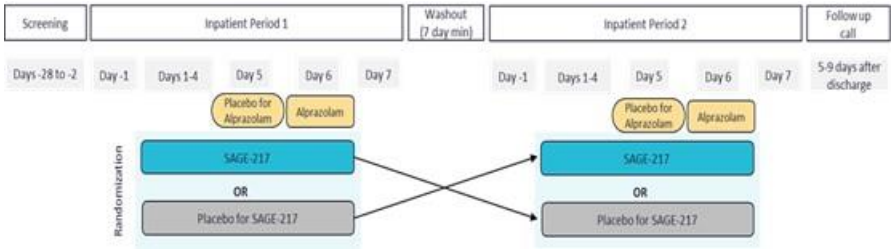
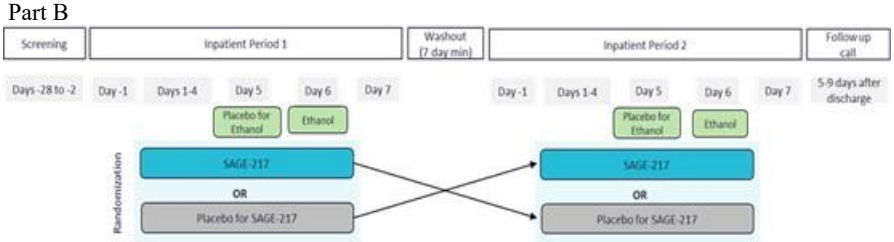
2.7.6.10　海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-1 (217-CLP-111)

[添付資料 5.3.3.4-03]

2.7.6.10.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.10-2 (Part A) 及び表 2.7.6.10-3 (Part B) に示す.

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-111
目的	1. 主目的 ● 本剤を単独で反復投与したとき及びアルプラゾラム又はエタノールと併用投与したときの神経認知的効果を評価する. 2. 副次目的 ● 本剤を単独で投与したとき及びアルプラゾラム又はエタノールと併用投与したときの薬物動態を検討する. ● 本剤を単独で反復投与したとき及びアルプラゾラム又はエタノールと併用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	2 パート，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー試験. 本治験は，2 つのパート (Part A [アルプラゾラムとの DDI 試験] 及び Part B [エタノールとの DDI 試験]) で構成され，各パートとも 2 期で構成された．Part A と Part B は異なる治験実施施設で行い，被験者は重複しないこととした．治験デザイン及び実施方法は全て両パートで同じであり，併用投与薬のみ Part A (アルプラゾラム) と Part B (エタノール) で異なった. 各投与期の Day 1～6 に，本剤又は本剤のプラセボを投与した．第 1 期に本剤を投与した被験者には，第 2 期に本剤のプラセボを投与した．第 1 期に本剤のプラセボを投与した被験者には，第 2 期に本剤を投与した．各投与期の Day 5 に，アルプラゾラムのプラセボ (Part A) 又はエタノールのプラセボ (Part B) を投与した．各投与期の Day 6 に，アルプラゾラム (Part A) 又はエタノール (Part B) を投与した. Part A  Part B  SAGE-217 = zuranolone

項目	内容
対象疾患及び 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，Part A では 18 歳以上 55 歳以下，Part B では 21 歳以上 55 歳以下の男性又は女性 ● スクリーニング時に, 神経認知的作業の指示を理解する能力を有し, その評価を確実に遂行可能な者 ● 習慣的に就寝時刻が午後 9 時から 12 時 (深夜) である者 3. 除外基準 ● 第 1 期の入院前 30 日以内に，概日リズム障害があった，又は交代勤務をした者 ● 第 1 期の入院前 2 週間以内に 1 つ以上の時間帯を超える移動をした，又は治験中に移動する予定のある者 ● 第 1 期の Day 1 の前 28 日以内に, ベンゾジアゼピン, バルビツール酸, 又は $GABA_A$ 調節因子 (エスゾピクロン，ゾピクロン，ザレプロン，及びゾルピデム等) を使用した，又は治験中にこれらの薬物の使用を中止しない者 ● スクリーニングの前 24 ヵ月以内に自殺行為があり，スクリーニング時 (24 ヵ月以内) もしくは入院時 (前回の来院以来) の C-SSRS の質問 3～5 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 48 例 (24 例 × 2 パート)
症例数の設定根拠	Part A 及び Part B でそれぞれ約 20 例が 2 種類の投与を完了するように，各パートに最大 24 例を無作為割付けすることとした．被験者数を 20 例としたとき，両側有意水準 0.05 の対応のある t 検定で，0.67 の効果量 (すなわち効果の差の平均値が標準偏差の約 2/3) を 80%の検出力で検出できる．
使用薬剤	Part A： ● ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill) ● カプセルで被包したアルプラゾラム錠剤 1 mg (ズラノロンカプセルと識別不能) ● プラセボカプセル (ズラノロンカプセルと識別不能) (ズラノロンのプラセボ及びアルプラゾラムのプラセボとして共通で使用) Part B： ● ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill) ● プラセボカプセル (ズラノロンカプセルと識別不能) ● エタノール (Everclear®) (各被験者の性別・体重に基づく用量をフルーツジュース又はフルーツ香の飲料で 240～300 mL に希釈) ● エタノールプラセボ
投与方法	Part A 及び Part B (共通)： 各投与期の Day 1～6 の朝，8 時間以上絶食後に標準食を摂取し，摂取開始 60 分 (± 15 分) 後に本剤 30 mg 又はプラセボを 240 mL の水と共に経口投与. Part A： 各投与期の Day 5 に，本剤 30 mg 又はプラセボの投与 4 時間後，プラセボ (アルプラゾラムのプラセボとして) を 240 mL の水と共に経口投与. 各投与期の Day 6 に, 本剤 30 mg 又はプラセボの投与 4 時間後，アルプラゾラム 1 mg を 240 mL の水と共に経口投与. Part B： 各投与期の Day 5 に，本剤 30 mg 又はプラセボの投与 4.5 時間後，エタノールプラセボを経口投与. 各投与期の Day 6 に，本剤 30 mg 又はプラセボの投与 4.5 時間後，エタノール (男性は 0.7 g/kg，女性は 0.6 g/kg) を経口投与.
投与期間	各パートとも 12 日間 (6 日間 × 2 期)
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 主要評価項目 ● 認知機能の検査は，Cogstate Test Battery で行った．以下に Cogstate Test Battery の内容を示す. 認知機能検査 / 主な検査 / 評価基準

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Detection</td><td>精神運動機能</td><td>スコアが低いほどパフォーマンスが良いことを示す.</td></tr>
<tr><td>Identification</td><td>単純注意</td><td>スコアが低いほどパフォーマンスが良いことを示す.</td></tr>
<tr><td>One Card Learning</td><td>視覚記憶</td><td>スコアが高いほどパフォーマンスが良いことを示す.</td></tr>
<tr><td>One Back Task</td><td>作業記憶</td><td>スコアが低いほどパフォーマンスが良いことを示す.</td></tr>
<tr><td>Groton Maze Learning</td><td>実行機能</td><td>スコアが低いほどパフォーマンスが良いことを示す.</td></tr>
</table>

MOAA/S：鎮静の程度を 0 から 5 のスコアで評価するものであり，数字が小さいほど鎮静の程度が強い状態を示す．MOAA/S の各スコアの説明を以下に示す.

<table>
<tr><th>MOAA/S スコア</th><th>説明</th></tr>
<tr><td>5</td><td>通常の口調で名前を呼ぶとすぐに反応する</td></tr>
<tr><td>4</td><td>通常の口調で名前を呼ぶと無気力に反応する</td></tr>
<tr><td>3</td><td>名前を大声で又は繰り返し呼ばれた場合にのみ反応する</td></tr>
<tr><td>2</td><td>軽くつつく又は揺すった場合のみ反応する</td></tr>
<tr><td>1</td><td>僧帽筋を強くつねった場合のみ反応する</td></tr>
<tr><td>0</td><td>僧帽筋を強くつねっても反応なし</td></tr>
</table>
2. 副次評価項目

本剤を単独で投与したとき及びアルプラゾラム又はエタノールと併用投与したときの本剤の定常状態での薬物動態パラメータ
有害事象の発現割合

3. その他の評価項目

バイタルサイン値，$EtCO_2$，臨床検査値，心電図パラメータ，KSS スコア，及び C-SSRS (自殺念慮及び自殺行為) のベースラインからの変化量

</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬力学の評価 (主要評価)
FAS (無作為化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され,，1 投与期以上で 1 つ以上の一連の認知に関する評価が Day 5 及び Day 6 の両日とも得られた全ての被験者) を対象とした.
薬力学評価に関するスコア及びその変化量は, 記述統計量を用いて, 評価時点, Day (Day 5/Day 6)，及び投与ごとに要約した.
各認知機能検査に関して，本剤単独投与時，アルプラゾラム単独投与時，及びエタノール単独投与時の効果をプラセボ投与時と比較して評価した．また，本剤とアルプラゾラムの併用投与時並びに本剤とエタノールの併用投与時の効果を本剤単独投与時と比較して評価した．各投与間の比較には，時間を一致させた認知機能の変化量を，投与，評価時点，投与と評価時点の交互作用，並びに投与期及び投与と投与期の交互作用 (可能な場合) を固定効果とする反復測定混合効果モデルを適用して解析した．各モデルには，被験者を変量効果，投与前の測定値を共変数として含めた.

2. 薬物動態の評価
薬物動態解析対象集団 (安全性解析対象集団のうち，1 つ以上の有効な薬物動態に関する評価が得られた全ての被験者) を対象とした.
本剤の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量及び図 (必要に応じて) を用いて要約した.
アルプラゾラム及びエタノールが本剤の薬物動態に対して与える影響は，投与期及び投与を固定効果，被験者を変量効果とする分散分析により解析した．これらの比較では，本剤とアルプラゾラムの併用投与時並びに本剤とエタノールの併用投与時 (Day 6) を被験投与，本剤単独投与時 (Day 5) を対照投与とした.

3. 安全性の評価</td></tr>
</table>

項目	内容
	安全性解析対象集団 (治験薬を投与された全ての被験者) を対象とした. 有害事象は，MedDRA (バージョン 22.0) の用語 (SOC 及び PT) に読み替え，発現割合，重症度，及び治験薬との因果関係ごとに要約した．有害事象は投与別に要約し，さらに，有害事象発現日/時に基づき，アルプラゾラム又はエタノールの投与前 (Day 1 の本剤又はプラセボの投与後から Day 6 のアルプラゾラム又はエタノールの投与前までに発現)，アルプラゾラム又はエタノールの投与後 (Day 6 のアルプラゾラム又はエタノールの投与後から当該投与期終了時までに発現)，及び全体 (随時) 別に分類した. バイタルサイン，臨床検査 (生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査)，$EtCO_2$，心電図，及び C-SSRS のデータについても要約した. 有害事象の重症度は，軽度，中等度又は高度の 3 カテゴリーで判定した．因果関係は，「関連あり」,「関連なし」の 2 カテゴリーで判定し,「関連あり」を副作用として扱った.
実施地域及び施設数	米国，2 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.10-2 観察・検査項目及び実施時期 (Part A)

	Screening	Period 1								Washout	Period 2								Follow-up Phone Call
Day	**-28**	**-1 Admission**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7/ET[a]**	**at least 7 days**	**-1 Admission**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7/ET[a]**	**7±2 days after discharge**
Informed consent	X																		
Inclusion/ exclusion	X	X									X								
Demographics	X																		
Medical history	X																		
Randomization		X																	
Physical examination[b]	X	X							X		X							X	
Height, weight, and BMI[c]	X	X									X								
Hematology, chemistry, urinalysis	X	X					X[d]	X[d]	X		X					X[d]	X[d]	X	
Pregnancy test[e]	X	X							X		X							X	
FSH[f]	X																		
Drug/alcohol/cotinine screen	X	X									X								
Hepatitis and HIV screen	X																		
Vital signs[g]	X	X					X[h]	X[h]	X[i]		X					X[h]	X[h]	X[i]	
Capnography for $EtCO_2$[j]		X				X	X	X			X				X	X	X		
ECG	X	X							X		X							X	
C-SSRS[k]	X	X							X		X							X	
Zuranolone or placebo administration[l]			X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
Placebo for ALP administration[m]							X									X			
ALP administration[m]								X									X		
Training for cognition assessments	X					X[n]									X[n]				
Cognition assessments							X[h]	X[h]	X[i]							X[h]	X[h]	X[i]	
MOAA/S							X[h]	X[h]	X[i]							X[h]	X[h]	X[i]	
KSS							X[h]	X[h]	X[i]							X[h]	X[h]	X[i]	
PK sample collection			X[o]	X[p]			X[o]	X[o]	X[p]			X[o]	X[p]			X[o]	X[o]	X[p]	

	Screening	Period 1								Washout	Period 2								Follow-up Phone Call
Day	**-28**	**-1 Admission**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7/ET[a]**	**at least 7 days**	**-1 Admission**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7/ET[a]**	**7±2 days after discharge**
Discharge									X									X	
AE/SAEs	X																		
Concomitant medications	X																		

AE = adverse event; ALP = alprazolam; BMI = body mass index; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; $EtCO_2$ = end-tidal carbon dioxide; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; KSS = Karolinska Sleepiness Scale; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event

[a] For ET, attempts were made to collect all Day 7 assessments prior to discharge except cognition, MOAA/S, KSS, and PK.

[b] Full physical examinations at Screening and Day 7/ET, brief physical examinations at admission (Day -1) for Period 1, and symptom-directed physical examinations at admission (Day -1) for Period 2 and at any unscheduled time point as per investigator's discretion.

[c] Height was collected at Screening only. BMI was calculated at Screening and admission, using the height from Screening and the weight from the individual visit.

[d] Prior to investigational product administration.

[e] Serum pregnancy (all female participants) was performed at Screening; urine pregnancy test for female participants of childbearing potential was performed at all other scheduled time points.

[f] FSH was measured to confirm postmenopausal status in applicable female participants.

[g] Vital signs included oral temperature, blood pressure (supine and standing), heart rate (supine and standing), respiratory rate, and oxygen saturation. Oral temperature was taken at Screening and study center admission only. Heart rate and blood pressure were collected in a supine position at all scheduled time points after the participant was resting for approximately 5 minutes and again after approximately 3 minutes in the standing position. When vital sign assessments coincided with capnography monitoring, heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation were obtained via capnograph and pulse oximeter.

[h] MOAA/S, vital signs, KSS, and cognition Day 5 and Day 6 assessments were performed at the following time points: predose (within 40 minutes prior to zuranolone or placebo administration), and 2, 5, 6, 8, and 12 hours following zuranolone or placebo administration. When postdose assessments coincided at a given time point, MOAA/S was completed first, followed by vital signs, PK, KSS, and cognitive assessments, with the blood sample collected as close to the scheduled time as possible. Assessments were performed within 15 minutes of the 2-hour time point and within 25 minutes for the remaining scheduled time points. Oxygen saturation was continuously monitored from approximately 1 hour predose through 12 hours postdose on Days 5 and 6; data were recorded at the time points indicated above.

[i] MOAA/S, vital signs, KSS, and cognition Day 7 assessments were performed 23.5 hours following zuranolone or placebo administration on Day 6.

[j] On Day -1 for each period, participants were connected to the capnography monitor for at least 5 minutes and $EtCO_2$ was recorded when vital sign assessments were performed. On Day 4 for each period, participants were connected to the capnography monitor to allow for an acclimatization period of approximately 3 hours, which coincided with the cognitive assessment training sessions. No data were collected during the acclimatization period. Capnography was continuously monitored from approximately 1 hour predose through approximately 12 hours postdose on Days 5 and 6; $EtCO_2$ was recorded when vital signs were performed. Capnography was monitored continuously if there was any evidence of a clinical concern or AE of concern.

[k] "Baseline/Screening" C-SSRS form was completed at Screening, and the "Since Last Visit" C-SSRS form was completed at all other times.

[l] Zuranolone or placebo was administered according to the randomization schedule and was administered 60 minutes (±15 minutes) after start of the morning meal.

[m] Alprazolam and placebo for ALP administration occurred 4 hours after zuranolone or placebo administration.

[n] Two training sessions were completed on Day 4 for each period. These training sessions were completed while the participants were connected to the capnography monitor.

[o] PK samples were collected predose (within 10 minutes prior to dosing), and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, and 16 hours following zuranolone or placebo administration. PK samples were collected within 5 minutes of the scheduled time points through 2 hours and within 15 minutes for the remaining scheduled time points. On Day 6, the predose PK sample was

collected after completion of the predose pharmacodynamic assessments and prior to zuranolone or placebo administration.

[p] PK sample was collected 24 hours following zuranolone or placebo administration. On Day 2, the sample was collected prior to zuranolone or placebo administration.

表 2.7.6.10-3 観察・検査項目及び実施時期 (Part B)

	Screening	Period 1								Washout	Period 2								Follow-up Phone Call
Day	**-28**	**-1 Admission**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7/ET[a]**	**at least 7 days**	**-1 Admission**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7/ET[a]**	**7±2 days after discharge**
Informed consent	X																		
Inclusion/exclusion	X	X									X								
Demographics	X																		
Medical history	X																		
Randomization		X																	
Physical examination[b]	X	X							X		X							X	
Height, weight, and BMI[c]	X	X					X				X					X			
Hematology, chemistry, urinalysis	X	X					X[d]	X[d]	X		X					X[d]	X[d]	X	
Pregnancy test[e]	X	X							X		X							X	
FSH[f]	X																		
Drug/alcohol/cotinine screen	X	X									X								
Hepatitis and HIV screen	X																		
Vital signs[g]	X	X					X[h]	X[h]	X[i]		X					X[h]	X[h]	X[i]	
Capnography for $EtCO_2$[j]		X				X	X	X			X				X	X	X		
ECG	X	X							X		X							X	
C-SSRS[k]	X	X							X		X							X	
Zuranolone or placebo administration[l]			X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
Placebo for EtOH administration[m]							X									X			
EtOH administration[m]								X									X		
Training for cognition assessments	X					X[n]									X[n]				
Cognition assessments							X[h]	X[h]	X[i]							X[h]	X[h]	X[i]	
MOAA/S							X[h]	X[h]	X[i]							X[h]	X[h]	X[i]	
KSS							X[h]	X[h]	X[i]							X[h]	X[h]	X[i]	
PK sample collection			X[o]	X[p]			X[o]	X[o]	X[p]			X[o]	X[p]			X[o]	X[o]	X[p]	
Discharge									X									X	
AE/SAEs	X																		
Concomitant medications	X																		

AE = adverse event; BMI = body mass index; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; $EtCO_2$ = end-tidal carbon dioxide; EtOH = ethanol; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; KSS = Karolinska Sleepiness Scale; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event

[a] For ET, attempts were made to collect all Day 7 assessments prior to discharge except cognition, MOAA/S, KSS, and PK.

[b] Full physical examinations at Screening and Day 7/ET, brief physical examinations at admission (Day -1) for Period 1, and symptom-directed physical examinations at admission (Day -1) for Period 2 and at any unscheduled time point as per investigator's discretion.

[c] Height was collected at Screening only. BMI was calculated at Screening and admission, using the height from Screening and the weight from the individual visit. Weight was collected at each scheduled time point.

[d] Prior to investigational product administration.

[e] Serum pregnancy (all female participants) was performed at Screening; urine pregnancy test for female participants of childbearing potential was performed at all other scheduled time points.

[f] FSH was measured to confirm postmenopausal status in applicable female participants.

[g] Vital signs included oral temperature, blood pressure (supine and standing), heart rate (supine and standing), respiratory rate, and oxygen saturation. Oral temperature was taken at Screening and study center admission only. Heart rate and blood pressure were collected in a supine position at all scheduled time points after the participant was resting for approximately 5 minutes and again after approximately 3 minutes in the standing position. When vital sign assessments coincided with capnography monitoring, heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation were obtained via capnograph and pulse oximeter.

[h] MOAA/S, vital signs, KSS, and cognition Day 5 and Day 6 assessments were performed at the following time points: predose (within 40 minutes prior to zuranolone or placebo administration), and 2, 5, 6, 8, and 12 hours following zuranolone or placebo administration. When postdose assessments coincided at a given time point, MOAA/S was completed first, followed by vital signs, PK, KSS, and cognitive assessments, with the blood sample collected as close to the scheduled time as possible. Assessments were performed within 15 minutes of the 2-hour time point and within 25 minutes for the remaining scheduled time points. Oxygen saturation was continuously monitored from approximately 1 hour predose through 12 hours postdose on Days 5 and 6; data were recorded at the time points indicated above.

[i] MOAA/S, vital signs, KSS, and cognition Day 7 assessments were performed 23.5 hours following zuranolone or placebo administration on Day 6.

[j] On Day -1 for each period, participants were connected to the capnography monitor for at least 5 minutes and $EtCO_2$ was recorded when vital sign assessments were performed. On Day 4 for each period, participants were connected to the capnography monitor to allow for an acclimatization period of approximately 3 hours, which coincided with the cognitive assessment training sessions. No data were collected during the acclimatization period. Capnography was continuously monitored from approximately 1 hour predose through approximately 12 hours postdose on Days 5 and 6; $EtCO_2$ was recorded when vital signs were performed. Capnography was monitored continuously if there was any evidence of a clinical concern or AE of concern.

[k] "Baseline/Screening" C-SSRS form was completed at Screening, and the "Since Last Visit" C-SSRS form was completed at all other times.

[l] Zuranolone or placebo was administered according to the randomization schedule and was administered 60 minutes (±15 minutes) after start of the morning meal.

[m] Ethanol and placebo for EtOH administration occurred 4.5 hours after zuranolone or placebo administration.

[n] Two training sessions were completed on Day 4 for each period. These training sessions were completed while the participants were connected to the capnography monitor.

[o] PK samples were collected predose (within 10 minutes prior to dosing), and 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, and 16 hours following zuranolone or placebo administration. PK samples were collected within 5 minutes of the scheduled time points through 2 hours and within 15 minutes for the remaining scheduled time points. On Day 6, the predose PK sample was collected after completion of the predose pharmacodynamic assessments and prior to zuranolone or placebo administration.

[p] PK sample was collected 24 hours following zuranolone or placebo administration. On Day 2, the sample was collected prior to zuranolone or placebo administration.

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

(A) Part A

被験者の内訳を表 2.7.6.10-4 に示す.

無作為割付け例は 25 例であり，このうち中止例は 4 例 (第 1 期に 3 例，第 2 期に 1 例) であった．主な中止理由は，被験者による申し出 (3 例) であった.

安全性解析対象集団及び FAS は，いずれも 25 例であった．薬物動態解析対象集団は 23 例であった.

表 2.7.6.10-4 被験者の内訳 (Part A)

	Treatment n (%)		Overall n (%)
	Placebo	Zuranolone	
Participants dosed	24	23	25
Participants who completed the study[a]	21 (87.5)	22 (95.7)	21 (84.0)
Participants who withdrew from the study prematurely	3 (12.5)	1 (4.3)	4 (16.0)
Main reason for study withdrawal			
Withdrawal by participant	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (12.0)
Participant did not meet eligibility at Admission to Period 2	1 (4.2)	0	1 (4.0)
Participants who withdrew prematurely in Period 1	2 (8.3)	1 (4.3)	3 (12.0)
Participants who withdrew prematurely in Period 2	1 (4.2)	0	1 (4.0)

Overall column counts participants if the participant has been counted under at least 1 of the randomized treatments.
Percentages are based on number of participants dosed.
[a] Stayed through the inpatient period and completed the last Follow-up Visit.
出典：5.3.3.4-03_Table 14.1.1a

(B) Part B

被験者の内訳を表 2.7.6.10-5 に示す.

無作為割付け例は 24 例であり，このうち中止例は 2 例 (第 1 期及び第 2 期に各 1 例) であった．中止理由は，いずれも被験者による申し出であった.

安全性解析対象集団，FAS 及び薬物動態解析対象集団は，いずれも 24 例であった.

表 2.7.6.10-5 被験者の内訳 (Part B)

	Treatment n (%)		Overall n (%)
	Placebo	Zuranolone	
Participants dosed	23	24	24
Participants who completed the study[a]	23 (100)	22 (91.7)	22 (91.7)
Participants who withdrew from the study prematurely	0	2 (8.3)	2 (8.3)
Main reason for study withdrawal			
Withdrawal by participant	0	2 (8.3)	2 (8.3)
Participants who withdrew prematurely in Period 1	0	1 (4.2)	1 (4.2)
Participants who withdrew prematurely in Period 2	0	1 (4.2)	1 (4.2)

Overall column counts participants if the participant has been counted under at least 1 of the randomized treatments.
Percentages are based on number of participants dosed.
[a] Stayed through the inpatient period and completed the last Follow-up Visit.

出典：5.3.3.4-03_Table 14.1.1b

(2) 被験者特性

(A) Part A

人口統計学的特性を表 2.7.6.10-6 に示す.

性別は男性 (52.0%) 及び女性 (48.0%) の割合が同程度であった. 人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人が 52.0%, 民族はヒスパニック又はラテン系が 32.0%であった. 年齢の中央値 (範囲) は 47.0 (19～54) 歳，第 1 期の前の平均体重 (標準偏差) は 76.76 (15.065) kg，平均 BMI (標準偏差) は 25.98 (3.415) であった.

表 2.7.6.10-6 人口統計学的特性 (Part A，安全性解析対象集団)

Variable	Overall (N = 25)
Age at informed consent (years)	
Mean (standard deviation)	40.6 (12.34)
Median	47.0
Minimum, maximum	19, 54
Sex, n (%)	
Male	13 (52.0)
Female	12 (48.0)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	17 (68.0)
Hispanic or Latino	8 (32.0)
Race, n (%)	
Asian	1 (4.0)
Black or African American	13 (52.0)
White	11 (44.0)
Height[a] (cm)	
Mean (standard deviation)	171.39 (10.510)
Median	170.20
Minimum, maximum	152.5, 188.0
Weight in Treatment Period 1 Baseline[b] (kg)	
Mean (standard deviation)	76.76 (15.065)
Median	77.30
Minimum, maximum	54.8, 104.5
BMI in Treatment Period 1 Baseline[b] (kg/m^2)	
Mean (standard deviation)	25.98 (3.415)
Median	26.50
Minimum, maximum	18.7, 30.2
Weight in Treatment Period 2 Baseline[b] (kg)	(n = 23)
Mean (standard deviation)	75.90 (14.964)
Median	74.00
Minimum, maximum	53.9, 105.8
BMI in Treatment Period 2 Baseline[b] (kg/m^2)	(n = 23)
Mean (standard deviation)	25.90 (3.326)
Median	26.60
Minimum, maximum	18.6, 30.3

BMI = body mass index

a Value represents the last available measurement before Treatment Period 1.

b Value represents the last available measurement before the first dose of investigational product in Treatment Period X. BMI is based on baseline weight and height from the last value before Treatment Period 1.

出典：5.3.3.4-03_Table 14.1.2a

(B) Part B

人口統計学的特性を表 2.7.6.10-7 に示す.

性別は男性 (91.7%) の割合が高く，人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人 (87.5%) の割合が高かった．民族はヒスパニック又はラテン系が 8.3%であった．年齢の中央値 (範囲) は 34.5 (22～53) 歳，第 1 期の前の平均体重 (標準偏差) は 78.48 (10.788) kg，平均 BMI (標準偏差) は 25.80 (3.136) であった.

表 2.7.6.10-7 人口統計学的特性 (Part B，安全性解析対象集団)

Variable	Overall (N = 24)
Age at informed consent (years)	
Mean (standard deviation)	37.0 (9.60)
Median	34.5
Minimum, maximum	22, 53
Sex, n (%)	
Male	22 (91.7)
Female	2 (8.3)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	22 (91.7)
Hispanic or Latino	2 (8.3)
Race, n (%)	
Black or African American	21 (87.5)
White	2 (8.3)
Other	1 (4.2)
Height[a] (cm)	
Mean (standard deviation)	174.48 (9.296)
Median	174.70
Minimum, maximum	155.4, 199.5
Weight in Treatment Period 1 Baseline[b] (kg)	
Mean (standard deviation)	78.48 (10.788)
Median	79.45
Minimum, maximum	57.6, 93.9
BMI in Treatment Period 1 Baseline[b] (kg/m^2)	
Mean (standard deviation)	25.80 (3.136)
Median	25.85
Minimum, maximum	19.7, 30.6
Weight in Treatment Period 2 Baseline[b] (kg)	(n = 23)
Mean (standard deviation)	79.49 (10.699)
Median	80.00
Minimum, maximum	60.0, 93.7
BMI in Treatment Period 2 Baseline[b] (kg/m^2)	(n = 23)
Mean (standard deviation)	26.39 (2.767)
Median	27.10
Minimum, maximum	20.5, 30.0

BMI = body mass index

a Value represents the last available measurement before Treatment Period 1.

b Value represents the last available measurement before the first dose of investigational product in Treatment Period X. Body mass index is based on baseline weight and height from the last value before Treatment Period 1.

出典：5.3.3.4-03_Table 14.1.2b

2.7.6.10.2.2 薬力学

(1) 認知的タスクのパフォーマンスの変化

(A) Part A

(a) One Card Learning Test (視覚記憶)

One Card Learning Test (視覚記憶) の投与前からの変化量の推移を図 2.7.6.10-1 に，One Card Learning Test (視覚記憶) の投与間の比較及び効果量を表 2.7.6.10-8 に示す.

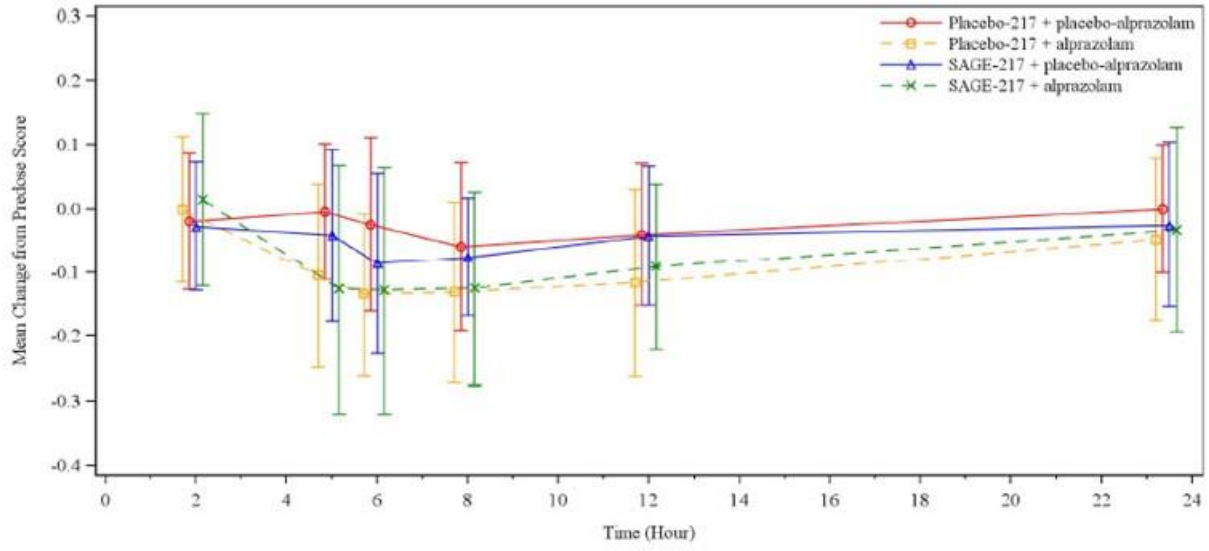
プラセボ投与時の視覚記憶のパフォーマンスは，投与後の全ての時点で投与前と同程度であった.

アルプラゾラム単独投与時は，投与後にパフォーマンスが低下し，評価終了まで低下が確認された. 低下量はアルプラゾラムの投与 2 時間後 (本剤のプラセボの投与 6 時間後) に最大となり，投与 5 及び 6 時間後にプラセボ投与時に対する統計学的に有意な低下が認められた.

本剤単独投与時のパフォーマンスの低下量はプラセボ投与時よりも大きく，低下量は投与 6 時間後に最大となった. プラセボに対する効果量は，投与 2 時間後 (アルプラゾラム投与前) を除く全ての時点で，本剤単独投与時はアルプラゾラム単独投与時より小さかった.

本剤とアルプラゾラムの併用投与時のパフォーマンスの低下量は，アルプラゾラム単独投与時と同程度であり，いずれも評価終了まで低下が確認され，低下量は投与 6 時間後に最大となった.

図 2.7.6.10-1 One Card Learning Test (視覚記憶) の投与前からの変化量の推移 (Part A，FAS)



SAGE-217 = zuranolone
平均値 ± SD
Change <0 signifies worse performance for One Card Learning.
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.4.1.1a

表 2.7.6.10-8 One Card Learning Test (視覚記憶) の投与間の比較及び効果量 (Part A)

Time Point	ALP vs Placebo		Zuranolone vs Placebo		Zuranolone + ALP vs ALP		Zuranolone + ALP vs Zuranolone	
	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]
2 hours	0.018	0.17	-0.011	-0.07	-0.001	0.12	0.041	0.35
5 hours	-0.100*	-0.79	-0.037	-0.31	-0.038	-0.12	-0.084*	-0.50
6 hours	-0.110*	-0.83	-0.064*	-0.44	-0.003	0.04	-0.036	-0.25
8 hours	-0.076	-0.53	-0.018	-0.15	-0.007	0.04	-0.049	-0.39
12 hours	-0.076	-0.58	-0.003	-0.02	0.008	0.18	-0.049	-0.40
23.5 hours	-0.047	-0.41	-0.027	-0.22	-0.002	0.10	-0.010	-0.05

ALP = alprazolam; LS = least squares
The analysis sets presented are defined in the relevant statistical table.
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
$|d|$ <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate and >0.8 considered large.
[a] Based on Cohen's *d*, *d* <0 signals impairment in One Card Learning.
出典：5.3.3.4-03_Table 14.2.3.1a, Table 14.2.4.1a, Table 14.2.5.1a, Table 14.2.6.1a

(b) Groton Maze Learning Test (実行機能)

Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与前からの変化量の推移を図 2.7.6.10-2 に，Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与間の比較及び効果量を表 2.7.6.10-9 に示す.

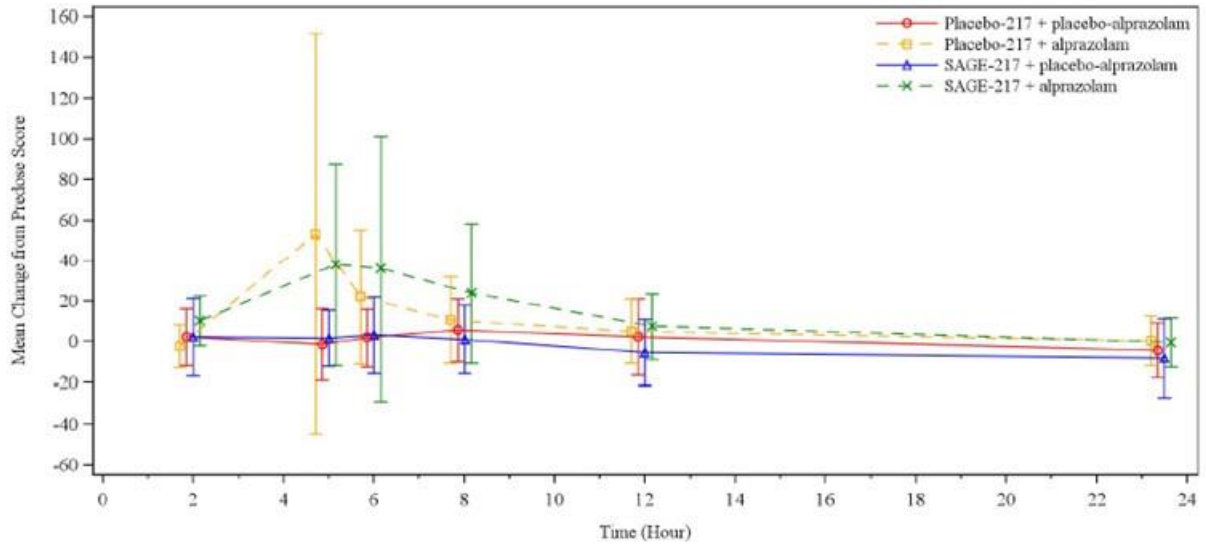
プラセボ投与時の実行機能のパフォーマンスは，投与後の全ての時点で投与前と同程度であった.

アルプラゾラム単独投与時は，投与後にパフォーマンスが低下 (スコアが増加) し，投与 5 及び 6 時間後にプラセボ投与時に対する統計学的に有意な低下が認められた.

本剤単独投与時は，評価期間中のパフォーマンスの低下はみられなかった．本剤とアルプラゾラムの併用投与時は，いくつかの時点でパフォーマンスの低下がみられ，低下量は投与 5 及び 6 時間後に最大となった.

本剤とアルプラゾラムの併用投与時とアルプラゾラム単独投与時の比較では，本剤投与 2 時間後 (アルプラゾラム投与前) に統計学的に有意なパフォーマンスの低下が認められたが，アルプラゾラム投与後のいずれの時点でも，本剤とアルプラゾラムの併用投与時のアルプラゾラム単独投与時に対する統計学的に有意なパフォーマンスの低下は認められなかった.

図 2.7.6.10-2 Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与前からの変化量の推移 (Part A, FAS)



SAGE-217 = zuranolone
平均値 ± SD
Change >0 signifies worse performance for Groton Maze Learning.
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.4.1.1a

表 2.7.6.10-9 Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与間の比較及び効果量 (Part A)

Time Point	ALP vs Placebo		Zuranolone vs Placebo		Zuranolone + ALP vs ALP		Zuranolone + ALP vs Zuranolone	
	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]
2 hours	-0.033	-0.32	0.033	0.18	0.104*	1.05	0.044	0.35
5 hours	0.187*	0.90	0.038	0.24	0.030	0.12	0.187*	1.09
6 hours	0.115*	0.73	0.021	0.09	0.035	0.13	0.136*	0.65
8 hours	0.017	0.12	-0.019	-0.21	0.063	0.40	0.106*	0.72
12 hours	0.017	0.14	-0.033	-0.31	0.020	0.16	0.079	0.58
23.5 hours	0.021	0.21	-0.013	-0.16	0.000	-0.01	0.042	0.31

ALP = alprazolam; LS = least squares
The analysis sets presented are defined in the relevant statistical table.
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
$|d|$ <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate and >0.8 considered large.
[a] Based on Cohen's *d*, *d* >0 signals impairment in Groton Maze Learning.
出典：5.3.3.4-03_ Table 14.2.3.1a, Table 14.2.4.1a, Table 14.2.5.1a, Table 14.2.6.1a

(c) その他 (Detection Test, Identification Test, One Back Task Test)

精神運動機能，単純注意，及び作業記憶に関するパフォーマンスは，本剤 30 mg 単独投与時及び本剤 30 mg とアルプラゾラムの併用投与時に変化はみられなかったが，陽性対照であるアルプラゾラム単独投与時でも変化はみられなかった.

(B) Part B

(a) One Card Learning Test (視覚記憶)

One Card Learning Test (視覚記憶) の投与前からの変化量の推移を図 2.7.6.10-3 に，One Card Learning Test (視覚記憶) の投与間の比較及び効果量を表 2.7.6.10-10 に示す.

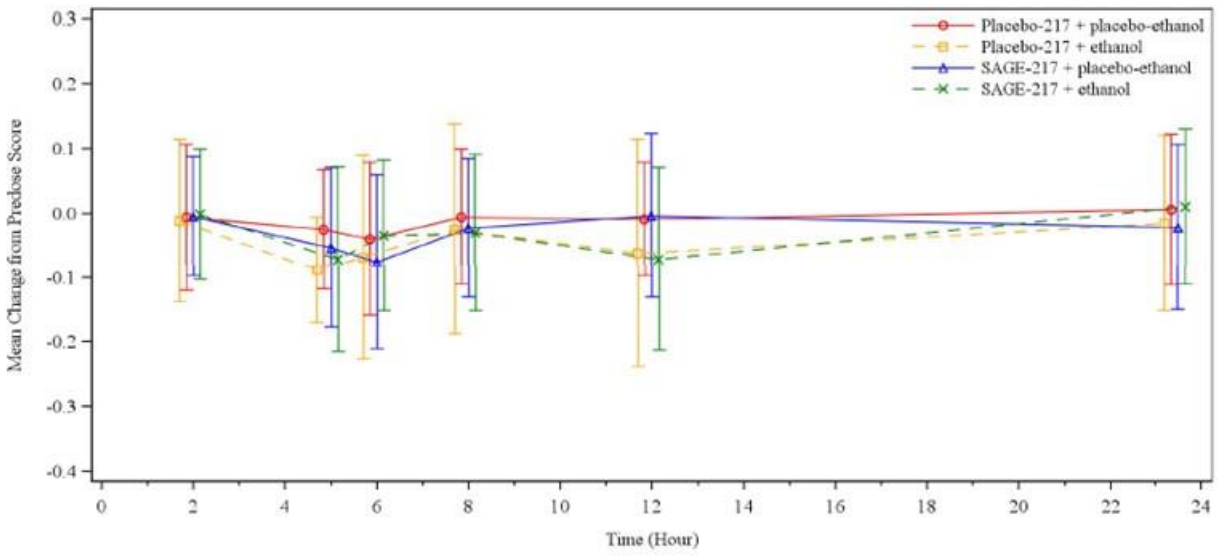
プラセボ投与時の視覚記憶のパフォーマンスは，評価期間中ほぼ一定であった.

エタノール単独投与時は，投与後にパフォーマンスが低下し，低下量はエタノールの投与 30 分後 (本剤のプラセボの投与 5 時間後) に最大となった．エタノール単独投与時のプラセボ投与時に対する統計学的に有意なパフォーマンスの低下は認められなかったが，低下の大きさとタイミングから陽性対照であるエタノール投与によるパフォーマンスの低下が強く示唆される.

本剤単独投与時にパフォーマンスの低下がわずかにみられたが，プラセボ投与時に対する統計学的に有意な低下は認められなかった.

本剤とエタノールの併用投与時に，投与 12 時間後までパフォーマンスの低下がある程度みられたが，いずれの時点においてもエタノール単独投与時に対する統計学的に有意な低下は認められなかった．投与 12 時間後にのみ，本剤とエタノールの併用投与時の本剤単独投与時に対する統計学的に有意なパフォーマンスの低下が認められた.

図 2.7.6.10-3 One Card Learning Test (視覚記憶) の投与前からの変化量の推移 (Part B，FAS)



SAGE-217 = zuranolone
平均値 ± SD
Change <0 signifies worse performance for One Card Learning.
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.4.1.1b

表 2.7.6.10-10 One Card Learning Test (視覚記憶) の比較及び効果量 (Part B)

Time Point	EtOH vs Placebo		Zuranolone vs Placebo		Zuranolone + EtOH vs EtOH		Zuranolone + EtOH vs Zuranolone	
	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]
2 hours	-0.005	-0.05	-0.001	0.01	-0.002	0.09	0.003	0.04
5 hours	-0.063	-0.73	-0.030	-0.26	0.004	0.14	-0.020	-0.14
6 hours	-0.028	-0.20	-0.039	-0.28	0.020	0.24	0.040	0.32
8 hours	-0.022	-0.14	-0.019	-0.17	-0.014	-0.04	-0.008	-0.06
12 hours	-0.055	-0.38	0.003	0.06	-0.018	-0.06	-0.067*	-0.50
23.5 hours	-0.025	-0.17	-0.030	-0.22	0.017	0.20	0.030	0.25

EtOH = ethanol; LS = least squares
The analysis sets presented are defined in the relevant statistical table.
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
|*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate and >0.8 considered large.
[a] Based on Cohen's *d*, *d* <0 signals impairment in One Card Learning.
出典：5.3.3.4-03_Table 14.2.3.1b, Table 14.2.4.1b, Table 14.2.5.1b, Table 14.2.6.1b

(b) Groton Maze Learning Test (実行機能)

Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与前からの変化量の推移を図 2.7.6.10-4 に，Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与間の比較及び効果量を表 2.7.6.10-11 に示す.

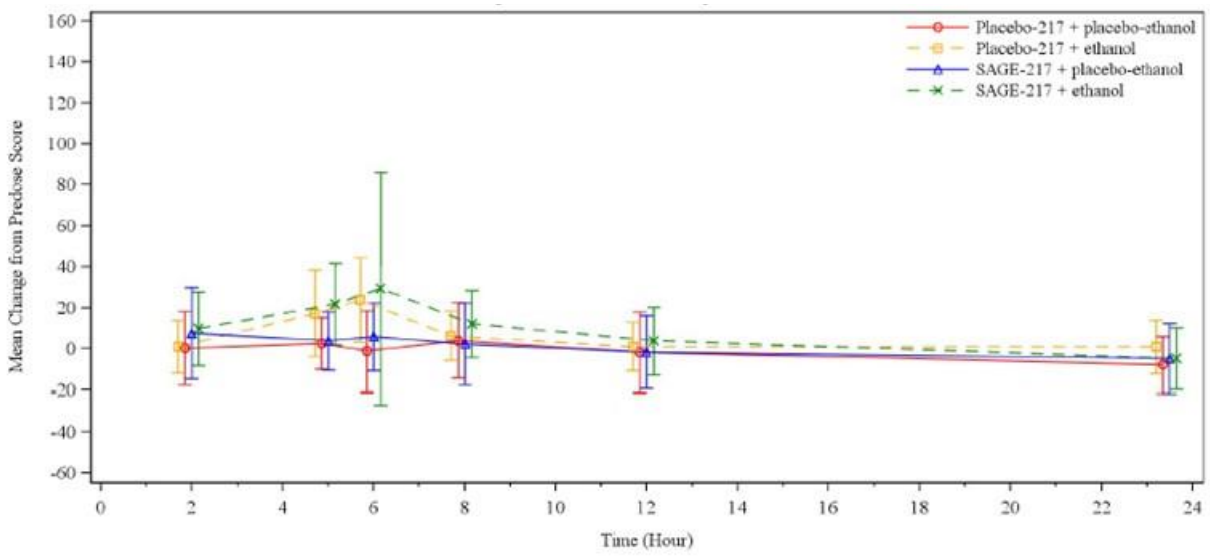
プラセボ投与時の実行機能のパフォーマンスは，治験期間中ほぼ一定であった.

エタノール単独投与時は，投与後にパフォーマンスが低下し，投与 5 及び 6 時間後にプラセボ投与時に対する統計学的に有意な低下が認められた.

本剤単独投与時のパフォーマンスは一定であり，いずれの時点においてもプラセボ投与時に対する統計学的に有意な低下は認められなかった. 本剤とエタノールの併用投与時に，いくつかの時点でパフォーマンスの低下がみられ，プラセボ投与時に対する差は投与 6 時間後に最大となった.

本剤とエタノールの併用投与時のパフォーマンスの低下量は，本剤単独投与時よりも概して大きく，投与 5，6，及び 8 時間後に統計学的に有意な差が認められたが，エタノール単独投与時との有意な差は認められなかった.

図 2.7.6.10-4 Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与前からの変化量の推移(Part B, FAS)



SAGE-217 = zuranolone
平均値 ± SD
Change >0 signifies worse performance for Groton Maze Learning.
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.4.1.1b

表 2.7.6.10-11 Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与間の比較及び効果量 (Part B)

Time Point	EtOH vs Placebo		Zuranolone vs Placebo		Zuranolone + EtOH vs EtOH		Zuranolone + EtOH vs Zuranolone	
	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]	LS mean difference	Effect size[a]
2 hours	0.033	0.22	0.059	0.39	0.080	0.44	0.041	0.26
5 hours	0.125*	0.73	0.014	0.14	0.046	0.15	0.143*	1.02
6 hours	0.205*	1.23	0.057	0.40	-0.001	-0.08	0.133*	0.81
8 hours	0.044	0.30	-0.006	-0.03	0.051	0.31	0.087*	0.59
12 hours	0.055	0.29	0.016	0.11	0.022	0.09	0.047	0.33
23.5 hours	0.094	0.56	0.038	0.27	-0.051	-0.36	-0.009	-0.06

EtOH = ethanol; LS = least squares
The analysis sets presented are defined in the relevant statistical table.
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
$|d|$ <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate and >0.8 considered large.
[a] Based on Cohen's *d*, *d* >0 signals impairment in Groton Maze Learning.
出典：5.3.3.4-03_Table 14.2.3.1b, Table 14.2.4.1b, Table 14.2.5.1b, Table 14.2.6.1b

(c) その他 (Detection Test, Identification Test, One Back Task Test)

精神運動機能及び作業記憶に関するパフォーマンスは，陽性対照であるエタノール単独投与時でも変化はみられなかった．

単純注意に関するパフォーマンスは，全ての投与方法で低下が認められたが，投与方法の間で統計的な差は認められなかった．

(2) MOAA/S

Part A 及び Part B のいずれにおいても，MOAA/S スコアの解析に適用したモデルでは収束しなかったため，統計解析結果は得られなかった.

(A) Part A

MOAA/S スコアの推移を図 2.7.6.10-5 に示す.

プラセボ投与時

いずれの時点においても，MOAA/S スコアが 4 以下の被験者は認められなかった.

アルプラゾラム単独投与時

MOAA/S スコアが 2 以下の被験者は認められなかった.

MOAA/S スコアが減少した被験者数はアルプラゾラムの投与 4 時間後 (本剤のプラセボの投与 8 時間後) に最大となり，スコアが 4 又は 3 の被験者は 23 例中 4 例 (17.4%) であった. 投与 12 時間後では MOAA/S スコアの減少が 2 例でみられたが (スコア 4 が 1 例, スコア 3 が 1 例), いずれも投与 23.5 時間後にはスコア 5 に回復した.

23.5 時間の測定期間中に，23 例中 3 例 (13.0%) で MOAA/S スコアが 3 になり，このうちの 2 例はスコアが 3 になった時点が 2 回.

本剤単独投与時

MOAA/S スコアが 2 以下の被験者は認められなかった.

MOAA/S スコアが減少した被験者数は投与 5 時間後に最大となり，スコアが 4 の被験者は 23 例中 5 例 (21.7%)，スコアが 3 の被験者は 23 例中 1 例 (4.3%) であった.

全例が投与 6 時間後に MOAA/S スコアが 5 に回復し、1 例を除きスコア 5 を維持した.

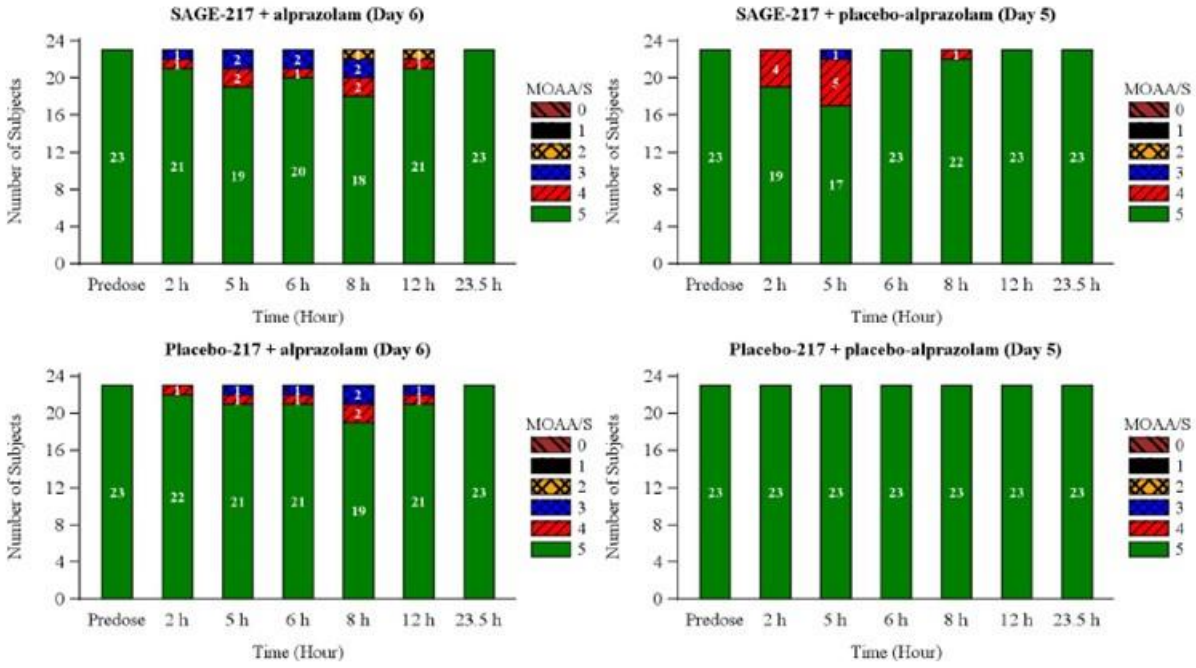
本剤とアルプラゾラムの併用投与時

投与 8 及び 12 時間後に，MOAA/S スコアが 2 の被験者が 23 例中 1 例 (4.3%) 認められた.

MOAA/S スコアの減少の全体的な推移はアルプラゾラム単独投与時と同様であり，スコアが減少した被験者数は投与 8 時間後に最大となり，23 例中 5 例 (21.7%) 認められた. 投与 12 時間後には 2 例で MOAA/S スコアの減少がみられ (スコア 4 が 1 例，スコア 2 が 1 例) ，いずれも投与 23.5 時間後にはスコア 5 に回復した.

23.5 時間の測定期間中に，23 例中 5 例 (21.7%) で MOAA/S スコアが 3 になった. このうちの 1 例は連続する 3 時点 (投与 5，6，及び 8 時間後) で MOAA/S スコアが 3 になった. ほかの 4 例はスコアが 3 になったのは 1 回のみであった.

図 2.7.6.10-5 MOAA/S スコアの推移 (Part A，FAS)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.4.3a

(B) Part B

MOAA/S スコアの推移を図 2.7.6.10-6 に示す.

プラセボ投与時

投与 12 時間後までに，23 例中 3 例 (13.0%) で MOAA/S スコアが 3 又は 4 になった．このうちの 1 例は連続しない 3 時点 (投与 2，8，及び 12 時間後) で MOAA/S スコアが 3 になった.

エタノール単独投与時

エタノールの投与 30 分後 (本剤のプラセボ投与 5 時間後) に初めて MOAA/S スコアの減少がみられ，スコアが減少した被験者数は投与 8 時間後に最大となり，23 例中 5 例 (21.7%) 認められた．このうちの 1 例は当該時点で MOAA/S スコアが 2 となり，これはエタノール単独投与時の最小スコアであった.

23.5 時間の測定期間中に，23 例中 3 例 (13.0%) で MOAA/S スコアが 3 になった．MOAA/S スコアが 2 未満の被験者は認められなかった.

本剤単独投与時

投与前に MOAA/S スコアが 4 の被験者が 1 例認められた. MOAA/S スコアが減少した被験者数は投与 5 時間後に最大となり，24 例中 3 例 (12.5%) でスコアが 3 になり，これは本剤単独投与時の最小スコアであった．このうちの 1 例は投与 8 時間後にも MOAA/S スコアが 3 になっ

た．MOAA/S スコアは全て 23.5 時間後までにスコア 5 に回復した．

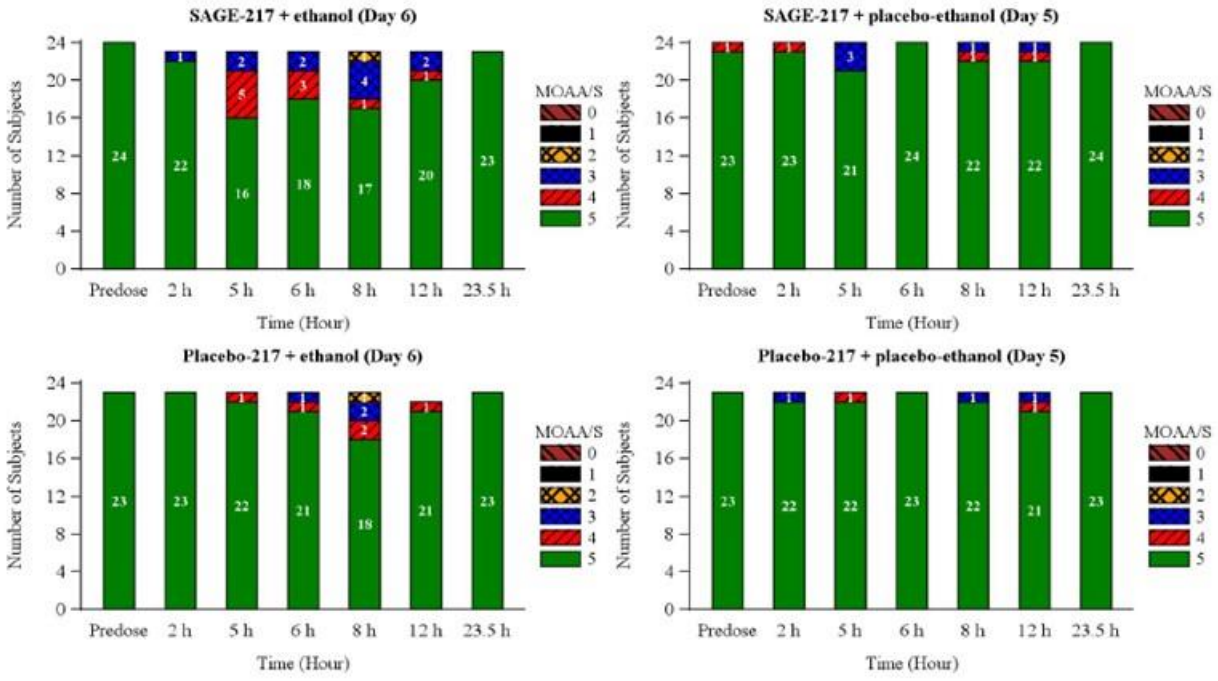
<u>本剤とエタノールの併用投与時</u>

全体的に，MOAA/S スコアが減少した被験者数は，ほかの投与時よりも多かった．MOAA/S スコアが減少した被験者数は，投与 5, 6, 及び 8 時間後に多く，それぞれ 23 例中 7 例 (30.4%), 5 例 (21.7%), 及び 6 例 (26.1%) であった．MOAA/S スコアが 2 になった 1 例を除き，減少時のスコアは全て 3 又は 4 であった．

エタノール単独投与時と同様に，投与 8 時間後に 1 例で MOAA/S スコアが 2 となり，これは本剤とエタノールの併用投与時の最小スコアであった．いずれの時点においても，MOAA/S スコアが 2 未満の被験者は認められなかった．

23 例中 8 例 (34.8%) で MOAA/S スコアが 3 になった．MOAA/S スコアは全て 23.5 時間後までにスコア 5 に回復した．

図 2.7.6.10-6 MOAA/S スコアの推移 (Part B，FAS)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.4.3b

2.7.6.10.2.3　　薬物動態

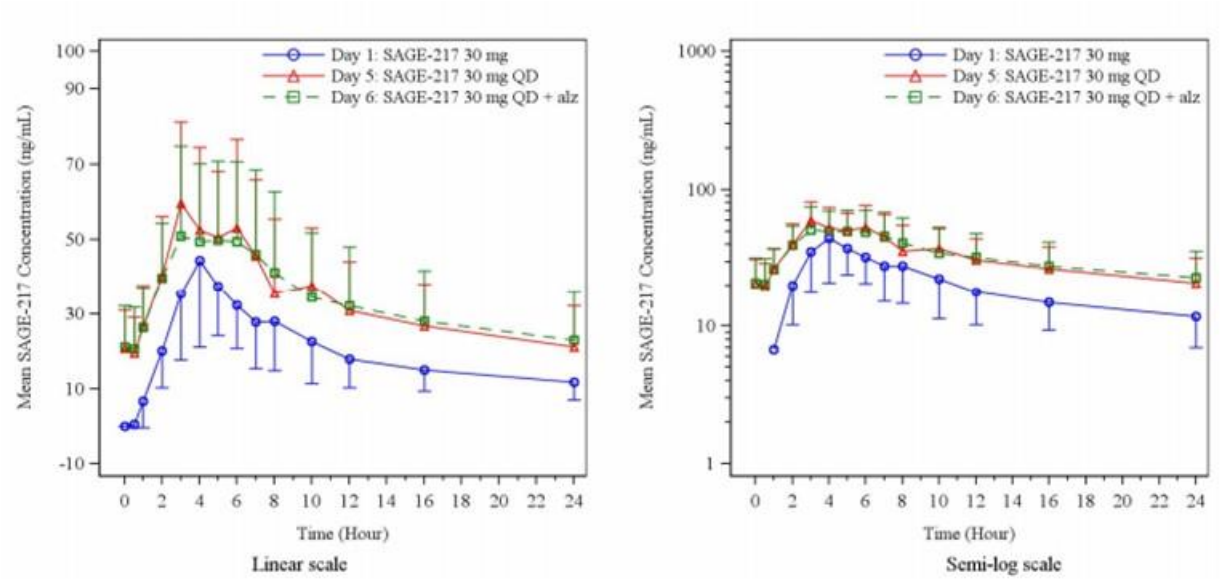
(1)　Part A

本剤の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-7 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-12 に，アルプラゾラムが本剤の薬物動態に与える影響を表 2.7.6.10-13 に示す.

表 2.7.6.10-13 本剤の薬物動態は，アルプラゾラム併用時にも変化しなかった．本剤の平均血漿中濃度時間曲線は，本剤単独投与時と本剤とアルプラゾラムの併用投与時で同様であった.

本剤単独投与時に対する本剤とアルプラゾラムの併用投与時の本剤の C_{max}，C_{min}，及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の調整平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ，0.8827 (0.7714, 1.010)，1.093 (1.008, 1.185)，及び 0.9553 (0.8605, 1.061) であり，C_{max} を除き，90%信頼区間は基準である 0.8～1.25 の範囲内であった.

図 2.7.6.10-7　　本剤の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差) (Part A，薬物動態解析対象集団)



alz = alprazolam; QD = once daily; SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.6.3a

表 2.7.6.10-12　　本剤の血漿中薬物動態パラメータ（Part A，薬物動態解析対象集団)

Pharmacokinetic Parameter	Statistic	Zuranolone Day 1[a] (N = 23)	Zuranolone Day 5[a] (N = 23)	Zuranolone Day 6[a] (N = 23)
C_{max} (ng/mL)	n	23	23	23
	Geometric mean	46.86	59.83	52.81
	(Geometric CV%)	(51.7)	(66.1)	(99.9)
T_{max} (h)	n	23	23	23
	Median	4.00	3.00	3.00
	(Minimum, maximum)	(2.00, 10.00)	(0.00, 8.00)	(0.00, 10.00)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	n	23	23	23
	Geometric mean	454.6	727.9	695.3
	(Geometric CV%)	(36.6)	(63.0)	(92.7)
C_{min} (ng/mL)	n	23	23	23

Pharmacokinetic Parameter	Statistic	Zuranolone Day 1[a] (N = 23)	Zuranolone Day 5[a] (N = 23)	Zuranolone Day 6[a] (N = 23)
$t_{1/2,z}$ (h)[b]	Geometric mean	11.01	17.77	21.57
	(Geometric CV%)	(37.6)	(78.1)	(48.1)
	n	15	18	15
Rac (C_{max})[c]	Geometric mean	14.24	14.86	16.12
	(Geometric CV%)	(38.5)	(39.5)	(57.7)
	n	n/a	23	n/a
Rac (AUC_{0-24hr})[d]	Geometric mean	n/a	1.276	n/a
	(Geometric CV%)	n/a	(66.9)	n/a
	n	n/a	23	n/a
	Geometric mean	n/a	1.602	n/a
	(Geometric CV%)	n/a	(50.9)	n/a

AUC_{0-24hr} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; Rac = Accumulation ratio based on C_{max} and AUC_{0-tau}; T_{max} = time to maximum plasma concentration
a Day 1: zuranolone 30 mg; Day 5: zuranolone 30 mg once daily; Day 6: zuranolone 30 mg once daily + alprazolam 1 mg.
b $t_{1/2,z}$ values were excluded from summary statistics if adjusted R^2<0.8.
c Rac (C_{max}) values were calculated as Day 5 C_{max}/Day 1 C_{max}.
d Rac (AUC_{0-24hr}) values were calculated as Day 5 AUC_{0-24hr}/Day 1 AUC_{0-24hr}.
出典：5.3.3.4-03_Table 14.4.2.1a

表 2.7.6.10-13 アルプラゾラムが本剤の薬物動態に与える影響 (Part A，薬物動態解析対象集団)

Treatment Comparison of Interest	Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Zuranolone + ALP (n)	Zuranolone alone (n)	Zuranolone + ALP/ Zuranolone alone
Zuranolone+ ALP (Test, N = 23) versus Zuranolone (Reference, N = 23)	C_{max} (ng/mL)	52.36 (23)	59.32 (23)	0.8827 (0.7714, 1.010)
	C_{min} (ng/mL)	19.26 (23)	17.62 (23)	1.093 (1.008, 1.185)
	AUC_{0-24hr} (h·ng/mL)	689.6 (23)	721.8 (23)	0.9553 (0.8605, 1.061)

ALP = alprazolam; AUC_{0-24hr} = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; LS = least squares
Analysis is based on an analysis of variance model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable, with period and treatment as fixed effects, and participant as a random effect. 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：5.3.3.4-03_Table 14.4.3.1a

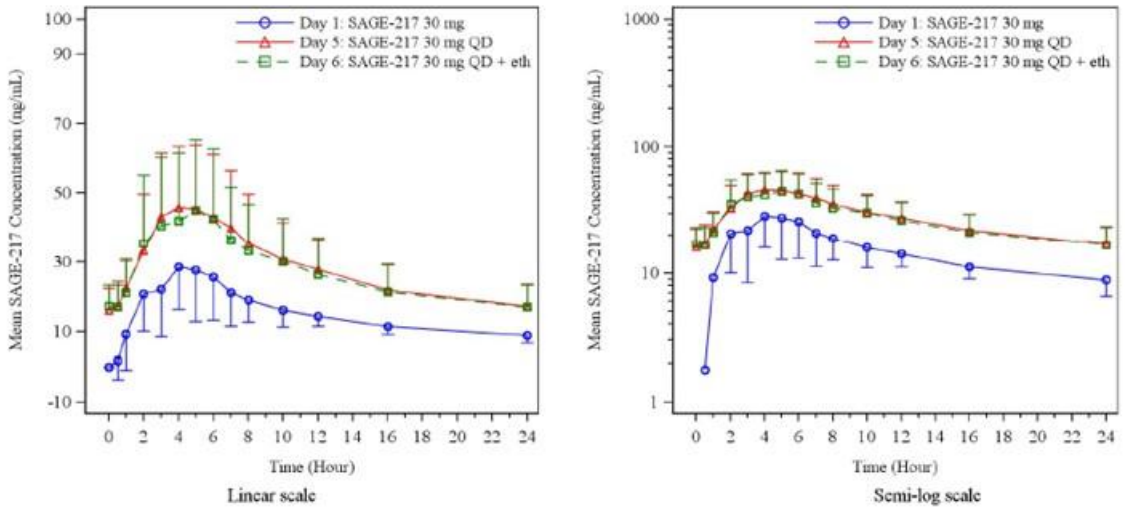
(2) Part B

本剤の血漿中濃度推移を図 2.7.6.10-8 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-14 に，エタノールが本剤の薬物動態に与える影響を表 2.7.6.10-15 に示す．

本剤の薬物動態は，エタノール併用時にも変化しなかった．本剤の平均血漿中濃度時間曲線は，本剤単独投与時と本剤とエタノールの併用投与時で同様であった．

本剤単独投与時に対する本剤とエタノールの併用投与時の本剤の C_{max}，C_{min}，及び AUC_{0-24hr} の調整平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ，0.9342 (0.8337, 1.047)，0.9713 (0.8718, 1.082)，及び 0.9542 (0.8855, 1.028) であり，90%信頼区間は基準である 0.8～1.25 の範囲内であった．

図 2.7.6.10-8 本剤の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差) (Part B，薬物動態解析対象集団)



eth = ethanol; QD = once daily; SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-03_Figure 14.4.6.3b

表 2.7.6.10-14 本剤の血漿中薬物動態パラメータ (Part B，薬物動態解析対象集団)

Pharmacokinetic Parameter	Statistic	Zuranolone Day 1[a] (N = 24)	Zuranolone Day 5[a] (N = 24)	Zuranolone Day 6[a] (N = 24)
C_{max} (ng/mL)	n	24	24	23
	Geometric mean	31.18	48.01	45.06
	(Geometric CV%)	(43.0)	(45.2)	(52.5)
T_{max} (h)	n	24	24	23
	Median	4.00	4.00	5.00
	(Minimum, maximum)	(2.00, 23.83)	(2.00, 10.00)	(2.00, 10.00)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	n	24	24	23
	Geometric mean	349.7	637.0	606.9
	(Geometric CV%)	(28.6)	(38.4)	(42.8)
C_{min} (ng/mL)	n	24	24	23
	Geometric mean	8.604	16.19	15.55
	(Geometric CV%)	(27.1)	(37.6)	(46.2)
$t_{1/2,z}$ (h)[b]	n	20	22	19
	Geometric mean	15.69	16.43	16.28
	(Geometric CV%)	(55.9)	(42.2)	(51.0)
Rac (C_{max})[c]	n	n/a	24	n/a
	Geometric mean	n/a	1.540	n/a
	(Geometric CV%)	n/a	(34.0)	n/a
Rac ($AUC_{0\text{-}24hr}$)[d]	n	n/a	24	n/a
	Geometric mean	n/a	1.823	n/a
	(Geometric CV%)	n/a	(30.7)	n/a

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; Rac = Accumulation ratio based on C_{max} and $AUC_{0\text{-}tau}$; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a Day 1: zuranolone 30 mg; Day 5: zuranolone 30 mg once daily; Day 6: zuranolone 30 mg once daily + ethanol 0.6 g/kg (female participants) or 0.7 g/kg (male participants).

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

c Rac (C_{max}) values were calculated as Day 5 C_{max}/Day 1 C_{max}.

d Rac ($AUC_{0\text{-}24hr}$) values were calculated as Day 5 $AUC_{0\text{-}24hr}$/Day 1 $AUC_{0\text{-}24hr}$.
出典：5.3.3.4-03_Table 14.4.2.1b

表 2.7.6.10-15 エタノールが本剤の薬物動態に与える影響 (Part B，薬物動態解析対象集団)

Treatment Comparison of Interest	Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Zuranolone + EtOH (n)	Zuranolone alone (n)	Zuranolone + EtOH/ Zuranolone alone
Zuranolone+ EtOH (Test, N = 24) versus Zuranolone (Reference, N = 24)	C_{max} (ng/mL)	44.85 (23)	48.01 (24)	0.9342 (0.8337, 1.047)
	C_{min} (ng/mL)	15.73 (23)	16.19 (24)	0.9713 (0.8718, 1.082)
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	607.9 (23)	637.0 (24)	0.9542 (0.8855, 1.028)

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; EtOH = ethanol; LS = least squares
Analysis is based on an analysis of variance model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable, with period and treatment as fixed effects, and participant as a random effect. 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：5.3.3.4-03_ Table 14.4.3.1b

2.7.6.10.2.4 安全性

(1) 有害事象

(A) Part A

有害事象を表 2.7.6.10-16 に，副作用を表 2.7.6.10-17 に示す．

有害事象の発現割合は，本剤のプラセボ投与期中 (50.0% [12/24 例]) よりも本剤投与期中 (73.9% [17/23 例]) で高かった．いずれの投与期中も，発現割合が最も高かった有害事象は傾眠であり，本剤のプラセボ投与期中 (45.8% [11/24 例]) よりも本剤投与期中 (73.9% [17/23 例]) での発現割合が高かった．次に発現割合が高かった有害事象は浮動性めまい及び頭痛であり，これらの事象の発現割合も本剤のプラセボ投与期中よりも本剤投与期中で高かった．その他に 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった．

全ての有害事象は，軽度又は中等度であり，治験終了時までに回復した．

本剤とアルプラゾラムの併用投与時に，本剤単独投与時と比べて有害事象の発現割合や重症度が高くなることはなく，アルプラゾラム単独投与時と比べて有害事象の発現割合が高くなることはなかった．

副作用の発現割合は，本剤投与期中に 56.5% (13/23 例)，本剤のプラセボ投与期中に 20.8% (5/24 例) であった．本剤又は本剤のプラセボのいずれかの投与期中に 2 例以上に発現した副作用は，傾眠 (本剤投与期中に 56.5% [13/23 例]，本剤のプラセボ投与期中に 16.7% [4/24 例]) 及び浮動性めまい (本剤投与期中に 8.7% [2/23 例]) であった．

表 2.7.6.10-16　　有害事象 (Part A，安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Treatment n (%)					
	Placebo (N = 24)			Zuranolone (N = 23)		
	Alone	+ ALP	Overall	Alone	+ ALP	Overall
Any TEAE	7 (29.2)	9 (37.5)	12 (50.0)	13 (56.5)	9 (39.1)	17 (73.9)
神経系障害	6 (25.0)	9 (37.5)	11 (45.8)	13 (56.5)	9 (39.1)	17 (73.9)
傾眠	5 (20.8)	9 (37.5)	11 (45.8)	13 (56.5)	9 (39.1)	17 (73.9)
浮動性めまい	1 (4.2)	0	1 (4.2)	4 (17.4)	2 (8.7)	6 (26.1)
頭痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (13.0)
胃腸障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)
下痢	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
悪心	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.3)	1 (4.3)
おくび	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
精神障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
不安	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
排尿躊躇	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
鼻漏	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0

ALP = alprazolam; TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.3.4-03_Table 14.3.1.3a

表 2.7.6.10-17　　副作用 (Part A，安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 24) n (%)	Zuranolone (N = 23) n (%)	Alprazolam (N = 25) n (%)
Any related TEAE	5 (20.8)	13 (56.5)	16 (64.0)
神経系障害	5 (20.8)	13 (56.5)	16 (64.0)
傾眠	4 (16.7)	13 (56.5)	16 (64.0)
浮動性めまい	0	2 (8.7)	2 (8.0)
頭痛	1 (4.2)	1 (4.3)	0
胃腸障害	1 (4.2)	1 (4.3)	0
下痢	0	1 (4.3)	0
悪心	1 (4.2)	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.3.4-03_Table 14.3.1.4a 及び Table 14.3.1.5a

(B)　Part B

有害事象を表 2.7.6.10-18 に，副作用を表 2.7.6.10-19 に示す.

有害事象の発現割合は，本剤のプラセボ投与期中 (8.7% [2/23 例]) よりも本剤投与期中 (33.3% [8/24 例]) で高かった．いずれの投与期中も，傾眠は認められなかった．いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は，悪心 (本剤とエタノールの併用投与時に 2 例) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (本剤単独投与時に 2 例) であった．その他にいずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象はなかった.

全ての有害事象は，軽度又は中等度であり，治験終了時までに回復した.

本剤とエタノールの併用投与時に，本剤単独投与時と比べて有害事象の発現割合や重症度

が高くなることはなかった．本剤とエタノールの併用投与時の有害事象の発現割合は，エタノール単独投与時と比べて高くなった．

副作用の発現割合は，本剤投与期中に 25.0% (6/24 例)，本剤のプラセボ投与期中に 8.7% (2/23 例) であった．本剤投与期中に 2 例以上に発現した副作用は，悪心，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい (各 2 例) であった. 本剤のプラセボ投与期中に 2 例以上に発現した副作用は認められなかった．

表 2.7.6.10-18 有害事象 (Part B，安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Treatment n (%)					
	Placebo (N = 23)			Zuranolone (N = 24)		
	Alone	+ EtOH	Overall	Alone	+ EtOH	Overall
Any TEAE	0	2 (8.7)	2 (8.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	8 (33.3)
胃腸障害	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	4 (16.7)
悪心	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)
嘔吐	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
臨床検査	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
心拍数増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
神経系障害	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
浮動性めまい	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
精神障害	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
不眠症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
多汗症	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
血管障害	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
ほてり	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0

EtOH = ethanol; TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.3.4-03_Table 14.3.1.3b

表 2.7.6.10-19 副作用 (Part B，安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 23) n (%)	Zuranolone (N = 24) n (%)	Ethanol (N = 24) n (%)
Any related TEAE	2 (8.7)	6 (25.0)	6 (25.0)
胃腸障害	1 (4.3)	3 (12.5)	4 (16.7)
悪心	1 (4.3)	2 (8.3)	3 (12.5)
嘔吐	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (8.3)
臨床検査	0	3 (12.5)	1 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (4.2)	0

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 23) n (%)	Zuranolone (N = 24) n (%)	Ethanol (N = 24) n (%)
心拍数増加	0	1 (4.2)	1 (4.2)
酸素飽和度低下	0	1 (4.2)	1 (4.2)
神経系障害	0	2 (8.3)	1 (4.2)
浮動性めまい	0	2 (8.3)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (8.3)
多汗症	1 (4.3)	1 (4.2)	2 (8.3)
血管障害	1 (4.3)	0	1 (4.2)
ほてり	1 (4.3)	0	1 (4.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.3.4-03_Table 14.3.1.4b 及び Table 14.3.1.5b

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

Part A 及び Part B のいずれにおいても，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった．

(3) 重要な有害事象

Part A 及び Part B のいずれにおいても，治験薬の中止に至った有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められなかった．意識消失又はその他の医学的に重要な有害事象も認められなかった．

(4) 臨床検査

Part A 及び Part B のいずれにおいても，治験期間中，臨床的に意味のある変化は認められなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

(A) Part A

バイタルサインの平均値に一過性の変化がみられたが，投与に関連した明らかな傾向は認められなかった．また，バイタルサインに関連した有害事象も認められなかった．

心電図では，投与後の QTcF は全例が 450 msec 以下であり，投与後に QTcF が 500 msec を超える又はベースラインから 30 msec 以上の延長を示す被験者は認められなかった．

(B) Part B

バイタルサインの平均値に一過性の変化がみられたが，投与に関連した明らかな傾向は認められなかった．呼吸数の減少が 5 例 (エタノール単独投与時に 2 例，本剤単独投与時に 3 例) に認められた．このうちの 2 例 (各投与時 1 例) は機械の誤作動によるものであり，残りの 3 例は投与期内に回復又は回復傾向にあった．1 例に認められた浮動性めまい，心拍数増加，及び酸素飽和度低下を除き，バイタルサインに関連した有害事象は認められなかった．

心電図では，投与後の QTcF は全例が 450 msec 以下であった．本剤投与期中の 1 例で投与後の QTcF にベースラインから 30 msec 以上の延長がみられたが，無症候性であり，臨床的に

意味はないと判断された．投与後に QTcF が 500 msec を超える被験者は認められなかった．

(6) カプノグラフィ

(A) Part A

$EtCO_2$ の平均値において，投与間 (プラセボ投与時，アルプラゾラム単独投与時，本剤単独投与時，並びに本剤とアルプラゾラムの併用投与時) に臨床的に意味のある差は認められなかった．

$EtCO_2$ が 30 mmHg 以下の被験者の割合は，本剤のプラセボ投与期中 (54.2% [13/24 例]) よりも本剤投与期中 (69.6% [16/23 例]) で高かったが，医学的レビューの結果，平均値が基準範囲内にあることから，これらの結果に臨床的な意味はないと判断した．

本剤投与期中の 3 例で $EtCO_2$ がベースラインから 15 mmHg 以上増加したが (本剤のプラセボ投与期は 1 例)，ベースライン値 (範囲：12～22 mmHg) は低く，ベースライン後の値 (範囲：30～40 mmHg) は臨床的に意味のある異常値ではないと判断された．

(B) Part B

$EtCO_2$ の平均値において，投与間 (プラセボ投与時，エタノール単独投与時，本剤単独投与時，並びに本剤とエタノールの併用投与時) に臨床的に意味のある差は認められなかった．

$EtCO_2$ が 50 mmHg 以上又は 30 mmHg 以下の被験者の割合は，投与期 (本剤投与期中及び本剤のプラセボ投与期中) の間に臨床的に意味のある差は認められなかった．

本剤投与期中及び本剤のプラセボ投与期中の各 4 例で $EtCO_2$ がベースラインから 15 mmHg 以上増加したが，ベースライン値 (範囲：15～27 mmHg) は低く，ベースライン後の値 (範囲：33～44 mmHg) は臨床的に意味のある異常値ではないと判断された．

(7) C-SSRS

Part A 及び Part B のいずれにおいても，被験者の生存期間，過去 24 ヵ月以内，及び治験期間中に，自殺念慮，自殺行為，及び自傷行為は認められなかった．

(8) KSS

(A) Part A

KSS は，1～9 までの 9 段階で眠気を評価する指標であり，1 は「非常にはっきり目覚めている」，5 は「どちらでもない」，9 は「とても眠い (眠気と戦っている)」である．

本剤単独投与時には，Day 5 の投与 2～12 時間後の全ての時点で，KSS スコアの平均値は 5 未満 (覚醒) であった．

KSS スコアの平均値の変化量は，概ね，本剤とアルプラゾラムの併用投与時，アルプラゾラム単独投与時，本剤単独投与時，プラセボ投与時の順に大きい (眠気増加) 傾向がみられた．

アルプラゾラム単独投与時の KSS スコアの平均値の変化量は，投与 2 時間後を除き，全ての時点で本剤単独投与時よりも大きかった．

本剤とアルプラゾラムの併用投与時の KSS スコアの平均値の変化量は，投与 5，6，及び 8

時間後に本剤単独投与時よりも大きく，投与 2，5，及び 6 時間後にアルプラゾラム単独投与時よりも大きかった.

Part A 全体で，KSS スコアの平均値は，本剤とアルプラゾラムの併用投与時の投与 6 時間後に最大値 (6.6) がみられた.

(B) Part B

本剤単独投与時と同様に, エタノール単独投与時には, 投与 2～12 時間後の全ての時点で, KSS スコアの平均値は 5 未満 (覚醒) であった．投与後の KSS スコアの平均値において，本剤単独投与時とエタノール単独投与時との間に臨床的に意味のある差はほとんどみられなかった．エタノール単独投与時の投与 8 時間後に KSS スコアがわずかに増加した.

本剤とエタノールの併用投与時には，投与 2～12 時間後の全ての時点で，KSS スコアの平均値は 5 未満 (覚醒) であった．投与後の KSS スコアの平均値において，本剤単独投与時と本剤とエタノールの併用投与時との間に臨床的に意味のある差はほとんどみられなかった．本剤とエタノールの併用投与時の投与 6 時間後に KSS スコアがわずかに増加した.

2.7.6.10.3 結論

- 視覚記憶に関するパフォーマンスは，本剤 30 mg 単独投与時と比較して，本剤 30 mg とアルプラゾラムの併用投与時及び本剤 30 mg とエタノールの併用投与時の方が低下した．また，本剤 30 mg とアルプラゾラムの併用投与時及び本剤 30 mg とエタノールの併用投与時の視覚記憶に関するパフォーマンスの低下は，アルプラゾラム単独投与時と同程度であった.
- 実行機能に関するパフォーマンスは，本剤 30 mg 単独投与時に低下しなかった．また，本剤 30 mg とアルプラゾラムの併用投与時及び本剤 30 mg とエタノールの併用投与時の実行機能に関するパフォーマンスの低下は，アルプラゾラム単独投与時と同程度であった.
- 精神運動機能，単純注意，又は作業記憶に関するパフォーマンスは，本剤 30 mg 単独投与時及び本剤 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールの併用投与時に変化はみられなかったが，陽性対照であるアルプラゾラム及びエタノールの単独投与時でも変化はみられなかった.
- MOAA/S で鎮静を評価した結果，ほとんどの被験者で，本剤 30 mg 投与後に鎮静の兆候をほとんど又は全く示さなかった．本剤 30 mg とアルプラゾラムの併用投与時及び本剤 30 mg とエタノールの併用投与時は，本剤 30 mg 単独投与時と比較して，MOAA/S スコアが 4 以下の被験者が多くなったが，これらの被験者のほとんどが MOAA/S スコアが 3 又は 4 であった．本剤 30 mg をアルプラゾラム又はエタノールと併用投与したとき，鎮静の程度が悪化するような相乗効果は認められなかった.
- 本剤の薬物動態は，アルプラゾラム又はエタノール併用投与により変化しなかった.
- 本剤 30 mg とアルプラゾラム又はエタノールを併用投与した時，忍容性は良好であり，安全性に大きな問題はなかった.

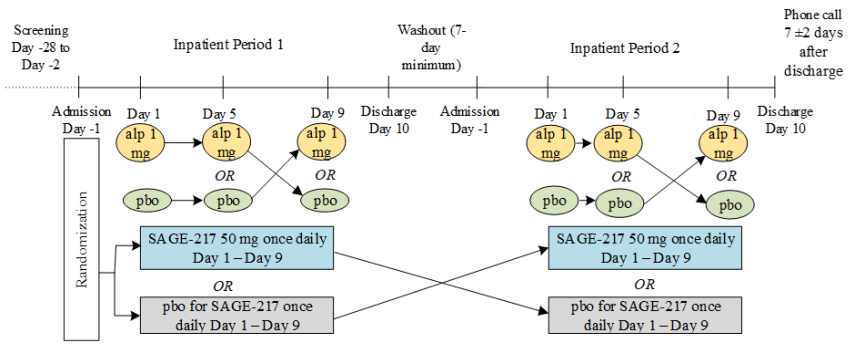
2.7.6.11　海外中枢神経抑制薬との薬物相互作用試験-2 (217-CLP-116)

[添付資料 5.3.3.4-04]

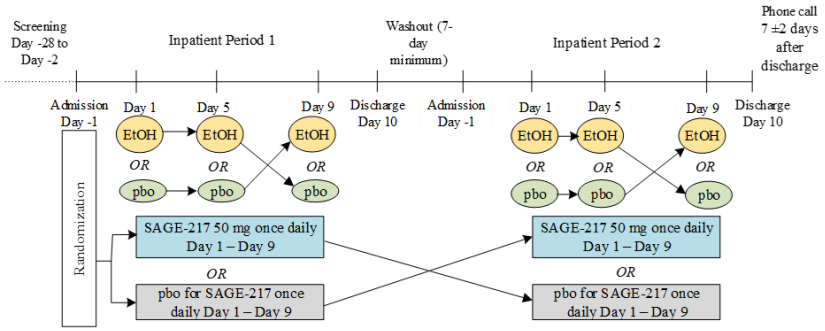
2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.11-2 に示す.

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-116
目的	1. 主目的 ● ズラノロンを単独反復投与したとき，ズラノロンとアルプラゾラムを併用投与したとき (Part A)，及びズラノロンとエタノールを併用投与したとき (Part B) の認知機能を評価する. 2. 副次目的 ● ズラノロンを単独単回投与したとき，ズラノロンとアルプラゾラムを併用投与したとき (Part A)，及びズラノロンとエタノールを併用投与したとき (Part B) の認知機能を評価する. ● ズラノロン，アルプラゾラム又はエタノールを単独投与したとき及びズラノロンとアルプラゾラム (Part A)，又はエタノールを併用投与したとき (Part B) の薬物動態を評価する. ● ズラノロンを単独投与したとき及びズラノロンとアルプラゾラム (Part A) 又はエタノール (Part B) を併用したときの安全性及び忍容性を評価する. 3. その他 ● 血漿中バイオマーカーと認知機能の関係を探索する.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，2 期クロスオーバー試験. 本治験は Part A (アルプラゾラムとの薬物相互作用試験) 及び Part B (エタノールとの薬物相互作用試験) から構成された．各パートの治験の概略図を以下に示す. 各パートにおいて，試験参加者は年齢 (60 歳未満，60 歳以上) で層別化され，各年齢層内で 8 つの投与順 (下表参照) のいずれかに無作為割付けされた. 各投与時期の Day 1～9 に，試験参加者にズラノロン 50 mg 又はズラノロンのプラセボを 1 日 1 回投与した．第 1 期にズラノロンを投与された試験参加者は，第 2 期にズラノロンのプラセボを投与され，第 1 期にズラノロンのプラセボを投与された試験参加者は，第 2 期にズラノロンを投与された．各投与時期の Day 1 及び 5 に，Part A ではアルプラゾラム又はアルプラゾラムのプラセボが，Part B ではエタノール又はエタノールのプラセボが投与された．Day 9 に Day 1 及び 5 とは異なる治験薬 (例：Day 1 及び 5 にアルプラゾラムを投与された試験参加者には Day 9 にアルプラゾラムのプラセボを投与される) が投与された．第 1 期と第 2 期の間には，7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた. 治験の概略図 - Part A  ALP or alp = アルプラゾラム; pbo = プラセボ; SAGE-217 = ズラノロン ALP 1 mg or placebo for ALP was administered as a single dose on Days 1, 5, and 9 in each period.

治験の概略図 - Part B



EtOH = エタノール; pbo = プラセボ; SAGE-217 = ズラノロン
EtOH (men: 0.7 g/kg; women: 0.6 g/kg) or placebo for EtOH was administered as a single dose on Days 1, 5, and 9 in each period.

投与順の表 (Part A 及び Part B)

Sequence	Period 1			Washout	Period 2		
	Days 1-9	Days 1 and 5	Day 9		Days 1-9	Days 1 and 5	Day 9
1	A	C	D		B	C	D
2	A	C	D		B	D	C
3	A	D	C		B	D	C
4	A	D	C		B	C	D
5	B	C	D		A	C	D
6	B	C	D		A	D	C
7	B	D	C		A	D	C
8	B	D	C		A	C	D

ALP = アルプラゾラム; EtOH = エタノール
A = ズラノロン 50 mg
B = ズラノロンのプラセボ
C = ALP 1 mg (Part A) or EtOH (men: 0.7 g/kg; women: 0.6 g/kg [Part B])
D = placebo for ALP (Part A) or placebo for EtOH (Part B)

項目	内容
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 (Part A) 又は 21 歳以上 (Part B) 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 18～33 の者 ● 習慣的に就寝時間が午後 9 時から午前 0 時の間の者 ● スクリーニング時に，認知機能検査の指示を理解し，そのような検査を確実に実行する能力を有していた者 3. 除外基準 ● 60 歳未満の場合は，代謝，肝，腎，血液，肺，心血管，胃腸，神経，精神，筋骨格系，皮膚，泌尿生殖器もしくは目，耳，鼻及び喉の障害の最近の既往歴又は活動性の臨床的に重要な症状を有していた者又は治験責任 (分担) 医師の見解で参加者の本臨床試験への参加又は完了能力に限界のあるその他の急性又は慢性の疾患を有していた者 ● 60 歳以上の場合は，治験責任 (分担) 医師の見解により，過度のリスクがあり医学的問題を有していた者 ● 薬物の吸収又は代謝に影響を与える可能性のある臨床的に重大な胃腸疾患及び/又は手術 (例，胃切除術，胃バイパス術) の病歴を有していた者 ● アルプラゾラム (Part A) 又は エタノール (Part B) の投与を禁止する禁忌，不耐性又はアレルギー (過敏症を含む) があった者 ● スクリーニング前の 24 ヵ月以内に自殺関連行動の既往歴を有していた者，スクリーニング時 (過去 24 ヵ月間) あるいは入院 (最終来院以降) 時に C-SSRS の質問 3，4 又は 5 で「はい」と回答した者又は治験責任 (分担) 医師が現在自殺の危険性があると判断した者
目標症例数	合計 48 例 (24 例 × 2 パート)
症例数の設定根拠	各パートで約 20 例が両期間を完了するように，最大 24 例が各パートに無作為に割付けられた (合計 48 例)．症例数が 20 例の場合，有意水準 0.05 (両側) で対応のある t 検定により検出力 80%で効果量 0.67 が検出される．
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) ● アルプラゾラムオーバーカプセル化錠 1 mg ● エタノール (男性試験参加者は 0.7 g/kg，女性試験参加者は 0.6 g/kg) ● ズラノロンカプセルと識別不能なプラセボカプセル ● アルプラゾラムオーバーカプセル化錠と識別不能なプラセボカプセル ● エタノールのプラセボ
投与方法	Part A 及び Part B (共通)： 各投与時期の Day 1～9 にズラノロン 50 mg 又はズラノロンのプラセボを朝食開始 60 分後に 1 日 1 回経口投与した． Part A： 各投与時期の Day 1，5 及び 9 に，アルプラゾラム 1 mg 又はアルプラゾラムのプラセボをズラノロン又はズラノロンのプラセボ投与 4 時間後に経口投与した． Part B： 各投与時期の Day 1，5 及び 9 に，エタノール (男性試験参加者は 0.7 g/kg，女性試験参加者は 0.6 g/kg) 又はエタノールのプラセボをズラノロン又はズラノロンのプラセボ投与 4.5 時間後に経口投与した．
投与期間	18 日間 (9 日間 × 2 期)
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬力学の評価 認知機能の検査は，Cogstate Test Battery で行った．以下に Cogstate Test Battery の内容を示す．

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>認知機能検査</th><th>主な検査</th><th>主な結果の評価基準</th></tr>
<tr><td>Detection</td><td>精神運動機能</td><td>精神運動機能検査の主な結果の評価基準はパフォーマンスの速さ (反応時間；より高いスコア = パフォーマンスが悪い)</td></tr>
<tr><td>Identification</td><td>単純注意</td><td>単純注意検査の主な結果の評価基準はパフォーマンスの速さ (反応時間；より高いスコア = パフォーマンスが悪い)</td></tr>
<tr><td>One Card Learning</td><td>視覚記憶</td><td>視覚記憶検査の主な結果の評価基準はパフォーマンスの正確さ (正答率；より低いスコア = パフォーマンスが悪い)</td></tr>
<tr><td>International Digit Symbol Substitution</td><td>複合注意</td><td>複合注意検査の主な結果の評価基準はパフォーマンスの正確さ (正答数；より低いスコア = パフォーマンスが悪い)</td></tr>
<tr><td>Groton Maze Learning</td><td>実行機能</td><td>実行機能検査の主な結果の評価基準はパフォーマンスの正確さ (エラー数；より高いスコア = パフォーマンスが悪い)</td></tr>
</table>

2. 薬物動態の評価
ズラノロン，アルプラゾラム及びエタノールについて以下の薬物動態パラメータを算出した.
C_{max}，C_{min}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$，T_{last}

3. 安全性の評価
有害事象，臨床検査値，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数，酸素飽和度)，心電図，C-SSRS，呼気終末二酸化炭素分圧，MOAA/S
<table>
<tr><th>MOAA/S スコア</th><th>説明</th></tr>
<tr><td>5</td><td>普通の口調の呼名に対して直ちに反応する (覚醒)</td></tr>
<tr><td>4</td><td>普通の口調の呼名に対して無気力に反応する</td></tr>
<tr><td>3</td><td>大声での呼名又は呼名の繰り返しに対して反応する</td></tr>
<tr><td>2</td><td>軽くつつく又は揺すると反応する</td></tr>
<tr><td>1</td><td>僧帽筋を強くつねると反応する (意図的及び反射的引き込みを含む)</td></tr>
<tr><td>0</td><td>痛みを伴う刺激 (僧帽筋を強くつねる) に反応しない</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬力学の評価
薬力学の解析は，FAS (無作為化された試験参加者のうち治験薬 [ズラノロン，ズラノロンのプラセボ，アルプラゾラム，アルプラゾラムのプラセボ，エタノール又はエタノールのプラセボ] が 1 回以上投与され，投与後のコンピュータ化された Cogstate Test Battery の結果が 1 回以上得られている試験参加者集団) を対象に実施した.

<u>反復投与時 (Day 5 及び 9) の認知機能検査</u>
主解析では，ズラノロン，アルプラゾラム及びエタノール単独 (それぞれプラセボと比較して) とアルプラゾラム又はエタノールと併用したズラノロン (それぞれ単剤と比較して) について，投与後の時間を一致させて各認知機能検査(Detection Test [精神運動機能]，Identification Test [単純注意]，One Card Learning [視覚記憶]，International Digit Symbol Substitution [複合注意]，Groton Maze Learning [実行機能]) のパフォーマンスの差を対比較した．この解析では，Day 5 及び 9 のデータを使用した.
データは，投与時期，投与 (ズラノロン/プラセボとアルプラゾラム/プラセボ又はエタノール/プラセボの異なる併用の 4 水準*)，日，時点，投与-投与時期交互作用，投与-日交互作用及び投与-時点交互作用を固定効果として，各投与の Day 5/Day 9 の投与前の値を共変量として，試験参加者内変動をモデル化した直積共分散構造を用いた MMRM</td></tr>
</table>

項目	内容
	で独立して各認知機能検査 (Detection Test [精神運動機能]，Identification Test [単純注意]，One Card Learning [視覚記憶]，International Digit Symbol Substitution [複合注意]，Groton Maze Learning [実行機能]) を解析した． *：Part A での投与比較： ● 「ズラノロン＋アルプラゾラム」と「プラセボ ＋ アルプラゾラム」 ● 「ズラノロン ＋ アルプラゾラム」と「ズラノロン ＋ プラセボ」 ● 「ズラノロン ＋ プラセボ」と「プラセボ ＋ プラセボ」 ● 「プラセボ ＋ アルプラゾラム」と「プラセボ ＋ プラセボ」 *：Part B での投与比較： ● 「ズラノロン ＋ エタノール」と「プラセボ ＋ エタノール」 ● 「ズラノロン ＋ エタノール」と「ズラノロン ＋ プラセボ」 ● 「ズラノロン ＋ プラセボ」と「プラセボ ＋ プラセボ」 ● 「プラセボ ＋ エタノール」と「プラセボ ＋ プラセボ」 収束性に問題がある場合，試験参加者内の共分散は，複合対称性の構造の下で，投与-時点の相互作用について推定された．各認知機能検査 (Detection Test [精神運動機能]，Identification Test [単純注意]，One Card Learning [視覚記憶]，International Digit Symbol Substitution [複合注意]，Groton Maze Learning [実行機能]) のスコアは従属変数であった．全ての投与後の時点がこのモデルに含まれた．各時点の投与間の差の最小二乗平均及び 95%信頼区間のモデルベースの推定値が計算された．上記の各投与を対比較した差の大きさ，すなわち効果量は，Cohen の *d* 統計量を用いて評価した．|*d*|が 0.2 未満は僅か，0.2 以上～0.5 以下は軽度，0.5 超え～0.8 以下は中等度，0.8 超えは高度と定義した． <u>単回投与時 (Day 1) の認知機能検査</u> Day 1 に，ズラノロンを単独で単回投与したときとアルプラゾラム (Part A) 又はエタノール (Part B) の単回投与と併用して投与したときの認知機能の効果を評価するために，各認知機能検査 (Detection Test [精神運動機能]，Identification Test [単純注意]，One Card Learning [視覚記憶]，International Digit Symbol Substitution [複合注意]，Groton Maze Learning [実行機能]) のスコアを従属変数とし，投与時期，投与，時点及び投与-時点交互作用を固定効果，各投与のベースライン値を共変量として，別の MMRM を利用した．Cohen の *d* 統計量を計算して，効果量を評価した． 2. 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 (治験薬が投与され，評価可能な薬物動態評価が 1 回以上ある試験参加者集団) を対象に実施された． ズラノロンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約し，必要に応じて図示した．同様に，アルプラゾラム及びエタノールの濃度を要約した． ズラノロンの薬物動態にアルプラゾラム及びエタノールの単回投与が及ぼす影響は，投与時期，投与及び投与-投与時期を固定効果とし，試験参加者内変動をモデル化した非構造化共分散行列を用いた分散モデルの解析に基づいた． これらの比較では，アルプラゾラム又はエタノールの存在下でのズラノロンは被験薬として機能し，ズラノロン単独は対照薬として機能した．解析は，ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ を自然対数に変換し実施した．幾何最小二乗平均の比 (被験薬：対照薬) 及び対応する 90%信頼区間は，対数スケールでの最小二乗平均の差を逆対数変換して提示した． 同様に，アルプラゾラム又はエタノールの単回投与時の薬物動態にズラノロンの反復投与が及ぼす影響は，投与時期，投与及び投与-投与時期を固定効果とし，試験参加者内変動をモデル化した非構造化共分散行列を用いた分散モデルの解析に基づいた． ズラノロンの存在下でのアルプラゾラム又はエタノールは被験薬として機能し，アルプラゾラム又はエタノール単独は対照薬として機能した．解析は，アルプラゾラム又はエタノールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ を自然対数に変換して実施した．幾何最小二乗平均の比 (被験薬：対照薬) 及び対応する 90%信頼区間は，対数スケールでの最小二乗平均の差を逆対数変換して提示した．

項目	内容
	3. 安全性の評価 安全性解析対象集団は，治験薬が投与された全ての試験参加者を含めた．有害事象は，MedDRA (version 24.0) の用語に読み替え，SOC 及び PT 別に集計した．有害事象の発現例数，発現割合，重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した．なお，因果関係については各薬剤との組み合わせがあるものの治験責任 (分担) 医師がどの薬剤によるものかを判断した． バイタルサイン，臨床検査 (血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査)，呼気終末二酸化炭素分圧，心電図，C-SSRS 及び MOAA/S データを要約した． 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，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．
実施地域及び施設数	米国，2 医療機関
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.11-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Period 1								Washout	Period 2								Follow-up Phone Call
Day	-28	-1 Admission	1	2-4	5	6	7-8	9	10/ET [a] Discharge	≥ 7 days	-1 Admission	1	2-4	5	6	7-8	9	10/ET [a] Discharge	7 ± 2 days after Discharge
Informed consent	X																		
Inclusion/exclusion	X	X									X								
Demographics	X																		
Medical history	X																		
Randomization		X																	
Physical examination [b]	X	X							X		X							X	
MMSE (for participants ≥ 60 years of age only)	X	X									X								
Body height	X																		
Body weight	X	X									X								
Hematology, coagulation, chemistry, urinalysis	X	X							X		X							X	
Serum pregnancy test (all females)	X																		
Urine pregnancy test (WOCBP only)		X							X		X							X	
FSH (confirm postmenopausal status)	X																		
Drug/alcohol/ cotinine screen	X	X									X								
Hepatitis and HIV screen	X																		
Vital signs [c]	X	X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X	
Capnography for $EtCO_2$ [d]		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X	
ECG	X	X							X		X							X	
C-SSRS (Baseline/ Screening)	X																		
C-SSRS (since last visit)		X							X		X							X	
zuranolone/pbo administration [e]			X	X	X	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
ALP/pbo for ALP or EtOH/pbo for EtOH administration [f]			X		X			X				X		X			X		
Training/ practice session for cognition assessments	X																		
Cognition assessments [g]		X [h]	X		X			X			X [h]	X		X			X		

	Screening	Period 1								Washout	Period 2								Follow-up Phone Call
Day	-28	-1 Admission	1	2-4	5	6	7-8	9	10/ET [a] Discharge	≥ 7 days	-1 Admission	1	2-4	5	6	7-8	9	10/ET [a] Discharge	7 ± 2 days after Discharge
MOAA/S [i]			X		X	X		X	X			X		X	X		X	X	
PK sample collection [i]					X	X		X	X					X	X		X	X	
Optional plasma biomarker sample		X																	
Adverse events	Ongoing from the time of informed consent throughout the duration of study participation																		
Prior/concomitant medications and procedures	X																		

ALP = alprazolam; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; $EtCO_2$ = end-tidal carbon dioxide; EtOH = ethanol; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; MMSE = Mini-Mental State Examination; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation; pbo = placebo; PK = pharmacokinetic; WOCBP = women of child-bearing potential

a For ET, attempts were made to collect all Day 10 assessments prior to discharge except MOAA/S and PK.

b Full physical examinations at Screening and Day 10/ET, brief physical examinations at admission (Day -1) for Period 1, and symptom-directed physical examinations at admission (Day -1) for Period 2 and at any unscheduled time point as per investigator's discretion.

c Vital signs included oral temperature, blood pressure (supine and standing), heart rate (supine and standing), respiratory rate, and oxygen saturation. Oral temperature was taken at Screening and admission visits only. Oxygen saturation was monitored continuously from approximately 1 hour predose through 12 hours postdose on Days 5 and 9; data were recorded at the time points indicated in Table 2 (5.3.3.4-04 参照). Heart rate and blood pressure were collected in a supine position at all scheduled time points after the participant was resting for approximately 5 minutes and again after approximately 3 minutes in the standing position. When vital sign assessments coincided with capnography monitoring, heart rate, respiratory rate, and oxygen saturation were obtained via capnograph and pulse oximeter. The pulse oximeter was removed while cognition assessments were conducted. Vital sign time points for Days 1, 5, 6, 9, and 10 are provided in Table 2 (5.3.3.4-04 参照).

d On Day -1 of each period, participants were connected to the capnography monitor for at least 5 minutes and $EtCO_2$ was recorded when vital sign assessments were performed. Capnography was monitored continuously from approximately 1 hour predose through approximately 12 hours following zuranolone/pbo administration on Days 1, 5, and 9; $EtCO_2$ was recorded when vital signs were performed (see Table 2 [5.3.3.4-04 参照]). Capnography was also monitored continuously if there was any evidence of a clinical or adverse event of concern.

e Zuranolone/pbo was administered according to the randomization schedule 60 (±5) minutes after start of the morning meal.

f ALP/pbo for ALP was administered according to the randomization schedule 4 hours (±5 minutes) after zuranolone/pbo administration. EtOH/pbo for EtOH was administered according to the randomization schedule and was administered 4.5 hours (±5 minutes) after zuranolone/pbo administration.

g Time points for cognitive assessments on Days 1, 5, and 9 are provided in Table 2 (5.3.3.4-04 参照).

h One practice session without data collection followed by 1 session with data collection completed at admission (Day -1) for both periods. The timing of the second session was to approximate the anticipated 5-hour postdose time point on Day 1.

i Refer to Table 2 (5.3.3.4-04 参照) for specific time points for zuranolone and ALP PK assessments and MOAA/S assessments.

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

(A) Part A

試験参加者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示す.

無作為割付例は 24 例であり，その全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた．中止例は 5 例であり, 中止理由は全て有害事象であった. 安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 24 例, 薬物動態解析対象集団は 23 例であった.

表 2.7.6.11-3 試験参加者の内訳 (Part A)

	n (%)		
	プラセボから ズラノロン	ズラノロンから プラセボ	全体
Participants who signed informed consent			39
Participants randomized	12	12	24
Safety Set	12	12	24
Participants who completed the study [a]	10 (83.3)	9 (75.0)	19 (79.2)
Participants who withdrew from the study prematurely	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (20.8)
In Period 1	0	2 (16.7)	2 (8.3)
In Period 2	2 (16.7)	0	2 (8.3)
During follow-up	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Main reason for study withdrawal			
Adverse event	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (20.8)
Participants who completed the treatment [a]	10 (83.3)	9 (75.0)	19 (79.2)
Participants who discontinued from the treatment	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (20.8)
In Period 1	0	2 (16.7)	2 (8.3)
In Period 2	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)
Main reason for treatment discontinuation			
Adverse event	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (20.8)

a Percentages are based on participants in the Safety Set.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.1.1a

(B) Part B

試験参加者の内訳を表 2.7.6.11-4 に示す.

無作為割付例は 25 例であり，その全例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた．中止例は 2 例であり，中止理由は全て試験参加者からの申し出であった．安全性解析対象集団，FAS 及び薬物動態解析対象集団は，それぞれ 25 例であった.

表 2.7.6.11-4 試験参加者の内訳 (Part B)

	n (%)		
	プラセボから ズラノロン	ズラノロンから プラセボ	全体
Participants who signed informed consent			45
Participants randomized	12	13	25
Safety Set	12	13	25
Participants who completed the study [a]	11 (91.7)	12 (92.3)	23 (92.0)
Participants who withdrew from the study prematurely	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)

	n (%)		
	プラセボから ズラノロン	ズラノロンから プラセボ	全体
In Period 1	0	0	0
In Period 2	0	0	0
During follow-up	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)
Main reason for study withdrawal			
Withdrawal by subject	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)
Participants who completed the treatment [a]	11 (91.7)	12 (92.3)	23 (92.0)
Participants who discontinued from the treatment	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)
In Period 1	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)
In Period 2	0	0	0
Main reason for treatment discontinuation			
Withdrawal by subject	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)

a Percentages are based on participants in the Safety Set.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.1.1b

(2)　試験参加者特性

(A)　Part A

Part A の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-5 に示す.

年齢の中央値は 49.0 歳 (範囲：18～79 歳) であり，8 例が 60 歳以上であった．性別は男性の割合 (54.2%) が高く，人種はアジア人が 1 例 (4.2%)，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 9 例 (37.5%)，白人が 14 例 (58.3%) であり，Period 1 の BMI の平均値 (標準偏差) は 26.9 (3.25) であった.

表 2.7.6.11-5　　人口統計学的特性－Part A (安全性解析対象集団)

Variable	プラセボから ズラノロン (N = 12)	ズラノロンから プラセボ (N = 12)	全体 (N = 24)
Age (years)			
Mean (SD)	44.9 (21.42)	51.3 (16.25)	48.1 (18.88)
Median	43.5	50.0	49.0
Minimum, maximum	18, 79	34, 77	18, 79
Sex, n (%)			
Male	8 (66.7)	5 (41.7)	13 (54.2)
Female	4 (33.3)	7 (58.3)	11 (45.8)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	9 (75.0)	7 (58.3)	16 (66.7)
Hispanic or Latino	3 (25.0)	5 (41.7)	8 (33.3)
Race, [a] n (%)			
Asian	0	1 (8.3)	1 (4.2)
Black or African American	5 (41.7)	4 (33.3)	9 (37.5)
White	7 (58.3)	7 (58.3)	14 (58.3)
Height (cm)			
Mean (SD)	170.7 (11.09)	165.5 (11.98)	168.1 (11.61)
Median	172.0	164.1	170.1
Minimum, maximum	155, 190	151, 182	151, 190
Weight (kg) at Period 1 baseline			
Mean (SD)	78.6 (15.26)	75.2 (17.99)	76.9 (16.40)
Median	77.0	73.6	74.1
Minimum, maximum	57, 105	51, 105	51, 105

Variable	プラセボから ズラノロン (N = 12)	ズラノロンから プラセボ (N = 12)	全体 (N = 24)
Body mass index (kg/m^2) at Period 1 baseline			
Mean (SD)	26.8 (3.10)	27.1 (3.52)	26.9 (3.25)
Median	26.6	27.1	26.8
Minimum, maximum	22, 30	22, 33	22, 33
Weight (kg) at Period 2 baseline	N = 12	N = 9	N = 21
Mean (SD)	79.6 (15.03)	74.6 (20.03)	77.5 (17.06)
Median	78.9	73.6	76.2
Minimum, maximum	58, 106	50, 104	50, 106
Body mass index (kg/m^2) at Period 2 baseline	N = 12	N = 9	N = 21
Mean (SD)	27.1 (3.08)	27.8 (3.80)	27.4 (3.33)
Median	26.9	29.4	28.1
Minimum, maximum	22, 32	21, 33	21, 33

SD = standard deviation
a Participants could have chosen >1 racial category.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.1.2a

(B) Part B

Part B の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-6 に示す.

年齢の中央値は 53.0 歳 (範囲：26～68 歳) であり，8 例が 60 歳以上であった．性別は男性の割合 (60.0%) が高く，人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人が 15 例 (60.0%)，民族は非ヒスパニック又はラテン系が 18 例 (72.0%) であり，Period 1 の BMI の平均値 (標準偏差) は 27.5 (3.29) であった.

表 2.7.6.11-6 人口統計学的特性 − Part B (安全性解析対象集団)

Variable	プラセボから ズラノロン (N = 12)	ズラノロンから プラセボ (N = 13)	全体 (N = 25)
Age (years)			
Mean (SD)	50.9 (13.04)	49.7 (12.15)	50.3 (12.34)
Median	51.0	53.0	53.0
Minimum, maximum	29, 68	26, 66	26, 68
Sex, n (%)			
Male	8 (66.7)	7 (53.8)	15 (60.0)
Female	4 (33.3)	6 (46.2)	10 (40.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	8 (66.7)	10 (76.9)	18 (72.0)
Hispanic or Latino	4 (33.3)	3 (23.1)	7 (28.0)
Race, [a] n (%)			
Asian	0	0	0
Black or African American	6 (50.0)	9 (69.2)	15 (60.0)
White	5 (41.7)	4 (30.8)	9 (36.0)
Multiple (black or African American, white)	1 (8.3)	0	1 (4.0)
Height (cm)			
Mean (SD)	170.8 (10.77)	170.8 (6.79)	170.8 (8.73)
Median	172.9	170.5	171.5
Minimum, maximum	154, 191	162, 184	154, 191
Weight (kg) at Period 1 baseline	N = 11	N = 12	N = 23
Mean (SD)	82.2 (17.77)	79.2 (10.37)	80.6 (14.17)
Median	86.1	78.8	80.0

Variable	プラセボから ズラノロン (N = 12)	ズラノロンから プラセボ (N = 13)	全体 (N = 25)
Minimum, maximum	53, 120	57, 96	53, 120
Body mass index (kg/m^2) at Period 1 baseline	N = 11	N = 12	N = 23
Mean (SD)	27.9 (3.58)	27.1 (3.10)	27.5 (3.29)
Median	28.5	27.8	28.0
Minimum, maximum	22, 33	21, 33	21, 33
Weight (kg) at Period 2 baseline			
Mean (SD)	81.9 (17.72)	79.5 (10.70)	80.6 (14.19)
Median	84.4	79.7	82.1
Minimum, maximum	53, 118	57, 96	53, 118
Body mass index (kg/m^2) at Period 2 baseline			
Mean (SD)	27.9 (3.42)	27.2 (3.07)	27.5 (3.19)
Median	29.1	27.6	27.6
Minimum, maximum	22, 32	21, 33	21, 33

SD = standard deviation
a Participants could have chosen >1 racial category.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.1.2b

2.7.6.11.2.2 薬力学

(1) 認知機能検査のパフォーマンスの変化：反復投与時 (Day 5 及び Day 9)

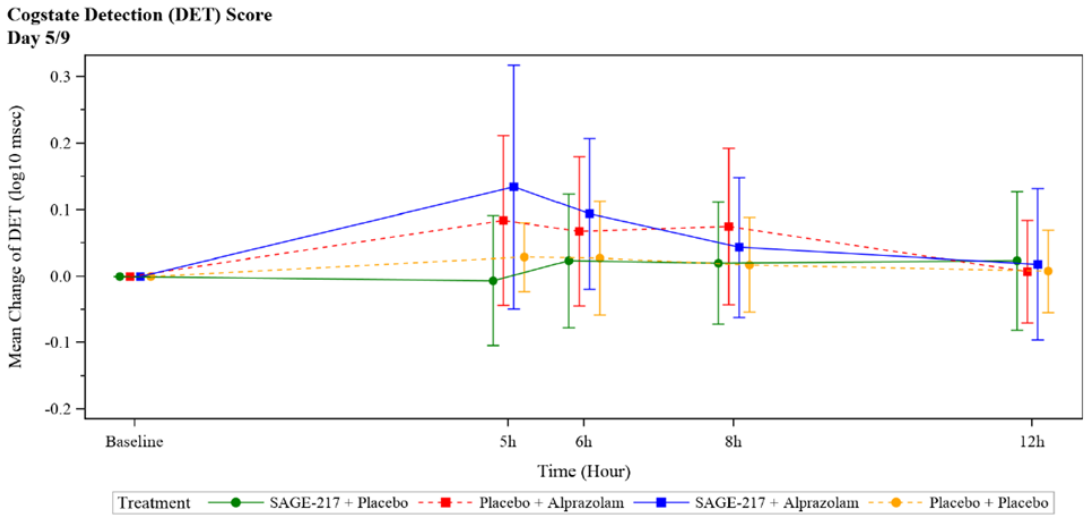
(A) Part A

(a) Detection Test (精神運動機能)

Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-1 に示す．Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-7 に示す.

精神運動機能について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．アルプラゾラム単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後及び投与 8 時間後ではアルプラゾラム単回投与での精神運動機能の低下は統計学的な有意差があり，投与 5 時間後では中等度であったが，投与 12 時間後には低下は消失した．ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与とズラノロン単独の反復投与を比較したとき，投与 5 時間後及び投与 6 時間後ではズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与での精神運動機能の低下は統計学的に有意であった．ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与をアルプラゾラム単独投与と比較したとき，精神運動機能について統計学的な有意差はなかった.

図 2.7.6.11-1　　Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) のベースラインからの変化量の推移図 − Part A (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4a

表 2.7.6.11-7　　Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) の投与比較及び効果量 − Part A (FAS)

Time Point	アルプラゾラム vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン			ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	0.054*	(0.001, 0.106)	0.536	-0.027	(-0.078, 0.024)	-0.126	0.139*	(0.073, 0.205)	1.227	0.059	(-0.008, 0.126)	0.503
6 hours	0.042	(-0.012, 0.096)	0.409	0.008	(-0.043, 0.059)	0.347	0.073*	(0.008, 0.137)	0.610	0.038	(-0.029, 0.105)	0.405
8 hours	0.061*	(0.005, 0.117)	0.438	0.004	(-0.050, 0.058)	0.198	0.028	(-0.037, 0.093)	0.290	-0.029	(-0.096, 0.037)	-0.040
12 hours	-0.005	(-0.058, 0.049)	-0.063	0.024	(-0.028, 0.076)	0.398	-0.008	(-0.072, 0.055)	-0.148	0.020	(-0.045, 0.085)	0.284

CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Detection Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2a

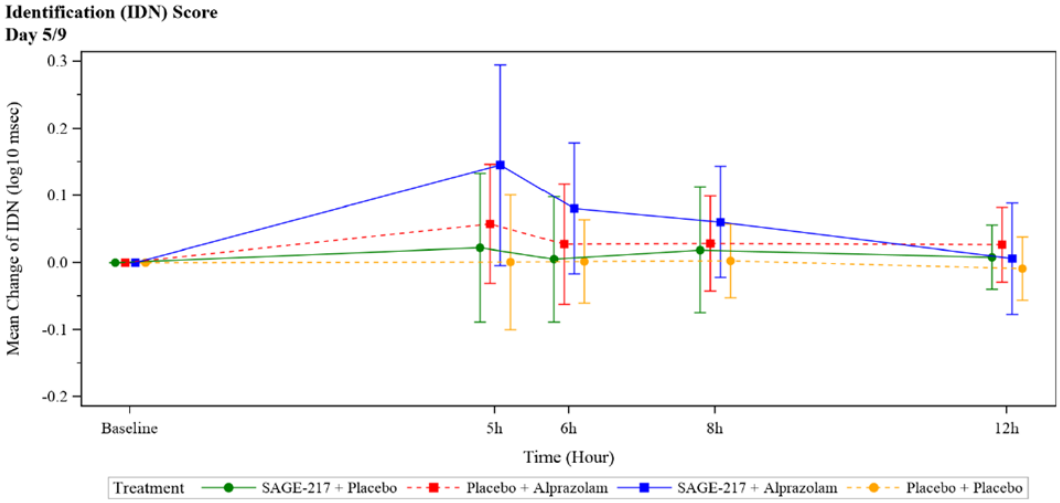
(b)　Identification Test (単純注意)

Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-2 に示す．Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-8 に示す．

単純注意について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．アルプラゾラム単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではアルプラゾラム単回投与での単純注意の低下は最大で，統計学的に有意であったが，投与 8 時間後までにほぼ消失した．ズラノロン反復投与とアルプラゾラムの単回投与の併用

投与をズラノロン単独の反復投与又はアルプラゾラム単独投与と比較したとき，ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与での単純注意の低下はより大きく統計学的に有意であった.

図 2.7.6.11-2 Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) のベースラインからの変化量の推移図 − Part A (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4a

表 2.7.6.11-8 Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) の投与比較及び効果量 − Part A (FAS)

Time Point	アルプラゾラム vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン			ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	0.050*	(0.011, 0.090)	0.523	0.034	(-0.006, 0.074)	0.377	0.102*	(0.048, 0.156)	0.727	0.086*	(0.038, 0.133)	0.662
6 hours	0.029	(-0.011, 0.070)	0.554	0.019	(-0.022, 0.060)	0.550	0.071*	(0.016, 0.126)	0.434	0.061*	(0.011, 0.110)	0.636
8 hours	0.029	(-0.012, 0.070)	0.313	0.026	(-0.017, 0.069)	0.425	0.038	(-0.016, 0.092)	0.164	0.035	(-0.012, 0.082)	0.351
12 hours	0.034	(-0.006, 0.074)	0.363	0.029	(-0.012, 0.070)	0.432	-0.013	(-0.067, 0.040)	-0.301	-0.019	(-0.065, 0.028)	-0.224

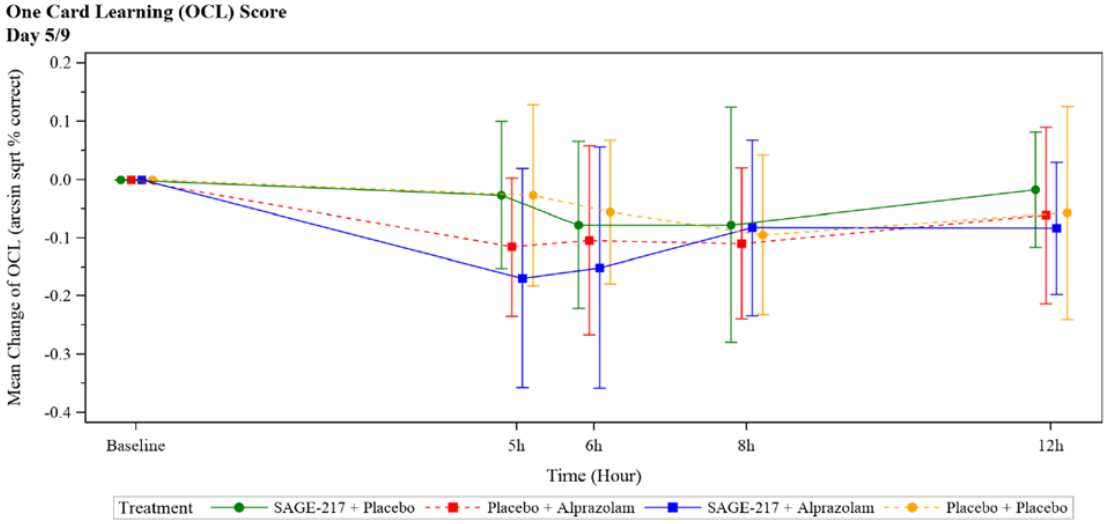
CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Identification Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2a

(c) One Card Learning Test (視覚記憶)

Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-3 に示す. Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-9 に示す.

視覚記憶について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．アルプラゾラム単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後でアルプラゾラム単回投与での視覚記憶の低下は中等度で，統計学的に有意であり，最大であったが，投与 8 時間後までに消失した．ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与をズラノロン単独の反復投与又はアルプラゾラム単独投与と比較したとき，投与 5 時間後又は投与 6 時間後ではズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与での視覚記憶の低下は統計学的に有意であった．

図 2.7.6.11-3 Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) のベースラインからの変化量の推移図 − Part A (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4a

表 2.7.6.11-9 Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) の投与比較及び効果量 − Part A (FAS)

Time Point	アルプラゾラム vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン			ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	-0.089*	(-0.157, -0.020)	-0.589	-0.040	(-0.114, 0.033)	-0.374	-0.134*	(-0.207, -0.061)	-0.874	-0.086*	(-0.170, -0.002)	-0.648
6 hours	-0.051	(-0.121, 0.019)	-0.251	-0.054	(-0.129, 0.021)	-0.470	-0.081*	(-0.154, -0.007)	-0.473	-0.083	(-0.168, 0.002)	-0.547
8 hours	-0.014	(-0.087, 0.058)	0.085	-0.020	(-0.097, 0.057)	-0.068	0.000	(-0.073, 0.072)	0.050	-0.006	(-0.090, 0.078)	-0.113
12 hours	-0.013	(-0.083, 0.058)	0.143	-0.008	(-0.083, 0.068)	0.075	-0.060	(-0.132, 0.013)	-0.321	-0.055	(-0.138, 0.029)	-0.369

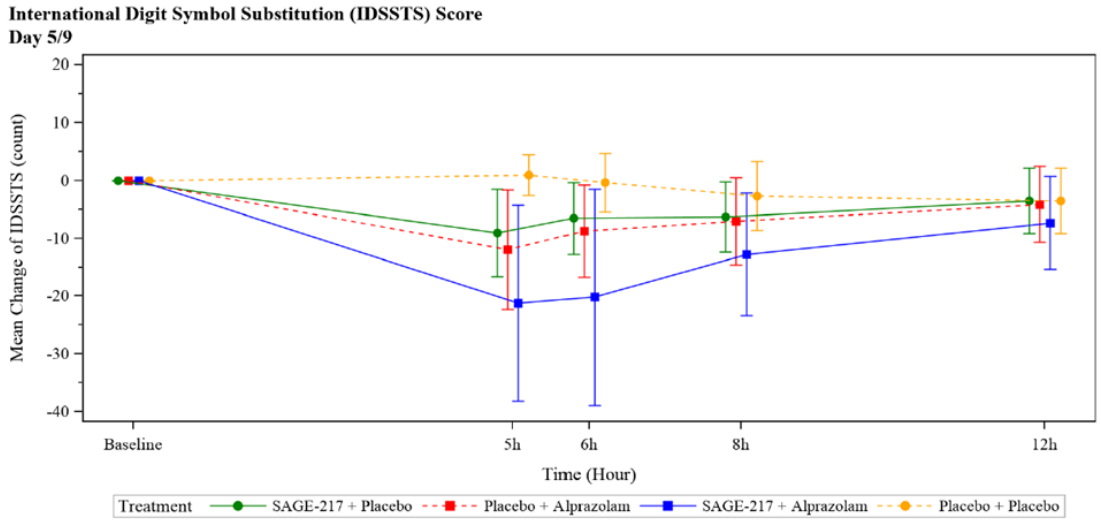
CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* <0 signals impairment in One Card Learning Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2a

(d)　International Digit Symbol Substitution Test (複合注意)

Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-4 に示す．Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-10 に示す．

複合注意について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後，投与 6 時間後及び投与 8 時間後ではズラノロン反復投与での複合注意の低下は統計学的に有意であり，投与 5 時間後で最大であったが，その低下は投与 12 時間後までに消失した．アルプラゾラム単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではアルプラゾラム単回投与での複合注意の低下は高度で，統計学的に有意であったが，投与 12 時間後までに消失した．ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与をズラノロン単独の反復投与又はアルプラゾラム単独投与と比較したとき，ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与での複合注意の低下は中等度から高度で，統計学的に有意であった．

図 2.7.6.11-4　　Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) のベースラインからの変化量の推移図 − Part A (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4a

表 2.7.6.11-10　　Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) の投与比較及び効果量 − Part A (FAS)

Time Point	アルプラゾラム vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン			ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	-12.9*	(-16.4, -9.4)	-0.93	-9.9*	(-13.2, -6.5)	-0.76	-12.5*	(-18.6, -6.3)	-0.80	-9.4*	(-15.6, -3.2)	-0.65
6 hours	-8.7*	(-12.3, -5.1)	-0.61	-7.1*	(-10.4, -3.7)	-0.65	-13.5*	(-19.7, -7.4)	-0.90	-11.9*	(-18.1, -5.7)	-0.94

Time Point	アルプラゾラム vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン			ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
8 hours	-4.7*	(-8.4, -1.1)	-0.24	-4.4*	(-7.9, -0.9)	-0.34	-6.4*	(-12.4, -0.3)	-0.37	-6.0	(-12.2, 0.1)	-0.49
12 hours	-0.9	(-4.5, 2.7)	-0.03	-1.1	(-4.5, 2.3)	-0.11	-3.5	(-9.5, 2.5)	-0.24	-3.7	(-9.8, 2.4)	-0.32

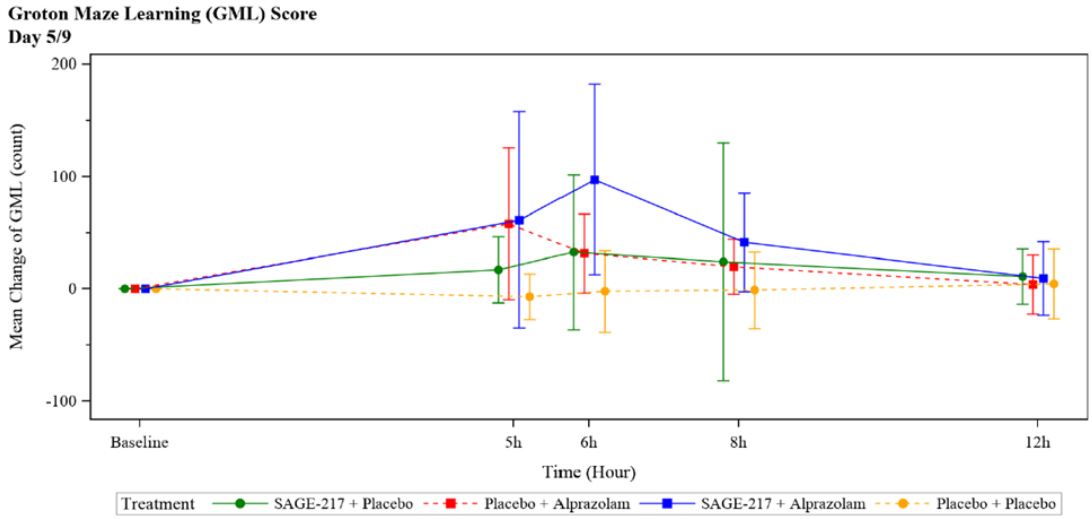
CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* <0 signals impairment in International Digit Symbol Substitution Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2a

(e)　Groton Maze Learning Test (実行機能)

Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-5 に示す．Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-11 に示す．

実行機能について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．アルプラゾラム単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではアルプラゾラム単回投与での実行機能の低下は中等度で，統計学的に有意であったが，投与 8 時間後には低下はほぼ消失した．ズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与をズラノロン単独の反復投与又はアルプラゾラム単独投与と比較したとき，投与 5 時間後及び投与 6 時間後ではズラノロン反復投与とアルプラゾラム単回投与の併用投与の実行機能の低下は統計学的に有意であった．

図 2.7.6.11-5　　Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) のベースラインからの変化量の推移図 − Part A (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4a

表 2.7.6.11-11　　Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与比較及び効果量 − Part A (FAS)

Time Point	アルプラゾラム vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン			ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	59.3*	(36.9, 81.8)	0.66	31.2	(-5.8, 68.1)	0.35	49.8*	(6.5, 93.1)	0.60	21.6	(-11.7, 54.9)	0.22
6 hours	35.6*	(13.2, 58.0)	0.40	27.4	(-9.2, 64.0)	0.38	71.5*	(29.5, 113.4)	0.78	63.3*	(31.3, 95.2)	0.85
8 hours	23.9	(1.3, 46.6)	0.09	19.5	(-16.7, 55.7)	0.16	31.3	(-9.5, 72.0)	0.24	26.9	(-3.6, 57.3)	0.43
12 hours	-4.2	(-26.5, 18.1)	-0.20	-2.4	(-39.1, 34.2)	-0.11	7.5	(-33.9, 48.9)	0.04	9.2	(-21.7, 40.2)	0.14

CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Groton Maze Learning Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2a

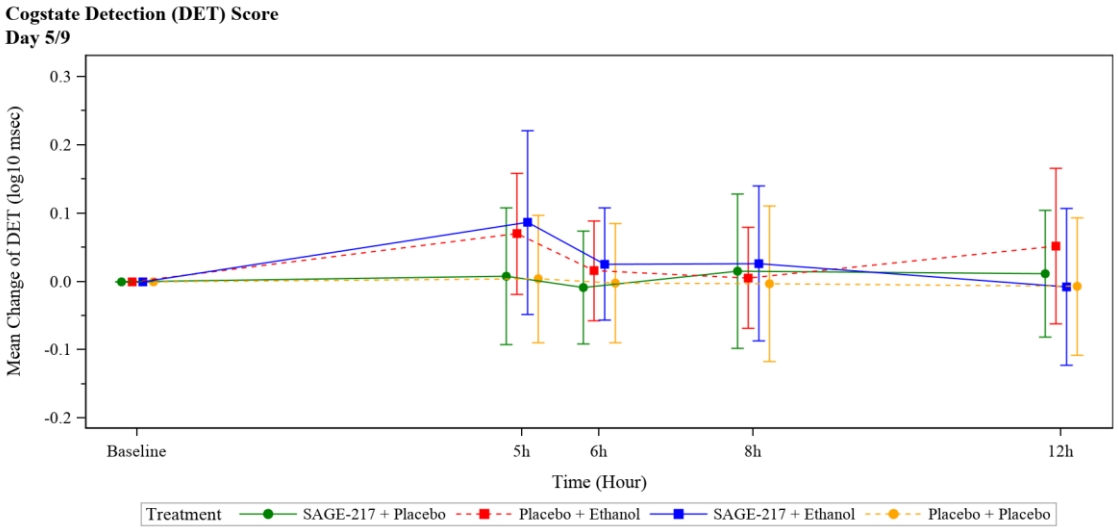
(B)　Part B

(a)　Detection Test (精神運動機能)

Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-6 に示す．Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-12 に示す．

精神運動機能について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．エタノール単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではエタノール単回投与での精神運動機能の低下は軽度で統計学的に有意差があり，最大であった．ズラノロン反復投与とエタノール単回投与の併用投与をズラノロン単独の反復投与と比較したとき，投与 5 時間後ではズラノロン反復投与とエタノール単回投与の併用投与での精神運動機能の低下は軽度であり，統計学的に有意であった．

図 2.7.6.11-6 Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) のベースラインからの変化量の推移図 − Part B (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4b

表 2.7.6.11-12 Day 5 及び Day 9 の Detection Test (精神運動機能) の投与比較及び効果量 − Part B (FAS)

Time Point	エタノール vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + エタノール vs ズラノロン			ズラノロン + エタノール vs エタノール		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	0.060*	(0.011, 0.110)	0.366	0.008	(-0.046, 0.063)	0.134	0.075*	(0.029, 0.122)	0.496	0.023	(-0.027, 0.073)	0.279
6 hours	0.013	(-0.036, 0.062)	-0.011	-0.002	(-0.056, 0.052)	0.019	0.042	(-0.005, 0.088)	0.276	0.027	(-0.023, 0.078)	0.293
8 hours	0.003	-(0.046, 0.052)	-0.089	0.023	(-0.031, 0.077)	0.214	0.015	(-0.032, 0.061)	0.104	0.035	(-0.016, 0.085)	0.428
12 hours	0.053*	(0.003, 0.102)	0.304	0.022	(-0.032, 0.077)	0.221	-0.022	(-0.067, 0.024)	-0.261	-0.052*	(-0.102, -0.002)	-0.350

CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Detection Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2b

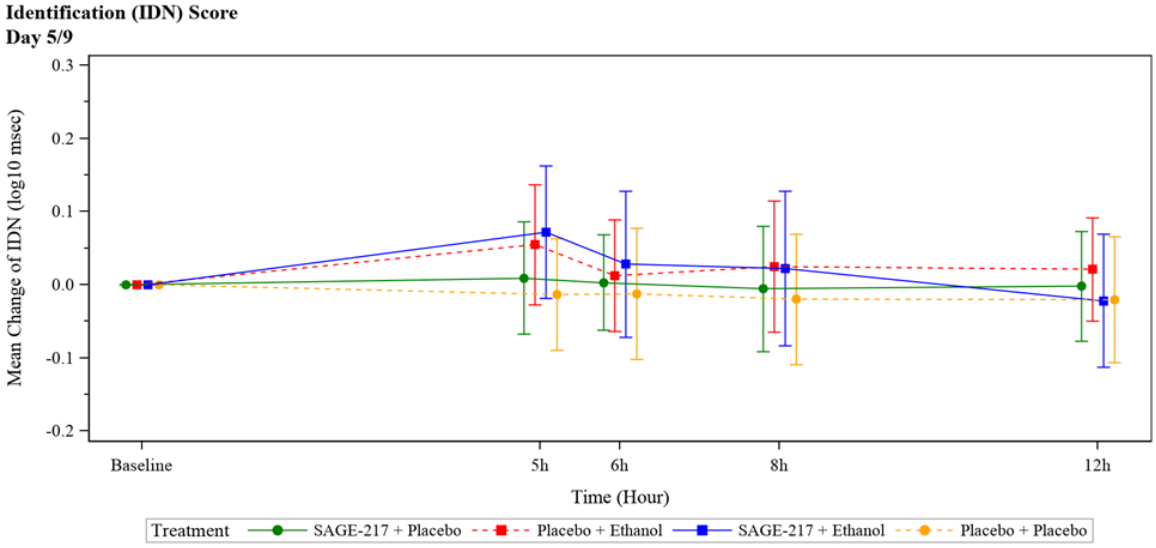
(b) Identification Test (単純注意)

Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) の変化量の推移図を図 2.7.6.11-7 に示す. Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-13 に示す.

単純注意について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．エタノール単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではエタノール単回投与での単純注意の低下は軽度で, 統計学的に有意であったが, その後,

ベースラインに復した．ズラノロン反復投与とエタノール単回投与との併用投与をズラノロン単独の反復投与と比較したとき，投与 5 時間後ではズラノロン反復投与とエタノール単回投与の併用投与での単純注意の低下は，軽度で統計学的に有意であった．

図 2.7.6.11-7 Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) のベースラインからの変化量の推移図 − Part B (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4b

表 2.7.6.11-13 Day 5 及び Day 9 の Identification Test (単純注意) の投与比較及び効果量 − Part B (FAS)

Time Point	エタノール vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + エタノール vs ズラノロン			ズラノロン + エタノール vs エタノール		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	0.054*	(0.015, 0.094)	0.345	0.028	(-0.012, 0.068)	0.395	0.056*	(0.014, 0.098)	0.408	0.029	(-0.014, 0.072)	0.400
6 hours	0.012	(-0.027, 0.052)	-0.063	0.022	(-0.019, 0.062)	0.348	0.026	(-0.016, 0.068)	0.074	0.035	(-0.008, 0.079)	0.464
8 hours	0.032	(-0.008, 0.071)	0.146	0.020	(-0.020, 0.060)	0.345	0.027	(-0.015, 0.069)	0.213	0.016	(-0.028, 0.059)	0.346
12 hours	0.029	(-0.010, 0.069)	0.121	0.025	(-0.015, 0.065)	0.362	-0.025	(-0.066, 0.016)	-0.364	-0.030	(-0.072, 0.013)	-0.142

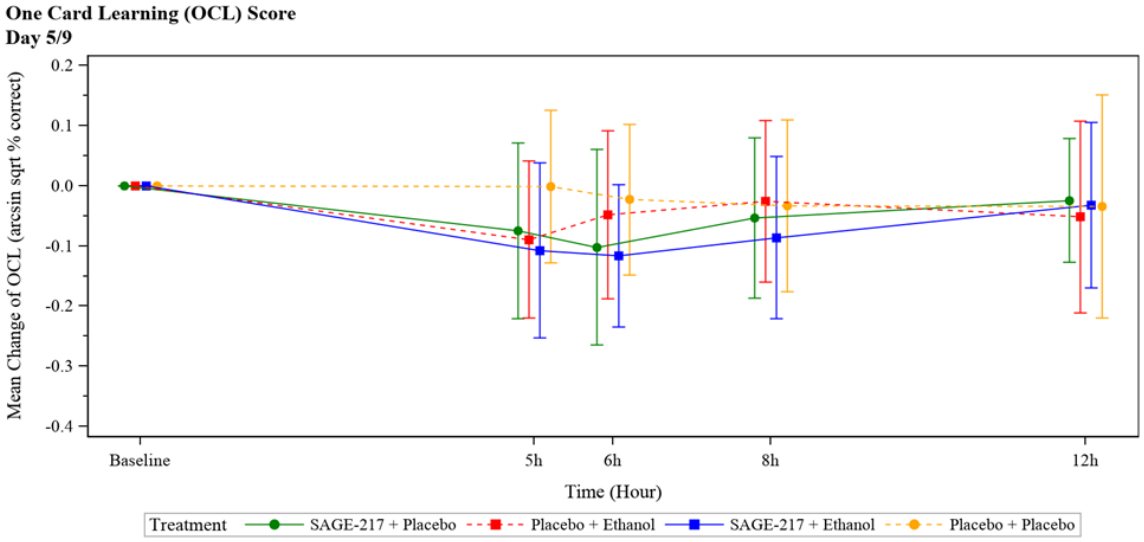
CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Identification Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2b

(c) One Card Learning Test (視覚記憶)

Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-8 に示す．Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-14 に示す．

視覚記憶について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．エタノール単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではエタノール単回投与での視覚記憶の低下は軽度で，統計学的に有意であった．ズラノロン反復投与とエタノール単回投与の併用投与をズラノロン単独の反復投与又はエタノール単独投与と比較したとき，視覚記憶の低下は僅かか軽度であった．

図 2.7.6.11-8 Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) のベースラインからの変化量の推移図 − Part B (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4b

表 2.7.6.11-14 Day 5 及び Day 9 の One Card Learning Test (視覚記憶) の投与比較及び効果量 − Part B (FAS)

Time Point	エタノール vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + エタノール vs ズラノロン			ズラノロン + エタノール vs エタノール		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	-0.086*	-0.153, -0.018)	-0.491	-0.068	(-0.141, 0.004)	-0.425	-0.026	(-0.087, 0.035)	-0.054	-0.008	(-0.072, 0.055)	-0.000
6 hours	-0.023	(-0.091, 0.044)	-0.097	-0.069	(-0.141, 0.003)	-0.385	-0.026	(-0.087, 0.036)	-0.076	-0.071*	(-0.136, -0.006)	-0.429
8 hours	0.010	(-0.058, 0.078)	0.111	-0.010	(-0.082, 0.062)	-0.025	-0.034	(-0.096, 0.027)	-0.155	-0.054	(-0.119, 0.011)	-0.285
12 hours	-0.013	(-0.081, 0.054)	-0.037	0.009	(-0.064, 0.082)	0.136	0.004	(-0.056, 0.065)	0.059	-0.027	(-0.037, 0.091)	0.266

CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)

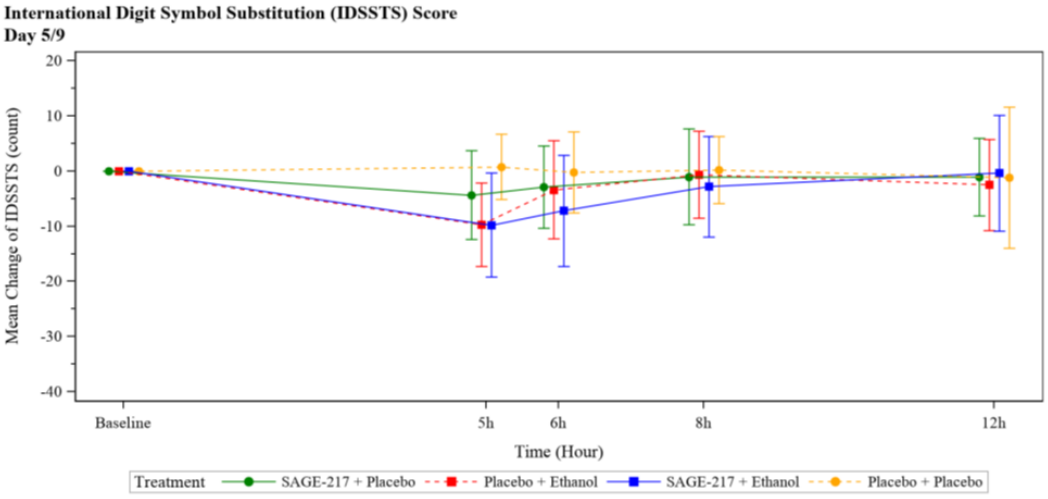
a Based on Cohen's *d*; *d* <0 signals impairment in One Card Learning Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2b

(d) International Digit Symbol Substitution Test (複合注意)

Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-9 に示す．Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-15 に示す．

複合注意について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではズラノロン反復投与の複合注意の低下は中等度で，統計学的に有意であったが，投与日のうちに徐々に減少した．エタノール単回投与とプラセボを比較したとき，投与 5 時間後ではエタノール単回投与での複合注意の低下は高度で，統計学的に有意であった．ズラノロン反復投与とエタノール単回投与の併用投与では，ズラノロン単独の反復投与又はエタノール単独投与と比較して，複合注意の低下は投与後早い時点で軽度から中等度であった．

図 2.7.6.11-9 Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) のベースラインからの変化量の推移図 − Part B (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4b

表 2.7.6.11-15　　Day 5 及び Day 9 の International Digit Symbol Substitution Test (複合注意) の投与比較及び効果量 − Part B (FAS)

Time Point	エタノール vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + エタノール vs ズラノロン			ズラノロン + エタノール vs エタノール		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	-10.2*	(-15.6, -4.9)	-0.88	-5.5*	(-10.4, -0.7)	-0.57	-5.5*	(-10.3, -0.7)	-0.42	-0.8	(-5.4, 3.9)	-0.32
6 hours	-3.0	(-8.4, 2.3)	-0.23	-3.2	(-8.0, 1.6)	-0.42	-4.3	(-9.1, 0.5)	-0.27	-4.4	(-9.2, 0.3)	-0.60
8 hours	-0.7	(-6.1, 4.7)	-0.01	-1.8	(-6.7, 3.0)	-0.35	-1.8	(-6.6, 3.0)	-0.09	-2.9	(-7.6, 1.8)	-0.39
12 hours	-1.1	(-6.5, 4.3)	-0.05	-0.3	(-5.1, 4.5)	-0.22	0.6	(-4.1, 5.4)	0.06	1.4	(-3.2, 6.1)	-0.13

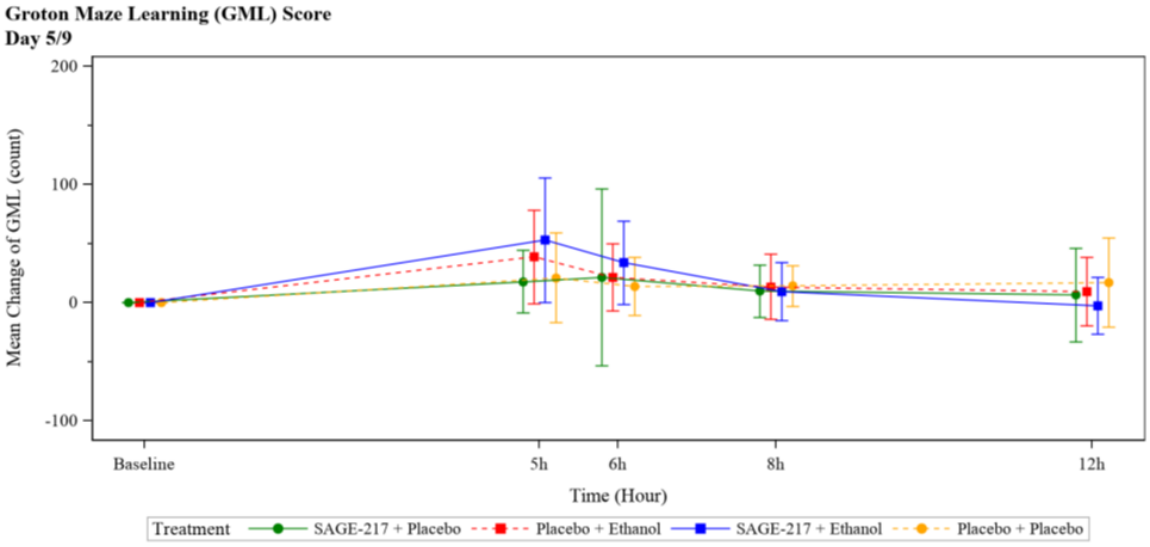
CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* <0 signals impairment in International Digit Symbol Substitution Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2b

(e)　Groton Maze Learning Test (実行機能)

Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6.11-10 に示す．Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与比較及び効果量を表 2.7.6.11-16 に示す．

実行機能について，ズラノロン反復投与とプラセボを比較したとき，いずれの時点でも統計学的な有意差はなかった．エタノール単回投与をプラセボと比較したとき，投与 5 時間後ではエタノール単回投与での実行機能の低下は軽度で，統計学的な有意差があり，最大であった．ズラノロン反復投与とエタノールの単回投与の併用投与をズラノロン単独の反復投与又はエタノール単独投与と比較したとき，投与 5 時間後ではズラノロン反復投与とエタノールの単回投与の併用投与での実行機能の低下は軽度であった．

図 2.7.6.11-10 Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) のベースラインからの変化量の推移図 − Part B (FAS)



平均値 (SD)
SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.4.1.4b

表 2.7.6.11-16 Day 5 及び Day 9 の Groton Maze Learning Test (実行機能) の投与比較及び効果量 − Part B (FAS)

Time Point	エタノール vs プラセボ			ズラノロン vs プラセボ			ズラノロン + エタノール vs ズラノロン			ズラノロン + エタノール vs エタノール		
	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]	LS mean difference	95% CI	ES[a]
5 hours	18.9*	(2.9, 35.0)	0.39	-0.9	(-23.6, 21.9)	0.17	34.9*	(10.6, 59.2)	0.50	15.1	(-1.2, 31.4)	0.32
6 hours	8.3	(-7.8, 24.4)	0.27	7.9	(-14.6, 30.3)	0.28	14.9	(-9.5, 39.3)	0.18	14.5	(-2.3, 31.3)	0.50
8 hours	-0.0	(-16.1, 16.1)	0.02	-3.9	(-26.1, 18.4)	0.13	1.9	(-22.3, 26.1)	-0.02	-1.9	(-18.6, 14.8)	0.12
12 hours	-7.1	(-23.2, 9.0)	-0.15	-10.0	(-32.2, 12.2)	-0.04	-8.1	(-32.0, 15.8)	-0.26	-11.0	(-27.3, 5.3)	-0.17

CI = confidence interval; ES = effect size; LS = least squares
* p-value <0.05 (not adjusted for multiplicity)
a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Groton Maze Learning Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.2b

(2)　認知機能検査のパフォーマンスの変化：単回投与 (Day 1)

(A)　Part A

(a)　アルプラゾラムの併用投与 (単回投与) の有無によるズラノロンの単回投与

最大の効果は，概ね投与 5 時間後又は投与 6 時間後で認められ，投与 12 時間後までに消失した. 投与群の比較について, Day 1 の投与 5 時間後及び投与 6 時間後の効果量を表 2.7.6.11-17 に示す.

ズラノロン投与後，One Card Learning (視覚記憶) 及び International Digit Symbol Substitution (複合注意) の検査で中等度～高度のパフォーマンスの低下が認められた．ズラノロンとアルプラゾラムの併用投与では，ズラノロン単独投与と比較して，全ての検査で投与 5 時間及び/又は投与 6 時間後で，パフォーマンスの低下が増加し，効果量は中等度であった．Day 1 のアルプラゾラムの単回投与後に認められた低下は，Day 5/Day 9 の投与後に認められた低下よりも大きかったが，やや一貫性に欠けた．ズラノロンとアルプラゾラムの併用投与は，アルプラゾラムの単独投与と比較して，パフォーマンスの低下を体系的にさらに増加させることはなかった.

全体として，ズラノロンの単回投与 (ズラノロン単独又はアルプラゾラムとの併用) の影響が，ズラノロンの反復投与 (ズラノロン単独又はアルプラゾラムとの併用) 後に認められた影響と大きく異なるというエビデンスはなかった.

表 2.7.6.11-17　　Day 1 の単回投与後の効果量 − Part A (FAS)

Time point	アルプラゾラム vs プラセボ	ズラノロン vs プラセボ	ズラノロン + アルプラゾラム vs ズラノロン	ズラノロン + アルプラゾラム vs アルプラゾラム
	Effect Size[a]			
Detection				
5 hours	0.374	-0.050	0.570	0.171
6 hours	0.017	-0.341	0.734	0.312
Identification				
5 hours	0.878	0.378	0.208	-0.127
6 hours	0.239	-0.269	0.552	0.093
One Card Learning				
5 hours	-1.193	-0.586	-0.582	-0.134
6 hours	-1.049	-0.695	-0.137	0.352
International Digit Substitution				
5 hours	-1.210	-0.820	-0.680	-0.470
6 hours	-0.980	-0.700	-0.540	-0.500
Groton Maze Learning				
5 hours	0.230	-0.090	0.510	-0.040
6 hours	-0.040	-0.240	0.800	0.580

a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Detection, Identification, and Groton Maze Learning Test; *d* <0 signals impairment in One Card Learning and International Digit Substitution Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.

出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.3a

(B)　Part B

(a)　**エタノールの併用投与（単回投与）の有無によるズラノロンの単回投与**

最大の効果は，概ね投与 5 時間後又は投与 6 時間後で認められ，投与 12 時間後までに消失した. 投与群の比較について, Day 1 の投与 5 時間後及び投与 6 時間後の効果量を表 2.7.6.11-18 に示す.

Identification (単純注意)，One Card Learning (視覚記憶)，International Digit Symbol Substitution (複合注意) 及び Groton Maze Learning (実行機能) の検査で，ズラノロン投与後，軽度～中等度のパフォーマンスの低下が認められた．ズラノロンとエタノールの併用投与では，ズラノロン単独投与と比較して，Detection (精神運動機能) 及び International Digit Symbol Substitution (複合注意) の検査でパフォーマンスの低下が増加し，これらの効果量は軽度～中等度であった. Day 1 のエタノールの単回投与後に認められたパフォーマンスの低下は, International Digit Symbol Substitution (複合注意) の検査で，投与 5 時間後で最も大きかった．エタノールの効果は投与 6 時間後までに消失した．ズラノロンとエタノールの併用投与は，エタノールの単独投与と比較して，パフォーマンスの低下を軽度～中等度に増加させた.

全体として，ズラノロンの単回投与 (ズラノロン単独又はエタノールとの併用) の影響は，ズラノロンの反復投与 (ズラノロン単独又はエタノールとの併用) 後に認められた影響と同程度であった.

表 2.7.6.11-18　　Day 1 の単回投与後の効果量 − Part B (FAS)

Time point	エタノール vs プラセボ	ズラノロン vs プラセボ	ズラノロン + エタノール vs ズラノロン	ズラノロン + エタノール vs エタノール
	Effect Size [a]			
Detection				
5 hours	-0.468	-0.242	0.371	0.565
6 hours	-0.513	0.084	-0.627	-0.040
Identification				
5 hours	0.190	0.255	0.115	0.193
6 hours	-0.096	0.474	-0.307	0.275
One Card Learning				
5 hours	0.179	-0.304	-0.180	-0.631
6 hours	0.364	-0.010	0.105	-0.263
International Digit Substitution				
5 hours	-0.600	-0.540	-0.590	-0.530
6 hours	0.080	-0.660	0.080	-0.620
Groton Maze Learning				
5 hours	0.040	0.550	-0.220	0.640
6 hours	-0.240	0.380	-0.170	0.440

a Based on Cohen's *d*; *d* >0 signals impairment in Detection, Identification, and Groton Maze Learning Test; *d* <0 signals impairment in Once Card Learning and International Digit Substitution Test. |*d*| <0.2 considered trivial, 0.2-0.5 considered small, >0.5-0.8 considered moderate, and >0.8 considered large.

出典：5.3.3.4-04_Table 14.2.3b

2.7.6.11.2.3　　薬物動態

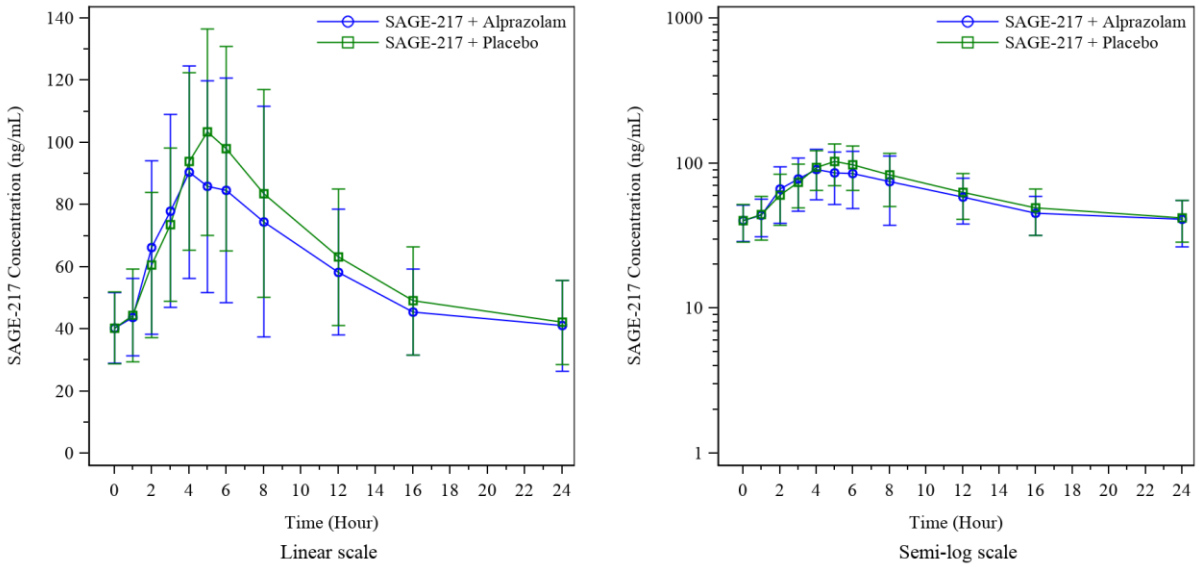
(A)　Part A

(a)　ズラノロンの薬物動態

アルプラゾラム併用投与の有無によるズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-11 に示す.

ズラノロンの C_{max} の平均値は，ズラノロンとアルプラゾラムを併用投与したときは投与 4 時間後，ズラノロンを単独投与したときは投与 5 時間後で，その後，ズラノロンの平均血漿中濃度は多相的に減少した．全ての試験参加者で，ズラノロンの血漿中濃度は，投与後 24 時間まで測定可能であった．ズラノロンの血漿中濃度推移は，ズラノロンとアルプラゾラム併用投与時及びズラノロン単独投与時で類似していた.

図 2.7.6.11-11　　ズラノロンの平均血漿中濃度 (± 標準偏差) 推移 − Part A (薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.6.3.1a

アルプラゾラム併用投与の有無別のズラノロンの主要な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-19 に示す.

ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回経口投与したときの T_{max} の中央値は，アルプラゾラムの併用の有無に関わらず 5.00 時間であった．トラフの血漿中濃度 (C_{min})，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，ズラノロンとアルプラゾラム併用投与時及びズラノロン単独投与時で類似していた．血漿中のズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の変動は中程度であり，幾何変動係数は C_{max} で 30.2%～42.6% 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ で 31.7%～34.3%の範囲であった.

表 2.7.6.11-19　　ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約 – Part A (薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	Statistics	ズラノロン単独 [a] (N = 21)	ズラノロン + アルプラゾラム [a] (N = 21)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	106.6 (30.2)	97.66 (42.6)
T_{max} (hr)	Median (minimum, maximum)	5.00 (3.00, 8.05)	5.00 (2.83, 8.50)
C_{min} (ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	39.97 [b] (35.5)	38.70 (36.9)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	1397 [b] (31.7)	1331 (34.3)

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{min} = minimum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; T_{max} = time to maximum plasma concentration
a　n = zuranolone 50 mg once daily + matching placebo for ALP or zuranolone 50 mg once daily + ALP 1 mg
b　n = 20
出典：5.3.3.4-04_Table 14.4.2.1a

(b)　ズラノロンの薬物動態に及ぼすアルプラゾラムの影響

アルプラゾラム併用投与の有無によるズラノロンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.11-20 に示す.

ズラノロン反復投与時の薬物動態は，アルプラゾラム単回投与との併用投与によって変化しなかった．ズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の幾何最小二乗平均の比は，アルプラゾラム併用投与時にいずれも減少したが，その変化は 10%未満であった．C_{max} の 90%信頼区間の下限は 0.776 であったが，この結果が臨床的に重要であるとは考えられない.

表 2.7.6.11-20　　ズラノロン単独投与時及びアルプラゾラム併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較 – Part A (薬物動態解析対象集団)

Treatment Comparison of Interest	PK Parameter	Geometric LS Means [a]		Geometric LS Mean Ratio (90% CI) [a]
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
ズラノロン+ アルプラゾラム (Test, N = 21) versus ズラノロン単独 (Reference, N = 21)	C_{max} (ng/mL)	98.23 (21)	106.4 (21)	0.923 (0.776, 1.098)
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	1330 (21)	1407 (20)	0.946 (0.827, 1.081)

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares; PK = pharmacokinetic
a　Analysis is based on an analysis of variance model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable and period, treatment, and treatment-by-period as fixed effects. 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：5.3.3.4-04_Table 14.4.3.1a

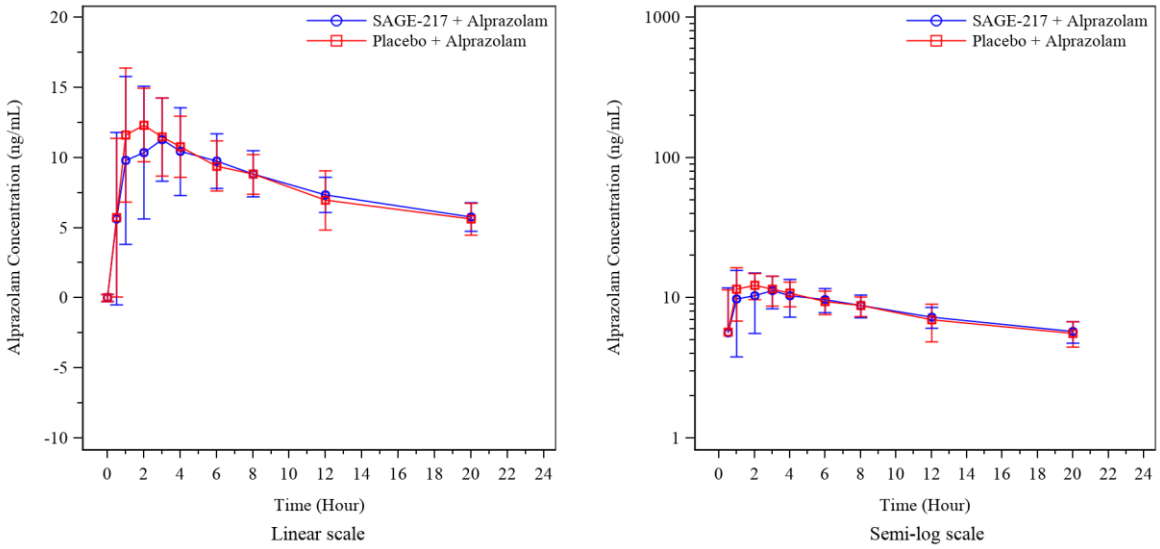
(c)　アルプラゾラムの血漿中濃度

ズラノロン併用投与の有無によるアルプラゾラムの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-12 に示す.

ズラノロン併用投与の有無によるアルプラゾラム (単回投与) の C_{max} (平均値) は，ズラノロンを併用投与したときで投与 3 時間後，ズラノロンを併用投与しなかったときで投与 2 時間後にみられ，その後アルプラゾラムの平均血漿中濃度は減少した．全ての試験参加者でア

ルプラゾラムの血漿中濃度は，最後の採血時点 (投与後 20 時間) まで測定可能であった．アルプラゾラムの血漿中濃度推移は，ズラノロン併用投与の有無に関わらず類似していた．

図 2.7.6.11-12　アルプラゾラムの平均血漿中濃度 (± 標準偏差) 推移 − Part A (薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.6.3.2a

アルプラゾラムの主要な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-21 に示す．

アルプラゾラム 1 mg 単回投与時の T_{max} の中央値は，アルプラゾラム 1 mg 単回投与をズラノロン 50 mg1 日 1 回反復投与と併用したときとアルプラゾラムを単回投与したときとで類似していた (それぞれ 2.08 時間，1.78 時間)．アルプラゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ は，アルプラゾラムをズラノロンと併用投与したときとアルプラゾラムを単独投与したときとで類似していた．血漿中アルプラゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の変動は小さく，幾何変動係数は C_{max} で 22.8%～27.2%，$AUC_{0\text{-last}}$ で 17.4%～18.9%の範囲であった．

表 2.7.6.11-21　アルプラゾラムの血漿中薬物動態パラメータの要約 − Part A (薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	Statistics	アルプラゾラム単独 [a] (N = 21)	アルプラゾラム + ズラノロン [a] (N = 21)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	13.43 (22.8)	12.92 (27.2)
T_{max} (hr)	Median (minimum, maximum)	1.78 (0.50, 3.83)	2.08 (0.50, 4.25)
$AUC_{0\text{-last}}$ (h·ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	159.0 (17.4)	157.7 (18.9)
T_{last} (hr)	Median (minimum, maximum)	19.88 (19.73, 20.17)	19.88 (19.08, 20.33)

$AUC_{0\text{-last}}$ = 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; CV% = coefficient of variation; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum plasma concentration
a　ALP 1 mg + matching placebo for zuranolone or ALP 1 mg + zuranolone 50 mg once daily
出典：5.3.3.4-04_Table 14.4.2.2a

(d)　アルプラゾラムの薬物動態に及ぼすズラノロンの影響

ズラノロン併用投与の有無によるアルプラゾラムの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.11-22 に示す.

アルプラゾラム単回投与とズラノロンの反復投与との併用投与は，アルプラゾラム単回投与時の血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$) に影響を及ぼさなかった．アルプラゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何最小二乗平均の比は，ズラノロンの存在下でいずれも減少したが 5%未満であった.

表 2.7.6.11-22　　アルプラゾラム単独投与時及びズラノロン併用投与時のアルプラゾラムの薬物動態パラメータの比較 – Part A (薬物動態解析対象集団)

Treatment Comparison of Interest	PK Parameter	Geometric LS Means [a]		Geometric LS Mean Ratio (90% CI) [a]
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
アルプラゾラム + ズラノロン (Test, N = 21) versus アルプラゾラム単独 (Reference, N = 21)	C_{max} (ng/mL)	12.90 (21)	13.50 (21)	0.956 (0.864, 1.057)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·ng/mL)	157.6 (21)	159.1 (21)	0.991 (0.952, 1.031)

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

a　Analysis is based on an analysis of variance model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable, with period and treatment as fixed effects and participant as a random effect. 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：5.3.3.4-04_Table 14.4.3.2a

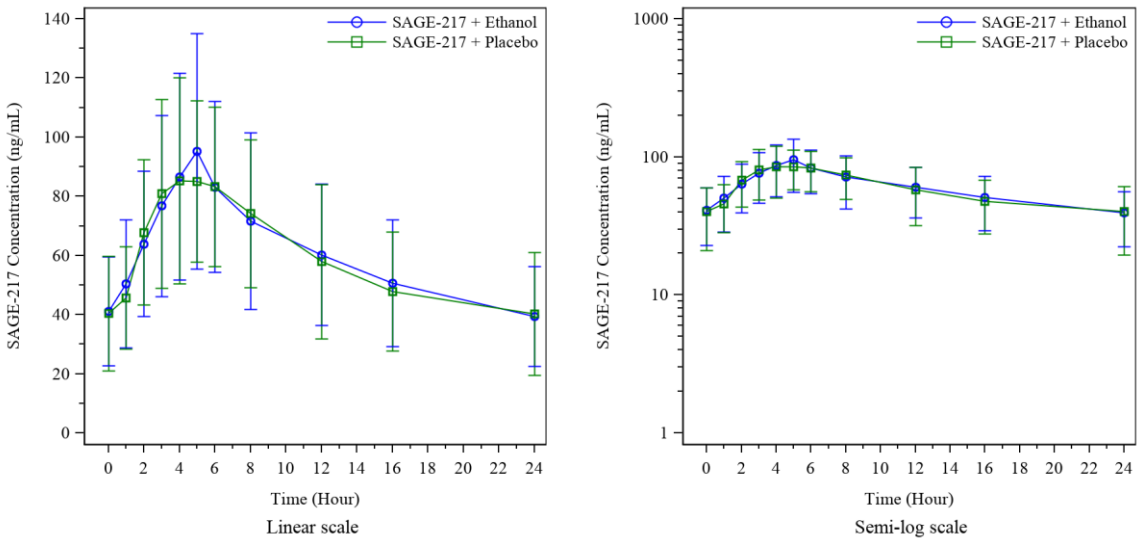
(B)　Part B

(a)　ズラノロンの薬物動態

エタノール投与の有無によるズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.11-13 に示す.

ズラノロンの C_{max} の平均値は，ズラノロンとエタノールを併用投与したとき及び併用投与しなかったときに，それぞれ投与 5 時間後及び 4 時間後であり，その後，ズラノロンの平均血漿中濃度は減少した．試験参加者 1 例 (ズラノロン単独投与) を除く全ての試験参加者で，ズラノロンの血漿中濃度は，投与後 24 時間まで測定可能であった．ズラノロンの血漿中濃度推移は，ズラノロンとエタノール併用投与時及びズラノロン単独投与時で類似していた.

図 2.7.6.11-13　　ズラノロンの平均血漿中濃度 (± 標準偏差) 推移 − Part B (薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.6.3.1b

エタノール併用投与の有無別のズラノロンの主要な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-23 に示す.

ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回経口投与したときの T_{max} の中央値は，エタノール単回投与と併用したとき及び併用しなかったときのいずれでも類似 (それぞれ 5.0 時間，4.0 時間) し，個々の値は 2.00～12.0 時間の範囲であった. ズラノロンとエタノール併用投与時の C_{min}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，ズラノロン単独投与時と類似していた. 血漿中のズラノロンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の変動は中程度であり, 幾何変動係数は, C_{max} で 39.8%～44.5%及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ で 42.1%～44.0%の範囲であった.

表 2.7.6.11-23　　ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約 − Part B (薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	Statistics	ズラノロン単独 [a] (N = 24)	ズラノロン + エタノール [a] (N = 24)
C_{max} (ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	93.15 (39.8)	95.62 (44.5)
T_{max} (hr)	Median (minimum, maximum)	4.00 (2.00, 12.00)	5.00 (2.00, 12.00)
C_{min} (ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	37.43 [b] (54.3)	35.95 (46.4)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	Geometric mean (geometric CV%)	1315 [b] (44.0)	1327 (42.1)

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentration C_{min} = minimum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; T_{max} = time to maximum plasma concentration
a n = zuranol;one 50 mg once daily + matching placebo for EtOH or zuranolone 50 mg once daily + EtOH 0.6 g/kg (women) or 0.7 g/kg (men)
b n = 23
出典：5.3.3.4-04_Table 14.4.2.1b

(b) ズラノロンの薬物動態に及ぼすエタノールの影響

エタノールの併用投与の有無によるズラノロンの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.11-24 に示す.

ズラノロン反復投与時の血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$) は，エタノール単回投与とズラノロンの反復投与との併用によって影響を受けなかった.

表 2.7.6.11-24 ズラノロン単独投与時及びエタノール併用投与時のズラノロンの薬物動態パラメータの比較 − Part B (薬物動態解析対象集団)

Treatment Comparison of Interest	PK Parameter	Geometric LS Means [a]		Geometric LS Mean Ratio (90% CI) [a]
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
ズラノロン + エタノール (Test, N = 24) versus ズラノロン単独 (Reference, N = 24)	C_{max} (ng/mL)	95.77 (24)	93.50 (24)	1.024 (0.910, 1.152)
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	1332 (24)	1326 (23)	1.004 (0.914, 1.103)

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; LS = least squares

a Analysis is based on an analysis of variance model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable and period, treatment, and treatment-by-period as fixed effects. 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.

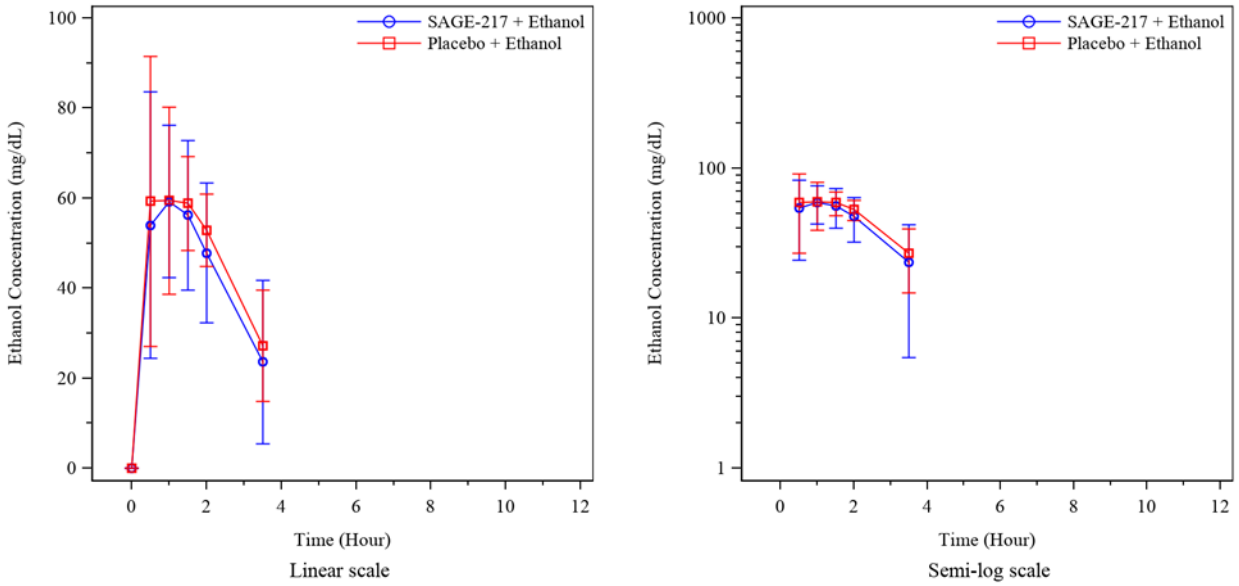
出典：5.3.3.4-04_Table 14.4.3.1b

(c) 全血中エタノール濃度

ズラノロン併用投与の有無によるエタノールの平均全血中濃度推移を図 2.7.6.11-14 に示す.

ズラノロン併用投与の有無によるエタノール単回投与の C_{max} (平均値) は，いずれも投与 1 時間後にみられ，その後，エタノールの平均全血中濃度は急速に減少した．T_{last} は，試験参加者 6 例 (エタノール単独投与で 1 例及びズラノロンとエタノール併用投与で 5 例) で，投与 2 時間後であった．全ての試験参加者で，エタノールの平均全血中濃度は，いずれの場合でも投与 3.5 時間後には検出限界 (10 mg/dL) を下回った．エタノールの血中濃度推移は，ズラノロン併用投与の有無に関わらず質的に類似していた.

図 2.7.6.11-14 エタノールの平均全血中濃度 (± 標準偏差) 推移 − Part B (薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.3.4-04_Figure 14.4.6.3.2b

エタノールの主要な血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-25 に示す.

エタノールの T_{max} の中央値は，ズラノロン 50 mg1 日 1 回反復投与の併用の有無に関わらず，いずれも 1.00 時間であった．エタノールを単独投与したときと比較して，エタノールをズラノロンと併用投与したときに，平均して，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均は，それぞれ約 12%及び約 16%減少した. 全血中エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の変動は概ね中程度であり，幾何変動係数は C_{max} で 29.6%～32.4%，$AUC_{0\text{-}last}$ で 26.6%～51.8%の範囲であった．併用投与後の $AUC_{0\text{-}last}$ のより大きな変動は，両投与間で T_{last} 値の分布が異なっていたためと考えられる.

表 2.7.6.11-25 エタノールの血漿中薬物動態パラメータの要約 − Part B (薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	Statistics	エタノール単独 [a] (N = 24)	エタノール + ズラノロン [a] (N = 24)
C_{max} (mg/dL)	Geometric mean (geometric CV%)	70.8 (29.6)	62.5 (32.4)
T_{max} (hr)	Median (minimum, maximum)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.57)
$AUC_{0\text{-}last}$ (h·mg/dL)	Geometric mean (geometric CV%)	168.1 (26.6)	141.7 (51.8)
T_{last} (hr)	Median (minimum, maximum)	3.50 (2.00, 5.00)	3.50 (2.00, 7.50)

$AUC_{0\text{-}last}$ = 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; CV% = coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; T_{last} = time of the last measurable concentration; T_{max} = time to maximum plasma concentration
a EtOH 0.6 g/kg (woman) or 0.7 g/kg (man) + matching placebo for zuranolone or EtOH 0.6 g/kg (women) or 0.7 g/kg (men) + zuranolone 50 mg QD
出典：5.3.3.4-04_Table 14.4.2.2b

(d)　エタノールの薬物動態に及ぼすズラノロンの影響

ズラノロン併用投与の有無によるエタノールの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.6.11-26 に示す.

エタノール単回投与とズラノロンの反復投与との併用投与により，全血中のエタノールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，それぞれ約 14%及び約 19%減少した．$AUC_{0\text{-}last}$ の減少は，両投与間で変動した T_{last} により部分的に影響を受けた可能性がある.

表 2.7.6.11-26　エタノール単独投与時及びズラノロン併用投与時のエタノールの薬物動態パラメータの比較 – Part B (薬物動態解析対象集団)

Treatment Comparison of Interest	PK Parameter	Geometric LS Means [a]		Geometric LS Mean Ratio (90% CI) [a]
		Test (n)	Reference (n)	Test/Reference
エタノール + ズラノロン (Test, N = 24) versus エタノール単独 (Reference, N = 24)	C_{max} (mg/dL)	61.5 (24)	71.2 (24)	0.865 (0.789, 0.947)
	$AUC_{0\text{-}last}$ (h·mg/dL)	138.7 (24)	170.9 (24)	0.812 (0.713, 0.923)

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

a Analysis is based on an analysis of variance model with natural-log-transformed PK parameter as the dependent variable, with period and treatment as fixed effects and participant as a random effect. 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：5.3.3.4-04_Table 14.4.3.2b

2.7.6.11.2.4　安全性

(1)　有害事象

(A)　Part A

有害事象の概要を表 2.7.6.11-27 に示す.

有害事象の発現割合は，ズラノロン単独投与時 50.0% (11/22 例)，アルプラゾラム単独投与時 19.0% (4/21 例), ズラノロン + アルプラゾラム併用投与時 52.2% (12/23 例), プラセボ投与時 4.8% (1/21 例) であった．治験薬に関連した有害事象の発現割合は，ズラノロンのプラセボ投与で 23.8% (5/21 例)，ズラノロン投与で 62.5% (15/24 例)，アルプラゾラムのプラセボ投与で 13.0% (3/23 例) 及びアルプラゾラム投与で 33.3% (8/24 例) であった.

有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象はズラノロン + アルプラゾラム併用投与時に 2 例 (不安，物質誘発性精神病性障害が各 1 件) にみられた．高度の不安は，治験責任 (分担) 医師によりズラノロンと関連があり，アルプラゾラムとは関連がないと判断され，転帰は回復であった．高度の物質誘発性精神病性障害は，治験責任 (分担) 医師によりズラノロン及びアルプラゾラムとは関連はないと考えられ，転帰は回復であった.

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ズラノロン単独投与時に 1 例，ズラノロン + アルプラゾラム併用投与時に 4 例にみられた．死亡はみられず，死亡以外の重篤な有害事象は，ズラノロン + アルプラゾラム併用投与時に 1 例にみられた.

表 2.7.6.11-27 有害事象の概要 − Part A (安全性解析対象集団)

Category	n (%)				
	ズラノロン単独 (N = 22)	アルプラゾラム単独 (N = 21)	ズラノロン + アルプラゾラム (N = 23)	プラセボ (N = 21)	全体 (N = 24)
有害事象	11 (50.0)	4 (19.0)	12 (52.2)	1 (4.8)	20 (83.3)
重症度					
軽度	5 (22.7)	3 (14.3)	8 (34.8)	1 (4.8)	13 (54.2)
中等度	6 (27.3)	1 (4.8)	2 (8.7)	0	5 (20.8)
高度	0	0	2 (8.7)	0	2 (8.3)
ズラノロン又はズラノロンのプラセボに関連する有害事象	8 (36.4)	4 (19.0)	9 (39.1)	1 (4.8)	16 (66.7)
アルプラゾラム又はアルプラゾラムのプラセボに関連する有害事象	4 (18.2)	1 (4.8)	7 (30.4)	0	11 (45.8)
ズラノロン又はズラノロンのプラセボの投与中止に至った有害事象	1 (4.5)	0	4 (17.4)	0	5 (20.8)
治験中止に至った有害事象	1 (4.5)	0	4 (17.4)	0	5 (20.8)
重篤な有害事象	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
ズラノロン又はズラノロンのプラセボに関連する重篤な有害事象	0	0	0	0	0
アルプラゾラム又はアルプラゾラムのプラセボに関連する重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.1.1a

全ての有害事象及び全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.11-28 及び表 2.7.6.11-29 に示す.

器官別大分類の神経系障害の有害事象の発現割合は，ズラノロン＋アルプラゾラム併用投与時 (47.8% [11/23 例]) とズラノロン単独投与時 (45.5% [10/22 例]) は同程度であったが，アルプラゾラム単独投与時 (19.0% [4/21 例]) と比較してズラノロン＋アルプラゾラム併用投与時 (47.8% [11/23 例]) は高かった．4 つの投与のそれぞれで最もよくみられた有害事象は傾眠であり，その発現割合は，ズラノロン＋アルプラゾラム併用投与時 (39.1% [9/23 例]) とズラノロン単独投与時 (40.9% [9/22 例]) で同程度であったが，アルプラゾラム単独投与時 (9.5% [2/21 例]) と比較してズラノロン＋アルプラゾラム併用投与時 (39.1% [9/23 例]) で高かった．浮動性めまい及び振戦は，ズラノロン (ズラノロン単独又はアルプラゾラムとの併用) が投与された試験参加者のみで発現した.

いずれかの投与で 2 例以上に発現した副作用は，ズラノロンのプラセボ投与で傾眠及び頭痛 (各 9.5% [2/21 例])，ズラノロン投与で傾眠 (45.8% [11/24 例]) 及び浮動性めまい (12.5% [3/24 例])，アルプラゾラムのプラセボ投与で傾眠 (13.0% [3/23 例])，アルプラゾラム投与で傾眠 (12.5% [3/24 例]) であった.

表 2.7.6.11-28 全ての有害事象 − Part A (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%)				
	ズラノロン単独 (N = 22)	アルプラゾラム 単独 (N = 21)	ズラノロン + アルプラゾラム (N = 23)	プラセボ (N = 21)	全体 (N = 24)
Participants with any TEAE	11 (50.0)	4 (19.0)	12 (52.2)	1 (4.8)	20 (83.3)
神経系障害	10 (45.5)	4 (19.0)	11 (47.8)	1 (4.8)	19 (79.2)
傾眠	9 (40.9)	2 (9.5)	9 (39.1)	1 (4.8)	17 (70.8)
浮動性めまい	3 (13.6)	0	0	0	3 (12.5)
頭痛	1 (4.5)	2 (9.5)	0	0	3 (12.5)
振戦	1 (4.5)	0	2 (8.7)	0	3 (12.5)
構語障害	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
嗜眠	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
鎮静	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
精神障害	0	1 (4.8	3 (13.0)	0	4 (16.7)
異常な夢	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.2)
不安	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
失見当識	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
物質誘発性精神病性障害	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
胃腸障害	0	1 (4.8)	2 (8.7)	0	3 (12.5)
下痢	0	0	2 (8.7)	0	2 (8.3)
口内乾燥	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	0	1 (4.3)	0	2 (8.3)
筋攣縮	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
四肢痛	1 (4.5)	0	0	0	1 (4.2)
耳および迷路障害	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
回転性めまい	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
眼障害	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.2)
霧視	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
咳嗽	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.2)
発疹	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events are coded using MedDRA ver.24.0.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.1.2a

表 2.7.6.11-29　　全ての副作用 − Part A (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%)			
	ズラノロンの プラセボ (N = 21)	ズラノロン (N = 24)	アルプラゾラムの プラセボ (N = 23)	アルプラゾラム (N = 24)
Participants with any treatment-related AE	5 (23.8)	15 (62.5)	3 (13.0)	8 (33.3)
神経系障害	4 (19.0)	14 (58.3)	3 (13.0)	6 (25.0)
傾眠	2 (9.5)	11 (45.8)	3 (13.0)	3 (12.5)
浮動性めまい	0	3 (12.5)	0	0
頭痛	2 (9.5)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
振戦	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0
構語障害	0	1 (4.2)	0	0
嗜眠	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
鎮静	0	0	0	1 (4.2)
精神障害	1 (4.8)	2 (8.3)	0	1 (4.2)
異常な夢	1 (4.8)	0	0	0
不安	0	1 (4.2)	0	0
失見当識	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
胃腸障害	1 (4.8)	1 (4.2)	0	1 (4.2)
下痢	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
口内乾燥	1 (4.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2)	0	0
筋攣縮	0	1 (4.2)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (4.2)	0	0
回転性めまい	0	1 (4.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)	0	0
咳嗽	0	1 (4.2)	0	0

AE = adverse event
Adverse events are coded using MedDRA ver.24.0.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.1.3a

(B)　Part B

有害事象の概要を表 2.7.6.11-30 に示す.

有害事象の発現割合は，ズラノロン単独投与時 20.8% (5/24 例)，エタノール単独投与時 8.3% (2/24 例)，ズラノロン + エタノール併用投与時 20.8% (5/24 例)，プラセボ投与時 4.2% (1/24 例) であった. 治験薬に関連した有害事象の発現割合は, ズラノロンのプラセボ投与で 0% (0/24 例), ズラノロン投与で 20.8% (5/24 例)，エタノールのプラセボ投与で 0% (0/24 例) 及びエタノール投与で 28.0% (7/25 例) であった.

治験中止に至った有害事象，死亡及び死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった.

有害事象の発現割合は，ズラノロン投与なしの時 (エタノール単独投与時 8.3% [2/24 例] 及びプラセボ投与時 4.2% [1/24 例]) と比較して, ズラノロン投与時 (ズラノロン単独投与時 20.8% [5/24 例] 及びズラノロン + エタノール併用投与時 20.8% [5/24 例]) で高かった．有害事象を発現した全ての試験参加者の重症度は，軽度又は中等度であった.

有害事象の発現割合及び重症度について, ズラノロン単独投与時と比較して, ズラノロン + エタノール併用投与時に増加及び増悪はみられなかった．一方，エタノール単独投与時と比較して，ズラノロン + エタノール併用投与時では，有害事象の発現割合は増加し，重症度は増悪した.

表 2.7.6.11-30　　有害事象の概要 − Part B (安全性解析対象集団)

Category	n (%)				
	ズラノロン単独 (N = 24)	エタノール単独 (N = 24)	ズラノロン + エタノール (N = 24)	プラセボ (N = 24)	全体 (N = 25)
有害事象	5 (20.8)	2 (8.3)	5 (20.8)	1 (4.2)	10 (40.0)
重症度					
軽度	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (12.0)
中等度	3 (12.5)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	7 (28.0)
高度	0	0	0	0	0
ズラノロン又はズラノロンのプラセボに関連する有害事象	5 (20.8)	0	0	0	5 (20.0)
エタノール又はエタノールのプラセボに関連する有害事象	0	2 (8.3)	5 (20.8)	0	7 (28.0)
ズラノロン又はズラノロンのプラセボの投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
ズラノロン又はズラノロンのプラセボに関連する重篤な有害事象	0	0	0	0	0
エタノール又はエタノールのプラセボに関連する重篤な有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.1.1b

全ての有害事象及び全ての副作用を表 2.7.6.11-31 及び表 2.7.6.11-32 に示す.

器官別大分類の神経系障害の有害事象の発現割合は，ズラノロン＋エタノール併用投与時 (20.8% [5/24 例]) とズラノロン単独投与時 (20.8% [5/24 例]) は同じであったが, ズラノロン＋エタノール併用投与時 (20.8% [5/24 例]) はエタノール単独投与時 (4.2% [1/24 例]) と比較して高かった．浮動性めまいは，ズラノロンが投与された試験参加者で最も多く報告された有害事象であり，その発現割合はズラノロン＋エタノール併用投与時 (12.5% [3/24 例]) とズラノロン単独投与時 (16.7% [4/24 例]) は同程度であったが，エタノール単独投与時 (0% [0/24 例]) と比較してズラノロン＋エタノール併用投与時 (12.5% [3/24 例]) では高かった.

いずれかの投与で 2 例以上に発現した副作用は，ズラノロン投与で浮動性めまい (16.7% [4/24 例]) 及び嗜眠 (8.3% [2/24 例]) , エタノール投与で悪心 (16.0% [4/25 例]), 浮動性めまい (12.0% [3/25 例]) 及び嗜眠 (8.0% [2/25 例]) であった.

表 2.7.6.11-31　　全ての有害事象 − Part B (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%)				
	ズラノロン単独 (N = 24)	エタノール単独 (N = 24)	ズラノロン + エタノール (N = 24)	プラセボ (N = 24)	全体 (N = 25)
Participants with any TEAE	5 (20.8)	2 (8.3)	5 (20.8)	1 (4.2)	10 (40.0)
神経系障害	5 (20.8)	1 (4.2)	5 (20.8)	0	8 (32.0)
浮動性めまい	4 (16.7)	0	3 (12.5)	0	6 (24.0)
嗜眠	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	4 (16.0)
頭痛	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)
胃腸障害	0	1 (4.2)	3 (12.5)	0	4 (16.0)

System Organ Class Preferred Term	n (%)				
	ズラノロン単独 (N = 24)	エタノール単独 (N = 24)	ズラノロン + エタノール (N = 24)	プラセボ (N = 24)	全体 (N = 25)
悪心	0	1 (4.2)	3 (12.5)	0	4 (16.0)
嘔吐	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
眼障害	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
霧視	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)
低血糖	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Adverse events are coded using MedDRA ver.24.0.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.1.2b

表 2.7.6.11-32 全ての副作用 − Part B (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%)			
	ズラノロンの プラセボ (N = 24)	ズラノロン (N = 24)	エタノールの プラセボ (N = 24)	エタノール (N = 25)
Participants with any treatment-related AE	0	5 (20.8)	0	7 (28.0)
神経系障害	0	5 (20.8)	0	6 (24.0)
浮動性めまい	0	4 (16.7)	0	3 (12.0)
嗜眠	0	2 (8.3)	0	2 (8.0)
頭痛	0	0	0	1 (4.0)
胃腸障害	0	0	0	4 (16.0)
悪心	0	0	0	4 (16.0)
嘔吐	0	0	0	1 (4.0)
眼障害	0	0	0	1 (4.0)
霧視	0	0	0	1 (4.0)

AE = adverse event
Adverse events are coded using MedDRA ver.24.0.
出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.1.3b

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(A) Part A

死亡はみられなかった．死亡以外の重篤な有害事象は，Part A のズラノロン＋アルプラゾラム併用投与時に 1 例で物質誘発性精神病性障害 (報告語：exacerbation of methamphetamine induced psychosis) がみられた．当該事象は高度であり，第 1 期の Day 18 (第 1 期での治験薬最終投与 [ズラノロン + アルプラゾラム併用投与] 後の 9 日目であり，第 2 期の開始前) に発現し，入院に至った。発現 3 日後 (第 1 期の Day 21) に回復し，第 1 期の Day 33 に治験を中止した．当該事象は，治験責任 (分担) 医師によって，以下の理由からズラノロン及びアルプラゾラムのいずれとも因果関係はなしと判断された．また，治験依頼者も同様に治験薬との因果関係はなしと判断した．

- 治験薬の服薬との時間的関連が認められないため
- メタンフェタミンの使用を含む周辺要因 (現病歴：メタンフェタミン誘発性精神病性障害，アルコール摂取，妄想型慢性統合失調症) のため

(B) Part B

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は，みられなかった．

(3) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.11-33 に示す．

(A) Part A

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ズラノロン＋アルプラゾラム併用投与時に 4 例 7 件 (不安 2 件，物質誘発性精神病性障害，振戦，構語障害，回転性めまい及び失見当識各 1 件)，ズラノロン単独投与時に 1 例 2 件 (浮動性めまい及び傾眠各 1 件) みられた．このうち，不安 2 件及び物質誘発性精神病性障害は高度であり，その他は軽度又は中等度であった．いずれの有害事象も回復した．不安及び物質誘発性精神病性障害の各 1 件は治験薬との因果関係なしと判断され，それ以外の有害事象は因果関係ありと判断された．

(B) Part B

治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった．

表 2.7.6.11-33 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象集団)

Participant Number	Age/Race/ Gender	Preferred Term	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Most Recent Treatment Combination Before TEAE Onset (Day)	Relationship to:		Discontinuation		
							ズラノロン/プラセボ	アルプラゾラム/プラセボ	ズラノロン/プラセボ (Day)	アルプラゾラム/プラセボ (Day)	Study
[redacted]	2[redacted]/W/F	不安	P2D4/P2D14	Recovered/ resolved	Severe	ズラノロン + アルプラゾラム	Not related	Not related	Yes (P2D8)	Yes (P2D5)	Yes
		不安	P2D8/P2D14	Recovered/ resolved	Severe	ズラノロン + アルプラゾラム	Related	Not related	Yes (P2D8)	Not applicable	Yes
[redacted]	4[redacted]/BA/M	物質誘発性精神病性障害 [a]	P1D18/P1D21	Recovered/ resolved	Severe	ズラノロン + アルプラゾラム	Not related	Not related	Yes (P1D9)	No	Yes
[redacted]	3[redacted]/A/M	振戦	P1D2/P1D4	Recovered/ resolved	Mild	ズラノロン + アルプラゾラム	Related	Not related	Yes (P1D3)	Not applicable	Yes
		構語障害	P1D2/P1D4	Recovered/ resolved	Mild	ズラノロン + アルプラゾラム	Related	Not related	Yes (P1D3)	Not applicable	Yes
		回転性めまい	P1D2/P1D4	Recovered/ resolved	Mild	ズラノロン + アルプラゾラム	Related	Not related	Yes (P1D3)	Not applicable	Yes
[redacted]	7[redacted]/BA/M	失見当識	P1D9/P1D9	Recovered/ resolved	Moderate	ズラノロン + アルプラゾラム	Related	Related	Yes (P1D9)	Yes (P1D9)	Yes
[redacted]	7[redacted]/W/M	浮動性めまい	P2D3/P2D4	Recovered/ resolved	Moderate	ズラノロン単独	Related	Not related	Yes (P2D3)	Not applicable	Yes
		傾眠	P2D3/P2D4	Recovered/ resolved	Moderate	ズラノロン単独	Related	Not related	Yes (P2D3)	Not applicable	Yes

A = Asian; BA = Black or African American; D = Day; F = female; M = male; P = Period; W = white
a Treatment-emergent serious adverse event
出典：5.3.3.4-04_Table 14.3.2.2a, Table 14.3.2.3a, Listing 16.2.5.1a, and Listing 16.2.4.1a

(4) 臨床検査

Part A，Part B 共に，血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査及び凝固パラメータのベースラインからの変化量に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，心電図及び呼気終末二酸化炭素分圧

(A) バイタルサイン

Part A，Part B 共に，臥位から立位への血圧及び心拍数の変化，呼吸数及び酸素飽和度の変化を含むバイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は，臨床的に意味があるとは考えられなかった．また，バイタルサインに関連した有害事象はみられなかった．

(B) 心電図

Part A では，投与後の QTcF は全ての試験参加者で最大 450 msec 以下であった．QTcF のベースラインから 30 msec 以上の延長はみられなかった．

Part B では，投与後の QTcF は全ての試験参加者で最大 450 msec 以下であった．2 例 (ズラノロン投与 1 例及びプラセボ投与 1 例) で，QTcF がベースラインから 30～60 msec 延長したが，60 msec を超える延長は認められなかった．臨床的に意味のある所見はなく，試験参加者に症状はなかった．

(C) 呼気終末二酸化炭素分圧

Part A では，Day 1 又は Day 5/Day 9 で，プラセボ投与，アルプラゾラム投与，ズラノロン投与又はズラノロン + アルプラゾラム併用投与間の呼気終末二酸化炭素分圧の平均値又は中央値に臨床的に意味のある差はみられなかった．Part B でも，Day 1 又は Day 5/Day 9 で，プラセボ投与，エタノール投与，ズラノロン投与又はズラノロン + エタノール併用投与間の呼気終末二酸化炭素分圧の平均値又は中央値に臨床的に意味のある差はみられなかった．

Part A 及び Part B のいずれの投与でも，呼気終末二酸化炭素分圧のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化はみられなかった．

(6) C-SSRS

Part A，Part B 共に，C-SSRS の評価で，自殺念慮，自殺行動，又は自殺以外の自傷行動が認められた試験参加者はいなかった．

(7) MOAA/S

Part A では，いずれの投与でも全ての評価時点で，MOAA/S スコアは，ほとんどの試験参加者で 5 であった．確認されたスコアの最小値は 2 であり，アルプラゾラム投与後 5 時間に 2 例でみられた．ベースライン後に 5 未満のスコアを記録した試験参加者のうちほとんどが，投与後 12 時間までにスコアが 5 になった．

Part B では，いずれの投与でも全ての評価時点で，MOAA/S スコアは，ほとんどの試験参加者で 5 であった．確認されたスコアの最小値は 1 であり，Day 5/Day 9 のプラセボ投与後 5 時間

に 1 例でみられた.

2.7.6.11.3 結論

Part A，Part B 共に，単純注意，視覚記憶，複合注意，及び実行機能に関するパフォーマンスは，プラセボ反復投与時と比較してズラノロン 50 mg 反復投与時に低下し，複合注意に関するパフォーマンスは，統計学的に有意な低下であった．ズラノロン単独投与時と比較して，ズラノロンとアルプラゾラム併用投与時又はズラノロンとエタノールの併用投与時では，認知機能検査のパフォーマンスが大きく低下した．ズラノロン単独投与時，ズラノロンとアルプラゾラムの併用投与時又はズラノロンとエタノールの併用投与時に認められたパフォーマンスの低下は，投与後 8～12 時間で完全に消失又は最小となった.

ズラノロン (反復投与) とアルプラゾラム (単回投与) の併用投与は，ズラノロン及びアルプラゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった．エタノールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，ズラノロンの反復投与により，それぞれ 14%及び 19%減少したが，この低下は臨床的に重要ではないと考えられた.

いずれの投与も忍容性は良好であった．ズラノロン単独投与時，ズラノロンとアルプラゾラムの併用投与時又はズラノロンとエタノール併用投与時に，呼吸抑制や呼吸換気量の変化はみられなかった.

2.7.6.12　Thorough QT/QTc 試験 (217-CLP-112)

[添付資料 5.3.4.1-01]

2.7.6.12.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.12-2 に，ホルター心電図検査，12 誘導心電図検査，バイタルサイン及び血漿中濃度測定用試料採取の実施時期を表 2.7.6.12-3 に，治験デザインの概略を図 2.7.6.12-1 に示す．

表 2.7.6.12-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-112
目的	1. 主目的 • ズラノロンの QTcF に及ぼす影響を評価する． 2. 副次目的 • ズラノロンの心電図パラメータ (心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，治験薬投与下で発現した T 波の形態及び U 波の外観) に及ぼす影響を評価する． • ズラノロンの PK を評価する． • ズラノロンの安全性及び忍容性を検討する． • C-QTc 解析によりモキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与の QTcF への反応を評価し，分析感度を確認する．
治験デザイン	単一施設，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ及び陽性対照，並行群間比較，反復投与 thorough QT 試験． 本治験は，スクリーニング期 (Day −28～−1)，入院期 (Day 1～9)，退院 (Day 10) 及び遠隔診察 (Day 17) から構成された． 適格と判断された試験参加者は Day −1 に治験実施施設に入院し，Group 1，Group 2A，Group 2B のいずれかに 2 : 1 : 1 の比で無作為に割付けられた．全試験参加者に，Day 1 にズラノロンプラセボを単回経口投与し，ベースラインでの心電図を測定した．Day 2～9 では，各群で以下の治験薬を経口投与し，Day 2，7，8 及び 9 に投与前から投与後 12 時間まで (Day 2 及び 9 は投与後 24 時間まで) ホルター心電図検査を行った． Group 1 (ズラノロン) • Day 1：ズラノロンプラセボ • Day 2：ズラノロン 50 mg 及びモキシフロキサシンプラセボ • Day 3～7：ズラノロン 50 mg を 1 日 1 回 • Day 8：ズラノロン 100 mg • Day 9：ズラノロンプラセボ及びモキシフロキサシンプラセボ Group 2A 及び 2B (ズラノロンプラセボと，モキシフロキサシン又はモキシフロキサシンプラセボのクロスオーバー) • Day 1：ズラノロンプラセボ • Day 2：ズラノロンプラセボと，モキシフロキサシン 400 mg (Group 2A) 又はモキシフロキサシンプラセボ (Group 2B) • Day 3～8：ズラノロンプラセボ • Day 9：ズラノロンプラセボと，モキシフロキサシンプラセボ (Group 2A) 又はモキシフロキサシン 400 mg (Group 2B)
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人男性及び女性 2. 選択基準 • スクリーニング時に 18～55 歳の健康男性又は女性 • スクリーニング時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18～33 の者

項目	内容
	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 (直近 24 ヵ月) 又はいずれかの入院時 (最終来院後から) に 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 • スクリーニング時又は入院時に安静時心拍数が 40 bpm 未満又は 100 bpm 超の者 • スクリーニング時又は入院時に，第二度もしくは第三度房室ブロック，又は下記を一つ以上示す判定不能又は異常な心電図を有する者 QRS 間隔：110 ms 超，QTcF：430 ms 超 (男性)，450 ms 超 (女性)，PR 間隔：200 ms 超，心拍数：40 bpm 未満，治験責任 (分担) 医師により臨床的に重要とされた洞調律以外の洞リズム
目標症例数	計約 64 例 (Group 1：32 例，Group 2A：16 例，Group 2B：16 例)
症例数の設定根拠	ズラノロン及びモキシフロキサシン/プラセボの各群 28 例, 計 56 例の試験参加者を登録するため，約 64 例の試験参加者が必要とされた．1 群 28 例の評価可能試験参加者数は，ズラノロンが 10 ms 超の QTc 間隔の延長を引き起こす可能性を排除するため 94%超の検出力を有する．この例数で，モキシフロキサシン 400 mg の単回投与時の C_{max} で 5 ms 超の QTc 間隔延長を確認できる分析感度が必要とされ，28 例の評価可能試験参加者数により 95%以上の検出力で分析感度を確保できる．
使用薬剤	ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)，ズラノロン 20 mg カプセル (Autofill)，ズラノロンプラセボ，モキシフロキサシン 400 mg 錠，モキシフロキサシンプラセボ
投与方法	• ズラノロン又はズラノロンプラセボ：1 日 1 回朝食後反復経口投与 • モキシフロキサシン又はモキシフロキサシンプラセボ：Day 2 及び 9 の朝食後単回経口投与
投与期間	• ズラノロン：7 日間 • ズラノロンプラセボ：9 日間又は 1 日 × 2 回 • モキシフロキサシン又はモキシフロキサシンプラセボ：1 日 × 2 回
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬力学の評価 主要評価項目 • QTcF のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) 副次評価項目 • 心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量 • QTcF，心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔の外れ値 • 治験薬投与下で発現した T 波の形態及び U 波の外観の変化の頻度 2. 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}，$AUC_{0\text{-}24hr}$，RA_{Cmax}，$RA_{AUC0\text{-}24hr}$，$t_{1/2,eff}$ 3. 安全性の評価 有害事象．バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図並びに試験参加者による自殺念慮及び自殺行動に関する C-SSRS 回答のベースラインからの変化．有害事象の重症度は，軽度，中等度又は高度の 3 カテゴリーで，因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 カテゴリーで判断した．
統計解析方法	1. 薬力学の評価 QT/QTc 解析対象集団 (ベースライン及び少なくとも投与後 1 時点から ΔQTcF 値が得られた安全性解析対象集団の全試験参加者) を対象として, 時点ごとの ΔQTcF を評価した．PK/QTc 解析対象集団 (同一時点で得られた投与後の血漿中濃度及び ΔQTcF 値を少なくとも 1 時点有し，薬物動態解析対象集団及び QT/QTc 解析対象集団に含まれる全試験参加者，並びに QT/QTc 解析対象集団でプラセボを投与された試験参加者) を対象として，血漿中ズラノロン濃度と ΔQTcF との C-QTc モデリングにより主要解析を行い, Day 8 のズラノロン C_{max} の幾何平均値で, ΔΔQTcF が 10 ms 以上の作用がないことを確認した． 血漿中ズラノロン濃度と ΔQTcF の関係は，ΔQTcF を従属変数，時間調整した血漿中ズラノロン濃度を探索的変数，処置及び時間を固定効果とし，試験参加者ごとの

項目	内容
	切片及び傾きを変量効果とした線形混合効果モデルにより評価した. 2. 薬物動態の評価 薬物動態解析対象集団 (ズラノロン又はモキシフロキサシンを投与され，評価可能な血漿中ズラノロン又はモキシフロキサシン濃度を 1 時点以上有する全試験参加者) を対象とした. C_{max}，T_{max}，$AUC_{0\text{-}24hr}$，RA_{Cmax}，$RA_{AUC0\text{-}24hr}$ 及び $t_{1/2,eff}$ の記述統計量を算出した. 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団 (少なくとも 1 回治験薬を投与された全試験参加者) を対象とした．有害事象は，MedDRA (version 24.0) の用語に読み替えて，発現時の群，重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した．臨床検査値及びバイタルサインは，群ごとに時点ごとに要約した．投与前及び投与後の各時点で C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動の質問で「はい」と回答した試験参加者数とその割合を群ごとに示した.
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 2.7.6.12-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening		Inpatient[a]						Discharge	Follow-up
Study Day	−28 to −2	−1 (Admission)	1	2	3-6	7	8	9	10/ET[b]	17 (±2 days)
Informed consent	X									
Inclusion/exclusion	X	X								
Demographics	X									
Medical history	X									
Body weight/height/BMI[c]	X								X	
Physical examination[d] (full)	X									
Physical examination[d] (brief)		X							X	
Hematology/coagulation/chemistry/urinalysis	X	X							X	
Pregnancy test[e]	X	X							X	
FSH (postmenopausal women only)[f]	X									
Urine drug/alcohol/cotinine screen	X	X								
Hepatitis and HIV screen	X									
Vital signs[g,h]	X	X	X	X		X	X	X	X[i]	
C-SSRS[j]	X	X							X	
Safety 12-lead ECG[h,k]	X	X	X	X		X	X	X	X[i]	
Randomization		X								
Inpatient		X								
Administer IP[l]			X	X	X	X	X	X		
Continuous Holter ECG[h,m]			X	X		X	X	X		
Plasma PK collection for zuranolone[h,n]				X		X	X			
Plasma PK collection for moxifloxacin[h]				X				X		
Discharge[o]									X	
Phone call									X (ET only)	X
Adverse events/SAEs	X									
Prior/concomitant medications[p]	X									

BMI = body mass index; CRU = clinical research unit; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event

a Participants were admitted to the CRU on Day −1 and remained in the CRU until completion of all assessments on Day 10.

b Participants who discontinued treatment early were to have an ET visit. The follow-up phone call was to occur as scheduled relative to the last day of treatment.

c Height was measured at Screening only.

d 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, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological systems. Unscheduled symptom-directed physical examinations may also have been conducted per Investigator’s discretion.

e Serum pregnancy test (all women) at Screening. Urine pregnancy test for women of child-bearing potential only thereafter.

f To confirm postmenopausal status in female participants who had 12 months spontaneous amenorrhea without an alternative medical cause and were not surgically sterile (hysterectomy, bilateral oophorectomy, or bilateral salpingectomy).

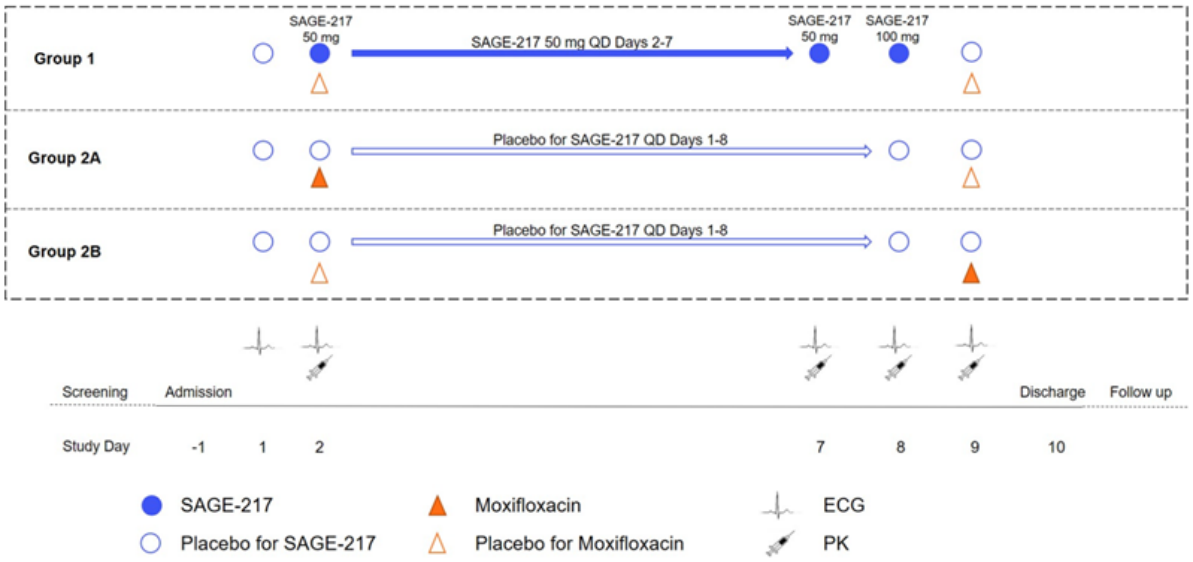
g Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, pulse oximetry, and oral temperature (Screening and Admission only). Heart rate and blood pressure were collected after the participant had been resting in supine position for a minimum of 5 minutes. Vital signs were collected as listed in the next table.
h When time points for safety ECG extraction, safety ECGs, vital signs, and PK blood draws coincided, procedures were carried out in said order.
i If discharge occurred on Day 10, the safety ECG and vital signs collected 24 hours post the Day 9 dose fulfilled the requirements to collect these parameters prior to discharge.
j The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening, and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed thereafter.
k Safety 12-lead ECGs were recorded at Screening, Admission, and at the time points listed in the next table.
l IP was administered 30 (± 5) minutes after initiation of the morning meal with 8 ounces (240 mL) of water.
m See the next table for continuous Holter ECG and 12-lead ECG extraction details.
n Blood samples for PK analysis were collected at the time points listed in the next table.
o Participants were discharged upon completion of Day 10 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.

表 2.7.6.12-3 ホルター心電図検査，12 誘導心電図検査，バイタルサイン及び血漿中濃度測定用試料採取の実施時期

Time Point Relative to Dosing	Extractions From Continuous Holter ECG[a,b]	Safety ECG[a,c]	Vital Signs[a,d]	Plasma PK Sample[e,f]
Predose	X	X	X	X
0.5 hour	X			X
1 hour	X	X	X	X
2 hours	X			X
3 hours	X			X
4 hours	X	X	X	X
4.5 hours	X			X
5 hours	X			X
5.5 hours	X			X
6 hours	X			X
7 hours	X			X
8 hours	X			X
10 hours	X			X
12 hours	X			X
24 hours (Days 2 and 9 only)	X[g]	X[g]	X[g]	X[h]

ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetic
When time points for ECG extraction, safety ECGs, vital signs, and PK blood draws coincided, procedures were to be carried out in said order.
a To be collected on Days 1, 2, 7, 8, and 9.
b Continuous Holter ECG recordings began prior to dosing on Days 1, 2, 7, 8, and 9 and continued through 12 or 24 hours postdose. Twelve-lead ECGs were extracted from Holter recordings by a central ECG laboratory. The extractions were performed within 5 minutes of the nominal time point. Participants were to be resting undisturbed in a supine position at least 15 minutes prior to each time point for ECG extraction.
c Safety 12-lead ECGs were recorded within 60 minutes predose and ± 15 minutes of the postdose time points. Safety ECGs may have been repeated at the discretion of the investigator.
d Vital signs were collected within 60 minutes predose and ± 15 minutes of the postdose time points.
e Zuranolone PK on Days 2, 7, and 8; moxifloxacin PK on Days 2 and 9.
f Blood samples for PK analysis were collected within 60 minutes predose and ± 15 minutes of the postdose time points, except for Day 8 24-hour postdose time point for which the window was ≤ 60 minutes.
g Days 2 and 9 only. Assessments for the 24-hour time point on Day 2 were conducted predose on Day 3.
h Days 2 and 8 only for zuranolone, Days 2 and 9 for moxifloxacin.

図 2.7.6.12-1 治験デザインの概略



ECG = electrocardiogram; PK = pharmacokinetic; SAGE-217 = zuranolone

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

無作為割付例は 64 例 (Group 1：32 例，Group 2A：16 例，Group 2B：16 例) であり，このうち中止例は 2 例であった．中止理由は，有害事象及び試験参加者による申し出が各 1 例であった．

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 64 例 (いずれも Group 1：32 例，Group 2A：16 例，Group 2B：16 例) であった．QT/QTc 解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団は，ズラノロンの解析では共に 62 例 (いずれもズラノロン群：31 例，プラセボ群：31 例)，モキシフロキサシンの解析では共に 61 例 (いずれもズラノロン群：30 例，プラセボ群：31 例) であった．

(2) 試験参加者特性

群ごとの試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-4 に示す．

男性は 34 例 (53.1%)，年齢の中央値は 36.0 歳 (範囲：18～54 歳)，体重の平均値は 81.07 kg，BMI の平均値は 27.634 であった．

表 2.7.6.12-4 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

	Group 1 (N = 32)	Group 2A (N = 16)	Group 2B (N = 16)	Overall (N = 64)
Age at informed consent (years)				
Mean (SD)	36.0 (9.42)	37.6 (6.99)	33.9 (10.53)	35.9 (9.14)
Median	35.5	37.0	31.5	36.0
Minimum, maximum	19, 53	25, 51	18, 54	18, 54
Sex, n (%)				
Male	18 (56.3)	8 (50.0)	8 (50.0)	34 (53.1)
Female	14 (43.8)	8 (50.0)	8 (50.0)	30 (46.9)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	13 (40.6)	14 (87.5)	9 (56.3)	36 (56.3)
Hispanic or Latino	19 (59.4)	2 (12.5)	7 (43.8)	28 (43.8)
Race, n (%)				
Black or African American	10 (31.3)	11 (68.8)	8 (50.0)	29 (45.3)
White	22 (68.8)	5 (31.3)	8 (50.0)	35 (54.7)
Height (cm)				
Mean (SD)	172.61 (10.580)	168.89 (8.663)	170.11 (8.563)	171.05 (9.646)
Median	172.70	170.45	169.65	171.05
Minimum, maximum	155.6, 194.6	156.6, 184.6	153.8, 186.0	153.8, 194.6
Weight (kg)				
Mean (SD)	82.91 (13.288)	80.34 (15.461)	78.13 (9.266)	81.07 (12.973)
Median	78.80	80.50	78.40	78.70
Minimum, maximum	64.5, 118.6	55.0, 111.6	54.1, 92.3	54.1, 118.6
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (SD)	27.750 (2.840)	27.988 (3.734)	27.047 (3.212)	27.634 (3.142)
Median	27.415	29.695	26.750	27.415
Minimum, maximum	22.77, 32.90	20.31, 32.75	22.00, 32.43	20.31, 32.90

SD = standard deviation
Participants received zuranolone (Group 1) or placebo for zuranolone (Groups 2A and 2B). Participants in Groups 2A and 2B also received moxifloxacin and placebo for moxifloxacin in a nested crossover design.
出典：5.3.4.1-01_Table 14.1.2

2.7.6.12.2.2 薬力学及び薬物動態

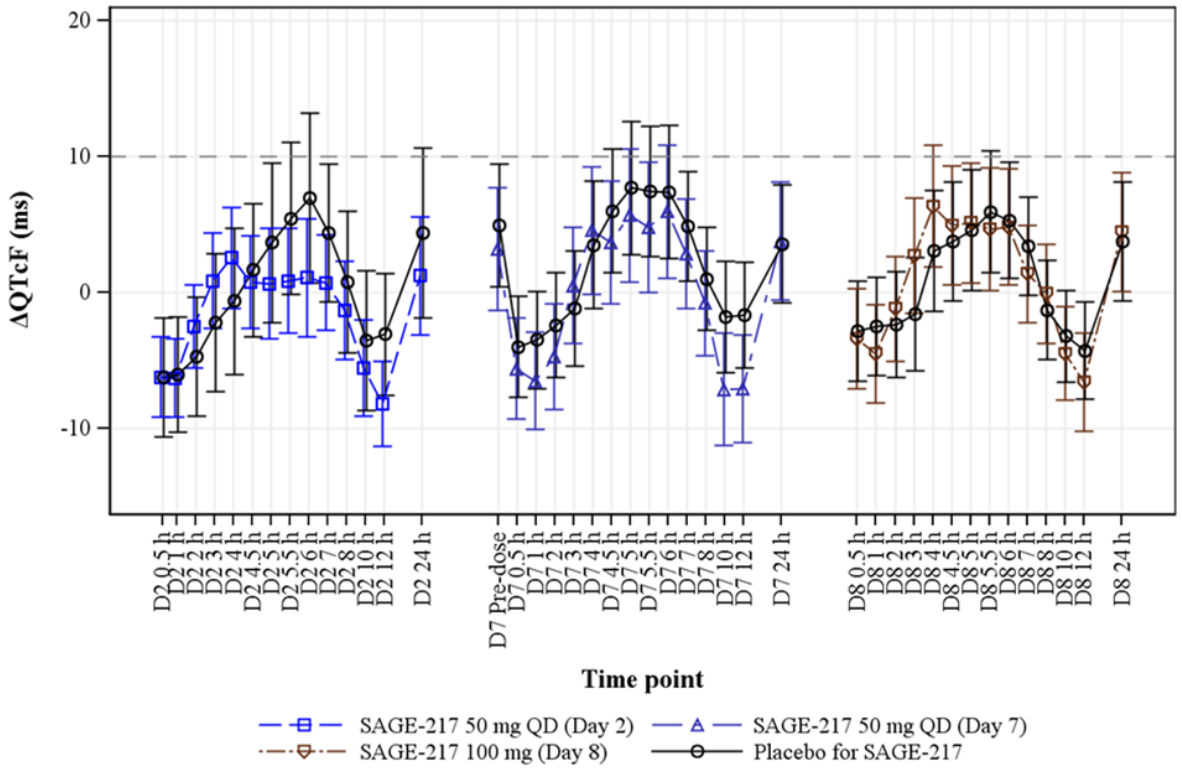
(1) QTc データの解析

ズラノロンの心拍への影響は認められなかったため，QT 解析にあたり心拍数補正として QTcF を選択した．

Day 2，7 及び 8 でのズラノロン投与時及びプラセボ投与時の時点ごとの QTcF のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) を図 2.7.6.12-2 に，時点ごとのプラセボで補正した ΔQTcF (ΔΔQTcF) を図 2.7.6.12-3 に示す．

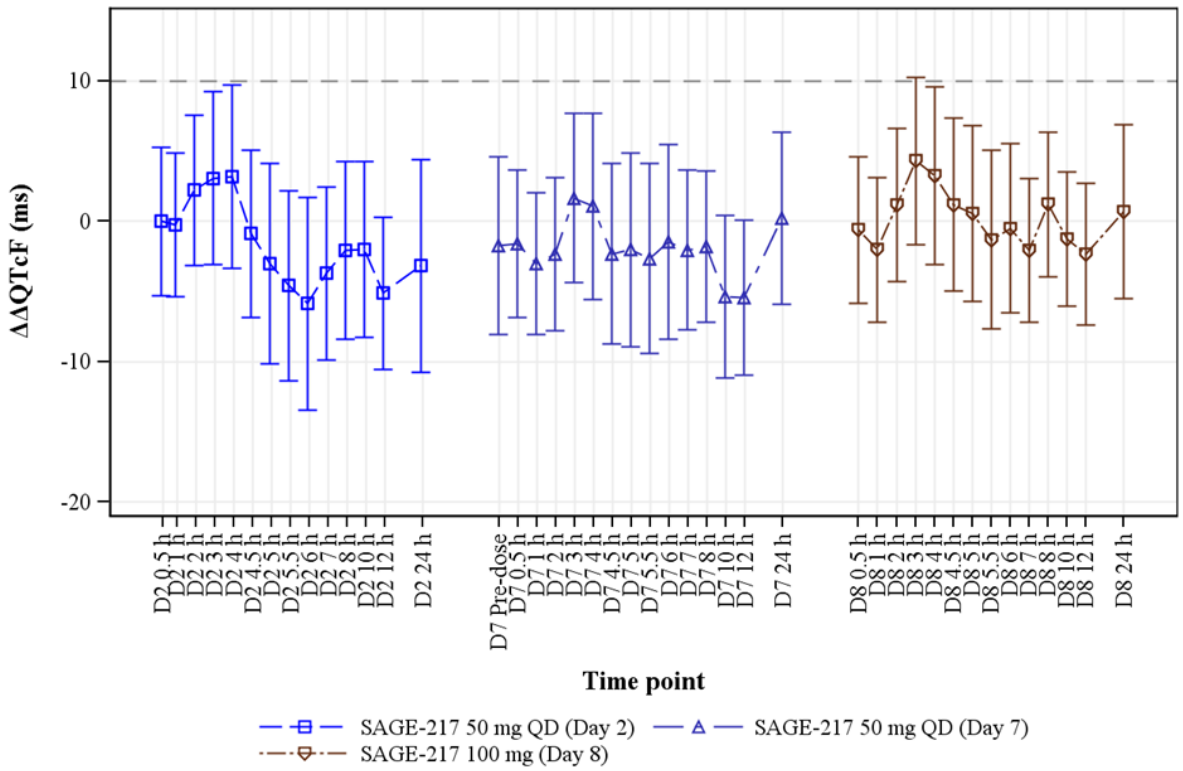
ズラノロン投与時の ΔQTcF の最小二乗平均値は，Day 2，7 及び 8 の全ての測定日で投与後時間を通して，プラセボ投与時と類似しており，用量依存性は示さなかった．

図 2.7.6.12-2 時点ごとの QTcF のベースラインからの変化量 (QT/QTc 解析対象集団)



D = day; h = hour; QD = once daily; ΔQTcF = change from baseline QTcF; SAGE-217 = zuranolone
Least squares mean and 90% confidence interval based on a linear mixed-effects model:
ΔQTcF = time + treatment + time × treatment + baseline QTcF. The by-time-point analysis was performed by day separately.
An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within participant).
出典：5.3.4.1-01_Cardiac Safety Report Figure 14.2.2.1

図 2.7.6.12-3 時点ごとのプラセボで補正した ΔQTcF (QT/QTc 解析対象集団)



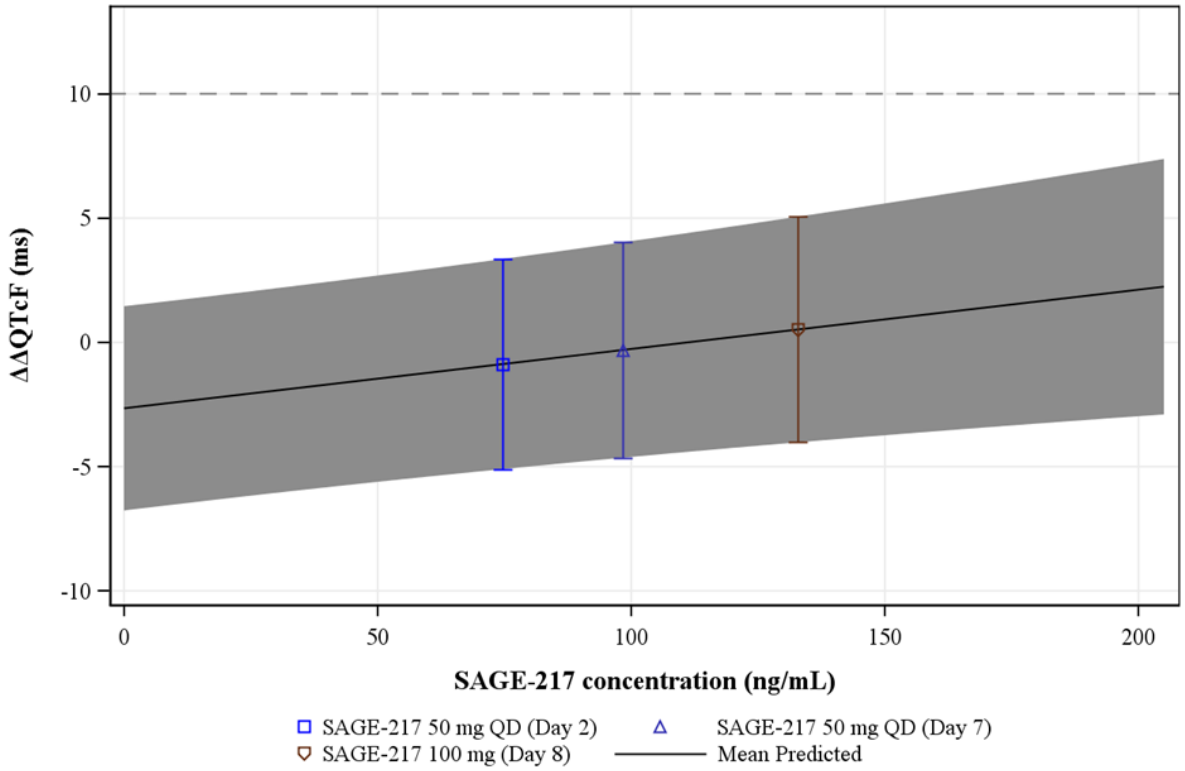
D = day; h = hour; QD = once daily; ΔΔQTcF = placebo-adjusted ΔQTcF; SAGE-217 = zuranolone
Least squares mean and 90% confidence interval based on a linear mixed-effects model:
ΔQTcF = time + treatment + time × treatment + baseline QTcF. The by-time-point analysis was performed by day separately.
An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within participant).
出典：5.3.4.1-01_Cardiac Safety Report Figure 14.2.4.1

血漿中ズラノロン濃度の C_{max} の幾何平均値においてモデルから予測した ΔΔQTcF を図 2.7.6.12-4 及び表 2.7.6.12-5 に示す.

ズラノロン 100 mg 投与時 (Day 8) のズラノロンの C_{max} の幾何平均値 (132.8 ng/mL) においてモデルから予測したΔΔQTcF は，0.52 ms (90%信頼区間：−4.10，5.13) であった．C-QTc 解析から，血漿中ズラノロン濃度が 205 ng/mL までの範囲内で，10 ms を超える QTc 間隔への影響はないと考えられた．また，投与回数及び投与後の時点ごとの ΔΔQTcF の最小二乗平均値の推移から, ズラノロンが QTc 間隔に影響しないことが示された. 時点ごとの ΔΔQTcF の解析では，Day 8 のズラノロン 100 mg 投与後 3 時間に ΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限が 10.2 ms であった以外，ΔΔQTcF の 90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった (図 2.7.6.12-3 参照).

分析感度はモキシフロキサシンの C-QTc 解析により検討し，C-QTc の傾きが正であり，血漿中モキシフロキサシン濃度の C_{max} の幾何平均値での予測 QT 間隔の両側信頼区間の下限が 5 ms 超であることから，分析感度が確認できた.

図 2.7.6.12-4 血漿中ズラノロン濃度の C_{max} においてモデルから予測した ΔΔQTcF (PK/QTc 解析対象集団)



D = day; h = hour; QD = once daily; ΔΔQTcF = placebo-adjusted ΔQTcF; SAGE-217 = zuranolone
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean (90% CI) ΔΔQTcF, which is calculated from the equation ΔΔQTcF = −2.65 (ms) + 0.024 (ms per ng/mL) × zuranolone concentration (ng/mL). The plotted point denotes the estimated mean (90% CI) ΔΔQTcF at the geometric mean C_{max} of zuranolone.
出典：5.3.4.1-01_Cardiac Safety Report Figure 14.2.13.1

表 2.7.6.12-5 血漿中ズラノロン濃度の C_{max} においてモデルから予測した ΔΔQTcF 間隔 (PK/QTc 解析対象集団)

Treatment	Geometric Mean (ng/mL) C_{max} of Zuranolone	ΔΔQTcF Estimate (ms) (90% CI)
Zuranolone 50 mg once daily (Day 2)	74.6	−0.87 (−5.17, 3.43)
Zuranolone 50 mg once daily (Day 7)	98.3	−0.31 (−4.71, 4.10)
Zuranolone 100 mg once daily (Day 8)	132.8	0.52 (−4.10, 5.13)

CI = confidence intercal; C_{max} = maximum plasma concentration
Participants received zuranolone (Group 1) or placebo for zuranolone (Groups 2A and 2B). Participants in Groups 2A and 2B also received moxifloxacin and placebo for moxifloxacin in a nested crossover design.
Based on a linear mixed-effects model with ΔQTcF as the dependent variable, time-matched zuranolone plasma concentration as an explanatory variate, centered baseline as an additional covariate, treatment (active = 1 or placebo = 0) and time as fixed effects, and a random intercept and slope per participant.
出典：5.3.4.1-01_Cardiac Safety Report Table 14.1.12.1

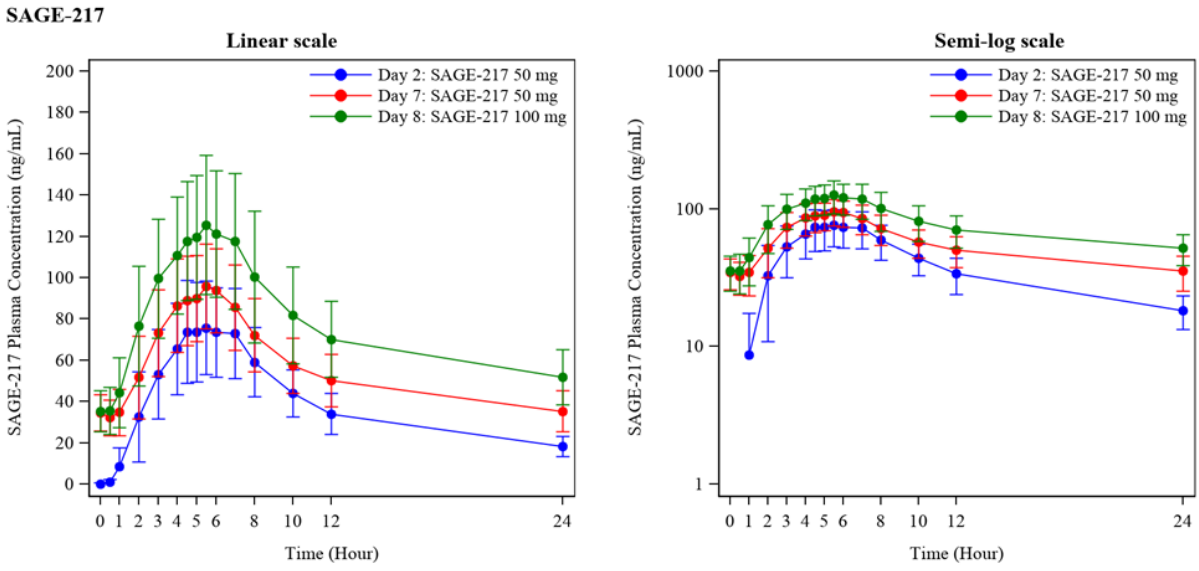
(2) 血漿中ズラノロン濃度

投与日ごとの血漿中ズラノロン濃度推移を図 2.7.6.12-5 に，血漿中ズラノロン濃度の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.12-6 に示す.

Day 2，7 及び 8 の T_{max} の中央値は，共に 5.63 時間であり，その後血漿中ズラノロン濃度は多

相性で消失し，全試験参加者で投与後 24 時間まで定量可能であった．血漿中ズラノロン濃度は，ズラノロン 50 mg の単回投与後である Day 2 より，ズラノロン 50 mg 1 日 1 回 6 日間反復投与後である Day 7 で高く，Day 7 での C_{max} の幾何平均値は 98.30 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 1272 h·ng/mL であり，Day 7 での C_{max} の幾何平均値の蓄積比は 1.180，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の幾何平均値の蓄積比は 1.467 であった．血漿中ズラノロン濃度は，ズラノロン 100 mg 投与後である Day 8 でさらに上昇し，Day 7 と比較して C_{max} は 36%上昇し 134.0 ng/mL に，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は 38%上昇し 1758 h·ng/mL になった．$AUC_{0\text{-}24hr}$ の蓄積比から推定した $t_{1/2,eff}$ の幾何平均値は 14.08 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の変動率は，投与日を通して中程度で一貫しており，C_{max} の幾何 CV%は 22.2%～29.2%の範囲であり，$AUC_{0\text{-}24hr}$ の幾何 CV%は 22.8%～24.9%の範囲であった．

図 2.7.6.12-5 血漿中ズラノロン濃度推移 (平均値 ± 標準偏差，薬物動態解析対象集団)



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.4.1-01_Figure 14.2.2.1

表 2.7.6.12-6 血漿中ズラノロン濃度の薬物動態パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

PK Parameter	Statistics	Zuranolone Day 2 50 mg (N = 32)	Zuranolone Day 7 50 mg Once Daily (N = 32) [a]	Zuranolone Day 8 100 mg (N = 32) [a]
C_{max} (ng/mL)	Geo. Mean	83.96	98.30	134.0
	(Geo. CV%)	(29.2)	(22.2)	(28.0)
T_{max} (h)	Median	5.63	5.63	5.63
	(Min, Max)	(2.13, 7.13)	(4.17, 7.13)	(1.17, 8.13)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	Geo. Mean	866.0	1272	1758
	(Geo. CV%)	(22.8)	(24.2)	(24.9)
$t_{1/2,eff}$ (h) [b]	Geo. Mean	not applicable	14.08	not applicable
	(Geo. CV%)		(32.5)	
RA_{Cmax} [c]	Geo. Mean	not applicable	1.180	not applicable
	(Geo. CV%)		(19.0)	
$RA_{AUC0\text{-}24hr}$ [d]	Geo. Mean	not applicable	1.467	not applicable
	(Geo. CV%)		(16.9)	

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma

concentration; CV% = coefficient of variation; geo. = geometric; $RAC_{AUC0-24hr}$ = accumulation ratio of AUC_{0-24hr}; RAC_{max} = accumulation ratio of C_{max}; $t_{1/2,eff}$ = effective half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration
a n = 31 for all PK parameters on Days 7 and 8.
b $t_{1/2,eff}$ values were estimated as $-0.693 \times \tau/\ln([R-1]/R)$, where $\tau = 24$ and $R = RA_{AUC0-24hr}$.
c RA_{Cmax} values were calculated as Day 7 C_{max}/Day 2 C_{max}.
d $RA_{AUC0-24hr}$ values were calculated as Day 7 AUC_{0-24hr}/Day 2 AUC_{0-24hr}.
出典：5.3.4.1-01_Table 14.2.2.1

2.7.6.12.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.12-7 に示す．全ての有害事象及び全ての副作用をそれぞれ表 2.7.6.12-8 及び表 2.7.6.12-9 に示す.

有害事象の発現割合は，Group 1 で 75.0% (24/32 例)，Group 2A で 68.8% (11/16 例)，Group 2B で 50.0% (8/16 例) であり，最も多く認められた有害事象は傾眠 (全試験参加者の 45.3%) であった. 有害事象の多くが軽度又は中等度であり，治験薬と関連ありと判断されたものが多かった. Group 1 の 2 例 (6.3%) が高度の有害事象 (傾眠) を発現し，いずれの事象も治験薬と関連ありと判断され，うち 1 例は当該有害事象により治験薬投与及び治験を中止した．発現した有害事象は全て治験終了までに回復した.

表 2.7.6.12-7 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	Treatment n (%)			
	Group 1 (N = 32)	Group 2A (N = 16)	Group 2B (N = 16)	Overall (N = 64)
Any TEAE	24 (75.0)	11 (68.8)	8 (50.0)	43 (67.2)
TEAE by maximum severity				
Mild	18 (56.3)	9 (56.3)	5 (31.3)	32 (50.0)
Moderate	4 (12.5)	2 (12.5)	3 (18.8)	9 (14.1)
Severe	2 (6.3)	0	0	2 (3.1)
Any TEAE related to IP	21 (65.6)	9 (56.3)	7 (43.8)	37 (57.8)
Any TEAE leading to discontinuation of IP	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
Any TEAE leading to withdrawal from the study	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
Any serious TEAE	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

IP = investigational product; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Participants received zuranolone (Group 1) or placebo for zuranolone (Groups 2A and 2B). Participants in Groups 2A and 2B also received moxifloxacin and placebo for moxifloxacin in a nested crossover design.
出典：5.3.4.1-01_Table 14.3.1.1

表 2.7.6.12-8 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Treatment			
	Group 1 (N = 32)	Group 2A (N = 16)	Group 2B (N = 16)	Overall (N = 64)
Participants with any TEAE	24 (75.0)	11 (68.8)	8 (50.0)	43 (67.2)
神経系障害	22 (68.8)	9 (56.3)	7 (43.8)	38 (59.4)
傾眠	20 (62.5)	5 (31.3)	4 (25.0)	29 (45.3)
浮動性めまい	8 (25.0)	1 (6.3)	5 (31.3)	14 (21.9)
頭痛	5 (15.6)	2 (12.5)	1 (6.3)	8 (12.5)
振戦	3 (9.4)	0	0	3 (4.7)

System Organ Class Preferred Term	Treatment			
	Group 1 (N = 32)	Group 2A (N = 16)	Group 2B (N = 16)	Overall (N = 64)
失神寸前の状態	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (3.1)
健忘	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
頭部不快感	0	1 (6.3)	0	1 (1.6)
胃腸障害	3 (9.4)	4 (25.0)	3 (18.8)	10 (15.6)
悪心	3 (9.4)	4 (25.0)	1 (6.3)	8 (12.5)
嘔吐	1 (3.1)	1 (6.3)	2 (12.5)	4 (6.3)
便秘	0	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (3.1)
腹部不快感	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
口内乾燥	0	1 (6.3)	0	1 (1.6)
精神障害	3 (9.4)	1 (6.3)	3 (18.8)	7 (10.9)
不眠症	1 (3.1)	1 (6.3)	0	2 (3.1)
悪夢	1 (3.1)	0	1 (6.3)	2 (3.1)
不安	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
錯乱状態	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
易刺激性	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.5)	0	0	4 (6.3)
酩酊感	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
歩行障害	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
非心臓性胸痛	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
疼痛	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3)	1 (6.3)	0	3 (4.7)
接触皮膚炎	2 (6.3)	1 (6.3)	0	3 (4.7)
心臓障害	1 (3.1)	1 (6.3)	0	2 (3.1)
動悸	1 (3.1)	1 (6.3)	0	2 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1)	0	1 (6.3)	2 (3.1)
呼吸困難	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
上気道咳症候群	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
筋力低下	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
頻尿	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)

TEAE = treatment-emergent adverse event
例数 (%)
Participants received zuranolone (Group 1) or placebo for zuranolone (Groups 2A and 2B). Participants in Groups 2A and 2B also received moxifloxacin and placebo for moxifloxacin in a nested crossover design.
出典：5.3.4.1-01_Table 14.3.1.2

表 2.7.6.12-9 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Treatment			
	Group 1 (N = 32)	Group 2A (N = 16)	Group 2B (N = 16)	Overall (N = 64)
Participants with any treatment-related AE	21 (65.6)	9 (56.3)	7 (43.8)	37 (57.8)
神経系障害	21 (65.6)	6 (37.5)	7 (43.8)	34 (53.1)
傾眠	18 (56.3)	5 (31.3)	3 (18.8)	26 (40.6)
浮動性めまい	7 (21.9)	1 (6.3)	5 (31.3)	13 (20.3)
頭痛	4 (12.5)	0	1 (6.3)	5 (7.8)
振戦	2 (6.3)	0	0	2 (3.1)

System Organ Class Preferred Term	Treatment			
	Group 1 (N = 32)	Group 2A (N = 16)	Group 2B (N = 16)	Overall (N = 64)
頭部不快感	0	1 (6.3)	0	1 (1.6)
胃腸障害	2 (6.3)	3 (18.8)	2 (12.5)	7 (10.9)
悪心	2 (6.3)	3 (18.8)	1 (6.3)	6 (9.4)
嘔吐	1 (3.1)	1 (6.3)	1 (6.3)	3 (4.7)
便秘	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
腹部不快感	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
口内乾燥	0	1 (6.3)	0	1 (1.6)
精神障害	2 (6.3)	1 (6.3)	3 (18.8)	6 (9.4)
不眠症	1 (3.1)	1 (6.3)	0	2 (3.1)
悪夢	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
不安	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
錯乱状態	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
易刺激性	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.5)	0	0	4 (6.3)
酩酊感	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
歩行障害	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
非心臓性胸痛	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
疼痛	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
心臓障害	1 (3.1)	1 (6.3)	0	2 (3.1)
動悸	1 (3.1)	1 (6.3)	0	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
筋力低下	1 (3.1)	0	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)
頻尿	0	0	1 (6.3)	1 (1.6)

AE = adverse event
例数 (%)
Participants received zuranolone (Group 1) or placebo for zuranolone (Groups 2A and 2B). Participants in Groups 2A and 2B also received moxifloxacin and placebo for moxifloxacin in a nested crossover design.
出典：5.3.4.1-01_Table 14.3.1.4

(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，Group 1 に 1 例認められた．この 1 例は，Day 2 のズラノロン 50 mg 投与後 26 分に高度の傾眠を発現し，間欠的に Day 4 まで続き，治験薬の投与を中止し，治験を中止した．最終投与は Day 4 であった．当該事象は，治験薬と関連ありと判断され，Day 4 に回復した.

(4) 臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査及び凝固パラメータの各検査値の平均変化量に，臨床的に重要なもの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，いずれの群でも臨床的に重要ではないと判断された.

(6) 心電図

心電図の所見及び有害事象として報告された心電図での変化に安全性上臨床的に重要なものは認められなかった.

(7) コロンビア自殺評価スケール

治験前又は治験期間中, C-SSRS で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.

2.7.6.12.3 結論

ズラノロンは，心電図パラメータのいずれにおいても臨床的に重要な作用を及ぼさないことが示された．C-QTc 解析から，血漿中ズラノロン濃度が 205 ng/mL までの範囲内で，10 msec を超える QTc 間隔への影響はないと考えられた．本試験で忍容性及び安全性に新たな懸念は認められなかった.

2.7.6.13　薬物嗜好性試験 (217-CLP-110)

[添付資料 5.3.4.1-02]

2.7.6.13.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.13-2，表 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-4 に示す.

表 2.7.6.13-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-110
目的	1. 主目的 ● 薬物依存ではない中枢神経系抑制薬の娯楽的使用者を対象に，ズラノロンを単回経口投与したときの乱用の可能性を，プラセボ及びアルプラゾラムと比較して評価する. 2. 副次目的 ● 薬物依存ではない中枢神経系抑制薬の娯楽的使用者に単回経口投与したときのズラノロンの血漿中薬物動態を評価する. ● 薬物依存ではない中枢神経系抑制薬の娯楽的使用者を対象に，ズラノロンの安全性及び忍容性をプラセボ及びアルプラゾラムと比較して評価する.
治験デザイン	本治験は用量選択パート (Part A) と評価パート (Part B) で構成された. 用量選択パート (Part A)： 無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増 3 コホート (60 mg コホート，80 mg コホート，90 mg コホート) で構成された．各コホート 8 例を 3：1 の比でズラノロン単回投与 (6 例) 又はプラセボ単回投与 (2 例) に無作為に割付け，低用量のコホートから投与を開始し，段階的に高用量のコホートに移行した．各コホートの投与間隔は 7 日間以上とした．Part A に参加した試験参加者は Part B に参加することを認められなかった. 評価パート (Part B)： 評価パートはスクリーニング期，適格性確認期，投与期及び後観察期の 4 期で構成された. 適格性確認期： 無作為化，二重盲検，クロスオーバー 試験参加者に実薬対照 (アルプラゾラム) を投与した際に，その作用が認められ，その作用をプラセボと区別できること，及び投与した用量に忍容性を示すことを確認するため，アルプラゾラム 2 mg 及びプラセボ (アルプラゾラムと識別不能) を単回投与した．各投与の間隔は 24 時間とした．試験参加者は治験薬の最終投与の約 24 時間後に退院した. 投与期： 無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，6 元配置クロスオーバー 適格性確認期に適格と判断された試験参加者は投与期に移行し，適格性確認期の退院の 6 日以上後に再入院した．事前に規定した以下の 6 つの投与順序のうちの 1 つに 1：1：1：1：1：1 の比で無作為に割付け，Williams ラテン方格法によるクロスオーバーデザインに従い，6 通りの投与条件で投与を行った．各投与条件の投与間隔は 7 日間とした.

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>投与順序</th><th colspan="6">投与期</th></tr>
<tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td></tr>
<tr><td>1</td><td>A</td><td>B</td><td>F</td><td>C</td><td>E</td><td>D</td></tr>
<tr><td>2</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td><td>D</td><td>F</td><td>E</td></tr>
<tr><td>3</td><td>C</td><td>D</td><td>B</td><td>E</td><td>A</td><td>F</td></tr>
<tr><td>4</td><td>D</td><td>E</td><td>C</td><td>F</td><td>B</td><td>A</td></tr>
<tr><td>5</td><td>E</td><td>F</td><td>D</td><td>A</td><td>C</td><td>B</td></tr>
<tr><td>6</td><td>F</td><td>A</td><td>E</td><td>B</td><td>D</td><td>C</td></tr>
</table>
投与条件 A：プラセボ
投与条件 B：アルプラゾラム 1.5 mg (陽性対照)
投与条件 C：アルプラゾラム 3 mg (陽性対照)
投与条件 D：ズラノロン 30 mg
投与条件 E：ズラノロン 60 mg
投与条件 F：ズラノロン 90 mg
</td></tr>
<tr><td>対象及び
主要な組入れ基準</td><td>
1. 対象
現在，中枢神経系抑制薬 (ベンゾジアゼピン系，バルビタール系，ゾルピデム，エスゾピクロン，ゾピクロン，プロポフォール/fospropofol，γ-ヒドロキシ酪酸) の使用者であり，中枢神経系抑制薬を治療以外の目的で娯楽的に使用した経験が生涯で 10 回以上かつスクリーニング前 12 週間に 1 回以上ある者

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 50.0 kg 以上，BMI が 18.0～34.0 の者

3. 除外基準
● 過去 2 年以内に物質依存又はアルコール依存 (ニコチン及びカフェインを除く) の既往がある者，薬物依存又はアルコール依存の回復プログラムに参加したことがある者
● スクリーニング前6ヵ月以内にアルコール乱用の既往がある者 (治験責任 [分担] 医師の判断) 又はスクリーニング前3ヵ月間に3単位/日を超えるアルコール (1 単位：ビール 284 mL，ワイン 125 mL，蒸留酒 25 mL) を常飲していた者
● 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 もしくは 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

4. 投与期の適格性基準
● Drug Liking VAS，Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS におけるアルプラゾラム 2 mg 投与時とプラセボ投与時の E_{max} の差が 15 以上で，アルプラゾラム投与時の E_{max} が 65 以上の者
● プラセボ投与時の Drug Liking VAS，Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS のスコアが 40～60 の者
● 治験責任 (分担) 医師等により主観的評価項目に関するアルプラゾラム及びプラセボ投与時の反応が全体的に許容できると判断された者
● アルプラゾラム 2 mg の投与に忍容性を示したと治験責任 (分担) 医師が判断した者 (投与後 3 時間以内に嘔吐が認められなかった者)．投与後 4 時間以内に無覚醒の鎮静状態が認められた者は不適格とした．
● 治験実施施設の治験担当者により全般的な行動から治験を完了できると判断された者．薬力学的評価項目において度々回答の誤りがあった場合を除き，上記の基準を満たした試験参加者は，治験責任 (分担) 医師が試験参加者の回答が誤りであると判断し，適切な評価の記入に関してあらためて試験参加者に十分な指導を行った場合には，投与期に移行することを認めた．
</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>用量選択パート：合計約 24 例 (各コホート約 8 例 × 3 コホート)
評価パート：投与期に移行する試験参加者約 78 例，6 通りの投与条件の投与を完了する試験参加者 52 例以上</td></tr>
</table>

項目	内容
症例数の設定根拠	用量選択パート (Part A) の症例数は，統計学的な考慮をせずにこの種の同様の試験に基づいて決定した．投与期には，治験を完了し信頼性の高いデータが得られる試験参加者を 52 例以上確保するために十分な数の試験参加者に治験薬を投与した．プラセボ投与時の Drug Liking VAS の E_{max} の平均値と比較してアルプラゾラム投与時の Drug Liking VAS の E_{max} の平均値が 15 高いこと ($\delta_1=15$，優越性マージン) を有意水準 0.05 の片側検定で約 85%の検出力で示すために必要な試験参加者数は 52 例と推定された．この計算では，アルプラゾラムとプラセボでの主要評価項目の平均値の真の差を 21，標準偏差を 16 と仮定した．この仮定は，治験依頼者がアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg を陽性対照として用いて実施し，完了した類似薬のヒト薬物嗜好性試験で得た Drug Liking VAS の E_{max} のデータ (本稿未記載) に基づいていた．慎重に見積もった場合，この治験でのアルプラゾラム 1.5 mg とプラセボの差の最小二乗平均は 23.9，その標準偏差は約 16 であった．また，平均値の差を 10.6，標準偏差を 22 と仮定し，ズラノロン投与時の Drug Liking VAS の E_{max} の平均値と比較してアルプラゾラム投与時の Drug Liking VAS の E_{max} の平均値が高いこと ($\delta_2=0$) を有意水準 0.05 の片側検定で示す場合，試験参加者数 52 例で 96%以上の検出力が得られると推定された．さらに，平均値の差を 0，標準偏差を 21 と仮定し，プラセボ投与時の Drug Liking VAS の E_{max} の平均値と比較してズラノロン投与時の Drug Liking VAS の E_{max} の平均値が同等であること ($\delta_3=11$，同等性マージン) を有意水準 0.05 の片側検定で示す場合，試験参加者数 52 例で 98%以上の検出力が得られると推定された．
使用薬剤	被験薬 用量選択パート：ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)，ズラノロン 20 mg カプセル (Autofill) 投与期：ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill) 対照薬 用量選択パート：プラセボカプセル 適格性確認期：プラセボカプセル，アルプラゾラム 1 mg カプセル 投与期：プラセボカプセル，アルプラゾラム 1 mg カプセル，アルプラゾラム 0.5 mg カプセル
投与方法	● 用量選択パート：ズラノロン 60，80，90 mg 又はプラセボを食後単回経口投与 ● 適格性確認期：割付けられた投与順序に従いアルプラゾラム 2 mg 又はプラセボを食後単回経口投与．各投与の間隔は 24 時間 ● 投与期：割付けられた投与順序に従いズラノロン 30，60，90 mg，アルプラゾラム 1.5，3 mg 又はプラセボを食後単回経口投与．各投与の間隔は 7 日間
投与期間	● 用量選択パート：1 日 ● 適格性確認期：1 日 × 2 期 ● 投与期：1 日 × 6 期
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬力学の評価 以下の評価項目について評価した． ● 主要評価項目 – Drug Liking VAS の E_{max} ● 重要な副次評価項目 – Overall Drug Liking VAS の E_{max} – Take Drug Again VAS の E_{max} ● その他の副次評価項目 – MOAA/S 2. 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}，$AUC_{0\text{-}24hr}$) 3. 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. 薬力学解析 薬力学評価項目の解析は，Completer Set (投与期を完了し，主要評価項目の評価に十分なデータがある全試験参加者) のうち，全ての投与条件に同程度の反応を示し

項目	内容
	(6 通りの投与条件間での Drug Liking VAS の E_{max} の差が 5 未満)，アルプラゾラム投与時の反応と比較してプラセボ投与時の反応が不適切 (プラセボ投与時の E_{max} が 60 超かつプラセボ投与時の E_{max} − アルプラゾラム 3 mg 投与時の E_{max} が 5 以上) と判断された試験参加者を除く全試験参加者を含む Modified Completer Set を対象として行った. A. 主要評価項目の解析 主要評価項目は Drug Liking VAS の E_{max} であった. 薬力学的評価項目は，投与条件，投与期，投与順序及び一次持ち越し効果を固定効果とし，試験参加者をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した. 主要解析に用いた線形混合効果モデルは誤差項の正規性を前提としていた. 混合効果モデルの残差の正規性を Shapiro-Wilk W 検定を用いて解析した. Shapiro-Wilk W 検定の p 値が 0.05 以上であれば，正規分布であるとしてデータを解析した．正規性の前提を確認した後，F 検定を用いて一次持ち越し効果の有意性を解析した. 有意水準 0.25 で p 値が有意ではなかった場合は，一次持ち越し効果を上記のモデルから外し，投与条件，投与期及び投与順序を固定効果とした縮小モデルを解析に用いた. p 値が 0.25 と 0.05 の間であった場合は，一次持ち越し効果を含めた (フルモデルを解析に用いた). 有意水準 0.05 で p 値が有意であった場合は，最初の投与期について解析した. Shapiro-Wilk W 検定の p 値が 0.05 未満であれば，残差は正規分布に従わないとみなした. 投与順序及び投与期ごとの要約統計量及びヒートマップを用いて一次持ち越し効果を視覚的に検討した. 一次持ち越し効果の有無については治験依頼者が判断した. ● 一次持ち越し効果が存在すると判断した場合は，Wilcoxon の順位和検定を用いて全ての投与条件ペアの各ペア間の location shift を検定し，location shift とその片側 95%信頼区間を提示した. ● 一次持ち越し効果が存在しないと判断した場合は，全ての投与条件間で対応のある差の対称性を評価した. – 歪度が [−0.3, 0.3] の範囲内であった場合，対応のある差の分布は相対的に対称であると判断し，各投与条件の比較のため対応のある t 検定を用いて対応のある差を解析した．対応のある t 検定に基づき，対応のある差とその片側 95%信頼区間及び p 値を報告した. – 歪度が 0.3 超又は−0.3 未満であった場合，投与条件間の対応のある差は中程度に非対称である (大きく偏っている) と判断し，ノンパラメトリックな符号検定を用いて 2 つの投与条件間の対応のある差の中央値を検定し，その片側 95%信頼区間を算出した．中央値の符号検定を行い，分布形によらない信頼区間を算出することで，2 つの治療間の E_{max} スコアの差がゼロの試験参加者を除外する．中央値の分布形によらない片側 95%信頼区間の上限及び下限は以下のとおりであった. 下限 = $X_{(l)}$ 上限 = $X_{(u)}$ X(j)を j 番目の順序統計量として，対応のある差の個々の値を X(1),≤X(2),≤,…,≤X(n) のように昇順に並べ，l を以下の不等式を満たす最大の整数とすると， $$1-\sum_{k=0}^{l-1}\binom{n}{k}p^k(1-p)^{n-k}\geq 0.95$$ このとき $p=0.5$ である. u を以下の不等式を満たす最大の整数とすると， $$\sum_{k=0}^{u-1}\binom{n}{k}p^k(1-p)^{n-k}\geq 0.95$$ このとき $p=0.5$ である.

項目	内容
	ズラノロンの乱用の可能性を評価するため，アルプラゾラムの各用量とプラセボ(治験の妥当性)，ズラノロンの各用量とアルプラゾラムの各用量 (相対的な乱用の可能性) 及びズラノロンの各用量とプラセボ (絶対的な乱用の可能性) を比較した．上記のモデルを用いて一対比較を実施した．ズラノロンとアルプラゾラムの比較を相対的な乱用の可能性の指標とした．ズラノロンとプラセボの差の推定量をズラノロンに乱用の可能性がないことの指標とした． 治験の妥当性を検定するための対比として，以下の仮説を立てた． $H_o: \mu_c - \mu_p \leq 15$ vs $H_a: \mu_c - \mu_p > 15$, (1) 主要評価項目 (Drug Liking VAS の E_{max}) に関して，アルプラゾラムのいずれかの用量とプラセボの差の片側95%信頼区間の下限が優越性マージン (15) より大きい場合 (又は，α 水準 0.05 の上側検定で帰無仮説が棄却された場合)，治験は妥当であると判断した．アルプラゾラムの用量のいずれかでプラセボと統計学的な差がなかった場合，この用量をズラノロンとの比較に用いないこととした．優越性マージンを 15 としたのは，FDA の助言 (2019 年 1 月 14 日付で受領した治験依頼者への回答) に基づいており，先行して実施されたこの種の試験と整合している (Levy-Cooperman 2016; Schoedel 2018a)． 相対的な乱用の可能性を検定するための対比として，以下の仮説を立てた． $H_o: \mu_c - \mu_t \leq 0$ vs $H_a: \mu_c - \mu_t > 0$, (2) このとき，μ_t はズラノロンの嗜好性スコアの平均値，μ_c はアルプラゾラムの嗜好性スコアの平均値である．アルプラゾラムとズラノロンの差の片側 95%信頼区間の下限が 0 より大きい場合 (又は，α 水準 0.05 の上側検定で差が 0 未満であるという帰無仮説が棄却された場合)，ズラノロンの相対的な乱用の可能性はアルプラゾラムと比較して低いと判断した．この解析は主要評価項目 Drug Liking VAS の E_{max} を用いて実施した． ズラノロンの絶対的な乱用の可能性を検定するための対比として，以下の仮説を立てた． $H_o: \mu_t - \mu_p \geq 11$ vs $H_a: \mu_t - \mu_p < 11$, (3) このとき，μ_t はズラノロンの嗜好性スコアの平均値，μ_p はプラセボの嗜好性スコアの平均値である．ズラノロンとプラセボの Drug Liking VAS の E_{max} の差の片側 95%信頼区間の上限が同等性マージン (11) より小さい場合 (又は，α 水準 0.05 の下側検定で帰無仮説が棄却された場合)，ズラノロンはプラセボと比較して Drug Liking VAS に基づく乱用関連シグナルを示さなかったと判断した．同等性マージンを 11 としたのは Chen and Bonson (2013) に基づいている． 上記の仮説は逐次的に検定した． B. 重要な副次評価項目の解析 Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} を主要評価項目と同じ方法で仮説に若干の調整を加えて解析した．治験の妥当性及び相対的な乱用の可能性の仮説は，主要評価項目と同じであった．しかし，絶対的な乱用の可能性の検定の際には，Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} に関する同等性マージン (11) やその他の positive value が確立されていなかったため，以下の (3a) に示したとおり，差がないという仮説を検定し，両側 90%信頼区間を算出した． ズラノロンの各用量 (T) とプラセボ (P) の比較： $H_0: \mu_t - \mu_p = 0$ vs $H_a: \mu_t - \mu_p \neq 0$ (3a)

項目	内容
	これらの評価項目に関しては p 値ではなく信頼区間を用いて推論した. C. その他の副次薬力学評価項目の解析 投与期の薬力学評価から求めたその他の副次薬力学評価項目 (E_{max}，AUEC，E_{min}，TE_{max} 及び TE_{min}) は，主要評価項目と同じ線形混合効果モデルを用いて解析した．投与前の VAS スコアを High VAS 及び Alertness/Drowsiness VAS に関する各評価項目の共変量とし，下記の仮定を用いた．現時点ではその他の副次評価項目に関するマージンの選択を裏付ける文献がないため，特定のマージンを設定しなかった. 副次評価項目における以下の E_{max} の比較には，下記の検証的な仮説を用い，片側 95%信頼区間 ($\alpha = 0.05$) により評価した. アルプラゾラムの各用量 (C) とプラセボ (P) の比較： $H_o: \mu_c - \mu_p \leq 0$ vs $H_a: \mu_c - \mu_p > 0$　(4) アルプラゾラムの各用量 (C) とズラノロンの各用量 (T) の比較： $H_o: \mu_c - \mu_t \leq 0$ vs $H_a: \mu_c - \mu_t > 0$　(5) Bad Drug Effects の E_{max} については，アルプラゾラムとズラノロンにどの程度の差があるか不明であったため，仮説 (5) ではなく下記の仮説 (5a) を用い，両側 90%信頼区間を算出した. $H_o: \mu_c - \mu_t = 0$ vs $H_a: \mu_c - \mu_t \neq 0$　(5a) ズラノロンとプラセボの副次評価項目の比較は，下記の検証的な仮説を用い，両側 90%信頼区間により評価した. ズラノロンの各用量 (T) とプラセボ (P) の比較： $H_o: \mu_t - \mu_p = 0$ vs $H_a: \mu_t - \mu_p \neq 0$　(6) E_{min}，TE_{max}，TE_{min} 及び AUEC の比較は，下記の検証的な仮説を用い，両側 90%信頼区間 ($\alpha = 0.10$) により評価した. アルプラゾラムの各用量 (C) とプラセボ (P) の比較： $H_o: \mu_c - \mu_p = 0$ vs $H_a: \mu_c - \mu_p \neq 0$　(7) アルプラゾラムの各用量 (C) とズラノロンの各用量 (T) の比較： $H_o: \mu_c - \mu_t = 0$ vs $H_a: \mu_c - \mu_t \neq 0$　(8) ズラノロンの各用量 (T) とプラセボ (P) の比較： $H_o: \mu_t - \mu_p = 0$ vs $H_a: \mu_t - \mu_p \neq 0$　(9) 2. 薬物動態解析 薬物動態解析対象集団 (ズラノロンを 1 回以上投与し，ズラノロン投与後に薬物動態解析用血液検体を 1 回以上採取した全試験参加者) を対象として行った．ズラノロンの血漿中濃度を一覧で示し，投与条件及び検体採取時点ごとに記述統計量を用いて要約した．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プロットし，1 つのグラフに 3 つの投与条件のデータをオーバーレイした．平均血漿中濃度推移をオーバーレイした各投与条件の個々の血漿中濃度のスパゲティプロットも普通軸及び片対数軸で提示した．各試験参加者のズラノロンの薬物動態パラメータ ($AUC_{0\text{-}24hr}$，C_{max}，T_{max} 及び $t_{1/2,z}$) はノンコンパートメント解析を用いて算出した．薬物動態パラメータを一覧で示し，記述統計量を用いて投与条件ごとに要約した．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の投与条件ごとの箱ひげ図を提示した．薬物動態パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$) についてパワーモデル ($\ln(Y) = \alpha + \beta \ln(X)$) を用いて用量比例性を評価した．回帰直線の傾き β の 90%信頼区間が完全に 0.8～1.2 の範囲内にあるとき，用量比例性があると判断した.

項目	内容
	3. 安全性解析 用量選択パート，適格性確認期及び投与期の安全性解析対象集団 (治験薬を 1 回以上投与した全試験参加者) を対象として行った．解析は全て実測値に基づき，欠測値の補完は行わなかった．有害事象は MedDRA (version 22.0) に読み替えて集計した．有害事象の発現例数及び発現割合，重症度並びに治験薬との因果関係の要約を提示した．該当する場合，治験中止に至った有害事象及び死亡を含む重篤な有害事象も要約した．データベースロック前の盲検化されたデータをレビューし，乱用関連有害事象に関連する基本語の一覧を作成した．最終投与からの期間及び持続期間に関する情報等を含め，これらの有害事象を別途要約した．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「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因果関係が不明の有害事象を副作用として扱った． 臨床検査値，バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化，心電図並びに C-SSRS のデータも要約した．
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 2.7.6.13-2 用量選択パート (Part A) の観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Admission	Dose Selection Phase			Follow-up
Study Day	Day –21 to Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3 and/or ET[a]	Day 8 (±2d)
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion	X	X[b]				
Demographics	X					
Medical history	X					
Recreational drug/alcohol use history	X					
Physical examination[c]	X (full)	X (brief)			X (full)	
Randomization		X				
Body weight/height/BMI[d]	X	X				
Hematology/chemistry/ urinalysis	X	X		X	X	
Pregnancy test[e]	X	X			X	
FSH (postmenopausal women only)[f]	X					
UDS/Urine alcohol screen	X	X				
Hepatitis and HIV screen	X					
Vital signs[g]	X	X	X	X	X	
MOAA/S[h]			X	X	X	
C-SSRS[i]	X	X			X	
12-lead ECG	X	X			X	
Inpatient		X				
Administer IP[j, k]			X			
Discharge					X[l]	
Phone call						X
Adverse events/SAEs	Ongoing from the time of consent throughout the duration of study participation					
Prior/concomitant medications[m]	X					

BMI = body mass index; 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 Scale; SAE = serious adverse event; UDS = urine drug screen

When the MOAA/S and vital signs coincided at a given time point, the MOAA/S was conducted first.

a In the event of Early Termination, efforts were made to obtain the assessments indicated on Day 3 (except MOAA/S). Assessments on Day 3/Early Termination occurred prior to discharge unless otherwise noted.

b Participants who participated in the Dose Selection Phase (Part A) were not eligible to participate in the Main Study (Part B).

c A full physical examination (including assessment of general appearance, head, eyes, ears, nose and throat [HEENT], neck/thyroid/lymphatic, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, neurological, musculoskeletal/extremities, and skin) was conducted at Screening and at discharge. A brief physical examination (including assessment of general appearance, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological) was conducted at Admission. A symptom-directed physical examination may have been conducted at any other time based

on investigator discretion.

d Height was measured at Screening only.

e Serum pregnancy test (all women) at Screening. Urine pregnancy test (all women) on Admission (Day −1) and Day 3/ET.

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

g Vital signs included blood pressure (supine and standing), heart rate (supine and standing), respiratory rate, and pulse oximetry. Heart rate and blood pressure were collected in supine position at all scheduled time points after the participant had been resting for approximately 5 minutes and then after approximately 3 minutes in the standing position. If, in the opinion of the investigator, the participant could not be aroused, or if requiring the participant to stand may have posed a safety concern, standing assessments were excluded. Measurements were obtained at Screening; Admission; predose (within 60 minutes prior to dose); 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours following dosing; and at ET (if applicable). Postdose vital signs were performed within ±15 minutes of the scheduled times. Oral temperature (°C) was also taken at Screening, Admission, and ET.

h MOAA/S was conducted predose (within 60 minutes prior to dose), and 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours following dosing (±15 minutes).

i The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening, and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at Admission (Day −1) and Day 3/ET.

j Investigational product (zuranolone or placebo) was administered with 8 ounces (240 mL) of water. Investigational product was administered 30 minutes after the start of a meal, regardless of whether the entire meal was consumed.

k Sentinel dosing was employed for each cohort, with 1 participant randomized to receive zuranolone and 1 participant randomized to receive placebo dosed first and the remaining 6 participants in the cohort dosed approximately 24 hours later, after safety and tolerability had been confirmed in the first 2 participants.

l All participants were discharged from the investigational site approximately 48 hours after dosing, if deemed medically stable for discharge by an investigator.

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

表 2.7.6.13-3 評価パート (Part B) のスクリーニング期及び適格性確認期の観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Admission	Qualification Phase		
Study Day	Day −21 to Day −2	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3 and/or ET[a]
Informed consent	X				
Inclusion/exclusion	X	X			
Demographics	X				
Medical history	X				
Recreational drug/alcohol use history	X				
Physical examination[b]	X (full)	X (brief)			X (full)
Randomization		X			
PD training/practice[c]		X			
Body weight/height/BMI[d]	X	X			
Hematology/chemistry/urinalysis	X	X			X[e]
Pregnancy test[f]	X	X			X
FSH (postmenopausal women only)[g]	X				
UDS/Urine alcohol screen	X	X			
Hepatitis and HIV screen	X				
Vital signs[h]	X	X	X	X	X
C-SSRS[i]	X	X			X
12-lead ECG	X	X			X
Inpatient		X			
Administer IP[j]			X	X	
VAS[k]			X	X	X
MOAA/S[l]			X	X	X
Discharge					X
Adverse events/SAEs	Ongoing from the time of consent throughout the duration of study participation				
Prior/concomitant medications[m]	X				

BMI = body mass index; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; PD = pharmacodynamic; SAE = serious adverse event; UDS = urine drug screen; VAS = Visual Analog Scale

When assessments/procedures coincided at a given time point, the order of assessments were MOAA/S, vital signs, and PD assessments.

a In the event of Early Termination, efforts were made to obtain the assessments indicated on Day 3 except for VAS and MOAA/S.

b A full physical examination (including assessment of general appearance, HEENT, neck/thyroid/lymphatic, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, neurological, musculoskeletal/extremities, and skin) was conducted at Screening and at discharge. A brief physical examination (including assessment of general appearance, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, and neurological) was conducted at Admission. A symptom-directed physical examination may have been conducted at any other time based on investigator discretion.

c Training/practice for PD endpoint scales was conducted at Admission (Day −1). Retraining may have been completed at other times, as needed.
d Height was measured at Screening only.
e Clinical laboratory assessment were completed for early terminations only.
f Serum pregnancy test (all women) at Screening. Urine pregnancy test (all women) on Admission (Day −1) and Day 3/ET.
g To confirm postmenopausal status in female participants who were 12 months without menses and were not surgically sterile (hysterectomy or bilateral oophorectomy).
h Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, and pulse oximetry. Heart rate and blood pressure were collected in supine position at all scheduled time points after the participant had been resting for approximately 5 minutes. Measurements were obtained at Screening; Admission; predose (within 60 minutes prior to dose); 1, 2, 4, 6, 8, and 23 hours following each dose; and at ET (if applicable). Postdose vital signs were performed within ±15 minutes of the scheduled times. Oral temperature (°C) was taken at Screening, Admission and ET.
i The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening, and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at Admission (Day −1) and Day 3/ET.
j Investigational product (alprazolam or placebo) was administered with 8 ounces (240 mL) of water. Investigational product was administered 30 minutes after the start of a meal, regardless of whether the entire meal was consumed.
k VAS for Drug Liking, High, Good Drug Effects, Bad Drug Effects, Any Drug Effects, and Alertness/Drowsiness were conducted 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 23 hours following each dose. VAS for High and Alertness/Drowsiness were also conducted predose (within 60 minutes prior to dosing). Overall Drug Liking and Take Drug Again VAS were conducted 8 and 23 hours postdose.
l The MOAA/S was conducted predose (within 60 minutes) and 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 23 hours following each dose (±15 minutes).
m Medications taken within 30 days of Screening and for the duration of the study were recorded.

表 2.7.6.13-4 評価パート (Part B) の投与期及び後観察期の観察・検査項目及び実施時期

	Admission[a]	Double-Blind Treatment Periods[b] 1 through 6		Discharge	Follow-up
Study Day	Day −1	Day 1	Day 2	Period 6 Day 3 and/or ET[c]	Period 6 Day 8 (±2d)
Inclusion/exclusion	X				
PD training/practice[d]	X				
Physical examination[e]	X (symptom-directed)			X (full)	
Hematology/chemistry/urinalysis	X	X[f]		X	
Urine pregnancy test	X			X	
UDS/Urine alcohol screen	X				
Vital signs[g]	X	X	X	X	
C-SSRS[h]	X	X		X	
12-lead ECG	X			X	
Randomization	X				
Administer IP[i]		X			
Plasma PK collection[j]		X	X		
VAS[k]		X	X		
Drug Similarity VAS[l]		X			
Reaction Time[m]		X			
MOAA/S[n]		X	X		
Discharge[o]				X	
Phone call					X
Adverse events/SAEs	Ongoing from the time of consent throughout the duration of study participation				
Prior/concomitant medications[p]	X				

C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; MOAA/S = Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic, SAE = serious adverse event; UDS = urine drug screen; VAS = Visual Analog Scale

When assessments/procedures coincided at a given time point, the order of assessments was MOAA/S, vital signs, PD assessments, and PK sampling.

a Participants were admitted to the investigational unit a minimum of 6 days after last IP administration in the Qualification Phase. Participants remained housed in the investigational unit from admission until 48 hours after administration of the final dose of IP in Treatment Period 6.

b Each treatment period was separated by a washout interval of 7 days.

c In the event of Early Termination, efforts were made to obtain the assessments indicated for the day of discharge except for VAS and MOAA/S.

d Training/practice for PD measures were conducted at Admission prior to Period 1 and the day prior to dosing in each treatment period. Re-training may have been completed at other times as needed.

e A full physical examination (including assessment of general appearance, HEENT, neck/thyroid/lymphatic, cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, neurological, musculoskeletal/extremities, and skin) was conducted at discharge. A symptom-directed physical examination was conducted at Admission and may have been conducted at any other time based on investigator discretion.

f Fasted clinical laboratory samples were collected predose.

g Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, and pulse oximetry. Heart rate and blood pressure were collected in supine position at all scheduled time points after the

participant had been resting for approximately 5 minutes. Measurements were obtained at Admission; predose (within 60 minutes prior to dose); 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, and 24 hours following IP administration and at ET. Postdose vital signs were performed within ±15 minutes of the scheduled times. Oral temperature (°C) was also taken at Admission and at discharge or ET.

h The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed.

i Investigational product (zuranolone, alprazolam, or placebo) was administered with 8 ounces (240 mL) of water. Investigational product was administered 30 minutes after the start of a meal, regardless of whether the entire meal was consumed.

j Blood samples for PK were collected predose and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours postdose in all treatment periods. Pharmacokinetic samples through 24 hours were collected upon completion of the PD measures.

k VAS for Drug Liking, High, Good Drug Effects, Bad Drug Effects, Any Drug Effects, and Alertness/Drowsiness were conducted 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 ,5, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours following each dose. VAS for High and Alertness/Drowsiness were conducted prior to dosing. Overall Drug Liking and Take Drug Again VAS were conducted 12 and 24 hours postdose. Pharmacodynamic measures were performed at scheduled (nominal) times.

l Drug Similarity VAS was administered at 12 hours postdose.

m Reaction time was assessed at predose and 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose.

n MOAA/S was conducted predose (within 60 minutes) and at 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, and 24 hours following each dose (±15 minutes).

o In treatment period 6, participants were discharged 48 hours postdose 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.

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

(A) 用量選択パート

用量選択パートの試験参加者の内訳を表 2.7.6.13-5 に示す.

用量選択パートでは，25 例が無作為化された．24 例に治験薬が投与され (60 mg 群に割付けられた 1 例には治験薬が投与されなかった)，そのうち，23 例が用量選択パートを完了し，60 mg 群の 1 例が追跡不能により治験を中止した.

用量選択パートの安全性解析対象集団は 24 例であった.

表 2.7.6.13-5 試験参加者の内訳 (用量選択パートで無作為化された全試験参加者)

	Pooled Placebo n (%)	Zuranolone 60 mg n (%)	Zuranolone 80 mg n (%)	Zuranolone 90 mg n (%)	All Zuranolone-Treated Participants n (%)
Number of participants randomized	6	7	6	6	19
Dose Selection Safety Set [a]	6	6	6	6	18
Participants who completed the Dose Selection Phase [b]	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	17 (94.4)
Participants who withdrew from the Dose Selection Phase [b]	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
Reasons for premature withdrawal [b]					
Lost to follow-up	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)

a Participants who received 1 dose of IP in the Dose Selection Phase
b Percentages are based upon the number of participants in the Dose Selection Safety Set within each group.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.1.1.1a

(B) 評価パート

####### (a) 適格性確認期

適格性確認期の試験参加者の内訳を表 2.7.6.13-6 に示す.

適格性確認期では，162 例が無作為化され，全例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，適格性確認期を完了した．投与期の適格性基準を満たした試験参加者は 84 例 (51.9%) であり，78 例 (48.1%) は不適格となった．不適格となった主な理由 (重複あり) は，Drug Liking VAS，Take Drug Again VAS 又は Overall Drug Liking VAS のアルプラゾラム 2 mg 投与時のスコアに関する基準不適合 (39.5% [64/162 例])，プラセボ投与時のスコアに関する基準不適合 (31.5% [51/162 例])，並びにアルプラゾラム及びプラセボ投与時のその他の副次評価項目のスコアに関する基準不適合 (33.3% [54/162 例]) であった.

適格性確認期の安全性解析対象集団は 162 例であった.

表 2.7.6.13-6 試験参加者の内訳 (適格性確認期に無作為化された全試験参加者)

	Overall n (%) [a]
Participants randomized	162
Qualification Safety Set [b]	162
Completed Qualification Phase	162 (100)
Prematurely withdrew from the Qualification Phase	0
Qualified for Treatment Phase	84 (51.9)
Did not qualify for Treatment Phase	78 (48.1)
Qualification criteria not met [c]:	
E_{max} in response to alprazolam 2 mg greater than or equal to 65 and greater than placebo	64 (39.5)
Acceptable placebo response between 40 and 60	51 (31.5)
Acceptable overall responses to alprazolam and placebo	54 (33.3)
Able to tolerate alprazolam 2 mg	4 (2.5)
General behavior	1 (0.6)

E_{max} = maximum (peak) effect
a Percentages are based on the number of participants in the Qualification Safety Set.
b Qualification Safety Set was defined as all participants who received at least 1 dose of IP in the Qualification Phase.
c Participants may have been excluded for failure to meet more than 1 qualification criterion.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.1.1.1b

(b) 投与期

投与期の試験参加者の内訳を表 2.7.6.13-7 に示す.

投与期では，投与期の適格性基準を満たした 84 例のうち 75 例が無作為化された．75 例が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，60 例 (80.0%) が投与期を完了し，15 例 (20.0%) が治験を中止した．主な中止理由は，試験参加者による申し出 (12.0% [9/75 例]) 及び有害事象による中止 (5.3% [4/75 例]) であった.

投与期の安全性解析対象集団は 75 例であった．Completer Set 及び Modified Completer Set は，それぞれ 60 例 (80.0%) であった．薬物動態解析対象集団は 71 例 (94.7%) であった.

表 2.7.6.13-7 試験参加者の内訳 (投与期に無作為化された全試験参加者)

	Overall n (%) [a]
Treatment Randomized Set [b]	75
Treatment Safety Set [c]	75 (100)
Completer Set [d]	60 (80.0)
Modified Completer Set [e]	60 (80.0)
PK Set [f]	71 (94.7)
Participants who prematurely withdrew	15 (20.0)
Reason for early termination from the study	
Adverse event	4 (5.3)
Physician decision	1 (1.3)
Noncompliance with protocol	1 (1.3)
Withdrawal by participant	9 (12.0)

PK = pharmacokinetic
a Percentages are based on the number of participants in the Treatment Randomized Set within each group.
b Treatment Randomized Set was defined as participants who were assigned a randomization number in the Treatment Phase.
c Treatment Safety Set was defined as all participants who received at least 1 dose of any IP in the Treatment Phase.
d Completer Set was defined as all participants in the Treatment Randomized Set who completed all treatment periods and had sufficient data for evaluation of the primary endpoint. Participants who did not have at least 1 observation within 2

hours of the expected T_{max} for each treatment for Drug Liking VAS were excluded from the Completer Set.
e Modified Completer Set was defined as all participants in the Completer Set excluding those who showed a similar response to all treatments and/or who showed inappropriate responses to placebo relative to the positive control.
f PK Set was defined as all participants in the Treatment Randomized Set who received at least 1 dose of zuranolone and had at least 1 PK sample after dosing.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.1.1.2b

(2) 試験参加者特性

(A) 用量選択パート

用量選択パートにおける試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-8 に示す.

ズラノロン群全体の年齢の中央値はプラセボ群と比較して高く，ズラノロン 80 mg 群及び 90 mg 群には女性試験参加者がいなかった．また，試験参加者の大多数が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった (ズラノロン 80 mg 群 [50.0%] を除く).

表 2.7.6.13-8 人口統計学的特性 (用量選択パートの安全性解析対象集団)

Demographic Variable	Pooled Placebo (N = 6)	Zuranolone 60 mg (N = 6)	Zuranolone 80 mg (N = 6)	Zuranolone 90 mg (N = 6)	All Zuranolone-Treated Participants (N = 18)
Age (years)					
mean (SD)	23.8 (3.13)	29.7 (7.66)	30.3 (5.50)	31.2 (10.42)	30.4 (7.65)
median (min-max)	25.0 (20-27)	31.5 (18-40)	30.5 (24-39)	28.0 (22-50)	31.0 (18-50)
Sex, n (%)					
Male	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	17 (94.4)
Female	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
Race, n (%)					
Black or African American	6 (100)	6 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	13 (72.2)
White	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	4 (22.2)
Multiple: Black or African American, White	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	16 (88.9)
Hispanic or Latino	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	22.27 (2.109)	25.58 (3.778)	25.83 (4.778)	22.88 (1.808)	24.77 (3.710)

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.4.1-02_Table 14.1.2.1a

(B) 評価パート

適格性確認期及び投与期における試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-9 に示す.

投与期では，試験参加者の大多数は男性 (84.0% [63/75 例])，黒人又はアフリカ系アメリカ人 (76.0% [57/75 例]) 及び非ヒスパニック又はラテン系 (94.7% [71/75 例]) であった.

適格性確認期の試験参加者の人口統計学的特性は，投与期の試験参加者と類似していた.

治験実施計画書の組入れ基準に従い，投与期の安全性解析対象集団の全例に鎮静薬の使用経験があった．カンナビノイドは 72 例 (96.0%)，オピオイド及びモルヒネ誘導体は 61 例 (81.3%) に使用経験があった．興奮薬及び幻覚薬は半数以上の試験参加者 (それぞれ 53 例 [70.7%] 及び 40 例 [53.3%]) に使用経験があったが，解離性麻酔薬の使用経験がある試験参加者は少なかっ

た (8 例 [10.7%]).

表 2.7.6.13-9 人口統計学的特性 (適格性確認期及び投与期の安全性解析対象集団)

Demographic Variable	適格性確認期の 安全性解析対象集団 (N = 162)	投与期の 安全性解析対象集団 (N = 75)
Age (years)		
mean (SD)	31.9 (7.48)	32.1 (7.68)
median (min-max)	31.0 (19-53)	31.0 (19-52)
Sex, n (%)		
Male	136 (84.0)	63 (84.0)
Female	26 (16.0)	12 (16.0)
Race, n (%)		
Black or African American	124 (76.5)	57 (76.0)
White	36 (22.2)	17 (22.7)
American Indian or Alaska Native	2 (1.2)	1 (1.3)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	152 (93.8)	71 (94.7)
Hispanic or Latino	10 (6.2)	4 (5.3)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	25.39 (3.659)	25.37 (3.392)

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation
出典：5.3.4.1-02_Table 14.1.2.1b 及び Table 14.1.2.2b

2.7.6.13.2.2 薬力学

(1) 用量選択パートの結果

ズラノロンを投与したときの試験参加者の応答を用量ごとに MOAA/S を用いて評価した.

投与前のスコアは全例とも 5 点 (名前の呼びかけに速やかに反応する) であり，覚醒状態又は最小限の鎮静状態であることを確認した．ズラノロン投与後は鎮静度が経時的に増し，80 mg 群及び 90 mg 群では 60 mg 群よりもわずかに鎮静度が高かった．各用量群の 1～4 例で投与後 2～7 時間に軽度の鎮静 (MOAA/S スコアが 2 点 [軽度の刺激又は揺すると反応する] ～4 点 [名前の呼びかけに無気力に反応する]) が認められた．投与後 8 時間までに全例のスコアがベースライン (5 点) まで戻った．プラセボ群ではスコアが 5 点未満の試験参加者はいなかった.

最高用量 (90 mg) の投与時でも試験参加者は呼びかけに応答可能であったため，投与期のズラノロンの用量は 30，60 及び 90 mg とした.

(2) 評価パートの結果 — 適格性確認期

Modified Completer Set の適格性確認期における Drug Liking VAS の E_{max} の記述統計量の要約を表 2.7.6.13-10 に示す.

Drug Liking VAS は薬物嗜好性を評価する尺度であり，50 点を中立スコアとし，0 点 (強く嫌う) ～100 点 (強く好む) の範囲で評価する.

Drug Liking VAS の E_{max} の平均値及び中央値について，プラセボ投与時はいずれも 50.0 点であったが，アルプラゾラム 2 mg 投与時では明らかに高く (範囲：67～100 点)，プラセボ投与時との平均値の差は 32.6 点であった．また，全ての試験参加者の Drug liking VAS，Overall Drug

Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の結果は投与期での試験参加者の適格性基準を満たしていた．これらのことから，投与期には適切な試験参加者が選択されていたことが示された．

表 2.7.6.13-10 適格性確認期における Drug Liking VAS の E_{max} の記述統計量の要約 (Modified Completer Set)

Statistic	Placebo (N = 60)	Alprazolam 2 mg (N = 60)	Difference (Alprazolam 2 mg − Placebo)
Mean (SD)	50.0 (0.00)	82.6 (9.30)	32.6 (9.30)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 50.0)	81.5 (75.0, 90.0)	31.5 (25.0, 40.0)
Min, Max	50, 50	67, 100	17, 50

max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation
出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.2.1.4b

(3) 評価パートの結果 — 投与期

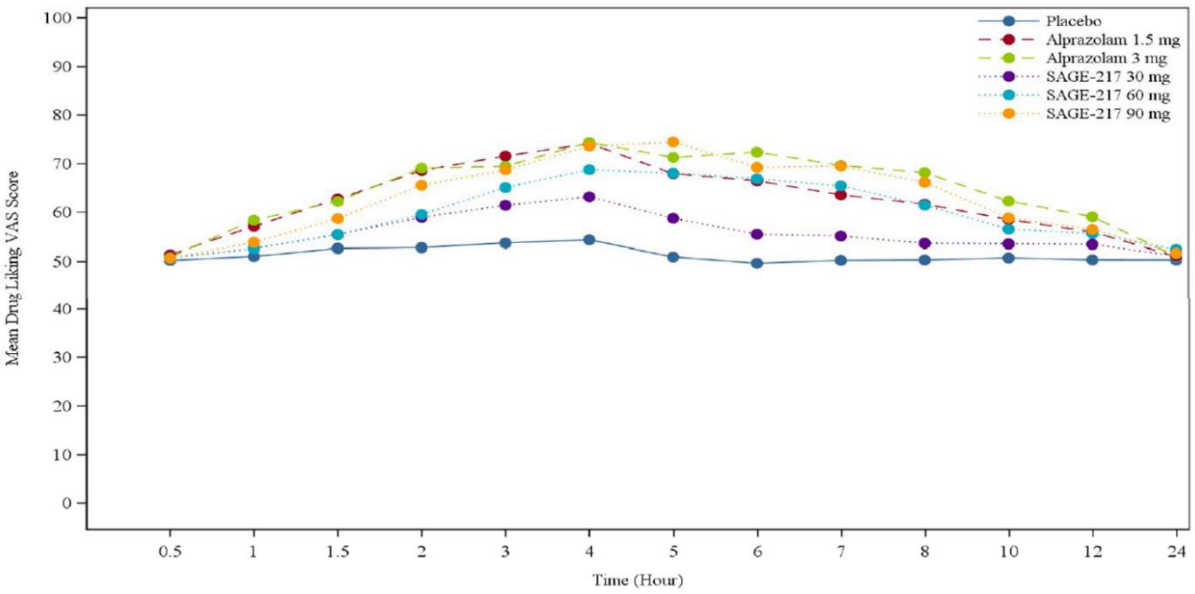
(A) Drug Liking VAS

Modified Completer Set の投与期における Drug Liking VAS の平均スコアの推移を図 2.7.6.13-1 に，Drug Liking VAS スコアの薬力学パラメータを表 2.7.6.13-11 に示す．

プラセボ投与時の Drug Liking VAS の平均スコアは評価期間全体を通して中立スコア (50 点) に近い値で推移した (最大の平均値：54.4 点，中央値：全て 50.0 点)．アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時では平均スコアの増加が認められ，投与後 4 時間でピークが認められた (1.5 mg：74.2/74.0 点 [平均値/中央値，以下同順]，3 mg：74.4/77.5 点)．同様に，ズラノロン 60 及び 90 mg 投与時でも平均スコアの増加が認められ，それぞれ投与後 4 時間及び 5 時間でピークが認められた (60 mg：68.8/69.0 点，90 mg：74.5/74.0 点)．一方，ズラノロン 30 mg 投与時には投与後 4 時間でピークが認められたものの (63.2/60.5 点)，平均スコアは他の実薬投与時と比較して低かった (5.3.4.1-02_Table 14.2.2.1.2b)．

主要評価項目である Drug Liking VAS の E_{max} のプラセボ投与時の平均値/中央値は 58.1/50.0 点であり，中立の範囲内 (40～60 点) であった．一方，アルプラゾラムの 2 用量及びズラノロンの 3 用量の投与時の平均値は 68.5～83.7 点，中央値は 67.0～83.0 点であり，「好む」の範囲内 (60 点超) で，ズラノロン 60 mg 投与時とアルプラゾラム 1.5 mg 投与時，ズラノロン 90 mg 投与時とアルプラゾラム 3 mg 投与時ではそれぞれ同程度であった．ズラノロン及びアルプラゾラム投与時に用量増加に伴う E_{max} の増加が認められたが，増加度はズラノロン投与時の方がやや大きかった．

図 2.7.6.13-1 Drug Liking VAS の平均スコアの推移 (Modified Completer Set)



SAGE-217 = zuranolone; VAS = visual analog scale
出典：5.3.4.1-02_Figure 14.2.9.2.1b

表 2.7.6.13-11 Drug Liking VAS スコアの薬力学パラメータ (Modified Completer Set)

Endpoint Statistic	Placebo (N = 60)	Alprazolam 1.5 mg (N = 60)	Alprazolam 3 mg (N = 60)	Zuranolone 30 mg (N = 60)	Zuranolone 60 mg (N = 60)	Zuranolone 90 mg (N = 60)
E_{max}						
Mean (SD)	58.1 (12.76)	79.8 (13.45)	83.7 (12.18)	68.5 (16.67)	76.3 (14.41)	83.3 (12.91)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 63.0)	81.5 (70.0, 88.5)	83.0 (75.5, 95.5)	67.0 (50.5, 78.5)	77.0 (68.0, 85.5)	83.0 (75.0, 93.5)
E_{min}						
Mean (SD)	49.0 (6.48)	48.6 (6.39)	43.4 (12.27)	48.9 (5.47)	48.8 (5.49)	45.1 (13.34)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 50.0)	50.0 (50.0, 50.0)	50.0 (41.5, 50.0)	50.0 (50.0, 50.0)	50.0 (50.0, 50.0)	50.0 (49.5, 50.0)
AUEC						
Mean (SD)	1220.0 (61.99)	1400.9 (220.54)	1453.9 (208.97)	1299.4 (193.15)	1380.4 (246.58)	1421.3 (203.83)
Median (Q1, Q3)	1200.0 (1200.0, 1221.3)	1326.3 (1271.5, 1439.1)	1387.5 (1322.3, 1515.9)	1231.0 (1200.0, 1304.8)	1302.1 (1247.8, 1358.9)	1345.9 (1296.5, 1509.8)
TE_{max} (h)						
Median	0.50	4.00	4.00	3.00	4.00	5.00
Min, Max	0.50, 10.0	0.5, 12.0	0.5, 24.0	0.5, 8.0	0.5, 12.0	0.5, 24.0
TE_{min} (h)						
Median	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Min, Max	0.4, 6.0	0.5, 24.0	0.5, 24.0	0.4, 24.0	0.4, 6.0	0.5, 24.0

AUEC = area under the effect curve from 0 to 24 hours; E_{max} = maximum (peak) effect; E_{min} = minimum effect; max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; TE_{max} = time to maximum (peak) effect; Te_{min} = time to minimum effect
出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.2.1.3b

Modified Completer Set の投与期における Drug Liking VAS の E_{max} の推測統計の結果を表 2.7.6.13-12 に示す.

アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時の Drug Liking VAS の E_{max} はプラセボ投与時と比較して

有意に大きく (プラセボ投与時との差の 95%信頼区間の下限はそれぞれ 18.00 点及び 22.35 点，2 用量とも $p < 0.001$)，信頼区間の下限が事前に規定した優越性マージン 15 を上回っていたことから，本治験の妥当性が確認された．

Drug Liking VAS の E_{max} について，アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時とズラノロン 30 mg 投与時との差 (95%信頼区間の下限) は，12.50 (6.00) 点及び 14.00 (9.00) 点であった (2 用量とも $p < 0.05$)．アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時とズラノロン 60 mg 投与時との差 (95%信頼区間の下限) は，2.00 (0.00) 点及び 2.50 (0.00) 点であった (2 用量とも $p < 0.05$)．アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時とズラノロン 90 mg 投与時との差 (95%信頼区間の下限) は，−3.55 (−6.43) 点及び 0.00 (−4.00) 点であった (それぞれ，$p = 0.978$ 及び $p = 0.658$)．これらの結果から，ズラノロン 30 及び 60 mg はアルプラゾラムと比較して乱用の可能性は有意に低いが，ズラノロン 90 mg ではアルプラゾラムとの有意な差は認められなかった．

Drug Liking VAS の E_{max} について，ズラノロン 30，60，及び 90 mg 投与時とプラセボ投与時との差 (95%信頼区間の上限) はそれぞれ 12.00 (18.00) 点，18.12 (21.84) 点，及び 25.00 (27.00) 点であった．ズラノロンのいずれの用量でも 95%信頼区間の上限は事前に規定した同等性マージン 11 を上回ったことから，ズラノロンがプラセボと同様の作用を示さなかったことが確認された．

表 2.7.6.13-12　投与期における Drug Liking VAS の E_{max} の推測統計の結果 (Modified Completer Set)

Pairwise Comparisons	Mean/Median Difference	95% CI	p value
治験の妥当性			
Alprazolam 1.5 mg – Placebo [a]	22.50	18.00, ∞	**<0.001**
Alprazolam 3 mg – Placebo [b]	25.52	22.35, ∞	**<0.001**
相対的な乱用の可能性			
Alprazolam 1.5 mg − Zuranolone 30 mg [a]	12.50	6.00, ∞	**<0.001**
Alprazolam 1.5 mg − Zuranolone 60 mg [a]	2.00	0.00, ∞	**0.049**
Alprazolam 1.5 mg − Zuranolone 90 mg [b]	−3.55	−6.43, ∞	0.978
Alprazolam 3 mg − Zuranolone 30 mg [a]	14.00	9.00, ∞	**<0.001**
Alprazolam 3 mg − Zuranolone 60 mg [a]	2.50	0.00, ∞	**0.002**
Alprazolam 3 mg − Zuranolone 90 mg [a]	0.00	−4.00, ∞	0.658
絶対的な乱用の可能性			
Zuranolone 30 mg – Placebo [a]	12.00	−∞, 18.00	N/A
Zuranolone 60 mg – Placebo [b]	18.12	−∞, 21.84	N/A
Zuranolone 90 mg – Placebo [a]	25.00	−∞, 27.00	N/A

CI = confidence interval
Friedman's test was used to assess overall treatment effects: p value < 0.001.
Bolded p values are statistically significant. Because the test drug (zuranolone) was significantly different from the positive comparators at doses of 30 and 60 mg, but not at the dose of 90 mg (Hypothesis #2), the p values for comparisons to placebo on Hypothesis #3 are not shown (N/A).
a Paired differences between treatments were not symmetric; a sign test was used to assess differences between the 2 treatments. Median of location shift, 1-sided 95% CI of median, and p value are presented.
b Paired differences between treatments were symmetric; a paired t-test was used to assess differences between the 2 treatments. Mean, 1-sided 95% CI of mean, and p value are presented.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.3.1b

(B) Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS

Modified Completer Set の Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS スコアの薬力学パラメータを表 2.7.6.13-13 に示す．Overall Drug Liking VAS は，質問文が「Overall, my liking for this drug is」であり，50 点を中立スコアとし，0 点 (非常に嫌う) ～100 点 (非常に好む) の範囲で評価する．Take Drug Again VAS は，質問文が「I would take this drug again」であり，50 点を中立スコアとし，0 点 (二度と服薬したくない) ～100 点 (もう一度服薬したい) の範囲で評価する．

Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS スコアの各パラメータの値は，プラセボ投与時には中立スコアよりやや高く，実薬投与時にはプラセボ投与時よりも高かった．

重要な副次評価項目である Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} は，ズラノロン投与時には 3 用量ともアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時よりも低かった．実薬投与時の Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の E_{min} はいずれも E_{max} よりやや低かった (評価尺度の「嫌う」ではなく「好む」の範囲内)．この結果は，Drug Liking VAS の E_{min} が中立スコア以下であったこととは対照的であった．

表 2.7.6.13-13 Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS スコアの薬力学パラメータ (Modified Completer Set)

Endpoint Statistic	Placebo (N = 60)	Alprazolam 1.5 mg (N = 60)	Alprazolam 3 mg (N = 60)	Zuranolone 30 mg (N = 60)	Zuranolone 60 mg (N = 60)	Zuranolone 90 mg (N = 60)
Overall Drug Liking VAS						
E_{max} (Key Secondary Endpoint)						
Mean (SD)	61.8 (17.69)	84.2 (14.24)	84.9 (15.30)	70.2 (18.76)	78.5 (16.87)	83.0 (14.66)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 72.0)	87.5 (75.5, 97.0)	89.0 (74.5, 99.0)	65.5 (50.0, 84.5)	80.5 (68.0, 93.5)	85.5 (73.0, 98.0)
E_{min}						
Mean (SD)	59.5 (16.53)	78.0 (15.66)	78.9 (18.38)	67.4 (17.98)	71.0 (20.44)	77.2 (18.19)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 63.0)	81.0 (68.5, 88.0)	81.5 (68.0, 96.5)	62.5 (50.0, 80.5)	70.0 (50.0, 86.0)	78.0 (61.5, 93.0)
Take Drug Again VAS						
E_{max} (Key Secondary Endpoint)						
Mean (SD)	62.1 (18.31)	85.0 (15.48)	87.8 (15.42)	71.4 (19.20)	80.6 (17.66)	83.9 (18.07)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 73.5)	88.0 (74.5, 100.0)	92.5 (81.0, 100.0)	67.5 (50.0, 87.0)	83.5 (67.5, 100.0)	88.0 (74.0, 100.0)
E_{min}						
Mean (SD)	58.5 (20.21)	81.1 (16.66)	83.1 (16.94)	68.8 (18.94)	75.9 (20.80)	78.3 (19.66)
Median (Q1, Q3)	50.0 (50.0, 66.0)	82.0 (69.5, 99.5)	86.0 (71.5, 100.0)	63.5 (50.0, 83.0)	78.5 (64.0, 99.5)	77.5 (67.0, 99.5)

E_{max} = maximum (peak) effect; E_{min} = minimum effect; max = maximum; min = minimum; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale
出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.2.1.3b

Modified Completer Set の Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} の推測統計の結果を表 2.7.6.13-14 に示す.

アルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時の Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} はいずれもプラセボ投与時と比較して有意に高かった (いずれも $p < 0.05$).

ズラノロン 30 mg 投与時の Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} はアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時と比較して有意に低かった (いずれも $p < 0.001$). ズラノロン 60 mg 投与時の Overall Drug Liking VAS の E_{max} はアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時と比較して有意に低かったが (それぞれ $p = 0.004$ 及び $p = 0.005$), Take Drug Again VAS の E_{max} はアルプラゾラム 3 mg 投与時と比較した場合のみ有意に低かった ($p = 0.003$). ズラノロン 90 mg 投与時の Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} はアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時と有意な差がなかった.

ズラノロン投与時の Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} は 3 用量ともプラセボ投与時と比較して有意に高かった (全て $p < 0.05$).

表 2.7.6.13-14　Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び Take Drug Again VAS の E_{max} の推測統計の結果 (Modified Completer Set)

Pairwise Comparisons	Overall Drug Liking VAS E_{max}		Take Drug Again VAS E_{max}	
	Mean/Median Difference (CI)	p value	Mean/Median Difference (CI)	p value
治験の妥当性 (Hypothesis #1)				
Alprazolam 1.5 mg − Placebo	24.00 (19.00, ∞) [a]	**0.009**	24.00 (20.00, ∞) [a]	**0.046**
Alprazolam 3 mg − Placebo	26.00 (23.00, ∞) [a]	**0.007**	29.00 (22.00, ∞) [a]	**0.004**
相対的な乱用の可能性 (Hypothesis #2)				
Alprazolam 1.5 mg − Zuranolone 30 mg	13.92 (9.56, ∞) [b]	**<0.001**	13.67 (9.27, ∞) [b]	**<0.001**
Alprazolam 1.5 mg − Zuranolone 60 mg	5.63 (2.20, ∞) [b]	**0.004**	0.00 (0.00, ∞) [a]	0.729
Alprazolam 1.5 mg − Zuranolone 90 mg	1.12 (−2.02, ∞) [b]	0.277	0.00 (−1.00, ∞) [a]	0.729
Alprazolam 3 mg − Zuranolone 30 mg	14.62 (10.36, ∞) [b]	**<0.001**	16.43 (12.14, ∞) [b]	**<0.001**
Alprazolam 3 mg − Zuranolone 60 mg	6.33 (2.31, ∞) [b]	**0.005**	7.15 (3.02, ∞) [b]	**0.003**
Alprazolam 3 mg − Zuranolone 90 mg	1.82 (−1.47, ∞) [b]	0.180	0.00 (0.00, ∞) [a]	0.625
絶対的な乱用の可能性 (Hypothesis #3a)				
Zuranolone 30 mg − Placebo	6.50 (0.00, 14.00) [a]	**0.011**	9.00 (0.00, 15.00) [a]	**0.011**
Zuranolone 60 mg − Placebo	16.75 (12.53, 20.97) [b]	**<0.001**	18.57 (14.06, 23.07) [b]	**<0.001**
Zuranolone 90 mg − Placebo	21.27 (17.12, 25.41) [b]	**<0.001**	24.50 (14.00, 27.00) [a]	**<0.001**

CI = confidence interval; E_{max} = maximum (peak) effect; VAS = visual analog scale
Friedman's test was used to assess overall treatment effects: p value < 0.001 for both endpoints.
Bolded p values are statistically significant.
In general, CIs rather than p values were used to draw inferences on all endpoints; however, because in some instances CIs included 0 (nonparametric analyses), the p values were calculated and included in the tables for reference.
a　Paired differences between treatments were not symmetric; a sign test was used to assess differences between the 2 treatments. Median of location shift, 1-sided 95% CI or 2-sided 90% CI of median, and p value are presented.
b　Paired differences between treatments were symmetric; a paired t-test was used to assess differences between the 2 treatments. Mean, 1-sided 95% CI or 2-sided 90% CI of mean, and p value are presented.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.3.2b 及び Table 14.2.3.3b

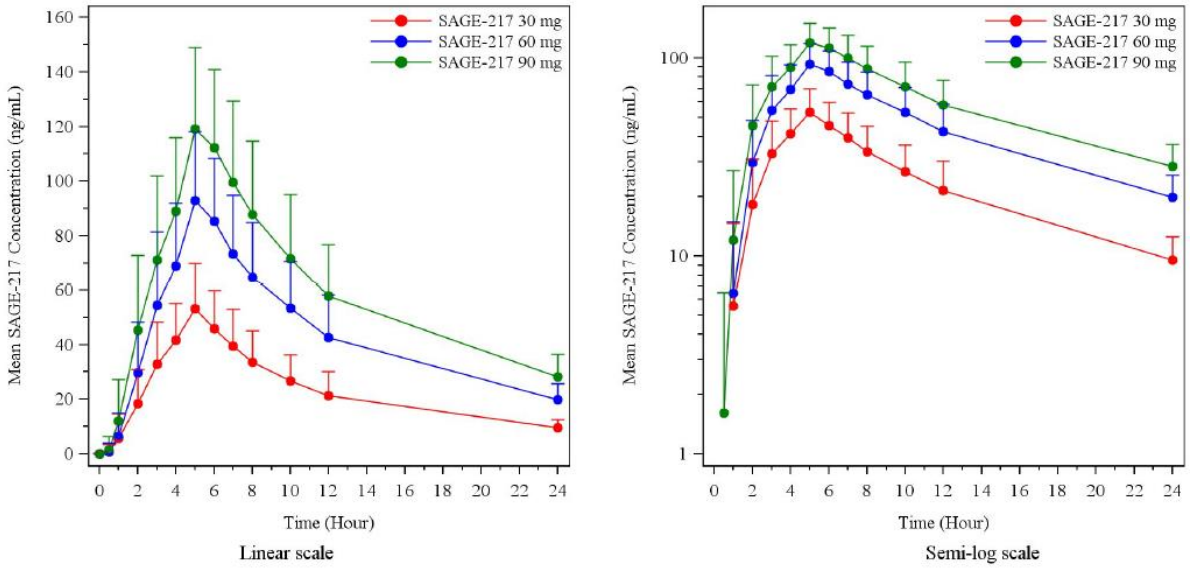
2.7.6.13.2.3　　薬物動態

(1)　血漿中濃度

ズラノロンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.13-2 に示す.

ズラノロンを単回経口投与したとき，C_{max} は 3 用量とも投与後 5 時間で認められ，その後血漿中濃度は低下した．30～90 mg の用量範囲でズラノロンの血漿中濃度の用量依存的な増加が認められた.

図 2.7.6.13-2　　ズラノロンの平均血漿中濃度推移



SAGE-217 = zuranolone
出典：5.3.4.1-02_Figure 14.2.9.1.2b

(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 2.7.6.13-15 に示す.

用量増加に伴って C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が増加し，幾何変動係数は用量間で一貫して 30%未満であった．T_{max} は用量間で一貫しており，評価した用量範囲での中央値は 5.08 時間であった．$t_{1/2,z}$ は用量間で類似しており，幾何平均値は 30 mg では 10.08 時間，60 mg では 9.919 時間，90 mg では 10.93 時間であった.

表 2.7.6.13-15　　ズラノロンの血漿中薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameter	Statistics	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
C_{max} (ng/mL)	n	65	66	67
	Geo. Mean (Geo. CV%)	55.48 (26.7)	97.63 (24.3)	123.1 (24.3)
T_{max} (h)	n	65	66	67
	Median (Min, Max)	5.08 (1.08, 12.12)	5.08 (3.08, 10.10)	5.08 (3.10, 10.08)
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	n	65	66	67
	Geo. Mean (Geo. CV%)	519.9 (23.6)	982.4 (23.2)	1334 (24.1)
$t_{1/2,z}$ (h) [a]	n	62	60	66
	Geo. Mean (Geo. CV%)	10.08 (31.2)	9.919 (21.2)	10.93 (29.7)

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentration; CV% = coefficient of variation; geo. = geometric; max = maximum; min = minimum; $t_{1/2,z}$ = apparent terminal elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration

a　$t_{1/2,z}$ was not included in the summary statistics if adjusted $R^2 < 0.8$ or the concentration-time profile did not have a minimum of 3 time points to define the terminal phase.

出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.1.2b

(3)　用量比例性

ズラノロンの用量比例性のパワーモデルによる統計解析の結果を表 2.7.6.13-16 に示す.

ズラノロンを単回投与したとき，用量増加に伴ってズラノロンの血漿中曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$) は増加した．パワーモデルを用いた用量比例性解析によると，30～90 mg の用量範囲での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加は用量比をやや下回った．しかし，30～60 mg の用量範囲での C_{max} の増加は用量比に近く，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量比例性を示した.

表 2.7.6.13-16　　ズラノロンの用量比例性のパワーモデルによる統計解析の結果

Pharmacokinetic Parameter	N	Slope	90% CI Around Slope
Dose Range of 30 to 90 mg			
C_{max} (ng/mL)	198	0.734	0.670, 0.799
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	198	0.864	0.803, 0.924
Dose Range of 30 to 60 mg			
C_{max} (ng/mL)	131	0.815	0.710, 0.920
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (h·ng/mL)	131	0.918	0.822, 1.014

$AUC_{0\text{-}24hr}$ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = maximum plasma concentration; CI = confidence interval

出典：5.3.4.1-02_Table 14.2.1.3b 及び Table 14.2.1.4b

2.7.6.13.2.4　　安全性

(1)　有害事象

(A)　用量選択パート

用量選択パートにおける有害事象の概要を表 2.7.6.13-17 に示す.

有害事象の発現割合は，60 mg 群で 83.3% (5/6 例)，80 mg 群で 83.3% (5/6 例)，90 mg 群で 100% (6/6 例)，プラセボ群で 83.3% (5/6 例) であった．有害事象は全て軽度又は中等度であった．死亡，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.

表 2.7.6.13-17 用量選択パートにおける有害事象の概要 (用量選択パートの安全性解析対象集団)

	Number pf Participants (%), Number of Events					
	Placebo (N = 6)	Zuranolone 60 mg (N = 6)	Zuranolone 80 mg (N = 6)	Zuranolone 90 mg (N = 6)	Any Zuranolone (N = 18)	Overall (N = 24)
Any TEAE	5 (83.3), 10	5 (83.3), 7	5 (83.3), 15	6 (100), 14	16 (88.9), 36	21 (87.5), 46
TEAE by highest severity						
Mild	4 (66.7), 9	5 (83.3), 7	5 (83.3), 15	5 (83.3), 13	15 (83.3), 35	19 (79.2), 44
Moderate	1 (16.7), 1	0	0	1 (16.7), 1	1 (5.6), 1	2 (8.3), 2
Severe	0	0	0	0	0	0
Any TEAE related to IP	5 (83.3), 9	5 (83.3), 7	5 (83.3), 15	6 (100), 14	16 (88.9), 36	21 (87.5), 45
Any TEAE leading to study withdrawal	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	0	0	0	0	0
Any SAE related to IP	0	0	0	0	0	0
Any SAE resulting to death	0	0	0	0	0	0

IP = investigational product; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.1.1a

用量選択パートで発現割合が 2%超であった有害事象を表 2.7.6.13-18 に示す.

全ての投与群で高頻度に認められた有害事象は傾眠で，ズラノロン群全体での発現割合 (72.2% [13/18 例]) はプラセボ群 (33.3% [2/6 例]) と比較して高かった.

表 2.7.6.13-18 用量選択パートで発現割合が 2%超であった有害事象 (用量選択パートの安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number of Participants (%)				
	Placebo (N = 6)	Zuranolone 60 mg (N = 6)	Zuranolone 80 mg (N = 6)	Zuranolone 90 mg (N = 6)	Any Zuranolone Dose (N = 18)
Participants with any TEAE	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	16 (88.9)
神経系障害	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	14 (77.8)
傾眠	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	13 (72.2)
体位性めまい	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	3 (16.7)
注意力障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
頭痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
錯感覚	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
振戦	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
精神障害	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (33.3)
多幸気分	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (27.8)
易刺激性	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)
ゆったり感	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
異常感	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
熱感	1 (16.7)	0	0	0	0
空腹	1 (16.7)	0	0	0	0
眼障害	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)
眼精疲労	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
霧視	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)

System Organ Class Preferred Term	Number of Participants (%)				
	Placebo (N = 6)	Zuranolone 60 mg (N = 6)	Zuranolone 80 mg (N = 6)	Zuranolone 90 mg (N = 6)	Any Zuranolone Dose (N = 18)
流涙増加	1 (16.7)	0	0	0	0
臨床検査	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
起立時心拍数増加	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
あくび	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
多汗症	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
胃腸障害	1 (16.7)	0	0	0	0
歯痛	1 (16.7)	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages were calculated based on the number of participants per treatment group in the analysis population as the denominator. If a participant experienced more than 1 TEAE in a category (in a given System Organ Class or Preferred Term), the participant was counted only once for that category.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.1.3a

(B) 評価パート

(a) 適格性確認期

適格性確認期における有害事象の発現割合は，アルプラゾラム 2 mg 投与後で 71.0% (115/162 例)，プラセボ投与後で 21.0% (34/162 例) であった．有害事象の多くは軽度であり，治験薬との関連ありと判断された．

(b) 投与期

投与期における有害事象の概要を表 2.7.6.13-19 に示す．

有害事象の発現割合は，ズラノロン 30 mg 投与後で 53.8% (35/65 例)，60 mg 投与後で 63.6% (42/66 例)，90 mg 投与後で 73.1% (49/67 例)，アルプラゾラム 1.5 mg 投与後で 78.9% (56/71 例)，3 mg 投与後で 78.8% (52/66 例)，プラセボ投与後で 36.2% (25/69 例) であった．アルプラゾラム 1.5，3 mg 及びズラノロン 90 mg 投与後の発現割合は同程度であり，ズラノロンでは用量増加に伴い発現割合が高くなった．有害事象の多くは軽度であった．中等度の有害事象は，ズラノロン 30 mg 投与後及び 60 mg 投与後で各 4 例，90 mg 投与後で 10 例，アルプラゾラム 1.5 mg 投与後で 8 例，3 mg 投与後で 13 例，プラセボ投与後で 3 例に認められた．中等度の有害事象のうち高頻度で発現した有害事象は頭痛及び傾眠であった．高度の有害事象は認められなかった．死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．治験中止に至った有害事象は，ズラノロン 30 mg 投与後及びズラノロン 60 mg 投与後で各 1 例，ズラノロン 90 mg 投与後で 2 例に認められた．

表 2.7.6.13-19　　投与期における有害事象の概要 (投与期の安全性解析対象集団)

	Number pf Participants (%), Number of Events					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mgl (N = 67)
Any TEAE	25 (36.2), 35	56 (78.9), 76	52 (78.8), 99	35 (53.8), 48	42 (63.6), 62	49 (73.1), 100
TEAE by highest severity						
Mild	22 (31.9), 32	48 (67.6), 67	39 (59.1), 86	31 (47.7), 42	38 (57.6), 58	39 (58.2), 89
Moderate	3 (4.3), 3	8 (11.3), 9	13 (19.7), 13	4 (6.2), 6	4 (6.1), 4	10 (14.9), 11
Severe	0	0	0	0	0	0
Any TEAE related to IP	19 (27.5), 23	56 (78.9), 70	51 (77.3), 85	31 (47.7), 35	39 (59.1), 51	48 (71.6), 87
Any TEAE leading to study withdrawal	0	0	0	1 (1.5), 1	1 (1.5), 2	2 (3.0), 3
Any SAE	0	0	0	0	0	0
Any SAE related to IP	0	0	0	0	0	0
Any SAE resulting to death	0	0	0	0	0	0

IP = investigational product; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.1.1.2b

投与期に発現割合が 2%超であった有害事象を表 2.7.6.13-20 に示す.

最も高頻度で発現した有害事象は傾眠で，次いで多幸気分，疲労及び頭痛であった．ズラノロン及びアルプラゾラムでは用量が高いほど傾眠及び多幸気分の発現割合が高まる傾向が認められたが，重症度が著しく増す傾向は認められなかった.

表 2.7.6.13-20　　投与期に発現割合が 2%超であった有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number of Participants (%)					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
Participants with at least one TEAE	25 (36.2)	56 (78.9)	52 (78.8)	35 (53.8)	42 (63.6)	49 (73.1)
眼障害	0	1 (1.4)	5 (7.6)	0	2 (3.0)	1 (1.5)
流涙増加	0	1 (1.4)	3 (4.5)	0	0	0
胃腸障害	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (3.0)	0	3 (4.5)	3 (4.5)
下痢	0	1 (1.4)	2 (3.0)	0	1 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.8)	18 (25.4)	11 (16.7)	9 (13.8)	10 (15.2)	15 (22.4)
疲労	2 (2.9)	15 (21.1)	8 (12.1)	6 (9.2)	9 (13.6)	9 (13.4)
酩酊感	0	3 (4.2)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
感染症および寄生虫症	0	2 (2.8)	0	1 (1.5)	0	0
上気道感染	0	2 (2.8)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.3)	0	2 (3.0)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.0)
背部痛	2 (2.9)	0	1 (1.5)	0	0	0
神経系障害	16 (23.2)	40 (56.3)	46 (69.7)	22 (33.8)	27 (40.9)	39 (58.2)
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (7.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	1 (1.5)
微細運動機能障害	0	0	0	0	0	2 (3.0)
頭痛	5 (7.2)	6 (8.5)	7 (10.6)	5 (7.7)	4 (6.1)	8 (11.9)

System Organ Class Preferred Term	Number of Participants (%)					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
傾眠	11 (15.9)	37 (52.1)	41 (62.1)	17 (26.2)	22 (33.3)	30 (44.8)
振戦	0	0	0	0	3 (4.5)	12 (17.9)
精神障害	5 (7.2)	7 (9.9)	14 (21.2)	5 (7.7)	8 (12.1)	14 (20.9)
錯乱状態	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)
多幸気分	5 (7.2)	6 (8.5)	13 (19.7)	5 (7.7)	7 (10.6)	10 (14.9)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.4)	8 (12.1)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
しゃっくり	0	0	6 (9.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (4.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.0)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	2 (3.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages were calculated based on the number of participants per treatment group in the analysis population as the denominator. If a participant experienced more than 1 TEAE in a category (in a given System Organ Class or Preferred Term), the participant was counted only once for that category.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.1.3b

投与期に認められた副作用を表 2.7.6.13-21 に示す.

副作用の発現割合は，ズラノロン 30 mg 投与後で 47.7% (31/65 例)，60 mg 投与後で 59.1% (39/66 例)，90 mg 投与後で 71.6% (48/67 例)，アルプラゾラム 1.5 mg 投与後で 78.9% (56/71 例)，3 mg 投与後で 77.3% (51/66 例)，プラセボ投与後で 27.5% (19/69 例) であった．有害事象の発現割合と同様に，副作用の発現割合はアルプラゾラム 1.5，3 mg 及びズラノロン 90 mg 投与後で同程度であり，ズラノロンでは用量増加に伴い発現割合が高くなった.

ズラノロン投与後に最も高頻度で認められた副作用は傾眠で，次いで疲労，多幸気分，振戦及び頭痛であった．振戦はズラノロン 60 及び 90 mg 投与後にのみ認められた (発現割合はそれぞれ 4.5% [3/66 例] 及び 17.9% [12/67 例])．振戦の多くは上肢の振戦で，軽度であり，いずれも介入せず回復し，振戦により治験を中止した試験参加者はいなかった．手の運動障害を伴う微細運動機能障害がズラノロン 90 mg 投与後にのみ認められた (発現割合は 3.0% [2/67 例])．それぞれ軽度及び中等度であり，介入せず回復した．ズラノロン 90 mg 投与後に 2 例 (3.0%) で錯乱状態が認められ，1 例はこの副作用により治験を中止した (表 2.7.6.13-23).

表 2.7.6.13-21 副作用 (投与期の安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number of Participants (%)					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
Participants with at least one treatment-related TEAE	19 (27.5)	56 (78.9)	51 (77.3)	31 (47.7)	39 (59.1)	48 (71.6)
眼障害	0	1 (1.4)	5 (7.6)	0	1 (1.5)	1 (1.5)
深径覚の変化	0	0	1 (1.5)	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (1.5)	0
流涙増加	0	1 (1.4)	3 (4.5)	0	0	0
霧視	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
便秘	0	0	0	0	0	1 (1.5)
下痢	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0	0
悪心	1 (1.4)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.3)	18 (25.4)	8 (12.1)	8 (12.3)	10 (15.2)	14 (20.9)
無力症	0	0	0	0	0	1 (1.5)
疲労	1 (1.4)	15 (21.1)	8 (12.1)	6 (9.2)	9 (13.6)	9 (13.4)
異常感	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	0
酩酊感	0	3 (4.2)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)
熱感	0	0	0	1 (1.5)	0	0
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (1.5)
歩行障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)
不活発	1 (1.4)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (1.5)
転倒	0	0	0	0	0	1 (1.5)
臨床検査	0	0	0	1 (1.5)	0	0
血圧上昇	0	0	0	1 (1.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)
筋固縮	0	0	0	0	0	1 (1.5)
神経系障害	13 (18.8)	40 (56.3)	44 (66.7)	20 (30.8)	25 (37.9)	38 (56.7)
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (7.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	1 (1.5)
微細運動機能障害	0	0	0	0	0	2 (3.0)
頭部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.5)
頭痛	1 (1.4)	4 (5.6)	3 (4.5)	2 (3.1)	2 (3.0)	4 (6.0)
筋緊張低下	0	0	0	0	1 (1.5)	0
嗜眠	0	0	1 (1.5)	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)
眼振	0	0	0	0	0	1 (1.5)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.5)	0
傾眠	11 (15.9)	37 (52.1)	41 (62.1)	17 (26.2)	22 (33.3)	30 (44.8)
振戦	0	0	0	0	3 (4.5)	12 (17.9)
精神障害	5 (7.2)	7 (9.9)	14 (21.2)	5 (7.7)	8 (12.1)	14 (20.9)
錯乱状態	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)
情動障害	0	1 (1.4)	0	0	0	0
多幸気分	5 (7.2)	6 (8.5)	13 (19.7)	5 (7.7)	7 (10.6)	10 (14.9)

System Organ Class Preferred Term	Number of Participants (%)					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
過剰警戒	0	0	0	0	0	1 (1.5)
不相応な情動	0	0	0	0	0	1 (1.5)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (3.0)
神経過敏	0	0	0	0	1 (1.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (9.1)	0	0	0
しゃっくり	0	0	6 (9.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
多汗症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
If a participant had more than one TEAE within a category, the participant was counted only once under the category according to the worst relationship (related worse than not related).
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.1.4b

投与期に発現した乱用関連有害事象を表 2.7.6.13-22 に示す.

高頻度で発現した乱用関連有害事象は，高頻度で発現した有害事象と一致していた．投与期にズラノロン投与後に発現した乱用関連有害事象は，高用量ほど発現割合が高く，ズラノロン 30 mg 投与後で 47.7% (31/65 例)，60 mg 投与後で 56.1% (37/66 例)，90 mg 投与後で 70.1% (47/67 例) であった. しかし, 乱用関連有害事象の発現割合はアルプラゾラム投与後の方が高く, 1.5 mg 投与後で 76.1% (54/71 例)，3 mg 投与後で 77.3% (51/66 例) であった．プラセボ投与後の乱用関連有害事象の発現割合は 26.1% (18/69 例) であった．いずれかの用量のズラノロン投与後に 5% 以上の試験参加者に発現した乱用関連有害事象は，傾眠，疲労及び多幸気分であった．ズラノロンでは用量増加に伴い乱用関連有害事象の発現割合が高くなった．ズラノロン，アルプラゾラム共に高用量ほど重症度が高まる傾向は認められなかった.

表 2.7.6.13-22 乱用関連有害事象 (投与期の安全性解析対象集団)

Preferred Term	Number of Participants (%)					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
Participants with at least one abuse potential TEAE	18 (26.1)	54 (76.1)	51 (77.3)	31 (47.7)	37 (56.1)	47 (70.1)
深径覚の変化	0	0	1 (1.5)	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	1 (1.5)
錯乱状態	0	0	1 (1.5)	0	0	2 (3.0)
複視	0	0	0	0	1 (1.5)	0
浮動性めまい	1 (1.4)	1 (1.4)	5 (7.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	1 (1.5)
情動障害	0	1 (1.4)	0	0	0	0
多幸気分	5 (7.2)	6 (8.5)	13 (19.7)	5 (7.7)	7 (10.6)	10 (14.9)
疲労	2 (2.9)	15 (21.1)	8 (12.1)	6 (9.2)	9 (13.6)	9 (13.4)
異常感	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.5)	0	0
酩酊感	0	3 (4.2)	0	0	1 (1.5)	2 (3.0)

Preferred Term	Number of Participants (%)					
	Placebo (N = 69)	Alprazolam 1.5 mg (N = 71)	Alprazolam 3 mg (N = 66)	Zuranolone 30 mg (N = 65)	Zuranolone 60 mg (N = 66)	Zuranolone 90 mg (N = 67)
びくびく感	1 (1.4)	0	0	0	0	1 (1.5)
微細運動機能障害	0	0	0	0	0	2 (3.0)
知覚過敏	0	0	0	1 (1.5)	0	0
過剰警戒	0	0	0	0	0	1 (1.5)
不相応な情動	0	0	0	0	0	1 (1.5)
易刺激性	0	0	0	0	0	2 (3.0)
嗜眠	0	0	1 (1.5)	0	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (1.5)
筋固縮	0	0	0	0	0	1 (1.5)
神経過敏	0	0	0	0	1 (1.5)	0
不活発	1 (1.4)	0	0	0	0	0
傾眠	11 (15.9)	37 (52.1)	41 (62.1)	17 (26.2)	22 (33.3)	30 (44.8)
霧視	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)

TEAE = treatment-emergent adverse event
If a participant experienced more than one TEAE with the same preferred term, the participant was counted only once for that preferred term.
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.1.6b 及び 16.1.9

(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) 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は投与期で 4 例に認められた．その内訳は，ズラノロン 90 mg 投与後 2 例 (錯乱状態 1 例，歯の保定装置の適合不良による顔面腫脹 1 例)，ズラノロン 60 mg 投与後 1 例 (眼痛及び眼部不快感)，ズラノロン 30 mg 投与後 1 例 (血圧上昇) であった．ズラノロン 90 mg 投与後に 1 例で発現した錯乱状態は治験薬と関連ありと判断された．投与期の治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.13-23 に示す.

表 2.7.6.13-23　　投与期の治験中止に至った有害事象の一覧

Treatment	Sex/ Age (years)/ BMI/ Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a]/ Duration [b]/ Period	Severity/ Seriousness/ Causality	Action Taken [c]/ Other Action Taken [d]/ Outcome
Zuranolone 30 mg	Male 2[redacted] 21.3 1	血圧上昇 (ELEVATED BLOOD PRESSURE)	8 1 Treatment Period 1	Mild Not serious Not related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
Zuranolone 60 mg	Male 1[redacted] 26.9 5	眼痛 (EYE PAIN INTERMITTENT)	34 Ongoing Treatment Period 5	Mild Not serious Not related	Drug withdrawn No Recovering/resolving
		眼部不快感 (FEELING OF INCREASED EYE PRESSURE LEFT EYE)	34 Ongoing Treatment Period 5	Mild Not serious Not related	Drug withdrawn No Recovering/resolving
Zuranolone 90 mg	Male 3[redacted] 25.5 3	錯乱状態 ('MENTAL CONFUSION, SUBJECT UNABLE TO COMPLETE VAS AT 4 HOUR TIMEPOINT, CAN TELL HIS NAME BUT UNABLE TO SAY WHERE HE IS. KNOWS HE HAS A DAUGHTER. UNABLE TO SAY HIS BIRTHDAY. FOLLOWS COMMANDS')	15 1 Treatment Period 3	Moderate Not serious Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
Zuranolone 90 mg	Female 4[redacted] 26.9 1	医療機器関連合併症 (UNILATERAL FACIAL SWELLING (LEFT)DUE TO POORLY FITTING DENTAL RETAINER)	7 Ongoing Treatment Period 1	Mild Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving
		顔面腫脹 (UNILATERAL FACIAL SWELLING LEFT)	7 Ongoing Treatment Period 1	Mild Not serious Not related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving

BMI = body mass index
a　発現日 – 投与期治験薬の投与開始日 + 1
b　転帰確認日 − 発現日 + 1
c　治験薬の処置
d　治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
出典：5.3.4.1-02_Table 14.3.2.3b，Listing 16.2.4.1b，Listing 16.2.5.1b，Listing 16.2.7.2b 及び Listing 16.2.9.3b

(4) 臨床検査

用量選択パート及び投与期には，血液生化学的検査，血液学的検査及び尿検査の各項目の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった．

(5) バイタルサイン

用量選択パートには，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，血中酸素飽和度及び体温の平均値にベースラインからの明らかな変化は認められなかった．また，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に伴う変化についても，臨床的に重要なベースラインからの変化は認められず，試験参加者ごとのバイタルサインの体位性の変化にも傾向は認められなかった．用量選択パートのズラノロン投与後の試験参加者における呼吸数及び血中酸素飽和度には，懸念される異常は認められず，臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった．

投与期には，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，呼吸数，血中酸素飽和度及び体温のベースラインからの平均変化量に著しい変化は認められなかった．投与期のズラノロン投与後の試験参加者における呼吸数及び血中酸素飽和度には，懸念される異常は認められず，臨床的に重要なベースラインからの変化も認められなかった．

(6) 心電図

用量選択パートには，PR 間隔，QRS 時間，QT 間隔及び QTcF のベースラインから Day 3 までの平均変化量に著しい変化は認められなかった．一部の試験参加者で心電図異常が認められたが，臨床的に重要なものではなかった．

投与期には，一部の試験参加者で心電図異常が認められたが，臨床的に重要なものではなかった．

(7) コロンビア自殺評価スケール

用量選択パート，評価パートのスクリーニング時，入院時及び治験終了時に自殺念慮及び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．

2.7.6.13.3 結論

- 主要評価項目，重要な副次的評価項目及びその他の副次評価項目に関して，ズラノロン 30 及び 60 mg 投与時とアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時をそれぞれ比較した結果，ほとんどの比較においてズラノロンは乱用の可能性が有意に低かった．しかし，ズラノロン 90 mg 投与時とアルプラゾラム 1.5 及び 3 mg 投与時をそれぞれ比較した場合には，ほとんどの比較においてその差は統計学的に有意ではなかった．
- 主要評価項目の解析及び主観的副次評価項目の推測統計の結果，好ましい作用，好ましくない作用，鎮静作用及びその他の作用に関して，ズラノロンは評価した全ての用量でプラセボよりも有意に強い作用を示した．
- 30，60 及び 90 mg を単回経口投与したとき，ズラノロンは速やかに吸収された．曝露量 (C_{max}

及び $AUC_{0\text{-}24hr}$) は高用量ほど高かったが，30～90 mg の用量範囲では曝露量の増加は用量比より小さかった．しかし，30～60 mg の用量範囲では，C_{max} は用量比に近い増加を示し，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量比例性を示した．T_{max} の中央値は 30～90 mg の用量範囲では一貫して 5.08 時間であった．$t_{1/2,z}$ の平均値は 3 用量とも同程度であり，投与後約 10 時間であった．

- 投与期の有害事象の発現割合は，ズラノロン 30 mg 投与後で 53.8% (35/65 例)，60 mg 投与後で 63.6% (42/66 例)，90 mg 投与後で 73.1% (49/67 例)，アルプラゾラム 1.5 mg 投与後で 78.9% (56/71 例)，3 mg 投与後で 78.8% (52/66 例)，プラセボ投与後で 36.2% (25/69 例) であった．アルプラゾラム及びズラノロン投与後に最も高頻度に発現した有害事象はいずれも傾眠で，アルプラゾラム投与後及びズラノロン 90 mg 投与後で発現割合が高かった．乱用関連有害事象の発現割合は，アルプラゾラム投与後と比較してズラノロン投与後で低かった．
- 治験全体で，有害事象の多くは軽度で，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．治験中止に至った有害事象は，投与期のズラノロン投与後で 4 例に認められた．
- 安全性及び忍容性に問題は認められなかった．

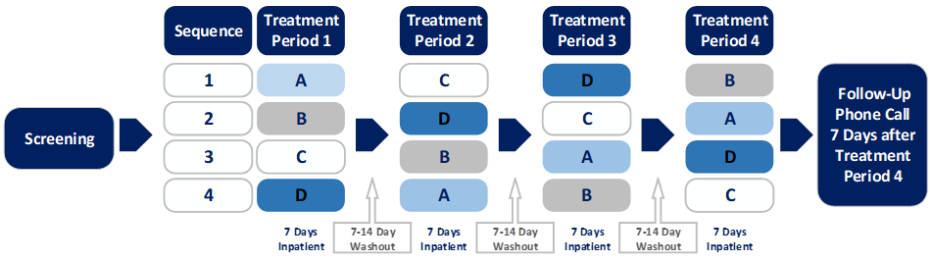
2.7.6.14　自動車運転能力評価試験-1 (217-CLP-113)

[添付資料 5.3.4.1-03]

2.7.6.14.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.14-2 に示す．

表 2.7.6.14-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-113
目的	1. 主目的 ● CRCDS-MiniSim 運転シミュレータの CVDA 運転シナリオを用いて，ズラノロンの投与翌日の自動車運転能力への持越し効果をプラセボと比較し評価する． 2. 副次目的 ● ズラノロンの投与翌日の認知機能への持越し効果をプラセボと比較し評価する． ● ズラノロンの安全性及び忍容性を評価する． 3. その他 ● ズラノロンの血漿中濃度と自動車運転能力評価項目との潜在的関連性を検討する．
治験デザイン	本治験は，健康成人を対象にズラノロンの投与翌日の自動車運転能力及び認知機能への持越し効果を評価する無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー試験であった． 適格性が確認できた試験参加者を下図で示すとおり，4 つの投与順序のうちいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割付けた．  ● Treatment A (ズラノロン 30 mg 投与)：Day 1～5 にズラノロン 30 mg を 5 日間反復投与 ● Treatment B (ズラノロン 30 mg/60 mg 投与)：Day 1～4 にズラノロン 30 mg を 4 日間反復投与，Day 5 にズラノロン 60 mg を単回投与 ● Treatment C (ゾピクロン投与)：Day 1 及び 5 にゾピクロン 7.5 mg を単回投与，Day 2～4 にプラセボを 3 日間反復投与 ● Treatment D (プラセボ投与)：Day 1～5 にプラセボを 5 日間反復投与 試験参加者は，各 Treatment の Day 1～7 に入院した．各 Treatment の間には 7～14 日のウォッシュアウト期間を設けた．各投与は 23 時頃に食後経口投与とした．自動車運転能力の評価は，Day 1 及び 5 の投与から約 9 時間後の Day 2 及び 6 の朝に，CRCDS-MiniSim 運転シミュレータの CVDA 運転シナリオを用いて行った．試験参加者は，スクリーニング期に運転シミュレータのトレーニングを受けて練習を行い，Day 1 及び 5 の夜の投与前に 20 分間のシミュレーション運転を行った．
対象及び主要な組入れ基準	1. 対象 健康成人

項目	内容
	2. 選択基準 ● スクリーニング時に 21 歳以上 65 歳以下の健康な男性又は女性 ● スクリーニング評価時の体重が 50.0 kg 以上かつ BMI が 18.0 以上 30.0 以下の者 ● 規則的な睡眠パターン (通常就寝時刻が 21:00～0:00 の間) の者 ● スクリーニング時のエプワース眠気尺度が 10 点未満の者 ● 有効な運転免許証を所有し (及び提示する意思があり), 日常的に運転 (過去 3 年間で，年間 13000 km [約 8000 マイル] 以上走行) している者 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，それらの重大な病歴がある者，又は本治験参加に過度のリスクを伴うその他の医学的な問題があると治験責任医師に判断された者 ● スクリーニング前 24 ヵ月以内に自殺行動歴がある者，スクリーニング時もしくは入院時に，C-SSRS の質問 3，4，もしくは 5 に「はい」と回答した者，又は治験責任医師が自殺のリスクがあると判断した者
目標症例数	60 例
症例数の設定根拠	ズラノロンとプラセボの臨床的に意義のある SDLP の平均差 (SDLP 平均差の 95%信頼区間が 4.4 cm 未満，本運転シミュレータシナリオを用いて血中アルコール濃度 0.05%で示された値を反映) を除外できることに基づいて症例数を決定した．SDLP の試験参加者内の標準偏差が 6.0 cm と仮定すると，真の平均差が 1.5 cm に達した場合，両側有意水準 0.05 で 95%信頼区間の上限が 4.4 cm 未満となる検出力を 85%以上得られるのは 52 例となる．本治験において，確実に試験参加者 52 例が 4 つの Treatment を完了するためには，60 例の試験参加者の無作為化が必要と概算された．
使用薬剤	ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)，プラセボカプセル，ゾピクロン 7.5 mg 錠
投与方法	割付けられた投与順序に従い，ズラノロン 30 mg，60 mg，ゾピクロン 7.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後経口投与
投与期間	5 日間 × 4 期
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した． A 主要評価項目 単回投与及び反復投与後の走行中の横揺れの程度 (SDLP) B 副次評価項目 ● 自動車運転能力評価項目 – 車線からの超過：超過した回数，最大超過持続時間，超過した区間 – 速度超過 – 平均速度及び速度逸脱 – A_y の過大 (コーナリング速度閾値の超過) 及び衝突の合計回数 – 分割的注意：正確な反応，見落としエラー，任務エラー，反応時間及び反応時間の標準偏差 ● CogScreen SDC テスト – 正確な反応回数 – 反応の正確性 – 反応時間の標準偏差 ● カロリンスカ眠気尺度のスコア ● VAS による試験参加者の意欲及び自動車運転能力の自己評価 ● 自己申告による運転に対する自己認識 2. 安全性の評価 ● 治験薬投与下の有害事象 (以下, 有害事象) の発現割合. 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，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．治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象を副作用とした．

項目	内容
	● バイタルサイン，臨床検査データ，ECG パラメータ，並びに C-SSRS による自殺念慮及び自殺行動のベースラインからの変化量 3. その他 ● ズラノロン血漿中濃度と SDLP 又は自動車運転能力もしくは認知機能の他の評価項目との関連性
統計解析方法	解析対象集団 ● 無作為割付集団：無作為割付けされた全試験参加者 ● FAS：無作為割付け後，治験薬を投与された全試験参加者のうち，いずれかの投与で SDLP を 1 回以上測定された試験参加者 ● 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全試験参加者 ● PK 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試験参加者 1. 有効性の解析 A 主要評価項目の解析 SDLP データは，試験参加者の反復的観察と共に投与順序，Treatment 及び投与群を固定効果とした反復測定混合効果モデルを用いて解析した．無構造共分散構造及び Kenward-Roger 法を用いた自由度を適用した．投与効果に加え，Treatment 及び投与順序の影響の有意性検定に関する p 値を示した．全ての実薬対プラセボについて，平均の差のペアワイズ比較及び差の両側 95%信頼区間を示した． 注目すべき比較は，1) 反復投与後のズラノロン 30 mg 対プラセボ (Day 6)，2) 単回投与後のズラノロン 30 mg 対プラセボ (Day 2)，3) ズラノロンの高用量 (30 mg を 4 日間 + Day 5 に 60 mg 投与) 対プラセボ (Day 6) であった．ゾピクロン対プラセボの SDLP の統計学的有意性 ($p < 0.05$) は，その検証が効果の検出力 (すなわち，分析感度) を有しているか立証するためのみに考慮される． 正式な統計的検定は (実施された場合)，有意水準 $\alpha = 0.05$ で両側検定を用いて行った． 主要評価項目の SDLP の多重性に対処するため，ズラノロン 30 mg 対プラセボ，ズラノロン単回投与対プラセボ，ズラノロン高用量対プラセボの順で検定を行った． 主要評価項目の解析には FAS を用いた． SDLP の治療差の最小二乗の 95%信頼区間の上限が 4.4 cm (血中アルコール濃度 0.05%の場合に同様の運転シミュレータシナリオで認められる平均的な影響を示す値) 未満の場合にプラセボに対する非劣性が検証された． B 副次評価項目の解析 副次評価項目の VAS，カロリンスカ眠気尺度，SDC 及び自動車運転能力は，主要評価項目と同様の混合モデルを用いて評価したが，車線からの超過は，解析前に $\ln[x + 1]$ として対数変換した．副次評価項目の解析には FAS を用いた． 2. 安全性の解析 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 22.0) の用語に読み替え，器官別大分類及び基本語別に集計した．有害事象発現割合を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． ズラノロンの安全性及び忍容性は，有害事象の発現割合並びにバイタルサイン，臨床検査データ，ECG パラメータ，自殺念慮及び自殺行動のベースラインからの変化量で評価した．全ての安全性の要約は，安全性解析対象集団で実施した． 3. 薬物動態の解析 回帰分析法を用いて，ズラノロン血漿中濃度と SDLP 又は自動車運転能力もしくは認知機能の他の評価項目との潜在的関連性を評価した．
実施地域及び施設数	カナダ，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6.14-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Double-Blind Treatment Periods 1 through 4 [a]					Follow-up (telephone)
Day	**−28 to −1**	**1 (Admission)**	**2**	**5**	**6**	**7 and/or ET [b]**	**Period 4 Day 14 (± 2d)**
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion	X	X					
Demographics	X						
Medical history	X						
Epworth Sleepiness Scale	X						
Body weight/height/body mass index [c]	X					X (Period 4 only)	
Physical examination [d] (full)	X					X (Period 4 only)	
Physical examination [d] (brief)		X					
HIV and hepatitis screen	X						
Hematology/chemistry/urinalysis/ coagulation	X	X				X	
Pregnancy test [e]	X	X				X	
FSH (postmenopausal women only) [f]	X						
Urine drug/alcohol screen	X	X					
Vital signs [g]	X	X				X	
C-SSRS [h]	X	X				X	
12-lead electrocardiogram	X	X				X	
Randomization		X [i]					
Screen and familiarize CRCDS-MiniSim	X (Day −28 to −3)						
Simulator Sickness Questionnaire	X (Day −28 to −3)						
Practice CogScreen and CRCDS-MiniSim [j]	X	X		X			
Administer IP [k]		X (Days 1 through 5)					
Plasma PK collection [l]			X	X	X		
CogScreen Symbol Digit Coding [m]			X		X		
Karolinska Sleepiness Scale [m]			X		X		
Self-perceived safety to drive question [m]			X		X		
CRCDS-MiniSim Country Vigilance Divided Attention Drive [n]			X		X		
VAS [o]			X		X		

	Screening	Double-Blind Treatment Periods 1 through 4 [a]					Follow-up (telephone)
Day	**−28 to −1**	**1 (Admission)**	**2**	**5**	**6**	**7 and/or ET [b]**	**Period 4 Day 14 (± 2d)**
Inpatient		X					
Discharge [p]						X	
Phone call							X
Adverse events/SAEs	Ongoing from the time of consent throughout the duration of study participation						
Prior/concomitant medications [q]	X						

CRCDS = Cognitive Research Corporation Driving Simulator; CRU = clinical research unit; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event; VAS = visual analog scale

a Participants were admitted to the CRU on Day 1 of each treatment period and remained in clinic until completion of all assessments on Day 7. Each treatment period was separated by a 7- to 14-day washout period between the last dose in a period and the first dose in the next period.

b In the event of ET, safety assessments indicated for the day of discharge (Day 7) were to be completed.

c Height was measured at Screening only.

d A symptom-directed physical examination was permitted at any time as needed.

e Serum pregnancy test (all women) at Screening. Urine pregnancy test for women of child-bearing potential only on Day 1 and Day 7/ET.

f To confirm postmenopausal status in female participants with no menses for 12 months who were not surgically sterile (hysterectomy or bilateral oophorectomy).

g Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, pulse oximetry, and oral temperature (°C). Heart rate and blood pressure were collected after the participant had been resting in a supine position for approximately 3 minutes.

h The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening, and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed on Day 1 and Day 7/ET.

i Participants were randomized to a treatment sequence on Day 1 of Period 1.

j Participants completed a training and practice CogScreen Symbol Digit Coding session at Screening and a practice CogScreen Symbol Digit Coding session prior to dosing on Days 1 and 5. Participants completed a practice drive on the CRCDS at Screening and prior to dosing on Days 1 and 5.

k IP was administered at approximately 23:00, according to the assigned treatment sequence.

l Blood samples for PK analysis were collected 8.5 hours (± 5 minutes) postdose on Days 2 and 6 and 15 minutes (± 5 minutes) prior to dosing on Day 5.

m Symbol Digit Coding, Karolinska Sleepiness Scale, and self-perception were completed prior to driving assessments.

n CRCDS-MiniSim drive was completed in the morning starting approximately 9 hours following the previous evening dose.

o VAS to assess participant’s motivation and self-appraisal of their driving performance immediately upon completion of the driving assessment.

p Participants were discharged upon completion of Day 7 assessments if deemed medically stable for discharge by the investigator.

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

2.7.6.14.2 試験成績

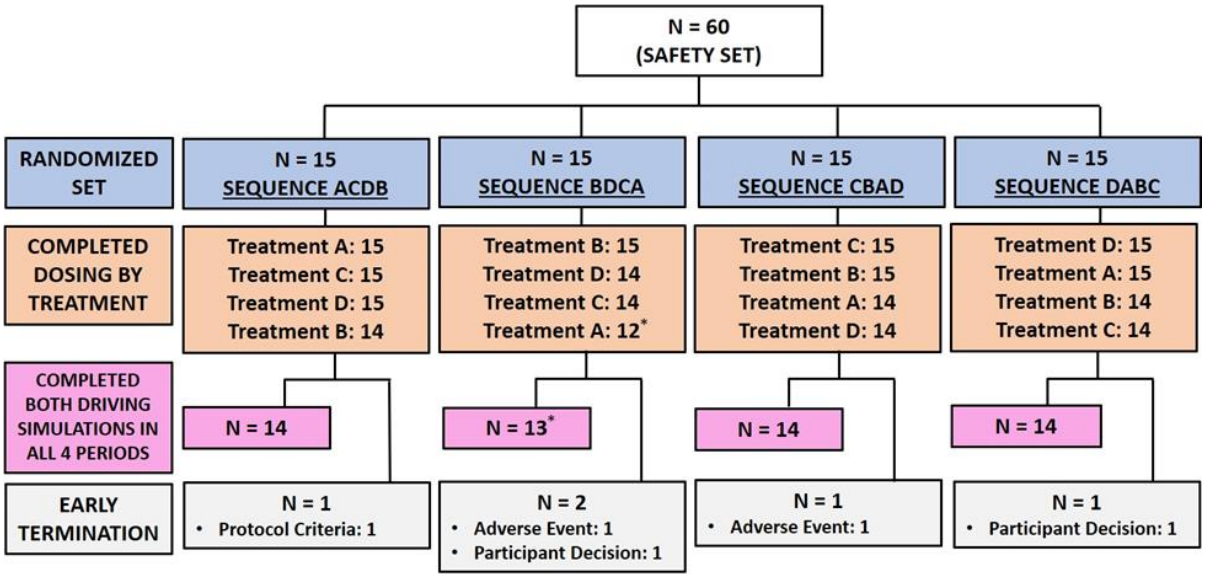
2.7.6.14.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

投与順別の試験参加者の内訳を図 2.7.6.14-1 に示す.

治験薬を 1 回以上投与された試験参加者は 60 例で，そのうち 55 例が各 Treatment で 2 回の運転シミュレーションを完了した．中止例は 5 例で，中止理由の内訳については，試験参加者の申し出及び有害事象が各 2 例，その他が 1 例であった.

図 2.7.6.14-1 投与順別の試験参加者の内訳



Treatment A: Zuranolone 30 mg Days 1-5, Treatment B: Zuranolone 30 mg Days 1-4 and 60 mg on Day 5, Treatment C: Zopiclone 7.5 mg Days 1 & 5, Treatment D: Placebo Days 1-5
* One participant missed the dose on Day 5 of Treatment A; the participant completed both driving simulations in the period.
出典：5.3.4.1-03_Table 14.1.1.1 及び Listing 16.2.5.1

(2) 試験参加者特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.6.14-3 に示す．試験参加者は，男性が 36 例 (60.0%)，女性が 24 例 (40.0%)，年齢の中央値は 40.5 歳 (範囲：22～62 歳) で，50 歳超は 12 例 (20.0%) であった.

表 2.7.6.14-3 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Demographic/Characteristic	Overall (N = 60)
Age on Informed Consent Date (years)	
Mean (SD)	40.4 (10.98)
Median	40.5
Min, Max	22, 62
Sex, n (%)	
Male	36 (60.0)
Female	24 (40.0)

Demographic/Characteristic	Overall (N = 60)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	9 (15.0)
Not Hispanic or Latino	51 (85.0)
Race, n (%)	
Asian	2 (3.3)
Black or African American	3 (5.0)
White	54 (90.0)
Multiple	1 (1.7)
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.68 (2.655)
Median	25.85
Min, Max	20.5, 29.8

BMI = body mass index; SD = standard deviation
出典：5.3.4.1-03_Table 14.1.3

2.7.6.14.2.2 薬力学

(1) 主要評価項目 (単回投与及び反復投与後の走行中の横揺れの程度)

Day 2 及び Day 6 の SDLP の要約を表 2.7.6.14-4 及び表 2.7.6.14-5 に示す.

Day 2 におけるプラセボ投与後と比較したズラノロン 30 mg 単回投与後の SDLP は，統計学的に有意な増加を示した (調整平均差 = 3.137 cm，p = 0.0002)．95%信頼区間の上限 (4.714 cm) は，事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm を上回った.

ズラノロン 30 mg 投与時の SDLP の平均値 (標準偏差) は，単回投与後 (Day 2) は 31.233 cm (10.0349)，5 日間反復投与後 (Day 6) は 27.407 cm (6.8305) であり，反復投与後の方が小さかった．また，ズラノロン 30 mg を 4 日間反復投与した後にズラノロン 60 mg を投与したときの SDLP 平均値 (標準偏差) は 33.124 cm (10.4255) であり，ズラノロン 30 mg を 5 日間反復投与したときよりも大きかった.

表 2.7.6.14-4 Day 2 の SDLP の要約 (FAS)

Statistic	Zuranolone 30 mg Days 1-5 (N = 57)	Zuranolone 30 mg Days 1-4 Zuranolone 60 mg Day 5 (N = 59)	Zopiclone 7.5 mg Days 1 & 5 (N = 58)	Placebo Days 1-5 (N = 58)
N	57	59	58	58
Mean (SD)	31.233 (10.0349)	30.208 (8.5994)	31.416 (8.6413)	27.345 (5.7565)
Median	29.080	28.830	29.575	26.240
Min, Max	16.11, 72.64	16.22, 53.16	17.12, 60.57	14.81, 47.34
LS Means [a]	31.577	30.350	31.414	27.826
p-value for period [a]	0.0409			
p-value for sequence [a]	0.2269			

	Zuranolone 30 mg vs Placebo [b]	Zopiclone 7.5 mg vs Placebo
Difference in LS Means, Treatment - Placebo [a]	3.137	3.588
95% CI [a]	(1.560, 4.714)	(1.811, 5.365)
p-value [c]	0.0002	0.0001
Non-inferiority p-value [d]	0.0576	0.1835

CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Mixed effects model with fixed effects for sequence, period and treatment, with repeated observations for participants for each of the driving timepoints, an unstructured covariance structure and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label.
b Zuranolone 30 mg vs placebo difference in LS means is estimated as the average of two zuranolone treatment groups vs

placebo.
c P-value tests null hypothesis that difference in LS means = 0 versus alternative hypothesis that difference in LS means ≠ 0.
d Non-inferiority p-value tests null hypothesis that difference in LS means ≥ 4.4 versus alternative hypothesis that difference in LS means < 4.4.
出典：5.3.4.1-03_Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6.14-5 Day 6 の SDLP の要約 (FAS)

Statistic	Zuranolone 30 mg Days 1-5 (N = 57)	Zuranolone 30 mg Days 1-4 Zuranolone 60 mg Day 5 (N = 59)	Zopiclone 7.5 mg Days 1 & 5 (N = 58)	Placebo Days 1-5 (N = 58)
N	57	56	58	58
Mean (SD)	27.407 (6.8305)	33.124 (10.4255)	28.621 (6.1880)	26.373 (5.4590)
Median	25.640	30.955	28.205	25.285
Min, Max	14.88, 49.09	16.68, 59.98	15.64, 42.69	16.61, 43.18
LS Means [a]	27.752	33.166	28.410	26.685
p-value for period [a]	0.0055			
p-value for sequence [a]	0.7621			

	Zuranolone 30 mg vs Placebo	Zuranolone 60 mg vs Placebo	Zopiclone 7.5 mg vs Placebo
Difference in LS Means, Treatment - Placebo [a]	1.068	6.482	1.726
95% CI [a]	(−0.519, 2.654)	(4.879, 8.084)	(0.209, 3.243)
p-value [b]	0.1853	< 0.0001	0.0262
Non-inferiority p-value [c]	< 0.0001	0.9943	0.0004

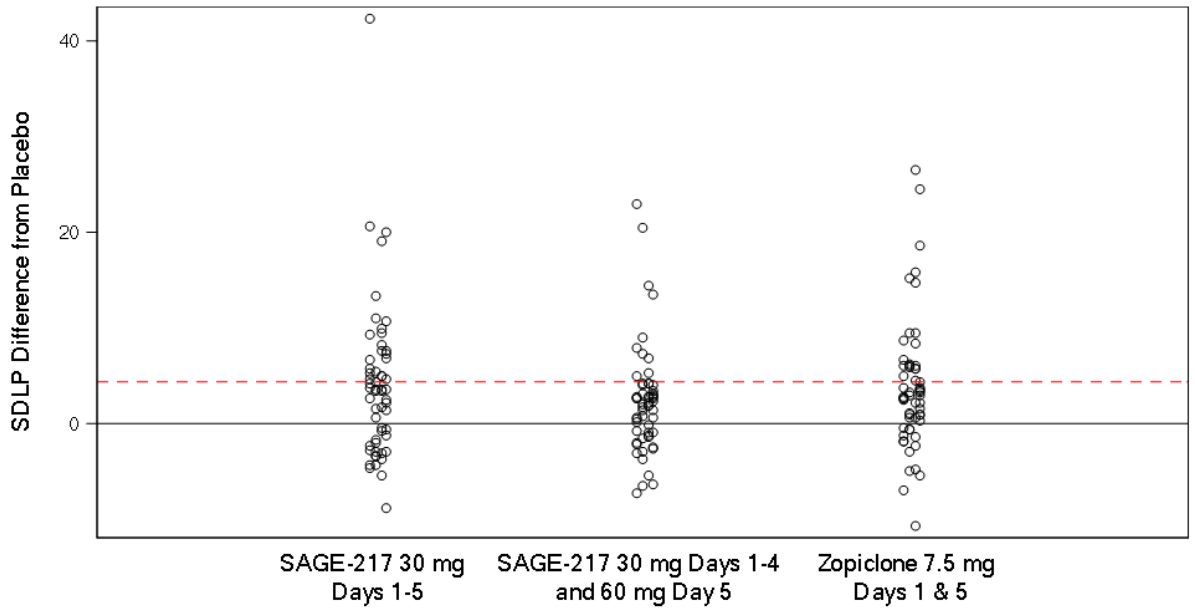
CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
a Mixed effects model with fixed effects for sequence, period and treatment, with repeated observations for participants for each of the driving timepoints, an unstructured covariance structure and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label.
b P-value tests null hypothesis that difference in LS means = 0 versus alternative hypothesis that difference in LS means ≠ 0.
c Non-inferiority p-value tests null hypothesis that difference in LS means ≥ 4.4 versus alternative hypothesis that difference in LS means < 4.4.
出典：5.3.4.1-03_Table 14.2.1.1.2

Day 2 及び Day 6 の Treatment 別の SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の分布を図 2.7.6.14-2 及び図 2.7.6.14-3 に示す.

プラセボ投与と比較した Day 2 における SDLP の試験参加者内の差の分布解析から，ズラノロン 30 mg 投与の 22 例 (38.6%) が基準値の 4.4 cm を上回ったことが示された.

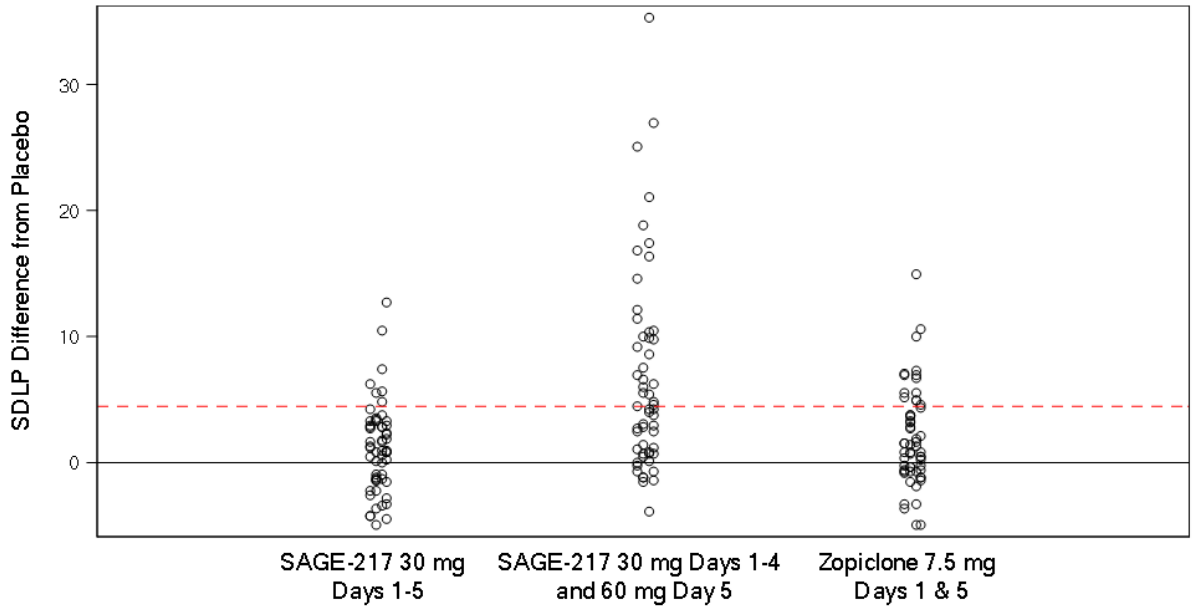
プラセボ投与と比較した Day 6 における SDLP の試験参加者内の差の分布解析から，ズラノロン 30 mg 投与の 7 例 (12.3%) が基準値の 4.4 cm を上回ったことが示された. ズラノロン 60 mg 投与では，27 例 (48.2%) が基準値の 4.4 cm を上回った.

図 2.7.6.14-2 Day 2 の Treatment 別の SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の分布 (FAS)



SAGE-217 = zuranolone; SDLP = standard deviation of lateral position
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% BAC and placebo.
出典：5.3.4.1-03_Figure 14.2.2.1.1

図 2.7.6.14-3 Day 6 の Treatment 別の SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の分布 (FAS)



SAGE-217 = zuranolone; SDLP = standard deviation of lateral position
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% BAC and placebo.
出典：5.3.4.1-03_Figure 14.2.2.2.1

(2)　副次評価項目

(A)　自動車運転能力評価項目

自動車運転能力評価項目の結果の要約を表 2.7.6.14-6 に示す.

自動車運転能力評価項目のパフォーマンスの低下量が大きい順に，ズラノロン 30 mg 4 日間反復投与＋60 mg 単回投与後，ズラノロン 30 mg 単回投与後，ズラノロン 30 mg 5 日間反復投与後であり，SDLP でみられた結果と同様であった.

表 2.7.6.14-6　　自動車運転能力評価項目の結果の要約 (FAS)

Endpoint	Day 2	Day 6	
	Zuranolone 30 mg vsPlacebo	Zuranolone 30 mg Days 1-5 vs Placebo	Zuranolone 30 mg Days 1-4, Zuranolone 60 mg Day 5 vs Placebo
Maintenance of Lane Position			
Lane Exceedance Number	**0.424**	0.233	**1.002**
Lane Exceedance Maximum (cm)	**21.8**	−3.5	**31.0**
Lane Exceedance Duration (sec)	**25.6**	9.6	**53.3**
Speed Control			
Speed Deviation (m/s)	**0.078**	**0.098**	**0.200**
Average Speed (m/s)	−0.014	−0.029	**−0.145**
Excessive Speed Count	-0.1	0.0	0.1
Other Safety Measures			
Excessive Ay	0.1	3.1	5.6
Total Collisions	0.31	−0.04	0.11
Divided Attention			
Correct Responses	−0.1	−0.1	**−0.3**
Omission Errors	0.1	0.1	**0.3**
Commission Errors	0.0	−0.0	0.1
Reaction Time (sec)	**0.059**	0.010	**0.123**
SD of Reaction Time (sec)	0.042	0.029	0.063

SD = standard deviation
Data shown are least squares mean unless otherwise noted. Bolded results are statistically significant.
出典：5.3.4.1-03_Table 14.2.2.1.1～14.2.5.5.2

(B)　CogScreen SDC テスト

SDC テストの正確な反応回数及び反応時間の標準偏差は，ズラノロン 30 mg 単回投与後 (Day 2) 及びズラノロン 30 mg 5 日間反復投与後 (Day 6) のいずれにおいてもプラセボと比較して有意な低下がみられたが，反応の正確性は低下がみられたものの有意ではなかった．ズラノロン 30 mg を 4 日間反復投与後に 60 mg を単回投与したときは，正確な反応回数，反応時間の標準偏差及び反応の正確性のいずれにおいてもプラセボと比較して有意な低下がみられた.

(C)　カロリンスカ眠気尺度のスコア，VAS による試験参加者の運転意欲及び自動車運転能力の自己評価

カロリンスカ眠気尺度のスコア並びに VAS による試験参加者の運転意欲及び自動車運転能力の自己評価について，ズラノロン 30 mg 単回投与後 (Day 2) に悪化が認められたが，Day 6 では影響が認められなかった．ズラノロン 30 mg を 4 日間反復投与後，Day 5 にズラノロン 60 mg を単回投与したときでは，より大きな影響が認められた.

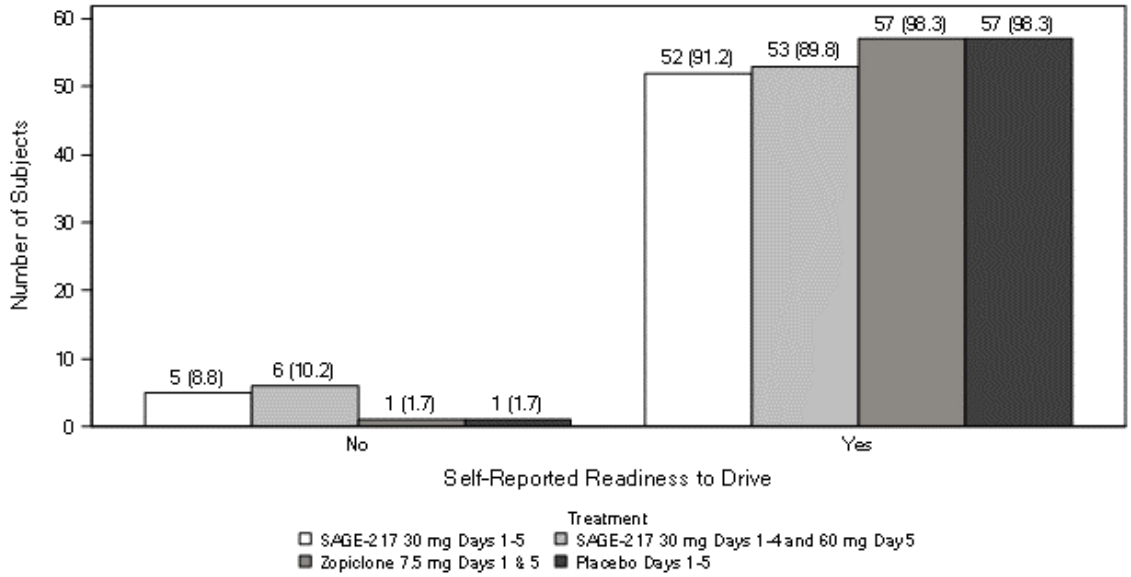
(D) 自己申告による運転に対する自己認識

Day 2 及び Day 6 の自己申告による運転に対する自己認識の棒グラフを図 2.7.6.14-4 及び図 2.7.6.14-5 に示す．自己申告による運転に対する自己認識の評価では，「今，運転しても安全と感じますか？」という質問に対して，「はい」又は「いいえ」で回答した．

Day 2 では，4 つの Treatment の間で有意な差は認められなかった．Day 2 に安全運転できると感じると報告した試験参加者の割合は，ズラノロン 30 mg 投与の試験参加者では 91.2%，ズラノロン 30 mg + 60 mg 投与 (ズラノロン 30 mg 単回投与後) の試験参加者では 89.8%，ゾピクロン 7.5 mg 及びプラセボ投与の試験参加者では，いずれも 98.3%であった．

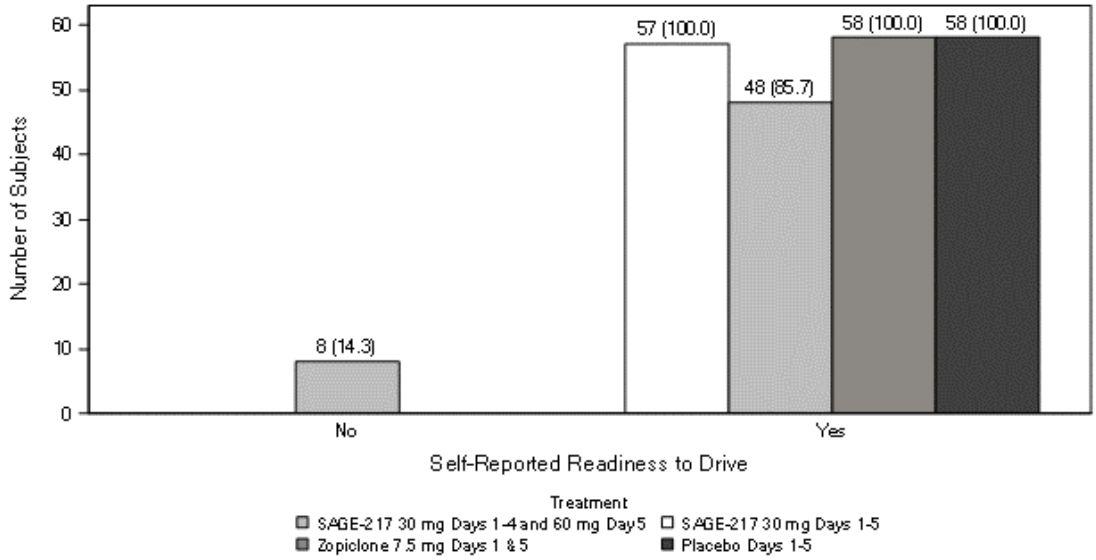
Day 6 に安全運転できると感じると報告した試験参加者の割合は，ズラノロン 30 mg，ゾピクロン 7.5 mg 及びプラセボ投与の試験参加者ではいずれも 100%であったが，ズラノロン 30 mg/60 mg 投与では 85.7%であった．この結果から 14.3%の試験参加者が，ズラノロン 60 mg 投与後に運転へ及ぼす影響を自覚していることが示された．

図 2.7.6.14-4 Day 2 の自己申告による運転に対する自己認識の棒グラフ (FAS)



SAGE-217 = zuranolone
Number of participants and percentage (in parentheses) are shown at the top of bars.
出典：5.3.4.1-03_Figure 14.2.6.1

図 2.7.6.14-5 Day 6 の自己申告による運転に対する自己認識の棒グラフ (FAS)



SAGE-217 = zuranolone
Number of participants and percentage (in parentheses) are shown at the top of bars.
出典：5.3.4.1-03_Figure 14.2.6.2

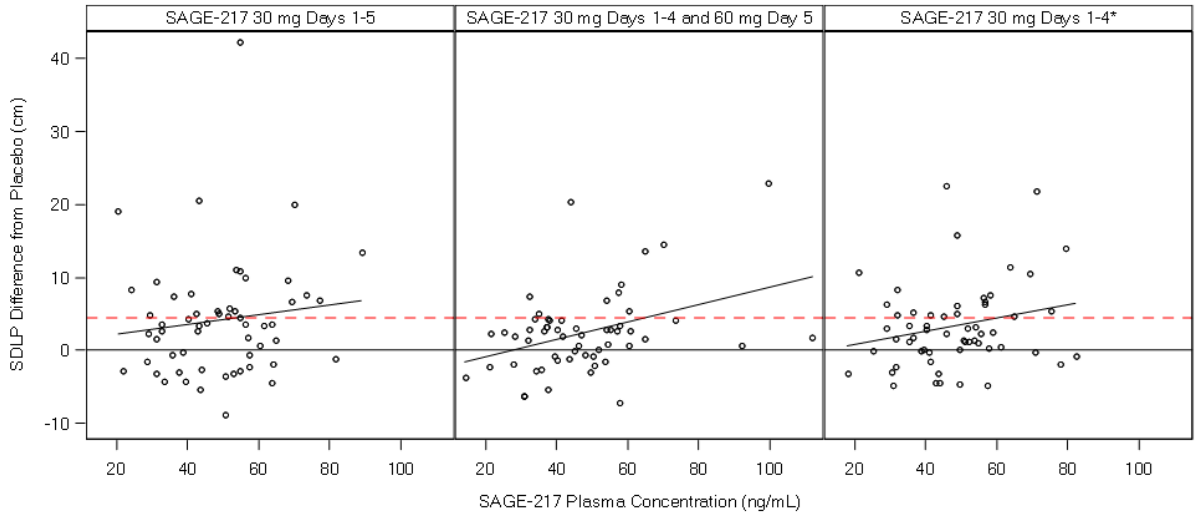
2.7.6.14.2.3 その他：ズラノロン血漿中濃度と SDLP の相関関係

Day 2 及び Day 6 における投与後 8.5 時間のズラノロン血漿中濃度による SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の散布図を図 2.7.6.14-6 及び図 2.7.6.14-7 に示す.

Day 2 の結果は，ズラノロン 30 mg 投与後の血漿中濃度 (Treatment A と Treatment B の Day 2 の平均) が高いほど SDLP が高くなる相関の傾向を示した (r = 0.2311；p = 0.0810).

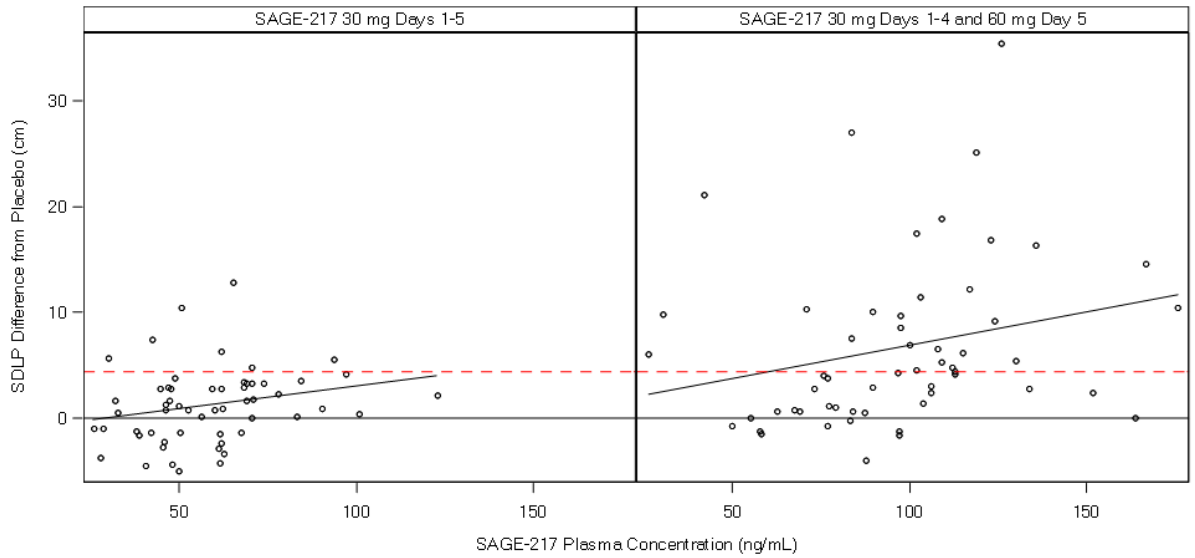
ピアソンの相関係数は，Day 6 のズラノロン 30 mg 及び 60 mg の有意に近い関係を示した (p = 0.0759 及び p = 0.0652). スピアマンの順位相関係数は，ノンパラメトリックに試験した場合，Day 5 の投与量が 30 mg 及び 60 mg のいずれにおいても，Day 6 のズラノロンの血漿中濃度が高いと SDLP が有意に高くなることを示した (30 mg で r = 0.3333；p = 0.0121，60 mg で r = 0.3939；p = 0.0027).

図 2.7.6.14-6 Day 2 のズラノロン血漿中濃度による SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の散布図—投与後 8.5 時間 (FAS)



SAGE-217 = zuranolone; SDLP = standard deviation of lateral position
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% BAC and placebo.
* Zuranolone 30 mg Days 1-4 results are based on the averages of Day 2 results from both zuranolone treatments (zuranolone 30 mg Days 1-5 and zuranolone 30 mg Days 1-4, 60 mg Day 5).
出典：5.3.4.1-03_Figure 14.2.3.1

図 2.7.6.14-7 Day 6 のズラノロン血漿中濃度による SDLP の試験参加者内のプラセボと差の散布図—投与後 8.5 時間 (FAS)



SAGE-217 = zuranolone; SDLP = standard deviation of lateral position
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% BAC and placebo.
出典：5.3.4.1-03_Figure 14.2.3.2

2.7.6.14.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.14-7 に示す.

有害事象の発現割合は高い順に，ズラノロン 30 mg/60 mg 投与 (Treatment B) 69.5% (41/59 例), ズラノロン 30 mg 投与 (Treatment A) 54.4% (31/57 例), ゾピクロン投与 (Treatment C) 50.0% (29/58 例), プラセボ投与 (Treatment D) 25.9% (15/58 例) であった．有害事象のほとんどが軽度又は中等度で，治験終了までに回復した．高度の有害事象は，ズラノロン 30 mg/60 mg 投与に 3 例 (ウイルス性胃腸炎が 2 例，便秘が 1 例), ゾピクロン投与に 1 例 (ウイルス性胃腸炎) に発現したが，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された．死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．治験中止に至った有害事象はズラノロン 30 mg/60 mg 投与で 2 例に認められた.

表 2.7.6.14-7 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	Treatment				Overall (N = 60) n (%), m
	Zuranolone 30 mg Days 1-5 (N = 57) n (%), m	Zuranolone 30 mg Days 1-4, Zuranolone 60 mg Day 5 (N = 59) n (%), m	Zopiclone 7.5 mg Days 1 & 5 (N = 58) n (%), m	Placebo Days 1-5 (N = 58) n (%), m	
Any TEAE	31 (54.4), 80	41 (69.5), 137	29 (50.0), 72	15 (25.9), 30	51 (85.0), 319
TEAE by highest severity [a]					
Mild	25 (43.9), 72	29 (49.2), 120	25 (43.1), 68	10 (17.2), 24	46 (76.7), 284
Moderate	6 (10.5), 8	9 (15.3), 14	3 (5.2), 3	5 (8.6), 6	19 (31.7), 31
Severe	0	3 (5.1), 3	1 (1.7), 1	0	4 (6.7), 4
Any AE leading to study withdrawal	0	2 (3.4), 4	0	0	2 (0.9), 4
Any AE leading to IP discontinuation	0	2 (3.4), 4	1 (1.7), 1	0	3 (1.3), 5
Any SAE	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0

AE = adverse event; IP = investigational product; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs are assigned to the most recent treatment occurring at the time of AE onset.
a If a participant experienced more than 1 AE in a category, the participant was counted only once at the highest severity reported (severe > moderate > mild); AEs with missing severity, if any, are excluded.
出典：5.3.4.1-03_Table 14.3.1.1

ズラノロン 30 mg 投与又はズラノロン 30 mg/60 mg 投与のいずれかで発現割合が 3%超の有害事象を表 2.7.6.14-8 に示す.

ズラノロン 30 mg 投与又はズラノロン 30 mg/60 mg 投与のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象は，傾眠 (ズラノロン 30 mg 投与で 22.8%，ズラノロン 30 mg/60 mg 投与で 22.0% [以下同順]), 疲労 (10.5%, 15.3%), 頭痛 (14.0%, 10.2%), 浮動性めまい (8.8%, 27.1%), 悪心 (3.5%, 20.3%)，振戦 (3.5%，11.9%) 及び便秘 (8.8%，10.2%) であった.

表 2.7.6.14-8 ズラノロン 30 mg 投与又はズラノロン 30 mg/60 mg 投与のいずれかで発現割合が 3%超の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Zuranolone 30 mg Days 1-5 (N = 57) n (%)	Zuranolone 30 mg Days 1-4, Zuranolone 60 mg Day 5 (N = 59) n (%)	Placebo Days 1-5 (N = 58) n (%)	Zopiclone 7.5 mg Days 1 & 5 (N = 58) n (%)
Participants with any TEAE	31 (54.4)	41 (69.5)	15 (25.9)	29 (50.0)
神経系障害	23 (40.4)	32 (54.2)	10 (17.2)	19 (32.8)
浮動性めまい	5 (8.8)	16 (27.1)	0	0
傾眠	13 (22.8)	13 (22.0)	3 (5.2)	3 (5.2)
頭痛	8 (14.0)	6 (10.2)	7 (12.1)	3 (5.2)
振戦	2 (3.5)	7 (11.9)	0	0
注意力障害	2 (3.5)	0	0	1 (1.7)
平衡障害	1 (1.8)	4 (6.8)	0	0
運動低下	0	3 (5.1)	0	0
感覚鈍麻	0	2 (3.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (14.0)	17 (28.8)	1 (1.7)	5 (8.6)
疲労	6 (10.5)	9 (15.3)	0	5 (8.6)
不快感	1 (1.8)	3 (5.1)	0	0
無力症	0	3 (5.1)	0	0
胃腸障害	9 (15.8)	16 (27.1)	6 (10.3)	12 (20.7)
悪心	2 (3.5)	12 (20.3)	1 (1.7)	3 (5.2)
便秘	5 (8.8)	6 (10.2)	4 (6.9)	4 (6.9)
鼓腸	2 (3.5)	1 (1.7)	0	2 (3.4)
嘔吐	1 (1.8)	3 (5.1)	0	1 (1.7)
消化不良	0	2 (3.4)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (3.5)	3 (5.1)	3 (5.2)	1 (1.7)
上気道感染	2 (3.5)	1 (1.7)	2 (3.4)	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)
精神障害	1 (1.8)	6 (10.2)	1 (1.7)	1 (1.7)
失見当識	0	2 (3.4)	0	0
耳および迷路障害	0	2 (3.4)	0	2 (3.4)
回転性めまい	0	2 (3.4)	0	1 (1.7)
心臓障害	0	2 (3.4)	0	1 (1.7)
動悸	0	2 (3.4)	0	1 (1.7)

TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAEs are categorized by the most recent treatment received prior to the event. If a participant experienced more than one AE within the same preferred term, the participant is counted only once under that preferred term.
出典：5.3.4.1-03_Table 14.3.1.3

(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

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ズラノロン 30 mg/60 mg 投与に 2 例で 4 件，ゾピクロン投与に 1 例で 1 件発現した．いずれも軽度又は中等度であり，接触皮膚炎 1 件を除く全て

の事象が発現同日に回復した．治験終了時点で未回復であった接触皮膚炎は，ゾピクロン投与に発現し，軽度であり，治験薬との因果関係はなしと判断された．ズラノロン 30 mg/60 mg 投与に発現した 4 件は，いずれも治験薬との因果関係ありと判断された．

(4) 臨床検査

臨床検査値はわずかな変化のみで経時的に安定しており，本治験を通じて傾向は認められなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び ECG パラメータに臨床的に意義のあるベースラインからの平均変化量は認められなかった．

(6) C-SSRS

C-SSRS 評価の結果，自殺念慮，自殺行動及び非自殺性自傷行為を示唆された試験参加者はいなかった．

2.7.6.14.3 結論

ズラノロン 30 mg を 5 日間反復投与したとき，初回投与翌日 (Day 2) は統計学的に有意な運転への影響が認められたが，投与 5 日後では影響が小さくなった．SDC 評価による統計学的に有意な認知機能への影響は，投与 5 日後に明らかであった．カロリンスカ眠気尺度による主観的眠気のわずかな増加が，投与 2 日後に認められた．

ズラノロン 30 mg を 4 日間投与後に 60 mg を単回投与したときは，自動車運転能力，認知機能及び主観的眠気に及ぼした影響が，ズラノロン 30 mg を 5 日間反復投与したときよりも増大しており，60 mg へ増量後の朝に影響がより強くなることが示唆された．

各運転シミュレーションの前に，試験参加者は安全に運転できるかどうか問われた．全ての投与を通じて，大部分の試験参加者 (85%超) が安全に運転できると答えた．この試験参加者の見解にもかかわらず，SDLP に基づく自動車運転能力への影響が，ズラノロン及びゾピクロン投与時で認められた．これは試験参加者が自動車運転能力に及ぼす投与の影響に気付いていなかったことを示す．

ズラノロン 30 mg 単回投与後の血漿中濃度が高いほど SDLP が高くなる相関関係の傾向が確認された．ピアソンの相関係数は，Day 6 のズラノロン 30 mg 及び 60 mg の有意に近い関係を示している．ノンパラメトリックに試験した場合，Day 5 のいずれの投与量においても，ズラノロンの血漿中濃度が高いと SDLP が高くなるという有意な相関関係が Day 6 に示された．

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．有害事象の発現割合は，ズラノロン 30 mg/60 mg 投与 69.5% (41/59 例)，ズラノロン 30 mg 投与 54.4% (31/57 例)，ゾピクロン投与 50.0% (29/58 例)，プラセボ投与 25.9% (15/58 例) であった．発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり，ズラノロン 30 mg 及び 60 mg の両投与量における忍容性は概ね良好であった．

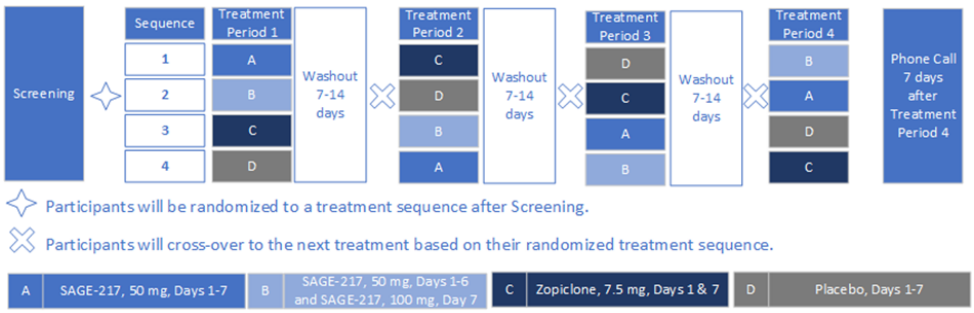
2.7.6.15 自動車運転能力評価試験-2 (217-CLP-117)

[添付資料 5.3.4.1-04]

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.15-2 に示す.

表 2.7.6.15-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-CLP-117
目的	1. 主目的 ● CRCDS-MiniSim の CVDA 運転シナリオを用いて，ズラノロンの投与翌日の自動車運転能力への持越し効果をプラセボと比較評価する. 2. 副次目的 ● ズラノロンの投与翌日の認知機能への持越し効果をプラセボと比較評価する. ● ズラノロンの安全性及び忍容性を評価する. 3. その他 ● ズラノロンの血漿中濃度と自動車運転能力評価項目との潜在的関連性を検討する.
治験デザイン	本治験は，健康成人を対象にズラノロンの投与翌日のシミュレータによる自動車運転能力及び認知機能への持越し効果を評価する無作為化，二重盲検，実薬及びプラセボ対照，4 群 4 期クロスオーバー試験であった. 適格性が確認できた試験参加者を年齢 (50 歳未満，50～64 歳，65 歳以上) で層別化し，下図で示すとおり，4 つの投与順序 (Sequence 1～4) のうちいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割付けた．各投与は 23 時頃に食後経口投与とした．それぞれ 4 つの投与内容は以下のとおりである.  SAGE-217 = ズラノロン ● Treatment A (ズラノロン 50 mg 投与)：Day 1～7 にズラノロン 50 mg を投与 ● Treatment B (ズラノロン 50 mg/100 mg 投与)：Day 1～6 にズラノロン 50 mg を投与，Day 7 にズラノロン 100 mg を投与 ● Treatment C (ゾピクロン投与)：Day 1 及び Day 7 にゾピクロン 7.5 mg を投与，Day 2～6 にプラセボを投与 ● Treatment D (プラセボ投与)：Day 1～7 にプラセボを投与 試験参加者は，各 Treatment の Day 1～9 に入院した．各 Treatment の間には 7～14 日のウォッシュアウト期間を設けた．自動車運転能力の評価は，Day 1 及び Day 7 の投与から約 9 時間後の Day 2 及び Day 8 の朝に，CRCDS-MiniSim の CVDA 運転シナリオを用いて行っ

項目	内容
	た．試験参加者は，スクリーニング期に運転シミュレータのトレーニングを受けて練習を行い，Day 1 及び Day 7 の夜の投与前に 20 分間のシミュレーション運転を行った．試験参加者は，次の Treatment の Day 1 に再入院し，割付けられた投与順序に従って治験薬の投与を受けた．
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 21 歳以上の健康な男性又は女性．スクリーニング時の病歴，臨床検査評価，バイタルサイン，ECG 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．年齢が 65 歳以上で，安定状態で十分にコントロールされている慢性疾患を有する場合，各疾患の治療薬が 2 薬剤以下であり (ただし，本治験のいずれの治験薬とも薬物間相互作用のリスクを伴わないこと)，ほかの組入れ基準を満たしている者．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 ● スクリーニング評価時の体重が 50.0 kg 以上かつ BMI が 18.0 以上 35.0 以下の者 ● 有効な運転免許証を所有し (及び提示する意思があり)，積極的に運転 (過去 3 年間で，年間 6000 km [約 3500 マイル] 以上走行) している者 3. 除外基準 ● 年齢が 65 歳未満で，感染，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，それらの重大な病歴がある者，又は本治験参加に過度のリスクを伴うその他の医学的な問題があると治験責任医師が判断した者．年齢が 65 歳以上で，本治験参加に過度のリスクを伴うと治験責任医師が判断した医学的問題を有する者 (安定状態で十分にコントロールされている慢性疾患は除く) ● スクリーニング前 24 ヵ月以内に自殺行動歴がある者，スクリーニング時又は各 Treatment の入院時に，C-SSRS の質問 3，4，もしくは 5 に「はい」と回答した者，又は治験責任医師が現時点で自殺のリスクがあると判断した者
目標症例数	約 60 例
症例数の設定根拠	症例数は，ズラノロンとプラセボで臨床的に意義のある差がないときに，正しく臨床的に意義のある SDLP の平均差がないと結論付けることができる確率を 85%以上確保するように設定した．この臨床的に意義のある平均差の値は，本運転シミュレータのシナリオを用いて血中アルコール濃度 0.05%で示された SDLP 平均差の両側 95%信頼区間の上限より，4.4 cm と定義した．SDLP の試験参加者内標準偏差を 6.0 cm と仮定し，臨床的に意義のない真の平均差を 1.5 cm と仮定した場合，両側 95%信頼区間の上限が 4.4 cm 未満となることを 85%以上の確率で確認できる例数は 52 例となる．本治験において，確実に試験参加者 52 例が 4 つの Treatment を完了するためには，60 例の試験参加者の無作為化が必要と概算された．
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) ゾピクロン 7.5 mg 錠，プラセボカプセル
投与方法	割付けられた投与順序に従い，ズラノロン 50 mg，100 mg，ゾピクロン 7.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夜食後経口投与
投与期間	7 日間 × 4 期
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した． A 主要評価項目 単回投与及び反復投与後の走行中の横揺れの程度 (SDLP) B 副次評価項目 ● 自動車運転能力評価項目 – 車線からの超過：超過した回数，最大値，持続時間，及び超過した区間 – 速度超過 – 平均速度及び速度逸脱 – Ay の過大 (コーナリング速度閾値の超過) 及び衝突の合計回数

項目	内容
	– 分割的注意：正確な反応，見落としエラー，任務エラー，反応時間及び反応時間の標準偏差 ● CogScreen SDC テスト – 正確な反応回数 – 反応の正確性 – 反応時間の標準偏差 ● カロリンスカ眠気尺度のスコア ● VAS による試験参加者の運転意欲及び自動車運転能力の自己評価 ● 自己申告による運転に対する自己認識 2. 安全性の評価 ● 治験薬投与下の有害事象 (以下，有害事象) の発現割合．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，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．治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした． ● バイタルサイン，臨床検査データ，ECG パラメータ，並びに C-SSRS による自殺念慮及び自殺行動のベースラインからの変化量 3. その他 ● ズラノロン血漿中濃度と SDLP 又は自動車運転能力もしくは認知機能の他の評価項目との関連性
統計解析方法	解析対象集団 ● 無作為割付集団：無作為割付けされた全試験参加者 ● FAS：無作為割付後，治験薬を投与された全試験参加者のうち，ベースライン評価及びベースライン後の有効性評価を 1 回以上実施された試験参加者 ● 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与された全試験参加者 ● PK 解析対象集団：安全性解析対象集団で，妥当な血漿中濃度を測定できた血液を 1 サンプル以上採取された試験参加者 1. 有効性の解析 A 主要評価項目の解析 SDLP データは，試験参加者の反復期で投与順序，Treatment 及び投与群を固定効果とした混合効果モデルを用いて解析した．個別解析モデルは，Day 2 及び Day 8 の結果に対して実施した．投与効果に加え，Treatment 及び投与順序の影響の有意性検定に関する p 値を示した．全ての実薬対プラセボについて，平均差のペアワイズ比較及び差の両側 95%信頼区間を示した．注目すべき比較は，1) 反復投与後のズラノロン 50 mg 対プラセボ (Day 8)，2) 単回投与後のズラノロン 50 mg 対プラセボ (Day 2)，3) ズラノロン 50 mg/100 mg 対プラセボ (Day 8) であった．比較 2) については，50 mg の影響を (均等の重み付けで，投与 A と B の LS 平均値を用いて Day 2 から) プラセボと比較した．正式な統計学的検定は (実施された場合)，有意水準 $\alpha = 0.05$ で両側検定を用いて行った． 主要評価項目の SDLP の多重性に対応するため，ズラノロン (50 mg) 反復投与対プラセボ，ズラノロン (50 mg) 単回投与対プラセボ，ズラノロン高用量 (50 mg/100 mg) 対プラセボの順で検定を行った．ズラノロンの投与量とプラセボにおける SDLP の差の両側 95%信頼区間の上限が 4.4 cm 未満だった場合，その投与量はプラセボに対し非劣性とみなした．それによって，ズラノロンの自動車運転能力の影響は，衝突のリスクを増加させる血中アルコール濃度 0.05%でみられる影響未満であると結論付けた． 主要評価項目の解析には FAS を用いた． B 副次評価項目の解析 副次評価項目の VAS，カロリンスカ眠気尺度のスコア，SDC 及び自動車運転能力は，主要評価項目と同様のモデルを用いて評価した． 副次評価項目の解析には FAS を用いた．

項目	内容
	2. 安全性の解析 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，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 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現割合を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． ズラノロンの安全性及び忍容性は，有害事象の発現割合並びにバイタルサイン，臨床検査データ，ECG パラメータ，C-SSRS による自殺念慮及び自殺行動のベースラインからの変化量で評価した．全ての安全性評価項目は，安全性解析対象集団を基に Treatment 別で要約した． 3. 薬物動態の解析 ズラノロン血漿中濃度と SDLP の潜在的関連性を，プラセボとの差について各 Treatment 別に相関関係 (スピアマン及びピアソン) とグラフ (散布図) で示した．
実施地域及び施設数	カナダ，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.15-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening	Double-Blind Treatment Periods 1 through 4 [a]					Follow-up (Telephone)
Day	**−28 to −1**	**1 (Admission)**	**2**	**7**	**8**	**9 and/or ET [b]**	**Period 4 Day 14 (± 2d)**
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion	X	X					
Demographics	X						
Medical history	X						
Epworth Sleepiness Scale	X						
Body weight/height [c]/BMI	X					X (Period 4 only)	
Physical examination [d] (full)	X					X (Period 4 only)	
Physical examination [d] (brief)		X					
HIV and hepatitis screen	X						
Hematology/chemistry/urinalysis/ coagulation	X	X				X	
Pregnancy test[e]	X	X				X	
FSH (postmenopausal women only) [f]	X						
Urine drug/alcohol screen	X	X					
Vital signs [g]	X	X				X	
C-SSRS [h]	X	X				X	
12-lead ECG	X	X				X	
Randomization		X [i]					
Screen and familiarize CRCDS-MiniSim	X (Day −28 to −3)						
Simulator Sickness Questionnaire	X (Day −28 to −3)						
Practice CogScreen and CRCDS-MiniSim [j]	X	X		X			
Administer IP [k]		X (qHS Days 1 through 7)					
Plasma PK collection [l]			X	X	X		
CogScreen Symbol Digit Coding [m]			X		X		
Karolinska Sleepiness Scale [m]			X		X		
Self-perceived safety to drive question [m]			X		X		
CRCDS-MiniSim Country Vigilance Divided Attention Drive [n]			X		X		

	Screening	Double-Blind Treatment Periods 1 through 4 [a]					Follow-up (Telephone)
Day	**−28 to −1**	**1 (Admission)**	**2**	**7**	**8**	**9 and/or ET [b]**	**Period 4 Day 14 (± 2d)**
VAS [o]			X		X		
Continuous pulse oximetry [p]				X			
Inpatient		X					
Discharge [q]						X	
Phone call							X
Adverse events/serious adverse events	Ongoing from the time of consent throughout the duration of study participation						
Prior/concomitant medications [r]	X						

BMI = body mass index; CRCDS = Cognitive Research Corporation Driving Simulator; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; d = day; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FSH = follicle-stimulating hormone; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; PK = pharmacokinetic; qHS = each evening at bedtime; VAS = visual analog scale

a Participants were admitted to the clinical research unit on Day 1 of each treatment period and remained housed in the investigational unit until completion of all assessments on Day 9. Each treatment period was separated by a washout of at least 7 days and no more than 14 days between administration of the last dose in one period and administration of the first dose in the next period.

b In the event of ET, efforts were to be made to obtain the safety assessments indicated for the day of discharge (Day 9).

c Height was measured at Screening only.

d A symptom-directed physical examination may have been conducted at any time as needed.

e Serum pregnancy test (all women) at Screening. Urine pregnancy test for women of childbearing potential only on Day 1 and Day 9/ET.

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

g Vital signs included blood pressure, heart rate, respiratory rate, pulse oximetry, and oral temperature (°C). Heart rate and blood pressure were collected in supine position after the participant had been resting for approximately 3 minutes.

h The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening, and the “Since Last Visit” C-SSRS form was completed on Day 1 and Day 9/ET.

i Participants were randomized to a treatment sequence on Day 1 of Period 1.

j Participants completed a training and practice CogScreen Symbol Digit Coding session at Screening and completed a practice CogScreen Symbol Digit Coding session prior to dosing on Days 1 and 7. Participants completed a practice drive on the CRCDS at Screening and completed the practice drive prior to dosing on Days 1 and 7.

k IPs were administered at approximately 23:00 according to the treatment sequence assigned at Period 1. IPs were administered with food and 8 ounces (240 mL) of water.

l Separate blood samples for Zuranolone and zopiclone PK analysis were collected; the samples were collected at 8.5 hours (± 5 minutes) postdose on Days 2 and 8 and 15 minutes (± 5 minutes) prior to dosing on Day 7.

m Symbol Digit Coding, Karolinska Sleepiness Scale, and self-perception were completed prior to driving assessments.

n CRCDS-MiniSim drive was completed in the morning starting approximately 9 hours following the previous evening dose.

o Visual analog scales were used to assess participant’s motivation and self-appraisal of their driving performance immediately upon completion of the driving assessment.

p Continuous pulse oximetry began approximately 30 minutes prior to dosing on Day 7 and continued through awakening the morning of Day 8 (approximately 8 hours postdose). In the event of hypoxia, oxygen saturation was to be recorded, in which case, the event was to be recorded as an adverse event and managed as deemed appropriate by the investigator.

q Participants were discharged upon completion of Day 9 assessments if deemed medically stable for discharge by the investigator.

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

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

投与順序別の試験参加者の内訳を表 2.7.6.15-3 に示す.

治験薬を 1 回以上投与された試験参加者は 67 例で，そのうち 58 例 (86.6%) が治験を完了した．中止した試験参加者は 9 例で，中止理由の内訳は試験参加者による申し出が 5 例，有害事象による中止が 2 例，治験実施計画書不遵守及び医師の判断による中止が各 1 例であった.

安全性解析対象集団は 67 例，FAS 及び PK 解析対象集団は各 66 例であった.

表 2.7.6.15-3 投与順序別の試験参加者の内訳 (無作為割付集団)

Category	Treatment Sequence				Overall
	A, C, D, B (N = 17) n (%)	B, D, C, A (N = 18) n (%)	C, B, A, D (N = 16) n (%)	D, A, B, C (N = 16) n (%)	(N = 67) n (%)
Participants dosed in Period 1	17 (100.0)	17 (94.4)	16 (100.0)	15 (93.8)	65 (97.0)
Participants dosed in Period 2	16 (94.1)	17 (94.4)	16 (100.0)	14 (87.5)	63 (94.0)
Participants dosed in Period 3	16 (94.1)	17 (94.4)	15 (93.8)	13 (81.3)	61 (91.0)
Participants dosed in Period 4	16 (94.1)	17 (94.4)	15 (93.8)	10 (62.5)	58 (86.6)
Participants completed study [a]	16 (94.1)	17 (94.4)	15 (93.8)	10 (62.5)	58 (86.6)
Participants early terminated study	1 (5.9)	1 (5.6)	1 (6.3)	6 (37.5)	9 (13.4)
Adverse event	0	0	0	2 (12.5)	2 (3.0)
Withdrawal by participant	0	1 (5.6)	1 (6.3)	3 (18.8)	5 (7.5)
Noncompliance with protocol	0	0	0	1 (6.3)	1 (1.5)
Physician decision	1 (5.9)	0	0	0	1 (1.5)
Randomized Set [b]	17 (100.0)	18 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	67 (100.0)
Full Analysis Set [c]	17 (100.0)	17 (94.4)	16 (100.0)	16 (100.0)	66 (98.5)
Safety Set [d]	17 (100.0)	18 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	67 (100.0)
PK Set [e]	17 (100.0)	17 (94.4)	16 (100.0)	16 (100.0)	66 (98.5)

Treatment A: Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7, Treatment B: Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by 100 mg on Day 7, Treatment C: Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7, Placebo on Days 2 to 6, Treatment D: Placebo on Days 1 to 7

a Participant completed study as indicated in the study conclusion page of electronic case report form, indicating that participant completed all periods and the last follow-up visit.

b All participants who are randomized.

c All randomized participants that have been administered at least one dose of investigational product and have a baseline and at least one post-baseline efficacy assessments value.

d All participants administered at least one dose of investigational product.

e All participants in the Safety Set who have at least one collected blood sample from which a valid plasma concentration can be measured.

出典：5.3.4.1-04_Table 14.1.1.1

(2) 試験参加者特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.6.15-4 に示す．年齢の中央値は 45.0 歳 (範囲：22～81 歳) で，65 歳以上が 7 例 (10.4%)，50～64 歳が 22 例 (32.8%) であった．

表 2.7.6.15-4 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

	Overall (N = 67)
Age at informed consent (years)	
Mean (SD)	45.2 (13.53)
Median	45.0
Minimum, maximum	22, 81
< 50, n (%)	38 (56.7)
50 to 64, n (%)	22 (32.8)
≥ 65, n (%)	7 (10.4)
Sex, n (%)	
Male	38 (56.7)
Female	29 (43.3)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	8 (11.9)
Not Hispanic or Latino	59 (88.1)
Race, n (%)	
Asian	2 (3.0)
Black or African American	3 (4.5)
White	59 (88.1)
Multiple	3 (4.5)
BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.39 (3.123)
Median	25.40
Minimum, maximum	18.5, 34.6

BMI = body mass index; SD = standard deviation
出典：5.3.4.1-04_Table 14.1.3

2.7.6.15.2.2 薬力学

(1) 主要評価項目 (単回投与及び反復投与後の走行中の横揺れの程度)

Day 2 及び Day 8 の SDLP の要約を表 2.7.6.15-5 及び表 2.7.6.15-6 に示す．

Day 2 におけるプラセボ投与後と比較したズラノロン 50 mg 投与後の SDLP は，統計学的に有意な増加を示した (調整平均差 = 7.416 cm，$p < 0.0001$)．SDLP の 95%信頼区間の上限 (10.103 cm) は，事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm (Cognitive Research Corporation の同じ運転シミュレータ及び運転シナリオを用いて血中アルコール濃度 0.05%で示された SDLP) を上回った．

Day 8 におけるプラセボ投与後と比較したズラノロン 50 mg 投与後の SDLP は，統計学的に有意な増加を示した (調整平均差 = 4.602 cm，$p = 0.0106$)．95%信頼区間の上限 (8.113 cm) は，事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm を上回った．

Day 8 におけるプラセボ投与後と比較したズラノロン 100 mg 投与後の SDLP は，統計学的に有意な増加を示した (調整平均差 = 18.941 cm，$p < 0.0001$)．95%信頼区間の上限 (22.556 cm) は，事前に設定した非劣性基準の 4.4 cm を上回った．

表 2.7.6.15-5 Day 2 の SDLP の要約 (FAS)

Statistic	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 Zuranolone 100 mg on Day 7	Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7	Placebo
N	63	60	59	64
Mean (SD)	35.577 (12.3516)	35.520 (11.1717)	32.279 (10.2139)	28.469 (7.6184)
Median	32.460	34.075	31.120	27.805
Minimum, Maximum	16.73, 75.01	16.00, 70.34	21.45, 86.47	14.97, 61.10
LS Mean [a]	35.884	35.734	32.323	28.392

	Zuranolone 50 mg vs Placebo [b]	Zopiclone 7.5 mg vs Placebo
Difference in LS Means, Treatment - Placebo [a]	7.416	3.931
95% CI [a]	(4.730, 10.103)	(1.176, 6.686)
p-value [c]	< 0.0001	0.0056
Non-inferiority p-value [d]	0.9859	0.3681

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation
a Mixed effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, with repeated observations for participants for each of the driving time points, an unstructured covariance structure, and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label.
b Zuranolone 50 mg vs placebo difference in LS means is estimated as the average of 2 Zuranolone treatment groups vs placebo.
c P-value tests null hypothesis that difference in LS means = 0 versus alternative hypothesis that difference in LS means ≠ 0.
d Non-inferiority p-value tests null hypothesis that difference in LS means ≥ 4.4 cm versus alternative hypothesis that difference in LS means < 4.4 cm.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.2.1.1.1

表 2.7.6.15-6 Day 8 の SDLP の要約 (FAS)

Statistic	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 Zuranolone 100 mg on Day 7	Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7	Placebo
N	63	56	59	64
Mean (SD)	31.343 (9.8595)	45.149 (19.5550)	29.675 (7.0044)	26.540 (5.4824)
Median	30.140	38.215	28.200	25.845
Minimum, Maximum	16.27, 82.20	17.41, 99.13	17.65, 50.57	16.16, 40.53
LS Mean [a]	31.208	45.547	29.842	26.606

	Zuranolone 50 mg vs Placebo	Zuranolone 100 mg vs Placebo	Zopiclone 7.5 mg vs Placebo
Difference in LS Means, Treatment - Placebo [a]	4.602	18.941	3.236
95% CI [a]	(1.091, 8.113)	(15.326, 22.556)	(−0.138, 6.610)
p-value [b]	0.0106	< 0.0001	0.0600
Non-inferiority p-value [c]	0.5452	1.0000	0.2478

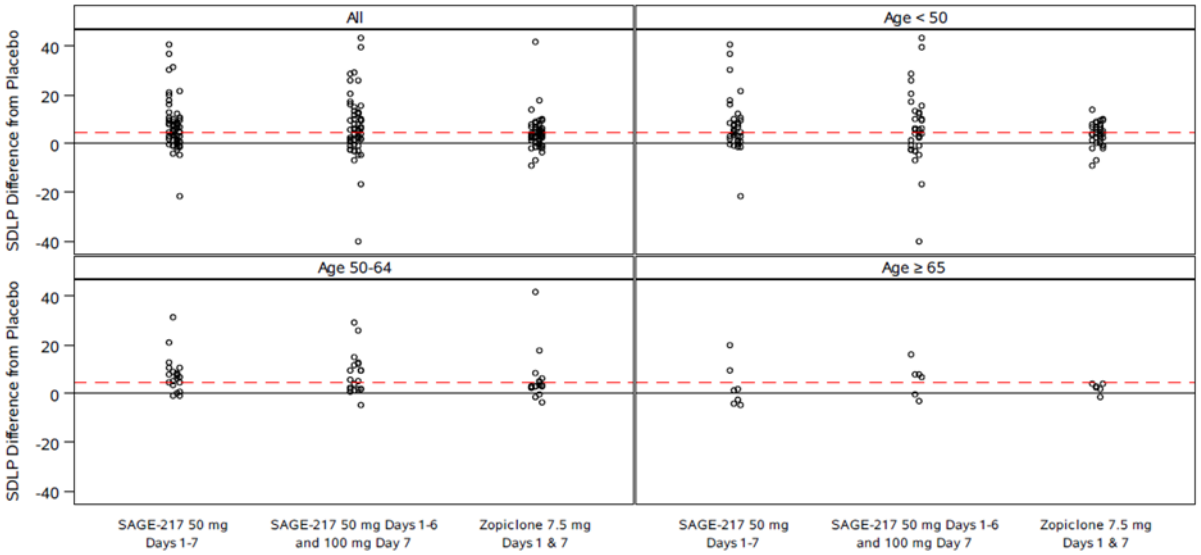
CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation
a Mixed effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, with repeated observations for participants for each of the driving time points, an unstructured covariance structure, and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label.
b P-value tests null hypothesis that difference in LS means = 0 versus alternative hypothesis that difference in LS means ≠ 0.
c Non-inferiority p-value tests null hypothesis that difference in LS means ≥ 4.4 cm versus alternative hypothesis that difference in LS means < 4.4 cm.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.2.1.1.2

Day 2 及び Day 8 における SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の分布を図 2.7.6.15-1 及び図 2.7.6.15-2 に示す.

Day 2 における SDLP のプラセボとの差の試験参加者内の分布解析から，ズラノロン 50 mg 投与試験参加者は，ズラノロン 50 mg 投与で 35 例 (56.5%) 及びズラノロン 50 mg/100 mg 投与で 32 例 (54.2%) が，閾値の 4.4 cm を上回ったことが示された.

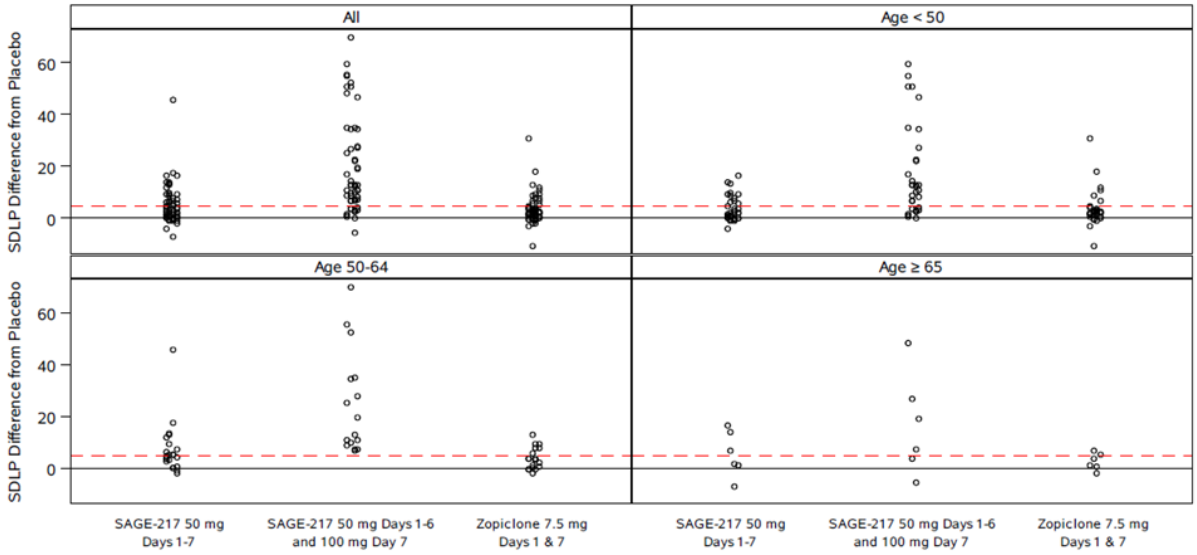
Day 8 における SDLP のプラセボとの差の試験参加者内の分布解析から，ズラノロン 50 mg 投与の 27 例 (43.5%) 及びズラノロン 50 mg/100 mg 投与の 43 例 (78.2%) が，閾値の 4.4 cm を上回ったことが示された.

図 2.7.6.15-1 Day 2 における SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の分布 (FAS)



SAGE-217 = ズラノロン
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% blood alcohol concentration and placebo (Cognitive Research Corporation [data on file]).
出典：5.3.4.1-04_Figure 14.2.2.1.1

図 2.7.6.15-2 Day 8 における SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の分布 (FAS)



SAGE-217 = ズラノロン
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% blood alcohol concentration and placebo (Cognitive Research Corporation [data on file]).
出典：5.3.4.1-04_Figure 14.2.2.1.2

(2) 副次評価項目

(A) 自動車運転能力評価項目

自動車運転能力評価項目の結果の要約を表 2.7.6.15-7 に示す.

ズラノロン 50 mg 単回投与後 (Day 2) の自動車運転能力評価項目は，車線からの超過 (回数，最大値及び持続時間)，速度逸脱，衝突の合計回数並びに反応時間で，プラセボ投与後と比較して統計学的に有意な差が認められた．Day 2 で有意差が認められたこれらの項目は，車線からの超過回数を除き，ズラノロン 50 mg 反復投与後 (Day 8) ではプラセボ投与後と比較して統計学的に有意な差はなかった.

表 2.7.6.15-7 自動車運転能力評価項目の結果の要約 (FAS)

Endpoint	Day 2	Day 8	
	Zuranolone 50 mg vsPlacebo	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7 vs Placebo	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by Zuranolone 100 mg on Day 7 vs Placebo
Maintenance of Lane Position			
Lane Exceedance Number	***0.858***	***0.633***	***2.010***
Lane Exceedance Maximum (cm)	***44.3***	12.1	***85.4***
Lane Exceedance Duration (sec)	***57.4***	30.8	***230.3***
Lane Exceedance Area (cm^2)	24461.3	110389.9	260372.1
Speed Control			
Speed Deviation (m/s)	***0.186***	0.175	***0.632***
Average Speed (m/s)	−0.062	0.080	−0.143
Excessive Speed Count	0.0	0.1	***0.5***

Endpoint	Day 2	Day 8	
	Zuranolone 50 mg vsPlacebo	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7 vs Placebo	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by Zuranolone 100 mg on Day 7 vs Placebo
Other Safety Measures			
Excessive Ay	5.0	0.8	***17.6***
Total Collisions	***0.34***	0.15	***2.00***
Divided Attention			
Correct Responses	−0.4	−0.2	***−2.1***
Omission Errors	0.2	0.2	***1.2***
Commission Errors	0.1	***0.2***	0.2
Reaction Time (sec)	***0.154***	0.079	***0.310***
SD of Reaction Time (sec)	0.050	−0.022	***0.090***

SD = standard deviation
Data shown are differences in least squares means (active - placebo) except for Total Collisions, which is the difference (active - placebo). Bolded/italicized results are statistically significant.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.2.2.1.1～Table 14.2.5.5.2

(B) CogScreen SDC テスト

Day 2 及び Day 8 の SDC テストの結果を表 2.7.6.15-8 に示す.

ズラノロン 50 mg 単回投与後 (Day 2) の SDC テストの正確な反応回数及び反応時間の標準偏差は，プラセボ投与後と比較して統計学的に有意な低下がみられ，正確な反応回数については，ズラノロン 50 mg 反復投与後 (Day 8) も引き続きプラセボ投与後より統計学的に有意な低下がみられた.

表 2.7.6.15-8 SDC テストの結果 (FAS)

Endpoint	Day 2	Day 8	
	Zuranolone 50 mg vs Placebo	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7 vs Placebo	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by Zuranolone 100 mg on Day 7 vs Placebo
Number of Correct Responses	***−8.9***	***−9.7***	***−23.6***
Accuracy (%)	−0.4	−0.4	***−1.1***
SD of Reaction Time (sec)	***0.119***	0.111	***0.701***

SD = standard deviation
Data shown are differences in least squares means (active − placebo). Bolded/italicized results are statistically significant.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.2.6.1.1～Table 14.2.6.3.2

(a) 正確な反応回数

Day 2 のズラノロン 50 mg 投与後合併 (Day 1～7 及び Day 1～6 のズラノロン 50 mg 投与の合併) の正確な反応回数は，プラセボ投与後より少なかった ($p < 0.0001$).

Day 8 のズラノロン 50 mg 投与後の正確な反応回数は，引き続きプラセボ投与後より統計学的に有意に少なく ($p < 0.0001$)，ズラノロン 100 mg 投与後もプラセボ投与後より統計学的に有意に少なかった ($p < 0.0001$).

(b) 反応の正確性

Day 2 のズラノロン 50 mg 投与後合併の反応の正確性は，プラセボ投与後と比較して統計学的に有意な差は示さなかった．

Day 8 のズラノロン 50 mg 投与後の反応の正確性は，プラセボ投与後に対し統計学的に有意な差は示さなかった．ズラノロン 100 mg 投与後の反応の正確性は，プラセボ投与後に対し統計学的に有意な低下を示した ($p = 0.0029$).

(c) 反応時間の標準偏差

Day 2 の SDC の反応時間の標準偏差は，プラセボ投与後と比較してズラノロン 50 mg 投与後合併で統計学的に有意な増加を示した ($p < 0.0001$).

Day 8 のズラノロン 50 mg 投与後の反応時間の標準偏差は，プラセボ投与後に対し統計学的に有意な差は示さなかったが，ズラノロン 100 mg 投与後では，プラセボ投与後と比較して反応時間のばらつきが統計学的に有意に大きかった ($p < 0.0001$).

(C) カロリンスカ眠気尺度のスコア，VAS による試験参加者の運転意欲及び自動車運転能力の自己評価

Day 2 及び Day 8 のカロリンスカ眠気尺度のスコア及び VAS による試験参加者の運転意欲について，プラセボ投与後と比較してズラノロン 50 mg 投与後合併に統計学的に有意な悪化が認められ，Day 8 のズラノロン 100 mg 投与後も同様であった．

自動車運転能力の自己評価については，プラセボ投与後と比較して Day 2 のズラノロン 50 mg 投与後合併に統計学的に有意な低下がみられ，Day 8 のズラノロン 50 mg 投与後では認められなかったが，Day 8 のズラノロン 100 mg 投与後ではプラセボ投与後と比較して統計学的に有意な低下がみられた．

(D) 自己申告による運転に対する自己認識

Day 2 及び Day 8 の自己申告による運転に対する自己認識の要約を表 2.7.6.15-9 及び表 2.7.6.15-10 に示す．自己申告による運転に対する自己認識の評価では，「今，運転しても安全と感じますか？」という質問に対して，「はい」又は「いいえ」で回答した．

Day 2 及び Day 8 の運転に対する自己認識は，ズラノロン 50 mg 投与及びズラノロン 50 mg/100 mg 投与のいずれもプラセボ投与との間に統計学的に有意な差が認められた．

Day 2 のズラノロン 50 mg 投与の 13 例の試験参加者がプラセボ投与後に安全に運転できると感じ，ズラノロン 50 mg 投与後には安全に運転できないと感じた．対してズラノロン 50 mg 投与後に安全に運転できると感じ，プラセボ投与後に安全に運転できないと感じた試験参加者はいなかった ($p = 0.0002$)．Day 2 のズラノロン 50 mg/100 mg 投与の 14 例の試験参加者がプラセボ投与後は安全に運転できると感じ，ズラノロン 50 mg 投与後は安全に運転できないと感じた．対して 1 例のみがズラノロン 50 mg 投与後に安全に運転できると感じ，プラセボ投与後に安全に運転できないと感じた ($p = 0.0010$).

同様のパターンが Day 8 でも認められた．試験参加者 16 例がプラセボ投与後に安全に運転で

きると感じ，ズラノロン 50 mg 反復投与後には安全に運転できないと感じたが，ズラノロン 50 mg の反復投与後に安全に運転できると感じ，プラセボ投与後に安全に運転できないと感じた試験参加者はいなかった ($p < 0.0001$)．ズラノロン 100 mg を投与した試験参加者では，27 例がプラセボ投与後に安全に運転できると感じ，ズラノロン 100 mg 投与後に安全に運転できないと感じた．対して 1 例のみがズラノロン 100 mg 投与後に安全に運転できると感じ，プラセボ投与後に安全に運転できないと感じた ($p < 0.0001$).

表 2.7.6.15-9　　Day 2 の自己申告による運転に対する自己認識の要約 (FAS)

	Placebo n (%)		McNemar	p-value [a]
	Ready to Drive	Not Ready to Drive		
Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7				
Ready to Drive, n (%)	47 (75.8)	0	13.0000	0.0002
Not Ready to Drive, n (%)	13 (21.0)	2 (3.2)		
Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by 100 mg on Day 7				
Ready to Drive, n (%)	43 (71.7)	1 (1.7)	11.2667	0.0010
Not Ready to Drive, n (%)	14 (23.3)	2 (3.3)		
Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7				
Ready to Drive, n (%)	53 (91.4)	1 (1.7)	0.3333	1.0000
Not Ready to Drive, n (%)	2 (3.4)	2 (3.4)		

a　p-value based on McNemar's exact test.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.2.9.1

表 2.7.6.15-10　　Day 8 の自己申告による運転に対する自己認識の要約 (FAS)

	Placebo n (%)		McNemar	p-value [a]
	Ready to Drive	Not Ready to Drive		
Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7				
Ready to Drive, n (%)	43 (69.4)	0	16.0000	< 0.0001
Not Ready to Drive, n (%)	16 (25.8)	3 (4.8)		
Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by 100 mg on Day 7				
Ready to Drive, n (%)	26 (46.4)	1 (1.8)	24.1429	< 0.0001
Not Ready to Drive, n (%)	27 (48.2)	2 (3.6)		
Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7				
Ready to Drive, n (%)	51 (87.9)	2 (3.4)	0.6667	0.6875
Not Ready to Drive, n (%)	4 (6.9)	1 (1.7)		

a　p-value based on McNemar's exact test.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.2.9.2

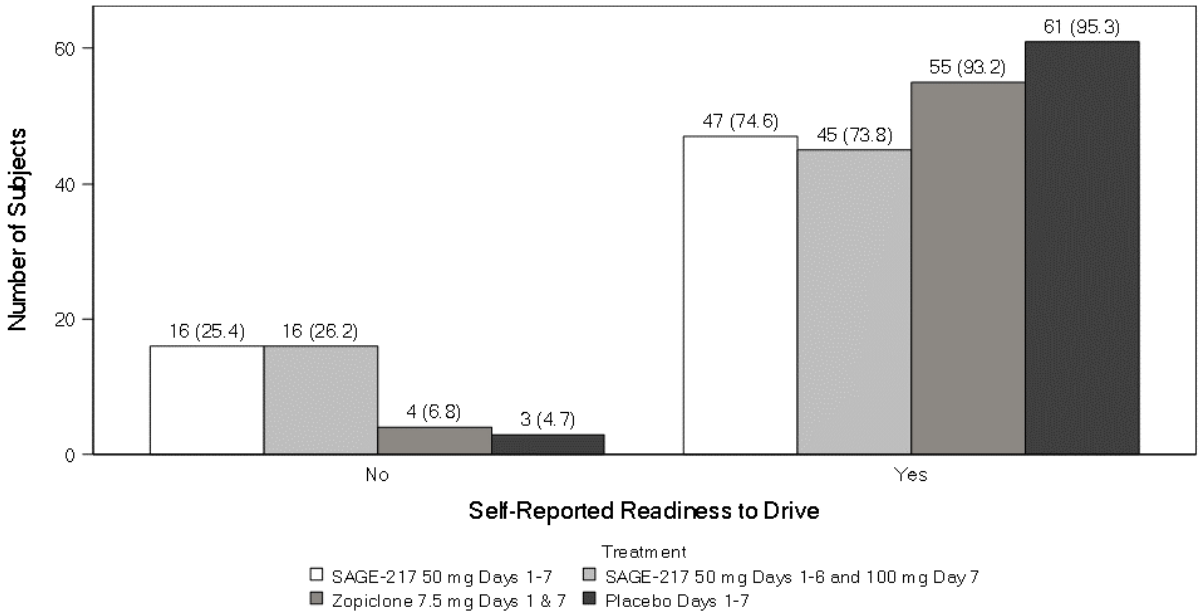
Day 2 及び Day 8 の自己申告による運転に対する自己認識の棒グラフを図 2.7.6.15-3 及び図 2.7.6.15-4 に示す.

Day 2 のズラノロン 50 mg 投与後に安全に運転ができると感じた試験参加者は，Treatment A (ズラノロン 50 mg 投与) では 74.6%，Treatment B (ズラノロン 50 mg/100 mg 投与) では 73.8%であった．一方，ゾピクロン 7.5 mg 投与後では 93.2%，プラセボ投与後では 95.3%の試験参加者が安全に運転できると感じた.

Day 8 に安全に運転ができると感じた試験参加者は，ズラノロン 50 mg 投与後では 69.8%，ズ

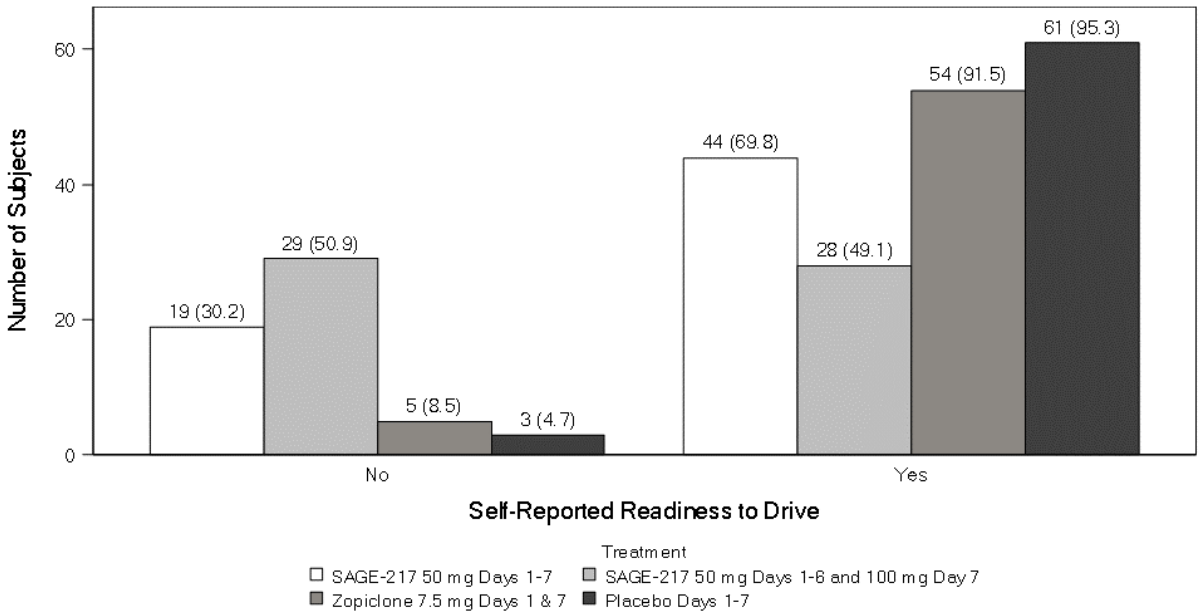
ラノロン 100 mg 投与後では 49.1%，ゾピクロン 7.5 mg 投与後では 91.5%，プラセボ投与後では 95.3%であった.

図 2.7.6.15-3 Day 2 の自己申告による運転に対する自己認識の棒グラフ (FAS)



SAGE-217 = ズラノロン
Number of participants and percentage (in parentheses) are shown at the top of bars.
出典：5.3.4.1-04_Figure 14.2.7.1

図 2.7.6.15-4 Day 8 の自己申告による運転に対する自己認識の棒グラフ (FAS)



SAGE-217 = ズラノロン
Number of participants and percentage (in parentheses) are shown at the top of bars.
出典：5.3.4.1-04_Figure 14.2.7.2

2.7.6.15.2.3　その他

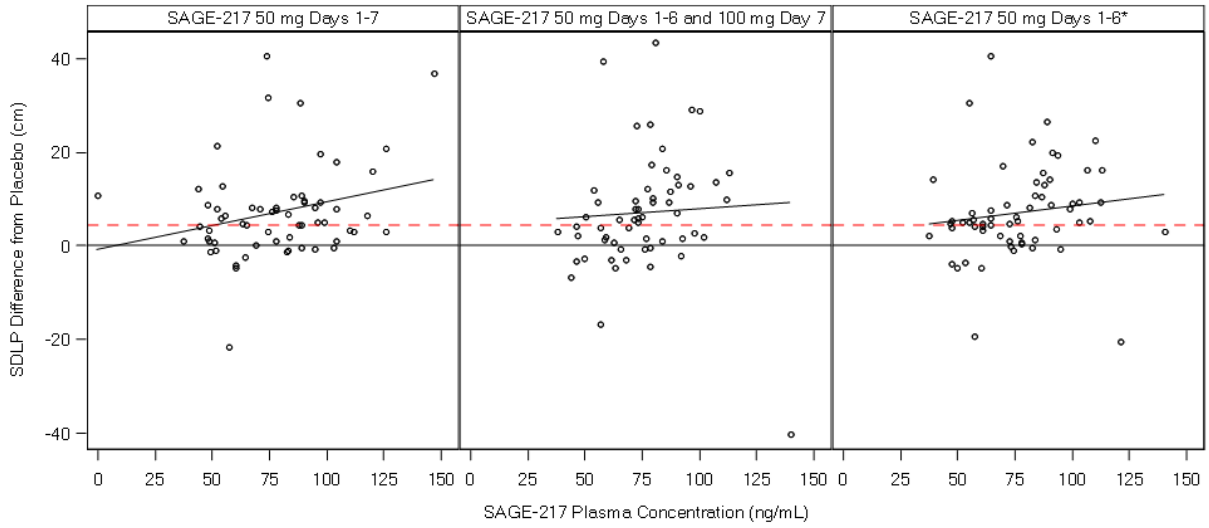
(1)　薬物動態

Day 2 及び Day 8 における投与後 8.5 時間のズラノロン血漿中濃度による SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の散布図を図 2.7.6.15-5 及び図 2.7.6.15-6 に示す.

ピアソンの相関係数は，Day 2 及び Day 8 におけるズラノロン血漿中濃度と SDLP に統計学的に有意な関係を示さなかった (ズラノロン 50 mg 投与後合併で r = 0.1360 [Day 2], ズラノロン 50 mg 投与後で r = 0.2085 [Day 8]). 同様に，Day 8 のズラノロン 100 mg 投与後でもズラノロン血漿中濃度と SDLP に統計学的に有意な関係を示さなかった (r = 0.2259).

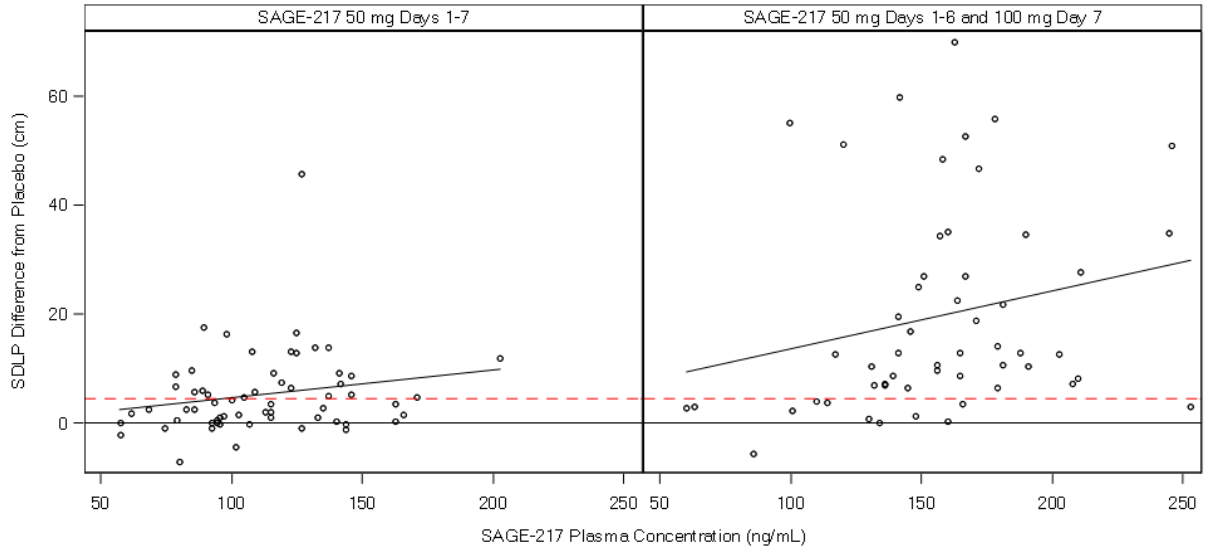
スピアマンの順位相関係数による要約と，ノンパラメトリック検定に基づき，Day 2 のズラノロン 50 mg 投与後合併で，ズラノロン血漿中濃度と SDLP に統計学的に有意な関係を示した (Rho = 0.3127，p = 0.0133). Day 8 では，ズラノロン 50 mg 投与後の血漿中濃度と SDLP に統計学的に有意な関係を示さなかった (Rho = 0.2273). 対照的に，ズラノロン 100 mg 投与後の血漿中濃度と SDLP では統計学的に有意な関係を示した (Rho = 0.3425，p = 0.0113).

図 2.7.6.15-5　Day 2 のズラノロン血漿中濃度による SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の散布図 — 投与後 8.5 時間 (FAS)



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

図 2.7.6.15-6 Day 8 のズラノロン血漿中濃度による SDLP の試験参加者内のプラセボとの差の散布図 — 投与後 8.5 時間 (FAS)



SAGE-217 = ズラノロン
The red horizontal line at 4.4 cm indicates the mean value obtained for the difference in SDLP between alcohol at 0.05% blood alcohol concentration and placebo (Cognitive Research Corporation [data on file]).
The black line is the line of best fit based on a simple linear regression model.
出典：5.3.4.1-04_Figure 14.2.3.2

(2) 年齢と SDLP の相関関係

Treatment 別の年齢と SDLP の相関関係について，Day 2 のいずれの Treatment においても年齢と SDLP の統計学的に有意な関係は認められず，ノンパラメトリック検定により，Day 8 ではズラノロン 50 mg 投与後で年齢と SDLP の統計学的に有意な相関関係が認められたが (Rho = 0.2888，p = 0.0228)，ズラノロン 100 mg 投与後では認められなかった (Rho = 0.1354).

2.7.6.15.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.15-11 に示す.

有害事象の発現割合については，ズラノロン投与 (ズラノロン 50 mg/100 mg 投与 [Treatment B]：95.2%，ズラノロン 50 mg 投与 [Treatment A]：89.1%) が，ゾピクロン投与 (Treatment C：67.8%) 又はプラセボ投与 (Treatment D：56.3%) よりも高かった．有害事象のほとんどが軽度又は中等度で，治験終了までに回復した．死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．治験中止に至った有害事象は，ズラノロン 50 mg/100 mg 投与で 2 例に認められた.

表 2.7.6.15-11 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	n (%)				
	Treatment				
	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7 (N = 64)	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 Zuranolone 100 mg on Day 7 (N = 63)	Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7 (N = 59)	Placebo on Days 1 to 7 (N = 64)	Overall (N = 67)
Any TEAE	57 (89.1)	60 (95.2)	40 (67.8)	36 (56.3)	64 (95.5)
TEAE by highest severity [a]					
Mild	39 (60.9)	42 (66.7)	33 (55.9)	31 (48.4)	32 (47.8)
Moderate	14 (21.9)	15 (23.8)	6 (10.2)	5 (7.8)	25 (37.3)
Severe	4 (6.3)	3 (4.8)	1 (1.7)	0	7 (10.4)
Any AE leading to study withdrawal	0	2 (3.2)	0	0	2 (3.0)
Any AE leading to investigational product discontinuation	0	2 (3.2)	0	0	2 (3.0)
Any SAE	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
a If a participant experienced more than one AE in a category, the participant was counted only once in the highest of severity reported (severe > moderate > mild); AEs with missing severity, if any, were excluded from summarization.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.3.1.1

ズラノロン 50 mg/100 mg 投与の投与量別の有害事象の概要を表 2.7.6.15-12 に示す．有害事象の発現割合は，ズラノロン 100 mg 投与前 (77.8%) より投与後 (90.3%) の方が高かった．

表 2.7.6.15-12 ズラノロン 50 mg/100 mg 投与の投与量別の有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	n (%)	
	Treatment Over the Same Period	
	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 [a] (N = 63)	Zuranolone 100 mg on Day 7 [b] (N = 62)
Any TEAE	49 (77.8)	56 (90.3)
TEAE by highest severity [c]		
Mild	39 (61.9)	42 (67.7)
Moderate	8 (12.7)	13 (21.0)
Severe	2 (3.2)	1 (1.6)
Any AE leading to study withdrawal	0	2 (3.2)
Any AE leading to investigational product discontinuation	0	2 (3.2)
Any SAE	0	0
Death	0	0

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAEs starting on or after the initial dose in Treatment Period 1 and up to the initial dose in Treatment Period 2 were assigned to Treatment Period 1. This rule applied to the other treatment periods, except for the last. TEAEs starting after the initial dose in the last treatment period were assigned to the last treatment period. This display includes only 1 such period.
a Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 results were based on the adverse events that occurred before the investigational product administration on Day 7 from the Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by 100 mg on Day 7.
b Zuranolone 100 mg on Day 7 results were based on the adverse events that occurred after the 100 mg investigational product administration on Day 7 from the Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 followed by 100 mg on Day 7.
c If a participant experienced more than one AE in a category, the participant was counted only once in the highest severity reported (severe > moderate > mild); AEs with missing severity, if any, were excluded from summarization.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.3.1.1a

いずれかのズラノロン投与で発現割合が 3%超の有害事象を表 2.7.6.15-13 に示す.

SOC が神経系障害の有害事象については，味覚不全及び頭部不快感を除き，ズラノロン投与期間中の方がゾピクロン投与期間中よりも発現割合が高かった.

ズラノロン 50 mg 投与及びズラノロン 50/100 mg 投与で発現割合が 10%以上の有害事象は，浮動性めまい，傾眠，振戦，疲労，悪心，不眠症，頭痛，無力症，会話障害及び便秘であった. ズラノロン 50 mg/100 mg 投与では，このほかに，運動緩慢及び酩酊感も 10%以上の試験参加者で認められた.

表 2.7.6.15-13　いずれかのズラノロン投与で発現割合が 3%超の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	n (%) Treatment			
	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7 (N = 64)	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 Zuranolone 100 mg on Day 7 (N = 63)	Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7 (N = 59)	Placebo (N = 64)
Participants with any TEAE	57 (89.1)	60 (95.2)	40 (67.8)	36 (56.3)
神経系障害	51 (79.7)	54 (85.7)	29 (49.2)	15 (23.4)
浮動性めまい	27 (42.2)	33 (52.4)	9 (15.3)	2 (3.1)
傾眠	22 (34.4)	27 (42.9)	7 (11.9)	5 (7.8)
振戦	16 (25.0)	28 (44.4)	1 (1.7)	1 (1.6)
頭痛	13 (20.3)	8 (12.7)	7 (11.9)	7 (10.9)
会話障害	7 (10.9)	9 (14.3)	0	0
運動緩慢	6 (9.4)	12 (19.0)	2 (3.4)	0
平衡障害	5 (7.8)	1 (1.6)	0	0
注意力障害	3 (4.7)	5 (7.9)	0	0
味覚不全	3 (4.7)	3 (4.8)	13 (22.0)	1 (1.6)
精神運動機能障害	3 (4.7)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
協調運動異常	3 (4.7)	0	2 (3.4)	0
記憶障害	2 (3.1)	3 (4.8)	0	0
頭部不快感	2 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.4)	0
下肢静止不能症候群	2 (3.1)	0	0	0
起立障害	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
運動障害	0	2 (3.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (48.4)	37 (58.7)	9 (15.3)	6 (9.4)
疲労	20 (31.3)	16 (25.4)	7 (11.9)	4 (6.3)
無力症	12 (18.8)	7 (11.1)	0	0
酩酊感	4 (6.3)	7 (11.1)	1 (1.7)	0
冷感	2 (3.1)	3 (4.8)	0	0
歩行障害	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0
異常感	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
胸部不快感	0	2 (3.2)	0	0
熱感	0	2 (3.2)	1 (1.7)	0
精神障害	27 (42.2)	29 (46.0)	9 (15.3)	13 (20.3)
不眠症	11 (17.2)	11 (17.5)	5 (8.5)	7 (10.9)
情動障害	4 (6.3)	4 (6.3)	3 (5.1)	1 (1.6)
多幸気分	3 (4.7)	6 (9.5)	0	0

System Organ Class Preferred Term	n (%) Treatment			
	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 7 (N = 64)	Zuranolone 50 mg on Days 1 to 6 Zuranolone 100 mg on Day 7 (N = 63)	Zopiclone 7.5 mg on Days 1 and 7 (N = 59)	Placebo (N = 64)
激越	3 (4.7)	4 (6.3)	0	0
悪夢	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)
錯乱状態	2 (3.1)	2 (3.2)	0	0
失見当識	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
神経過敏	2 (3.1)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
異常な夢	2 (3.1)	0	1 (1.7)	0
精神緩慢	0	2 (3.2)	0	0
胃腸障害	21 (32.8)	19 (30.2)	14 (23.7)	17 (26.6)
悪心	11 (17.2)	13 (20.6)	4 (6.8)	2 (3.1)
便秘	7 (10.9)	8 (12.7)	8 (13.6)	10 (15.6)
腹部膨満	4 (6.3)	3 (4.8)	1 (1.7)	2 (3.1)
口内乾燥	2 (3.1)	3 (4.8)	0	0
下痢	2 (3.1)	1 (1.6)	3 (5.1)	1 (1.6)
嘔吐	1 (1.6)	4 (6.3)	0	0
腹痛	0	2 (3.2)	0	3 (4.7)
腹部不快感	0	2 (3.2)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	13 (20.3)	8 (12.7)	3 (5.1)	5 (7.8)
筋力低下	5 (7.8)	2 (3.2)	0	0
筋痙縮	2 (3.1)	4 (6.3)	0	0
背部痛	2 (3.1)	3 (4.8)	1 (1.7)	2 (3.1)
四肢痛	2 (3.1)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
眼障害	7 (10.9)	6 (9.5)	1 (1.7)	2 (3.1)
眼充血	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
霧視	2 (3.1)	0	0	0
視力障害	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (9.4)	6 (9.5)	4 (6.8)	5 (7.8)
そう痒症	2 (3.1)	2 (3.2)	0	5 (7.8)
ざ瘡	2 (3.1)	0	1 (1.7)	0
紅斑	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.7)	1 (1.6)
多汗症	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
心臓障害	4 (6.3)	4 (6.3)	2 (3.4)	1 (1.6)
動悸	3 (4.7)	4 (6.3)	2 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.7)	2 (3.2)	2 (3.4)	2 (3.1)
節足動物咬傷	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	2 (3.1)	4 (6.3)	2 (3.4)	1 (1.6)
食欲減退	2 (3.1)	4 (6.3)	2 (3.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.1)	3 (4.8)	3 (5.1)	0
呼吸困難	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.7)	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
TEAEs starting on or after the initial dose in Treatment Period 1 and up to the initial dose in Treatment Period 2 were assigned to Treatment Period 1. This rule applied to the other treatment periods, except for the last. TEAEs starting after the initial dose in the last treatment period were assigned to the last treatment period.
出典：5.3.4.1-04_Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.3

ズラノロン 50 mg/100 mg 投与で，発現割合の高い有害事象の SOC に神経系障害及び精神障害があり，Day 7 のズラノロン 100 mg 投与後の発現割合 (神経系障害 75.8%，精神障害 35.5%，以下同順) が Day 1～6 のズラノロン 50 mg 投与後の発現割合 (58.7%，15.9%) よりも高かった．

治験責任医師が治験薬との因果関係を関連ありと判定した有害事象を発現した試験参加者の割合は，ズラノロン 50 mg 投与 89.1%，ズラノロン 50 mg/100 mg 投与 93.7%，ゾピクロン投与 55.9%，プラセボ投与 35.9%であった．ズラノロン 50 mg 投与及びズラノロン 50 mg/100 mg 投与のいずれにおいても 20%以上の試験参加者に発現し，治験責任医師が治験薬との因果関係を関連ありと判定した有害事象は，浮動性めまい，傾眠，振戦及び疲労であった．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．

(3) 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は，ズラノロン 100 mg 投与後に 2 例認められた (1 例が構語障害，倦怠感及び傾眠，他の 1 例が意識変容状態)．いずれの事象も第 3 期 Day 7 にズラノロン 100 mg を投与後の Day 8 に発現し，治験責任医師が治験薬との因果関係を関連ありと判断し，1 日以内に回復した．

(4) 臨床検査

臨床検査値の経時的検討から，注目すべき所見は認められなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び ECG パラメータに臨床的に意義のあるベースラインからの平均変化量は認められなかった．

(6) C-SSRS

C-SSRS 評価の結果，自殺念慮，自殺行動及び非自殺性自傷行為を示唆した試験参加者はいなかった．

2.7.6.15.3 結論

ズラノロン 50 mg 投与後は，運転シミュレータによる自動車運転能力及び認知機能を悪化させた．反復投与をすることで様々な能力への影響は低下したが，主要評価項目への影響は持続した．ズラノロン高用量 (ズラノロン 50 mg 反復投与後に 100 mg) を投与後，自動車運転能力及び認知機能への影響がより顕著となった．大部分の試験参加者 (約 70%～75%) が，Day 2 及び Day 8 のズラノロン 50 mg 投与後に安全に運転できると感じたが，Day 8 のズラノロン 100 mg 投与後では，約半数が安全に運転できないと感じた．

ズラノロン 50 mg 及び 50 mg/100 mg の両投与量における忍容性は，概ね良好であった．

ズラノロン 50 mg 投与後の有害事象は，ほかの試験での事象と一致しており，安全性に新た

な問題は認められなかった．ズラノロン 100 mg 投与では，運動障害及び認知機能障害に関連する有害事象の発現割合が増加した．

2.7.6.16.　国内第 2 相用量設定試験 (A3731)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.16.1.　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.16-2 及び表 2.7.6.16-3 に示す.

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>1818A3731</td></tr>
<tr><td>目的及び
主な評価項目</td><td>
<table>
<tr><th>目的</th><th>評価項目</th></tr>
<tr><td colspan="2">主要</td></tr>
<tr><td>• 中等症から重症の大うつ病性障害患者を対象に，ズラノロンの各用量群のプラセボ群に対する優越性を確認する.</td><td>• Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次</td></tr>
<tr><td>• ズラノロンの各用量群とプラセボ群を比較し，ズラノロンの有効性を評価する.
• ズラノロンの用量反応関係を推定する.
• ズラノロンの安全性を評価する.
• ズラノロンの PK を確認する.</td><td>• HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量
• HAM-D17 反応率 [a]
• HAM-D17 寛解率 [b]
• CGI-I 改善率 [c]
• PGI-I 改善率 [d]
• PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量
• SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量
• ISI スコアのベースラインからの変化量
• スパイロメトリーによる 1 秒率及び%肺活量
• 有害事象・副作用の発現割合
• 血漿中ズラノロン濃度</td></tr>
</table>
a　HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合
b　HAM-D17 合計スコアが 7 点以下となった試験参加者の割合
c　CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」と判定された試験参加者の割合
d　PGI-I が「とても良くなった」又は「良くなった」と判定された試験参加者の割合
</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較.
本治験は，スクリーニング期 (1～4 週間)，治療期 (14 日間)，後観察期-A (6 週間)，後観察期-B (6 週間) で構成された.
スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，HAM-D17 合計スコアのベースライン (25 点未満，25 点以上) 及び性別を層別割付因子とし，ズラノロン 20 mg 群 (以下，20 mg 群)，ズラノロン 30 mg 群 (以下，30 mg 群)，又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は，割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，6 週間の後観察期を 2 期設けて合計 12 週間観察された.</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び
主要な組入れ基準</td><td>1. 対象疾患
うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害患者

2. 選択基準
• 同意取得時に 18 歳以上 75 歳以下の日本人男性又は女性の外来患者
• DSM-5 で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断され，かつ下記の 2 つの条件を満たす患者
• 現在のエピソードが同意取得日の 8 週間以上前から継続している.</td></tr>
</table>

項目	内容
	• 現在のエピソードの継続期間が同意取得前 12 ヵ月間以下である. • Day 1 に，HAM-D17 合計スコアが 22 点以上かつ PHQ-9 スコアが 15 点以上の患者 • FEV1.0%が 70%以上かつ%VC が 80%以上の患者 3. 除外基準 • 重篤な肝障害，腎障害，心疾患，肺疾患，血液疾患，代謝性疾患等を有する患者 • 治療抵抗性うつ病 (現在発症しているうつ病エピソードに対して 2 種類以上の異なる抗うつ薬 [抗精神病薬を除く] をそれぞれ国内承認用量の範囲で 4 週間以上投与しているにもかかわらず，効果がみられない状態) である患者 (評価は MGH ATRQ で行う) • 現在発症しているうつ病エピソードに対し，迷走神経刺激療法，電気けいれん療法，経頭蓋磁気治療法等の機器を用いた療法で治療したことがある患者 • スクリーニング期中に M.I.N.I.を用いて面接した上で，DSM-5 で以下の分類に該当する疾患と診断された合併症又は既往歴を有すると，治験責任 (分担) 医師が判断した患者 - 神経発達症群/神経発達障害群 - 統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群 - 双極性障害及び関連障害群 - 心的外傷及びストレス因関連障害群 - パーソナリティ障害群 - 強迫症及び関連症群/強迫性障害及び関連障害群 - 神経性やせ症/神経性無食欲症，神経性過食症/神経性大食症，過食性障害 - 神経認知障害群 - 物質使用障害群 [a] • 以下のいずれかの疾患を有する患者 - てんかん (既往も含む) - 睡眠時無呼吸症候群 [b] - 慢性閉塞性肺疾患 - 間質性肺炎 - 重度の気管支喘息 - 肺胞低換気症候群 - 慢性呼吸不全 - 肺高血圧症 - 臨床症状を有する気管支拡張症 - その他慢性呼吸器疾患を有し医師が不適切と判断する患者 a DSM-5 で規定された次の物質使用障害：アルコール，大麻，幻覚薬 (フェンシクリジン，他の幻覚薬)，吸入剤，オピオイド，鎮静薬，睡眠薬，抗不安薬，精神刺激薬 (アンフェタミン型物質，コカイン又はその他の精神刺激薬) b 下記のいずれにも該当する場合，睡眠時無呼吸症候群の疑いがあるため，否定されない限り除外対象とする. • JESS のスコアが 11 点以上であり，その原因が大うつ病性障害によるものではないと治験責任医師 (分担) 医師が判断した患者 • BMI が 30 以上
目標症例数	合計 240 例 (80 例 × 3 群)
症例数の設定根拠	217-MDD-201B 試験及び 217-MDD-301A 試験で得られた群間差の範囲 (−5.9〜−3.2) において，医療環境，患者選択基準の違い等を考慮して，群間差を−3.5，各群の SD を 7.50 とし，効果サイズを 0.47 と見積もった．その下で，両側有意水準 0.05 の 2 標本 t 検定で 80%以上の検出力を得るために必要な試験参加者数は，1 群あたり 74 例と算出された．治療期間中の症例の脱落率を 5%程度と見積もり，登録に必要な目標試験参加者数は各群 80 例 (合計 240 例) と設定した.
使用薬剤	ズラノロンカプセル 10 mg プラセボカプセル
投与方法	ズラノロン 20 mg，30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後経口投与
投与期間	14 日間
併用禁止薬 (療法)	• Day 1 の 28 日前から治験薬服薬終了 (Day 14) まで，以下の薬剤の使用を禁止した.

項目	内容
	- CYP3A の強い阻害剤 - CYP3A の強い誘導剤 • Day 1 の 14 日前から治験終了又は中止まで，以下の薬剤の使用を禁止した． - 抗うつ薬 - 抗不安薬 - 睡眠薬 (非 GABA 睡眠薬を除く) - 抗精神病薬 - 抗パーキンソン病薬 - 抗てんかん薬 - 気分安定剤 (炭酸リチウム，カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム，ラモトリギン等) - その他の $GABA_A$ 受容体モジュレーター，又は GABA 受容体や GABA の量に影響を及ぼす薬剤 - うつ病，うつ状態 (抑うつ気分等の類似表現を含む)，精神不安に適応を有する薬剤及び漢方薬，サプリメント - 電気けいれん療法，経頭蓋磁気治療法等の機器等を用いた療法 - オピオイド製剤
併用制限薬 (療法)	• 同意取得から治験終了又は中止まで，以下の薬剤は，1 週間に 2 回を限度とした頓用での使用を認めた．ただし，各 Visit の前日の使用は禁止した． - 非 GABA 系の睡眠薬 (ラメルテオン，スボレキサント，レンボレキサント等) - 上記の併用禁止薬に該当しない不眠症治療目的で使用する薬剤及び漢方薬 (抗ヒスタミン薬等)
統計解析方法	1. 有効性の評価 FAS を対象とし，補足的解析として，PPS の解析も実施した．特に明記しない限り，全ての統計的検定は両側有意水準を 0.05 として実施した． A 主要評価項目の解析 主要解析では，固定順序法を適用し，検定の多重性を調整した．データの欠測は Missing at Random であると仮定し，MMRM の下で，Day 15 の HAM--D17 合計スコアのベースラインからの変化量を対象に，20 mg 群及び 30 mg 群とプラセボ群の間で比較した．Day 3～57 に得られた利用可能な全てのデータを用い，ベースラインからの変化量を応答として，群，時点，群 × 時点を固定効果，ベースラインの HAM--D17 合計スコア，性別を共変量とする MMRM をあてはめた．MMRM では誤差分散に特定の共分散構造を仮定しなかった．なお，このモデルが収束しない場合は，誤差分散の共分散構造を Heterogeneous AR (1)，Heterogeneous Compound Symmetry，Compound Symmetry，Variance Component の順に選択して MMRM を適用した． B 副次評価項目の解析 副次評価項目では，事前に定義した，HAM-D17 反応率，寛解率を IPW-GEE の下で，Visit ごとに 20 mg 群及び 30 mg 群とプラセボ群の間で比較した．Day 3～57 の各時点で得られた利用可能な全てのデータを用い，群，時点，群 × 時点を固定効果，該当スコアのベースラインスコア及び性別を共変量とする IPW-GEE をあてはめた． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団を対象に行った．血漿中ズラノロン濃度を群ごと，Visit ごとに直近の投与から採血の実測時間と共に一覧とした．さらに，血漿中ズラノロン濃度をグラフとして示した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団を対象とし，有害事象を MedDRA (version 23.0 Update) に読み替え，発現件数と発現例数を群ごとに計数した．血圧・脈拍数，心電図所見，臨床検査値，スパイロメトリーデータを時点ごと，群ごとに要約した．有害事象の重症度は，軽度，中等度又は高度の 3 カテゴリーで，因果関係は，関連あり又は関連なしの 2 カテゴリーで判定した．
実施地域及び施設数	日本，72 医療機関
治験期間	2020 年 6 月～2021 年 9 月

表 2.7.6.16-2　　観察・検査項目及び実施時期 (スクリーニング期，治療期)

項目	スクリーニング期	治療期						
	Visit pre Day −28～−7	Visit 1 Day 1	Visit 1～2	Visit 2 Day 3 ± 1	Visit 2～3	Visit 3 Day 8 ± 1	Visit 3～4	Visit 4 Day 15 ± 1
同意取得	X							
選択/除外基準確認	X	X						
JESS [a]	X	X						
背景情報，病歴 [b]	X							
診察	X	X		X		X		X
身長 [c]，体重	X	X						X
妊娠検査 [d]	X	X				X		X
臨床検査 [e]	X	X				X		X
血圧・脈拍数	X	X		X		X		X
12 誘導心電図	X	X				X		X
スパイロメトリー	X	X				X		X
割付		X						
治験薬投与		X	←X→	X	←X→	X	←X→	
HAM-D17	X	X		X		X		X
CGI-I				X		X		X
CGI-S	X	X		X		X		X
PGI-I				X		X		X
PHQ-9	X	←X→ [g]						
SF-36		X				X		X
ISI	X	X		X		X		X
睡眠日誌	←X→ [h]							
音声分析	X	X		X		X		X
C-SSRS	X	X		X		X		X
D-2-A				X		X		X
DEQ-5		←X→ [g]						
有害事象	←X→							
血漿中薬物濃度測定用採血						X		X
バイオマーカー検討用採血 [f]		X						X

AE = adverse event; CGI-I = Clinical Global Impression - Global Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity of Illness; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DEQ-5 = Drug Effect Questionnaire-5; ECG = electrocardiography; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ICF = informed consent form; ISI = Insomnia Severity Index; JESS = Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale; PGI-I = Patient Global Impression of Improvement; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; PK = pharmacokinetics; SF-36 = 36-item Short Form Health Survey

a　Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (ESS 日本語版)

b　前治療や併用治療の調査も含む.

c 身長の測定は，スクリーニング時のみ行った．
d 妊娠可能な女性のみ．
e 臨床検査用採血は，Day 1 及び 15 では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行った．その他の Visit では可能な限り空腹時に行った．
f バイオマーカー解析研究用 ICF に署名した試験参加者のみ．
g Day 1～15 の期間は毎日評価することとした．
h 同意取得後～Day 15 の期間，毎日，前日の就寝～当日の起床を記録した．

表 2.7.6.16-3　　観察・検査項目及び実施時期 (後観察期-A，後観察期-B)

項目	後観察期-A						後観察期-B		治療期又は後観察期-Aの中止時 Visit [e]	治療期中止時 Visit 後の後観察 Visit [f]	後観察期-Bの中止時 Visit [e]
	Visit 5 Day 22 ± 2	Visit 6 Day 29 ± 2	Visit 7 Day 36 ± 2	Visit 8 Day 43 ± 2	Visit 9 Day 50 ± 2	Visit 10 Day 57 ± 2	Visit 11 Day 71 ± 3	Visit 12 Day 99 ± 3			
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
体重		X		X		X		X	X	X	X
妊娠検査 [a]	X	X	X	X	X	X			X	X	
臨床検査 [b]		X		X		X			X	X	
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図		X		X		X			X	X	
スパイロメトリー									X [l]		
HAM-D17	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
CGI-I	X	X	X	X	X	X			X		
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
PGI-I	X	X	X	X	X	X			X		
PHQ-9	X	X	X	X	X	X	←X→ [j]		X		X
SF-36		X		X		X		X	X		X
ISI	X	X	X	X	X	X			X		
睡眠日誌	X [c]	X [c]	X [c]	X [c]	X [c]	X [i]	←X→ [k]		X [i]		X [i]
音声分析	X	X	X	X	X	X		X	X		X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
D-2-A									X [g]		
D-2-B	X	X	X	X	X	X			X [g]		
DEQ-5	X	X	X	X	X	X			X	X	
有害事象	←X→										
血漿中薬物濃度測定用採血									X [h]		
バイオマーカー検討用採血 [d]		X		X		X					

AE = adverse event; CGI-I = Clinical Global Impression - Global Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity of Illness; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DEQ-5 = Drug Effect Questionnaire-5; ECG = electrocardiography; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ICF = informed consent form; ISI = Insomnia Severity Index; PGI-I = Patient Global Impression of Improvement; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; PK = pharmacokinetics; SF-36 = 36-item Short Form Health Survey

a　妊娠可能な女性のみ.

b　臨床検査用採血は，治療期の中止時 Visit では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行った．その他の Visit では，可能な限り空腹時に行った.

c　Visit の翌日に Visit 日の就寝～翌朝の起床を記録した.

d　バイオマーカー解析研究用 ICF に署名した試験参加者のみ.

e　中止日から 3 日以内に可能な限り行った.

f　治療期の中止時 Visit 後 1 週間以内に行った.

g　治療期に中止した場合は D-2-A，後観察期-A に中止した場合は D-2-B を用いて評価した.

h 治療期に中止した場合のみ実施.
i Visit の前日の就寝～翌朝の起床を記録した.
j Day 64，71，78，85，92 及び 99 に評価した.
k Day 64，71，78，85 及び 92 に当該 Day の就寝～翌朝の起床を記録した．Day 99 に前日の就寝～翌朝の起床を記録した.
l 治療期の中止時 Visit のみ実施.

2.7.6.16.2. 試験成績

2.7.6.16.2.1. 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

試験参加者の内訳を表 2.7.6.16-4 に示す.

無作為割付けされた試験参加者は 250 例 (30 mg 群 82 例，20 mg 群 85 例，プラセボ群 83 例) であった．このうち，治療期での中止例は 10 例 (30 mg 群 3 例，20 mg 群 4 例，プラセボ群 3 例) であり，主な中止理由は試験参加者の申し出であった.

治療期を完了した試験参加者 240 例中全例が後観察期-A に移行した．このうち，後観察期-A での中止例は 24 例 (30 mg 群 7 例，20 mg 群 10 例，プラセボ群 7 例) であり，主な中止理由は 30 mg 群及び 20 mg 群では試験参加者の申し出，プラセボ群では効果不十分であった.

後観察期-A を完了した試験参加者 216 例中, 後観察期-B に移行した試験参加者は 206 例であり，後観察期-B を完了した試験参加者は 200 例であった．後観察期-B に移行しなかった又は後観察期-B で中止した試験参加者は，いずれの群でも 4 例以下であった．後観察期-B に移行しなかった又は後観察期-B で中止した理由は, 試験参加者の申し出, 効果不十分又は追跡不能であった.

表 2.7.6.16-4 試験参加者の内訳

			Placebo N = 83 n (%)	20 mg N = 85 n (%)	30 mg N = 82 n (%)
Treatment period	Completed		80 (96.4)	81 (95.3)	79 (96.3)
	Withdrawn		3 (3.6)	4 (4.7)	3 (3.7)
	Reason for withdrawal	Adverse event	0	1 (1.2)	0
		Protocol deviation	1 (1.2)	0	1 (1.2)
		Withdrawal by subject	2 (2.4)	3 (3.5)	2 (2.4)
Proceeded to follow-up period A			80 (96.4)	81 (95.3)	79 (96.3)
Follow-up period A	Completed		73 (88.0)	71 (83.5)	72 (87.8)
	Withdrawn		7 (8.4)	10 (11.8)	7 (8.5)
	Reason for withdrawal	Adverse event	0	2 (2.4)	1 (1.2)
		Withdrawal by subject	1 (1.2)	5 (5.9)	5 (6.1)
		Lack of efficacy	4 (4.8)	3 (3.5)	1 (1.2)
		Other	2 (2.4)	0	0
Proceeded to follow-up period B			69 (83.1)	69 (81.2)	68 (82.9)
Not Proceeded to follow-up period B			4 (4.8)	2 (2.4)	4 (4.9)
	Reason for not proceeded	Withdrawal by subject	3 (3.6)	2 (2.4)	2 (2.4)
		Lack of efficacy	1 (1.2)	0	2 (2.4)
Follow-up period B	Completed		67 (97.1)	65 (94.2)	68 (100.0)
	Withdrawn		2 (2.9)	4 (5.8)	0
	Reason for withdrawal	Withdrawal by subject	1 (1.4)	1 (1.4)	0
		Lost to follow-up	0	1 (1.4)	0
		Lack of efficacy	1 (1.4)	2 (2.9)	0

For the summary in treatment period, follow-up period A and row of 'Proceeded to follow-up period B' and 'Not Proceeded to follow-up period B', N is used as the denominator of percentage.
For the summary in follow-up period B, the number of participants for the row of 'Proceeded to follow-up period B' is used as the denominator of percentage.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.1.2

安全性解析対象集団及び FAS は，未投与例 1 例 (プラセボ群) 及び GCP 違反例 7 例 (30 mg 群 3 例，20 mg 群 1 例，プラセボ群 3 例) を除く 242 例 (30 mg 群 79 例，20 mg 群 84 例，プラセボ群 79 例) であった．PPS は 235 例 (30 mg 群 75 例，20 mg 群 82 例，プラセボ群 78 例)，PK 濃度集団は 163 例 (30 mg 群 79 例，20 mg 群 84 例) であった．

(2) 試験参加者特性

FAS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.6.16-5 に示す．

人口統計学的特性及び他の基準値の特性は，群間で類似していた．

表 2.7.6.16-5 試験参加者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (FAS)

		Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)	Total N = 242 n (%)
Sex	Male	34 (43.0)	36 (42.9)	34 (43.0)	104 (43.0)
	Female	45 (57.0)	48 (57.1)	45 (57.0)	138 (57.0)
Age (years)	≥ 18 to < 25	7 (8.9)	11 (13.1)	13 (16.5)	31 (12.8)
	≥ 25 to < 45	40 (50.6)	41 (48.8)	39 (49.4)	120 (49.6)
	≥ 45 to < 65	32 (40.5)	31 (36.9)	26 (32.9)	89 (36.8)
	≥ 65	0	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (0.8)
	n	79	84	79	242
	Mean	40.8	39.2	38.6	39.5
	SD	10.5	12.6	12.1	11.8
	Min	21	22	19	19
	Median	41.0	37.5	38.0	40.0
	Max	62	66	73	73
Height (cm)	n	79	84	79	242
	Mean	163.95	163.93	163.86	163.91
	SD	7.50	7.64	8.94	8.01
	Min	147.2	148.4	144.9	144.9
	Median	163.80	163.00	163.00	163.00
	Max	180.0	182.5	181.0	182.5
Weight (kg)	n	79	84	79	242
	Mean	63.97	64.54	61.23	63.27
	SD	16.57	13.90	12.67	14.47
	Min	40.2	39.6	40.2	39.6
	Median	62.60	62.80	60.70	62.15
	Max	145.4	100.0	100.4	145.4
BMI (kg/m^2)	n	79	84	79	242
	Mean	23.70	23.90	22.71	23.45
	SD	5.38	4.39	3.90	4.60
	Min	15.9	15.8	17.2	15.8
	Median	22.77	22.98	21.80	22.55
	Max	44.9	40.8	34.5	44.9
Race	Asian	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	242 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Black or African American	0	0	0	0

		Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)	Total N = 242 n (%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
	White	0	0	0	0
	Other	0	0	0	0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	242 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0	0
	Not reported	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0
Employment status	Full-time (≥ 35 hours per week)	29 (36.7)	28 (33.3)	21 (26.6)	78 (32.2)
	Part-time (< 35 hours per week)	11 (13.9)	11 (13.1)	14 (17.7)	36 (14.9)
	Unemployed	10 (12.7)	18 (21.4)	20 (25.3)	48 (19.8)
	Retired	9 (11.4)	4 (4.8)	5 (6.3)	18 (7.4)
	Other	20 (25.3)	23 (27.4)	19 (24.1)	62 (25.6)
Previous disease	Yes	7 (8.9)	11 (13.1)	6 (7.6)	24 (9.9)
	No	72 (91.1)	73 (86.9)	73 (92.4)	218 (90.1)
Concurrent disease	Yes	64 (81.0)	64 (76.2)	48 (60.8)	176 (72.7)
	No	15 (19.0)	20 (23.8)	31 (39.2)	66 (27.3)
Prior drug for the current episode	Yes	51 (64.6)	55 (65.5)	46 (58.2)	152 (62.8)
	No	28 (35.4)	29 (34.5)	33 (41.8)	90 (37.2)
Prior therapy for the current episode	Yes	0	0	0	0
	No	79 (100.0)	84 (100.0)	79 (100.0)	242 (100.0)
Baseline value of HAM-D17 total score	< 25	43 (54.4)	47 (56.0)	44 (55.7)	134 (55.4)
	≥ 25	36 (45.6)	37 (44.0)	35 (44.3)	108 (44.6)
	n	79	84	79	242
	Mean	24.4	24.9	24.7	24.7
	SD	2.0	2.4	2.2	2.2
	Min	22	22	22	22
	Median	24.0	24.0	24.0	24.0
	Max	31	33	31	33
Classification of MDD episode based on DSM-5	Single Episode	33 (41.8)	31 (36.9)	36 (45.6)	100 (41.3)
	Recurrent	46 (58.2)	53 (63.1)	43 (54.4)	142 (58.7)
Episode recurrences	First time	33 (41.8)	31 (36.9)	36 (45.6)	100 (41.3)
	2nd time	24 (30.4)	30 (35.7)	22 (27.8)	76 (31.4)
	3rd-7th time	20 (25.3)	23 (27.4)	18 (22.8)	61 (25.2)
	No Less than 8 times	1 (1.3)	0	2 (2.5)	3 (1.2)
	Unknown	1 (1.3)	0	1 (1.3)	2 (0.8)
Duration of current episode at randomization [a]	2-4 months	20 (25.3)	30 (35.7)	15 (19.0)	65 (26.9)
	4-6 months	19 (24.1)	17 (20.2)	24 (30.4)	60 (24.8)
	6-8 months	15 (19.0)	15 (17.9)	17 (21.5)	47 (19.4)
	8-10 months	13 (16.5)	11 (13.1)	10 (12.7)	34 (14.0)
	10-12 months	9 (11.4)	9 (10.7)	8 (10.1)	26 (10.7)
	More than 12 months	3 (3.8)	2 (2.4)	5 (6.3)	10 (4.1)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; MDD = major depressive disorder; Min = minimum; SD = standard deviation

a Duration of current episode at randomization = (Date of the randomization) − (Onset date) + 1

出典：5.3.5.1-01_Table 14.1.3.1

2.7.6.16.2.2. 有効性

(1) 主要評価項目

評価時点ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16-6 に，変化量の推移図を図 2.7.6.16-1 に示す.

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

補足的解析として，PPS を対象に解析した結果，Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で−8.05，20 mg 群で−8.24，プラセボ群で−6.16 であった. また, プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は, 30 mg 群で−1.89 (−3.69, −0.09), 20 mg 群で−2.07 (−3.84, −0.31) であった (MMRM 解析, 30 mg 群 p = 0.0400, 20 mg 群 p = 0.0217).

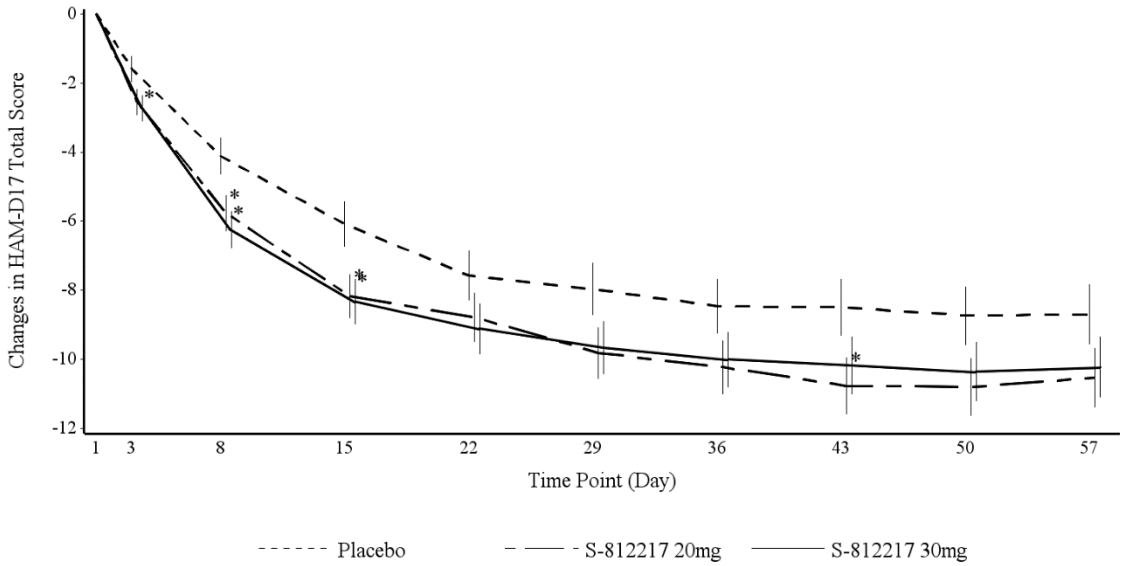
表 2.7.6.16-6 評価時点ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Treatment Group	Observed Value		Change from Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo	
		n	Mean (SD)		Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
1	Placebo	79	24.43 (1.96)	---		
	20 mg	84	24.88 (2.36)	---	---	---
	30 mg	79	24.68 (2.21)	---	---	---
3	Placebo	78	22.79 (3.35)	−1.59 (0.37)		
	20 mg	83	22.19 (3.53)	−2.55 (0.36)	−0.96 [−1.98, 0.06]	0.0637
	30 mg	79	21.91 (4.24)	−2.73 (0.37)	−1.14 [−2.17, −0.12]	0.0293
8	Placebo	79	20.32 (4.55)	−4.11 (0.53)		
	20 mg	83	19.02 (4.82)	−5.76 (0.51)	−1.65 [−3.10, −0.20]	0.0263
	30 mg	78	18.35 (5.66)	−6.25 (0.53)	−2.14 [−3.61, −0.66]	0.0047
15 (Primary)	Placebo	79	18.34 (5.49)	−6.09 (0.64)		
	20 mg	80	16.51 (6.11)	−8.18 (0.63)	−2.09 [−3.86, −0.33]	0.0204
	30 mg	77	16.21 (6.20)	−8.33 (0.65)	−2.24 [−4.03, −0.45]	0.0146
22	Placebo	76	16.83 (6.78)	−7.57 (0.71)		
	20 mg	80	15.74 (6.35)	−8.78 (0.70)	−1.21 [−3.18, 0.76]	0.2267
	30 mg	74	15.24 (6.41)	−9.11 (0.72)	−1.54 [−3.54, 0.46]	0.1298
29	Placebo	76	16.37 (7.03)	−7.97 (0.74)		
	20 mg	74	14.19 (6.38)	−9.81 (0.73)	−1.84 [−3.90, 0.22]	0.0791
	30 mg	73	14.81 (6.62)	−9.66 (0.75)	−1.69 [−3.77, 0.40]	0.1118
36	Placebo	75	15.80 (7.11)	−8.46 (0.79)		
	20 mg	74	13.68 (6.58)	−10.23 (0.78)	−1.77 [−3.94, 0.41]	0.1109
	30 mg	71	14.23 (7.36)	−10.01 (0.80)	−1.54 [−3.75, 0.66]	0.1690
43	Placebo	71	15.52 (7.46)	−8.50 (0.82)		
	20 mg	74	13.16 (7.20)	−10.77 (0.81)	−2.27 [−4.54, 0.00]	0.0495
	30 mg	69	13.81 (7.38)	−10.18 (0.83)	−1.68 [−3.98, 0.62]	0.1514
50	Placebo	71	15.45 (7.45)	−8.73 (0.84)		
	20 mg	71	12.80 (6.92)	−10.80 (0.83)	−2.07 [−4.39, 0.25]	0.0799
	30 mg	69	13.57 (7.72)	−10.36 (0.85)	−1.62 [−3.97, 0.72]	0.1743
57	Placebo	68	15.12 (7.63)	−8.70 (0.85)		
	20 mg	69	13.14 (6.97)	−10.54 (0.84)	−1.84 [−4.20, 0.53]	0.1269

Time Point	Treatment Group	Observed Value		Change from Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo	
		n	Mean (SD)		Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
	30 mg	68	13.75 (7.71)	−10.23 (0.87)	−1.53 [−3.92, 0.86]	0.2091

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of HAM-D17 total score, Sex (Male, Female)
Covariance Structure: Unstructured
Effect size is defined as the difference of LS mean divided by common standard deviation.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.1.1

図 2.7.6.16-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (FAS)



HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
MMRM analysis.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point).
Covariate: Baseline value of HAM-D17 total score, Sex (Male, Female).
Covariance Structure: Unstructured.
* $p < 0.05$
出典：5.3.5.1-01_Figure 14.2.1

(2) 副次評価項目

(A) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

各評価時点の HAM-D17 合計スコアは，いずれの群も，治療期中 (Day 1～15) では経時的にベースラインから減少し，後観察期-A 中 (Day 22～57) では Day 15 のスコアを概ね維持した．30 mg 群及び 20 mg 群の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの減少量は，全ての評価時点でプラセボ群よりも大きかった．また，Day 3 及び Day 8 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) について，ズラノロンの各群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，Day 3 で 30 mg 群−1.14 (−2.17, −0.12)，20 mg 群−0.96 (−1.98, 0.06)，Day 8 で 30 mg 群−2.14 (−3.61, −0.66)，20 mg 群−1.65 (−3.10, −0.20) であった．

(B) HAM-D17 反応率

評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合) を表 2.7.6.16-7 に示す.

Day 3 を除く全ての評価時点で，HAM-D17 反応率はプラセボ群と比較してズラノロンの各群で高かった. Day 15 の HAM-D17 反応率は, 30 mg 群で 31.2% (24/77 例), 20 mg 群で 22.5% (18/80 例)，プラセボ群で 16.5% (13/79 例) であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 2.36 (1.09, 5.11)，20 mg 群で 1.49 (0.67, 3.29) であった.

表 2.7.6.16-7 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (FAS)

Time Point (Planned Day)	Treatment Group	n [a]	Response n [b] (%)	vs Placebo	
				Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
3	Placebo	78	1 (1.3)		
	20 mg	83	0	---	---
	30 mg	79	2 (2.5)	---	---
8	Placebo	79	5 (6.3)		
	20 mg	83	6 (7.2)	1.18 [0.34, 4.05]	0.7923
	30 mg	78	14 (17.9)	3.33 [1.13, 9.76]	0.0288
15	Placebo	79	13 (16.5)		
	20 mg	80	18 (22.5)	1.49 [0.67, 3.29]	0.3259
	30 mg	77	24 (31.2)	2.36 [1.09, 5.11]	0.0298
22	Placebo	76	21 (27.6)		
	20 mg	80	24 (30.0)	1.17 [0.58, 2.36]	0.6547
	30 mg	74	25 (33.8)	1.36 [0.68, 2.74]	0.3841
29	Placebo	76	23 (30.3)		
	20 mg	74	26 (35.1)	1.27 [0.64, 2.53]	0.4945
	30 mg	73	26 (35.6)	1.33 [0.67, 2.65]	0.4197
36	Placebo	75	22 (29.3)		
	20 mg	74	33 (44.6)	1.98 [1.01, 3.88]	0.0474
	30 mg	71	30 (42.3)	1.79 [0.90, 3.56]	0.0964
43	Placebo	71	23 (32.4)		
	20 mg	74	39 (52.7)	2.48 [1.26, 4.88]	0.0086
	30 mg	69	32 (46.4)	1.92 [0.96, 3.85]	0.0641
50	Placebo	71	23 (32.4)		
	20 mg	71	35 (49.3)	2.09 [1.06, 4.11]	0.0330
	30 mg	69	32 (46.4)	1.78 [0.90, 3.55]	0.0994
57	Placebo	68	24 (35.3)		
	20 mg	69	36 (52.2)	2.07 [1.03, 4.12]	0.0399
	30 mg	68	30 (44.1)	1.49 [0.74, 3.00]	0.2632

CI = confidence interval

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

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

The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing HAM-D score at the visit as well at baseline.

IPW-GEE analysis. If the model is not converged, the earliest time point will be excluded from the model, and '---' will be shown at the timepoint.

Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)

Covariate: Baseline value of HAM-D17 total score, Sex (Male, Female)

Working Correlation Structure: Independent

出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.2.1

(C) HAM-D17 寛解率

評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下となった試験参加者の割合) を表 2.7.6.16-8 に示す.

Day 3 を除く全ての評価時点で，HAM-D17 寛解率はプラセボ群と比較してズラノロンの各群で高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群で 9.1% (7/77 例)，20 mg 群で 10.0% (8/80 例)，プラセボ群で 3.8% (3/79 例) であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 2.55 (0.64, 10.12)，20 mg 群で 2.81 (0.72, 10.88) であった.

表 2.7.6.16-8 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (FAS)

Time Point (Planned Day)	Treatment Group	n [a]	Remission n [b] (%)	vs Placebo	
				Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
3	Placebo	78	0		
	20 mg	83	0	---	---
	30 mg	79	0	---	---
8	Placebo	79	0		
	20 mg	83	1 (1.2)	---	---
	30 mg	78	3 (3.8)	---	---
15	Placebo	79	3 (3.8)		
	20 mg	80	8 (10.0)	2.81 [0.72, 10.88]	0.1351
	30 mg	77	7 (9.1)	2.55 [0.64, 10.12]	0.1833
22	Placebo	76	7 (9.2)		
	20 mg	80	9 (11.3)	1.28 [0.45, 3.61]	0.6428
	30 mg	74	10 (13.5)	1.55 [0.56, 4.28]	0.3955
29	Placebo	76	8 (10.5)		
	20 mg	74	12 (16.2)	1.66 [0.64, 4.34]	0.2985
	30 mg	73	11 (15.1)	1.54 [0.58, 4.06]	0.3838
36	Placebo	75	11 (14.7)		
	20 mg	74	13 (17.6)	1.24 [0.51, 2.98]	0.6336
	30 mg	71	19 (26.8)	2.14 [0.93, 4.89]	0.0724
43	Placebo	71	13 (18.3)		
	20 mg	74	16 (21.6)	1.27 [0.56, 2.91]	0.5665
	30 mg	69	17 (24.6)	1.51 [0.66, 3.44]	0.3250
50	Placebo	71	12 (16.9)		
	20 mg	71	17 (23.9)	1.42 [0.63, 3.22]	0.3975
	30 mg	69	18 (26.1)	1.64 [0.73, 3.70]	0.2324
57	Placebo	68	12 (17.6)		
	20 mg	69	17 (24.6)	1.55 [0.67, 3.57]	0.3034
	30 mg	68	17 (25.0)	1.63 [0.71, 3.76]	0.2512

CI = confidence interval
a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit.
b Number of participants with a HAM-D17 remission. (HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of ≤ 7.)
The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing HAM-D score at the visit.
IPW-GEE analysis. If the model is not converged, the earliest time point will be excluded from the model, and '---' will be shown at the timepoint.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of HAM-D17 total score, Sex (Male, Female)
Working Correlation Structure: Independent
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.1.3.1

(D) CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I 改善率 (CGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」と判定された試験参加者の割合) を表 2.7.6.16-9 に示す.

全ての評価時点で，CGI-I 改善率は，プラセボ群と比較してズラノロンの各群で高かった. Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg 群で 35.1% (27/77 例)，20 mg 群で 30.0% (24/80 例)，プラセボ群で 22.8% (18/79 例) であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 1.82 (0.90, 3.71)，20 mg 群で 1.42 (0.70, 2.90) であった.

表 2.7.6.16-9 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (FAS)

Time Point (Planned Day)	Treatment Group	n [a]	Improvement n [b] (%)	vs Placebo	
				Adjusted Odds Ratio [95%CI]	p-value
3	Placebo	78	1 (1.3)		
	20 mg	83	3 (3.6)	2.96 [0.30, 29.37]	0.3547
	30 mg	79	5 (6.3)	5.29 [0.60, 46.70]	0.1338
8	Placebo	79	6 (7.6)		
	20 mg	83	15 (18.1)	2.71 [0.99, 7.44]	0.0522
	30 mg	78	19 (24.4)	3.94 [1.47, 10.53]	0.0062
15	Placebo	79	18 (22.8)		
	20 mg	80	24 (30.0)	1.42 [0.70, 2.90]	0.3358
	30 mg	77	27 (35.1)	1.82 [0.90, 3.71]	0.0970
22	Placebo	76	22 (28.9)		
	20 mg	80	29 (36.3)	1.51 [0.76, 2.99]	0.2390
	30 mg	74	28 (37.8)	1.59 [0.79, 3.18]	0.1913
29	Placebo	76	22 (28.9)		
	20 mg	74	33 (44.6)	2.08 [1.05, 4.13]	0.0360
	30 mg	73	31 (42.5)	1.97 [0.99, 3.93]	0.0545
36	Placebo	75	21 (28.0)		
	20 mg	74	34 (45.9)	2.28 [1.14, 4.54]	0.0196
	30 mg	71	31 (43.7)	2.10 [1.04, 4.23]	0.0383
43	Placebo	71	24 (33.8)		
	20 mg	74	37 (50.0)	2.13 [1.08, 4.19]	0.0293
	30 mg	69	31 (44.9)	1.74 [0.87, 3.48]	0.1168
50	Placebo	71	24 (33.8)		
	20 mg	71	33 (46.5)	1.79 [0.91, 3.51]	0.0922
	30 mg	69	32 (46.4)	1.73 [0.87, 3.44]	0.1163
57	Placebo	68	23 (33.8)		
	20 mg	69	30 (43.5)	1.59 [0.79, 3.21]	0.1959
	30 mg	68	31 (45.6)	1.74 [0.86, 3.53]	0.1221

CI = confidence interval
a Number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.
b Number of participants with an Improvement of CGI-I. (Improvement of CGI-I is defined as having a CGI-I score of 'very much improved' or 'much improved'.)
The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.
IPW-GEE analysis. If the model is not converged, the earliest time point will be excluded from the model, and '---' will be shown at the timepoint.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of CGI-S score, Sex (Male, Female)
Working Correlation Structure: Independent
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.2.1.1

(E) PGI-I 改善率

評価時点ごとの PGI-I 改善率 (PGI-I が「とても良くなった」又は「良くなった」と判定された試験参加者の割合) を表 2.7.6.16-10 に示す.

多くの評価時点で，PGI-I 改善率は，プラセボ群と比較してズラノロンの各群で高かった. Day 15 の PGI-I 改善率は，30 mg 群で 18.2% (14/77 例)，20 mg 群で 21.5% (17/79 例)，プラセボ群で 10.1% (8/79 例) であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 2.01 (0.79, 5.10)，20 mg 群で 2.38 (0.97, 5.85) であった.

表 2.7.6.16-10 評価時点ごとの PGI-I 改善率 (FAS)

Time Point (Planned Day)	Treatment Group	n [a]	Improvement n [b] (%)	vs Placebo	
				Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
3	Placebo	78	2 (2.6)		
	20 mg	83	4 (4.8)	1.98 [0.35, 11.22]	0.4393
	30 mg	78	4 (5.1)	2.10 [0.37, 11.90]	0.4038
8	Placebo	79	8 (10.1)		
	20 mg	83	10 (12.0)	1.23 [0.46, 3.30]	0.6739
	30 mg	78	9 (11.5)	1.18 [0.43, 3.25]	0.7504
15	Placebo	79	8 (10.1)		
	20 mg	79	17 (21.5)	2.38 [0.97, 5.85]	0.0584
	30 mg	77	14 (18.2)	2.01 [0.79, 5.10]	0.1413
22	Placebo	76	17 (22.4)		
	20 mg	80	20 (25.0)	1.18 [0.56, 2.47]	0.6634
	30 mg	74	18 (24.3)	1.14 [0.53, 2.44]	0.7402
29	Placebo	76	13 (17.1)		
	20 mg	74	18 (24.3)	1.56 [0.70, 3.48]	0.2755
	30 mg	74	17 (23.0)	1.51 [0.67, 3.41]	0.3180
36	Placebo	75	18 (24.0)		
	20 mg	73	18 (24.7)	1.07 [0.51, 2.25]	0.8658
	30 mg	71	23 (32.4)	1.54 [0.74, 3.21]	0.2490
43	Placebo	71	15 (21.1)		
	20 mg	74	20 (27.0)	1.40 [0.65, 3.03]	0.3956
	30 mg	69	19 (27.5)	1.49 [0.68, 3.28]	0.3180
50	Placebo	71	19 (26.8)		
	20 mg	71	19 (26.8)	0.98 [0.46, 2.07]	0.9573
	30 mg	69	22 (31.9)	1.34 [0.64, 2.81]	0.4407
57	Placebo	69	17 (24.6)		
	20 mg	69	14 (20.3)	0.76 [0.34, 1.70]	0.4967
	30 mg	68	22 (32.4)	1.54 [0.72, 3.29]	0.2615

CI = confidence interval
a Number of participants with non-missing PGI-I score at the visit.
b Number of participants with an Improvement of PGI-I. (Improvement of PGI-I is defined as having a PGI-I score of 'very much better' or 'much better'.)
The denominator of the percentage is the number of participants with non-missing PGI-I score at the visit.
IPW-GEE analysis. If the model is not converged, the earliest time point will be excluded from the model, and '---' will be shown at the timepoint.
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of CGI-S score, Sex (Male, Female)
Working Correlation Structure: Independent
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.4.1.1

(F) PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16-11 に示す.

各評価時点の PHQ-9 スコアは，いずれの群も全ての評価時点でベースラインから減少し，Day 3 を除く全ての評価時点でズラノロンの各群の減少量はプラセボ群よりも大きかった．また，Day 15 の PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で−5.03，20 mg 群で−4.41，プラセボ群で−3.94 であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は，30 mg 群で−1.09 (−2.71, 0.53)，20 mg 群で−0.47 (−2.07, 1.13) であった.

表 2.7.6.16-11 評価時点ごとの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point (Planned Day)	Treatment Group	Observed Value		Change From Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo	
		n	Mean (SD)		Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
1	Placebo	79	19.03 (2.81)	---		
	20 mg	84	18.49 (2.85)	---	---	---
	30 mg	79	18.89 (3.05)	---	---	---
3	Placebo	79	17.29 (4.02)	−1.70 (0.39)		
	20 mg	84	17.07 (4.59)	−1.39 (0.38)	0.32 [−0.75, 1.38]	0.5605
	30 mg	79	17.08 (4.75)	−1.78 (0.39)	−0.08 [−1.16, 1.00]	0.8891
8	Placebo	79	16.37 (4.84)	−2.63 (0.50)		
	20 mg	84	15.10 (5.55)	−3.36 (0.49)	−0.74 [−2.11, 0.64]	0.2935
	30 mg	78	15.60 (5.45)	−3.32 (0.50)	−0.69 [−2.09, 0.71]	0.3296
15	Placebo	79	15.05 (5.41)	−3.94 (0.58)		
	20 mg	81	13.80 (6.05)	−4.41 (0.57)	−0.47 [−2.07, 1.13]	0.5657
	30 mg	76	13.71 (6.01)	−5.03 (0.59)	−1.09 [−2.71, 0.53]	0.1875
22	Placebo	76	13.42 (6.15)	−5.55 (0.61)		
	20 mg	80	12.50 (5.75)	−5.78 (0.59)	−0.23 [−1.91, 1.44]	0.7843
	30 mg	74	12.49 (6.26)	−6.45 (0.61)	−0.90 [−2.60, 0.80]	0.2959
29	Placebo	76	13.04 (6.72)	−5.98 (0.63)		
	20 mg	74	11.85 (6.08)	−6.21 (0.62)	−0.24 [−1.98, 1.50]	0.7888
	30 mg	74	12.65 (5.97)	−6.39 (0.64)	−0.42 [−2.18, 1.34]	0.6412
36	Placebo	75	13.01 (7.04)	−5.93 (0.64)		
	20 mg	73	11.26 (5.81)	−6.89 (0.64)	−0.96 [−2.75, 0.82]	0.2893
	30 mg	71	11.99 (5.60)	−6.71 (0.65)	−0.78 [−2.59, 1.02]	0.3927
43	Placebo	71	12.76 (6.83)	−5.78 (0.65)		
	20 mg	74	11.12 (5.94)	−6.94 (0.64)	−1.16 [−2.95, 0.63]	0.2036
	30 mg	69	11.57 (6.02)	−7.13 (0.66)	−1.35 [−3.16, 0.46]	0.1441
50	Placebo	71	12.58 (6.80)	−6.24 (0.68)		
	20 mg	71	10.72 (5.94)	−7.11 (0.67)	−0.87 [−2.74, 1.00]	0.3605
	30 mg	69	11.22 (6.00)	−7.47 (0.68)	−1.23 [−3.12, 0.67]	0.2028
57	Placebo	69	12.48 (6.84)	−5.92 (0.67)		
	20 mg	69	11.35 (5.52)	−6.47 (0.66)	−0.55 [−2.40, 1.31]	0.5602
	30 mg	68	11.34 (6.23)	−7.35 (0.68)	−1.43 [−3.31, 0.44]	0.1330

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of PHQ-9 total score, Sex (Male, Female)
Covariance Structure: Unstructured
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.5.1.1

(G)　SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16-12 に示す.

SF-36 身体的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの変化量について，ズラノロンの各群はほとんどの評価時点で増加したが，プラセボ群は全ての評価時点で減少した．Day 15 の SF-36 身体的側面の QOL サマリースコアの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で 0.85，20 mg 群で 0.42，プラセボ群で−0.29 であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 1.13 (−1.32, 3.58)，20 mg 群で 0.71 (−1.72, 3.13) であった.

SF-36 精神的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの変化量について，いずれの群も全ての評価時点で増加し，ズラノロンの各群の増加量はほとんどの評価時点でプラセボ群よりも大きかった. Day 15 の SF-36 精神的側面の QOL サマリースコアの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で 3.51，20 mg 群で 4.98，プラセボ群で 2.61 であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 0.90 (−1.71, 3.51)，20 mg 群で 2.37 (−0.20, 4.94) であった.

表 2.7.6.16-12　　評価時点ごとの SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Summary Score	Time Point (Planned Day)	Treatment Group	Observed Value		Change From Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo	
			n	Mean (SD)		Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
Physical Component	1	Placebo	79	51.17 (11.33)	---		
		20 mg	84	52.10 (9.58)	---	---	---
		30 mg	79	51.79 (11.12)	---	---	---
	8	Placebo	79	50.21 (11.20)	−1.16 (0.84)		
		20 mg	83	51.62 (10.53)	−0.54 (0.81)	0.62 [−1.67, 2.91]	0.5936
		30 mg	78	52.61 (11.73)	0.82 (0.84)	1.98 [−0.35, 4.31]	0.0949
	15	Placebo	79	51.09 (11.52)	−0.29 (0.88)		
		20 mg	79	52.93 (8.99)	0.42 (0.87)	0.71 [−1.72, 3.13]	0.5671
		30 mg	77	52.51 (11.88)	0.85 (0.89)	1.13 [−1.32, 3.58]	0.3635
	29	Placebo	76	50.26 (11.76)	−1.18 (0.97)		
		20 mg	74	52.30 (9.91)	0.08 (0.97)	1.26 [−1.44, 3.96]	0.3590
		30 mg	74	52.59 (11.27)	0.90 (0.98)	2.08 [−0.64, 4.80]	0.1337
	43	Placebo	71	50.85 (10.68)	−1.45 (1.04)		
		20 mg	74	52.48 (9.92)	0.22 (1.02)	1.67 [−1.19, 4.54]	0.2512
		30 mg	69	52.76 (9.97)	0.86 (1.05)	2.31 [−0.60, 5.22]	0.1187
	57	Placebo	69	51.94 (10.36)	−0.25 (0.99)		
		20 mg	69	53.06 (9.03)	0.61 (0.98)	0.85 [−1.89, 3.60]	0.5403
		30 mg	68	52.50 (10.07)	0.77 (1.00)	1.01 [−1.76, 3.78]	0.4712
Mental Component	1	Placebo	79	38.39 (7.40)	---		
		20 mg	84	38.21 (8.57)	---	---	---
		30 mg	79	36.99 (7.96)	---	---	---
	8	Placebo	79	39.91 (7.46)	1.63 (0.77)		
		20 mg	83	41.70 (9.02)	3.49 (0.75)	1.87 [−0.26, 3.99]	0.0846
		30 mg	78	40.25 (9.18)	2.91 (0.78)	1.28 [−0.88, 3.44]	0.2451
	15	Placebo	79	40.89 (8.49)	2.61 (0.93)		
		20 mg	79	43.57 (9.40)	4.98 (0.92)	2.37 [−0.20, 4.94]	0.0706
		30 mg	77	40.97 (9.91)	3.51 (0.94)	0.90 [−1.71, 3.51]	0.4969
	29	Placebo	76	42.83 (9.67)	4.70 (0.95)		
		20 mg	74	44.16 (9.22)	5.65 (0.95)	0.95 [−1.69, 3.59]	0.4785
		30 mg	74	40.80 (9.31)	3.71 (0.96)	−0.99 [−3.65, 1.67]	0.4653

Summary Score	Time Point (Planned Day)	Treatment Group	Observed Value n	Observed Value Mean (SD)	Change From Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% CI]	vs Placebo p-value
	43	Placebo	71	42.81 (9.90)	4.17 (1.03)		
		20 mg	74	43.55 (9.52)	5.12 (1.01)	0.95 [−1.88, 3.78]	0.5089
		30 mg	69	42.38 (9.47)	5.38 (1.04)	1.21 [−1.67, 4.09]	0.4080
	57	Placebo	69	43.53 (10.38)	4.88 (1.07)		
		20 mg	69	42.79 (9.41)	4.04 (1.07)	−0.84 [−3.82, 2.13]	0.5781
		30 mg	68	41.89 (10.35)	4.90 (1.09)	0.02 [−2.99, 3.02]	0.9910

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of Each Summary Scores, Sex (Male, Female)
Covariance Structure: Physical Component (Unstructured), Mental Component (Unstructured)
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.8.1.1

(H) ISI スコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの ISI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16-13 に示す.

各評価時点の ISI スコアは，いずれの群も全ての評価時点でベースラインから減少した．また，ズラノロンの各群の ISI スコアの減少量は，全ての評価時点でプラセボ群より大きかった．Day 15 の ISI スコアの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群で−4.54，20 mg 群で−4.49，プラセボ群で−2.50 であり，ズラノロンの各群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は，30 mg 群 −2.03 (−3.73, −0.33)，20 mg 群−1.98 (−3.66, −0.31) であった.

表 2.7.6.16-13 評価時点ごとの ISI スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point (Planned Day)	Treatment Group	Observed Value n	Observed Value Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo Difference of LS Mean [95% CI]	vs Placebo p-value
1	Placebo	79	18.14 (4.67)	---		
	20 mg	84	17.61 (5.00)	---	---	---
	30 mg	79	16.96 (5.04)	---	---	---
3	Placebo	78	17.83 (4.85)	−0.22 (0.39)		
	20 mg	83	16.28 (5.39)	−1.30 (0.38)	−1.08 [−2.14, −0.01]	0.0470
	30 mg	78	15.33 (5.63)	−1.68 (0.39)	−1.47 [−2.55, −0.38]	0.0082
8	Placebo	79	16.42 (5.91)	−1.58 (0.51)		
	20 mg	83	14.73 (5.63)	−2.87 (0.49)	−1.29 [−2.68, 0.10]	0.0679
	30 mg	78	13.99 (6.19)	−3.00 (0.51)	−1.42 [−2.84, 0.00]	0.0493
15	Placebo	79	15.49 (6.39)	−2.50 (0.61)		
	20 mg	79	12.66 (6.15)	−4.49 (0.60)	−1.98 [−3.66, −0.31]	0.0206
	30 mg	77	12.44 (6.59)	−4.54 (0.61)	−2.03 [−3.73, −0.33]	0.0195
22	Placebo	76	14.55 (6.79)	−3.32 (0.59)		
	20 mg	80	13.05 (6.16)	−4.31 (0.58)	−0.99 [−2.62, 0.65]	0.2359
	30 mg	74	13.00 (6.32)	−4.11 (0.60)	−0.79 [−2.45, 0.87]	0.3498
29	Placebo	76	14.71 (7.09)	−3.16 (0.63)		
	20 mg	74	13.19 (5.88)	−3.96 (0.62)	−0.80 [−2.55, 0.94]	0.3662
	30 mg	74	13.07 (6.73)	−4.07 (0.64)	−0.91 [−2.67, 0.86]	0.3139
36	Placebo	75	14.27 (7.10)	−3.57 (0.64)		
	20 mg	73	12.70 (6.10)	−4.64 (0.63)	−1.07 [−2.84, 0.70]	0.2331
	30 mg	71	12.23 (6.15)	−4.65 (0.65)	−1.08 [−2.88, 0.71]	0.2345

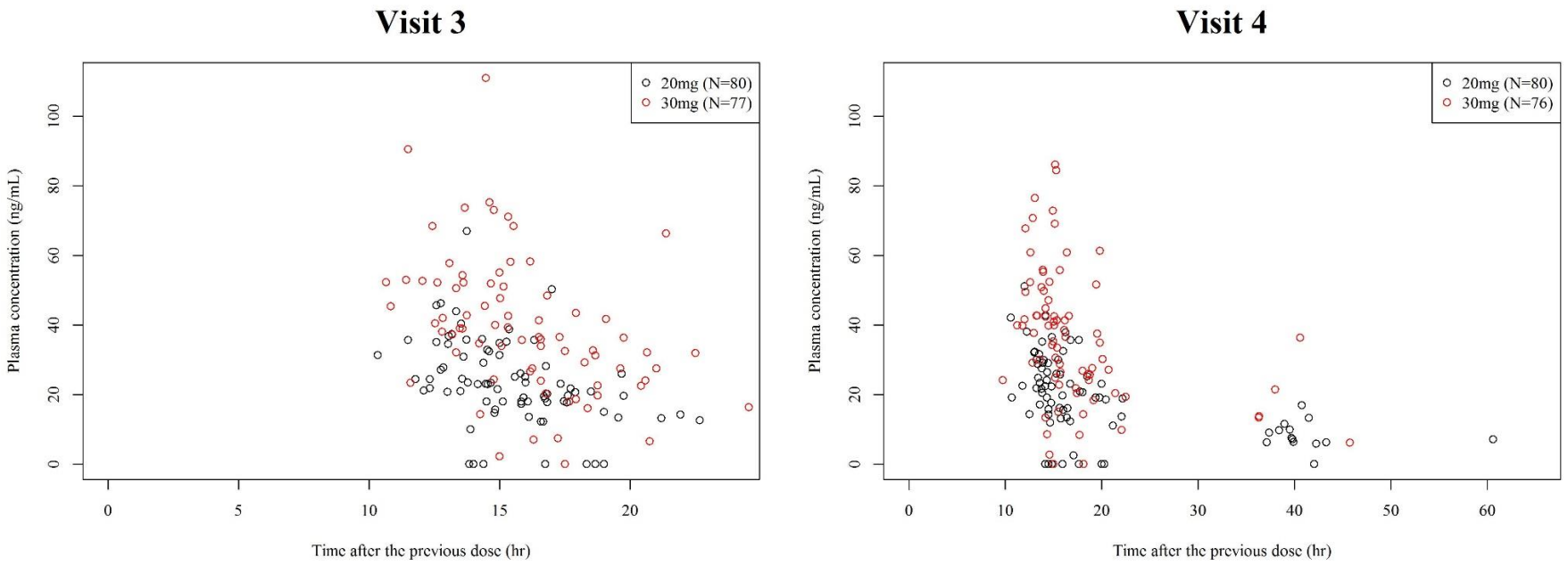
Time Point (Planned Day)	Treatment Group	Observed Value		Change from Baseline LS Mean (SE)	vs Placebo	
		n	Mean (SD)		Difference of LS Mean [95% CI]	p-value
43	Placebo	71	13.45 (7.11)	−3.93 (0.66)		
	20 mg	74	12.68 (5.90)	−4.59 (0.65)	−0.65 [−2.47, 1.16]	0.4782
	30 mg	69	12.46 (6.81)	−4.64 (0.67)	−0.70 [−2.54, 1.14]	0.4532
50	Placebo	71	13.69 (6.97)	−3.94 (0.68)		
	20 mg	71	12.14 (6.14)	−4.78 (0.67)	−0.83 [−2.71, 1.05]	0.3844
	30 mg	69	11.97 (6.91)	−5.12 (0.69)	−1.18 [−3.09, 0.73]	0.2244
57	Placebo	69	13.62 (7.17)	−3.64 (0.66)		
	20 mg	69	12.09 (6.25)	−4.91 (0.65)	−1.27 [−3.10, 0.56]	0.1733
	30 mg	68	12.31 (6.74)	−4.89 (0.67)	−1.25 [−3.10, 0.61]	0.1865

CI = confidence interval; LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis
Fixed Effect: Treatment Group, Time Point, Interaction Effect (Treatment Group and Time Point)
Covariate: Baseline value of ISI Total Scores, Sex (Male, Female)
Covariance Structure: Unstructured
出典：5.3.5.1-01_Table 14.2.9.1.1

2.7.6.16.2.3. 薬物動態

PK 濃度集団から合計 320 点の血漿中ズラノロン濃度が得られ, Visit 3 (Day 8) で 157 点 (30 mg 群 77 例，20 mg 群 80 例)，Visit 4 (Day 15) で 156 点 (30 mg 群 76 例，20 mg 群 80 例)，早期中止時で 7 点 (30 mg 群 3 例，20 mg 群 4 例) が得られた．血漿中ズラノロン濃度は，11 例の 19 点で定量下限未満であった．内訳は，Visit 3 (Day 8) が 8 点，Visit 4 (Day 15) が 10 点，早期中止時が 1 点であった．Visit ごとの血漿中ズラノロン濃度を直近の投与から採血の実測時間に対してプロットしたものを図 2.7.6.16-2 に示す．各群の血漿中ズラノロン濃度は，Visit 3 (Day 8) 及び Visit 4 (Day 15) で同程度であった．また, 20 mg 群より 30 mg 群の方が高い傾向を示した．

図 2.7.6.16-2 Visit ごとの直近の投与から採血の実測時間に対する血漿中ズラノロン濃度 (PK 濃度集団)



Left: Visit 3 (Day 8). Right: Visit 4 (Day 15). Black circle: observed values following once daily multiple doses at 20 mg. Red circle: observed values following once daily multiple doses at 30 mg.
出典：5.3.5.1-01_Figure 11.4-4

2.7.6.16.2.4. 安全性

(1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.16-14 に，全ての副作用を表 2.7.6.16-15 に示す.

有害事象の発現割合は，30 mg 群 54.4% (43/79 例)，20 mg 群 54.8% (46/84 例)，プラセボ群 51.9% (41/79 例) であった．高度の有害事象は認められず，23 件の有害事象 (30 mg 群 6 件，20 mg 群 6 件，プラセボ群 11 件) を除き，全て回復又は軽快した.

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は，傾眠 (30 mg 群 21.5%，20 mg 群 11.9%，プラセボ群 6.3%，以下同順)，浮動性めまい (8.9%，10.7%，3.8%)，上咽頭炎 (7.6%，7.1%，5.1%)，頭痛 (5.1%，7.1%，3.8%) 及び悪心 (3.8%，4.8%，5.1%) であった．副作用の発現割合は，30 mg 群 32.9% (26/79 例)，20 mg 群 32.1% (27/84 例)，プラセボ群 20.3% (16/79 例) であった.

表 2.7.6.16-14 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)
Participants with any TEAEs	41 (51.9)	46 (54.8)	43 (54.4)
感染症および寄生虫症	7 (8.9)	9 (10.7)	11 (13.9)
- 上咽頭炎	4 (5.1)	6 (7.1)	6 (7.6)
- 膀胱炎	1 (1.3)	0	2 (2.5)
- 尿路感染	0	1 (1.2)	1 (1.3)
- 結膜炎	0	1 (1.2)	0
- 胃腸炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
- 単純ヘルペス	0	0	1 (1.3)
- 帯状疱疹	0	0	1 (1.3)
- 麦粒腫	0	1 (1.2)	0
- 感染	0	1 (1.2)	0
- 肺炎	0	1 (1.2)	0
- 腎盂腎炎	1 (1.3)	0	0
- 口腔ヘルペス	1 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (1.3)
- 貧血	0	0	1 (1.3)
免疫系障害	0	0	2 (2.5)
- 季節性アレルギー	0	0	2 (2.5)
代謝および栄養障害	1 (1.3)	0	3 (3.8)
- 高尿酸血症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
- 食欲亢進	0	0	1 (1.3)
- 食欲減退	0	0	1 (1.3)
精神障害	3 (3.8)	2 (2.4)	4 (5.1)
- 不眠症	0	1 (1.2)	1 (1.3)
- 異常な夢	0	1 (1.2)	0
- うつ病	0	0	1 (1.3)
- 易刺激性	0	0	1 (1.3)
- 欲求不満耐性低下	0	0	1 (1.3)
- 怒り	1 (1.3)	0	0
- 不安	1 (1.3)	0	0
- 悪夢	2 (2.5)	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)
神経系障害	14 (17.7)	23 (27.4)	24 (30.4)
- 傾眠	5 (6.3)	10 (11.9)	17 (21.5)
- 浮動性めまい	3 (3.8)	9 (10.7)	7 (8.9)
- 頭痛	3 (3.8)	6 (7.1)	4 (5.1)
- 体位性めまい	0	1 (1.2)	0
- 反射亢進	0	1 (1.2)	0
- 感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)
- 鎮静	0	1 (1.2)	0
- 振戦	1 (1.3)	0	1 (1.3)
- 肋間神経痛	0	1 (1.2)	0
- 下肢静止不能症候群	2 (2.5)	0	1 (1.3)
- 味覚不全	1 (1.3)	0	0
眼障害	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)
- アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	1 (1.2)	0
- 瞬目痙攣	0	0	1 (1.3)
- 眼の異常感	1 (1.3)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.3)	1 (1.2)	0
- 回転性めまい	1 (1.3)	1 (1.2)	0
心臓障害	0	2 (2.4)	1 (1.3)
- 上室性不整脈	0	1 (1.2)	0
- 徐脈	0	0	1 (1.3)
- 動悸	0	1 (1.2)	0
血管障害	0	0	1 (1.3)
- 低血圧	0	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.3)
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	14 (17.7)	13 (15.5)	11 (13.9)
- 悪心	4 (5.1)	4 (4.8)	3 (3.8)
- 便秘	2 (2.5)	3 (3.6)	2 (2.5)
- 下痢	0	2 (2.4)	2 (2.5)
- 腹部不快感	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)
- 痔核	0	0	2 (2.5)
- 腹痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
- 上腹部痛	2 (2.5)	0	1 (1.3)
- 齲歯	1 (1.3)	1 (1.2)	0
- 口内乾燥	1 (1.3)	1 (1.2)	0
- 胃炎	0	0	1 (1.3)
- 嘔吐	0	1 (1.2)	0
- 腹部膨満	1 (1.3)	0	0
- 胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	0	0
- 口内炎	1 (1.3)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.3)	0	0
- 肝機能異常	1 (1.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (3.8)
- 蕁麻疹	0	0	2 (2.5)
- 湿疹	0	0	1 (1.3)
- 寝汗	0	1 (1.2)	0
- 皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)
- 多汗症	1 (1.3)	0	0
- そう痒症	1 (1.3)	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.6)	4 (4.8)	2 (2.5)
- 背部痛	2 (2.5)	3 (3.6)	0
- 頚部痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
- 顎痛	0	1 (1.2)	0
- 横紋筋融解症	0	0	1 (1.3)
- 関節痛	1 (1.3)	0	0
- 筋力低下	1 (1.3)	0	0
- 関節周囲炎	1 (1.3)	0	0
- 腱鞘炎	1 (1.3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.2)	1 (1.3)
- 月経過多	0	1 (1.2)	0
- 不規則月経	0	0	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (8.9)	1 (1.2)	8 (10.1)
- 熱感	0	0	2 (2.5)
- 倦怠感	2 (2.5)	0	2 (2.5)
- 口渇	1 (1.3)	0	2 (2.5)
- 無力症	0	0	1 (1.3)
- 異常感	2 (2.5)	1 (1.2)	0
- 歩行障害	0	0	1 (1.3)
- 浮腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
- 注射部位疼痛	1 (1.3)	0	0
- 発熱	1 (1.3)	0	0
臨床検査	12 (15.2)	9 (10.7)	10 (12.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.5)
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (2.5)	2 (2.4)	1 (1.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.2)	1 (1.3)
- 血中尿酸増加	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.3)
- 心電図ＱＴ延長	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)
- 努力呼気量減少	0	1 (1.2)	1 (1.3)
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.3)
- 体重増加	0	0	1 (1.3)
- 尿中蛋白陽性	0	1 (1.2)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.3)
- 肝酵素上昇	0	1 (1.2)	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.3)
- 肝機能検査異常	1 (1.3)	0	0
- 血小板数減少	1 (1.3)	0	0
- 白血球数減少	1 (1.3)	0	0
- 尿中ケトン体陽性	1 (1.3)	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.5)	2 (2.4)	4 (5.1)
- 挫傷	1 (1.3)	0	2 (2.5)
- 熱疲労	0	0	1 (1.3)
- 靭帯捻挫	0	1 (1.2)	0
- 橈骨骨折	0	1 (1.2)	0
- 手首関節骨折	0	1 (1.2)	0
- 頚椎骨折	0	1 (1.2)	0
- 腰椎骨折	0	1 (1.2)	0

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)
- 熱傷	0	1 (1.2)	0
- 肛門損傷	0	0	1 (1.3)
- 外傷後頚部症候群	0	1 (1.2)	0
- 上顆炎	1 (1.3)	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA Version 23.0 Update.
治療期の開始から後観察期-B の終了までの有害事象を示す.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.3.1

表 2.7.6.16-15 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)
Participants with any treatment-related AEs	16 (20.3)	27 (32.1)	26 (32.9)
精神障害	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)
- 異常な夢	0	1 (1.2)	0
- 不眠症	0	1 (1.2)	0
- 欲求不満耐性低下	0	0	1 (1.3)
- 悪夢	1 (1.3)	0	0
神経系障害	8 (10.1)	19 (22.6)	22 (27.8)
- 傾眠	3 (3.8)	9 (10.7)	17 (21.5)
- 浮動性めまい	2 (2.5)	8 (9.5)	7 (8.9)
- 頭痛	3 (3.8)	3 (3.6)	1 (1.3)
- 体位性めまい	0	1 (1.2)	0
- 鎮静	0	1 (1.2)	0
- 振戦	0	0	1 (1.3)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0	0
- 回転性めまい	1 (1.3)	0	0
心臓障害	0	1 (1.2)	0
- 動悸	0	1 (1.2)	0
胃腸障害	6 (7.6)	6 (7.1)	3 (3.8)
- 便秘	1 (1.3)	2 (2.4)	2 (2.5)
- 悪心	1 (1.3)	2 (2.4)	1 (1.3)
- 下痢	0	1 (1.2)	1 (1.3)
- 口内乾燥	1 (1.3)	1 (1.2)	0
- 腹部不快感	1 (1.3)	0	0
- 上腹部痛	1 (1.3)	0	0
- 口内炎	1 (1.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.2)	2 (2.5)
- 湿疹	0	0	1 (1.3)
- 寝汗	0	1 (1.2)	0
- 蕁麻疹	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.3)
- 不規則月経	0	0	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.8)	1 (1.2)	7 (8.9)
- 熱感	0	0	2 (2.5)
- 倦怠感	0	0	2 (2.5)
- 口渇	0	0	2 (2.5)
- 無力症	0	0	1 (1.3)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N = 79 n (%)	20 mg N = 84 n (%)	30 mg N = 79 n (%)
- 異常感	2 (2.5)	1 (1.2)	0
- 歩行障害	0	0	1 (1.3)
- 浮腫	1 (1.3)	0	0
臨床検査	2 (2.5)	3 (3.6)	2 (2.5)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.2)	0
- 心電図ＱＴ延長	0	0	1 (1.3)
- 努力呼気量減少	0	1 (1.2)	0
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (1.2)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.3)
- 肝機能検査異常	1 (1.3)	0	0
- 血小板数減少	1 (1.3)	0	0

AE = adverse event
AEs were coded using MedDRA Version 23.0 Update.
治療期の開始から後観察期-B の終了までの副作用を示す.
出典：5.3.5.1-01_Table 14.3.3.2

期別 (治療期，後観察期-A，後観察期-B) の有害事象の発現割合について，治療期は 30 mg 群 40.5% (32/79 例)，20 mg 群 38.1% (32/84 例)，プラセボ群 34.2% (27/79 例)，後観察期-A は 30 mg 群 32.9% (26/79 例)，20 mg 群 31.0% (26/84 例)，プラセボ群 31.6% (25/79 例)，後観察期-B は 30 mg 群 9.2% (6/65 例)，20 mg 群 5.9% (4/68 例)，プラセボ群 13.6% (9/66 例) であった．発現割合は，治療期ではプラセボ群よりも 30 mg 群及び 20 mg 群の方が高かったが，後観察期-A 及び後観察期-B では群間で大きな差はなかった.

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中，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

治験薬の投与中止に至った有害事象は，20 mg 群の 1 例に 2 件 (中等度の浮動性めまい及び軽度の傾眠) 認められた．いずれの事象も，投与中止後に回復したため，治験薬との因果関係ありと判断された.

(4) 臨床検査，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な傾向は認められなかった.

(5) 薬物依存性及び薬物乱用

全体として 100 mm のビジュアルアナログスケールで評価した DEQ-5 スコアの各項目の中央値及び各項目のベースラインからの変化量の中央値は，特に治療期でプラセボ群と比較して 30 mg 群及び 20 mg 群で高い傾向が認められた．しかしながら，最終評価時点での DEQ-5 スコア及びベースラインからの変化量の中央値は，概ね非常に低く (0～11.0)，治験薬に対する試験参加者の反応に明らかな懸念は認められなかった.

依存性評価委員会では，依存性を疑う事象 (SMQ で「薬物乱用、依存および離脱 [広域]」に該当する事象) が発現した試験参加者及び D-2-A 並びに D-2-B の回答結果に基づき薬物依存が疑われた試験参加者 (D-2-A 又は D-2-B の質問項目で「非常に」又は「かなり」と回答した試験参加者) を評価した．また，有害事象一覧からも依存性を評価した．その結果，全ての試験参加者で治験薬による薬物依存はないと判断された．

(6) C-SSRS

C-SSRS の結果に顕著な群間差は認められなかった．

(7) **呼吸機能検査**

スパイロメトリーの結果からズラノロンの呼吸機能への明らかな影響は認められなかった．

2.7.6.16.3. **結論**

うつ病患者に対してズラノロン 20 mg，ズラノロン 30 mg 又はプラセボを単剤で 1 日 1 回 14 日間投与した結果，主要評価項目 (Day 15 [14 日間投与終了時] の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) で，20 mg 群，30 mg 群共にプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ，20 mg 群及び 30 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された．また，30 mg 群は，多くの副次評価項目 (HAM-D17 反応率，HAM-D17 中核症状スコアの変化量，HAM-D17 Maier スコアの変化量, HAM-D17 不眠症状スコアの変化量, CGI-I 改善率, CGI-S 改善率, PHQ-9 スコアの変化量，SF-36 身体的側面の QOL サマリースコアの変化量，ISI スコアの変化量) で，20 mg 群を上回る改善が認められたことから, 30 mg は 20 mg よりも強い効果をもつと考えられた．

30 mg 群の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの減少量は，投与後の最初の観測時点 (Day 3) からプラセボ群と比べて大きかったことから，ズラノロンが投与開始後速やかに抗うつ効果を発揮することも確認された．さらに，Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，Day 57 (6 週間の後観察終了時) まで概ね維持されたため，ズラノロン 14 日間投与終了後の 6 週間の経過観察中もズラノロンの効果は持続すると考える．

安全性に関しては，ズラノロンは概ね安全かつ忍容性は良好であった．