.
出典：5.3.3.4-02_Table 14.3.1.3b

表 2.7.6.9-14 ズラノロンの全ての副作用―パート B (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	第 1 期 (Day 1～4) N = 16	第 2 期 (Day 5～13) N = 16	Follow-up 期 (Day 14～20) N = 16	Overall N = 16
Participants with any treatment-related AE	6 (37.5)	4 (25.0)	0	9 (56.3)
臨床検査	5 (31.3)	2 (12.5)	0	7 (43.8)
起立時心拍数増加	4 (25.0)	1 (6.3)	0	5 (31.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
心拍数増加	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
口唇変色	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
疲労	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
神経系障害	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (18.8)
傾眠	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
浮動性めまい	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
起立性高血圧	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)

AE = adverse event
例数 (%)
AEs are coded based on MedDRA dictionary version 20.1.
出典：5.3.3.4-02_Table 14.3.1.4b

(B) 死亡，死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

死亡，死亡以外の重篤な有害事象，並びに治験薬の投与及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった.

(C) 臨床検査

血液生化学的検査値，血液学的検査値及び尿検査値のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，臨床的に重要ではないと判断された.

第 2 期に，1 例でトリグリセリドの異常値 (Day 10：4.5313 mmol/L，Day 13：4.7121 mmol/L

[基準値：1.6837 mmol/L 以下]) が認められ，臨床的に重要と判断され，Day 10 に有害事象 (血中トリグリセリド増加) として報告された．当該事象は軽度であり，ズラノロン及びイトラコナゾールの両方とおそらく関連ありと判断され，治験終了時点で未回復であった．当該試験参加者のトリグリセリド値は，スクリーニング時 (3.0058 mmol/L)，ベースライン (2.1018 mmol/L) 及び Day 9 までの規定の各来院時 (範囲：2.8363～4.1132 mmol/L) のいずれも基準値を超えていたが，臨床的に重要ではないと判断された．

(D) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量，並びに収縮期血圧，拡張期血圧及び心拍数の仰臥位から立位への体位変換後の変化量のベースラインからの平均変化量は概ね小さく，臨床的に重要ではないと判断された．また，各試験参加者の起立時のバイタルサインの変化量には傾向が認められなかった．

- 第 1 期に，4 例で Day 1 のズラノロン投与の約 1 時間後に無症状の起立時心拍数増加 (範囲：26～48 bpm) が認められ，有害事象として報告された．当該事象は軽度であり，ズラノロンとおそらく関連ありと判断され，同日に回復した．
- 第 2 期に，1 例で Day 10 (ズラノロン投与の翌日) のイトラコナゾール投与の 10 分後に無症状の起立時心拍数増加 (46 bpm) が認められ，有害事象として報告された．当該事象は軽度であり，ズラノロン及びイトラコナゾールの両方とおそらく関連ありと判断され，Day 11 に回復した．
- 第 1 期に，1 例で Day 3 (ズラノロン投与の 48 時間後) に無症状の心拍数 137 bpm (立位での心拍数，ベースラインとの比較：59 bpm 増加，仰臥位での心拍数との比較：77 bpm 増加) が認められた．当該事象は軽度であり，ズラノロンとおそらく関連ありと判断された．当該事象は約 20 分後に回復し，再測定時の立位での心拍数は正常値 (77 bpm) に回復した．
- 第 1 期 Day 1 のズラノロン投与の約 1 時間後に起立時心拍数増加が認められた 1 例で，無症状の起立性高血圧が認められた．収縮期血圧が 146 mmHg (仰臥位) 及び 188 mmHg (立位) で，仰臥位から立位への体位変換により 42 mmHg の増加が認められた．当該事象は軽度であり，ズラノロンとおそらく関連ありと判断され，同日に回復した．

(E) コロンビア自殺評価スケール

スクリーニング，Day −1 (入院)，Day 7 又は最終来院時の C-SSRS で自殺企図又は自殺行動に該当する回答をした試験参加者はいなかった．

2.7.6.9.3 結論

リファンピシン (CYP3A 誘導薬) は健康成人でのズラノロンの薬物動態パラメータに明らかな影響を及ぼし，ズラノロンの曝露量を減少させた．イトラコナゾール (CYP3A 阻害薬) もズラノロンの薬物動態パラメータに明らかな影響を及ぼし，ズラノロンの曝露量を増加させた．

イトラコナゾール併用時のズラノロンの C_{max} の増加は薬物相互作用の有無の判定基準で薬物動態学的な相互作用はないと判断される範囲内であったものの，AUC の増加はその範囲を超えていた．また，ズラノロンは概ね良好な忍容性を示した．発現した有害事象は全て軽度又は中等度で，死亡，重篤な有害事象，並びに治験薬の投与及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった．臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量は概ね小さく，臨床的に重要なものではなかった．本治験での健康成人におけるズラノロンの安全性及び忍容性は，これまでに健康成人を対象として実施したズラノロンのほかの臨床試験で認められた結果と一致していた．