2.7.6.17　国内第 3 相単剤検証試験 (A3734)

[添付資料 5.3.5.1-02]

2.7.6.17.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.17-2 (Part A [スクリーニング期・治療期])，表 2.7.6.17-3 (Part A [後観察期])，表 2.7.6.17-4 (Part B [治療期，後観察期])，及び表 2.7.6.17-5 (Part B [効果維持観察期])に示す.

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>2122A3734</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>● うつ病患者を対象に，Part A の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を指標として，ズラノロン 30 mg 群 (以下, 30 mg 群) のプラセボ群に対する優越性を検証する.</td><td>● Part A の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td colspan="2">副次</td></tr>
<tr><td>Part A：
● うつ病患者を対象に，ズラノロンを 14 日間投与したときの各時点の有効性をプラセボと比較して評価する.
● うつ病患者を対象に，ズラノロンを 14 日間投与したときの安全性，忍容性を評価する.
● うつ病患者を対象に，治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数及び再投与が必要であった試験参加者数を評価する.
● うつ病患者におけるズラノロンの薬物動態を確認する.</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]
● 最初の HAM-D17 反応 [b] までの日数
● HAM-D17 寛解率 [c]
● 最初の HAM-D17 寛解 [d] までの日数
● CGI-I 改善率 [e]
● CGI-S スコアのベースラインからの変化量
● PGI-I 改善率 [f]
● 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
● 安全性評価項目：有害事象，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図，臨床検査値，C-SSRS，D-2-A，D-2-B，DEQ-5
● 血漿中ズラノロン濃度</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Part B：
● うつ病患者を対象に，ズラノロンを再投与したときの安全性，忍容性を評価する．
● うつ病患者を対象に，1 年 (52 週) 間追跡におけるズラノロンの初回治療サイクル以降に必要な治療サイクル数を評価する．
● うつ病患者を対象に，ズラノロンを再投与したときの有効性を評価する．
● ズラノロンを再投与したときの薬物動態を確認する．</td><td>● 安全性評価項目：有害事象，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図，臨床検査値，C-SSRS，D-2-A，D-2-B，DEQ-5
● 試験参加者ごとのズラノロンの治療サイクル数 (Part A における投与も含む)
● 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]
● 最初の HAM-D17 反応 [b] までの日数
● HAM-D17 寛解率 [c]
● 最初の HAM-D17 寛解 [d] までの日数
● CGI-I 改善率 [e]
● PGI-I 改善率 [f]
● 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
● 血漿中ズラノロン濃度</td></tr>
<tr><td colspan="2">探索的</td></tr>
<tr><td>● うつ病患者を対象に，ズラノロンの睡眠状態への影響を評価する．
● うつ病患者を対象に，ズラノロンの睡眠・活動量への影響を評価する．</td><td>● 睡眠日誌評価項目
● ウェアラブルデバイスを用いた睡眠・活動量の測定</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 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合
c　HAM-D17 合計スコアが 7 点以下となった試験参加者の割合
d　HAM-D17 合計スコアが 7 点以下になった場合
e　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
f　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>本治験は，Part A (無作為化二重盲検プラセボ対照パート) と Part B (非盲検加療必要時再投与パート) から構成された．

Part A：
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．
Part A は，スクリーニング期 (1～4 週間)，治療期 (2 週間)，及び後観察期 (6 週間) から構成された．
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，性別，Day 1 の HAM-D17 合計スコア (24 点以下，25 点以上) 及び現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を層別割付因子として，30 mg 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，後観察期に移行した．

Part B：
多施設共同，非盲検，非対照．
Part A を終了し，Part B への参加の同意が得られ，安全性に問題のない試験参加者は，Part B に移行した．Part B は，治療期 (2 週間)，後観察期 (6 週間)，及び効果維持観察期から構成された．Part B では，ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回服用する 2 週間の治療期と 6 週間の後観察期を 1 治療サイクルとし，治験実施計画書に規定した Part B の治療期開始基準に該当する場合に，治療サイクルを繰り返し，Part B の最初の治療サイクル開始から 1 年間観察することとした．また，Part B への参加を最後に同意した試験参加者の初回投与から 1 年 (52 週) 経過した時点で本治験を終了することとした．Part</td></tr>
</table>

項目	内容
	B 治療期開始基準は，以下の条件をいずれも満たす場合とし，最大 6 回の治療サイクルとした． ● HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の場合 ● うつ病エピソード (DSM-5 の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している場合 Part A 終了時及び Part B の各治療サイクル終了時に Part B 治療期開始基準を満たさない場合は，効果維持観察期に移行した．効果維持観察期中に Part B 治療期開始基準を満たした場合は，速やかに治療期に移行した．一度も Part B 治療期開始基準を満たさず治療期に移行しなかった場合は，Part A の投与開始から 1 年 (52 週) 後に治験を終了することとした．
対象疾患及び 主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 2. 選択基準 Part A： ● 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の日本人男性又は女性の外来患者 ● M.I.N.I.を用いて面接し，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 – 現在のエピソードの継続期間が同意取得前 12 ヵ月以下である ● 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 ● 同意取得時から治験終了まで，就寝までに夕食又は軽食を摂取し，夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者 Part B： ● 先行する Part A に参加した患者で，治療期と後観察期を完了している患者 ● 同意取得時から治験完了まで，就寝までに夕食又は軽食を摂取し，夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者 3. 除外基準 Part A： ● 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) の患者 (MGH ATRQ 評価は Day 1 のみで行う) ● 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 ● 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)

項目	内容
	– 睡眠時無呼吸症候群 – 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 – 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 ● 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 – Visit pre 及びその前 12 ヵ月以内に C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問 (自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く) が「はい」に該当した患者 – Day 1 に C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問 (自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く) が「はい」に該当した患者 ● ズラノロン，アロプレグナノロン，又は関連物質に対するアレルギーが確認されている患者 Part B： ● Part A で発現した未回復の有害事象により，治験責任 (分担) 医師が継続投与パートへの参加を不適当と判断した患者 ● 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 ● 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 – 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 – 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 ● 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 – Part A に C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問 (自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く) が「はい」に該当した患者
目標症例数	Part A：400 例 (200 例 × 2 群) Part B：100 例以上 (Part B の初回投与から 1 年 [52 週] 間以上の評価を完了する試験参加者数として 100 例以上を目指す)
症例数の設定根拠	Part A： Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を用いて，プラセボ群に対する 30 mg 群の優越性を確認できるように設定した．国内第 2 相用量設定試験 (1818A3731) で，Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は，30 mg 群で−8.4 (6.1)，プラセボ群で−6.2 (5.1) であり，反復測定値に対する混合効果モデルにおける群間差 (30 mg 群 − プラセボ群) は−2.1 であった．本治験では，群間差を−2.1，各群の標準偏差を保守的に見積もり 6.1 とし，両側有意水準 0.05 の 2 標本 t 検定で 90%以上の検出力を得るために必要な試験参加者数を計算すると，1 群あたり 179 例と算出された．1818A3731 試験の治療期における脱落率 (最も高いもので 20 mg 群の 4.7%) を考慮し，本治験期間中の症例の脱落率を保守的に 10%程度と見積もり，登録に必要な目標試験参加者数は合計 400 例 (200 例 × 2 群) と設定した． Part B： 加療必要時にズラノロンを投与した際に，発現割合が 3%以上の有害事象を 95%以上の確率で検出するため，Part B の初回投与から 1 年 (52 週) 間の追跡を完了する症例数

項目	内容
	として 100 例以上を目指す.
使用薬剤	ズラノロン 30 mg カプセル プラセボカプセル
投与方法	ズラノロン 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後経口投与
投与期間	Part A：14 日間 Part B：1 治療サイクルあたり 14 日間 (治療サイクルは最大 6 回)
併用禁止薬 (療法)	Part A： ● Part A の Day 1 の 28 日前から Part A 終了又は中止まで，以下の薬剤の使用を禁止した. – CYP3A の強い阻害剤 – CYP3A の強い誘導剤 ● Part A の Day 1 の 14 日前から Part A 終了又は中止まで，以下の薬剤の使用及び療法を禁止した. – 抗うつ薬 – 抗不安薬 – 睡眠薬 (非 GABA 系の睡眠薬を除く) – 抗精神病薬 – 抗パーキンソン病薬 – 抗てんかん薬 – 気分安定薬 (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 Part B： ● Part B 参加時から Part B 終了又は中止まで，以下の薬剤の使用を禁止した. – CYP3A の強い阻害剤 – CYP3A の強い誘導剤 – 抗うつ薬 – 抗不安薬 – 睡眠薬 (非 GABA 系の睡眠薬を除く) – 抗精神病薬 – 抗パーキンソン病薬 – 抗てんかん薬 – 気分安定薬 (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 – 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)	Part A： ● Part A の同意取得から Part A 終了又は中止まで，1 週間に 2 回を限度とした頓用で以下の薬剤の使用を認めた．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) ● Part A の同意取得から Part A 終了又は中止まで，うつ病の治療を目的とした新たな療法の追加を禁止した．Day 1 の 14 日以上前から継続している療法は継続可能としたが，治験終了まで同一の条件で継続することとした.

項目	内容
	Part B： ● Part B 参加時から Part B 終了又は中止まで，1 週間に 2 回を限度とした頓用で以下の薬剤の使用を認めた．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 主要評価項目の解析は，Part A の FAS (無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回服薬し，ベースラインと治験薬投与後の少なくとも 1 時点で HAM-D17 が観測されている全試験参加者) 及び PPS (FAS のうち，重大な治験実施計画書からの逸脱のない試験参加者) を対象とした． 副次評価項目の解析は，FAS を対象とした． ベースラインは，Part A では Day 1，Part B では各治療サイクルの Day 1 とした． A 主要評価項目の解析 (Part A) Part A の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とし，MMRM を用いて，30 mg 群とプラセボ群との比較を行った．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，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，ベースラインの HAM-D17 合計スコア，性別，現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量として，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．FAS を対象に，主要評価項目に対して，tipping point analysis 等の感度分析を行った． B 副次評価項目の解析 (Part A) 連続値評価項目の中で，ベースラインからの変化量に該当するものに対して，MMRM の下で，時点ごとに 30 mg 群とプラセボ群との比較を行った．各時点で得られた利用可能な全てのデータを用い，該当スコアのベースラインからの変化量を応答として，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，該当スコアのベースラインスコア，性別，現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量として，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． 二値評価項目に対して，有無の割合を IPW-GEE の下で，時点ごとに 30 mg 群とプラセボ群との比較を行った．各時点で得られた利用可能な全てのデータを用い，投与群，時点，投与群 × 時点を固定効果，該当スコアのベースラインスコア，性別及び現在のうつ病エピソードに対する前治療薬の有無を共変量とする IPW-GEE をあてはめた． 最初の HAM-D17 反応までの日数，最初の HAM-D17 寛解までの日数に関して，投与群ごとにカプラン・マイヤー曲線を描き，投与群間で比較した．各群のカプラン・マイヤー推定量を算出し，ログランク検定により群間比較を行った．また，再投与の有無について，要約統計量を算出し，リスク比及びリスク差とその 95%信頼区間を算出した． C 副次評価項目の解析 (Part B) 治療サイクルごとに，Part A における投与群ごと及び全体で結果を要約した． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団 (Part A は，治験薬を少なくとも 1 回服薬し，血漿中濃度が少なくとも 1 点測定された全試験参加者，Part B は，Part A を含めて治験薬を少なくとも 1 回服薬し，血漿中濃度が少なくとも 1 点測定された全試験参加者) を対象とした． 試験参加者，測定時点，及び治療サイクルごとに血漿中ズラノロン濃度の一覧表を，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成した．また，血漿中ズラノロン濃度を適切にグラフ化した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団 (Part A は，無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与され，かつ安全性評価項目が少なくとも 1 つ評価された全試験参加者，Part B は，Part A を含めて治験薬を少なくとも 1 回投与され，かつ Part B における安全

項目	内容
	性評価項目が少なくとも 1 つ評価された全試験参加者) を対象とした. 有害事象は，MedDRA (バージョン 24.1) の用語に読み替え，器官別大分類，基本語に分類した. 有害事象の発現例数，発現件数，及び発現割合を投与群ごとに要約した．死亡に至った有害事象，死亡以外の重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象も有害事象と同様に要約した．報告された有害事象の件数もあわせて提示した．有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかった事象を副作用として扱い，有害事象と同様に要約した．器官別大分類及び基本語別の有害事象の要約では，有害事象の発現例数とその割合を投与群ごとに提示した．さらに，重症度別，転帰別，発現時期別に要約した．副作用についても同様に要約した．Part A から Part B にかけて，ズラノロンの治療サイクル数ごとに有害事象の結果を要約した．Part B の有害事象については，発現時期に基づいて次のとおり扱った．治療期では，当該サイクルの初回投与から Visit 3 以前 (当該サイクルで Visit 3 が実施された場合) 又は当該サイクルの最終投与日の翌日まで (当該サイクルで Visit 3 が実施されなかった場合) に発現した有害事象とした．後観察期では，Visit 3 の翌日 (当該サイクルで Visit 3 が実施された場合) 又は当該サイクルの最終投与日の翌々日 (当該サイクルで Visit 3 が実施されなかった場合) から次サイクルの初回投与直前 (次サイクルに進んだ場合) 又は効果維持観察期への移行日 (治療期から効果維持観察期に移行した場合)，もしくは中止時以降 (Part B で中止した場合) に発現した有害事象とした．Part B の治療サイクル 6 には，後観察期以降に発現した全ての有害事象を含めた. 体重，バイタルサイン，12 誘導心電図，及び臨床検査値については，予定された時点の測定値の要約統計量を提示した．C-SSRS について，各質問項目の結果を投与群及び時点ごとにシフトテーブルに要約し，試験参加者ごとに一覧表を作成した．D-2-A 及び D-2-B について，試験参加者ごとに一覧表を作成した．DEQ-5 について，質問項目ごとに各時点で要約統計量を算出した. 有害事象の重症度は，軽度，中等度又は高度の 3 カテゴリーで判断した．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 カテゴリーで判断し，「関連あり」を副作用として扱った.
実施地域及び施設数	日本，70 医療機関
治験期間	2022 年 2 月～2024 年 5 月

表 2.7.6.17-2　　観察・検査項目及び実施時期 (Part A [スクリーニング期・治療期])

項目	スクリーニング期 (同意取得後～ Visit 1 [Day 1] 適格性判定時)	治療期 (Visit 1 [Day 1] 適格性判定後～Visit 4 [Day 15 ± 1] 検査終了時)			
	Visit pre Day -28～-7	Visit 1 Day 1	Visit 2 Day 3 ± 1	Visit 3 Day 8 ± 1	Visit 4 Day 15 ± 1
同意取得	X				
選択/除外基準確認	X	X			
JESS	X	X			
背景因子，病歴 [a]	X				
診察	X	X	X	X	X
身長，体重	X	X [b]			X [b]
妊娠検査 [c]	X	X		X	X
臨床検査 [d]	X	X		X	X
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X			X
割付け		X			
治験薬投与		←X [e]→			
HAM-D17	X	X	X	X	X
CGI-I			X	X	X
CGI-S	X	X	X	X	X
PGI-I (ePRO)			X	X	X
PHQ-9 (ePRO)	X	←X [f]→			
SF-36 (pPRO)		X		X	X
ISI (ePRO)	X	X	X	X	X
睡眠日誌 (ePRO)	←X [g]→				
C-SSRS	X	X	X	X	X
D-2-A			X	X	X
DEQ-5 (ePRO)		←X [f]→			
有害事象	←X→				
併用薬・併用療法	←X→				
血漿中薬物濃度測定用採血				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; D-2-A = Dependence-2A; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiogram; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; 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; pPRO = paper patient reported outcome; SF-36 = Short Form Health Survey

a 前治療や既往歴の調査も含む.
b 体重測定のみ行う.
c 妊娠可能な女性のみ行う.
d 臨床検査用採血は，Visit 1 (Day 1) 及び Visit 4 (Day 15 ± 1) では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行う．その他の Visit も可能な限り空腹時に行う.
e Day 1～14 に治験薬を 1 日 1 回服薬する.
f Visit 1～4 (Day 1～15 ± 1) の期間は毎日評価する.
g 前日の就寝～当日の起床について毎日評価する.

表 2.7.6.17-3　　観察・検査項目及び実施時期 (Part A [後観察期])

項目	後観察期 (Visit 4 [Day 15 ± 1] 検査終了後～Visit 10 [Day 57 ± 2] 検査終了時)						治療期又は後観察期の中止時 Visit [d] ＋3 日	治療期中止時 Visit 後の後観察 Visit [e] ＋3 日
	Visit 5 Day 22 ± 2	Visit 6 Day 29 ± 2	Visit 7 Day 36 ± 2	Visit 8 Day 43 ± 2	Visit 9 [c] Day 50 ± 2	Visit 10 [c] Day 57 ± 2		
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X		X			X	X	X
妊娠検査 [a]			X			X	X	X
臨床検査 [b]	X					X	X	X
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X					X	X	X
HAM-D17	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	
PGI-I (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	
PHQ-9 [f] (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	
SF-36 (pPRO)	X		X			X	X	
ISI (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	
睡眠日誌 (ePRO)	X [g]	X [g]	X [g]	X [g]	X [g]	X [h]	X [h]	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X
D-2-A							X [i]	
D-2-B	X		X			X	X [i]	
DEQ-5 (ePRO)	X		X			X	X	X
有害事象	←X→							
併用薬・併用療法	←X→							
血漿中薬物濃度測定用採血							X [j]	
Part B への参加の同意取得					←X→			
Part B の適格性確認						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; D-2-A = Dependence-2A; D-2-B = Dependence-2B; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiogram; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ISI = insomnia severity index; PGI-I = patient global impression of improvement; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; PK = pharmacokinetics; pPRO = paper patient reported outcome; SF-36 = Short Form Health Survey

a　妊娠可能な女性のみ行う.

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) に行う．その他の Visit も可能な限り空腹時に行う.

c　Part A の Visit 9～10 (Day 50 ± 2～57 ± 2) までに Part B 参加の同意を取得し，Visit 10 (Day 57 ± 2) に適格と判断された試験参加者は，Part B に移行する (ただし，Visit 10 に Part B に移行できない場合は，Visit 10 + 7 日まで移行を許容する)．Part B 移行時に Part B 治療期開始基準を満たす場合は治療期に，満たさない場合は効果維持観察期に移行する．なお，Part A の最終 Visit (Visit 10) の許容範囲内で Part B に移行する場合は，当該 Visit の HAM-D17 スコア及びうつ病エピソードの期間を基に治療期移行か効果維持観察期移行かを判断する．また，Part A の最終 Visit (Visit 10) を Part B の Visit 1 (Day 1) と兼ねることが可能とする．最終 Visit (Visit 10) 許容範囲外で Part

B に移行する場合，再度 HAM-D17 等を評価し，改めて治療期移行か効果維持観察期移行かを判断する．
d 中止日から 3 日以内に可能な限り行う．
e 治療期の中止時 Visit の 1 週間後から 3 日以内に行う．
f PHQ-9 の項目 9 (死んだほうがましだ，あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある) に対して試験参加者が 3 点をつけた場合には，治験責任 (分担) 医師 (及び，必要に応じて治験協力者) に対してアラートを出し，アラートを受信した治験責任 (分担) 医師 (又は治験協力者) は，速やかに試験参加者に連絡して状態を確認する．
g 来院日の就寝～翌朝の起床を評価する．
h 来院の前日の就寝～翌朝の起床を評価する．
i 治療期に中止した場合は D-2-A，後観察期に中止した場合は D-2-B を用いて評価する．
j 治療期に中止した場合のみ行う．

表 2.7.6.17-4　　観察・検査項目及び実施時期 (Part B [治療期，後観察期])

項目		治療期			後観察期						治療期又は後観察期の中止時 Visit [f] +3 日	治療期中止時 Visit 後の後観察 Visit [g] +3 日
		Visit 1 Day 1	Visit 2 Day 8 ± 1	Visit 3 Day 15 ± 1	Visit 4 Day 22 ± 2	リモート評価 [d] Day 29 ± 2	Visit 5 Day 36 ± 2	リモート評価 [d] Day 43 ± 2	リモート評価 [d] Day 50 ± 2	Visit 6 [e] Day 57 ± 2		
JESS		X										
診察		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
臨床検査 [b]		X	X	X	X					X	X	X
血圧・脈拍数		X	X	X	X		X			X	X	X
12 誘導心電図		X		X	X					X	X	X
治験薬投与		←X [c]→										
HAM-D17		X	X	X	X		X			X	X	
CGI-I			X	X	X		X			X	X	
CGI-S		X	X	X	X		X			X	X	
PGI-I (ePRO)			X	X	X		X			X	X	
PHQ-9 [h] (ePRO)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SF-36 (pPRO)		X		X			X				X	
ISI (ePRO)		X	X	X	X		X			X	X	
睡眠日誌 (ePRO)	毎週評価ではない場合	←X [i]→			X [j]		X [j]			X [j]	X [k]	
	毎週評価の場合 [r]				X [s]	X [s]	X [s]	X [s]	X [s]	X [s]	X [l]	
睡眠・活動量測定 [r] (ePRO)		←X [m]→										
患者日誌 [n, r] (ePRO)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
C-SSRS		X	X	X	X		X			X	X	X
D-2-A			X	X							X [o]	
D-2-B					X		X			X	X [o]	
DEQ-5 (ePRO)		X	X	X	X		X			X	X	X
有害事象		←X→										
併用薬・併用療法		←X→										
血漿中薬物濃度測定用採血			X [p]	X [p]							X [q]	

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; D-2-

A = Dependence-2A; D-2-B = Dependence-2B; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiogram; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; 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; pPRO = paper patient reported outcome; SF-36 = Short Form Health Survey

a 妊娠可能な女性のみ行う.

b 臨床検査用採血は，Visit 1 (Day 1)，Visit 3 (Day 15 ± 1) 及び治療期の中止時 Visit では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行う．その他の Visit も可能な限り空腹時に行う.

c Day 1～14 に治験薬を 1 日 1 回服薬する.

d 電話等によるリモート評価を行う.

e Visit 6 (Day 57 ± 2) で Part B 治療期開始基準を満たす場合は 1 週間以内に治療期に移行し，満たさない場合は効果維持観察期に移行する．Part B の後観察期最終 Visit 許容範囲内 (Visit 6 [Day 57 ± 2]) で治療期又は効果維持観察期に移行する場合は，Visit 6 (Day 57 ± 2) の HAM-D17 スコア及びうつ病エピソードの期間を基に移行を判断する．許容範囲内で治療期に移行する場合，Part B の後観察期最終 Visit (Visit 6 [Day 57 ± 2]) を，Part B の Visit 1 (Day 1) と兼ねることが可能である．後観察期最終 Visit 許容範囲外で治療期又は効果維持観察期に移行する場合，再度 HAM-D17 等を評価し，改めて移行する期を検討する.

f 中止日から 3 日以内に可能な限り行う．なお，Part B の初回投与から 1 年 (52 週) 間以上の評価を完了する症例数が 100 例以上集まった時点で，治験依頼者の指示のもと治療期にある試験参加者は治療期 (Visit 1～3 [Day 1～15 ± 1]) 完了 1 週後を目途に，後観察期にある試験参加者は最終服薬終了 1 週後以降速やかに「治療期又は後観察期の中止時 Visit」を行う.

g 治療期の中止時 Visit の 1 週間後から 3 日以内に行う.

h PHQ-9 の項目 9 (死んだほうがましだ，あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある) に対して試験参加者が 3 点をつけた場合には，治験責任 (分担) 医師 (及び，必要に応じて治験協力者) に対してアラートを出し，アラートを受信した治験責任 (分担) 医師 (又は治験協力者) は，速やかに試験参加者に連絡して状態を確認する.

i Visit 1～3 (Day 1～15 ± 1) の期間は前日の就寝～当日の起床について毎日評価する.

j 来院日の就寝～翌朝の起床を評価する.

k 来院の前日の就寝～翌朝の起床を評価する.

l タブレットを回収する Visit では，来院の前日の就寝～翌朝の起床を評価する.

m Part B の開始時から終了時まで毎日実施する.

n 各時点の 1 週間前～前日までの活動を毎週評価する.

o 治療期に中止した場合は D-2-A，後観察期に中止した場合は D-2-B を用いて評価する.

p 治療サイクル 3 以降は薬物動態 (PK) 採血を実施しない.

q 治療期に中止した場合のみ行う.

r 睡眠・活動関連の追加評価 (ウェアラブルデバイス Fitbit Charge 4 [Fitibit 社製] を用いた睡眠・活動量測定，患者日誌，及び毎週評価の睡眠日誌の実施) に同意した試験参加者のみ実施.

s 週に 1 回評価する.

表 2.7.6.17-5　　観察・検査項目及び実施時期 (Part B [効果維持観察期])

項目		効果維持観察期[c] 8 週ごとに Week 1～Week 8 の評価を繰り返す.					治験終了時 Visit (± 7 日)[d]	効果維持観察期 の中止時 Visit[e]
		リモート評価 Week 1,3,5,7 (± 1 日)	リモート診察 /電話等 Week 2, 6 (± 2 日)	リモート診察 /オンライン診療アプリ (もしくは来院) Week 4 (± 5 日)	Week 8 Visit (± 5 日)	治療判断 Visit[o]		
診察			X[f]	X[g]	X	X	X	X
体重					X	X	X	X
妊娠検査[a]					X	X	X	X
臨床検査[b]					X	X	X	X
血圧・脈拍数					X	X	X	X
12 誘導心電図					X	X	X	X
HAM-D17				X[g]	X	X	X	X
CGI-I					X	X	X	X
CGI-S					X	X	X	X
PGI-I (ePRO)					X	X	X	X
PHQ-9 (ePRO)		X[h]	X[h]	X[h]	X	X	X	X
ISI (ePRO)					X	X	X	X
睡眠日誌 (ePRO)	毎週評価ではない場合				X[i]	X[i]	X[j]	X[j]
	毎週評価の場合[n]	X[p]	X[p]	X[p]	X	X	X[k]	X[k]
睡眠・活動量測定[n] (ePRO)		←X[l]→						
患者日誌[m, n] (ePRO)		X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS					X	X	X	X
D-2-B					X	X	X	X
DEQ-5 (ePRO)					X	X	X	X
有害事象		←X→						
併用薬・併用療法		←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; D-2-B = Dependence-2B; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiogram; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ISI = insomnia severity index; PGI-I = patient global impression of improvement; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9

a　妊娠可能な女性のみ行う.

b　臨床検査用採血は，効果維持観察期の中止時 Visit では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行う．その他の Visit も，可能な限り空腹時に行う.

c　効果維持観察期は，Part A の最終 Visit (Visit 10 [Day 57 ± 2]) 又は Part B の直近の治療サイクルの後観察期終了時 (Visit 6 [Day 57 ± 2]) を基点にして，基点日から 1 週後を Week 1 とする．来院時に Part B 治療期開始基準を満たしている場合，試験参加者は 1 週間以内に治療期に移行する (リモート評価での HAM-D17 合計スコアでは治療期に移行できない)．なお，治療判断及び Week 8 Visit の許容範囲内 (± 5 日) で治療期に移行する場合は，当該 Visit の HAM-D17 スコア及びうつ病エピソードの期間を

基に治療期移行を判断する．Visit 許容範囲外で治療期に移行する場合，再度 HAM-D17 等を評価し改めて Part B 治療期開始基準を満たす必要がある．また，Week 8 Visit で Part B 治療期開始基準を満たさない場合，効果維持観察期を再度実施する．治療期に移行する場合，治療期への移行を判断した治療判断及び Week 8 Visit を，Part B の Visit 1 (Day 1) と兼ねることが可能である．

d 治療期に移行した場合，Part B の初回投与から 1 年 (52 週) 経過後に「治験終了時 Visit」を実施する．治療期に移行しなかった場合，Part A の投与開始から 1 年 (52 週) 経過後に「治験終了時 Visit」を実施する．

e 中止日から 3 日以内に可能な限り行う．Part B の初回投与から 1 年 (52 週) 間以上の評価を完了する症例数が 100 例以上集まった時点で，治験依頼者の指示のもと効果維持観察期にある試験参加者は速やかに「効果維持観察期の中止時 Visit」を行う．

f 電話等にて診察を行う．

g オンライン診療アプリの使用が難しい場合は，来院して評価することも可とする．

h 週に 1 回評価する．PHQ-9 スコアが 10 点以上になった場合又は医師が加療の必要性を疑った場合，試験参加者は 1 週間以内に来院し (治療判断 Visit)，Part B 治療開始基準を満たす場合は，試験参加者は 1 週間以内に治療期に移行する．

i 来院日の就寝～翌朝の起床を評価する．

j 来院の前日の就寝～翌朝の起床を評価する．

k タブレットを回収する Visit では，来院の前日の就寝～翌朝の起床を評価する．

l Part B の開始時から終了時まで毎日実施する．

m 各時点の 1 週間前～前日までの活動を毎週評価する．

n 睡眠・活動関連の追加評価 (ウェアラブルデバイス Fitbit Charge 4 [Fitibit 社製] を用いた睡眠・活動量測定，患者日誌，及び毎週評価の睡眠日誌の実施) に同意した試験参加者のみ実施．

o 来院時に Part B 治療期開始基準を満たしている場合，試験参加者は同日に治療期に移行する．ただし，難しい場合，1 週間以内の移行を許容する．治療判断 Visit + 5 日を超えて治療期に移行する場合，再度 HAM-D17 等を評価し改めて Part B 治療期開始基準を満たす必要がある．

p 週に 1 回評価する．

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 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 2.7.6.17-6 に示す.

無作為割付けされた試験参加者は 412 例であった (30 mg 群 207 例，プラセボ群 205 例，以下同順). Part A の中止例は 30 mg 群 24 例 (11.6%)，プラセボ群 11 例 (5.4%) であった．主な中止理由は効果不十分 (8 例，2 例) 及び試験参加者の申し出 (5 例，4 例) であった.

安全性解析対象集団及び FAS は，いずれも未投与例 2 例 (プラセボ群 2 例)，GCP 違反例 5 例 (1 例，4 例) 及び HAM-D17 未観測例 2 例 (1 例，1 例) を除く 404 例 (205 例，199 例) であった．PPS は 378 例 (186 例，192 例)，PK 濃度集団は 30 mg 群の 204 例であった.

表 2.7.6.17-6 試験参加者の内訳 (Part A，無作為割付けされた全試験参加者)

		30 mg 群 N = 207 n (%)	プラセボ群 N = 205 n (%)
Completed		183 (88.4)	194 (94.6)
Discontinued		24 (11.6)	11 (5.4)
Reason for discontinuation	Adverse event	3 (1.4)	1 (0.5)
	Protocol deviation	1 (0.5)	2 (1.0)
	Withdrawal by subject	5 (2.4)	4 (2.0)
	Lost to follow-up	1 (0.5)	1 (0.5)
	Lack of efficacy	8 (3.9)	2 (1.0)
	Other	6 (2.9)	1 (0.5)
Signed informed consent for Part B		146 (70.5)	162 (79.0)
Did not sign informed consent for Part B		37 (17.9)	32 (15.6)

出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.1.2.1

(B) Part B

試験参加者の内訳を表 2.7.6.17-7 に示す.

Part A を完了した 377 例のうち 307 例が Part B に参加した．Part B に組入れられた 307 例のうち，Part B を完了した試験参加者は全体で 133 例 (43.3%) であった.

治療サイクル 1 について，実施例は 274 例，中止例は 45 例であり，主な中止理由は試験参加者の申し出 (25 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ，GCP 違反例 3 例を除く 271 例であった.

治療サイクル 2 について，実施例は 216 例，中止例は 31 例であり，主な中止理由は試験参加者の申し出 (14 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ，GCP 違反例 3 例を除く 213 例であった.

治療サイクル 3 について，実施例は 172 例，中止例は 10 例であり，主な中止理由は試験参加者の申し出 (7 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ，GCP 違反例 2 例を除く 170 例であった.

治療サイクル 4 について，実施例は 149 例，中止例は 10 例であり，主な中止理由は試験参加

者の申し出 (6 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ，GCP 違反例 2 例を除く 147 例であった．

治療サイクル 5 について，実施例は 128 例，中止例は 9 例であり，主な中止理由は試験参加者の申し出 (4 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ，GCP 違反例 2 例を除く 126 例であった．

治療サイクル 6 について，実施例は 101 例，中止例は 62 例であった．主な中止理由はその他 (61 例) であり，治療サイクルを 6 回完了後に再投与基準に合致したためであった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ，GCP 違反例 2 例を除く 99 例であった．

PK 濃度集団は治療サイクル 1 で 271 例，治療サイクル 2 で 213 例であった．

Part B で治験薬の投与を受けていない試験参加者は 33 例，Part B におけるズラノロン初回投与からの 1 年間追跡完了例は 163 例であった．

表 2.7.6.17-7 試験参加者の内訳 (Part B，Part B へ移行した試験参加者)

Cycle			30 mg /30 mg 群 N = 145 n (%)	プラセボ /30 mg 群 N = 162 n (%)	Total N = 307 n (%)
Overall	Completed		59 (40.7)	74 (45.7)	133 (43.3)
	Discontinued		86 (59.3)	88 (54.3)	174 (56.7)
	Reason for discontinuation	Adverse event	5 (3.4)	8 (4.9)	13 (4.2)
		Withdrawal by subject	33 (22.8)	29 (17.9)	62 (20.2)
		Lost to follow-up	4 (2.8)	6 (3.7)	10 (3.3)
		Lack of efficacy	5 (3.4)	10 (6.2)	15 (4.9)
		Other	39 (26.9)	35 (21.6)	74 (24.1)
	No Study Intervention in Part B		16 (11.0)	17 (10.5)	33 (10.7)
Cycle 1 [a]	n		129 (89.0)	145 (89.5)	274 (89.3)
	Completed		107 (73.8)	122 (75.3)	229 (74.6)
	Discontinued		22 (15.2)	23 (14.2)	45 (14.7)
	Reason for discontinuation	Adverse event	2 (1.4)	5 (3.1)	7 (2.3)
		Withdrawal by subject	15 (10.3)	10 (6.2)	25 (8.1)
		Lost to follow-up	1 (0.7)	4 (2.5)	5 (1.6)
		Lack of efficacy	2 (1.4)	3 (1.9)	5 (1.6)
		Other	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (1.0)
Cycle 2 [a]	n		100 (69.0)	116 (71.6)	216 (70.4)
	Completed		84 (57.9)	101 (62.3)	185 (60.3)
	Discontinued		16 (11.0)	15 (9.3)	31 (10.1)
	Reason for discontinuation	Adverse event	3 (2.1)	2 (1.2)	5 (1.6)
		Withdrawal by subject	7 (4.8)	7 (4.3)	14 (4.6)
		Lack of efficacy	1 (0.7)	4 (2.5)	5 (1.6)
		Other	5 (3.4)	2 (1.2)	7 (2.3)
Cycle 3 [a]	n		76 (52.4)	96 (59.3)	172 (56.0)
	Completed		69 (47.6)	93 (57.4)	162 (52.8)
	Discontinued		7 (4.8)	3 (1.9)	10 (3.3)
	Reason for discontinuation	Withdrawal by subject	5 (3.4)	2 (1.2)	7 (2.3)
		Lost to follow-up	1 (0.7)	0	1 (0.3)
		Lack of efficacy	1 (0.7)	0	1 (0.3)
		Other	0	1 (0.6)	1 (0.3)
Cycle 4 [a]	n		63 (43.4)	86 (53.1)	149 (48.5)
	Completed		57 (39.3)	82 (50.6)	139 (45.3)
	Discontinued		6 (4.1)	4 (2.5)	10 (3.3)
	Reason for discontinuation	Withdrawal by subject	3 (2.1)	3 (1.9)	6 (2.0)

Cycle			30 mg /30 mg 群 N = 145 n (%)	プラセボ /30 mg 群 N = 162 n (%)	Total N = 307 n (%)
		Lost to follow-up	1 (0.7)	0	1 (0.3)
		Lack of efficacy	1 (0.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
		Other	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Cycle 5 [a]	n		55 (37.9)	73 (45.1)	128 (41.7)
	Completed		53 (36.6)	66 (40.7)	119 (38.8)
	Discontinued		2 (1.4)	7 (4.3)	9 (2.9)
	Reason for discontinuation	Adverse event	0	1 (0.6)	1 (0.3)
		Withdrawal by subject	1 (0.7)	3 (1.9)	4 (1.3)
		Lost to follow-up	0	2 (1.2)	2 (0.7)
		Lack of efficacy	0	1 (0.6)	1 (0.3)
		Other	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Cycle 6 [a]	n		43 (29.7)	58 (35.8)	101 (32.9)
	Completed		13 (9.0)	26 (16.0)	39 (12.7)
	Discontinued		30 (20.7)	32 (19.8)	62 (20.2)
	Reason for discontinuation	Withdrawal by subject	0	1 (0.6)	1 (0.3)
		Other	30 (20.7)	31 (19.1)	61 (19.9)

a Discontinuations during the durability observation period was counted at the last cycle.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.1.2.2

(2) 試験参加者特性

(A) Part A

人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.17-8 に示す.

人口統計学的及びベースラインの特性は，群間で類似していた.

表 2.7.6.17-8 人口統計学的及びベースラインの特性 (Part A，FAS)

		30 mg 群 N = 205 n (%)	プラセボ群 N = 199 n (%)
Sex	Male	102 (49.8)	98 (49.2)
	Female	103 (50.2)	101 (50.8)
Age (years old at informed consent obtained in Part A)	n	205	199
	Mean (SD)	39.8 (12.7)	40.4 (12.5)
	Min	18	18
	Median	39.0	40.0
	Max	75	68
	>= 18 to < 25	29 (14.1)	21 (10.6)
	>= 25 to < 45	103 (50.2)	98 (49.2)
	>= 45 to < 65	68 (33.2)	74 (37.2)
	>= 65	5 (2.4)	6 (3.0)
Height (cm)	n	205	199
	Mean (SD)	164.23 (8.99)	164.74 (9.08)
	Min	143.5	145.3
	Median	164.20	165.10
	Max	194.2	187.0

		30 mg 群 N = 205 n (%)	プラセボ群 N = 199 n (%)
Weight (kg)	n	205	199
	Mean (SD)	62.03 (15.13)	62.87 (13.41)
	Min	35.3	37.0
	Median	59.50	59.80
	Max	123.0	122.9
BMI	n	205	199
	Mean (SD)	22.88 (4.79)	23.07 (4.05)
	Min	14.3	16.2
	Median	21.85	22.28
	Max	44.5	41.5
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	205 (100.0)	199 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	Asian	205 (100.0)	199 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0
Baseline value of HAM-D17 Total Score	n	205	199
	Mean (SD)	24.1 (2.0)	24.1 (2.1)
	Min	22	22
	Median	24.0	23.0
	Max	31	32
	<=24	136 (66.3)	132 (66.3)
	>=25	69 (33.7)	67 (33.7)
Baseline value of PHQ-9 Total Score	n	204	199
	Mean (SD)	18.4 (2.9)	19.3 (2.9)
	Min	14	15
	Median	18.0	19.0
	Max	26	26
Classification based on DSM-5	Single Episode	84 (41.0)	85 (42.7)
	Recurrent	121 (59.0)	114 (57.3)
Episode recurrences	First Time	85 (41.5)	84 (42.2)
	2nd Time	68 (33.2)	68 (34.2)
	3rd-7th time	51 (24.9)	47 (23.6)
	No Less than 8 times	0	0
	Unknown	1 (0.5)	0
Duration of current episode at randomization (month)	n	205	199
	Mean (SD)	5.83 (2.89)	5.82 (2.81)
	Min	2.3	2.1
	Median	5.16	5.29
	Max	12.4	12.5
	2-4 months	76 (37.1)	75 (37.7)
	4-6 months	46 (22.4)	42 (21.1)
	6-8 months	33 (16.1)	38 (19.1)
	8-10 months	22 (10.7)	20 (10.1)
	10-12 months	23 (11.2)	22 (11.1)
	12 months or more	5 (2.4)	2 (1.0)
Presence or absence of prior therapy for depressive episodes	Yes	0	0
	No	205 (100.0)	199 (100.0)
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	Yes	112 (54.6)	104 (52.3)
	No	93 (45.4)	95 (47.7)

		30 mg 群 N = 205 n (%)	プラセボ群 N = 199 n (%)
Previous disease	Yes	26 (12.7)	25 (12.6)
	No	179 (87.3)	174 (87.4)
Concurrent disease	Yes	143 (69.8)	144 (72.4)
	No	62 (30.2)	55 (27.6)
Employment status	Full-time (>= 35 hours per week)	72 (35.1)	75 (37.7)
	Part-time (< 35 hours per week)	29 (14.1)	29 (14.6)
	Unemployed	47 (22.9)	30 (15.1)
	Retired	13 (6.3)	16 (8.0)
	Other	44 (21.5)	49 (24.6)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.1

(B) Part B

人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.17-9 に示す.

ベースラインの HAM-D17 合計スコアの平均値 (標準偏差) が Part B の治療サイクル 1 (Part A で 30 mg 群だった集団 [以下，30 mg/30 mg 群] 19.2 [3.7]，Part A でプラセボ群だった集団 [以下，プラセボ/30 mg 群] 19.4 [3.7]) で Part A (30 mg 群 24.1 [2.0]，プラセボ群 24.1 [2.1]) より低かったことを除き，人口統計学的及びベースラインの特性は，Part B の治療サイクル 1 と Part A で類似していた．治療サイクル 2 以降の人口統計学的及びベースラインの特性は，治療サイクル 1 と類似していた.

表 2.7.6.17-9 人口統計学的及びベースラインの特性 (Part B，Cycle 1 の FAS)

		30 mg/30 mg 群 N = 128 n (%)	プラセボ/30 mg 群 N = 143 n (%)	Total N = 271 n (%)
Sex	Male	64 (50.0)	72 (50.3)	136 (50.2)
	Female	64 (50.0)	71 (49.7)	135 (49.8)
Age (years old at informed consent obtained in Part A)	n	128	143	271
	Mean (SD)	39.7 (11.8)	40.2 (12.1)	39.9 (11.9)
	Min	18	18	18
	Median	39.0	40.0	39.0
	Max	65	68	68
	>= 18 to < 25	15 (11.7)	14 (9.8)	29 (10.7)
	>= 25 to < 45	68 (53.1)	72 (50.3)	140 (51.7)
	>= 45 to < 65	44 (34.4)	55 (38.5)	99 (36.5)
	>= 65	1 (0.8)	2 (1.4)	3 (1.1)
Height (cm)	n	128	143	271
	Mean (SD)	164.35 (9.13)	165.05 (8.56)	164.72 (8.83)
	Min	143.5	145.3	143.5
	Median	164.00	165.60	165.00
	Max	194.2	181.6	194.2
Weight (kg)	n	128	143	271
	Mean (SD)	63.39 (16.36)	63.73 (13.01)	63.57 (14.66)
	Min	35.9	39.3	35.9
	Median	61.05	60.80	60.80

		30 mg/30 mg 群 N = 128 n (%)	プラセボ/30 mg 群 N = 143 n (%)	Total N = 271 n (%)
	Max	126.4	115.5	126.4
BMI	n	128	143	271
	Mean (SD)	23.34 (5.25)	23.32 (4.01)	23.33 (4.63)
	Min	14.0	16.6	14.0
	Median	21.90	22.60	22.36
	Max	45.7	39.0	45.7
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	128 (100.0)	143 (100.0)	271 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	128 (100.0)	143 (100.0)	271 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Baseline value of HAM-D17 Total Score	n	128	143	271
	Mean (SD)	19.2 (3.7)	19.4 (3.7)	19.3 (3.7)
	Min	14	14	14
	Median	19.0	19.0	19.0
	Max	31	30	31
	<=24	117 (91.4)	128 (89.5)	245 (90.4)
	>=25	11 (8.6)	15 (10.5)	26 (9.6)
Baseline value of PHQ-9 Total Score	n	128	143	271
	Mean (SD)	15.2 (4.9)	15.7 (4.8)	15.4 (4.8)
	Min	1	6	1
	Median	16.0	15.0	16.0
	Max	25	27	27
Classification based on DSM-5	Single Episode	48 (37.5)	56 (39.2)	104 (38.4)
	Recurrent	80 (62.5)	87 (60.8)	167 (61.6)
Episode recurrences	First Time	48 (37.5)	56 (39.2)	104 (38.4)
	2nd Time	45 (35.2)	51 (35.7)	96 (35.4)
	3rd-7th time	34 (26.6)	36 (25.2)	70 (25.8)
	No Less than 8 times	0	0	0
	Unknown	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Duration of current episode at randomization (month)	n	128	143	271
	Mean (SD)	5.94 (2.97)	5.83 (2.77)	5.89 (2.86)
	Min	2.3	2.2	2.2
	Median	5.21	5.19	5.19
	Max	12.4	12.0	12.4
	2-4 months	47 (36.7)	53 (37.1)	100 (36.9)
	4-6 months	29 (22.7)	32 (22.4)	61 (22.5)
	6-8 months	19 (14.8)	26 (18.2)	45 (16.6)
	8-10 months	12 (9.4)	15 (10.5)	27 (10.0)
	10-12 months	18 (14.1)	17 (11.9)	35 (12.9)
	12 months or more	3 (2.3)	0	3 (1.1)
Presence or absence of prior therapy for depressive episodes	Yes	0	0	0
	No	128 (100.0)	143 (100.0)	271 (100.0)

		30 mg/30 mg 群 N = 128 n (%)	プラセボ/30 mg 群 N = 143 n (%)	Total N = 271 n (%)
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	Yes	70 (54.7)	80 (55.9)	150 (55.4)
	No	58 (45.3)	63 (44.1)	121 (44.6)
Previous disease	Yes	11 (8.6)	15 (10.5)	26 (9.6)
	No	117 (91.4)	128 (89.5)	245 (90.4)
Concurrent disease	Yes	93 (72.7)	101 (70.6)	194 (71.6)
	No	35 (27.3)	42 (29.4)	77 (28.4)
Employment status	Full-time (>= 35 hours per week)	43 (33.6)	56 (39.2)	99 (36.5)
	Part-time (< 35 hours per week)	20 (15.6)	17 (11.9)	37 (13.7)
	Unemployed	36 (28.1)	24 (16.8)	60 (22.1)
	Retired	5 (3.9)	13 (9.1)	18 (6.6)
	Other	24 (18.8)	33 (23.1)	57 (21.0)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SD = standard deviation
The analysis was performed according to the planned study intervention in Part A.
Baseline values were the data collected at baseline in Part A except for weight, BMI, HAM-D17, and PHQ-9.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.1.2.1.2

2.7.6.17.2.2 有効性

(1) 主要評価項目

Part A の FAS を対象とした時点ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-10 及び図 2.7.6.17-1 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−7.43，プラセボ群で−6.23 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−1.20 (−2.32, −0.08) であった．30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，プラセボ群よりも統計学的に有意にベースラインから減少した (p = 0.0365).

表 2.7.6.17-10 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 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	199	24.1 (2.1)	---	---	---
	30 mg 群	205	24.1 (2.0)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	199	22.4 (2.9)	-1.69 (0.23)	---	---
	30 mg 群	201	20.9 (4.0)	-3.21 (0.23)	-1.52 [-2.16, -0.89]	<.0001
Day 8	プラセボ群	196	20.1 (4.4)	-3.98 (0.32)	---	---
	30 mg 群	198	18.4 (5.0)	-5.73 (0.32)	-1.76 [-2.64, -0.88]	0.0001
Day 15 (Primary)	プラセボ群	194	17.8 (5.6)	-6.23 (0.41)	---	---
	30 mg 群	192	16.7 (5.8)	-7.43 (0.40)	-1.20 [-2.32, -0.08]	0.0365
Day 22	プラセボ群	195	16.8 (5.8)	-7.20 (0.41)	---	---
	30 mg 群	187	16.1 (5.9)	-7.75 (0.41)	-0.55 [-1.69, 0.59]	0.3459
Day 29	プラセボ群	192	16.7 (6.2)	-7.31 (0.45)	---	---
	30 mg 群	185	15.7 (6.6)	-8.13 (0.45)	-0.82 [-2.07, 0.42]	0.1937
Day 36	プラセボ群	189	16.1 (6.8)	-7.87 (0.47)	---	---

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
	30 mg 群	179	15.5 (6.8)	-8.27 (0.47)	-0.40 [-1.72, 0.92]	0.5516
Day 43	プラセボ群	188	15.9 (6.7)	-8.15 (0.49)	---	---
	30 mg 群	178	15.0 (7.2)	-8.63 (0.49)	-0.47 [-1.83, 0.89]	0.4956
Day 50	プラセボ群	187	16.3 (6.7)	-7.78 (0.48)	---	---
	30 mg 群	171	14.9 (7.1)	-8.92 (0.49)	-1.14 [-2.49, 0.21]	0.0967
Day 57	プラセボ群	184	16.3 (6.9)	-7.73 (0.50)	---	---
	30 mg 群	175	15.2 (7.4)	-8.71 (0.50)	-0.97 [-2.37, 0.42]	0.1714

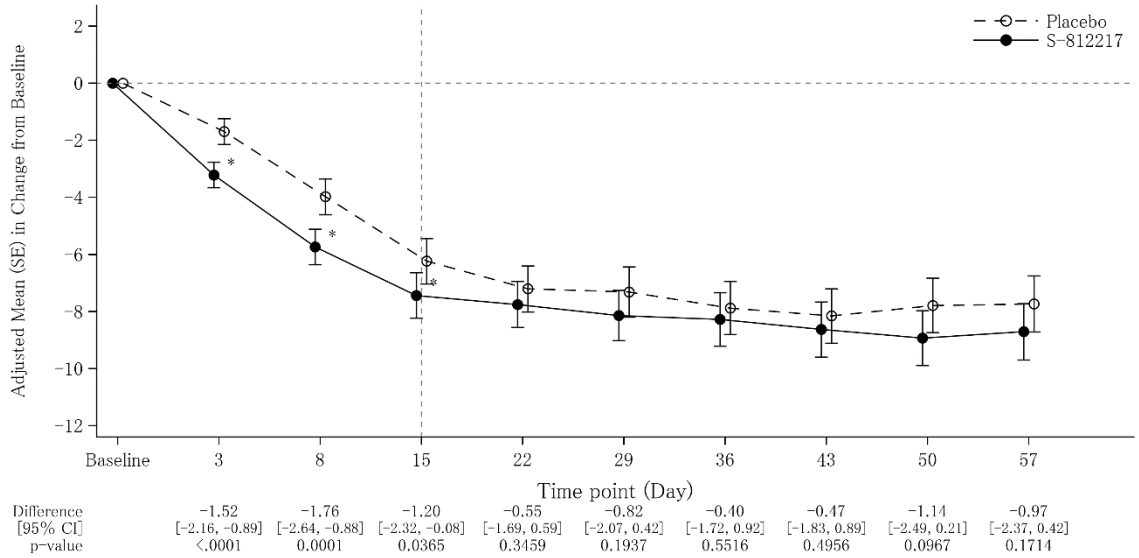
Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0556
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.0203
HAM-D17 total score at Baseline	0.0002
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.8660
Sex	0.9883

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; SD = standard deviation; SE = standard error

Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.1.1

図 2.7.6.17-1 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 (Part A, FAS)



CI = confidence interval; SE = standard error

S-812217 = 30 mg 群

Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.

Asterisk was shown in the figure when the p-value was less than 0.05.

出典：5.3.5.1-02_Figure 14.2.1.1

(2) 副次評価項目

(A) Part A

(a) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.17-10 に示す.

各時点の HAM-D17 合計スコアは，いずれの群も，治療期中 (Day 1～15) は経時的にベースラインから減少し，後観察期中 (Day 22～57) は Day 15 のスコアを概ね維持した．30 mg 群のベースラインからの減少量は，全ての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，30 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，Day 3 で−1.52 (−2.16, −0.89)，Day 8 で−1.76 (−2.64, −0.88) であった.

(b) HAM-D17 反応率

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 2.7.6.17-11 に示す.

HAM-D17 反応率は，全ての時点で，プラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 22.4% (43/192 例)，プラセボ群で 17.0% (33/194 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.40 (0.85, 2.33) であった.

表 2.7.6.17-11 時点ごとの HAM-D17 反応率 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n [a]	Number of Response	Response Rate (%)	Comparison with Placebo	
					Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	199	1	0.5	---	---
	30 mg 群	201	8	4.0	8.27 [1.02, 66.78]	0.0475
Day 8	プラセボ群	196	12	6.1	---	---
	30 mg 群	198	27	13.6	2.44 [1.19, 4.97]	0.0143
Day 15	プラセボ群	194	33	17.0	---	---
	30 mg 群	192	43	22.4	1.40 [0.85, 2.33]	0.1904
Day 22	プラセボ群	195	41	21.0	---	---
	30 mg 群	187	46	24.6	1.21 [0.75, 1.95]	0.4388
Day 29	プラセボ群	192	44	22.9	---	---
	30 mg 群	185	52	28.1	1.28 [0.80, 2.04]	0.2992
Day 36	プラセボ群	189	53	28.0	---	---
	30 mg 群	179	52	29.1	1.02 [0.65, 1.60]	0.9426
Day 43	プラセボ群	188	49	26.1	---	---
	30 mg 群	178	60	33.7	1.32 [0.84, 2.07]	0.2340
Day 50	プラセボ群	187	49	26.2	---	---
	30 mg 群	171	59	34.5	1.35 [0.85, 2.12]	0.1994
Day 57	プラセボ群	184	47	25.5	---	---
	30 mg 群	175	55	31.4	1.21 [0.77, 1.93]	0.4096

Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0298
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.1409

Fixed Effect or Covariate	p-value
HAM-D17 total score at Baseline	0.9354
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.3581
Sex	0.2726

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
Response is defined as ≥ 50% reduction in HAM-D17 total score from Baseline.
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit as well at baseline.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.3.1

(c) 最初の HAM-D17 反応までの日数

各群で HAM-D17 反応した試験参加者は 50%以下であったため，いずれの群でも最初の HAM-D17 反応までの日数は推定不能であった.

(d) HAM-D17 寛解率

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 2.7.6.17-12 に示す.

HAM-D17 寛解率は，全ての時点で，プラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群で 7.8% (15/192 例)，プラセボ群で 4.6% (9/194 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.74 (0.74, 4.07) であった.

表 2.7.6.17-12 時点ごとの HAM-D17 寛解率 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n [a]	Number of Remission	Remission Rate (%)	Comparison with Placebo	
					Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	199	0	0.0	---	---
	30 mg 群	201	1	0.5	---	---
Day 8	プラセボ群	196	2	1.0	---	---
	30 mg 群	198	7	3.5	3.57 [0.74, 17.37]	0.1144
Day 15	プラセボ群	194	9	4.6	---	---
	30 mg 群	192	15	7.8	1.74 [0.74, 4.07]	0.2033
Day 22	プラセボ群	195	14	7.2	---	---
	30 mg 群	187	19	10.2	1.44 [0.70, 2.96]	0.3181
Day 29	プラセボ群	192	15	7.8	---	---
	30 mg 群	185	27	14.6	1.97 [1.01, 3.83]	0.0470
Day 36	プラセボ群	189	21	11.1	---	---
	30 mg 群	179	30	16.8	1.56 [0.86, 2.85]	0.1450
Day 43	プラセボ群	188	25	13.3	---	---
	30 mg 群	178	33	18.5	1.43 [0.81, 2.52]	0.2127
Day 50	プラセボ群	187	24	12.8	---	---
	30 mg 群	171	30	17.5	1.35 [0.75, 2.41]	0.3149
Day 57	プラセボ群	184	25	13.6	---	---
	30 mg 群	175	34	19.4	1.44 [0.82, 2.54]	0.2022

Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0741
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.5458
HAM-D17 total score at Baseline	0.7064
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.6354
Sex	0.6544

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
Remission is defined as HAM-D17 total score ≤ 7.
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.5.1

(e) 最初の HAM-D17 寛解までの日数

各群で HAM-D17 寛解した試験参加者は 50%以下であったため，いずれの群でも最初の HAM-D17 寛解までの日数は推定不能であった.

(f) CGI-I 改善率

時点ごとの CGI-I 改善率 (CGI-I スコアが「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 2.7.6.17-13 に示す.

Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg 群で 31.3% (60/192 例)，プラセボ群で 26.3% (51/194 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.29 (0.83, 2.02) であった.

表 2.7.6.17-13 時点ごとの CGI-I 改善率 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n [a]	Number of Improvement	Improvement Rate (%)	Comparison with Placebo	
					Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	199	3	1.5	---	---
	30 mg 群	201	13	6.5	4.55 [1.28, 16.16]	0.0193
Day 8	プラセボ群	196	16	8.2	---	---
	30 mg 群	198	39	19.7	2.74 [1.47, 5.09]	0.0015
Day 15	プラセボ群	194	51	26.3	---	---
	30 mg 群	192	60	31.3	1.29 [0.83, 2.02]	0.2530
Day 22	プラセボ群	195	56	28.7	---	---
	30 mg 群	187	60	32.1	1.18 [0.76, 1.82]	0.4644
Day 29	プラセボ群	192	56	29.2	---	---
	30 mg 群	185	65	35.1	1.33 [0.85, 2.06]	0.2113
Day 36	プラセボ群	189	65	34.4	---	---
	30 mg 群	179	60	33.5	0.95 [0.61, 1.47]	0.8183
Day 43	プラセボ群	188	63	33.5	---	---
	30 mg 群	178	68	38.2	1.23 [0.79, 1.91]	0.3543
Day 50	プラセボ群	187	62	33.2	---	---
	30 mg 群	171	62	36.3	1.15 [0.74, 1.80]	0.5271

Time Point	Study Intervention	n [a]	Number of Improvement	Improvement Rate (%)	Comparison with Placebo	
					Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
Day 57	プラセボ群	184	54	29.3	---	---
	30 mg 群	175	61	34.9	1.33 [0.84, 2.10]	0.2224

Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0278
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.0218
CGI-S score at Baseline	0.0101
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.5151
Sex	0.9395

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; CI = confidence interval
"Improvement" is defined as rating of "Very much improved" or "Much improved"
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, and with the CGI-S score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
a Number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.12.1.1

(g) CGI-S スコアのベースラインからの変化量

時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-14 に示す.

Day 15 の CGI-S 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−0.72，プラセボ群で−0.59 であり, 2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は, −0.13 (−0.30, 0.04) であった.

表 2.7.6.17-14 時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	199	4.4 (0.7)	---	---	---
	30 mg 群	204	4.4 (0.7)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	199	4.3 (0.6)	-0.13 (0.03)	---	---
	30 mg 群	201	4.1 (0.6)	-0.27 (0.03)	-0.14 [-0.24, -0.05]	0.0037
Day 8	プラセボ群	196	4.1 (0.7)	-0.28 (0.05)	---	---
	30 mg 群	198	3.9 (0.8)	-0.49 (0.04)	-0.20 [-0.33, -0.08]	0.0014
Day 15	プラセボ群	194	3.8 (0.9)	-0.59 (0.06)	---	---
	30 mg 群	192	3.7 (0.8)	-0.72 (0.06)	-0.13 [-0.30, 0.04]	0.1315
Day 22	プラセボ群	195	3.7 (0.9)	-0.70 (0.06)	---	---
	30 mg 群	187	3.6 (0.9)	-0.77 (0.06)	-0.08 [-0.26, 0.10]	0.3834
Day 29	プラセボ群	192	3.6 (0.9)	-0.74 (0.07)	---	---
	30 mg 群	185	3.5 (1.0)	-0.83 (0.07)	-0.09 [-0.28, 0.10]	0.3330
Day 36	プラセボ群	189	3.6 (1.0)	-0.79 (0.07)	---	---
	30 mg 群	179	3.5 (1.0)	-0.84 (0.07)	-0.05 [-0.26, 0.16]	0.6408
Day 43	プラセボ群	188	3.6 (1.0)	-0.81 (0.08)	---	---
	30 mg 群	178	3.4 (1.1)	-0.92 (0.08)	-0.11 [-0.32, 0.10]	0.3105
Day 50	プラセボ群	187	3.6 (1.0)	-0.79 (0.08)	---	---

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
Day 57	30 mg 群	171	3.4 (1.1)	-0.97 (0.08)	-0.18 [-0.39, 0.04]	0.1145
	プラセボ群	184	3.6 (1.1)	-0.77 (0.08)	---	---
	30 mg 群	175	3.4 (1.1)	-0.98 (0.08)	-0.21 [-0.42, 0.01]	0.0634

Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0852
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.3098
CGI-S score at Baseline	<.0001
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.3770
Sex	0.8857

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; CI = confidence interval; SD = standard deviation; SE = standard error
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, CGI-S score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.13.4

(h) PGI-I 改善率

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 2.7.6.17-15 に示す.

Day 15 の PGI-I 改善率は，30 mg 群で 15.2% (30/198 例)，プラセボ群で 12.6% (25/198 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.22 (0.69, 2.17) であった.

表 2.7.6.17-15 時点ごとの PGI-I 改善率 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n [a]	Number of Improvement	Improvement Rate (%)	Comparison with Placebo	
					Adjusted Odds Ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	199	1	0.5	---	---
	30 mg 群	204	9	4.4	9.22 [1.16, 73.19]	0.0356
Day 8	プラセボ群	198	12	6.1	---	---
	30 mg 群	202	20	9.9	1.72 [0.82, 3.63]	0.1544
Day 15	プラセボ群	198	25	12.6	---	---
	30 mg 群	198	30	15.2	1.22 [0.69, 2.17]	0.4872
Day 22	プラセボ群	197	33	16.8	---	---
	30 mg 群	191	30	15.7	0.89 [0.52, 1.53]	0.6831
Day 29	プラセボ群	195	26	13.3	---	---
	30 mg 群	187	38	20.3	1.58 [0.92, 2.73]	0.1003
Day 36	プラセボ群	192	30	15.6	---	---
	30 mg 群	182	39	21.4	1.37 [0.81, 2.31]	0.2451
Day 43	プラセボ群	192	32	16.7	---	---
	30 mg 群	182	34	18.7	1.05 [0.62, 1.79]	0.8445
Day 50	プラセボ群	189	31	16.4	---	---
	30 mg 群	182	42	23.1	1.39 [0.83, 2.32]	0.2090
Day 57	プラセボ群	190	25	13.2	---	---
	30 mg 群	181	38	21.0	1.53 [0.89, 2.66]	0.1262

Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0527
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.0363
CGI-S score at Baseline	0.5878
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.4418
Sex	0.3811

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; CI = confidence interval
"Improvement" is defined as rating of "Very much improved" or "Much improved"
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, and with the CGI-S score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
If the model was not converged, the analysis time points were excluded in order of early time points until the model was converged, and '---' was shown at the excluded time points.
a Number of participants with non-missing PGI-I score at the visit.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.14.1.1

(i) PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.17-16 に示す.

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−4.70，プラセボ群で−4.93 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，0.24 (−0.81, 1.29) であった.

表 2.7.6.17-16 時点ごとの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	199	19.3 (2.9)	---	---	---
	30 mg 群	204	18.4 (2.9)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	196	17.3 (4.8)	-1.92 (0.24)	---	---
	30 mg 群	196	16.8 (4.4)	-1.65 (0.24)	0.27 [-0.41, 0.95]	0.4325
Day 8	プラセボ群	193	15.6 (5.2)	-3.66 (0.32)	---	---
	30 mg 群	200	14.7 (4.9)	-3.69 (0.32)	-0.03 [-0.91, 0.86]	0.9523
Day 15	プラセボ群	176	14.0 (5.7)	-4.93 (0.38)	---	---
	30 mg 群	162	13.7 (5.5)	-4.70 (0.38)	0.24 [-0.81, 1.29]	0.6580
Day 22	プラセボ群	197	13.5 (5.7)	-5.71 (0.38)	---	---
	30 mg 群	191	13.0 (5.5)	-5.20 (0.38)	0.51 [-0.55, 1.58]	0.3426
Day 29	プラセボ群	195	13.6 (6.0)	-5.64 (0.41)	---	---
	30 mg 群	187	12.6 (5.9)	-5.45 (0.41)	0.19 [-0.94, 1.33]	0.7384
Day 36	プラセボ群	192	13.3 (6.1)	-5.91 (0.42)	---	---
	30 mg 群	182	12.4 (6.3)	-5.76 (0.42)	0.16 [-1.01, 1.33]	0.7940
Day 43	プラセボ群	192	13.1 (6.1)	-6.12 (0.43)	---	---
	30 mg 群	182	12.2 (6.4)	-6.01 (0.43)	0.11 [-1.09, 1.31]	0.8538
Day 50	プラセボ群	189	13.3 (6.2)	-5.88 (0.43)	---	---
	30 mg 群	182	11.9 (6.4)	-6.22 (0.43)	-0.34 [-1.54, 0.86]	0.5750
Day 57	プラセボ群	190	13.4 (6.1)	-5.74 (0.44)	---	---
	30 mg 群	180	12.2 (6.8)	-6.08 (0.44)	-0.34 [-1.56, 0.89]	0.5897

CI = confidence interval; SD = standard deviation; SE = standard error

Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, each score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
Covariance Structure :
Total score (unstructured)
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.15.1

(j) SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.17-17 に示す.

Day 15 の SF-36 身体的側面のサマリー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−0.24, プラセボ群で 0.70 であり, 2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は, −0.94 (−2.36, 0.48) であった.

Day 15 の SF-36 精神的側面のサマリー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 3.80, プラセボ群で 3.06 であり, 2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は, 0.74 (−0.55, 2.04) であった.

表 2.7.6.17-17 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 (Part A, FAS)

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
Physical Component Summary Score						
Baseline	プラセボ群	199	52.4 (10.8)	---	---	---
	30 mg 群	204	50.7 (10.3)	---	---	---
Day 8	プラセボ群	196	52.2 (10.8)	0.18 (0.49)	---	---
	30 mg 群	198	50.9 (10.3)	0.06 (0.49)	-0.12 [-1.48, 1.24]	0.8635
Day 15	プラセボ群	195	52.6 (9.6)	0.70 (0.51)	---	---
	30 mg 群	193	50.6 (10.8)	-0.24 (0.51)	-0.94 [-2.36, 0.48]	0.1935
Day 22	プラセボ群	195	51.6 (9.9)	-0.42 (0.53)	---	---
	30 mg 群	188	50.3 (10.7)	-0.37 (0.54)	0.05 [-1.44, 1.54]	0.9451
Day 36	プラセボ群	189	52.2 (10.6)	0.12 (0.57)	---	---
	30 mg 群	179	50.7 (10.0)	-0.38 (0.58)	-0.50 [-2.09, 1.09]	0.5359
Day 57	プラセボ群	185	51.4 (10.2)	-0.60 (0.55)	---	---
	30 mg 群	175	51.3 (9.6)	0.27 (0.56)	0.88 [-0.66, 2.41]	0.2635
Mental Component Summary Score						
Baseline	プラセボ群	199	37.2 (7.5)	---	---	---
	30 mg 群	204	37.6 (7.1)	---	---	---
Day 8	プラセボ群	196	39.8 (7.5)	2.49 (0.46)	---	---
	30 mg 群	198	41.1 (8.0)	3.53 (0.46)	1.03 [-0.23, 2.30]	0.1089
Day 15	プラセボ群	195	40.4 (8.0)	3.06 (0.47)	---	---
	30 mg 群	193	41.3 (7.5)	3.80 (0.47)	0.74 [-0.55, 2.04]	0.2613
Day 22	プラセボ群	195	41.0 (8.5)	3.65 (0.50)	---	---
	30 mg 群	188	41.4 (8.0)	3.69 (0.51)	0.04 [-1.37, 1.45]	0.9529
Day 36	プラセボ群	189	40.5 (8.5)	3.12 (0.56)	---	---
	30 mg 群	179	42.4 (8.8)	4.82 (0.57)	1.70 [0.13, 3.26]	0.0337
Day 57	プラセボ群	185	40.9 (8.3)	3.45 (0.57)	---	---
	30 mg 群	175	42.1 (9.3)	4.52 (0.58)	1.07 [-0.54, 2.68]	0.1927

CI = confidence interval; SD = standard deviation; SE = standard error
Mixed effect model for repeated measures was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study

intervention and time point as fixed effects, score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
Covariance Structure :
Physical Component Summary Score (unstructured), Mental Component Summary Score (unstructured).
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.16.1

(k) ISI スコアのベースラインからの変化量

時点ごとの ISI スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17-18 に示す.

Day 15 の ISI 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−4.17，プラセボ群で−2.76 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−1.41 (−2.36, −0.45) であった.

表 2.7.6.17-18 時点ごとの ISI スコアのベースラインからの変化量 (Part A，FAS)

Time Point	Study Intervention	n	Mean (SD)	Adjusted Mean in Change from Baseline (SE)	Comparison with Placebo	
					Difference in Adjusted Mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	199	17.5 (5.3)	---	---	---
	30 mg 群	204	17.2 (4.9)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	199	17.4 (5.5)	-0.15 (0.20)	---	---
	30 mg 群	204	16.5 (5.3)	-0.80 (0.20)	-0.66 [-1.22, -0.10]	0.0217
Day 8	プラセボ群	198	16.0 (5.7)	-1.54 (0.29)	---	---
	30 mg 群	202	14.4 (5.6)	-2.86 (0.29)	-1.32 [-2.12, -0.52]	0.0013
Day 15	プラセボ群	198	14.8 (6.2)	-2.76 (0.34)	---	---
	30 mg 群	198	13.0 (6.0)	-4.17 (0.34)	-1.41 [-2.36, -0.45]	0.0039
Day 22	プラセボ群	197	14.3 (6.4)	-3.18 (0.34)	---	---
	30 mg 群	191	13.6 (6.1)	-3.49 (0.35)	-0.31 [-1.27, 0.65]	0.5212
Day 29	プラセボ群	195	14.4 (6.5)	-3.07 (0.38)	---	---
	30 mg 群	187	13.3 (6.7)	-3.74 (0.38)	-0.67 [-1.73, 0.39]	0.2129
Day 36	プラセボ群	192	14.5 (6.7)	-3.05 (0.39)	---	---
	30 mg 群	182	13.3 (6.9)	-3.78 (0.39)	-0.73 [-1.81, 0.35]	0.1846
Day 43	プラセボ群	192	14.2 (6.8)	-3.35 (0.39)	---	---
	30 mg 群	182	13.1 (6.6)	-4.01 (0.39)	-0.67 [-1.75, 0.42]	0.2265
Day 50	プラセボ群	189	14.6 (6.8)	-2.90 (0.40)	---	---
	30 mg 群	182	13.0 (7.1)	-4.26 (0.40)	-1.36 [-2.47, -0.25]	0.0169
Day 57	プラセボ群	190	14.3 (6.7)	-3.20 (0.41)	---	---
	30 mg 群	180	13.1 (7.3)	-4.12 (0.42)	-0.91 [-2.07, 0.25]	0.1230

Fixed Effect or Covariate	p-value
Study intervention	0.0277
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.0069
ISI total score at Baseline	<.0001
Presence or absence of prior drug for depressive episodes	0.5230
Sex	0.4868

CI = confidence interval; ISI = Insomnia Severity Index; SD = standard deviation; SE = standard error
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from Baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, score at Baseline, presence or absence of prior drug for depressive episodes and sex as covariates.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.2.18.1

(B) Part B

(a) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

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添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.22.1.1 に示す.

HAM-D17 合計スコアは, 両群共に全ての治療サイクルで, 治療期中 (Day 1～15) は経時的にベースラインから減少した. 後観察期中 (Day 22～57) は両群共にスコアが増加する傾向であったが, 急激な増加ではなく, ベースラインを超えなかった.

各治療サイクルの HAM-D17 合計スコアのベースライン値 (平均値) は, 30 mg/30 mg 群で 17.7～19.2, プラセボ/30 mg 群で 17.5～19.4 であり, Part A の 30 mg 群 (24.1) と比較して両群共に全ての治療サイクルで低かった. 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は, 30 mg/30 mg 群で−5.3～−3.6, プラセボ/30 mg 群で−5.4～−4.5 であり, Part A の 30 mg 群 (−7.43 [調整平均値]) と比較して, 両群共に全ての治療サイクルで小さかった. Part A の組入れ基準における HAM-D17 合計スコアは 22 点以上であり, Part B の治療期開始基準の HAM-D17 合計スコアは 14 点以上であるため, HAM-D17 合計スコアのベースライン値 (平均値) は, Part A と比較して Part B の全ての治療サイクルで低くなり, そのため, Part B の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの減少量が Part A よりも小さくなったと考える.

(b) HAM-D17 反応率

時点ごとの HAM-D17 反応率を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.23.1.1 に示す.

HAM-D17 反応率は, 両群共に全ての治療サイクルで, 治療期中 (Day 1～15) は経時的に増加し, 後観察期中 (Day 22～57) は Day 15 の値から減少する傾向ではあったが, 急激な減少はみられなかった.

各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 反応率は, 30 mg/30 mg 群で 7.3%～20.0%, プラセボ/30 mg 群で 16.7%～20.6%であり, Part A の 30 mg 群 (22.4%) と比較して, 両群共に全ての治療サイクルで小さかった.

(c) 最初の HAM-D17 反応までの日数

最初の HAM-D17 反応までの日数を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.27.1 に示す.

30 mg/30 mg 群では, Kaplan-Meier 推定による最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値 (95% 信頼区間) は, 治療サイクル 1 で 169.0 (64.0, 推定不能), 治療サイクル 2 で 85.0 (85.0, 推定不能), 治療サイクル 3 で 197.0 (197.0, 推定不能), 治療サイクル 4 で推定不能, 治療サイクル 5 で 86.0 (67.0, 推定不能), 治療サイクル 6 で 85.0 (85.0, 推定不能) であった.

プラセボ/30 mg 群では, Kaplan-Meier 推定による最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値 (95%信頼区間) は, 治療サイクル 1 で 144.0 (111.0, 232.0), 治療サイクル 2 で 83.0 (81.0, 推定不能), 治療サイクル 3 で 141.0 (141.0, 推定不能), 治療サイクル 4 及び 5 で推定不能, 治療サイクル 6 で 93.0 (推定不能, 推定不能) であった.

(d) HAM-D17 寛解率

時点ごとの HAM-D17 寛解率を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.24.1.1 に示す.

HAM-D17 寛解率は，両群共に全ての治療サイクルで，治療期中 (Day 1～15) は経時的に増加し (プラセボ/30 mg 群の治療サイクル 6 を除く)，後観察期中 (Day 22～57) は Day 15 の値と同程度又は減少する傾向がみられたが，治療サイクル間で一定の傾向はみられなかった.

各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg/30 mg 群で 4.9%～18.3%，プラセボ/30 mg 群で 5.6%～11.5%であり，Part A の 30 mg 群 (7.8%) と比較して，一定の傾向はみられなかった.

(e) 最初の HAM-D17 寛解までの日数

最初の HAM-D17 寛解までの日数を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.28.1 に示す.

30 mg/30 mg 群では, Kaplan-Meier 推定による最初の HAM-D17 寛解までの日数の中央値 (95%信頼区間) は，治療サイクル 1 で 87.0 (73.0, 推定不能)，治療サイクル 2 で 85.0 (84.0, 推定不能)，治療サイクル 3 で 197.0 (197.0, 推定不能)，治療サイクル 4 で 85.0 (59.0, 推定不能)，治療サイクル 5 で 86.0 (67.0, 推定不能)，治療サイクル 6 で 85.0 (85.0, 推定不能) であった.

プラセボ/30 mg 群では，Kaplan-Meier 推定による最初の HAM-D17 寛解までの日数の中央値 (95%信頼区間) は，治療サイクル 1 で 144.0 (111.0, 推定不能)，治療サイクル 2 で 86.0 (85.0, 推定不能)，治療サイクル 3～6 で推定不能であった.

(f) CGI-I 改善率

時点ごとの CGI-I 改善率を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.29.2 に示す.

CGI-I 改善率は，両群共に全ての治療サイクルで，治療期中 (Day 1～15) は経時的に増加した．また，後観察期中 (Day 22～57) は Day 15 の値から減少する傾向がみられた.

各治療サイクルの Day 15 の CGI-I 改善率は, 30 mg/30 mg 群で 26.8%～30.8%, プラセボ/30 mg 群で 26.5%～36.5%であり，両群共に全ての治療サイクルで Part A の 30 mg 群 (31.3%) と同程度であった.

(g) PGI-I 改善率

時点ごとの PGI-I 改善率を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.31.2 に示す.

PGI-I 改善率は，両群の各治療サイクルで，一定の傾向はみられなかった.

各治療サイクルの Day 15 の PGI-I 改善率は, 30 mg/30 mg 群で 13.2%～22.2%, プラセボ/30 mg 群で 11.9%～19.1%であり，両群共に全ての治療サイクルで Part A の 30 mg 群 (15.2%) と同程度であった.

(h) PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量

時点ごとの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.32.1.1 に示す.

PHQ-9 スコアは，両群共に全ての治療サイクルで，治療期中 (Day 1～15) は経時的にベースラインから減少した．後観察期中 (Day 22～57) は両群共にスコアが増加する傾向であったが，ベースラインを超えなかった．

各治療サイクルの PHQ-9 スコアのベースライン値 (平均値) は，30 mg/30 mg 群で 14.7～16.2，プラセボ/30 mg 群で 15.3～15.9 であり，Part A の 30 mg 群 (18.4) と比較して，両群共に全ての治療サイクルで低かった．各治療サイクルの Day 15 の PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量の平均値は，30 mg/30 mg 群で−3.7～−2.3，プラセボ/30 mg 群で−3.9～−2.9 であり，Part A の 30 mg 群 (−4.70 [調整平均値]) と比較して，両群共に全ての治療サイクルで小さかった．

(i) SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量

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添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.33.1 に示す．

SF-36 身体的側面のサマリースコアについて，ベースラインからの変化量の推移は，両群共に一定の傾向はみられなかった．

各治療サイクルの SF-36 身体的側面のサマリースコアのベースライン値 (平均値) は，30 mg/30 mg 群で 48.48～50.55，プラセボ/30 mg 群で 49.53～50.96 であり，両群共に全ての治療サイクルで Part A の 30 mg 群 (50.7) と同程度であった．各治療サイクルの Day 15 の SF-36 身体的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量の平均値は，30 mg/30 mg 群で−0.69～2.00，プラセボ/30 mg 群で−0.51～1.03 であり，Part A の 30 mg 群 (−0.24 [調整平均値]) と比較して，大小どちらも存在した．

SF-36 精神的側面のサマリースコアは，両群共に全ての治療サイクルで，治療期中 (Day 1～15) は経時的にベースラインから増加した．後観察期中 (Day 22～57) は両群共にスコアが減少する傾向であった．

各治療サイクルの SF-36 精神的側面のサマリースコアのベースライン値 (平均値) は，30 mg/30 mg 群で 36.73～38.92，プラセボ/30 mg 群で 36.28～38.17 であり，Part A の 30 mg 群 (37.6) と比較して，両群共に全ての治療サイクルで同程度であった．各治療サイクルの Day 15 の SF-36 精神的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量の平均値は，30 mg/30 mg 群で 1.85～4.24，プラセボ/30 mg 群で 2.79～4.59 であり，Part A の 30 mg 群 (3.80 [調整平均値]) と比較して，大小どちらも存在した．

(j) ISI スコアのベースラインからの変化量

時点ごとの ISI スコアのベースラインからの変化量を添付資料 5.3.5.1-02_Table 14.2.34.1 に示す．

ISI スコアは，両群共に全ての治療サイクルで，治療期中 (Day 1～15) は経時的にベースラインから減少した．後観察期中 (Day 22～57) は両群共にスコアが増加する傾向であったが，30 mg/30 mg 群の治療サイクル 5 を除き，ベースラインを超えなかった．

各治療サイクルの ISI スコアのベースライン値 (平均値) は，30 mg/30 mg 群で 15.6～16.6，

プラセボ/30 mg 群で 16.0～17.0 であり，Part A の 30 mg 群 (17.2) と比較して，両群共に全ての治療サイクルで同程度であった．各治療サイクルの Day 15 の ISI スコアのベースラインからの変化量の平均値は，30 mg/30 mg 群で−4.4～−3.7，プラセボ/30 mg 群で−3.9～−3.2 であり，Part A の 30 mg 群 (−4.17 [調整平均値]) と比較して，30 mg/30 mg 群の治療サイクル 1 (−4.4)，治療サイクル 2 (−4.3)，治療サイクル 4 (−4.3)，及び治療サイクル 5 (−4.4) を除き，両群共に全ての治療サイクルで小さかった．

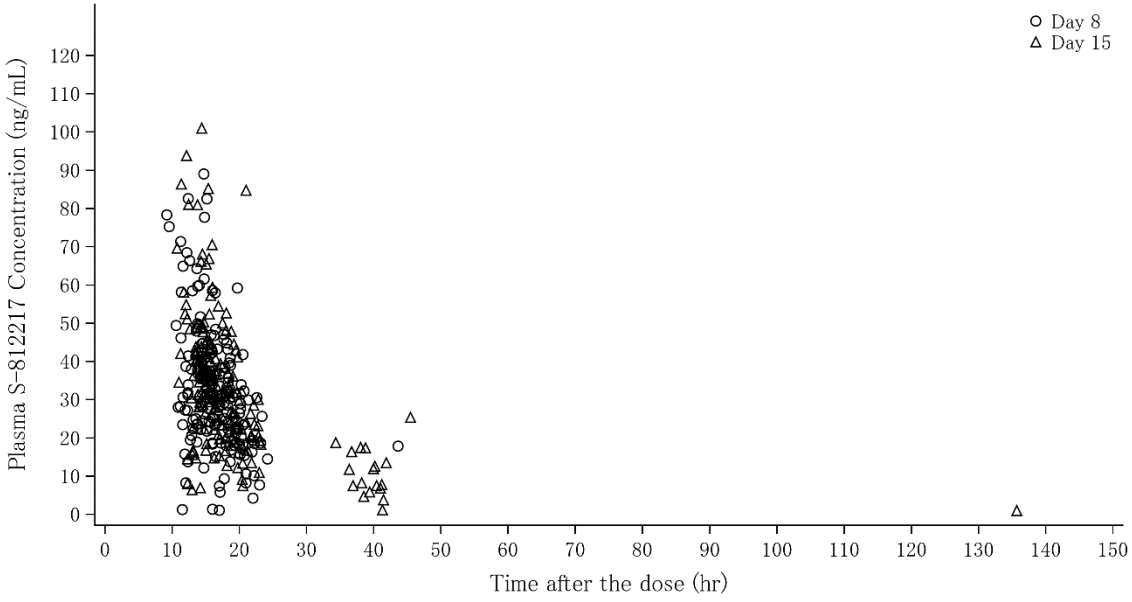
2.7.6.17.2.3　薬物動態

Part A 及び Part B の血漿中ズラノロン濃度の試験参加者ごとのプロットをそれぞれ図 2.7.6.17-2 及び図 2.7.6.17-3 に示す．

Part A では，204 例から 393 検体の血漿サンプルが採取された．Day 8 と Day 15 でのズラノロンの曝露に臨床的に意味のある違いはなかった．

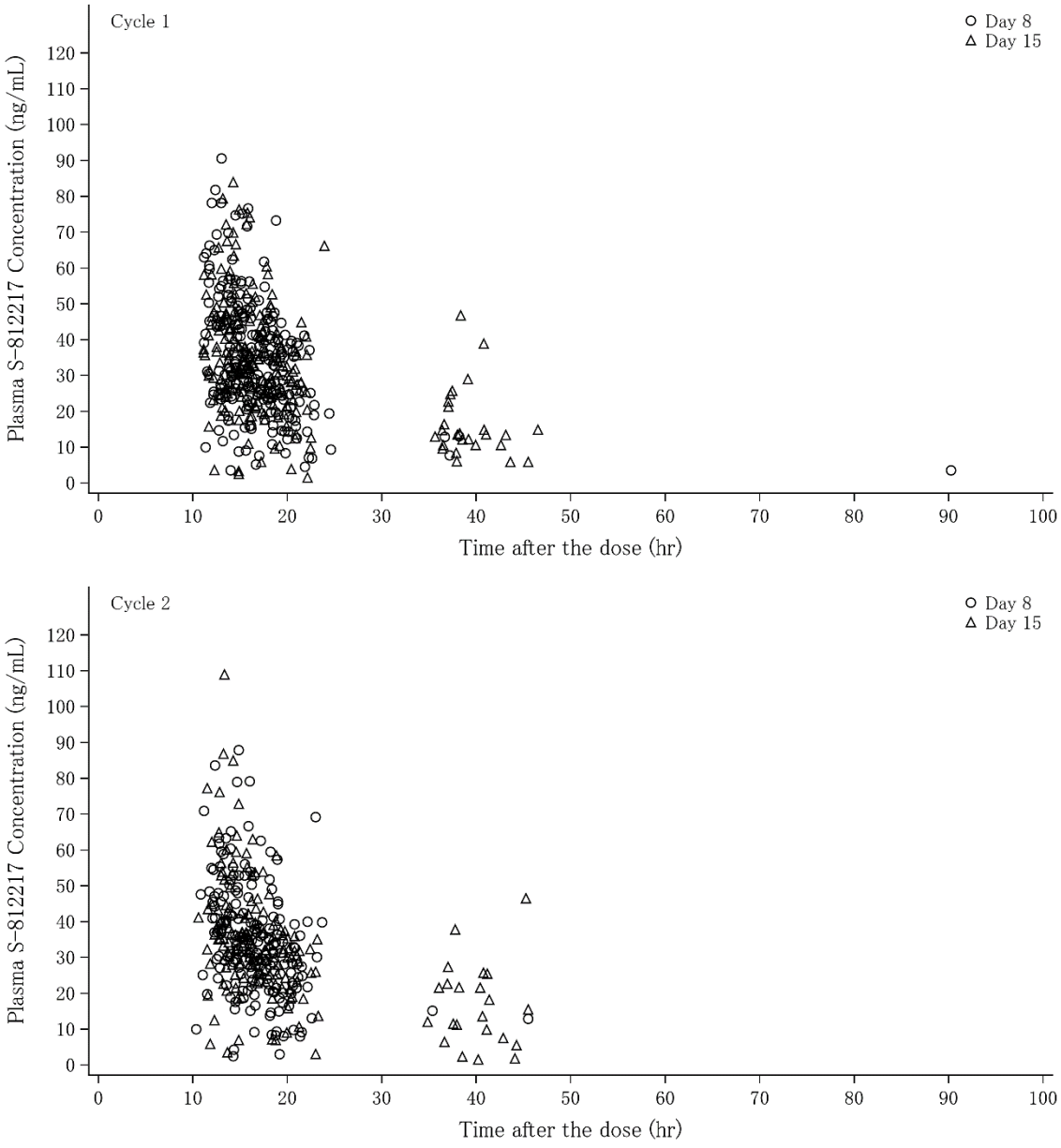
Part B では，治療サイクル 1 で 271 例から 509 検体，治療サイクル 2 で 212 例から 406 検体の血漿サンプルが採取された．いずれの治療サイクルにおいても，Day 8 と Day 15 でのズラノロンの曝露に臨床的に意味のある違いはなかった．

図 2.7.6.17-2　　Part A の血漿中ズラノロン濃度 (PK 濃度集団)



S-812217 = zuranolone
出典：5.3.5.1-02_Figure 14.3.10.1

図 2.7.6.17-3 Part B の血漿中ズラノロン濃度 (PK 濃度集団)



S-812217 = zuranolone
出典：5.3.5.1-02_Figure 14.3.10.2

2.7.6.17.2.4 安全性

(1) 有害事象

(A) Part A

有害事象の要約を表 2.7.6.17-19 に，副作用の要約を表 2.7.6.17-20 に示す.

有害事象の発現割合は, 30 mg 群 55.1% (113/205 例), プラセボ群 40.7% (81/199 例) であった. 副作用の発現割合は，30 mg 群 34.1% (70/205 例)，プラセボ群 12.1% (24/199 例) であった．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．治験薬の投与中止に至った有害事象は 30 mg 群の 2 例に認められた.

表 2.7.6.17-19 有害事象の要約 (Part A，安全性解析対象集団)

	30 mg 群 N = 205	プラセボ群 N = 199
Treatment-emergent adverse events		
- Number of participants	113	81
- (Number of events)	(217)	(121)
- Percentage of participants (%)	55.1	40.7
- 95% Confidence interval (%)	[48.0, 62.1]	[33.8, 47.9]
Treatment-emergent Adverse Events with an outcome of death		
- Number of participants	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
Serious Treatment-emergent Adverse Events other than deaths		
- Number of participants	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
Treatment-emergent Adverse Events leading to discontinuation of study intervention		
- Number of participants	2	0
- (Number of events)	(5)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.1, 3.5]	[0.0, 1.8]

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) defined as any AEs reported after the initial dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
TEAEs that occurred by the end of Follow-up period in Part A (Week 8) were included in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.1.1.1

表 2.7.6.17-20 副作用の要約 (Part A，安全性解析対象集団)

	30 mg 群 N = 205	プラセボ群 N = 199
Treatment-related AEs		
- Number of participants	70	24
- (Number of events)	(108)	(34)
- Percentage of participants (%)	34.1	12.1
- 95% Confidence interval (%)	[27.7, 41.1]	[7.9, 17.4]
Treatment-related AEs with an outcome of death		
- Number of participants	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
Serious Treatment-related AEs other than deaths		
- Number of participants	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 1.8]	[0.0, 1.8]
Treatment-related AEs leading to discontinuation of study intervention		
- Number of participants	2	0
- (Number of events)	(5)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.1, 3.5]	[0.0, 1.8]

AE = adverse event
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
Treatment-related AEs that occurred by the end of Follow-up period in Part A (Week 8) were included in this analysis.
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.1.2.1

全ての有害事象を表 2.7.6.17-21 に，全ての副作用を表 2.7.6.17-22 に示す．

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は，治療期では傾眠 (30 mg 群 13.2%，プラセボ群 5.5%，以下同順)，浮動性めまい (12.2%，1.0%) 及び異常感 (6.3%，0.5%) であり，後観察期ではなかった．高度の事象は認められなかった．中等度の事象は，治療期に 30 mg 群で 16 例 26 件，プラセボ群で 3 例 3 件に，後観察期に 30 mg 群で 12 例 17 件，プラセボ群で 6 例 6 件認められた．

有害事象のほとんどが軽快又は回復し，未回復の事象は 30 mg 群で 3 例 3 件，プラセボ群で 6 例 6 件，継続中の事象はプラセボ群で 1 例 1 件に認められた．未回復の事象は，ほとんどが軽度であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断された．継続中の事象は，傾眠であり，軽度であり，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

表 2.7.6.17-21 全ての有害事象 (Part A，安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg群		プラセボ群	
	Treatment period N = 205	Follow-up period N = 205	Treatment period N = 199	Follow-up period N = 199
Participants with any TEAE	96 (46.8)	50 (24.4)	45 (22.6)	48 (24.1)
感染症および寄生虫症	12 (5.9)	14 (6.8)	8 (4.0)	14 (7.0)
- 上咽頭炎	2 (1.0)	6 (2.9)	3 (1.5)	3 (1.5)
- ＣＯＶＩＤ－１９	5 (2.4)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (3.0)
- 胃腸炎	0	2 (1.0)	0	0
- 尿路感染	2 (1.0)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
- 単純ヘルペス	1 (0.5)	0	0	0
- 帯状疱疹	1 (0.5)	0	0	0
- 麦粒腫	0	1 (0.5)	0	0
- ムンプス	0	1 (0.5)	0	0
- 中耳炎	0	1 (0.5)	0	0
- 皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	0	0
- カンジダ感染	0	1 (0.5)	0	0
- 細菌尿	0	0	0	1 (0.5)
- ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1 (0.5)
- インフルエンザ	0	0	0	1 (0.5)
- 咽頭炎	0	0	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.5)	0	0
- 白血球増加症	0	1 (0.5)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.5)	0	0
- 節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
- 食欲減退	2 (1.0)	0	0	0
- 高トリグリセリド血症	0	1 (0.5)	0	0
- 痛風	0	0	0	1 (0.5)
- 高尿酸血症	0	0	0	1 (0.5)
- 食欲亢進	0	0	1 (0.5)	0
精神障害	5 (2.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 不眠症	2 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 悪夢	2 (1.0)	0	0	0
- 激越	1 (0.5)	0	0	0
神経系障害	52 (25.4)	6 (2.9)	15 (7.5)	3 (1.5)
- 傾眠	27 (13.2)	0	11 (5.5)	1 (0.5)
- 浮動性めまい	25 (12.2)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
- 頭痛	7 (3.4)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
- 注意力障害	1 (0.5)	0	0	0
- 構語障害	1 (0.5)	0	0	0
- 感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	0
- 感覚障害	1 (0.5)	0	0	0
- 振戦	1 (0.5)	0	0	0
- 肋間神経痛	0	1 (0.5)	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (0.5)	0	0	0
- 頭部不快感	0	0	1 (0.5)	0
眼障害	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg群		プラセボ群	
	Treatment period N = 205	Follow-up period N = 205	Treatment period N = 199	Follow-up period N = 199
- 白内障	0	0	0	1 (0.5)
- アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.5)	0
- 硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	4 (2.0)	0	0	1 (0.5)
- 回転性めまい	4 (2.0)	0	0	0
- 耳鳴	0	0	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (1.5)
- 動悸	1 (0.5)	0	0	0
- 洞性徐脈	0	1 (0.5)	0	0
- 徐脈	0	0	0	1 (0.5)
- 上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)
- 心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 起立性低血圧	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
- 高血圧	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)
- 口腔咽頭痛	0	1 (0.5)	0	0
- 咳嗽	0	0	0	2 (1.0)
胃腸障害	16 (7.8)	11 (5.4)	12 (6.0)	5 (2.5)
- 下痢	3 (1.5)	5 (2.4)	3 (1.5)	1 (0.5)
- 悪心	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (1.0)	0
- 嘔吐	2 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
- 上腹部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
- 便秘	0	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
- 腹部不快感	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
- 腹痛	0	1 (0.5)	0	0
- 虚血性大腸炎	0	1 (0.5)	0	0
- 齲歯	1 (0.5)	0	0	0
- 痔核	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
- レッチング	0	1 (0.5)	0	0
- 消化管運動過剰	1 (0.5)	0	0	0
- 腹部膨満	0	0	1 (0.5)	0
- 歯周病	0	0	0	1 (0.5)
- 肛門出血	0	0	1 (0.5)	0
- 大腸ポリープ	0	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)	0	0
- 脂肪肝	0	1 (0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (1.5)	1 (0.5)	5 (2.5)
- 湿疹	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- そう痒症	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)
- 発疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
- 皮膚乾燥	0	0	0	1 (0.5)
- 蕁麻疹	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.5)	6 (2.9)	1 (0.5)	4 (2.0)
- 筋肉痛	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
- 背部痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg群		プラセボ群	
	Treatment period N = 205	Follow-up period N = 205	Treatment period N = 199	Follow-up period N = 199
- 筋力低下	1 (0.5)	0	0	0
- 筋骨格痛	0	1 (0.5)	0	0
- 顎関節症候群	0	0	0	1 (0.5)
- 線維筋痛	0	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.5)	0
- 頻尿	0	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
- 月経困難症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (12.2)	10 (4.9)	4 (2.0)	5 (2.5)
- 異常感	13 (6.3)	0	1 (0.5)	0
- 発熱	3 (1.5)	7 (3.4)	0	3 (1.5)
- 無力症	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0
- 倦怠感	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)
- 胸痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 酩酊感	1 (0.5)	0	0	0
- 歩行障害	1 (0.5)	0	0	0
- 注射部位内出血	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
- 足のもつれ	1 (0.5)	0	0	0
- 注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.5)
- 疼痛	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.5)	5 (2.4)	7 (3.5)	6 (3.0)
- 血圧低下	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
- 収縮期血圧低下	0	1 (0.5)	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.5)	0	0	0
- 血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.5)	0
- 血中尿酸増加	0	0	0	2 (1.0)
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.5)
- 体重減少	0	0	1 (0.5)	0
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (0.5)	0
- 尿潜血陽性	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.5)	2 (1.0)	0	4 (2.0)
- ワクチン接種合併症	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 歯肉損傷	1 (0.5)	0	0	0
- 熱傷	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg群		プラセボ群	
	Treatment period N = 205	Follow-up period N = 205	Treatment period N = 199	Follow-up period N = 199
- 処置による疼痛	1 (0.5)	0	0	0
- 皮膚擦過傷	0	1 (0.5)	0	0
- 節足動物刺傷	0	0	0	1 (0.5)
- 熱中症	0	0	0	1 (0.5)
- 歯の脱臼	0	0	0	1 (0.5)

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
a System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.2.1.1j

表 2.7.6.17-22 全ての副作用 (Part A，安全性解析対象集団)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg群		プラセボ群	
	Treatment period N = 205	Follow-up period N = 205	Treatment period N = 199	Follow-up period N = 199
Participants with any Treatment-related AE	70 (34.1)	3 (1.5)	22 (11.1)	3 (1.5)
代謝および栄養障害	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
- 食欲減退	2 (1.0)	0	0	0
- 食欲亢進	0	0	1 (0.5)	0
精神障害	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
- 激越	1 (0.5)	0	0	0
- 悪夢	1 (0.5)	0	0	0
- 不眠症	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	49 (23.9)	2 (1.0)	14 (7.0)	1 (0.5)
- 傾眠	27 (13.2)	0	11 (5.5)	0
- 浮動性めまい	25 (12.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
- 頭痛	4 (2.0)	0	3 (1.5)	0
- 注意力障害	1 (0.5)	0	0	0
- 構語障害	1 (0.5)	0	0	0
- 感覚鈍麻	0	1 (0.5)	0	0
- 振戦	1 (0.5)	0	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (0.5)	0	0	0
- 頭部不快感	0	0	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	4 (2.0)	0	0	0
- 回転性めまい	4 (2.0)	0	0	0
心臓障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)
- 動悸	1 (0.5)	0	0	0
- 上室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	11 (5.4)	0	7 (3.5)	0
- 悪心	6 (2.9)	0	2 (1.0)	0
- 嘔吐	2 (1.0)	0	0	0
- 腹部不快感	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
- 下痢	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0
- 消化管運動過剰	1 (0.5)	0	0	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg群		プラセボ群	
	Treatment period N = 205	Follow-up period N = 205	Treatment period N = 199	Follow-up period N = 199
- 腹部膨満	0	0	1 (0.5)	0
- 便秘	0	0	2 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0	0	0
- 筋力低下	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.5)	0
- 頻尿	0	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (9.8)	0	3 (1.5)	0
- 異常感	13 (6.3)	0	1 (0.5)	0
- 無力症	3 (1.5)	0	0	0
- 倦怠感	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
- 酩酊感	1 (0.5)	0	0	0
- 歩行障害	1 (0.5)	0	0	0
- 足のもつれ	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5)	0	0
- 血圧低下	1 (0.5)	0	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.5)
- 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 (0.5)

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
a System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.2.2.1j

(B) Part B

有害事象の要約を表 2.7.6.17-23 に，副作用の要約を表 2.7.6.17-24 に示す.

30 mg/30 mg 群の各治療サイクルの有害事象の発現割合は，治療サイクル 1 で 54.7% (70/128 例)，治療サイクル 2 で 41.4% (41/99 例)，治療サイクル 3 で 43.4% (33/76 例)，治療サイクル 4 で 39.7% (25/63 例)，治療サイクル 5 で 29.1% (16/55 例)，治療サイクル 6 で 34.9% (15/43 例) であった. プラセボ/30 mg 群の各治療サイクルの有害事象の発現割合は, 治療サイクル 1 で 55.9% (80/143 例)，治療サイクル 2 で 43.9% (50/114 例)，治療サイクル 3 で 38.3% (36/94 例)，治療サイクル 4 で 33.3% (28/84 例), 治療サイクル 5 で 29.6% (21/71 例), 治療サイクル 6 で 32.1% (18/56 例) であった．各治療サイクルの安全性解析対象集団に含まれる試験参加者数は異なるものの，いずれの群でも，治療サイクル数の増加に伴い，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった．また，副作用についても同様に，治療サイクル数の増加に伴い，副作用の発現割合が増加する傾向はみられなかった.

表 2.7.6.17-23 有害事象の要約 (Part B，安全性解析対象集団)

	30 mg/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 41	1 N = 128	2 N = 99	3 N = 76	4 N = 63	5 N = 55	6 N = 43	Overall N = 144
Treatment-emergent adverse events								
- Number of participants	12	70	41	33	25	16	15	110
- (Number of events)	(23)	(144)	(72)	(52)	(34)	(29)	(18)	(372)
- Percentage of participants (%)	29.3	54.7	41.4	43.4	39.7	29.1	34.9	76.4
- 95% Confidence interval (%)	[16.1, 45.5]	[45.7, 63.5]	[31.6, 51.8]	[32.1, 55.3]	[27.6, 52.8]	[17.6, 42.9]	[21.0, 50.9]	[68.6, 83.1]
Treatment-emergent Adverse Events with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[0.0, 2.8]	[0.0, 3.7]	[0.0, 4.7]	[0.0, 5.7]	[0.0, 6.5]	[0.0, 8.2]	[0.0, 2.5]
Serious Treatment-emergent Adverse Events other than deaths								
- Number of participants	0	3	1	0	0	0	0	3
- (Number of events)	(0)	(3)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)
- Percentage of participants (%)	0.0	2.3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[0.5, 6.7]	[0.0, 5.5]	[0.0, 4.7]	[0.0, 5.7]	[0.0, 6.5]	[0.0, 8.2]	[0.4, 6.0]
Treatment-emergent Adverse Events leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	2	0	0	0	0	0	2
- (Number of events)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)
- Percentage of participants (%)	0.0	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[0.2, 5.5]	[0.0, 3.7]	[0.0, 4.7]	[0.0, 5.7]	[0.0, 6.5]	[0.0, 8.2]	[0.2, 4.9]

The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.

a Participants who experienced no treatment period in Part B and their adverse events at that period were summarized as cycle 0.

	プラセボ/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 34	1 N = 143	2 N = 114	3 N = 94	4 N = 84	5 N = 71	6 N = 56	Overall N = 160
Treatment-emergent adverse events								
- Number of participants	14	80	50	36	28	21	18	118
- (Number of events)	(35)	(144)	(93)	(53)	(43)	(33)	(34)	(435)
- Percentage of participants (%)	41.2	55.9	43.9	38.3	33.3	29.6	32.1	73.8
- 95% Confidence interval (%)	[24.6, 59.3]	[47.4, 64.2]	[34.6, 53.5]	[28.5, 48.9]	[23.4, 44.5]	[19.3, 41.6]	[20.3, 46.0]	[66.2, 80.4]
Treatment-emergent Adverse Events with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[0.0, 2.5]	[0.0, 3.2]	[0.0, 3.8]	[0.0, 4.3]	[0.0, 5.1]	[0.0, 6.4]	[0.0, 2.3]
Serious Treatment-emergent Adverse Events other than deaths								
- Number of participants	0	1	2	0	0	1	0	3
- (Number of events)	(0)	(1)	(3)	(0)	(0)	(2)	(0)	(6)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.7	1.8	0.0	0.0	1.4	0.0	1.9
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[0.0, 3.8]	[0.2, 6.2]	[0.0, 3.8]	[0.0, 4.3]	[0.0, 7.6]	[0.0, 6.4]	[0.4, 5.4]
Treatment-emergent Adverse Events leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	5	1	0	0	0	0	6
- (Number of events)	(0)	(6)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7)
- Percentage of participants (%)	0.0	3.5	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	3.8
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[1.1, 8.0]	[0.0, 4.8]	[0.0, 3.8]	[0.0, 4.3]	[0.0, 5.1]	[0.0, 6.4]	[1.4, 8.0]

The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.

a Participants who experienced no treatment period in Part B and their adverse events at that period were summarized as cycle 0.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.1.1.2

表 2.7.6.17-24 副作用の要約 (Part B，安全性解析対象集団)

	30 mg/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 41	1 N = 128	2 N = 99	3 N = 76	4 N = 63	5 N = 55	6 N = 43	Overall N = 144
Treatment-related AEs								
- Number of participants	0	39	18	13	12	9	5	52
- (Number of events)	(0)	(59)	(23)	(14)	(13)	(10)	(7)	(126)
- Percentage of participants (%)	0.0	30.5	18.2	17.1	19.0	16.4	11.6	36.1
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[22.6, 39.2]	[11.1, 27.2]	[9.4, 27.5]	[10.2, 30.9]	[7.8, 28.8]	[3.9, 25.1]	[28.3, 44.5]
Treatment-related AEs with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[0.0, 2.8]	[0.0, 3.7]	[0.0, 4.7]	[0.0, 5.7]	[0.0, 6.5]	[0.0, 8.2]	[0.0, 2.5]
Serious Treatment-related AEs other than deaths								
- Number of participants	0	1	0	0	0	0	0	1
- (Number of events)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.7
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[0.0, 4.3]	[0.0, 3.7]	[0.0, 4.7]	[0.0, 5.7]	[0.0, 6.5]	[0.0, 8.2]	[0.0, 3.8]
Treatment-related AEs leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	2	0	0	0	0	0	2
- (Number of events)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)
- Percentage of participants (%)	0.0	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 8.6]	[0.2, 5.5]	[0.0, 3.7]	[0.0, 4.7]	[0.0, 5.7]	[0.0, 6.5]	[0.0, 8.2]	[0.2, 4.9]

AE = adverse event

The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.

a Participants who experienced no treatment period in Part B and their adverse events at that period were summarized as cycle 0.

	プラセボ/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 34	1 N = 143	2 N = 114	3 N = 94	4 N = 84	5 N = 71	6 N = 56	Overall N = 160
Treatment-related AEs								
- Number of participants	0	40	15	12	8	8	3	51
- (Number of events)	(0)	(59)	(18)	(12)	(9)	(8)	(3)	(109)
- Percentage of participants (%)	0.0	28.0	13.2	12.8	9.5	11.3	5.4	31.9
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[20.8, 36.1]	[7.6, 20.8]	[6.8, 21.2]	[4.2, 17.9]	[5.0, 21.0]	[1.1, 14.9]	[24.7, 39.7]
Treatment-related AEs with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[0.0, 2.5]	[0.0, 3.2]	[0.0, 3.8]	[0.0, 4.3]	[0.0, 5.1]	[0.0, 6.4]	[0.0, 2.3]
Serious Treatment-related AEs other than deaths								
- Number of participants	0	0	1	0	0	0	0	1
- (Number of events)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[0.0, 2.5]	[0.0, 4.8]	[0.0, 3.8]	[0.0, 4.3]	[0.0, 5.1]	[0.0, 6.4]	[0.0, 3.4]
Treatment-related AEs leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	5	1	0	0	0	0	6
- (Number of events)	(0)	(6)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7)
- Percentage of participants (%)	0.0	3.5	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	3.8
- 95% Confidence interval (%)	[0.0, 10.3]	[1.1, 8.0]	[0.0, 4.8]	[0.0, 3.8]	[0.0, 4.3]	[0.0, 5.1]	[0.0, 6.4]	[1.4, 8.0]

AE = adverse event

The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.

a Participants who experienced no treatment period in Part B and their adverse events at that period were summarized as cycle 0.

出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.1.2.2

治療期及び後観察期に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.17-25 に，全ての副作用を表 2.7.6.17-26 に示す．また，いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.17-27 に，いずれかの群で 2%以上に認められた副作用を表 2.7.6.17-28 に示す．また，効果維持観察期で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.17-29 に示す．なお，効果維持観察期で発現した副作用はなかった．

各治療サイクルの治療期で，いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は，治療サイクル 1 での傾眠 (30 mg/30 mg 群 10.9% [14 例]，プラセボ/30 mg 群 13.3% [19 例]，以下同順) 及び浮動性めまい (10.2% [13 例]，7.0% [10 例])，治療サイクル 2 での傾眠 (8.1% [8 例]，3.5% [4 例])，治療サイクル 4 での異常感 (6.3% [4 例]，0%)，治療サイクル 5 での浮動性めまい (3.6% [2 例]，5.6% [4 例])，異常感 (5.5% [3 例]，1.4% [1 例]) 及び無力症 (5.5% [3 例]，0%) であった．

各治療サイクルの後観察期で，いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は，治療サイクル 6 での上咽頭炎 (2.3% [1 例]，10.7% [6 例]) のみであった．

各治療サイクルの治療期で，いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象のうち傾眠，浮動性めまい及び異常感は，Part A の 30 mg 群の治療期でも 5%以上の頻度で発現しており，各事象の発現割合は Part A と Part B で大きな差はなかった．

Part A 及び Part B を通してズラノロンを投与した回数に基づき評価した効果維持観察期で，各治療サイクルのいずれかの群で 5%以上 (ただし，例数が 20 例以下の群では 2 例以上) に認められた有害事象は，治療サイクル 0 (Part B 移行後の Part B 初回投与までの効果維持観察期) での上咽頭炎 (0.0% [0 例]，18.2% [6 例])，COVI-19 (0.0% [0 例]，9.1% [3 例])，下痢 (0.0% [0 例]，6.1% [2 例])，背部痛 (0.0% [0 例]，6.1% [2 例])，発熱 (0.0% [0 例]，6.1% [2 例])，及び靭帯捻挫 (0.0% [0 例]，6.1% [2 例])，治療サイクル 1 での COVID-19 (12.5% [5 例]，5.6% [2 例]) 及び上咽頭炎 (5.0% [2 例]，2.8% [1 例])，治療サイクル 2 での COVID-19 (10.5% [4 例]，6.7% [2 例]) 及び上咽頭炎 (7.9% [3 例]，3.3% [1 例])，治療サイクル 3 での上咽頭炎 (8.3% [2 例]，0% [0 例]) であった．効果維持観察期に発現した事象は，全て治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

治療サイクルの増加に伴い，発現割合が顕著に増加する事象及び重症度が悪化する事象は認められなかった．

有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，高度の事象は 30 mg/30 mg 群の治療サイクル 1 で 1 例 (意識変容状態)，プラセボ/30 mg 群の治療サイクル 2 で 2 例 (自然気胸，機械的イレウス，肝機能検査異常各 1 件) 及び治療サイクル 5 で 1 例 (悪性胸水) に認められた．このうち，30 mg/30 mg 群で認められた意識変容状態及びプラセボ/30 mg 群で認められた肝機能検査異常は，治験薬と因果関係は関連ありと判断された．

有害事象のほとんどが回復又は軽快した．

表 2.7.6.17-25 全ての有害事象 (Part B，安全性解析対象集団)

Cycle 1

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 128	Follow-up period N = 128	Treatment period N = 143	Follow-up period N = 143
Participants with any TEAE	51 (39.8)	33 (25.8)	53 (37.1)	33 (23.1)
感染症および寄生虫症	7 (5.5)	9 (7.0)	7 (4.9)	11 (7.7)
- 上咽頭炎	5 (3.9)	6 (4.7)	2 (1.4)	3 (2.1)
- ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.1)	6 (4.2)
- 尿路感染	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
- インフルエンザ	0	0	1 (0.7)	0
- 歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.7)
- 歯周炎	0	1 (0.8)	0	0
- 副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
- 脂質異常症	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
- 食欲減退	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
- 初期不眠症	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
- 異常な夢	1 (0.8)	0	0	0
- 怒り	1 (0.8)	0	0	0
- 転換性障害	0	1 (0.8)	0	0
- 脱抑制	1 (0.8)	0	0	0
- 不眠症	0	1 (0.8)	0	0
- 易刺激性	0	0	1 (0.7)	0
- 悪夢	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	27 (21.1)	3 (2.3)	31 (21.7)	1 (0.7)
- 傾眠	14 (10.9)	0	19 (13.3)	0
- 浮動性めまい	13 (10.2)	0	10 (7.0)	0
- 頭痛	4 (3.1)	2 (1.6)	4 (2.8)	0
- 振戦	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0
- アカシジア	0	0	1 (0.7)	0
- 意識変容状態	1 (0.8)	0	0	0
- 手根管症候群	0	1 (0.8)	0	0
- 構語障害	1 (0.8)	0	0	0
- ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.7)	0
- 頚髄神経根障害	0	0	0	1 (0.7)
- 下肢静止不能症候群	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
- 眼瞼炎	0	0	0	1 (0.7)
- アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.7)	0
- ドライアイ	0	1 (0.8)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
- 回転性めまい	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
- 頭位性回転性めまい	0	2 (1.6)	0	0
- 乗物酔い	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0
- 動悸	0	0	1 (0.7)	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 128	Follow-up period N = 128	Treatment period N = 143	Follow-up period N = 143
- 洞性徐脈	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
- 呼吸困難	1 (0.8)	0	0	0
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	7 (5.5)	7 (5.5)	6 (4.2)	4 (2.8)
- 悪心	2 (1.6)	2 (1.6)	3 (2.1)	2 (1.4)
- 下痢	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.4)	0
- 便秘	2 (1.6)	0	0	0
- 大腸ポリープ	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
- 腹痛	0	1 (0.8)	0	0
- 齲歯	1 (0.8)	0	0	0
- 消化不良	1 (0.8)	0	0	0
- 胃炎	0	0	1 (0.7)	0
- 痔核	0	0	0	1 (0.7)
- 痔出血	0	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (2.8)	2 (1.4)
- 接触皮膚炎	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0
- 皮膚乾燥	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
- ざ瘡	1 (0.8)	0	0	0
- 湿疹	0	1 (0.8)	0	0
- そう痒症	0	0	0	1 (0.7)
- 発疹	0	1 (0.8)	0	0
- 皮膚剥脱	0	0	1 (0.7)	0
- 蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0
- 爪破損	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (2.8)
- 背部痛	0	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
- 四肢痛	0	3 (2.3)	0	0
- 関節痛	0	0	0	1 (0.7)
- 関節炎	0	0	0	1 (0.7)
- 頚部痛	0	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
- 尿管結石症	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)
- 腎結石症	0	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	0	0
- 性器出血	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (7.8)	5 (3.9)	12 (8.4)	5 (3.5)
- 発熱	1 (0.8)	4 (3.1)	2 (1.4)	5 (3.5)
- 異常感	4 (3.1)	1 (0.8)	4 (2.8)	0
- 無力症	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
- 倦怠感	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
- 酩酊感	0	0	2 (1.4)	0
- 足のもつれ	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
- 口渇	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
- 胸痛	0	0	1 (0.7)	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 128	Follow-up period N = 128	Treatment period N = 143	Follow-up period N = 143
- 体調不良	0	1 (0.8)	0	0
臨床検査	6 (4.7)	3 (2.3)	4 (2.8)	5 (3.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6)	2 (1.4)	1 (0.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	3 (2.1)	1 (0.7)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.4)	0
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)
- 血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.7)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.8)	0	0
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	0	0	0
- ヘモグロビン減少	1 (0.8)	0	0	0
- 肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.7)
- 尿潜血陽性	0	0	0	1 (0.7)
- 尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)
- 関節脱臼	0	0	1 (0.7)	0
- 挫傷	0	0	0	1 (0.7)
- 創傷	0	0	1 (0.7)	0
- 熱傷	0	0	0	1 (0.7)

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 2

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 99	Follow-up period N = 99	Treatment period N = 114	Follow-up period N = 114
Participants with any TEAE	29 (29.3)	15 (15.2)	30 (26.3)	28 (24.6)
感染症および寄生虫症	3 (3.0)	6 (6.1)	4 (3.5)	6 (5.3)
- 上咽頭炎	2 (2.0)	4 (4.0)	1 (0.9)	2 (1.8)
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.0)	0	2 (1.8)
- 扁桃炎	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)
- 尿路感染	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0
- 歯周炎	0	0	0	1 (0.9)
- 咽頭炎	0	0	1 (0.9)	0
- 足部白癬	0	1 (1.0)	0	0
- ノロウイルス感染	0	0	1 (0.9)	0
- 急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	1 (1.0)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0)	0	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 99	Follow-up period N = 99	Treatment period N = 114	Follow-up period N = 114
- 貧血	0	1 (1.0)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.9)
- 季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.9)
精神障害	0	0	1 (0.9)	0
- 躁的症状	0	0	1 (0.9)	0
神経系障害	12 (12.1)	2 (2.0)	10 (8.8)	4 (3.5)
- 傾眠	8 (8.1)	0	4 (3.5)	0
- 浮動性めまい	4 (4.0)	0	3 (2.6)	0
- 頭痛	1 (1.0)	0	1 (0.9)	2 (1.8)
- 振戦	0	0	2 (1.8)	0
- 運動失調	0	0	1 (0.9)	0
- 脳梗塞	0	1 (1.0)	0	0
- 頚腕症候群	0	1 (1.0)	0	0
- 体位性めまい	0	0	0	1 (0.9)
- 感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.9)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 99	Follow-up period N = 99	Treatment period N = 114	Follow-up period N = 114
眼障害	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)
- アレルギー性結膜炎	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	0	1 (1.0)	0	0
- 回転性めまい	0	1 (1.0)	0	0
心臓障害	0	0	1 (0.9)	0
- 頻脈	0	0	1 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)	0	2 (1.8)	3 (2.6)
- 咳嗽	2 (2.0)	0	0	1 (0.9)
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
- しゃっくり	0	0	1 (0.9)	0
- 自然気胸	0	0	0	1 (0.9)
胃腸障害	5 (5.1)	4 (4.0)	3 (2.6)	6 (5.3)
- 悪心	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0
- 腹部不快感	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)
- 腹痛	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)
- 下痢	0	0	0	2 (1.8)
- 痔核	0	1 (1.0)	1 (0.9)	0
- 口内炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)
- 裂肛	0	0	0	1 (0.9)
- 虚血性大腸炎	1 (1.0)	0	0	0
- 歯痛	1 (1.0)	0	0	0
- 機械的イレウス	0	0	1 (0.9)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.9)
- 肝障害	0	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.9)	0
- 蕁麻疹	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
- 湿疹	0	0	1 (0.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.6)	4 (3.5)
- 背部痛	2 (2.0)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
- 筋肉痛	0	1 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
- 関節痛	0	0	0	1 (0.9)
- 弾発指	0	0	0	1 (0.9)
- 筋骨格硬直	0	0	1 (0.9)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.9)
- 尿閉	0	0	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.9)
- 乳房痛	0	0	0	1 (0.9)
- 月経困難症	0	1 (1.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.1)	3 (3.0)	8 (7.0)	3 (2.6)
- 異常感	3 (3.0)	0	3 (2.6)	0
- 発熱	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.8)	1 (0.9)
- 無力症	2 (2.0)	0	1 (0.9)	0
- 倦怠感	2 (2.0)	0	0	1 (0.9)
- 口渇	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0
- 酩酊感	0	0	1 (0.9)	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 99	Follow-up period N = 99	Treatment period N = 114	Follow-up period N = 114
- 浮腫	0	1 (1.0)	0	0
- 気象病	0	0	0	1 (0.9)
臨床検査	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (1.8)	4 (3.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
- 血中尿酸増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.9)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0	0	1 (0.9)
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.9)	0
- 尿中白血球陽性	0	0	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (3.5)	0
- 靱帯捻挫	0	0	1 (0.9)	0
- ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.9)	0
- 挫傷	0	0	1 (0.9)	0
- 創傷	0	0	1 (0.9)	0

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 3

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 76	Follow-up period N = 76	Treatment period N = 94	Follow-up period N = 94
Participants with any TEAE	19 (25.0)	17 (22.4)	21 (22.3)	17 (18.1)
感染症および寄生虫症	2 (2.6)	7 (9.2)	1 (1.1)	9 (9.6)
- 上咽頭炎	0	3 (3.9)	0	4 (4.3)
- ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.3)	0	0	2 (2.1)
- 胃腸炎	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
- 気管支炎	0	1 (1.3)	0	0
- 帯状疱疹	0	1 (1.3)	0	0
- インフルエンザ	0	1 (1.3)	0	0
- 咽頭炎	0	0	0	1 (1.1)
- 足部白癬	0	0	0	1 (1.1)
- 扁桃炎	0	1 (1.3)	0	0
- 尿路感染	0	0	1 (1.1)	0
- ノロウイルス感染	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	1 (1.3)	1 (1.1)	0
- 高尿酸血症	0	0	1 (1.1)	0
- 脂質異常症	0	1 (1.3)	0	0
精神障害	1 (1.3)	0	0	0
- 怒り	1 (1.3)	0	0	0
神経系障害	7 (9.2)	2 (2.6)	9 (9.6)	2 (2.1)
- 浮動性めまい	3 (3.9)	0	3 (3.2)	0
- 傾眠	2 (2.6)	1 (1.3)	2 (2.1)	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 76	Follow-up period N = 76	Treatment period N = 94	Follow-up period N = 94
- 頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.1)	2 (2.1)
- 健忘	0	0	1 (1.1)	0
- 片頭痛	0	1 (1.3)	0	0
- 鎮静	0	0	1 (1.1)	0
- 会話障害	1 (1.3)	0	0	0
- 振戦	0	0	1 (1.1)	0
眼障害	0	1 (1.3)	0	0
- 眼精疲労	0	1 (1.3)	0	0
耳および迷路障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
- 頭位性回転性めまい	0	1 (1.3)	0	0
- 突発性難聴	1 (1.3)	0	0	0
心臓障害	1 (1.3)	0	0	0
- 頻脈	1 (1.3)	0	0	0
血管障害	0	1 (1.3)	0	0
- 末梢冷感	0	1 (1.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (2.1)	0
- 咳嗽	0	0	1 (1.1)	0
- しゃっくり	0	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.1)	2 (2.1)
- 悪心	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
- 腹痛	0	0	1 (1.1)	0
- 便秘	0	0	0	1 (1.1)
- 下痢	0	0	0	1 (1.1)
- 消化不良	0	0	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2.6)	0	1 (1.1)
- 皮膚炎	0	0	0	1 (1.1)
- 異汗性湿疹	0	1 (1.3)	0	0
- 蕁麻疹	0	1 (1.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3)	2 (2.1)	2 (2.1)
- 背部痛	0	1 (1.3)	1 (1.1)	2 (2.1)
- 四肢痛	0	1 (1.3)	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (9.2)	2 (2.6)	5 (5.3)	1 (1.1)
- 発熱	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.1)	1 (1.1)
- 異常感	3 (3.9)	0	1 (1.1)	0
- 無力症	2 (2.6)	0	1 (1.1)	0
- 浮腫	0	0	1 (1.1)	0
- 口渇	1 (1.3)	0	0	0
- 注射部位腫脹	0	0	1 (1.1)	0
臨床検査	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.1)	2 (2.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.3)	0	0	1 (1.1)
- 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 (1.1)
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (1.3)	0	0
- 好酸球数増加	0	0	0	1 (1.1)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 76	Follow-up period N = 76	Treatment period N = 94	Follow-up period N = 94
- 尿中ケトン体陽性	1 (1.3)	0	0	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.1)	0
- 尿潜血	0	1 (1.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.3)	2 (2.1)	1 (1.1)
- 靭帯捻挫	0	0	2 (2.1)	0
- ワクチン接種合併症	0	1 (1.3)	0	0
- 挫傷	0	0	0	1 (1.1)

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 4

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 63	Follow-up period N = 63	Treatment period N = 84	Follow-up period N = 84
Participants with any TEAE	19 (30.2)	8 (12.7)	16 (19.0)	12 (14.3)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (4.8)	1 (1.2)
- 副鼻腔炎	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
- せつ	0	1 (1.6)	0	0
- 胃腸炎	0	0	1 (1.2)	0
- 足部白癬	1 (1.6)	0	0	0
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (1.2)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.6)	0	0
- 白血球減少症	0	1 (1.6)	0	0
精神障害	1 (1.6)	0	1 (1.2)	0
- 抑うつ症状	1 (1.6)	0	0	0
- 躁的症状	0	0	1 (1.2)	0
神経系障害	5 (7.9)	1 (1.6)	6 (7.1)	0
- 浮動性めまい	2 (3.2)	0	3 (3.6)	0
- 傾眠	2 (3.2)	0	2 (2.4)	0
- アカシジア	0	0	1 (1.2)	0
- 頭痛	0	1 (1.6)	0	0
- 会話障害	1 (1.6)	0	0	0
- 振戦	0	0	1 (1.2)	0
心臓障害	0	0	0	1 (1.2)
- 心室性期外収縮	0	0	0	1 (1.2)
血管障害	0	0	1 (1.2)	0
- 高血圧	0	0	1 (1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.2)	4 (4.8)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	2 (2.4)
- 喘息	0	0	0	1 (1.2)
- しゃっくり	0	0	1 (1.2)	0
- 鼻閉塞	1 (1.6)	0	0	0
- 血管運動性鼻炎	0	1 (1.6)	0	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 63	Follow-up period N = 63	Treatment period N = 84	Follow-up period N = 84
- 咳喘息	0	0	0	1 (1.2)
胃腸障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	3 (3.6)
- 腹部膨満	0	0	0	1 (1.2)
- 便秘	0	0	0	1 (1.2)
- 下痢	0	1 (1.6)	0	0
- 血便排泄	0	0	0	1 (1.2)
- 歯痛	1 (1.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
- 接触皮膚炎	0	1 (1.6)	0	0
- 皮膚乾燥	0	1 (1.6)	0	0
- 多汗症	1 (1.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	0	2 (2.4)	0
- 背部痛	1 (1.6)	0	1 (1.2)	0
- 関節痛	0	0	1 (1.2)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (2.4)
- 月経困難症	0	0	0	1 (1.2)
- 子宮出血	0	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (12.7)	2 (3.2)	3 (3.6)	2 (2.4)
- 発熱	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (2.4)	0
- 異常感	4 (6.3)	0	0	0
- 無力症	2 (3.2)	0	0	0
- 疲労	0	0	0	1 (1.2)
- 酩酊感	0	0	1 (1.2)	0
- 倦怠感	0	0	0	1 (1.2)
- ワクチン接種部位反応	1 (1.6)	0	0	0
臨床検査	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (3.6)	1 (1.2)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.2)	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)
- 血中尿酸増加	1 (1.6)	0	0	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.2)	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.6)	1 (1.2)	0
- 靱帯捻挫	0	1 (1.6)	0	0
- 挫傷	0	0	1 (1.2)	0

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 5

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 55	Follow-up period N = 55	Treatment period N = 71	Follow-up period N = 71
Participants with any TEAE	13 (23.6)	9 (16.4)	18 (25.4)	7 (9.9)
感染症および寄生虫症	0	7 (12.7)	5 (7.0)	3 (4.2)
- 上咽頭炎	0	2 (3.6)	3 (4.2)	0
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	2 (3.6)	1 (1.4)	2 (2.8)
- 尿路感染	0	0	2 (2.8)	0
- 気管支炎	0	1 (1.8)	0	0
- 膀胱炎	0	1 (1.8)	0	0
- 胃腸炎	0	0	0	1 (1.4)
- インフルエンザ	0	1 (1.8)	0	0
- 急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0	0	0	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (1.4)
- 悪性胸水	0	0	0	1 (1.4)
- 浸潤性乳管癌	0	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
- 脂質異常症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
神経系障害	6 (10.9)	1 (1.8)	7 (9.9)	1 (1.4)
- 浮動性めまい	2 (3.6)	0	4 (5.6)	0
- 傾眠	2 (3.6)	0	1 (1.4)	0
- 体位性めまい	0	0	1 (1.4)	0
- 構語障害	1 (1.8)	0	0	0
- 頭痛	0	0	0	1 (1.4)
- 会話障害	1 (1.8)	0	0	0
- 振戦	0	0	1 (1.4)	0
- 肋間神経痛	0	1 (1.8)	0	0
眼障害	1 (1.8)	0	0	0
- 閉塞隅角緑内障	1 (1.8)	0	0	0
- 眼の炎症	1 (1.8)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1.4)
- 乗物酔い	0	0	0	1 (1.4)
心臓障害	0	0	1 (1.4)	0
- 頻脈	0	0	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.8)	0	2 (2.8)
- アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (1.4)
- 咽喉刺激感	0	1 (1.8)	0	0
- 鼻粘膜びらん	0	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	0	1 (1.8)	0	0
- 上腹部痛	0	1 (1.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
- 接触皮膚炎	1 (1.8)	0	0	0
- 蕁麻疹	0	1 (1.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.4)
- 背部痛	0	0	0	1 (1.4)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 55	Follow-up period N = 55	Treatment period N = 71	Follow-up period N = 71
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.4)	0
- 月経困難症	0	0	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (10.9)	1 (1.8)	3 (4.2)	0
- 異常感	3 (5.5)	0	1 (1.4)	0
- 無力症	3 (5.5)	0	0	0
- 酩酊感	0	0	2 (2.8)	0
- 発熱	0	1 (1.8)	0	0
臨床検査	1 (1.8)	0	1 (1.4)	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	0	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.4)	0

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 6

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 43	Follow-up period N = 43	Treatment period N = 56	Follow-up period N = 56
Participants with any TEAE	7 (16.3)	9 (20.9)	8 (14.3)	15 (26.8)
感染症および寄生虫症	0	3 (7.0)	0	8 (14.3)
- 上咽頭炎	0	1 (2.3)	0	6 (10.7)
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 外耳炎	0	1 (2.3)	0	0
- 副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.8)
- 尿路感染	0	0	0	1 (1.8)
- 細菌性膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)
免疫系障害	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 季節性アレルギー	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.8)
- 食欲減退	0	0	0	1 (1.8)
精神障害	0	0	0	1 (1.8)
- 抑うつ症状	0	0	0	1 (1.8)
神経系障害	4 (9.3)	0	3 (5.4)	1 (1.8)
- 浮動性めまい	2 (4.7)	0	1 (1.8)	0
- 傾眠	0	0	2 (3.6)	0
- 頭部不快感	1 (2.3)	0	0	0
- 片頭痛	0	0	0	1 (1.8)
- 会話障害	1 (2.3)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	3 (5.4)
- 洞性頻脈	0	0	0	1 (1.8)
- 頻脈	0	0	0	1 (1.8)
- 右房拡大	0	0	0	1 (1.8)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 43	Follow-up period N = 43	Treatment period N = 56	Follow-up period N = 56
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.3)	0	0
- アレルギー性鼻炎	0	1 (2.3)	0	0
胃腸障害	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)
- 下痢	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
- 大腸炎	0	0	1 (1.8)	0
- 齲歯	0	0	0	1 (1.8)
- 歯周病	0	0	1 (1.8)	0
- 口内炎	0	0	0	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
- 湿疹	0	0	0	1 (1.8)
- 蕁麻疹	0	0	1 (1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
- 背部痛	0	0	1 (1.8)	0
- 筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
- 前立腺炎	0	1 (2.3)	0	0
- 外陰腟そう痒症	0	0	0	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.0)	0	0	0
- 異常感	2 (4.7)	0	0	0
- 無力症	1 (2.3)	0	0	0
臨床検査	2 (4.7)	2 (4.7)	0	1 (1.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3)	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.3)	0	0
- 血中トリグリセリド増加	1 (2.3)	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	0	0
- 真菌検査陽性	0	0	0	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.3)	0	0
- 皮膚擦過傷	0	1 (2.3)	0	0

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.2.1.2j

表 2.7.6.17-26 全ての副作用 (Part B，安全性解析対象集団)

Cycle 1

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 128	Follow-up period N = 128	Treatment period N = 143	Follow-up period N = 143
Participants with any Treatment-related AE	37 (28.9)	2 (1.6)	40 (28.0)	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	0
- 食欲減退	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	4 (3.1)	0	1 (0.7)	0
- 異常な夢	1 (0.8)	0	0	0
- 怒り	1 (0.8)	0	0	0
- 脱抑制	1 (0.8)	0	0	0
- 初期不眠症	1 (0.8)	0	0	0
- 易刺激性	0	0	1 (0.7)	0
- 悪夢	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	27 (21.1)	0	29 (20.3)	0
- 傾眠	14 (10.9)	0	18 (12.6)	0
- 浮動性めまい	13 (10.2)	0	10 (7.0)	0
- 頭痛	3 (2.3)	0	4 (2.8)	0
- 振戦	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0
- アカシジア	0	0	1 (0.7)	0
- 意識変容状態	1 (0.8)	0	0	0
- 構語障害	1 (0.8)	0	0	0
- 下肢静止不能症候群	1 (0.8)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
- 回転性めまい	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
心臓障害	0	1 (0.8)	1 (0.7)	0
- 動悸	0	0	1 (0.7)	0
- 洞性徐脈	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	0	0
- 呼吸困難	1 (0.8)	0	0	0
胃腸障害	4 (3.1)	1 (0.8)	4 (2.8)	0
- 悪心	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.1)	0
- 下痢	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
- 消化不良	1 (0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.7)	0
- 蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.0)	0	9 (6.3)	0
- 異常感	4 (3.1)	0	4 (2.8)	0
- 無力症	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
- 倦怠感	2 (1.6)	0	1 (0.7)	0
- 酩酊感	0	0	2 (1.4)	0
- 足のもつれ	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
- 口渇	1 (0.8)	0	1 (0.7)	0
臨床検査	0	0	2 (1.4)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.4)	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 128	Follow-up period N = 128	Treatment period N = 143	Follow-up period N = 143
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.4)	0

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 2

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 99	Follow-up period N = 99	Treatment period N = 114	Follow-up period N = 114
Participants with any Treatment-related AE	18 (18.2)	0	15 (13.2)	0
精神障害	0	0	1 (0.9)	0
- 躁的症状	0	0	1 (0.9)	0
神経系障害	12 (12.1)	0	8 (7.0)	0
- 傾眠	8 (8.1)	0	3 (2.6)	0
- 浮動性めまい	4 (4.0)	0	3 (2.6)	0
- 振戦	0	0	2 (1.8)	0
- 運動失調	0	0	1 (0.9)	0
- 頭痛	1 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	3 (3.0)	0	0	0
- 悪心	2 (2.0)	0	0	0
- 腹痛	1 (1.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.9)	0
- 湿疹	0	0	1 (0.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.1)	0	6 (5.3)	0
- 異常感	3 (3.0)	0	3 (2.6)	0
- 無力症	2 (2.0)	0	1 (0.9)	0
- 口渇	1 (1.0)	0	1 (0.9)	0
- 酩酊感	0	0	1 (0.9)	0
- 倦怠感	1 (1.0)	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.9)	0
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.9)	0

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 3

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 76	Follow-up period N = 76	Treatment period N = 94	Follow-up period N = 94
Participants with any Treatment-related AE	13 (17.1)	0	12 (12.8)	0
神経系障害	7 (9.2)	0	8 (8.5)	0
- 浮動性めまい	3 (3.9)	0	3 (3.2)	0
- 傾眠	2 (2.6)	0	2 (2.1)	0
- 健忘	0	0	1 (1.1)	0
- 頭痛	1 (1.3)	0	0	0
- 鎮静	0	0	1 (1.1)	0
- 会話障害	1 (1.3)	0	0	0
- 振戦	0	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	0	0	1 (1.1)	0
- 腹痛	0	0	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (7.9)	0	2 (2.1)	0
- 異常感	3 (3.9)	0	1 (1.1)	0
- 無力症	2 (2.6)	0	1 (1.1)	0
- 口渇	1 (1.3)	0	0	0
臨床検査	1 (1.3)	0	1 (1.1)	0
- 尿中ケトン体陽性	1 (1.3)	0	0	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.1)	0

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 4

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 63	Follow-up period N = 63	Treatment period N = 84	Follow-up period N = 84
Participants with any Treatment-related AE	11 (17.5)	1 (1.6)	8 (9.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.6)	0	0
- 白血球減少症	0	1 (1.6)	0	0
精神障害	0	0	1 (1.2)	0
- 躁的症状	0	0	1 (1.2)	0
神経系障害	5 (7.9)	0	6 (7.1)	0
- 浮動性めまい	2 (3.2)	0	3 (3.6)	0
- 傾眠	2 (3.2)	0	2 (2.4)	0
- 会話障害	1 (1.6)	0	0	0
- 振戦	0	0	1 (1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)	0	0	0
- 多汗症	1 (1.6)	0	0	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 63	Follow-up period N = 63	Treatment period N = 84	Follow-up period N = 84
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.5)	0	1 (1.2)	0
- 異常感	4 (6.3)	0	0	0
- 無力症	2 (3.2)	0	0	0
- 酩酊感	0	0	1 (1.2)	0
臨床検査	0	0	1 (1.2)	0
- 肝機能検査値上昇	0	0	1 (1.2)	0

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 5

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 55	Follow-up period N = 55	Treatment period N = 71	Follow-up period N = 71
Participants with any Treatment-related AE	9 (16.4)	0	8 (11.3)	0
神経系障害	5 (9.1)	0	5 (7.0)	0
- 浮動性めまい	2 (3.6)	0	3 (4.2)	0
- 傾眠	2 (3.6)	0	1 (1.4)	0
- 会話障害	1 (1.8)	0	0	0
- 振戦	0	0	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9.1)	0	3 (4.2)	0
- 異常感	3 (5.5)	0	1 (1.4)	0
- 無力症	2 (3.6)	0	0	0
- 酩酊感	0	0	2 (2.8)	0

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Cycle 6

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 43	Follow-up period N = 43	Treatment period N = 56	Follow-up period N = 56
Participants with any Treatment-related AE	5 (11.6)	0	3 (5.4)	0
神経系障害	4 (9.3)	0	3 (5.4)	0
- 浮動性めまい	2 (4.7)	0	1 (1.8)	0
- 傾眠	0	0	2 (3.6)	0

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg群		プラセボ/30 mg群	
	Treatment period N = 43	Follow-up period N = 43	Treatment period N = 56	Follow-up period N = 56
- 頭部不快感	1 (2.3)	0	0	0
- 会話障害	1 (2.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.0)	0	0	0
- 異常感	2 (4.7)	0	0	0
- 無力症	1 (2.3)	0	0	0

例数 (%)
AE = adverse event
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.2.2.2j

表 2.7.6.17-27 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (Part B，安全性解析対象集団)

Overall

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg 群 N = 144	プラセボ/30 mg 群 N = 160	Total N = 304
Participants with any TEAE	110 (76.4)	118 (73.8)	228 (75.0)
感染症および寄生虫症	51 (35.4)	57 (35.6)	108 (35.5)
- 上咽頭炎	26 (18.1)	22 (13.8)	48 (15.8)
- ＣＯＶＩＤ－１９	18 (12.5)	26 (16.3)	44 (14.5)
- 副鼻腔炎	0	6 (3.8)	6 (2.0)
- 尿路感染	2 (1.4)	4 (2.5)	6 (2.0)
- インフルエンザ	4 (2.8)	1 (0.6)	5 (1.6)
神経系障害	42 (29.2)	46 (28.8)	88 (28.9)
- 傾眠	22 (15.3)	24 (15.0)	46 (15.1)
- 浮動性めまい	15 (10.4)	16 (10.0)	31 (10.2)
- 頭痛	8 (5.6)	10 (6.3)	18 (5.9)
耳および迷路障害	7 (4.9)	4 (2.5)	11 (3.6)
- 頭位性回転性めまい	3 (2.1)	0	3 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.6)	13 (8.1)	21 (6.9)
- 咳嗽	3 (2.1)	4 (2.5)	7 (2.3)
- 口腔咽頭痛	1 (0.7)	4 (2.5)	5 (1.6)
胃腸障害	26 (18.1)	33 (20.6)	59 (19.4)
- 下痢	6 (4.2)	9 (5.6)	15 (4.9)
- 悪心	9 (6.3)	5 (3.1)	14 (4.6)
- 腹痛	2 (1.4)	4 (2.5)	6 (2.0)
- 歯痛	3 (2.1)	0	3 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (7.6)	14 (8.8)	25 (8.2)
- 蕁麻疹	3 (2.1)	3 (1.9)	6 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	10 (6.9)	22 (13.8)	32 (10.5)
- 背部痛	7 (4.9)	12 (7.5)	19 (6.3)
- 四肢痛	4 (2.8)	1 (0.6)	5 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (25.0)	30 (18.8)	66 (21.7)
- 発熱	15 (10.4)	16 (10.0)	31 (10.2)

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg 群 N = 144	プラセボ/30 mg 群 N = 160	Total N = 304
- 異常感	10 (6.9)	6 (3.8)	16 (5.3)
- 倦怠感	4 (2.8)	3 (1.9)	7 (2.3)
- 無力症	5 (3.5)	1 (0.6)	6 (2.0)
臨床検査	20 (13.9)	21 (13.1)	41 (13.5)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	6 (3.8)	10 (3.3)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)	5 (3.1)	7 (2.3)
- 血中尿酸増加	3 (2.1)	2 (1.3)	5 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.8)	15 (9.4)	19 (6.3)
- 靱帯捻挫	1 (0.7)	5 (3.1)	6 (2.0)

例数 (%)
TEAE = treatment-emergent adverse event
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.3.1.2

表 2.7.6.17-28 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (Part B，安全性解析対象集団)

Overall

System Organ Class [a] - Preferred Term	30 mg/30 mg 群 N = 144	プラセボ/30 mg 群 N = 160	Total N = 304
Participants with any Treatment-related AE	52 (36.1)	51 (31.9)	103 (33.9)
神経系障害	35 (24.3)	37 (23.1)	72 (23.7)
- 傾眠	21 (14.6)	23 (14.4)	44 (14.5)
- 浮動性めまい	14 (9.7)	14 (8.8)	28 (9.2)
- 頭痛	3 (2.1)	4 (2.5)	7 (2.3)
胃腸障害	7 (4.9)	5 (3.1)	12 (3.9)
- 悪心	4 (2.8)	3 (1.9)	7 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (11.8)	13 (8.1)	30 (9.9)
- 異常感	9 (6.3)	6 (3.8)	15 (4.9)
- 無力症	4 (2.8)	1 (0.6)	5 (1.6)
- 倦怠感	3 (2.1)	1 (0.6)	4 (1.3)

例数 (%)
AE = adverse event
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
[a] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-02_Table 14.3.1.3.2.2

表 2.7.6.17-29 全ての有害事象 (効果維持観察期，安全性解析対象集団)

Expose 0 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 0		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 33		Total Durability observation period N = 33	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	0	0	14 (42.4)	35	14 (42.4)	35
感染症および寄生虫症	0	0	9 (27.3)	15	9 (27.3)	15
- 上咽頭炎	0	0	6 (18.2)	10	6 (18.2)	10
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	3 (9.1)	3	3 (9.1)	3
- 鼻炎	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 副鼻腔炎	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
精神障害	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 悪夢	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
- 咳嗽	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
胃腸障害	0	0	3 (9.1)	4	3 (9.1)	4
- 下痢	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
- 腹痛	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 齲歯	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 肝機能異常	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 皮膚炎	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
- 背部痛	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
- 発熱	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
臨床検査	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 体重増加	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	4 (12.1)	6	4 (12.1)	6
- 靭帯捻挫	0	0	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2
- 創傷	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 挫滅	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 外傷後頚部症候群	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1
- 口蓋損傷	0	0	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 1 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 40		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 36		Total Durability observation period N = 76	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	12 (30.0)	23	11 (30.6)	17	23 (30.3)	40
感染症および寄生虫症	7 (17.5)	10	6 (16.7)	7	13 (17.1)	17
- ＣＯＶＩＤ－１９	5 (12.5)	5	2 (5.6)	2	7 (9.2)	7

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 40		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 36		Total Durability observation period N = 76	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 上咽頭炎	2 (5.0)	4	1 (2.8)	1	3 (3.9)	5
- 副鼻腔炎	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 皮膚感染	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 尿路感染	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- ヘルペス眼感染	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
血液およびリンパ系障害	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 貧血	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
免疫系障害	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 季節性アレルギー	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
神経系障害	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 浮動性めまい	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
心臓障害	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 動悸	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
胃腸障害	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 過敏性腸症候群	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (2.5)	1	1 (2.8)	2	2 (2.6)	3
- そう痒症	0	0	1 (2.8)	2	1 (1.3)	2
- 蕁麻疹	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.5)	3	2 (5.6)	2	3 (3.9)	5
- 関節痛	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 背部痛	1 (2.5)	2	0	0	1 (1.3)	2
- 筋肉痛	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 頚部痛	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
腎および尿路障害	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 頻尿	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 月経困難症	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5)	2	2 (5.6)	2	3 (3.9)	4
- 注射部位疼痛	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 浮腫	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 発熱	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 注射部位腫脹	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
臨床検査	3 (7.5)	3	1 (2.8)	1	4 (5.3)	4
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.8)	1	1 (1.3)	1
- 尿中ブドウ糖陽性	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 尿潜血	1 (2.5)	1	0	0	1 (1.3)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 2 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 38		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 30		Total Durability observation period N = 68	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	10 (26.3)	22	11 (36.7)	17	21 (30.9)	39
感染症および寄生虫症	7 (18.4)	11	4 (13.3)	5	11 (16.2)	16
- ＣＯＶＩＤ－１９	4 (10.5)	4	2 (6.7)	2	6 (8.8)	6
- 上咽頭炎	3 (7.9)	5	1 (3.3)	2	4 (5.9)	7
- 帯状疱疹	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- インフルエンザ	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 唾液腺炎	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
代謝および栄養障害	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 高尿酸血症	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
精神障害	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
- うつ病	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 悪夢	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
神経系障害	2 (5.3)	2	1 (3.3)	1	3 (4.4)	3
- 頭痛	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
- 浮動性めまい	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
眼障害	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
- 眼瞼炎	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
耳および迷路障害	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 耳管狭窄	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
- 咳嗽	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
胃腸障害	1 (2.6)	2	2 (6.7)	2	3 (4.4)	4
- 腹痛	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
- 齲歯	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 歯周病	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 嘔吐	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
- 皮膚炎	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
- 関節痛	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
- 不規則月経	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
- 発熱	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
臨床検査	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
- 体重増加	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1
- 尿中白血球陽性	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.6)	1	1 (3.3)	1	2 (2.9)	2
- 手骨折	0	0	1 (3.3)	1	1 (1.5)	1
- 皮膚擦過傷	1 (2.6)	1	0	0	1 (1.5)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 3 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 24		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 24		Total Durability observation period N = 48	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	6 (25.0)	9	5 (20.8)	6	11 (22.9)	15
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	3	1 (4.2)	1	3 (6.3)	4
- 上咽頭炎	2 (8.3)	2	0	0	2 (4.2)	2
- ＣＯＶＩＤ－１９	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1	2 (4.2)	2
神経系障害	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
- 頭痛	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
眼障害	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
- アレルギー性結膜炎	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
- 口腔咽頭痛	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
胃腸障害	0	0	2 (8.3)	3	2 (4.2)	3
- 下痢	0	0	1 (4.2)	1	1 (2.1)	1
- 胃炎	0	0	1 (4.2)	1	1 (2.1)	1
- 大腸ポリープ	0	0	1 (4.2)	1	1 (2.1)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.2)	1	1 (2.1)	1
- 蕁麻疹	0	0	1 (4.2)	1	1 (2.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1	2 (4.2)	2
- 背部痛	1 (4.2)	1	1 (4.2)	1	2 (4.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3)	2	0	0	2 (4.2)	2
- 注射部位疼痛	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1
- 発熱	1 (4.2)	1	0	0	1 (2.1)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 4 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 16		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 17		Total Durability observation period N = 33	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	4 (25.0)	7	3 (17.6)	6	7 (21.2)	13
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	2	2 (11.8)	2	4 (12.1)	4
- インフルエンザ	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
- 上咽頭炎	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
- 咽頭炎	0	0	1 (5.9)	1	1 (3.0)	1
- 鼻炎	0	0	1 (5.9)	1	1 (3.0)	1
代謝および栄養障害	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
- 脂質異常症	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (5.9)	2	1 (3.0)	2
- メニエール病	0	0	1 (5.9)	2	1 (3.0)	2
胃腸障害	2 (12.5)	4	0	0	2 (6.1)	4
- 腹部不快感	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
- 上腹部痛	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
- 下痢	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1
- 悪心	1 (6.3)	1	0	0	1 (3.0)	1

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 16		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 17		Total Durability observation period N = 33	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (5.9)	1	1 (3.0)	1
- 脊柱後弯症	0	0	1 (5.9)	1	1 (3.0)	1
腎および尿路障害	0	0	1 (5.9)	1	1 (3.0)	1
- 緊張性膀胱	0	0	1 (5.9)	1	1 (3.0)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 5 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 10		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 11		Total Durability observation period N = 21	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	1 (10.0)	2	1 (9.1)	1	2 (9.5)	3
眼障害	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
- 眼の異常感	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1
胃腸障害	1 (10.0)	1	1 (9.1)	1	2 (9.5)	2
- 胃炎	0	0	1 (9.1)	1	1 (4.8)	1
- 歯痛	1 (10.0)	1	0	0	1 (4.8)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 6 [a]

System Organ Class [b] - Preferred Term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 12		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 23		Total Durability observation period N = 35	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	0	0	2 (8.7)	2	2 (5.7)	2
眼障害	0	0	1 (4.3)	1	1 (2.9)	1
- ドライアイ	0	0	1 (4.3)	1	1 (2.9)	1
臨床検査	0	0	1 (4.3)	1	1 (2.9)	1
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.3)	1	1 (2.9)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
[b] System organ class and Preferred term of MedDRA version 24.1

Expose 7 [a]

No treatment-emergent adverse event was reported.
[a] Treatment in Part A of group S-812217 counts as 1
出典：M5.3.5.1-02 Table 14.3.1.2.1.3.2

(2)　死亡及び死亡以外の重篤な有害事象

(A)　Part A

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.

(B)　Part B

死亡例はなかった.

死亡以外の重篤な有害事象は，30 mg/30 mg 群に 3 例 4 件，及びプラセボ/30 mg 群に 3 例 6 件認められた. 重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.17-30, 表 2.7.6.17-31, 表 2.7.6.17-32, 表 2.7.6.17-33, 表 2.7.6.17-34，及び表 2.7.6.17-35 に示す.

30 mg/30 mg 群の 1 例 (試験参加者 ID : [redacted]) で意識変容状態，1 例 (試験参加者 ID : [redacted]) で大腸ポリープ及び脳梗塞，1 例 (試験参加者 ID : [redacted]) で頭位性回転性めまい，プラセボ/30 mg 群の 1 例 (試験参加者 ID : [redacted]) で COVID-19 及び肝機能検査異常，1 例 (試験参加者 ID : [redacted]) で機械的イレウス及び自然気胸，1 例 (試験参加者 ID : [redacted]) で悪性胸水及び浸潤性乳管癌が認められた．このうち，意識変容状態及び肝機能検査異常は，以下の理由から, 治験責任 (分担) 医師によって治験薬との因果関係は関連ありと判断された. また, 治験依頼者も同様に治験薬との因果関係は関連ありと判断した．いずれの事象も治験薬の投与を中止し，回復した.

- 意識変容状態 ([redacted]): ズラノロン 30 mg カプセルを 11 個過量投与後に発現 (治療サイクル 1 の投与 4 日目) しており，治験薬の服薬との時間的関連が認められるため
- 肝機能検査異常 ([redacted]) : 治療サイクル 2 の投与 8 日目に発現しており，発現前日 (投与 7 日目) に多量のアルコール摂取はあったものの，治験薬の服薬との時間的関連が認められるため

表 2.7.6.17-30　　重篤な有害事象の詳細 ([redacted])

Treatment Group Participant ID	Sex / Age (years) / BMI / Duration of Exposure [a] (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [b] / Duration [c] / Period	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-812217 [redacted]	Female 2[redacted] 21.1 18	COVID-19 (COVID-19)	6 6 Part A	Mild No Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		意識変容状態 (Consciousness disturbed)	60 4 Part B Cycle 1	Severe Yes Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved
		発熱 (High temperature)	71 2 Part B Cycle 1	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
[病歴] なし					
[併用薬・併用療法]* 併用薬：paracetamol, dextromethorphan hydrobromide, ambroxol hydrochloride (全て Part A の治療期に終了) 併用療法：なし					

[経過] (重篤な有害事象：意識変容状態) (以下，Part B Cycle 1 の初回投与日を 1 日目として記載．) 1 日目　治験薬 1 週間分，及びダイヤルで施錠した携帯の治験薬箱に入れたもう 1 週間分の治験薬をまとめて交付．治験実施計画書の規定通り，夜に治験薬を服薬. 2 日目　治験実施計画書の規定通り，夜に治験薬を服薬. 3 日目　治験実施計画書の規定通り，夜に治験薬を服薬. 4 日目 (発現日)　試験参加者が母親と口論になり，治験薬箱を開錠し衝動的に残りの治験薬 11 個 (11 日分) を夜に全て服薬．その後，物音がして母親が部屋を見に行くと，試験参加者は意識が朦朧としており，車で他院を受診して入院となる．(「意識変容状態」の発現) 5 日目　(4 時 52 分) 静脈血液ガス HCO3 : 28.6 mmol/L，BE (vt) : 1.4 mmol/L，tCO2 : 30.3 mmol/L，tHB : 14.3 g/dL (施設基準値：12-15 g/dL)，HCT：42% (施設基準値：35-46%)，O2Hb：39.9% (施設基準値：94-97%)，COHb : 0.7% (施設基準値 : 0.5-1.5%)，MctHb : 0.3% (施設基準値 : 0.0-1.5%)，HHb : 59.2% (施設基準値 : 0.0-5.0%), sO2 : 40.3% (施設基準値 : 92.0-98.5%) 及び O2 (ct) : 8.0 mL/dL，Na+：139.2 mmol/L (施設基準値：135.0-148.0 mmol/L)，K：3.95 mmol/L (施設基準値：3.5-5.3 mmol/L)，Cl– : 103.0 mmol/L (施設基準値 : 98-106 mmol/L)，AnGap : 11.6 mmol/L，Ca++ : 1.20 mmol/L (施設基準値 : 1.13-1.32 mmol/L)，Lactate : 7.5 mg/dL (施設基準値 : 4.5-18.0 mg/dL) RDW：18.6，ALP_TSCC：218 U/L (施設基準値：106-322 U/L)，ALP_IFCC：77 U/L (施設基準値：30-113 U/L)，IP：7.1 g/dL (施設基準値：6.6-8.1 g/dL) (5 時 30 分) 脳単純 CT を実施．脳実質に明らかな異常所見は認められず，目立った所見なしと診断. 午前中，試験参加者の意識は完全にクリアとなり，点滴による水分補給を行う. (7 時 56 分) 呼吸数：16 午前中，担当医師は入院先より試験参加者が入院に至った経緯について連絡を受け，CRC を介して CRA へ報告する. (午後以降) 呼吸数：17 (14 時 22 分)，18 (20 時 10 分)，16 (22 時 00 分)，21 (23 時 00 分) 6 日目　呼吸数：13 (0 時 00 分)，13 (1 時 00 分)，23 (2 時 00 分)，18 (3 時 00 分)，17 (4 時 00 分)，18 (5 時 00 分)，18 (6 時 00 分)，17 (7 時 00 分)，15 (8 時 00 分)，18 (9 時 00 分)，18 (10 時 00 分)，31 (11 時 00 分)，18 (12 時 00 分)，19 (13 時 00 分)，15 (13 時 47 分)，17 (14 時 01 分) 7 日目　CRC が CRA 及び担当医師へ上記の治療経過を報告. (12 時 00 分頃) 試験参加者が退院．入院中に行われた治療は投与 5 日目の点滴による水分補給のみで，他に薬物治療や酸素吸入は行っていないことを担当医師が確認．(「意識変容状態」の回復) 8 日目　試験参加者が来院し，治療期の中止時 Visit の規定検査を実施．臨床検査結果に問題はなく，試験参加者の状態は安定しており，試験参加者の安全性に問題はないことを確認．また，過量摂取について自殺企図はなかったことを担当医師が確認.
[担当医師コメント] 試験参加者が治験薬 11 個を一度に服用した後に発生したことから，事象と治験薬との因果関係はありと判断した.
[治験依頼者の見解] 試験参加者は試験登録時に大うつ病を有しており，投与開始 4 日目に母親との口論が契機となり治験薬 11 個を服薬した．その後母親が意識朦朧状態の試験参加者を発見し，入院加療となった．試験参加者の意識状態は翌朝にはクリアとなり，その 2 日後に試験参加者は退院し，事象は回復と報告された．過量摂取の症例ではあるが，時間的関連が認められズラノロンの作用機序から説明可能な事象であることから，治験薬投与と関連ありと判断した．なお，過量摂取に関して自殺企図はなかったと報告されている.

a　Part A と Part B のそれぞれの投与日数を合わせた日数
b　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
c　転帰確認日−発現日+1
d　治験薬の処置
e　治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
出典：5.3.5.1-02_Listing 16.2.4.1.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，及び Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.17-31 重篤な有害事象の詳細 ([redacted])

Treatment Group Participant ID	Sex / Age (years) / BMI / Duration of Exposure [a] (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [b] / Duration [c] / Period	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-812217 [redacted]	Female 5[redacted] 44.5 41	下痢 (Diarrhoea)	−18 20 Part A	Mild No ---	--- No Recovered/resolved
		悪心 (Feeling queasy)	−18 54 Part A	Mild No ---	--- No Recovered/resolved
		体重減少 (Weight decreased)	1 24 Part A	Mild No ---	--- No Recovered/resolved
		下痢 (Diarrhoea)	9 28 Part A	Mild No Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		収縮期血圧低下 (Blood pressure systolic decreased)	29 --- Part A	Mild No Not related	Not applicable No Recovering/resolving
		下痢 (Diarrhoea)	58 116 Part A	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		傾眠 (Somnolence)	66 108 Part B Cycle 1	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		四肢痛 (Left Brachialgia)	109 12 Part B Cycle 1	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		大腸ポリープ (Large intestinal polypectomy)	114 2 Part B Cycle 1	Mild Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		咳嗽 (Cough)	134 40 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		発熱 (Low grade fever)	134 8 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		脳梗塞 (Cerebral infarction)	153 --- Part B Cycle 2	Moderate Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴]
不整脈，脂肪肝，高血圧，感覚鈍麻，食道炎，変形性関節症，大腸ポリープ，2 型糖尿病，脊柱管狭窄症 (全て Concurrent Disease)

[併用薬・併用療法]*
併用薬：
大腸ポリープ発現前まで：metformin hydrochloride，ketoprofen，hyaluronate sodium，amlodipine besilate，telmisartan，mosapride citrate，ramelteon，rabbit vaccinia extract，dulaglutide，luseogliflozin，vonoprazan fumarate (Part A の後観察期に終了)，chondroitin sulfate sodium;salicylate sodium，lansoprazole，tozinameran (109 日目のみ使用)
脳梗塞発現前まで (上記以外)：carbazochrome sodium sulfonate，midazolam，insulin human (以上，114 日目のみ使用)，loxoprofen sodium dihydrate (134 日目のみ使用)，glycyrrhiza spp.;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;sodium ascorbate;tranexamic acid (141 日目のみ使用)
併用療法：なし

[経過] (重篤な有害事象：大腸ポリープ)
(以下，Part A の初回投与日を 1 日目として記載．)

1 日目	Part A で治験薬 (ズラノロン 30 mg 又はプラセボ) の服用開始.
14 日目	Part A で治験薬の服用終了.
58 日目	Part B Cycle 1 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始.
70 日目	Part B Cycle 1 で治験薬の服用終了.
114 日目 (発現日)	大腸ポリープ切除のため他院に入院したと試験参加者より連絡あり．(「大腸ポリープ」の発現)
115 日目	午前 10 時 30 分頃，手術が問題なく終了し，退院したと試験参加者から CRC へ連絡あり．(「大腸ポリープ」の回復)
120 日目	退院後，試験参加者は本治験を継続．ズラノロン 30 mg の服用開始 (継続).

[担当医師コメント]
治験参加前から合併症として治療中の事象であり，予測される重篤な有害事象であるため，治験薬との関連はないと判断した.
Part A 投与開始 45 日前の時点で治療適応のポリープで切除が必要であったこと，及び大きさやその他の所見に変化がみられないことを確認の上，本ポリープは悪化ではないと判断した．しかし，試験参加者の治験参加前に入院は予定されていなかったため，本事象を重篤な有害事象として報告した.

[治験依頼者の見解]
治験参加前から大腸ポリープを合併する試験参加者が，2 サイクル目の治験薬投与終了の約 1 か月後に予定していた大腸ポリープ切除のため入院し，翌日退院した．治験薬と事象の関連はないと考える.

[経過] (重篤な有害事象：脳梗塞)
(以下，Part A の初回投与日を 1 日目として記載．)

1 日目	Part A で治験薬 (ズラノロン 30 mg 又はプラセボ) の服用開始.
14 日目	Part A で治験薬の服用終了.
58 日目	Part B Cycle 1 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始.
70 日目	Part B Cycle 1 で治験薬の服用終了.
120 日目	Part B Cycle 2 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始.
133 日目	Part B Cycle 2 で治験薬の服用終了.
153 日目 (発現日)	その他の原因による脳梗塞 (BAD type) (153 日目～164 日目). 構音障害，右上下肢不全麻痺で他院を受診．頭部 MRI で，左内包後脚から放線冠にかけて 3 スライスにわたる急性虚血病変が認められ，脳梗塞として加療．(「脳梗塞」の発現) 入院時は NIHSS 3 だったが入院後にスコアの悪化はなく，退院時は軽度の構音障害のみを認める. (治療) • 153 日目～164 日目：抗血栓療法 (プラビックス 75 mg＋ アスピリン 100 mg) (プラビックスは初日のみローディングで 300 mg，アスピリンは初日のみ 200 mg) • 153 日目以降：ロスバスタチン 5 mg，ラジカット点滴静注バッグ (30 mg/100 mL) 脳梗塞後，ルセフィは中止.
155 日目	試験参加者が脳梗塞のため入院したと CRC から担当医師へ報告あり.
164 日目	プラビックス 75 mg 継続．DAPT により加療されていたが，退院後よりバイアスピリンは中止の方針．クロピドグレル継続.
165 日目	試験参加者が退院したと CRC から担当医師へ報告あり．(「脳梗塞」の軽快)
171 日目	脳梗塞治療で入院していた他院からのレターで，上記入院期間の情報及び薬剤情報を入手．退院時も軽度の構音障害が残っており，転帰は軽快と判断．2 型糖尿病の薬 (ルセフィ) は入院後から中止．降圧剤 (もともと内服していたアムロジピン，テルミサルタン) も急性期は休薬していたが，158 日目よりアムロジピン 5 mg を，165 日目よりテルミサルタン 40 mg を再開.
173 日目	脳梗塞の追跡調査のため今後も他院への通院が続くことや試験参加者の安全性を考慮し，担当医師が治験中止と判断．本事象に関連すると考えられる合併症の発症時期について試験参加者より情報を入手．また，お薬手帳より試験参加者がラジカット点滴静注を受けていたことを確認.

[担当医師コメント]
試験参加者が有する合併症に起因して発現した事象である可能性が高いため，治験薬との因果関係は否定できると判断した.

[治験依頼者の見解]
試験参加者は2型糖尿病，高血圧，不整脈，及び高度の肥満 (BMI 46.3) を合併する5[redacted]歳のうつ病患者で，治験薬投与3サイクル終了の22日後に脳梗塞で入院し，10日間の入院で事象は軽快した．担当医師は治験薬と事象の関連を否定した．依頼者も患者背景要因により発現した事象である可能性が高いと考える．

a Part A と Part B のそれぞれの投与日数を合わせた日数
b 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
c 転帰確認日−発現日+1
d 治験薬の処置
e 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
出典：5.3.5.1-02_Listing 16.2.4.1.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，及び Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.17-32 重篤な有害事象の詳細 ([redacted])

Treatment Group Participant ID	Sex / Age (years) / BMI / Duration of Exposure [a] (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [b] / Duration [c] / Period	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
S-812217 [redacted]	Female 4[redacted] 20.5 56	尿路感染 (Urinary tract infections)	8 22 Part A	Mild No Not related	Dose not changed No Recovered/resolved
		上咽頭炎 (cold)	42 7 Part A	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		傾眠 (Daytime sleepiness)	58 20 Part B Cycle 1	Mild No Related	Dose not changed No Recovered/resolved
		頭位性回転性めまい (Benign paroxysmal positional vertigo)	94 5 Part B Cycle 1	Moderate Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		悪心 (nausea)	94 2 Part B Cycle 1	Moderate No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		発疹 (Rash)	95 9 Part B Cycle 1	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		咳嗽 (Dry cough)	124 12 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		尿路感染 (Urinary tract infections)	134 90 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		口内炎 (Stomatitis)	146 22 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		浮腫 (Oedema)	146 29 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		気管支炎 (bronchitis)	186 38 Part B Cycle 3	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴] 片頭痛，突発性難聴 (全て Concurrent Disease)
[併用薬・併用療法]* 併用薬：ibuprofen (Part A の治療期に使用)，paracetamol，sumatriptan succinate (以上，Part A の治療期から使用し，データカットオフ時点も使用中)，cinnamomum cassia bark;ephedra spp. herb;glycyrrhiza spp. root;paeonia lactiflora root;pueraria lobata root;zingiber officinale rhizome;ziziphus jujuba fruit，tranexamic acid (以上，Part A の後観察期に使用) 併用療法：なし
[経過] (重篤な有害事象：頭位性回転性めまい) (以下，Part B の初回投与日を 1 日目として記載．) 1 日目　治験薬 (ズラノロン) の投与開始． 数週間後　夫が緊急入院となり，試験参加者は育児負担の増加や責任感を感じる中で，仕事と家事の両立への焦りや不安が増す． 37 日目　子供と共に実家である長崎へ帰省，夫は仕事のため福岡に在留． 38 日目 (発現日)　朝より嘔気と回転性めまいが 1 分程度あり救急要請．体動困難のため他院へ搬送入院，良性発作性頭位性回転性めまいと診断される．頭部打撲などの大きな外傷はなし．(「頭位性回転性めまい」の発現) 【頭部 MRI】 検査部位：小脳・脳幹部．脳梗塞を疑うような拡散制限なし．MRA 上，主要な血管に閉塞など認めない． 【頭部 CT】 検査部位：脳．頭蓋内に明らかな出血や腫瘤性病変はなし．骨折なし． (15 時 59 分) RDW：12.1% (施設基準値：11.0-14.5%)，MPV：10.0 fL (施設基準値：7.4-10.0 fL)，ABO 式血液型：O，Rh-D 血液型：+ [血液ガス] HCO3：23.1 mmol/L，TCO2：24.3 mmol/L，BE：−1.4 mmol/L，SBE：−1.4 mmol/L，SBC：22.4，SAT：58.9%，Hb：13.9 g/dL，O2Hb：58.3%，COHb：0.6%，MetHb：0.4%，HHB：40.7%，乳酸：19.0 mg/dL (施設基準値：4.5-14.4 mg/dL)，K ガス：4.2 mEq/L (施設基準値：3.4-4.5 mEq/L)，Na ガス：139.0 mEq/L (施設基準値：136.0-145.0 mEq/L)，Ca ガス：2.34 mEq/L (施設基準値：2.30-2.58 mEq/L)，Cl ガス：106.0 mEq/L (施設基準値：98.0-106.0 mEq/L)，Glu ガス：124.0 mg/dL (施設基準値：70.0-105.0 mg/dL)，Crea ガス：0.51 mg/dL 42 日目　症状軽快のため退院．(「頭位性回転性めまい」の回復)
[担当医師コメント] 下記の理由により治験薬と事象との因果関係はないと判断． ・3〜4 年前に突発性難聴を患い，現在も難聴や耳鳴りなどの症状が残存していた． ・帰省時の特急列車や新幹線の中で急な気圧の変化を受け，また過労やストレスなどがあった． ・直近の治験薬服用 (Part B，14 日間) の終了から 3 週間経過している．
[治験依頼者の見解] 試験参加者は突発性難聴の既往があり，治験薬投与終了の約 3 週間後に回転性めまいと嘔吐で病院搬送され，良性発作性頭位性回転性めまいと診断され入院した．事象は 4 日間の入院加療で回復した．治験薬との関連を示唆する根拠は認められず，偶発的に生じた事象の可能性が高いと考える．

a　Part A と Part B のそれぞれの投与日数を合わせた日数
b　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
c　転帰確認日−発現日+1
d　治験薬の処置
e　治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
出典：5.3.5.1-02_Listing 16.2.4.1.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，及び Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.17-33　　重篤な有害事象の詳細 ([redacted])

Treatment Group Participant ID	Sex / Age (years) / BMI / Duration of Exposure [a] (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [b] / Duration [c] / Period	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Placebo [redacted]	Male 5[redacted] 20.4 37	COVID-19 (COVID-19 infection)	70 26 Part B Cycle 1	Moderate Yes Not related	Dose not changed Yes Recovered/resolved
		肝機能検査異常 (Abnormal liver function tests)	260 19 Part B Cycle 2	Severe Yes Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved

[病歴]
高尿酸血症，低カリウム血症，尿中蛋白陽性，高脂血症 (全て Concurrent Disease)

[併用薬・併用療法]*
併用薬：以下，肝機能検査異常の発現前までの使用薬．(COVID-19 発現前はなし)
cough suppressants and expectorants, combinations (71 日目のみ使用)，glycyrrhiza spp.;pyridoxine hydrochloride;riboflavin;sodium ascorbate;tranexamic acid (以上，72 日目～91 日目の間に使用)，tranexamic acid, dimemorfan phosphate，loxoprofen sodium dihydrate (以上，76 日目～94 日目の間に使用)
併用療法：なし

[経過] (重篤な有害事象：COVID-19)
(以下，Part A の初回投与日を 1 日目として記載．)

7 日前	Visit pre 検査を実施．
1 日目	Part A の Visit 1 検査を実施．試験参加者は，治験薬 (ズラノロン 30 mg 又はプラセボ) を 1 日 1 回夕食後に服用開始．
57 日目	Part B Cycle 1 の Visit 1 検査を実施．試験参加者は，治験薬 (ズラノロン 30 mg) を 1 日 1 回夕食後に服用開始．
70 日目 (発現日)	「COVID-19」の発現．
71 日目	Visit 3 (Part B Cycle 1) の予定日だったが，試験参加者より喉の調子が悪いため，来院可否の確認の連絡あり．発熱などその他の症状はなし．担当医師が，来院許容範囲最終日である翌日 (72 日目) まで様子を見るように伝える．
72 日目	喉の調子が良くならないため Visit 3 (Part B Cycle 1) は中止となる．その後，試験参加者は前週に食事をした知人が COVID-19 陽性だったことを知り，他院で抗原検査を受けたところ，COVID-19 陽性となる．
78 日目	18 時 30 分頃，試験参加者より CRC へ，1 週間食事が出来ず脱水症状となったため，2 日前より入院していると連絡あり．
79 日目	担当医師は CRC より試験参加者が入院しているとの報告を受け，重篤な有害事象と判断．
82 日目	10 時 00 分頃，試験参加者より CRC へ，体調が回復し PCR 検査が陰性だったため 2 日前に退院したと連絡あり．CRC は担当医師へ，上記及び喉の痛みは継続していることを報告．
95 日目	「COVID-19」が回復．

[担当医師コメント]
事象は SARS-CoV-2 の感染が原因であり，治験薬との因果関係はないと判断する．

[治験依頼者の見解]
試験参加者は Part B の治験薬投与開始の 2 週間後に COVID-19 を発症し，その 6 日後に入院加療となった．事象は入院 6 日後に軽快した．偶発的な SARS-CoV-2 感染による事象と考える．

[経過] (重篤な有害事象：肝機能検査異常) (以下，Part A の初回投与日を 1 日目として記載．)	
7 日前	Visit pre 検査を実施．
1 日目	Part A の Visit 1 検査を実施．試験参加者は，治験薬 (ズラノロン 30 mg 又はプラセボ) を 1 日 1 回夕食後に服用開始．
57 日目	Part B Cycle 1 の Visit 1 検査を実施．試験参加者は，治験薬 (ズラノロン 30 mg) を 1 日 1 回夕食後に服用開始．
114 日目	Visit 6 (PartB Cycle1) 実施後，試験参加者は効果維持観察期へ移行．
253 日目	試験参加者は治療期移行基準を満たすと判断され，Part B Cycle2 の Visit 1 検査を実施．治験薬 (ズラノロン 30 mg) を 1 日 1 回夕食後に服用開始．肝機能検査値の異常は認めず． (AST：28，ALT：30，総ビリルビン：1.0)
260 日目 (発現日)	Visit 2 検査 (Part B Cycle 2) を実施．肝障害又は過敏症と関連する症状及びその他有害事象の発現は認めず．(「肝機能検査異常」の発現)
261 日目	試験参加者が肝機能検査値に基づく中止基準に該当したと CRA から担当医師へ連絡があり，治療期を中止．試験参加者へ本日以降の治験薬服用を中止するよう指示． (AST：1276，ALT：1992，総ビリルビン：2.5)
264 日目	Part B 治療期中止時 Visit の検査を実施．担当医師が試験参加者に聴取を行い，5 日前に多量飲酒 (焼酎水割りを約 15 杯) していたことを確認．自覚症状はなし．試験参加者に内科受診を勧め，飲酒は控えるように指導．担当医師は，試験参加者が担当医師からの治験薬服用中止の指示を忘れ，3 日前に誤って服用していたことを確認．それ以降の服用はなし． Hepatitis A IgM antibody：判定 (−) (施設基準値：[−])，S/CO：0.09 (施設基準値：0.80 未満) HBs 抗原/CLIA：判定 (−) (施設基準値：[−])，定量値：0.01 (施設基準値：0.05 未満) HBc Antibody/PHA：64 未満 (施設基準値：64 未満) Hepatitis B anti-HB core IgM antibody：基準値未満 IgA-HEV antibody：(−) (施設基準値：[−]) CMV-IgM antibody：IgM 判定 (−) (施設基準値：[−])，IgM Index：0.85 未満 (施設基準値：0.85 未満) EBV 抗 VCA-IgM：10 未満 (施設基準値：10 未満) EBV capsid antibody IgM：(−) HCV nuclear acid determination：検出せず (施設基準値：検出せず)
265 日目	CRA から担当医師へ，中央測定の速報結果を連絡．(ALT：373)
271 日目	Part B の治療期中止時 Visit 後の追跡調査 Visit の検査を実施．試験参加者が内科受診をしていなかったため，試験参加者に再度重要性を説明し受診を促す．
274 日目	3 日前の臨床検査結果を確認．(AST：27，ALT：72，総ビリルビン：1.0)
278 日目	Part B の追跡調査 Visit の検査を実施．試験参加者が内科受診をまだしていなかったため，試験参加者に再度重要性を説明し受診を促す．「肝機能検査異常」は回復．(AST：26，ALT：40，総ビリルビン：0.6)
[担当医師コメント] 試験参加者による採血前日の多量のアルコール摂取はあったが，治験薬服用中に発現した事象のため因果関係はありと判断する．	
[治験依頼者の見解] 試験参加者は高脂血症，高尿酸血症を有する患者で，Part B Cycle 2 の治験薬投与が行われたが，投与開始 7 日後に ALT 1992 IU/L，AST 1276 IU/L，総ビリルビン 2.5 mg/dL の肝機能検査値異常が認められたため服用は中止された．試験参加者は無症状であり，服用中止 3 日後の肝機能検査値は ALT 373 IU/L，AST 47 IU/L，総ビリルビン 0.8 mg/dL に改善し，中止 10 日後には ALT 72 IU/L，AST 27 IU/L，総ビリルビン 1.0 mg/dL とほぼ正常値に戻った．事象は治験薬服用中止 17 日後に回復と報告された．なお試験参加者は，Part B Cycle 2 の治験薬投与開始 6 日後に焼酎水割り約 15 杯の大量飲酒を行っている．肝胆道系の画像検査が行えておらず情報不足の症例であり，飲酒などの患者背景要因に関連した事象の可能性も考えられるが，治験薬投与との時間的関連が認められるため，治験薬と関連ありと判断した．	

a　Part A と Part B のそれぞれの投与日数を合わせた日数
b　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
c　転帰確認日−発現日+1
d　治験薬の処置
e　治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
出典：5.3.5.1-02_Listing 16.2.4.1.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5.1，

Listing 16.2.5.2，及び Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.17-34　　重篤な有害事象の詳細 ([redacted])

Treatment Group Participant ID	Sex / Age (years) / BMI / Duration of Exposure [a] (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [b] / Duration [c] / Period	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Placebo [redacted]	Male 3[redacted] 18.1 39	機械的イレウス (Ileus adhesive)	124 18 Part B Cycle 2	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		自然気胸 (Right pneumothorax spontaneous)	128 14 Part B Cycle 2	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		裂肛 (Anal fissure)	133 2 Part B Cycle 2	Moderate No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴] 結腸瘻造設，先天性巨大結腸，イレウス (以上，Previous Disease)，動物アレルギー，食物アレルギー，片頭痛 (以上，Concurrent Disease)					
[併用薬・併用療法]* 併用薬：なし 併用療法：なし					
[経過] (重篤な有害事象：機械的イレウス，自然気胸) (以下，Part A の初回投与日を 1 日目として記載．) 1 日目　Part A で治験薬 (ズラノロン 30 mg 又はプラセボ) の服用開始． 13 日目　Part A で治験薬の服用終了． 57 日目　Part B Cycle 1 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始． 69 日目　Part B Cycle 1 で治験薬の服用終了． 112 日目　Part B Cycle 2 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始． 124 日目 (発現日)　Part B Cycle 2 で治験薬の服用終了．便秘，腹痛あり．(「機械的イレウス」の発現) 126 日目　Part B Cycle 2 の Visit 3 で来院． 128 日目 (発現日)　試験参加者は腹痛に耐えられず，他院へ搬送．X 線検査でイレウス及び気胸が判明し，イレウスチューブ，点滴，胸腔ドレーンによる処置を受ける．(「自然気胸」の発現) 129 日目　イレウスチューブを抜去，点滴及び胸腔ドレーン留置は継続．当該事象の治療を優先すべきと判断し，治験を中止． 132 日目　点滴及び胸腔ドレーン留置は継続． 134 日目　胸腔ドレーンを抜去，点滴は継続． 136 日目　点滴の処置を終了． 141 日目　試験参加者が退院．「機械的イレウス」及び「自然気胸」は回復． 143 日目　中止時 Visit を実施．				
[担当医師コメント] 「機械的イレウス」 試験参加者は過去に人工肛門造設術を実施された旨を聴取した．これまでも 3 度イレウスが生じている旨も聴取しており，当該有害事象の発現は外科手術後の癒着によって生じた可能性が高いため，治験薬との因果関係は否定できると判断した． 「自然気胸」 CT 画像等は入手できなかったが，試験参加者の年齢や身体的特徴 (高身長，痩せ型) を考慮すると自然気胸が発症する可能性は十分に考えられるため，治験薬との因果関係は否定できると判断する．				

[治験依頼者の見解]
試験参加者は高身長 ([redacted] cm)，やせ型 ([redacted] kg，BMI 17.4) の男性で，Part B Cycle 2 の投与終了日から腹痛及び便秘を訴え，投与終了の 4 日後にイレウス及び気胸で入院治療となった．試験参加者はヒルシュスプルング病で人工肛門造設術を受けており，過去 3 度のイレウスの既往がある．これらの事象とズラノロンとの間に因果関係があるとする合理的根拠は認められず，ヒルシュスプルング病や腹部手術歴などの患者要因を背景として偶発的に生じた事象と考える．

a Part A と Part B のそれぞれの投与日数を合わせた日数
b 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
c 転帰確認日−発現日+1
d 治験薬の処置
e 治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．
出典：出典：5.3.5.1-02_ Listing 16.2.4.1.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，及び Listing 16.2.7.3

表 2.7.6.17-35 重篤な有害事象の詳細 ([redacted])

Treatment Group Participant ID	Sex / Age (years) / BMI / Duration of Exposure [a] (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [b] / Duration [c] / Period	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [d] / Other Action Taken [e] / Outcome
Placebo [redacted]	Female 5[redacted] 29.8 84	発熱 (Pyrexia)	125 2 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		気象病 (Meteoropathy)	148 3 Part B Cycle 2	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		咳喘息 (Cough variant asthma)	252 --- Part B Cycle 4	Mild No Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
		悪性胸水 (Malignant pleural effusion)	334 --- Part B Cycle 5	Severe Yes Not related	Not applicable Yes Recovering/resolving
		浸潤性乳管癌 (Invasive ductal breast carcinoma (left))	340 --- Part B Cycle 5	Moderate Yes Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
[病歴] なし					
[併用薬・併用療法]* 併用薬：以下，悪性胸水の発現前までの使用薬．(悪性胸水の発現後から浸潤性乳管癌の発現前までの使用薬はなし) ambroxol hydrochloride，pranlukast hydrate (以上，291 日目から使用し，治験終了時も使用中)，procaterol hydrochloride，cefditoren pivoxil，emedastine fumarate (以上，291 日目～297 日目の間に使用)，theophylline (298 日目から使用し，治験終了時も使用中)，budesonide;formoterol fumarate dihydrate (298 日目～301 日目の間に使用) 併用療法：なし					

[経過] (重篤な有害事象：悪性胸水，浸潤性乳管癌) (以下，Part A の初回投与日を 1 日目として記載．)	
7 日前	Visit pre 検査を実施．
1 日目	Part A の Visit 1 検査を実施．治験薬 (ズラノロン 30 mg 又はプラセボ) の服用開始．
57 日目	Part B Cycle 1 の Visit 1 検査を実施．治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始．
225 日目	Part B Cycle 3 の Visit 6 検査を実施．Part B Cycle 4 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始．
252 日目	咳喘息の症状発現．
281 日目	Part B Cycle 4 の Visit 6 検査を実施．Part B Cycle 5 で治験薬 (ズラノロン 30 mg) の服用開始．
291 日目	試験被験者は，咳喘息のため A 医院を受診．cefditoren pivoxil，emedastine fumarate，pranlukast hydrate，procaterol hydrochloride，及び ambroxol hydrochloride を投与開始．
298 日目	試験被験者は，咳喘息のため A 医院を受診．theophylline 及び BudeForu (budesonide 及び formoterol fumarate dihydrate) を投与開始．
314 日目	Part B Cycle 5 の Visit 5 検査を実施．
334 日目 (発現日)	試験被験者は，A 医院の医師の助言に従って呼吸器内科を受診．胸水貯留が認められた．胸腔ドレナージ用のチューブを挿入し，胸水を除去．右側の胸水の胸腔穿刺を行い，細胞診を実施．乳腺の細胞診を実施．その後，試験被験者は入院．重篤な有害事象の悪性胸水を発現．(「悪性胸水」の発現)
337 日目	試験被験者は，334 日目に入院した旨を試験コーディネーターへ連絡．胸膜癒着術を実施．その後は順調に経過．担当医師は，試験被験者が治験を継続するのは難しいと判断し，試験被験者の治験を中止．
340 日目 (発現日)	右側の胸水の胸腔穿刺の細胞診の結果，胸水はクラス V の乳癌によるものであった．試験被験者の悪性胸水は乳癌によるものと診断．乳腺生検の細胞診の結果は，クラス V の乳管癌であった．ステージ IV の左側の浸潤性乳管癌と診断． 左側の浸潤性乳管癌に対して Letrozole 錠 2.5 mg 1 日 1 回の経口投与開始 (346 日目まで)． 重篤な有害事象の左側の浸潤性乳管癌を発現．(「浸潤性乳管癌」の発現)
344 日目	左側の浸潤性乳管癌のため，右前胸部に中心静脈ポートを留置．
347 日目	化学療法 (paclitaxel 及び bevacizumab の点滴静注) を開始． paclitaxel 130 mg を静脈内投与．中心静脈ポートが留置されていたため，化学療法の初回のコースは bevacizumab を除いて実施．
351 日目	試験参加者は，順調な経過がみられたため退院．
376 日目	bevacizumab 700 mg を静脈内投与．
439 日目	試験参加者の退院後，治験最後の検査を実施するために治験終了時の Visit が予定された．しかしながら，担当医師は，重篤な有害事象の治療を優先すべきだとして，治験終了時の Visit は必要ないと決定した．
460 日目	334 日目に実施した右側の胸水の穿刺及び乳腺の細胞診，340 日目の診断の詳細，乳癌による胸水貯留に対する継続的な化学療法 (paclitaxel 及び bevacizumab の点滴静注) を含むさらなる治療ストラテジー，及び乳癌の手術の可能性について，担当医師は病院からの手紙で確認．
461 日目	担当医師は，「悪性胸水」は軽快，左側の「浸潤性乳管癌」は未回復と判断した．
[担当医師コメント] 「悪性胸水」 当該有害事象は乳管癌に関連しているため，治験薬との因果関係は関連なしと判断した．胸水貯留は，左側の浸潤性乳管癌による悪性胸水に起因するものと判断した． 「浸潤性乳管癌」 疾患の進行速度を考慮すると，当該有害事象は治験薬投与前から存在していた可能性が高く，合理的な治験薬との因果関係が説明できないため，治験薬との因果関係は関連なしと判断した．	
[治験依頼者の見解] 試験被験者は，Part B Cycle 4 の治験薬投与終了の約 2 週間後に咳喘息を発現し，Cycle 5 で β-作動薬及びコルチコステロイド吸入薬を含む複数の薬剤を投与開始した．Cycle 5 の治験薬投与終了の約 40 日後 (咳喘息の発現の約 3 ヵ月後) に，試験被験者は，咳喘息の治療薬を処方した医師から呼吸器内科の医師の診察を受けるよう助言された．呼吸器内科の医師は浸潤性乳管癌による悪性胸水であると指摘し，試験被験者は治療のため入院した．胸膜癒着術を実施し，左側の浸潤性乳管癌に対する化学療法を開始した．担当医師は，事象と治験薬との因果関係を否定した．いずれの事象も治験薬との合理的な因果関係を示唆するエビデンスはないため，両事象とも治験薬との因果関係は関連なしと判断した．	

a　Part A と Part B のそれぞれの投与日数を合わせた日数

b　発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
c　転帰確認日−発現日+1
d　治験薬の処置
e　治験薬投与を除く併用又は追加の治療の有無
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
出典：出典：5.3.5.1-02_ Listing 16.2.4.1.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，及び Listing 16.2.7.3

(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一覧 (プラセボのみ投与例を除く) を表 2.7.6.17-36 に示す.

(A)　Part A

治験薬の投与中止に至った有害事象 (プラセボのみ投与例を除く) は 30 mg 群の 2 例に認められ，事象は浮動性めまい (2 件)，頭痛，悪心，倦怠感 (各 1 件) であった．いずれも中等度であり，投与中止後に回復し，治験薬との因果関係は関連ありと判断された.

(B)　Part B

治験薬の投与中止に至った有害事象は，30 mg/30 mg 群の 2/例，プラセボ/30 mg 群の 6 例に認められた．30 mg/30 mg 群では頭痛，浮動性めまい，倦怠感，意識変容状態 (各 1 件)，プラセボ/30 mg 群では肝機能検査異常，酩酊感，アカシジア，動悸，悪心，浮動性めまい，傾眠 (各 1 件) が認められた．このうち，意識変容状態及び肝機能検査異常は高度であり，それ以外は軽度又は中等度であった．いずれも投与中止後に回復又は軽快し，治験薬との因果関係は関連ありと判断された.

表 2.7.6.17-36　　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧 (プラセボのみ投与例を除く)

Study Intervention	Age/Gender	Part/ Cycle	Preferred Term [a]	Day of Onset [b]/ Day of Onset [c]/ Duration [d]	Severity/ Causality	Outcome
30 mg 群	7[redacted]/Female	A	浮動性めまい	1 --- 4	Moderate Related	Recovered/resolved
	2[redacted]/Female	A	浮動性めまい	2 --- 9	Moderate Related	Recovered/resolved
	2[redacted]/Female	A	頭痛	3 --- 8	Moderate Related	Recovered/resolved
	2[redacted]/Female	A	悪心	3 --- 8	Moderate Related	Recovered/resolved
	2[redacted]/Female	A	倦怠感	3 --- 8	Moderate Related	Recovered/resolved
30 mg/30 mg 群	5[redacted]/Female	B 1	頭痛	62 2 7	Mild Related	Recovered/resolved
	5[redacted]/Female	B 1	浮動性めまい	63 3 6	Moderate Related	Recovered/resolved

Study Intervention	Age/Gender	Part/ Cycle	Preferred Term [a]	Day of Onset [b]/ Day of Onset [c]/ Duration [d]	Severity/ Causality	Outcome
	5[redacted]/Female	B 1	倦怠感	63 3 6	Mild Related	Recovered/resolved
	2[redacted]/Female	B 1	意識変容状態	60 4 4	Severe Related	Recovered/resolved
プラセボ/30 mg 群	5[redacted]/Male	B 2	肝機能検査異常	260 8 19	Severe Related	Recovered/resolved
	5[redacted]/Female	B 1	酩酊感	64 8 2	Moderate Related	Recovered/resolved
	5[redacted]/Male	B 1	アカシジア	58 2 28	Moderate Related	Recovered/resolved
	5[redacted]/Female	B 1	動悸	56 1 2	Moderate Related	Recovered/resolved
	5[redacted]/Female	B 1	悪心	56 1 7	Moderate Related	Recovered/resolved
	6[redacted]/Male	B 1	浮動性めまい	59 1 7	Mild Related	Recovered/resolved
	3[redacted]/Male	B 1	傾眠	58 2 ---	Moderate Related	Recovering/resolving

a　Preferred term of MedDRA version 24.1
b　Study Day 1 refers to the date of randomization in Part A.
c　Study Day 1 refers to the date of Visit 1 (Day 1) on CRF of each treatment cycle in Part B.
d　Duration = (End date) - (Start date) + 1
出典：5.3.5.1-02_Listing 16.2.7.1j

(4)　臨床検査

(A)　Part A

臨床検査値に，ズラノロンに関連する経時的に明らかな傾向は認められなかった．

(B)　Part B

プラセボ/30 mg 群の 1 例が治療サイクル 2 に肝機能検査値に基づく中止基準に該当し，これは重篤な有害事象 (肝機能検査異常) として報告された．そのほかに，臨床検査値に，ズラノロンに関連する経時的に明らかな傾向は認められなかった．

(5)　バイタルサイン及び心電図

Part A 及び Part B のいずれも，バイタルサイン及び心電図に，ズラノロンに関連する経時的に明らかな傾向は認められなかった．

(6)　C-SSRS

(A)　Part A

C-SSRS の結果に顕著な群間差は認められなかった．

(B) Part B

C-SSRS の結果について, いずれの群でも治療サイクルの増加に伴う顕著な傾向は認められなかった.

(7) 薬物依存性及び薬物乱用

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.

(A) Part A

DEQ-5 スコアの平均値は, 全ての質問でプラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった.

(B) Part B

DEQ-5 評価において, いずれの投与群でも経時的に顕著な傾向は認められなかった. “現在, 薬剤の作用を「感じて」いますか？”, “現在感じている作用に「気に入った」と思うものはありますか？”, 及び “あなたが服用した薬剤を現在「また服用したい」と感じていますか？” の質問において, サイクル 1 のベースライン値はそれ以降の治療サイクルのベースライン値より低かったが, これらの質問のベースライン後の DEQ-5 スコアの平均値は, 治療サイクルを通して同程度であった.

2.7.6.17.3 結論

うつ病患者に対してズラノロン 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, プラセボ群と比較して 30 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ, 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 群の HAM-D17 合計スコアは, 投与後の最初の観測時点 (Day 3) から投与終了時 (Day 15) まで減少し, ベースラインからの減少量は治療期 (Day 3～15) の全ての評価時点でプラセボ群より大きかった ($p < 0.0001$～0.0365). さらに, 投与終了後の後観察期 (Day 22～57) では, 30 mg 群の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの減少量は全ての評価時点でプラセボ群より大きかった.

1 年間の観察で治療必要時にズラノロンの単剤投与を繰り返した (1 日 1 回 14 日間投与を 6 週間以上の休薬期間を開けて最大 6 回まで) 時の有効性も示唆された. また, Part B の各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は−5.4～−3.6 であり, ズラノロンの単剤投与を繰り返したときも, ズラノロンが効果を発現することが示唆された.

安全性に関しては, 二重盲検による最初の 14 日間投与, 治療必要時の再投与のいずれにおいても, ズラノロンは概ね安全かつ忍容性は良好であった.

2.7.6.18　国内第 3 相併用投与試験 (A3736)

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.18.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.18-2 (Part A [スクリーニング期・治療期])，表 2.7.6.18-3 (Part A [後観察期])，表 2.7.6.18-4 (Part B [治療期，後観察期]) 及び表 2.7.6.18-5 (Part B [効果維持観察期]) に示す.

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略

項目	内容	
治験実施計画書番号	2207A3736	
目的及び主な評価項目	目的	評価項目
	主要	
	• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，Part A の Day 15 の HAM-D17 反応率を指標として，上乗せ投与時のズラノロン 30 mg 群 (以下，30 mg 群) の有効性をプラセボ群と比較して評価する.	• Part A の Day 15 の HAM-D17 反応率 [a]
	副次	
	【Part A】	
	• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，ズラノロン又はプラセボを 14 日間上乗せ投与したときの各評価時点の 30 mg 群の有効性を比較して評価する.	• HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 • Day 15 を除く HAM-D17 反応率 [a] • 最初の HAM-D17 反応 [b] までの日数 • HAM-D17 寛解率 [c] • CGI-I 改善率 [d] • CGI-S スコアのベースラインからの変化量 • PGI-I 改善率 [e] • PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 • ISI 合計スコアのベースラインからの変化量
	• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，ズラノロン又はプラセボを 14 日間上乗せ投与したときの 30 mg 群の安全性及び忍容性を比較して評価する.	• 有害事象，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図，臨床検査値，C-SSRS，D-2-A，D-2-B，DEQ-5
	• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，上乗せ投与時に再投与が必要であった試験参加者数及び治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数を評価する.	• 再投与率 • 治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数
	• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，上乗せ投与したときのズラノロンの薬物動態を確認する.	• 血漿中ズラノロン濃度
	【Part B】	
	• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本	• 有害事象，血圧及び脈拍数，12 誘

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>人患者を対象に，ズラノロンを上乗せ再投与したときの安全性及び忍容性を評価する．</td><td>導心電図，臨床検査値，C-SSRS，D-2-A，D-2-B，DEQ-5</td></tr>
<tr><td>• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者の半年 (26 週) 間の追跡において，上乗せ投与したズラノロンの (初回治療サイクル以降に実施した) 治療サイクル数を評価する．</td><td>• 試験参加者ごとのズラノロンの上乗せ治療サイクル数 (Part A における投与も含む)</td></tr>
<tr><td>• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，ズラノロンを上乗せ再投与したときの有効性を評価する．</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 [c]
• 各治療サイクルの治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数
• 最初の HAM-D17 反応 [b] までの日数
• CGI-I 改善率 [d]
• PGI-I 改善率 [e]
• PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量
• ISI 合計スコアのベースラインからの変化量</td></tr>
<tr><td>• 抗うつ薬投与中のうつ病の日本人患者を対象に，ズラノロンを上乗せ再投与したときのズラノロンの薬物動態を確認する．</td><td>• 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 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した場合
c HAM-D17 合計スコアが 7 点以下になった試験参加者の割合
d 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
e 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>本治験は，Part A (無作為化二重盲検プラセボ対照パート) 及び Part B (非盲検加療必要時再投与パート) から構成された．

Part A：
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．
Part A は，スクリーニング期 (1～5 週間)，治療期 (2 週間)，及び後観察期 (6 週間) から構成された．
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，性別，Day 1 の HAM-D17 合計スコア (19 点以下，20 点以上) を層別割付因子として，30 mg 群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は，Part A の Day 1 の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬使用下で割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，後観察期に移行した．

Part B：
多施設共同，非盲検，非対照．
Part A を終了し，Part B への参加の同意が得られ，安全性に問題のない試験参加者は，Part B に移行した．Part B は，治療期 (2 週間)，後観察期 (6 週間)，及び効果維持観察期から構成された．Part B では，投与中の抗うつ薬に加えてズラノロン 30 mg を 1 日 1 回服用する 2 週間の治療期と 6 週間の後観察期を 1 治療サイクルとし，治験実施計画書に規定した Part B の治療期開始基準に該当する場合に，治療サイクルを繰り返し，Part B の最初の治療サイクル開始から 1 年間観察する計画であったが，治験依頼者は 2024 年 2 月に早期中止を決定した．Part B 治療期開始基準は，以下の条件をいずれも満たす場合とし，最大 6 回の治療サイクルとした．
• HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の場合
• うつ病エピソード (DSM-5 の診断基準に従う) が 2 週間以上持続している場合</td></tr>
</table>

項目	内容
	Part A 終了時及び Part B の各治療サイクル終了時に Part B 治療期開始基準を満たさない場合は，効果維持観察期に移行した．効果維持観察期中に Part B 治療期開始基準を満たした場合は，速やかに治療期に移行した．一度も Part B 治療期開始基準を満たさず治療期に移行しなかった場合は，Part A の投与開始から 1 年 (52 週) 後に治験を終了する計画であったが，治験依頼者は 2024 年 2 月に早期中止を決定した．
対象疾患及び 主要な組入れ基準	1. 対象疾患 うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2. 選択基準 Part A： • 同意取得時の年齢が 18 歳以上 75 歳以下の日本人男性又は女性の外来患者 • M.I.N.I.を用いて面接し，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． - 現在のエピソードの継続期間が同意取得前 12 ヵ月以下である． • Day 1 の 4 週間以上前から，抗うつ薬 (SSRI，SNRI，セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬) 1 剤を承認用量範囲内で服薬中である患者 (用法・用量の変更なし) • Visit pre 及び Day 1 に，HAM-D17 合計スコアが 14 点以上の患者 • Visit pre 及び Day 1 に，PHQ-9 合計スコアが 10 点以上の患者 • 同意取得時から治験終了まで，就寝までに夕食又は軽食を摂取し，夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者 Part B： • 先行する Part A に参加した患者で，治療期と後観察期を完了している患者 • 同意取得時から治験完了まで，就寝までに夕食又は軽食を摂取し，夜に就寝する生活リズムを維持することができる患者 3. 除外基準 Part A： • 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) の患者 (MGH ATRQ 評価は Day 1 のみで行う) • Visit pre から Day 1 までの HAM-D17 合計スコアの減少率が 50%以上の患者 • 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 • 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 - 間質性肺炎

項目	内容
	- 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 - 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 • 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 - Visit pre 及びその前 12 ヵ月以内に C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問 (自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く) が「はい」に該当した患者 - Day 1 に C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問 (自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く) が「はい」に該当した患者 • ズラノロン，アロプレグナノロン，又は関連物質に対するアレルギーが確認されている患者 Part B： • Part A で発現した未回復の有害事象により，治験責任 (分担) 医師が Part B への参加を不適当と判断した患者 • Part B の同意取得時から併用していた抗うつ薬を変更，中止，又は用法用量の変更をした患者 • 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 • 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 - 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 - 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 • 以下のいずれかの基準を満たす自殺傾向のある患者 - Part A に C-SSRS の自殺念慮の質問 4 又は質問 5，あるいは自殺行動のいずれかの質問 (自殺の意図を伴わない自傷行為についての質問は除く) が「はい」に該当した患者
目標症例数	Part A：合計 100 例 (50 例 × 2 群) Part B：目標試験参加者数を設定しなかった.
症例数の設定根拠	目標試験参加者数は，Day 15 の HAM-D17 反応率を用いて，プラセボ群に対する 30 mg 群の有効性を確認できるように設定した. プラセボ群の反応率を 20%，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比を 2.1，基準値を 1.14 と想定し，反応率のオッズ比が基準値を超える確率を 90%以上確保するために必要な試験参加者数は 1 群あたり 43 例と算出された．すでに実施済みである国内第 2 相用量設定試験 (1818A3731) の治療期における脱落率は，最も高いものでズラノロン 20 mg 群の 4.7%であったため，本治験における治療期の脱落率を保守的に 10%程度と見積もり，登録に必要な目標試験参加者数を合計 100 例 (50 例 × 2 群) と設定した.
使用薬剤	• ズラノロンカプセル 30 mg (Autofill) • プラセボカプセル
投与方法	ズラノロン 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後経口投与
投与期間	Part A：14 日間 Part B：1 治療サイクルあたり 14 日間 (治療サイクルは最大 6 回)
併用禁止薬 (療法)	Part A： • Part A の Day 1 の 35 日前から Part A 終了又は中止まで，以下の薬剤の使用を禁止した. - CYP3A の強い阻害剤 - CYP3A の強い誘導剤

項目	内容
	• Part A の Day 1 の 14 日前から Part A 終了又は中止まで，以下の薬剤の使用及び療法を禁止した． - 抗うつ薬 (ただし，Part A の Day 1 の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 [SSRI，SNRI，セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬] 1 剤 [併用薬] は除く) - 抗不安薬 - 睡眠薬 (非 GABA 系の睡眠薬を除く) - 抗精神病薬 - 抗パーキンソン病薬 - 抗てんかん薬 - 気分安定薬 (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 Part B： • Part B 参加時から Part B 終了又は中止まで，以下の薬剤の使用を禁止した． - CYP3A の強い阻害剤 - CYP3A の強い誘導剤 - 抗うつ薬 (ただし，Part A の Day 1 の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 [SSRI，SNRI，セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬] 1 剤 [併用薬] は除く) - 抗不安薬 - 睡眠薬 (非 GABA 系の睡眠薬を除く) - 抗精神病薬 - 抗パーキンソン病薬 - 抗てんかん薬 - 気分安定薬 (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 - 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)	Part A： • Part A の同意取得から Part A 終了又は中止まで，1 週間に 2 回を限度とした頓用で以下の薬剤の使用を認めた．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) • Part A の同意取得から Part A 終了又は中止まで，うつ病の治療を目的とした新たな療法の追加を禁止した．Day 1 の 14 日以上前から継続している療法は継続可能とするが，治験終了まで同一の条件で継続することとした． Part B： • Part B 参加時から Part B 終了又は中止まで，1 週間に 2 回を限度とした頓用で以下の薬剤の使用を認めた．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 A. 主要評価項目の解析 (Part A)

項目	内容
	FAS (無作為割付された試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースラインと治験薬投与後の少なくとも 1 評価時点で HAM-D17 が観測されている全試験参加者) を対象とし，補足的解析として，PPS (FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱のない試験参加者) の解析も実施した． IPW-GEE を用いて，主要評価項目である Part A の Day 15 の HAM-D17 反応率において，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比を指標として比較した．Day 3～57 に得られた利用可能な全てのデータを用い，HAM-D17 反応率を応答として，投与群，評価時点，投与群 × 評価時点を固定効果，性別，ベースラインの HAM-D17 合計スコア (19 点以下，20 点以上) を共変量とする IPW-GEE をあてはめた．このとき，各評価時点の重みには当該評価時点までの応答の条件付き観測確率を表す傾向スコアの逆数を用いた．作業相関行列は独立構造とした． B. 副次評価項目の解析 (Part A) FAS を対象に実施した．連続値評価項目の中で，ベースラインからの変化量に該当するものに対して，MMRM の下で，評価時点ごとに 30 mg 群とプラセボ群の間で比較した．各評価時点で得られた利用可能な全てのデータを用い，該当スコアのベースラインからの変化量を応答として，投与群，評価時点，投与群 × 評価時点を固定効果，該当スコアのベースラインスコア，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．また，投与群ごと，評価時点ごとに要約統計量を算出した． 離散評価項目に対して，有無の割合を IPW-GEE の下で，評価時点ごとに 30 mg 群とプラセボ群の間で比較した．各評価時点で得られた利用可能な全てのデータを用い，投与群，評価時点，投与群 × 評価時点を固定効果，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．また，投与群ごと，評価時点ごとに要約統計量を算出した． C. 副次評価項目の解析 (Part B) 再投与を開始し，Part B に移行した全試験参加者及び前回治療サイクルにおいて Day 15 で HAM-D17 合計スコアが反応していた試験参加者を対象に，治療サイクルごとに，Part A における投与群ごと及び全体で結果を要約した． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団 (治験薬を少なくとも 1 回服薬し，血漿中濃度が少なくとも 1 点測定された全試験参加者) を対象に，投与群及び測定時点ごとに血漿中ズラノロン濃度の一覧表を，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と共に作成した．また，採血直前の治験薬投与から採血までの経過時間と血漿中ズラノロン濃度を適切にグラフ化した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団 (Part A は，無作為割付された試験参加者のうち，治験薬を少なくとも 1 回投与され，かつ安全性評価項目が少なくとも 1 つ評価された全試験参加者，Part B は，Part A を含めて治験薬を少なくとも 1 回投与され，かつ Part B における安全性評価項目が少なくとも 1 つ評価された全試験参加者) を対象とした． 有害事象を MedDRA (version 24.1) の用語に読み替え，Part A では投与群ごと，Part B では治療サイクルごとに，Part A における投与群ごと及び全体で発現例数，発現件数及び発現割合を要約した．体重，血圧・脈拍数，12 誘導心電図，臨床検査値，C-SSRS 及び依存性評価を評価時点ごとに要約した．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	日本，24 医療機関
治験期間	2022 年 11 月～2024 年 3 月 (Part B の最後の被験者の最終観察日)

表 2.7.6.18-2　　観察・検査項目及び実施時期 (Part A [スクリーニング期・治療期])

項目	スクリーニング期 (同意取得後～ Day 1 適格性判定時)	治療期 (Day 1 適格性判定後～Day 15 検査終了時)			
	Visit pre Day -35～Day -7	Visit 1 Day 1	Visit 2 Day 3 ± 1	Visit 3 Day 8 ± 1	Visit 4 Day 15 ± 1
同意取得	X				
選択/除外基準確認	X	X			
JESS	X	X			
背景因子，病歴 [a]	X				
診察	X	X	X	X	X
身長，体重	X	X [b]			X [b]
妊娠検査 [c]	X	X		X	X
臨床検査 [d]	X	X		X	X
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X	X			X
割付		X			
治験薬投与		←X [e]→			
他の抗うつ薬の投与	← X [f]→				
HAM-D17	X	X	X	X	X
CGI-I			X	X	X
CGI-S	X	X	X	X	X
PGI-I (ePRO)			X	X	X
PHQ-9 (ePRO)	X	←X [g]→			
ISI (ePRO)	X	X	X	X	X
睡眠日誌 (ePRO)	←X [h]→				
C-SSRS	X	X	X	X	X
D-2-A			X	X	X
DEQ-5 (ePRO)		←X [g]→			
有害事象	←X→				
併用薬・併用療法	←X→				
血漿中薬物濃度測定用採血				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; D-2-A = Dependence-2A; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiography; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; 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; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

a　前治療や既往歴の調査も含む.

b　体重測定のみ行う.

c 妊娠可能な女性のみ行う.
d 臨床検査用採血は，Visit 1 (Day 1) 及び Visit 4 (Day 15 ± 1) では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行う．その他の Visit も可能な限り空腹時に行う.
e Day 1～Day 14 に治験薬を 1 日 1 回夕食後 1 時間以内に服薬する.
f Part A Visit 1 (Day 1) の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 (SSRI, SNRI, セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬のうちいずれか 1 剤) を Part B 治験終了まで承認用量範囲内で服用する (用法・用量の変更不可).
g Day 1～Day 15 の期間は毎日評価する.
h 前日の就寝～当日の起床について毎日評価する.

表 2.7.6.18-3　　観察・検査項目及び実施時期 (Part A [後観察期])

項目	後観察期 (Day 15 検査終了後～Day 57 検査終了時)						治療期又は後観察期の中止時 Visit [d]	治療期中止時 Visit 後の後観察 Visit [e]
	Visit 5 Day 22 ± 2	Visit 6 Day 29 ± 2	Visit 7 Day 36 ± 2	Visit 8 Day 43 ± 2	Visit 9 [c] Day 50 ± 2	Visit 10 [c] Day 57 ± 2		
診察	X	X	X	X	X	X	X	X
体重	X		X			X	X	X
妊娠検査 [a]			X			X	X	X
臨床検査 [b]	X					X	X	X
血圧・脈拍数	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X					X	X	X
他の抗うつ薬の投与	← X [f]→							
HAM-D17	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	
PGI-I (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	
PHQ-9 [g] (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	
ISI (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	
睡眠日誌 (ePRO)	X [h]	X [h]	X [h]	X [h]	X [h]	X [i]	X [i]	
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X
D-2-A							X [j]	
D-2-B	X		X			X	X [j]	
DEQ-5 (ePRO)	X		X			X	X	X
有害事象	←X→							
併用薬・併用療法	←X→							
血漿中薬物濃度測定用採血							X [k]	
Part B への参加の同意取得					←X→			
Part B の適格性確認						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; D-2-A = Dependence-2A; D-2-B = Dependence-2B; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiography; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ISI = insomnia severity index; PGI-I = patient global impression of improvement; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; PK = pharmacokinetics; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

a　妊娠可能な女性のみ行う.

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) に行う．その他の Visit も可能な限り空腹時に行う.

c　Part A の Visit 9～Visit 10 (Day 50 ± 2～Day 57 ± 2) までに Part B 参加の同意を取得し，Visit 10 (Day 57 ± 2) に適格と判断された試験参加者は，Part B に移行する (ただし，Visit 10 [Day 57 ± 2] に Part B に移行できない場合は，Visit 10 [Day 57] + 7 日まで移行を許容する)．Part B 移行時に Part B 治療期開始基準を満たす場合は治療期に，満たさない場合は効果維持観察期に移行する．なお，Part A の最終 Visit 許容範囲内 (Visit 10 [Day 57] ± 2) で Part B に移行する場合は，当該 Visit の HAM-D17 スコア及びうつ病エピソードの期間を基に治療期移行か効果維持観察期移行かを判断する．また，Part A の最終 Visit (Visit 10 [Day 57]) を Part B の治療期 Visit 1 (Day 1)

と兼ねることが可能である．最終 Visit (Visit 10 [Day 57]) 許容範囲外で Part B に移行する場合，再度 HAM-D17 等を評価し，改めて治療期移行か効果維持観察期移行かを判断する．

d 中止日から 3 日以内に可能な限り行う．

e 治療期の中止時 Visit の 1 週間後から 3 日以内に行う．

f Part A Visit 1 (Day 1) の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 (SSRI, SNRI, セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬のうちいずれか 1 剤) を Part B 治験終了まで承認用量範囲内で服用する (用法・用量の変更不可).

g PHQ-9 の項目 9 (死んだほうがましだ，あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある) に対して試験参加者が 3 点をつけた場合には，治験責任 (分担) 医師 (及び，必要に応じて治験協力者) に対してアラートを出し，アラートを受信した治験責任 (分担) 医師 (又は治験協力者) は，速やかに試験参加者に連絡して状態を確認する．

h Visit の当日の就寝～翌朝の起床を評価する．

i Visit の前日の就寝～翌朝の起床を評価する．

j 治療期中止時 Visit は D-2-A，後観察期中止時 Visit は D-2-B を用いる．

k 治療期中止時 Visit のみ行う．

表 2.7.6.18-4　　観察・検査項目及び実施時期 (Part B [治療期，後観察期])

項目	治療期			後観察期						治療期又は後観察期の中止時 Visit [f]	治療期中止時 Visit 後の後観察 Visit [g]
	Visit 1 Day 1	Visit 2 Day 8 ± 1	Visit 3 Day 15 ± 1	Visit 4 Day 22 ± 2	リモート評価 [d] Day 29 ± 2	Visit 5 Day 36 ± 2	リモート評価 [d] Day 43 ± 2	リモート評価 [d] Day 50 ± 2	Visit 6 [e] Day 57 ± 2		
JESS	X										
診察	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
臨床検査 [b]	X	X	X	X					X	X	X
血圧・脈拍数	X	X	X	X		X			X	X	X
12 誘導心電図	X		X	X					X	X	X
治験薬投与		←X [c]→									
他の抗うつ薬の投与	← X [h]→										
HAM-D17	X	X	X	X		X			X	X	
CGI-I		X	X	X		X			X	X	
CGI-S	X	X	X	X		X			X	X	
PGI-I (ePRO)		X	X	X		X			X	X	
PHQ-9 [i] (ePRO)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ISI (ePRO)	X	X	X	X		X			X	X	
睡眠日誌 (ePRO)		←X [j]→		X [k]		X [k]			X [k]	X [l]	
C-SSRS	X	X	X	X		X			X	X	X
D-2-A		X	X							X [m]	
D-2-B				X		X			X	X [m]	
DEQ-5 (ePRO)	X	X	X	X		X			X	X	X
有害事象	←X→										
併用薬・併用療法	←X→										
血漿中薬物濃度測定用採血		X [n]	X [n]							X [o]	

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; D-2-A = Dependence-2A; D-2-B = Dependence-2B; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiography; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; 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; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

a　妊娠可能な女性のみ行う．

b　臨床検査用採血は，Visit 1 (Day 1)，Visit 3 (Day 15 ± 1) 及び治療期の中止時 Visit では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行う．その他の Visit も可能な限り空腹時に行う．

c　Day 1～Day 14 に治験薬を 1 日 1 回夕食後 1 時間以内に服薬する．

d　タブレットを用いてリモート評価を行う．

e　Visit 6 (Day 57 ± 2) で Part B 治療期開始基準を満たす場合は 1 週間以内に治療期に移行し，満たさない場合は効果維持観察期に移行する．Part B の後観察期最終 Visit

許容範囲内 (Visit 6 [Day 57] ± 2) で治療期又は効果維持観察期に移行する場合は，Visit 6 (Day 57 ± 2) の HAM-D17 スコア及びうつ病エピソードの期間を基に移行を判断する．許容範囲内で治療期に移行する場合，Part B の後観察期最終 Visit (Visit 6 [Day 57]) を，Part B の治療期 Visit (Day 1) と兼ねることが可能である．後観察期最終 Visit 許容範囲外で治療期又は効果維持観察期に移行する場合，再度 HAM-D17 等を評価し，改めて移行する期を検討する．

f 中止日から 3 日以内に可能な限り行う．なお，現在実施中である国内第 3 相単剤検証試験 (2122A3734) Part B の初回投与から 1 年間観察 100 例集積が完了した時点で治験依頼者の判断により本治験を終了する場合は，依頼者の指示のもと治療期にある試験参加者は治療期 (Day 1～Day 15) 完了 1 週後を目途に，後観察期にある試験参加者は最終服薬終了 1 週後以降速やかに「治療期又は後観察期の中止時 Visit」を行う．

g 治療期中止時 Visit の 1 週間後から 3 日以内に行う．

h Part A Visit 1 (Day 1) の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 (SSRI, SNRI, セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬のうちいずれか 1 剤) を Part B 治験終了まで承認用量範囲内で服用する (用法・用量の変更不可).

i PHQ-9 の項目 9 (死んだほうがましだ，あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある) に対して試験参加者が 3 点をつけた場合には，治験責任 (分担) 医師 (及び，必要に応じて治験協力者) に対してアラートを出し，アラートを受信した治験責任 (分担) 医師 (又は治験協力者) は，速やかに試験参加者に連絡して状態を確認する．

j Day 1～Day 15 の期間は前日の就寝～当日の起床について毎日評価する．

k Visit の当日の就寝～翌朝の起床を評価する．

l Visit の前日の就寝～翌朝の起床を評価する．

m 治療期中止時 Visit は D-2-A，後観察期中止時 Visit は D-2-B を用いる．

n 治療サイクル 3 以降は薬物動態 (PK) 採血を実施しない．

o 治療期中止時 Visit のみ行う．

表 2.7.6.18-5　　観察・検査項目及び実施時期 (Part B [効果維持観察期])

項目	効果維持観察期[c] 8 週ごとに Week 1～Week 8 の評価を繰り返す.					治験終了時 Visit (± 7 日)[d]	効果維持観察期の中止時 Visit[e]
	リモート評価 Week 1,3,5,7 (± 1 日)	リモート診察 /電話等 Week 2, 6 (± 2 日)	Week 4 Visit (± 5 日)	Week 8 Visit (± 5 日)	治療判断 Visit		
診察		X[f]	X	X	X	X	X
体重				X	X	X	X
妊娠検査[a]				X	X	X	X
臨床検査[b]				X	X	X	X
血圧・脈拍数				X	X	X	X
12 誘導心電図				X	X	X	X
他の抗うつ薬の投与	← X[g]→						
HAM-D17			X	X	X	X	X
CGI-I				X	X	X	X
CGI-S				X	X	X	X
PGI-I (ePRO)				X	X	X	X
PHQ-9 (ePRO)	X[h]	X[h]	X[h]	X	X	X	X
ISI (ePRO)				X	X	X	X
睡眠日誌 (ePRO)				X[i]	X[i]	X[j]	X[j]
C-SSRS				X	X	X	X
D-2-B				X	X	X	X
DEQ-5 (ePRO)				X	X	X	X
有害事象	←X→						
併用薬・併用療法	←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; D-2-B = Dependence-2B; DEQ-5 = drug effect questionnaire-5; ECG = electrocardiography; ePRO = electronic patient reported outcome; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ISI = insomnia severity index; PGI-I = patient global impression of improvement; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

a　妊娠可能な女性のみ行う.

b　臨床検査用採血は，効果維持観察期の中止時 Visit では空腹時 (絶食 10 時間以上) に行う．その他の Visit も，可能な限り空腹時に行う.

c　効果維持観察期は，Part A の最終 Visit (Visit 10 [Day 57]) 又は Part B の直近の治療サイクルの後観察期終了時 (Visit 6 [Day 57]) を基点にして，基点日から 1 週後を Week 1 とする．来院時に Part B 治療期開始基準を満たしている場合，試験参加者は 1 週間以内に治療期に移行する．なお，治療判断 Visit 又は Week 4, Week 8 Visit の許容範囲内 (± 5 日) で治療期に移行する場合は，当該 Visit の HAM-D17 スコア及びうつ病エピソードの期間を基に治療期移行を判断する．Visit 許容範囲外で治療期に移行するには，再度 HAM-D17 等を評価し改めて Part B 治療期開始基準を満たす必要がある．また，Week 8 Visit で Part B 治療期開始基準を満たさない場合，効果維持観察期を再度実施する．治療期に移行する場合，治療期への移行を判断した治療判断 Visit 又は Week 4, Week 8 Visit を，Part B の治療期 Visit 1 (Day 1) と兼ねるこ

とが可能である.

d 治療期に移行した場合，Part B の初回投与から 1 年 (52 週) 経過後に「治験終了時 Visit」を実施する．Part B の効果維持観察期に移行して一度もズラノロンを服用しなかった場合は，Part A の投与開始から 1 年 (52 週) 経過後に「治験終了時 Visit」を実施する.

e 中止日から 3 日以内に可能な限り行う．なお，現在実施中である国内第 3 相単剤検証試験 (2122A3734) Part B の初回投与から 1 年間観察 100 例集積が完了した時点で治験依頼者の判断により本治験を終了する場合は，依頼者の指示のもと効果維持観察期にある試験参加者は速やかに「効果維持観察期の中止時 Visit」を行う.

f 電話にて診察を行う.

g Part A Visit 1 (Day 1) の 4 週間以上前から服用している抗うつ薬 (SSRI, SNRI, セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬のうちいずれか 1 剤) を Part B 治験終了まで承認用量範囲内で服用する (用法・用量の変更不可).

h 週に 1 回評価する．PHQ-9 合計スコアが 10 点以上になった場合又は医師によって加療が必要な可能性があると判断された場合，試験参加者は 1 週間以内に来院し (治療判断 Visit)，Part B 治療期開始基準を満たす場合，試験参加者は 1 週間以内に治療期に移行する.

i Visit の当日の就寝～翌朝の起床を評価する.

j Visit の前日の就寝～翌朝の起床を評価する.

2.7.6.18.2 試験成績

2.7.6.18.2.1 試験参加者の内訳及び特性

(1) 試験参加者の内訳

(A) Part A

Part A の試験参加者の内訳を表 2.7.6.18-6 に示す.

無作為割付された試験参加者は 108 例 (30 mg 群 55 例，プラセボ群 53 例，以下同順) であった．このうち，Part A の中止例は 7 例 (3 例，4 例) であり，主な中止理由は試験参加者の申し出 3 例 (1 例，2 例) であった．Part B の参加に同意した試験参加者は 84 例 (47 例，37 例) であった.

安全性解析対象集団及び FAS は, いずれも未投与例 1 例 (プラセボ群) を除く 107 例 (55 例，52 例)，PPS は 103 例 (51 例，52 例)，PK 濃度集団は，30 mg 群の 55 例であった.

表 2.7.6.18-6 Part A の試験参加者数の内訳 (無作為割付された全試験参加者)

		30 mg 群 N = 55 n (%)	プラセボ群 N = 53 n (%)
Completed		52 (94.5)	49 (92.5)
Discontinued		3 (5.5)	4 (7.5)
Reason for discontinuation	Adverse event	1 (1.8)	1 (1.9)
	Protocol deviation	0	1 (1.9)
	Withdrawal by subject	1 (1.8)	2 (3.8)
	Other	1 (1.8)	0
Signed informed consent for Part B		47 (85.5)	37 (69.8)
Did not sign informed consent for Part B		5 (9.1)	12 (22.6)

出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.1.2.1

(B) Part B

Part B の試験参加者の内訳を表 2.7.6.18-7 に示す.

Part A を完了した 101 例のうち 82 例が Part B に参加した．Part B に組入れられた 82 例のうち，Part B を完了した試験参加者は全体で 5 例 (6.1%) であり，中止例は 77 例 (93.9%) であった．なお，82 例のうち 6 例 (7.3%) は未投与例であった.

治療サイクル 1 について，実施例は 76 例，中止例は 15 例であり，主な中止理由は試験参加者の申し出 (6 例) 及び治験依頼者による治験中止 (5 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 76 例であった.

治療サイクル 2 について，実施例は 61 例，中止例は 16 例であり，主な中止理由は治験依頼者による治験中止 (6 例) 及び有害事象 (4 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 61 例であった.

治療サイクル 3 について，実施例は 45 例，中止例は 11 例であり，主な中止理由は治験依頼者による治験中止 (9 例) であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 45 例であった.

治療サイクル 4 について，実施例は 34 例，中止例は 13 例であり，中止理由はいずれも治験依頼者による治験中止 (13 例) であった. 安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 34 例であった.

治療サイクル 5 について，実施例は 20 例，中止例は 6 例であり，中止理由はいずれも治験依頼者による治験中止 (6 例) であった. 安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 20 例であった.

治療サイクル 6 について，実施例は 14 例，中止例は 11 例であり，中止理由はその他 (6 例) 及び治験依頼者による治験中止 (5 例) であった．その他に該当した 6 例はいずれも，治療サイクルを 6 回完了後に再投与基準に合致したために中止した試験参加者であった．安全性解析対象集団及び FAS はそれぞれ 14 例であった.

PK 濃度集団は治療サイクル 1 で 76 例，治療サイクル 2 で 61 例であった．半年間追跡集団 (Part B の安全性解析対象集団のうち，Part B のズラノロン初回投与から半年 [26 週] 以上の評価を完了した試験参加者) は 49 例であった.

表 2.7.6.18-7 Part B (治療サイクル別) の試験参加者数の内訳 (Part B に移行した試験参加者)

Cycle			30 mg/30 mg 群 N = 47 n (%)	プラセボ /30 mg 群 N = 35 n (%)	Total N = 82 n (%)
Overall	Completed		3 (6.4)	2 (5.7)	5 (6.1)
	Discontinued		44 (93.6)	33 (94.3)	77 (93.9)
	Reason for discontinuation	Adverse event	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
		Protocol deviation	1 (2.1)	0	1 (1.2)
		Withdrawal by subject	4 (8.5)	7 (20.0)	11 (13.4)
		Lost to follow-up	1 (2.1)	0	1 (1.2)
		Lack of efficacy	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
		Study terminated by sponsor	28 (59.6)	20 (57.1)	48 (58.5)
		Other	4 (8.5)	4 (11.4)	8 (9.8)
	No study intervention in Part B		3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)
Cycle 1 [a]	n		44 (93.6)	32 (91.4)	76 (92.7)
	Completed		36 (76.6)	25 (71.4)	61 (74.4)
	Discontinued		8 (17.0)	7 (20.0)	15 (18.3)
	Reason for discontinuation	Protocol deviation	1 (2.1)	0	1 (1.2)
		Withdrawal by subject	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)
		Lost to follow-up	1 (2.1)	0	1 (1.2)
		Study terminated by sponsor	2 (4.3)	3 (8.6)	5 (6.1)
		Other	1 (2.1)	1 (2.9)	2 (2.4)
Cycle 2 [a]	n		36 (76.6)	25 (71.4)	61 (74.4)
	Completed		26 (55.3)	19 (54.3)	45 (54.9)
	Discontinued		10 (21.3)	6 (17.1)	16 (19.5)
	Reason for discontinuation	Adverse event	3 (6.4)	1 (2.9)	4 (4.9)
		Withdrawal by subject	1 (2.1)	2 (5.7)	3 (3.7)
		Lack of efficacy	2 (4.3)	1 (2.9)	3 (3.7)
		Study terminated by sponsor	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
Cycle 3 [a]	n		26 (55.3)	19 (54.3)	45 (54.9)
	Completed		19 (40.4)	15 (42.9)	34 (41.5)
	Discontinued		7 (14.9)	4 (11.4)	11 (13.4)
	Reason for discontinuation	Withdrawal by subject	0	1 (2.9)	1 (1.2)
		Lack of efficacy	1 (2.1)	0	1 (1.2)
		Study terminated by sponsor	6 (12.8)	3 (8.6)	9 (11.0)
Cycle 4 [a]	n		19 (40.4)	15 (42.9)	34 (41.5)
	Completed		11 (23.4)	10 (28.6)	21 (25.6)
	Discontinued		8 (17.0)	5 (14.3)	13 (15.9)
	Reason for discontinuation	Study terminated by sponsor	8 (17.0)	5 (14.3)	13 (15.9)
Cycle 5 [a]	n		11 (23.4)	9 (25.7)	20 (24.4)
	Completed		7 (14.9)	7 (20.0)	14 (17.1)
	Discontinued		4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)
	Reason for discontinuation	Study terminated by sponsor	4 (8.5)	2 (5.7)	6 (7.3)

Cycle			30 mg/30 mg 群 N = 47 n (%)	プラセボ /30 mg 群 N = 35 n (%)	Total N = 82 n (%)
Cycle 6 [a]	n		7 (14.9)	7 (20.0)	14 (17.1)
	Completed		3 (6.4)	0	3 (3.7)
	Discontinued		4 (8.5)	7 (20.0)	11 (13.4)
	Reason for discontinuation	Study terminated by sponsor	1 (2.1)	4 (11.4)	5 (6.1)
		Other	3 (6.4)	3 (8.6)	6 (7.3)

a　Discontinuations during the durability observation period was counted at the last cycle.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.1.2.2

(2)　試験参加者特性

(A)　Part A

Part A の FAS の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.18-8 に示す.

人口統計学的及びベースラインの特性は，群間で類似していた.

表 2.7.6.18-8　　人口統計学的及びベースラインの特性 (Part A，FAS)

		30 mg 群 N = 55 n (%)	プラセボ群 N = 52 n (%)
Sex	Male	29 (52.7)	28 (53.8)
	Female	26 (47.3)	24 (46.2)
Age (years old at informed consent obtained in Part A)	n	55	52
	Mean (SD)	38.9 (12.2)	39.2 (11.7)
	Min	18	21
	Median	40.0	39.0
	Max	69	63
	≥ 18 to < 25	9 (16.4)	7 (13.5)
	≥ 25 to < 45	27 (49.1)	27 (51.9)
	≥ 45 to < 65	18 (32.7)	18 (34.6)
	≥ 65	1 (1.8)	0
Height (cm)	n	55	52
	Mean (SD)	165.41 (8.32)	167.18 (8.36)
	Min	150.5	152.0
	Median	165.00	167.00
	Max	183.2	184.0
Weight (kg)	n	55	52
	Mean (SD)	68.13 (15.42)	71.05 (17.65)
	Min	45.0	44.0
	Median	66.00	65.85
	Max	109.3	117.1
BMI	n	55	52
	Mean (SD)	24.79 (5.06)	25.26 (5.53)
	Min	16.4	17.6
	Median	23.50	24.30
	Max	40.1	41.6
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	55 (100.0)	52 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0
	Not reported	0	0
	Unknown	0	0
Race	Asian	55 (100.0)	52 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0
	Black or African American	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
	White	0	0
	Other	0	0
Baseline value of HAM-D17 total score	n	55	52
	Mean (SD)	20.1 (3.0)	20.8 (3.4)

		30 mg 群 N = 55 n (%)	プラセボ群 N = 52 n (%)
	Min	14	14
	Median	20.0	20.0
	Max	26	29
	≤ 19	25 (45.5)	21 (40.4)
	≥ 20	30 (54.5)	31 (59.6)
Concomitant antidepressant	SSRI	30 (54.5)	32 (61.5)
	SNRI	13 (23.6)	12 (23.1)
	Serotonin reuptake inhibitor/ serotonin receptor modulator	12 (21.8)	8 (15.4)
	Other	0	0
Duration of concomitant antidepressant prior to randomization	4-8 weeks	9 (16.4)	6 (11.5)
	8 weeks or more	46 (83.6)	46 (88.5)
Baseline value of PHQ-9 total score	n	55	52
	Mean (SD)	16.4 (3.9)	16.7 (3.4)
	Min	10	10
	Median	15.0	16.0
	Max	24	25
Classification based on DSM-5	Single episode	22 (40.0)	17 (32.7)
	Recurrent	33 (60.0)	35 (67.3)
Episode recurrences	First time	22 (40.0)	17 (32.7)
	2nd time	13 (23.6)	14 (26.9)
	3rd-7th time	20 (36.4)	20 (38.5)
	No less than 8 times	0	1 (1.9)
	Unknown	0	0
Duration of current episode at randomization (months)	n	55	52
	Mean (SD)	6.14 (3.08)	5.68 (2.89)
	Min	2.1	2.4
	Median	6.08	4.52
	Max	12.5	12.4
	2-4 months	20 (36.4)	22 (42.3)
	4-6 months	6 (10.9)	8 (15.4)
	6-8 months	15 (27.3)	9 (17.3)
	8-10 months	6 (10.9)	7 (13.5)
	10-12 months	6 (10.9)	5 (9.6)
	12 months or more	2 (3.6)	1 (1.9)
Baseline value of HAM-D suicide score	n	55	52
	Mean (SD)	0.4 (0.5)	0.2 (0.5)
	Min	0	0
	Median	0.0	0.0
	Max	1	2
	0	32 (58.2)	44 (84.6)
	≥ 1	23 (41.8)	8 (15.4)
Previous disease	Yes	11 (20.0)	2 (3.8)
	No	44 (80.0)	50 (96.2)
Concurrent disease	Yes	44 (80.0)	46 (88.5)
	No	11 (20.0)	6 (11.5)
Employment status	Full-time (≥ 35 hours per week)	16 (29.1)	14 (26.9)
	Part-time (< 35 hours per week)	2 (3.6)	5 (9.6)
	Unemployed	14 (25.5)	12 (23.1)
	Retired	3 (5.5)	5 (9.6)
	Other	20 (36.4)	16 (30.8)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; Max = maximum; Min = minimum; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SD = standard deviation

出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.2.1.1

(B) Part B

Part B の FAS (治療サイクル 1) の人口統計学的及びベースラインの特性を表 2.7.6.18-9 に示す.

Part B の治療サイクル 1 (FAS) の人口統計学的及びベースラインの特性に，Part A (FAS) との明らかな違いはみられなかった．治療サイクル 2 以降の人口統計学的及びベースラインの特性に，治療サイクル 1 との大きな違いはみられなかった．

表 2.7.6.18-9 人口統計学的及びベースラインの特性 (Part B，FAS，治療サイクル 1)

		30 mg/30 mg 群 N = 44 n (%)	プラセボ/30 mg 群 N = 32 n (%)	Total N = 76 n (%)
Sex	Male	23 (52.3)	20 (62.5)	43 (56.6)
	Female	21 (47.7)	12 (37.5)	33 (43.4)
Age (years old at informed consent obtained in Part A)	n	44	32	76
	Mean (SD)	40.3 (12.2)	39.7 (10.5)	40.0 (11.5)
	Min	18	22	18
	Median	40.5	40.5	40.5
	Max	69	63	69
	≥ 18 to < 25	6 (13.6)	3 (9.4)	9 (11.8)
	≥ 25 to < 45	20 (45.5)	20 (62.5)	40 (52.6)
	≥ 45 to < 65	17 (38.6)	9 (28.1)	26 (34.2)
	≥ 65	1 (2.3)	0	1 (1.3)
Height (cm)	n	44	32	76
	Mean (SD)	165.95 (8.28)	167.27 (8.71)	166.51 (8.43)
	Min	152.3	153.0	152.3
	Median	165.00	167.25	166.50
	Max	183.2	184.0	184.0
Weight (kg)	n	44	32	76
	Mean (SD)	69.48 (15.82)	72.17 (19.32)	70.61 (17.31)
	Min	47.2	46.1	46.1
	Median	65.30	66.25	65.65
	Max	109.1	115.2	115.2
BMI	n	44	32	76
	Mean (SD)	25.11 (5.13)	25.46 (5.34)	25.26 (5.19)
	Min	16.2	17.6	16.2
	Median	23.90	23.90	23.90
	Max	40.0	39.8	40.0
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	44 (100.0)	32 (100.0)	76 (100.0)
	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not reported	0	0	0
	Unknown	0	0	0
Race	Asian	44 (100.0)	32 (100.0)	76 (100.0)
	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
	Other	0	0	0
Baseline value of HAM-D17 total score	n	44	32	76
	Mean (SD)	17.6 (2.8)	18.3 (3.0)	17.9 (2.9)
	Min	11	14	11
	Median	17.0	18.0	18.0
	Max	22	27	27
	≤ 19	32 (72.7)	25 (78.1)	57 (75.0)
	≥ 20	12 (27.3)	7 (21.9)	19 (25.0)
Concomitant antidepressant	SSRI	23 (52.3)	19 (59.4)	42 (55.3)
	SNRI	11 (25.0)	7 (21.9)	18 (23.7)
	Serotonin reuptake inhibitor/serotonin receptor modulator	10 (22.7)	6 (18.8)	16 (21.1)
	Other	0	0	0

		30 mg/30 mg 群 N = 44 n (%)	プラセボ/30 mg 群 N = 32 n (%)	Total N = 76 n (%)
Duration of concomitant antidepressant prior to randomization	4-8 weeks	6 (13.6)	4 (12.5)	10 (13.2)
	8 weeks or more	38 (86.4)	28 (87.5)	66 (86.8)
Baseline value of PHQ-9 total score	n	44	32	76
	Mean (SD)	15.0 (4.5)	13.9 (5.1)	14.5 (4.8)
	Min	6	1	1
	Median	14.0	15.0	14.5
	Max	24	21	24
Classification based on DSM-5	Single episode	16 (36.4)	10 (31.3)	26 (34.2)
	Recurrent	28 (63.6)	22 (68.8)	50 (65.8)
Episode recurrences	First time	16 (36.4)	10 (31.3)	26 (34.2)
	2nd time	11 (25.0)	6 (18.8)	17 (22.4)
	3rd-7th time	17 (38.6)	15 (46.9)	32 (42.1)
	No less than 8 times	0	1 (3.1)	1 (1.3)
	Unknown	0	0	0
Duration of current episode at randomization (months)	n	44	32	76
	Mean (SD)	5.91 (3.05)	5.67 (2.88)	5.81 (2.96)
	Min	2.1	2.5	2.1
	Median	5.69	4.57	5.28
	Max	12.5	12.4	12.5
	2-4 months	17 (38.6)	14 (43.8)	31 (40.8)
	4-6 months	5 (11.4)	4 (12.5)	9 (11.8)
	6-8 months	13 (29.5)	6 (18.8)	19 (25.0)
	8-10 months	3 (6.8)	4 (12.5)	7 (9.2)
	10-12 months	4 (9.1)	3 (9.4)	7 (9.2)
	12 months or more	2 (4.5)	1 (3.1)	3 (3.9)
Baseline value of HAM-D suicide score	n	44	32	76
	Mean (SD)	0.4 (0.5)	0.2 (0.5)	0.3 (0.5)
	Min	0	0	0
	Median	0.0	0.0	0.0
	Max	1	2	2
	0	26 (59.1)	27 (84.4)	53 (69.7)
	≥ 1	18 (40.9)	5 (15.6)	23 (30.3)
Previous disease	Yes	11 (25.0)	1 (3.1)	12 (15.8)
	No	33 (75.0)	31 (96.9)	64 (84.2)
Concurrent disease	Yes	34 (77.3)	29 (90.6)	63 (82.9)
	No	10 (22.7)	3 (9.4)	13 (17.1)
Employment status	Full-time (≥ 35 hours per week)	12 (27.3)	9 (28.1)	21 (27.6)
	Part-time (< 35 hours per week)	2 (4.5)	3 (9.4)	5 (6.6)
	Unemployed	11 (25.0)	7 (21.9)	18 (23.7)
	Retired	3 (6.8)	3 (9.4)	6 (7.9)
	Other	16 (36.4)	10 (31.3)	26 (34.2)

BMI = body mass index; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Max = maximum; Min = minimum; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SD = standard deviation; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor
The analysis was performed according to the planned study intervention in Part A. Baseline values were the data collected at baseline in Part A except for weight, BMI, HAM-D, and PHQ-9.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.1.2.1.2

2.7.6.18.2.2 有効性

(1) 主要評価項目

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの 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 2.7.6.18-10 に示す.

Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群で 13.2% (7/53 例)，プラセボ群で 21.6% (11/51 例) で

あった．IPW-GEE 解析によるプラセボ群と比較した 30 mg 群の Day 15 での調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.56 (0.20, 1.59) であり，事前に規定した基準値である 1.14 を超えなかった．

表 2.7.6.18-10 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (Part A，FAS)

Time point	Study intervention	n [a]	Number of response	Response rate (%)	Comparison with placebo	
					Adjusted odds ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	52	4	7.7	---	---
	30 mg 群	55	0	0.0	---	---
Day 8	プラセボ群	52	7	13.5	---	---
	30 mg 群	55	1	1.8	0.12 [0.01, 1.03]	0.0531
Day 15	プラセボ群	51	11	21.6	---	---
	30 mg 群	53	7	13.2	0.56 [0.20, 1.59]	0.2791
Day 22	プラセボ群	50	8	16.0	---	---
	30 mg 群	52	5	9.6	0.56 [0.17, 1.90]	0.3555
Day 29	プラセボ群	50	10	20.0	---	---
	30 mg 群	53	5	9.4	0.42 [0.13, 1.33]	0.1398
Day 36	プラセボ群	50	11	22.0	---	---
	30 mg 群	53	8	15.1	0.64 [0.23, 1.77]	0.3957
Day 43	プラセボ群	49	13	26.5	---	---
	30 mg 群	52	10	19.2	0.66 [0.26, 1.70]	0.3867
Day 50	プラセボ群	47	11	23.4	---	---
	30 mg 群	52	9	17.3	0.69 [0.25, 1.89]	0.4725
Day 57	プラセボ群	46	11	23.9	---	---
	30 mg 群	52	7	13.5	0.48 [0.17, 1.37]	0.1675

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.1093
Time point	0.0070
Interaction between study intervention and time point	0.3033
HAM-D17 total score at baseline	0.2380
Sex	0.1463

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
Response is defined as ≥ 50% reduction in HAM-D17 total score from baseline.
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit as well at baseline.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.1.1

(2) 副次評価項目

(A) Part A

(a) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-11 に，その推移図を図 2.7.6.18-1 に示す．

各評価時点の HAM-D17 合計スコアは，両群とも，治療期中 (Day 1～15) では経時的にベースラインから減少し，後観察期中 (Day 22～57) では Day 15 のスコアを概ね維持した．ベースラインからの減少量 (調整平均値) は，全ての評価時点でプラセボ群と比較して 30 mg 群で小

さかった．Day 15 のベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群−4.94，プラセボ群−5.24 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，0.30 (−1.75, 2.36) であった．

表 2.7.6.18-11 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 (Part A，FAS)

Time point	Study intervention	n	Mean (SD)	Adjusted mean in change from baseline (SE)	Comparison with placebo	
					Difference in adjusted mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	52	20.8 (3.4)	---	---	---
	30 mg 群	55	20.1 (3.0)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	52	18.6 (4.8)	-2.14 (0.48)	---	---
	30 mg 群	55	18.7 (3.6)	-1.52 (0.47)	0.63 [-0.70, 1.95]	0.3505
Day 8	プラセボ群	52	16.9 (5.5)	-3.82 (0.64)	---	---
	30 mg 群	55	16.6 (4.4)	-3.55 (0.62)	0.26 [-1.50, 2.02]	0.7668
Day 15	プラセボ群	51	15.3 (5.6)	-5.24 (0.74)	---	---
	30 mg 群	53	15.3 (5.0)	-4.94 (0.72)	0.30 [-1.75, 2.36]	0.7700
Day 22	プラセボ群	50	15.0 (5.6)	-5.59 (0.74)	---	---
	30 mg 群	52	16.1 (4.8)	-3.93 (0.71)	1.66 [-0.38, 3.69]	0.1088
Day 29	プラセボ群	50	14.7 (6.0)	-5.87 (0.74)	---	---
	30 mg 群	53	16.0 (4.4)	-4.21 (0.71)	1.66 [-0.38, 3.69]	0.1092
Day 36	プラセボ群	50	15.0 (6.5)	-5.64 (0.78)	---	---
	30 mg 群	53	15.4 (4.6)	-4.78 (0.76)	0.86 [-1.30, 3.02]	0.4320
Day 43	プラセボ群	49	14.6 (5.9)	-5.93 (0.73)	---	---
	30 mg 群	52	15.4 (4.5)	-4.74 (0.71)	1.19 [-0.84, 3.21]	0.2486
Day 50	プラセボ群	47	14.1 (6.5)	-6.28 (0.80)	---	---
	30 mg 群	52	15.5 (4.7)	-4.63 (0.77)	1.64 [-0.57, 3.86]	0.1437
Day 57	プラセボ群	46	14.2 (6.5)	-6.25 (0.84)	---	---
	30 mg 群	52	15.9 (4.8)	-4.21 (0.81)	2.04 [-0.26, 4.35]	0.0820

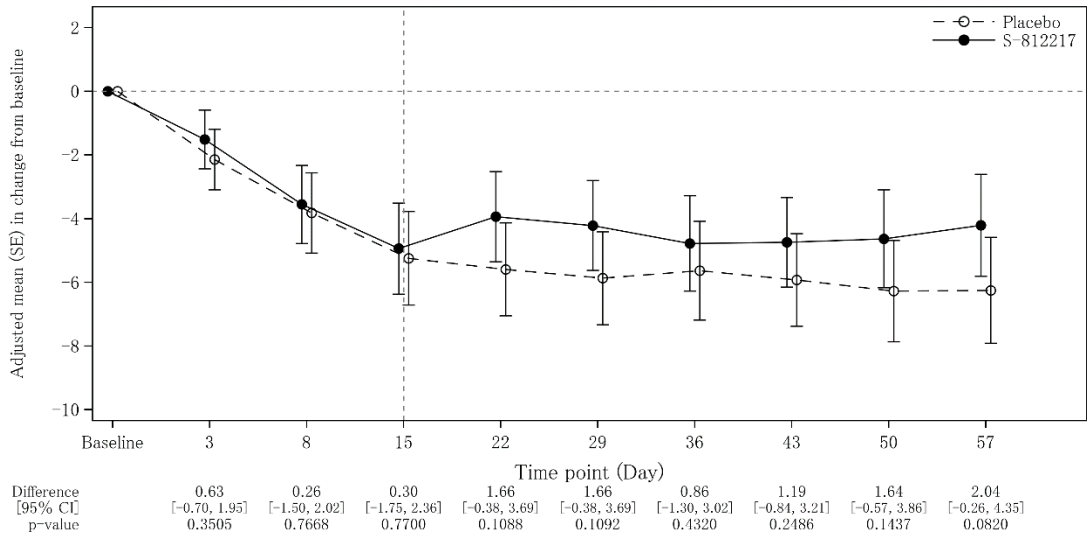
Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.1724
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.5136
HAM-D17 total score at baseline	0.0005
Sex	0.9995

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; SD = standard deviation; SE = standard error

Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline and sex as covariates.

出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.2.1

図 2.7.6.18-1 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 (Part A, FAS)



CI = confidence interval; SE = standard error
S-812217 = 30 mg 群
MMRM analysis.
Fixed effect: Study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point.
Covariate: HAM-D17 total score at baseline, sex (Male, Female).
出典：5.3.5.1-03_Figure 14.2.2.1

(b) HAM-D17 反応率

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの HAM-D17 反応率を表 2.7.6.18-10 に示す.

各評価時点の HAM-D17 反応率は，両群とも，治療期中 (Day 1～15) では経時的に増加し，後観察期中 (Day 22～57) では一定の傾向はみられなかった．HAM-D17 反応率は，全ての評価時点でプラセボ群と比較して 30 mg 群で低かった.

(c) 最初の HAM-D17 反応までの日数

Part A の FAS を対象としたベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数について，各試験参加者の中止，完了又は再投与時を打ち切りとして集計した結果を表 2.7.6.18-12 に示す．最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値は，両群で推定不能であった.

FAS を対象としたベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数について，各試験参加者の中止又は完了時を打ち切りとして集計した結果を表 2.7.6.18-13 に示す．Kaplan-Meier 推定による最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値 (95%信頼区間) は，30 mg 群で 222.0 (115.0, 推定不能)，プラセボ群で 239.0 (43.0, 推定不能) であった.

表 2.7.6.18-12 ベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数 (Part A，FAS，打ち切り時点：各試験参加者の中止，完了又は再投与時)

	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52
Number of events	14 (25.5)	19 (36.5)
Number of censored	41 (74.5)	33 (63.5)
Kaplan-Meier estimator (days)		
Median [95% CI]	--- [---, ---]	--- [43.0, ---]
25th percentile, 75th percentile	51.0, ---	21.0, ---
Min, Max [a]	8.0, 61.0 +	2.0, 65.0 +
Stratified log-rank test [b]		
- p-value	0.1359	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
Response is defined as ≥ 50% reduction in HAM-D17 total score from baseline.
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (sex, category of baseline value of HAM-D17 total score).
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.4.1

表 2.7.6.18-13 ベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数 (Part A，FAS，打ち切り時点：各試験参加者の中止又は完了時)

	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52
Number of events	27 (49.1)	23 (44.2)
Number of censored	28 (50.9)	29 (55.8)
Kaplan-Meier estimator (days)		
Median [95% CI]	222.0 [115.0, ---]	239.0 [43.0, ---]
25th percentile, 75th percentile	51.0, ---	21.0, ---
Min, Max [a]	8.0, 421.0 +	2.0, 427.0 +
Stratified log-rank test [b]		
- p-value	0.7248	---

CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum
Response is defined as ≥ 50% reduction in HAM-D17 total score from baseline.
a +: Max includes censored data.
b Adjusted by the following strata (sex, category of baseline value of HAM-D17 total score).
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.4.2

(d) HAM-D17 寛解率

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの 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 2.7.6.18-14 に示す.

Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群で 5.7% (3/53 例)，プラセボ群で 9.8% (5/51 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.54 (0.12, 2.42) であった.

表 2.7.6.18-14 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (Part A，FAS)

Time Point	Study intervention	n [a]	Number of remission	Remission rate (%)	Comparison with placebo	
					Adjusted odds ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	52	2	3.8	---	---
	30 mg 群	55	0	0.0	---	---
Day 8	プラセボ群	52	3	5.8	---	---
	30 mg 群	55	1	1.8	0.30 [0.03, 3.01]	0.3070
Day 15	プラセボ群	51	5	9.8	---	---
	30 mg 群	53	3	5.7	0.54 [0.12, 2.42]	0.4209
Day 22	プラセボ群	50	6	12.0	---	---
	30 mg 群	52	5	9.6	0.76 [0.21, 2.66]	0.6636
Day 29	プラセボ群	50	8	16.0	---	---
	30 mg 群	53	3	5.7	0.30 [0.08, 1.21]	0.0919
Day 36	プラセボ群	50	10	20.0	---	---
	30 mg 群	53	4	7.5	0.32 [0.09, 1.09]	0.0686
Day 43	プラセボ群	49	8	16.3	---	---
	30 mg 群	52	3	5.8	0.30 [0.07, 1.20]	0.0880
Day 50	プラセボ群	47	10	21.3	---	---
	30 mg 群	52	4	7.7	0.29 [0.08, 1.01]	0.0518
Day 57	プラセボ群	46	11	23.9	---	---
	30 mg 群	52	5	9.6	0.31 [0.10, 0.98]	0.0462

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.0560
Time point	0.3206
Interaction between study intervention and time point	0.5196
HAM-D17 total score at baseline	0.8642
Sex	0.2378

CI = confidence interval; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
Remission is defined as HAM-D17 total score ≤ 7.
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, HAM-D17 total score at baseline and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
a Number of participants with non-missing HAM-D17 score at the visit.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.5.1

(e) CGI-I 改善率

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの 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 2.7.6.18-15 に示す.

Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg 群で 20.8% (11/53 例)，プラセボ群で 29.4% (15/51 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.67 (0.26, 1.74) であった.

表 2.7.6.18-15 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (Part A，FAS)

Time point	Study intervention	n [a]	Number of improvement	Improvement rate (%)	Comparison with placebo	
					Adjusted odds ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	52	4	7.7	---	---
	30 mg 群	55	1	1.8	0.24 [0.03, 2.25]	0.2120
Day 8	プラセボ群	52	7	13.5	---	---

Time point	Study intervention	n [a]	Number of improvement	Improvement rate (%)	Comparison with placebo	
					Adjusted odds ratio [95% CI]	p-value
	30 mg 群	55	7	12.7	1.03 [0.33, 3.20]	0.9658
Day 15	プラセボ群	51	15	29.4	---	---
	30 mg 群	53	11	20.8	0.67 [0.26, 1.74]	0.4132
Day 22	プラセボ群	50	14	28.0	---	---
	30 mg 群	52	9	17.3	0.57 [0.21, 1.54]	0.2702
Day 29	プラセボ群	50	14	28.0	---	---
	30 mg 群	53	10	18.9	0.63 [0.24, 1.67]	0.3539
Day 36	プラセボ群	50	12	24.0	---	---
	30 mg 群	53	9	17.0	0.70 [0.26, 1.88]	0.4733
Day 43	プラセボ群	49	12	24.5	---	---
	30 mg 群	52	9	17.3	0.69 [0.25, 1.93]	0.4828
Day 50	プラセボ群	47	11	23.4	---	---
	30 mg 群	52	9	17.3	0.73 [0.26, 2.07]	0.5551
Day 57	プラセボ群	46	10	21.7	---	---
	30 mg 群	52	8	15.4	0.68 [0.23, 1.99]	0.4854

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.2778
Time point	0.0021
Interaction between study intervention and time point	0.8256
CGI-S score at baseline	0.2333
Sex	0.3450

CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CI = confidence interval
"Improvement" is defined as rating of "Very much improved" or "Much improved".
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, and with the CGI-S score at baseline and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
a Number of participants with non-missing CGI-I score at the visit.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.12.1.1

(f) CGI-S スコアのベースラインからの変化量

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-16 に示す.

Day 15 の CGI-S 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−0.50，プラセボ群−0.59 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，0.09 (−0.21, 0.39) であった.

表 2.7.6.18-16 評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (Part A，FAS)

Time point	Study intervention	n	Mean (SD)	Adjusted mean in change from baseline (SE)	Comparison with placebo	
					Difference in adjusted mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	52	4.4 (0.6)	---	---	---
	30 mg 群	55	4.2 (0.4)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	52	4.1 (0.7)	-0.18 (0.07)	---	---
	30 mg 群	55	4.1 (0.4)	-0.13 (0.06)	0.05 [-0.13, 0.24]	0.5745
Day 8	プラセボ群	52	3.9 (0.9)	-0.43 (0.10)	---	---
	30 mg 群	55	3.9 (0.6)	-0.33 (0.10)	0.10 [-0.17, 0.38]	0.4603
Day 15	プラセボ群	51	3.7 (0.9)	-0.59 (0.11)	---	---
	30 mg 群	53	3.7 (0.7)	-0.50 (0.11)	0.09 [-0.21, 0.39]	0.5554

Time point	Study intervention	n	Mean (SD)	Adjusted mean in change from baseline (SE)	Comparison with placebo	
					Difference in adjusted mean [95% CI]	p-value
Day 22	プラセボ群	50	3.6 (0.8)	-0.73 (0.11)	---	---
	30 mg 群	52	3.8 (0.7)	-0.40 (0.11)	0.33 [0.03, 0.64]	0.0316
Day 29	プラセボ群	50	3.6 (0.9)	-0.73 (0.11)	---	---
	30 mg 群	53	3.7 (0.6)	-0.50 (0.11)	0.23 [-0.07, 0.54]	0.1271
Day 36	プラセボ群	50	3.5 (1.0)	-0.77 (0.12)	---	---
	30 mg 群	53	3.8 (0.6)	-0.44 (0.11)	0.33 [0.01, 0.65]	0.0417
Day 43	プラセボ群	49	3.6 (1.0)	-0.74 (0.11)	---	---
	30 mg 群	52	3.7 (0.6)	-0.56 (0.11)	0.18 [-0.14, 0.49]	0.2639
Day 50	プラセボ群	47	3.5 (1.0)	-0.77 (0.13)	---	---
	30 mg 群	52	3.7 (0.7)	-0.52 (0.12)	0.26 [-0.09, 0.61]	0.1410
Day 57	プラセボ群	46	3.5 (1.0)	-0.77 (0.13)	---	---
	30 mg 群	52	3.8 (0.7)	-0.40 (0.13)	0.36 [0.00, 0.73]	0.0501

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.0759
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.2765
CGI-S score at baseline	<.0001
Sex	0.9348

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; CI = confidence interval; SD = standard deviation; SE = standard error
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, CGI-S score at baseline and sex as covariates.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.13.4

(g) PGI-I 改善率

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの PGI-I 改善率 (PGI-I が「著明改善」又は「中等度改善」になった試験参加者の割合) を表 2.7.6.18-17 に示す.

Day 15 の PGI-I 改善率は，30 mg 群で 18.9% (10/53 例)，プラセボ群で 5.9% (3/51 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は，4.27 (1.05, 17.40) であった.

表 2.7.6.18-17 評価時点ごとの PGI-I 改善率 (Part A，FAS)

Time point	Study intervention	n [a]	Number of improvement	Improvement rate (%)	Comparison with placebo	
					Adjusted odds ratio [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	52	0	0.0	---	---
	30 mg 群	55	0	0.0	---	---
Day 8	プラセボ群	52	3	5.8	---	---
	30 mg 群	55	3	5.5	1.04 [0.19, 5.74]	0.9630
Day 15	プラセボ群	51	3	5.9	---	---
	30 mg 群	53	10	18.9	4.27 [1.05, 17.40]	0.0429
Day 22	プラセボ群	49	4	8.2	---	---
	30 mg 群	53	7	13.2	1.92 [0.51, 7.22]	0.3346
Day 29	プラセボ群	50	4	8.0	---	---
	30 mg 群	53	7	13.2	1.96 [0.54, 7.08]	0.3045
Day 36	プラセボ群	50	6	12.0	---	---
	30 mg 群	53	6	11.3	1.01 [0.31, 3.32]	0.9837
Day 43	プラセボ群	49	8	16.3	---	---

Time point	Study intervention	n [a]	Number of improvement	Improvement rate (%)	Comparison with placebo	
					Adjusted odds ratio [95% CI]	p-value
Day 50	30 mg 群	53	7	13.2	0.84 [0.27, 2.57]	0.7614
	プラセボ群	47	7	14.9	---	---
Day 57	30 mg 群	52	7	13.5	0.99 [0.32, 3.10]	0.9921
	プラセボ群	47	8	17.0	---	---
	30 mg 群	52	8	15.4	0.99 [0.33, 2.94]	0.9800

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.4833
Time point	0.3005
Interaction between study intervention and time point	0.2429
CGI-S score at baseline	0.2614
Sex	0.2991

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; CI = confidence interval
"Improvement" is defined as rating of "Very much better" or "Much better".
Inverse Probability-Weighted Generalized Estimating Equation (IPW-GEE) was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, and with the CGI-S score at baseline and sex as covariates. IPW-GEE assumed an independent structure for the working correlation matrix.
a Number of participants with non-missing PGI-I score at the visit.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.14.1.1

(h) PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-18 に示す.

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−3.53，プラセボ群−4.20 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，0.67 (−1.04, 2.38) であった.

表 2.7.6.18-18 評価時点ごとの PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 (Part A, FAS)

Time point	Study intervention	n	Mean (SD)	Adjusted mean in change from baseline (SE)	Comparison with placebo	
					Difference in adjusted mean [95% CI]	p-value
Day 3	プラセボ群	52	15.4 (4.3)	-1.37 (0.35)	---	---
	30 mg 群	54	15.4 (4.1)	-1.02 (0.34)	0.35 [-0.61, 1.31]	0.4765
Day 8	プラセボ群	50	14.1 (4.6)	-2.70 (0.55)	---	---
	30 mg 群	55	14.1 (4.3)	-2.39 (0.53)	0.32 [-1.20, 1.83]	0.6786
Day 15	プラセボ群	45	12.5 (5.1)	-4.20 (0.61)	---	---
	30 mg 群	42	13.0 (4.8)	-3.53 (0.61)	0.67 [-1.04, 2.38]	0.4402
Day 22	プラセボ群	49	12.6 (5.0)	-4.03 (0.65)	---	---
	30 mg 群	53	13.4 (4.8)	-2.97 (0.63)	1.06 [-0.72, 2.85]	0.2394
Day 29	プラセボ群	50	12.3 (5.2)	-4.27 (0.63)	---	---
	30 mg 群	53	14.0 (4.8)	-2.67 (0.61)	1.61 [-0.12, 3.33]	0.0682
Day 36	プラセボ群	50	12.6 (5.6)	-4.00 (0.67)	---	---
	30 mg 群	53	13.2 (4.9)	-3.44 (0.65)	0.56 [-1.29, 2.41]	0.5510
Day 43	プラセボ群	49	11.9 (5.5)	-4.61 (0.67)	---	---
	30 mg 群	53	13.6 (4.6)	-3.06 (0.65)	1.55 [-0.31, 3.42]	0.1019
Day 50	プラセボ群	47	11.7 (5.9)	-4.64 (0.72)	---	---
	30 mg 群	52	13.6 (5.1)	-2.99 (0.70)	1.65 [-0.34, 3.63]	0.1039

Time point	Study intervention	n	Mean (SD)	Adjusted mean in change from baseline (SE)	Comparison with placebo	
					Difference in adjusted mean [95% CI]	p-value
Day 57	プラセボ群	47	12.2 (6.0)	-4.31 (0.78)	---	---
	30 mg 群	52	13.6 (5.4)	-2.93 (0.75)	1.38 [-0.77, 3.52]	0.2057

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.1714
Time point	<.0001
Interaction between study intervention and time point	0.3664
PHQ-9 total score at baseline	0.1337
Sex	0.0915

CI = confidence interval; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SD = standard deviation; SE = standard error
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, PHQ-9 total score at baseline and sex as covariates.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.15.1

(i) ISI 合計スコアのベースラインからの変化量

Part A の FAS を対象とした評価時点ごとの ISI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-19 に示す.

Day 15 の ISI 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−3.37，プラセボ群−2.32 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−1.05 (−3.14, 1.03) であった.

表 2.7.6.18-19 評価時点ごとの ISI 合計スコアのベースラインからの変化量 (Part A，FAS)

Time point	Study intervention	n	Mean (SD)	Adjusted mean in change from baseline (SE)	Comparison with placebo	
					Difference in adjusted mean [95% CI]	p-value
Baseline	プラセボ群	52	18.3 (4.8)	---	---	---
	30 mg 群	55	16.6 (6.2)	---	---	---
Day 3	プラセボ群	52	18.3 (4.6)	0.15 (0.32)	---	---
	30 mg 群	55	16.1 (6.2)	-0.62 (0.31)	-0.77 [-1.66, 0.11]	0.0865
Day 8	プラセボ群	52	17.2 (5.1)	-0.91 (0.55)	---	---
	30 mg 群	55	13.6 (5.9)	-3.09 (0.54)	-2.19 [-3.72, -0.66]	0.0056
Day 15	プラセボ群	51	15.8 (6.2)	-2.32 (0.75)	---	---
	30 mg 群	53	13.3 (7.0)	-3.37 (0.73)	-1.05 [-3.14, 1.03]	0.3192
Day 22	プラセボ群	49	15.2 (5.9)	-2.76 (0.76)	---	---
	30 mg 群	53	14.5 (6.8)	-2.15 (0.74)	0.61 [-1.49, 2.72]	0.5645
Day 29	プラセボ群	50	15.3 (6.2)	-2.62 (0.74)	---	---
	30 mg 群	53	14.8 (6.5)	-2.03 (0.72)	0.59 [-1.47, 2.64]	0.5731
Day 36	プラセボ群	50	15.2 (6.5)	-2.71 (0.77)	---	---
	30 mg 群	53	14.9 (6.8)	-1.96 (0.75)	0.75 [-1.38, 2.88]	0.4874
Day 43	プラセボ群	49	14.9 (6.5)	-3.00 (0.80)	---	---
	30 mg 群	53	14.7 (6.9)	-2.13 (0.78)	0.86 [-1.36, 3.08]	0.4420
Day 50	プラセボ群	47	14.5 (7.2)	-3.20 (0.88)	---	---
	30 mg 群	52	14.9 (7.1)	-1.93 (0.85)	1.27 [-1.15, 3.69]	0.3020
Day 57	プラセボ群	47	14.5 (7.2)	-3.43 (0.92)	---	---
	30 mg 群	52	14.8 (7.5)	-1.96 (0.89)	1.47 [-1.07, 4.01]	0.2528

Fixed effect or covariate	p-value
Study intervention	0.8426
Time point	0.0005

Fixed effect or covariate	p-value
Interaction between study intervention and time point	0.0583
ISI total score at baseline	0.0016
Sex	0.6503

CI = confidence interval; SD = standard deviation; SE = standard error
Mixed effect model for repeated measures with unstructured covariance structure was applied to estimate study intervention difference between zuranolone and placebo; change from baseline as response variable, study intervention, time point, and interaction between study intervention and time point as fixed effects, ISI total score at baseline and sex as covariates.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.2.18.1

(B) Part B

(a) 試験参加者ごとのズラノロンの上乗せ治療サイクル数

Part B の半年間追跡集団 49 例 (30 mg/30 mg 群 30 例，プラセボ/30 mg 群 19 例) の Part A の治療サイクル数を含むズラノロンの治療サイクル数は，1 サイクルが 3 例 (30 mg/30 mg 群 0 例 [0%], プラセボ/30 mg 群 3 例 [15.8%], 以下同順), 2 サイクルが 8 例 (7 例 [23.3%], 1 例 [5.3%]), 3 サイクルが 9 例 (6 例 [20.0%]，3 例 [15.8%])，4 サイクルが 29 例 (17 例 [56.7%]，12 例 [63.2%]) であった．半年間追跡集団の投与期間の平均値 (標準偏差) は，30 mg/30 mg 群で 44.5 (11.2) 日間，プラセボ/30 mg 群で 44.4 (15.4) 日間であった．

(b) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

Part B の全ての治療サイクルで，HAM-D17 合計スコアの平均値は，両投与群の全ての評価時点 (プラセボ/30 mg 群の治療サイクル 5 の Day 57 以外の評価時点) で，各サイクルのベースラインから低下した．

FAS を対象とした解析において，30 mg/30 mg 群では，各サイクルの Day 15 における HAM-D17 合計スコアの各サイクルのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は，治療サイクル 1，2，3，4，5，6 でそれぞれ−3.7 (4.6)，−3.2 (3.7)，−4.0 (3.2)，−4.3 (4.2)，−2.7 (2.0)，−2.3 (2.4) であった．プラセボ/30 mg 群では，各サイクルの Day 15 における HAM-D17 合計スコアの各サイクルのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は，治療サイクル 1，2，3，4，5，6 でそれぞれ−3.6 (5.1)，−5.3 (6.3)，−4.8 (6.2)，−3.5 (3.7)，−3.2 (3.2)，−4.7 (3.9) であった．

(c) HAM-D17 反応率

Part B の FAS を対象とした解析で，各サイクルの Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 11.6% (5/43 例)，治療サイクル 2 で 8.3% (3/36 例)，治療サイクル 3 で 7.7% (2/26 例)，治療サイクル 4 で 11.1% (2/18 例)，治療サイクル 5 で 0% (0/11 例)，治療サイクル 6 で 0% (0/7 例) であった．プラセボ/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 9.7% (3/31 例)，治療サイクル 2 で 21.7% (5/23 例)，治療サイクル 3 で 15.8% (3/19 例)，治療サイクル 4 で 6.7% (1/15 例)，治療サイクル 5 で 0% (0/9 例)，治療サイクル 6 で 14.3% (1/7 例) であった．

(d) HAM-D17 寛解率

Part B の FAS を対象とした解析で，各サイクルの Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 7.0% (3/43 例)，治療サイクル 2 で 5.6% (2/36 例)，治療サイクル 3 で

0% (0/26 例)，治療サイクル 4 で 11.1% (2/18 例)，治療サイクル 5 で 0% (0/11 例)，治療サイクル 6 で 0% (0/7 例) であった．プラセボ/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 3.2% (1/31 例)，治療サイクル 2 で 17.4% (4/23 例)，治療サイクル 3 で 10.5% (2/19 例)，治療サイクル 4 で 6.7% (1/15 例)，治療サイクル 5 で 0% (0/9 例)，治療サイクル 6 で 14.3% (1/7 例) であった．

(e) 各治療サイクルの治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数

Part B の FAS を対象とした解析で，各治療サイクルの Kaplan-Meier 推定による治療期最終投与から再投与が必要となるまでの日数の中央値 (95%信頼区間) は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 44.0 (推定不能, 推定不能)，治療サイクル 2 で 45.0 (44.0, 54.0)，治療サイクル 3 で 44.0 (44.0, 45.0)，治療サイクル 4 で 44.0 (推定不能, 推定不能)，治療サイクル 5 で 44.0 (44.0, 63.0) であった．プラセボ/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 45.0 (44.0, 51.0)，治療サイクル 2 で 44.0 (44.0, 50.0)，治療サイクル 3 で 44.0 (44.0, 46.0)，治療サイクル 4 で 44.0 (42.0, 46.0)，治療サイクル 5 で 45.0 (43.0, 46.0) であった．

(f) 最初の HAM-D17 反応までの日数

Part B の FAS を対象とした解析で，Kaplan-Meier 推定によるベースラインから最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値 (95%信頼区間) は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 4 で 86.0 (推定不能, 推定不能)，それ以外の治療サイクルで推定不能であった．プラセボ/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 96.0 (96.0, 推定不能)，治療サイクル 2 で 87.0 (推定不能, 推定不能)，治療サイクル 3 で 85.0 (58.0, 推定不能)，治療サイクル 4～6 で推定不能であった．

(g) CGI-I 改善率

Part B の FAS を対象とした解析で，各サイクルの Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 18.6% (8/43 例)，治療サイクル 2 で 16.7% (6/36 例)，治療サイクル 3 で 19.2% (5/26 例)，治療サイクル 4 で 22.2% (4/18 例)，治療サイクル 5 で 18.2% (2/11 例)，治療サイクル 6 で 42.9% (3/7 例) であった. プラセボ/30 mg 群では, 治療サイクル 1 で 22.6% (7/31 例)，治療サイクル 2 で 21.7% (5/23 例)，治療サイクル 3 で 21.1% (4/19 例)，治療サイクル 4 で 20.0% (3/15 例)，治療サイクル 5 で 11.1% (1/9 例)，治療サイクル 6 で 28.6% (2/7 例) であった．

(h) PGI-I 改善率

Part B の FAS を対象とした解析で，各サイクルの Day 15 の PGI-I 改善率は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で 14.0% (6/43 例)，治療サイクル 2 で 2.8% (1/36 例)，治療サイクル 3 で 11.5% (3/26 例)，治療サイクル 4 で 21.1% (4/19 例)，治療サイクル 5 で 18.2% (2/11 例)，治療サイクル 6 で 14.3% (1/7 例) であった. プラセボ/30 mg 群では, 治療サイクル 1 で 16.1% (5/31 例)，治療サイクル 2 で 21.7% (5/23 例)，治療サイクル 3 で 10.5% (2/19 例)，治療サイクル 4 で 13.3% (2/15 例)，治療サイクル 5 で 33.3% (3/9 例)，治療サイクル 6 で 14.3% (1/7 例) であった．

(i) PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量

Part B の FAS を対象とした解析で，各サイクルの Day 15 の PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で−2.1 (4.6)，治療サイクル 2 で−2.2 (4.1)，治療サイクル 3 で−3.0 (3.8)，治療サイクル 4 で−3.7 (4.9)，治療サイクル 5 で−1.8 (2.2)，治療サイクル 6 で−2.4 (4.2) であった．プラセボ/30 mg 群では，治療サイクル 1 で−1.9 (4.3)，治療サイクル 2 で−2.8 (3.3)，治療サイクル 3 で−1.3 (3.9)，治療サイクル 4 で−1.1 (2.8)，治療サイクル 5 で−1.8 (2.3)，治療サイクル 6 で−1.3 (1.7) であった．

(j) ISI 合計スコアのベースラインからの変化量

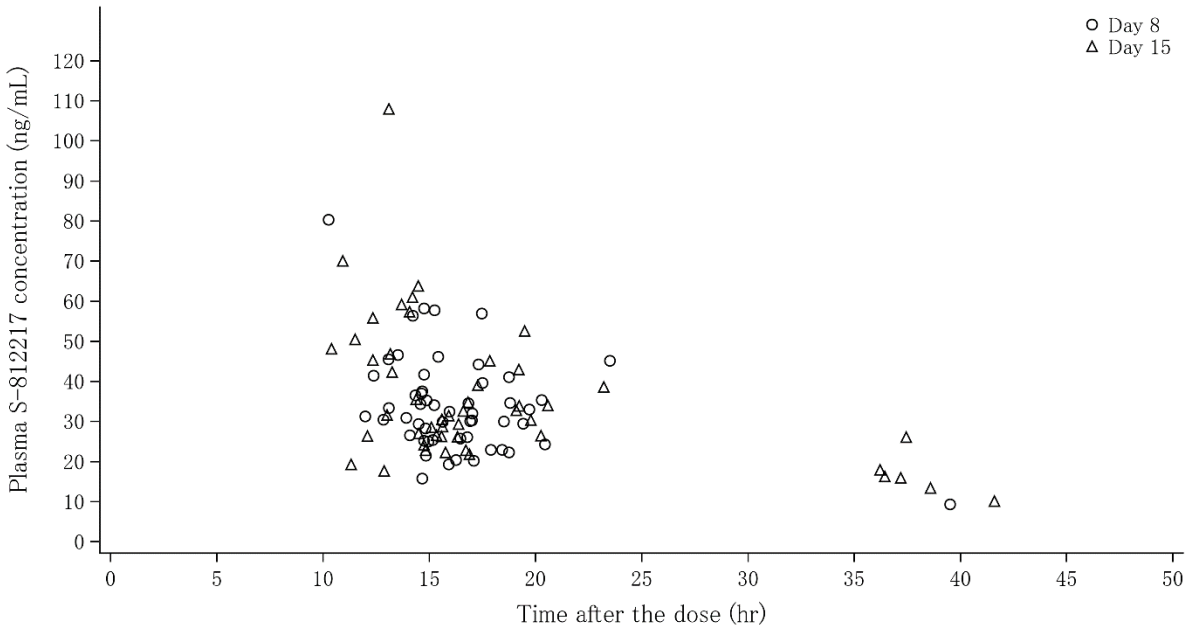
Part B の FAS を対象とした解析で，各サイクルの Day 15 の ISI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は，30 mg/30 mg 群では，治療サイクル 1 で−3.2 (5.2)，治療サイクル 2 で−3.1 (4.9)，治療サイクル 3 で−4.5 (5.1)，治療サイクル 4 で−5.2 (4.9)，治療サイクル 5 で−3.5 (3.3)，治療サイクル 6 で−5.7 (4.7) であった．プラセボ/30 mg 群では，治療サイクル 1 で−2.9 (3.5)，治療サイクル 2 で−4.3 (5.2)，治療サイクル 3 で−5.5 (5.8)，治療サイクル 4 で−2.8 (3.1)，治療サイクル 5 で−4.1 (5.3)，治療サイクル 6 で−4.1 (6.3) であった．

2.7.6.18.2.3 薬物動態

PK 濃度集団を対象とした Part A 及び Part B (治療サイクル 1 及び 2) の個別の血漿中ズラノロン濃度を，それぞれ図 2.7.6.18-2 及び図 2.7.6.18-3 に示す.

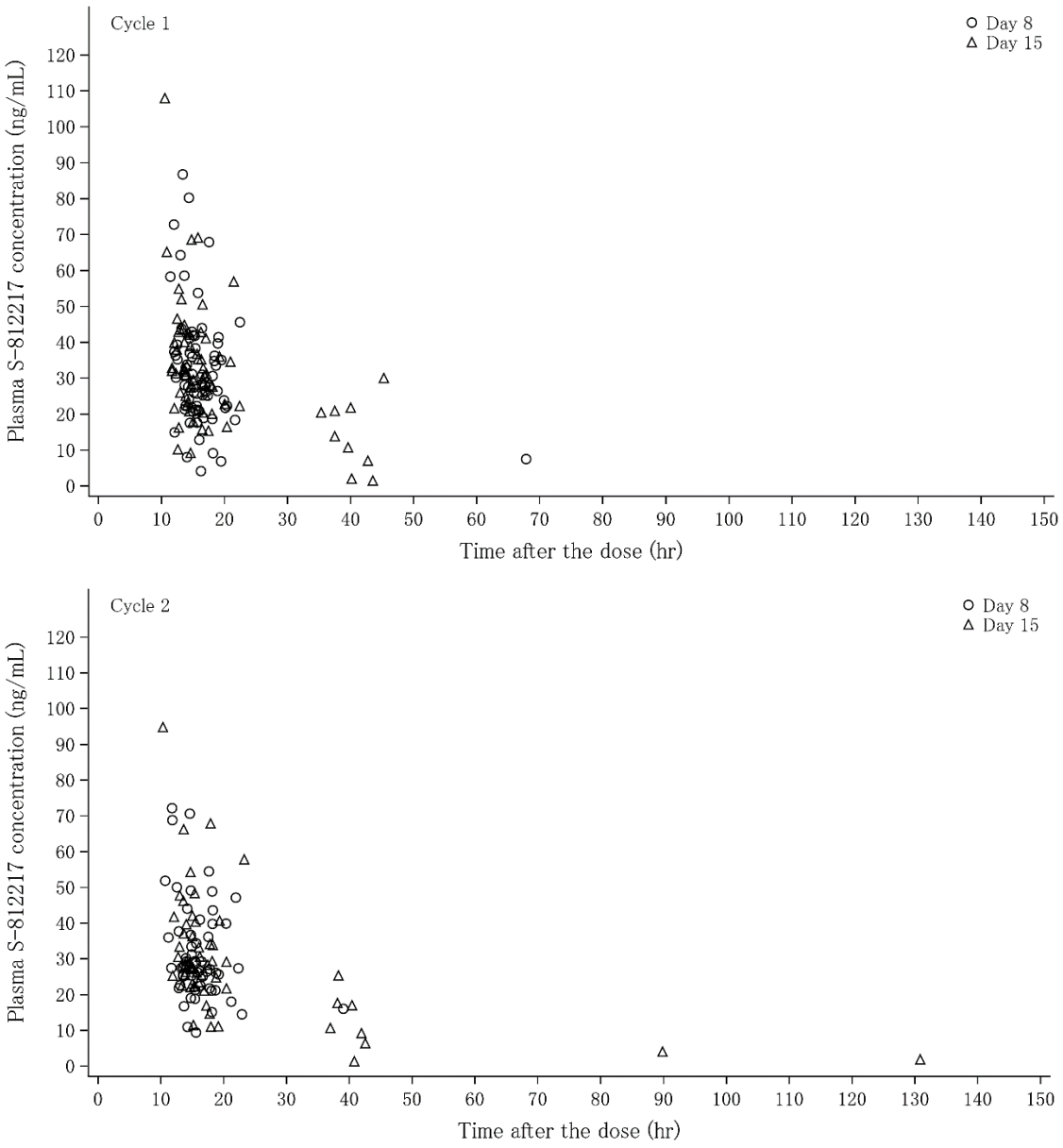
Part A 並びに Part B の治療サイクル 1 及び 2 のいずれにおいても，Day 8 と Day 15 の血漿中ズラノロン濃度の間に臨床的に意味のある差は認められなかった.

図 2.7.6.18-2 血漿中ズラノロン濃度 (Part A，PK 濃度集団)



S-812217 = zuranolone
出典：5.3.5.1-03_Figure 14.3.10.1

図 2.7.6.18-3 治療サイクル 1 及び 2 の血漿中ズラノロン濃度 (Part B，PK 濃度集団)



S-812217 = zuranolone
出典：5.3.5.1-03_Figure 14.3.10.2

2.7.6.18.2.4 安全性

(1) 有害事象

(A) Part A

治療期から後観察期を通じた Part A の有害事象の概要を表 2.7.6.18-20 に示す.

有害事象の発現割合は，30 mg 群 67.3% (37/55 例)，プラセボ群 42.3% (22/52 例) であった．副作用の発現割合は，30 mg 群 41.8% (23/55 例)，プラセボ群 11.5% (6/52 例) であった．死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 例で認められた．投与中止に至った有害事象は，30 mg 群の 1 例で認められた．

表 2.7.6.18-20 有害事象の概要 (Part A，安全性解析対象集団)

	30 mg 群 N = 55	プラセボ群 N = 52
Treatment-emergent adverse events		
- Number of participants	37	22
- (Number of events)	(63)	(41)
- Percentage of participants (%)	67.3	42.3
- 95% confidence interval (%)	[53.3, 79.3]	[28.7, 56.8]
Treatment-related AEs		
- Number of participants	23	6
- (Number of events)	(30)	(8)
- Percentage of participants (%)	41.8	11.5
- 95% confidence interval (%)	[28.7, 55.9]	[4.4, 23.4]
Treatment-emergent adverse events with an outcome of death		
- Number of participants	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 6.5]	[0.0, 6.8]
Serious treatment-emergent adverse events other than deaths		
- Number of participants	0	1
- (Number of events)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	0.0	1.9
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 6.5]	[0.0, 10.3]
Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study intervention		
- Number of participants	1	0
- (Number of events)	(1)	(0)
- Percentage of participants (%)	1.8	0.0
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 9.7]	[0.0, 6.8]

AE = adverse event
Treatment-emergent adverse events (TEAEs) defined as any AEs reported after the initial dose of the study intervention.
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
TEAEs and treatment-related AEs that occurred by the end of follow-up period in Part A (Week 8) were included in this analysis.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.3.1.1.1.1, Table 14.3.1.1.2.1

Part A の全ての有害事象を表 2.7.6.18-21 に，全ての副作用を表 2.7.6.18-22 に示す.

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は，治療期では傾眠 (30 mg 群 20.0% [11/55 例]，プラセボ群 3.8% [2/52 例]，以下同順)，浮動性めまい (7.3% [4/55 例]，1.9% [1/52 例])，及び悪心 (7.3% [4/55 例]，0% [0/52 例])，後観察期では上咽頭炎 (5.5% [3/55 例]，3.8% [2/52 例])，悪心 (5.5% [3/55 例]，3.8% [2/52 例])，及び背部痛 (0% [0/55 例]，5.8% [3/52 例]) であった.

高度の有害事象は認められなかった. 中等度の有害事象は, 治療期では, 30 mg 群で 2 例 (3.6%) に 2 件，プラセボ群で 2 例 (3.8%) に 2 件，後観察期では，30 mg 群で 5 例 (9.1%) に 5 件，プラセボ群で 3 例 (5.8%) に 3 件認められた.

治療期の 1 件 (30 mg 群 1 件 [栄養補給障害])，後観察期の 8 件 (30 mg 群 4 件 [悪心 2 件，不眠症 1 件，ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性 1 件]，プラセボ群 4 件 [手根管症候群，眼精疲労，悪心，腱付着部症の各 1 件]) の有害事象を除き，全ての有害事象が回復又は軽快した.

いずれかの群で 5%以上に発現した副作用は，治療期では傾眠 (30 mg 群 20.0% [11/55 例]，プラセボ群 3.8% [2/52 例]，以下同順)，浮動性めまい (7.3% [4/55 例]，0% [0/52 例])，及び悪心 (7.3% [4/55 例]，0% [0/52 例]) であり，後観察期ではなかった.

表 2.7.6.18-21 全ての有害事象 (Part A，安全性解析対象集団)

System organ class [a] - Preferred term	30 mg 群				プラセボ群			
	Treatment period N = 55		Follow-up period N = 55		Treatment period N = 52		Follow-up period N = 52	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	27 (49.1)	38	20 (36.4)	25	12 (23.1)	18	15 (28.8)	23
感染症および寄生虫症	3 (5.5)	3	4 (7.3)	4	0	0	3 (5.8)	3
- 上咽頭炎	2 (3.6)	2	3 (5.5)	3	0	0	2 (3.8)	2
- インフルエンザ	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 副鼻腔炎	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
代謝および栄養障害	2 (3.6)	2	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 栄養補給障害	2 (3.6)	2	0	0	0	0	0	0
- テタニー	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
精神障害	1 (1.8)	1	2 (3.6)	2	2 (3.8)	3	1 (1.9)	1
- 不眠症	0	0	2 (3.6)	2	2 (3.8)	2	1 (1.9)	1
- パニック発作	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
神経系障害	14 (25.5)	16	1 (1.8)	1	4 (7.7)	5	2 (3.8)	2
- 傾眠	11 (20.0)	11	0	0	2 (3.8)	2	0	0
- 浮動性めまい	4 (7.3)	5	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 頭痛	0	0	1 (1.8)	1	1 (1.9)	1	0	0
- 手根管症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 頭部不快感	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 過眠症	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
眼障害	0	0	2 (3.6)	2	0	0	1 (1.9)	1
- ドライアイ	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 羞明	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 眼精疲労	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
耳および迷路障害	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 耳鳴	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1	0	0	1 (1.9)	1
- 洞性徐脈	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 動悸	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 鼻漏	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	7 (12.7)	7	6 (10.9)	7	2 (3.8)	2	4 (7.7)	5
- 悪心	4 (7.3)	4	3 (5.5)	3	0	0	2 (3.8)	2
- 齲歯	0	0	2 (3.6)	2	0	0	0	0
- 下痢	2 (3.6)	2	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 上腹部痛	1 (1.8)	1	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 十二指腸潰瘍	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 歯痛	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 嘔吐	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 軟便	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.8)	1	1 (1.9)	1	0	0
- 肝機能異常	0	0	1 (1.8)	1	1 (1.9)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	2	2 (3.6)	2	0	0	0	0
- 発疹	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 多汗症	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0

System organ class [a] - Preferred term	30 mg 群				プラセボ群			
	Treatment period N = 55		Follow-up period N = 55		Treatment period N = 52		Follow-up period N = 52	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- そう痒症	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (1.9)	1	5 (9.6)	5
- 背部痛	0	0	0	0	1 (1.9)	1	3 (5.8)	3
- 腱付着部症	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 四肢不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.5)	3	0	0	3 (5.8)	3	2 (3.8)	2
- 口渇	2 (3.6)	2	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 無力症	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 倦怠感	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 発熱	0	0	0	0	1 (1.9)	1	2 (3.8)	2
臨床検査	1 (1.8)	2	4 (7.3)	4	2 (3.8)	2	1 (1.9)	1
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.6)	2	1 (1.9)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.8)	1	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8)	1	0	0	0	0	1 (1.9)	1
- 熱中症	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1

TEAE = treatment-emergent adverse event
event: Number of events
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
a System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-03_Table 14.3.1.2.1.1

表 2.7.6.18-22 全ての副作用 (Part A，安全性解析対象集団)

System organ class [a] - Preferred term	30 mg 群				プラセボ群			
	Treatment period N = 55		Follow-up period N = 55		Treatment period N = 52		Follow-up period N = 52	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	21 (38.2)	28	2 (3.6)	2	6 (11.5)	8	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (3.8)	3	0	0
- 不眠症	0	0	0	0	2 (3.8)	2	0	0
- 落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
神経系障害	14 (25.5)	16	0	0	2 (3.8)	2	0	0
- 傾眠	11 (20.0)	11	0	0	2 (3.8)	2	0	0
- 浮動性めまい	4 (7.3)	5	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
- 洞性徐脈	0	0	1 (1.8)	1	0	0	0	0
胃腸障害	6 (10.9)	6	0	0	0	0	0	0
- 悪心	4 (7.3)	4	0	0	0	0	0	0
- 下痢	2 (3.6)	2	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 肝機能異常	0	0	0	0	1 (1.9)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	2	0	0	0	0	0	0
- 多汗症	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 発疹	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0

System organ class [a] - Preferred term	30 mg 群				プラセボ群			
	Treatment period N = 55		Follow-up period N = 55		Treatment period N = 52		Follow-up period N = 52	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	2	0	0	1 (1.9)	1	0	0
- 無力症	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 口渇	1 (1.8)	1	0	0	1 (1.9)	1	0	0
臨床検査	1 (1.8)	2	1 (1.8)	1	1 (1.9)	1	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.8)	1	1 (1.9)	1	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.8)	1	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event
event: Number of events
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
a System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-03_Table 14.3.1.2.2.1

(B) Part B

Part B の各治療サイクルの有害事象の概要を表 2.7.6.18-23 に示す.

30 mg/30 mg 群の各治療サイクルの有害事象の発現割合は，治療サイクル 1 で 45.5% (20/44 例)，治療サイクル 2 で 55.6% (20/36 例)，治療サイクル 3 で 57.7% (15/26 例)，治療サイクル 4 で 57.9% (11/19 例)，治療サイクル 5 で 45.5% (5/11 例)，治療サイクル 6 で 28.6% (2/7 例) であった．プラセボ/30 mg 群の各治療サイクルの有害事象の発現割合は，治療サイクル 1 で 59.4% (19/32 例)，治療サイクル 2 で 48.0% (12/25 例)，治療サイクル 3 で 68.4% (13/19 例)，治療サイクル 4 で 53.3% (8/15 例)，治療サイクル 5 で 44.4% (4/9 例)，治療サイクル 6 で 57.1% (4/7 例) であった．治療サイクル数の増加に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向はなかった.

Part B を通した副作用の発現割合は，30 mg/30 mg 群で 19.1% (9/47 例)，プラセボ/30 mg 群で 22.9% (8/35 例) であった．死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は，30 mg/30 mg 群の 1 例で認められた．投与中止に至った有害事象は，30 mg/30 mg 群で 6.4% (3/47 例)，プラセボ/30 mg 群で 2.9% (1/35 例) に認められた.

表 2.7.6.18-23 有害事象の概要 (Part B，安全性解析対象集団)

	30 mg/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 6	1 N = 44	2 N = 36	3 N = 26	4 N = 19	5 N = 11	6 N = 7	Overall N = 47
Treatment-emergent adverse events								
- Number of participants	1	20	20	15	11	5	2	38
- (Number of events)	(1)	(29)	(35)	(24)	(16)	(9)	(5)	(119)
- Percentage of participants (%)	16.7	45.5	55.6	57.7	57.9	45.5	28.6	80.9
- 95% confidence interval (%)	[0.4, 64.1]	[30.4, 61.2]	[38.1, 72.1]	[36.9, 76.6]	[33.5, 79.7]	[16.7, 76.6]	[3.7, 71.0]	[66.7, 90.9]
Treatment-related AEs								
- Number of participants	0	4	7	2	1	0	0	9
- (Number of events)	(0)	(5)	(13)	(4)	(2)	(0)	(0)	(24)

	30 mg/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 6	1 N = 44	2 N = 36	3 N = 26	4 N = 19	5 N = 11	6 N = 7	Overall N = 47
- Percentage of participants (%)	0.0	9.1	19.4	7.7	5.3	0.0	0.0	19.1
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 45.9]	[2.5, 21.7]	[8.2, 36.0]	[0.9, 25.1]	[0.1, 26.0]	[0.0, 28.5]	[0.0, 41.0]	[9.1, 33.3]
Treatment-emergent adverse events with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 45.9]	[0.0, 8.0]	[0.0, 9.7]	[0.0, 13.2]	[0.0, 17.6]	[0.0, 28.5]	[0.0, 41.0]	[0.0, 7.5]
Serious treatment-emergent adverse events other than deaths								
- Number of participants	0	0	1	0	0	0	0	1
- (Number of events)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	2.8	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 45.9]	[0.0, 8.0]	[0.1, 14.5]	[0.0, 13.2]	[0.0, 17.6]	[0.0, 28.5]	[0.0, 41.0]	[0.1, 11.3]
Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study intervention								
- Number of participants	0	0	3	0	0	0	0	3
- (Number of events)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	8.3	0.0	0.0	0.0	0.0	6.4
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 45.9]	[0.0, 8.0]	[1.8, 22.5]	[0.0, 13.2]	[0.0, 17.6]	[0.0, 28.5]	[0.0, 41.0]	[1.3, 17.5]

	プラセボ/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 8	1 N = 32	2 N = 25	3 N = 19	4 N = 15	5 N = 9	6 N = 7	Overall N = 35
Treatment-emergent adverse events								
- Number of participants	2	19	12	13	8	4	4	28
- (Number of events)	(5)	(39)	(22)	(15)	(13)	(8)	(6)	(108)
- Percentage of participants (%)	25.0	59.4	48.0	68.4	53.3	44.4	57.1	80.0
- 95% confidence interval (%)	[3.2, 65.1]	[40.6, 76.3]	[27.8, 68.7]	[43.4, 87.4]	[26.6, 78.7]	[13.7, 78.8]	[18.4, 90.1]	[63.1, 91.6]
Treatment-related AEs								
- Number of participants	0	8	4	4	1	2	2	8
- (Number of events)	(0)	(14)	(5)	(5)	(1)	(3)	(2)	(30)
- Percentage of participants (%)	0.0	25.0	16.0	21.1	6.7	22.2	28.6	22.9
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 36.9]	[11.5, 43.4]	[4.5, 36.1]	[6.1, 45.6]	[0.2, 31.9]	[2.8, 60.0]	[3.7, 71.0]	[10.4, 40.1]
Treatment-emergent adverse events with an outcome of death								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 36.9]	[0.0, 10.9]	[0.0, 13.7]	[0.0, 17.6]	[0.0, 21.8]	[0.0, 33.6]	[0.0, 41.0]	[0.0, 10.0]
Serious treatment-emergent adverse events other than deaths								
- Number of participants	0	0	0	0	0	0	0	0
- (Number of events)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 36.9]	[0.0, 10.9]	[0.0, 13.7]	[0.0, 17.6]	[0.0, 21.8]	[0.0, 33.6]	[0.0, 41.0]	[0.0, 10.0]
Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study intervention								

	プラセボ/30 mg 群 Cycle in Part B							
	0 [a] N = 8	1 N = 32	2 N = 25	3 N = 19	4 N = 15	5 N = 9	6 N = 7	Overall N = 35
- Number of participants	0	0	1	0	0	0	0	1
- (Number of events)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
- Percentage of participants (%)	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.9
- 95% confidence interval (%)	[0.0, 36.9]	[0.0, 10.9]	[0.1, 20.4]	[0.0, 17.6]	[0.0, 21.8]	[0.0, 33.6]	[0.0, 41.0]	[0.1, 14.9]

AE = Adverse Event
The confidence intervals were calculated by using Clopper-Pearson method.
a　Participants who experienced no treatment period in Part B and their adverse events at that period were summarized as cycle 0.
出典：5.3.5.1-03_Table 14.3.1.1.1.2, Table 14.3.1.1.2.2

治療期及び後観察期で発現した Part B の全ての有害事象を表 2.7.6.18-24 に，全ての副作用を表 2.7.6.18-25 に示す．また，効果維持観察期で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.18-26 に示す．なお，効果維持観察期で発現した副作用はなかった．

各治療サイクルの治療期で，いずれかの群で 5%以上 (ただし，例数が 20 例以下の群 [30 mg/30 mg 群の治療サイクル 4 以降及びプラセボ/30 mg 群の治療サイクル 3 以降] では 2 例以上) に認められた有害事象は，治療サイクル 1 での傾眠 (30 mg/30 mg 群 6.8% [3 例]，プラセボ/30 mg 群 9.4% [3 例]，以下同順) 及び口渇 (2.3% [1 例]，6.3% [2 例])，治療サイクル 2 での傾眠 (8.3% [3 例]，8.0% [2 例]) 及び浮動性めまい (5.6% [2 例]，4.0% [1 例]) であった．各治療サイクルの後観察期で，いずれかの群で 5%以上 (ただし，例数が 20 例以下の群 [30 mg/30 mg 群の治療サイクル 4 以降及びプラセボ/30 mg 群の治療サイクル 3 以降] では 2 例以上) に認められた有害事象は，治療サイクル 1 での高血圧 (0% [0 例]，6.3% [2 例]) 及び下痢 (0% [0 例]，6.3% [2 例])，治療サイクル 2 での上咽頭炎 (5.6% [2 例]，8.0% [2 例]) 及び嘔吐 (5.6% [2 例]，0% [0 例])，治療サイクル 3 での上咽頭炎 (7.7% [2 例]，10.5% [2 例])，治療サイクル 4 での副鼻腔炎 (10.5% [2 例]，0% [0 例]) 及び COVID-19 (10.5% [2 例]，0% [0 例])，治療サイクル 5 での上咽頭炎 (0% [0 例]，33.3% [3 例]) であった．Part A 及び Part B を通してズラノロンを投与した回数に基づき評価した効果維持観察期で，各治療サイクルのいずれかの群で 5%以上 (ただし，例数が 20 例以下の群では 2 例以上) に認められた有害事象は，治療サイクル 1 での上咽頭炎 (0.0% [0 例]，30.0% [3 例]) であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

高度の有害事象は認められなかった．中等度の有害事象は，治療期では，30 mg/30 mg 群で 8 件，プラセボ群で 1 件，後観察期では，30 mg/30 mg 群で 9 件，プラセボ群で 2 件認められた．効果維持観察期では，30 mg/30 mg 群で 4 件認められ，プラセボ群では 1 件も認められなかった．

ほとんどの有害事象は回復又は軽快した．回復しなかった有害事象の内訳は，治療サイクル 1 の治療期 1 件 (プラセボ/30 mg 群 1 件 [背部痛 1 件])，後観察期 4 件 (30 mg/30 mg 群 3 件 [痔出血，四肢不快感，重度月経出血の各 1 件]，プラセボ/30 mg 群 1 件 [足部白癬 1 件])，効果維持観察期 1 件 (30 mg/30 mg 群 1 件 [外傷後頚部症候群 1 件])，治療サイクル 2 の後観察期 4 件 (30 mg/30 mg 群 2 件 [高尿酸血症，乾皮症の各 1 件]，プラセボ/30 mg 群 2 件 [糖尿病網膜症，湿疹の各 1 件])，効果維持観察期 2 件 (30 mg/30 mg 群 2 件 [頭痛，乾皮症の各 1 件])，治療サイクル 3 の治療期 1 件 (30 mg/30 mg 群 1 件 [蕁麻疹 1 件])，後観察期 1 件 (プラセボ/30 mg 群 1

件 [耳鳴 1 件]), 治療サイクル 4 の治療期 1 件 (プラセボ/30 mg 群 1 件 [羞明 1 件]), 後観察期 4 件 (30 mg/30 mg 群 2 件 [上咽頭炎, 季節性アレルギーの各 1 件], プラセボ/30 mg 群 2 件 [上咽頭炎, 乾皮症の各 1 件]), 治療サイクル 5 の後観察期 1 件 (30 mg/30 mg 群 1 件 [季節性アレルギー1 件]), 治療サイクル 6 の後観察期 1 件 (30 mg/30 mg 群 1 件 [喘息 1 件]) であった.

各治療サイクルの治療期で, いずれかの群で 5%以上に認められた副作用 (ただし, 例数が 20 例以下の群 [30 mg/30 mg 群の治療サイクル 4 以降及びプラセボ/30 mg 群の治療サイクル 3 以降] では 2 例以上) は, 治療サイクル 1 での傾眠 (30 mg/30 mg 群 6.8% [3 例], プラセボ/30 mg 群 9.4% [3 例], 以下同順) 及び口渇 (2.3% [1 例], 6.3% [2 例]), 治療サイクル 2 での傾眠 (8.3% [3 例], 4.0% [1 例]) 及び浮動性めまい (5.6% [2 例], 4.0% [1 例]) であった. 各治療サイクルの後観察期では, いずれの群でも副作用は報告されなかった. 全ての副作用が回復又は軽快した.

表 2.7.6.18-24 全ての有害事象 (Part B，安全性解析対象集団)

Cycle 1

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 44		Follow-up period N = 44		Treatment period N = 32		Follow-up period N = 32		Treatment period N = 76		Follow-up period N = 76	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	11 (25.0)	13	8 (18.2)	10	11 (34.4)	20	10 (31.3)	15	22 (28.9)	33	18 (23.7)	25
感染症および寄生虫症	2 (4.5)	2	2 (4.5)	2	1 (3.1)	1	3 (9.4)	3	3 (3.9)	3	5 (6.6)	5
- 上咽頭炎	1 (2.3)	1	2 (4.5)	2	0	0	1 (3.1)	1	1 (1.3)	1	3 (3.9)	3
- 胃腸炎	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 足部白癬	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
- ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 貧血	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0
精神障害	0	0	0	0	3 (9.4)	4	0	0	3 (3.9)	4	0	0
- 脱抑制	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 易刺激性	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 言葉もれ	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 夢遊症	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
神経系障害	4 (9.1)	4	0	0	5 (15.6)	6	2 (6.3)	2	9 (11.8)	10	2 (2.6)	2
- 傾眠	3 (6.8)	3	0	0	3 (9.4)	3	0	0	6 (7.9)	6	0	0
- 浮動性めまい	1 (2.3)	1	0	0	1 (3.1)	1	0	0	2 (2.6)	2	0	0
- 注意力障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 精神的機能障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (6.3)	2	0	0	2 (2.6)	2
- 高血圧	0	0	0	0	0	0	2 (6.3)	2	0	0	2 (2.6)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
- 咳嗽	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 咳喘息	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
胃腸障害	3 (6.8)	3	3 (6.8)	3	1 (3.1)	1	3 (9.4)	3	4 (5.3)	4	6 (7.9)	6
- 下痢	1 (2.3)	1	0	0	1 (3.1)	1	2 (6.3)	2	2 (2.6)	2	2 (2.6)	2
- 嘔吐	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	0	0	0	0	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
- 胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 悪心	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 歯周病	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
- 痔出血	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 脂肪肝	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.3)	1	2 (6.3)	2	1 (3.1)	1	2 (2.6)	2	2 (2.6)	2
- 背部痛	0	0	0	0	1 (3.1)	1	1 (3.1)	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
- 四肢不快感	0	0	1 (2.3)	1	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
- 尿閉	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
- 重度月経出血	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	1	0	0	3 (9.4)	3	1 (3.1)	1	4 (5.3)	4	1 (1.3)	1
- 口渇	1 (2.3)	1	0	0	2 (6.3)	2	0	0	3 (3.9)	3	0	0
- 発熱	0	0	0	0	1 (3.1)	1	1 (3.1)	1	1 (1.3)	1	1 (1.3)	1
臨床検査	1 (2.3)	1	1 (2.3)	1	2 (6.3)	2	1 (3.1)	1	3 (3.9)	3	2 (2.6)	2
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 44		Follow-up period N = 44		Treatment period N = 32		Follow-up period N = 32		Treatment period N = 76		Follow-up period N = 76	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 血中カリウム減少	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
- 血中尿素増加	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.3)	1	0	0	1 (3.1)	1	0	0	2 (2.6)	2
- 節足動物刺傷	0	0	1 (2.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1
- 挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1

Cycle 2

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N=36		Follow-up period N = 36		Treatment period N = 25		Follow-up period N = 25		Treatment period N = 61		Follow-up period N = 61	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	11 (30.6)	17	10 (27.8)	13	8 (32.0)	16	5 (20.0)	5	19 (31.1)	33	15 (24.6)	18
感染症および寄生虫症	0	0	3 (8.3)	3	0	0	3 (12.0)	3	0	0	6 (9.8)	6
- 上咽頭炎	0	0	2 (5.6)	2	0	0	2 (8.0)	2	0	0	4 (6.6)	4
- 外耳炎	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 脂肪腫	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
- 高尿酸血症	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
精神障害	1 (2.8)	1	0	0	1 (4.0)	2	0	0	2 (3.3)	3	0	0
- 攻撃性	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 不眠症	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 過覚醒	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
神経系障害	5 (13.9)	6	1 (2.8)	1	3 (12.0)	3	0	0	8 (13.1)	9	1 (1.6)	1
- 傾眠	3 (8.3)	3	0	0	2 (8.0)	2	0	0	5 (8.2)	5	0	0
- 浮動性めまい	2 (5.6)	2	0	0	1 (4.0)	1	0	0	3 (4.9)	3	0	0
- 頭痛	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
- 鎮静	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1
- 糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.8)	1	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1
- 鼻出血	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 口腔咽頭痛	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
胃腸障害	1 (2.8)	1	3 (8.3)	3	0	0	0	0	1 (1.6)	1	3 (4.9)	3
- 嘔吐	0	0	2 (5.6)	2	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2
- 便秘	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
- 悪心	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
肝胆道系障害	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 肝機能異常	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	1	1 (2.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	1 (1.6)	1	2 (3.3)	2
- 湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1
- 多汗症	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 乾皮症	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.8)	1	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N=36		Follow-up period N = 36		Treatment period N = 25		Follow-up period N = 25		Treatment period N = 61		Follow-up period N = 61	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 背部痛	0	0	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1
- 四肢不快感	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (4.0)	2	0	0	1 (1.6)	2	0	0
- 排尿困難	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 血尿	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 月経中間期出血	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	1	0	0	1 (4.0)	3	0	0	2 (3.3)	4	0	0
- 悪寒	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 口渇	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- ワクチン接種部位リンパ節腫脹	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- ワクチン接種部位腫脹	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
臨床検査	2 (5.6)	4	1 (2.8)	2	1 (4.0)	1	0	0	3 (4.9)	5	1 (1.6)	2
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	1	1 (2.8)	1	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	1	1 (2.8)	1	0	0	0	0	1 (1.6)	1	1 (1.6)	1
- 血中尿酸減少	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 体重増加	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (4.0)	3	0	0	1 (1.6)	3	0	0
- ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 処置による頭痛	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 処置後発熱	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0

Cycle 3

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 26		Follow-up period N = 26		Treatment period N = 19		Follow-up period N = 19		Treatment period N = 45		Follow-up period N = 45	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	8 (30.8)	10	10 (38.5)	11	7 (36.8)	8	4 (21.1)	4	15 (33.3)	18	14 (31.1)	15
感染症および寄生虫症	1 (3.8)	1	5 (19.2)	5	1 (5.3)	1	2 (10.5)	2	2 (4.4)	2	7 (15.6)	7
- 上咽頭炎	1 (3.8)	1	2 (7.7)	2	0	0	2 (10.5)	2	1 (2.2)	1	4 (8.9)	4
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (3.8)	1	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	1 (2.2)	1
- インフルエンザ	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
- 副鼻腔炎	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
精神障害	0	0	1 (3.8)	1	2 (10.5)	2	0	0	2 (4.4)	2	1 (2.2)	1
- 攻撃性	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 歯ぎしり	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
- 軽躁	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
神経系障害	2 (7.7)	3	1 (3.8)	1	0	0	1 (5.3)	1	2 (4.4)	3	2 (4.4)	2
- 浮動性めまい	1 (3.8)	1	0	0	0	0	1 (5.3)	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	1
- 頭部不快感	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 頭痛	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
- 鎮静	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (3.8)	1	0	0	0	0	1 (5.3)	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	1
- 耳鳴	1 (3.8)	1	0	0	0	0	1 (5.3)	1	1 (2.2)	1	1 (2.2)	1

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 26		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 26		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 19		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 19		Total Treatment period N = 45		Total Follow-up period N = 45	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 口腔咽頭痛	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
胃腸障害	2 (7.7)	2	1 (3.8)	1	0	0	0	0	2 (4.4)	2	1 (2.2)	1
- 消化不良	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 悪心	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 歯周の炎症	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 蕁麻疹	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2 (10.5)	2	0	0	2 (4.4)	2	0	0
- 筋肉痛	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 四肢不快感	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
腎および尿路障害	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 尿管結石症	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (10.5)	2	0	0	2 (4.4)	2	0	0
- 異常感	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 口渇	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (7.7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4)	2
- 熱中症	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1
- 処置後発熱	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1

Cycle 4

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 19		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 19		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 15		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 15		Total Treatment period N = 34		Total Follow-up period N = 34	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	4 (21.1)	5	8 (42.1)	11	4 (26.7)	4	5 (33.3)	9	8 (23.5)	9	13 (38.2)	20
感染症および寄生虫症	2 (10.5)	2	3 (15.8)	5	1 (6.7)	1	4 (26.7)	4	3 (8.8)	3	7 (20.6)	9
- 上咽頭炎	1 (5.3)	1	1 (5.3)	1	1 (6.7)	1	1 (6.7)	1	2 (5.9)	2	2 (5.9)	2
- 副鼻腔炎	0	0	2 (10.5)	2	0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	2
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	2 (10.5)	2	0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	2
- 膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- 歯周炎	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- 咽頭炎	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1	0	0
免疫系障害	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
- 季節性アレルギー	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
神経系障害	1 (5.3)	2	0	0	1 (6.7)	1	2 (13.3)	2	2 (5.9)	3	2 (5.9)	2
- 浮動性めまい	1 (5.3)	1	0	0	0	0	1 (6.7)	1	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1
- 頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- 鎮静	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1	0	0

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 19		Follow-up period N = 19		Treatment period N = 15		Follow-up period N = 15		Treatment period N = 34		Follow-up period N = 34	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 羞明	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1	0	0
胃腸障害	1 (5.3)	1	1 (5.3)	1	0	0	0	0	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1
- 悪心	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1	0	0
- 歯周の炎症	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- 乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.3)	1	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1	1 (2.9)	1
- 発熱	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1	0	0
- ワクチン接種部位疼痛	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
臨床検査	0	0	2 (10.5)	2	0	0	1 (6.7)	2	0	0	3 (8.8)	4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
- 血中カリウム減少	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1
- 処置後発熱	0	0	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1

Cycle 5

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 11		Follow-up period N = 11		Treatment period N = 9		Follow-up period N = 9		Treatment period N = 20		Follow-up period N = 20	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	2 (18.2)	3	4 (36.4)	6	2 (22.2)	3	4 (44.4)	5	4 (20.0)	6	8 (40.0)	11
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	1	0	0	0	0	3 (33.3)	4	1 (5.0)	1	3 (15.0)	4
- 上咽頭炎	1 (9.1)	1	0	0	0	0	3 (33.3)	3	1 (5.0)	1	3 (15.0)	3
- 膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1
免疫系障害	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
- 季節性アレルギー	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
精神障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
- 軽躁	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
神経系障害	0	0	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
- 頭痛	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
胃腸障害	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
- 悪心	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
肝胆道系障害	1 (9.1)	1	1 (9.1)	1	0	0	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
- 高ビリルビン血症	1 (9.1)	1	1 (9.1)	1	0	0	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (9.1)	2	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	1 (5.0)	2
- 倦怠感	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
- 発熱	0	0	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1
- 口渇	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
臨床検査	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0
- 血中トリグリセリド増加	1 (9.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 11		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 11		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 9		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 9		Total Treatment period N = 20		Total Follow-up period N = 20	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1

Cycle 6

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 7		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 7		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 7		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 7		Total Treatment period N = 14		Total Follow-up period N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	0	0	2 (28.6)	5	3 (42.9)	3	2 (28.6)	3	3 (21.4)	3	4 (28.6)	8
感染症および寄生虫症	0	0	1 (14.3)	2	0	0	2 (28.6)	2	0	0	3 (21.4)	4
- インフルエンザ	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (14.3)	1	0	0	2 (14.3)	2
- 上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (14.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1
- 脱水	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1
精神障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
- 脱抑制	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (28.6)	2	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2
- 喘息	0	0	1 (14.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1
- 喉頭不快感	0	0	1 (14.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1
肝胆道系障害	0	0	1 (14.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1
- 高ビリルビン血症	0	0	1 (14.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
- 筋肉痛	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
event: Number of events
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
a System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-03_ Table 14.3.1.2.1.2

表 2.7.6.18-25 全ての副作用 (Part B，安全性解析対象集団)

Cycle 1

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 44		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 44		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 32		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 32		Total Treatment period N = 76		Total Follow-up period N = 76	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	4 (9.1)	5	0	0	8 (25.0)	14	0	0	12 (15.8)	19	0	0
精神障害	0	0	0	0	3 (9.4)	4	0	0	3 (3.9)	4	0	0
- 脱抑制	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 易刺激性	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 言葉もれ	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 夢遊症	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
神経系障害	4 (9.1)	4	0	0	5 (15.6)	6	0	0	9 (11.8)	10	0	0
- 傾眠	3 (6.8)	3	0	0	3 (9.4)	3	0	0	6 (7.9)	6	0	0
- 浮動性めまい	1 (2.3)	1	0	0	1 (3.1)	1	0	0	2 (2.6)	2	0	0
- 注意力障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 44		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 44		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 32		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 32		Total Treatment period N = 76		Total Follow-up period N = 76	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
- 精神的機能障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 脂肪肝	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
- 四肢不快感	0	0	0	0	1 (3.1)	1	0	0	1 (1.3)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	1	0	0	2 (6.3)	2	0	0	3 (3.9)	3	0	0
- 口渇	1 (2.3)	1	0	0	2 (6.3)	2	0	0	3 (3.9)	3	0	0

Cycle 2

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 36		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 36		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 25		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 25		Total Treatment period N = 61		Total Follow-up period N = 61	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	7 (19.4)	13	0	0	4 (16.0)	5	0	0	11 (18.0)	18	0	0
精神障害	1 (2.8)	1	0	0	1 (4.0)	2	0	0	2 (3.3)	3	0	0
- 攻撃性	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 不眠症	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 過覚醒	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
神経系障害	5 (13.9)	6	0	0	2 (8.0)	2	0	0	7 (11.5)	8	0	0
- 傾眠	3 (8.3)	3	0	0	1 (4.0)	1	0	0	4 (6.6)	4	0	0
- 浮動性めまい	2 (5.6)	2	0	0	1 (4.0)	1	0	0	3 (4.9)	3	0	0
- 鎮静	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
胃腸障害	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 悪心	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 多汗症	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 四肢不快感	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 口渇	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
臨床検査	1 (2.8)	3	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	3	0	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0
- 血中尿酸減少	1 (2.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0

Cycle 3

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群 Treatment period N = 26		30 mg/30 mg 群 Follow-up period N = 26		プラセボ/30 mg 群 Treatment period N = 19		プラセボ/30 mg 群 Follow-up period N = 19		Total Treatment period N = 45		Total Follow-up period N = 45	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	2 (7.7)	4	0	0	4 (21.1)	5	0	0	6 (13.3)	9	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (10.5)	2	0	0	2 (4.4)	2	0	0
- 攻撃性	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 軽躁	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 26		Follow-up period N = 26		Treatment period N = 19		Follow-up period N = 19		Treatment period N = 45		Follow-up period N = 45	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
神経系障害	1 (3.8)	2	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	2	0	0
- 浮動性めまい	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 鎮静	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
胃腸障害	2 (7.7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4.4)	2	0	0
- 消化不良	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 悪心	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 四肢不快感	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (10.5)	2	0	0	2 (4.4)	2	0	0
- 異常感	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0
- 口渇	0	0	0	0	1 (5.3)	1	0	0	1 (2.2)	1	0	0

Cycle 4

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 19		Follow-up period N = 19		Treatment period N = 15		Follow-up period N = 15		Treatment period N = 34		Follow-up period N = 34	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	1 (5.3)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0	2 (5.9)	3	0	0
神経系障害	1 (5.3)	2	0	0	1 (6.7)	1	0	0	2 (5.9)	3	0	0
- 浮動性めまい	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1	0	0
- 鎮静	1 (5.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (6.7)	1	0	0	1 (2.9)	1	0	0

Cycle 5

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Toal			
	Treatment period N = 11		Follow-up period N = 11		Treatment period N = 9		Follow-up period N = 9		Treatment period N = 20		Follow-up period N = 20	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	0	0	0	0	2 (22.2)	3	0	0	2 (10.0)	3	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
- 軽躁	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0
- 口渇	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	1 (5.0)	1	0	0

Cycle 6

System organ class [a] - Preferred term	30 mg/30 mg 群				プラセボ/30 mg 群				Total			
	Treatment period N = 7		Follow-up period N = 7		Treatment period N = 7		Follow-up period N = 7		Treatment period N = 14		Follow-up period N = 14	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any treatment-related AE	0	0	0	0	2 (28.6)	2	0	0	2 (14.3)	2	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
- 脱抑制	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0
- 傾眠	0	0	0	0	1 (14.3)	1	0	0	1 (7.1)	1	0	0

AE = adverse event
event: Number of events
Treatment period: up to 2 weeks, Follow-up period: 2 to 8 weeks
The definition of N in Follow-up period is the same as that in Treatment period.
The adverse events that occurred after the discontinuation in Treatment period were counted as events in Follow-up period.
"Treatment-related AE" is defined as an event in which causality cannot be denied among adverse events reported after first administration of study intervention.
a System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1
出典：5.3.5.1-03_ Table 14.3.1.2.2.2

表 2.7.6.18-26 全ての有害事象 (効果維持観察期，安全性解析対象集団)

Exposure 0 [a]

System organ class [b] - Preferred term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 0		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 8		Total Durability observation period N = 8	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	0	0	2 (25.0)	5	2 (25.0)	5
感染症および寄生虫症	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
代謝および栄養障害	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
- 食欲減退	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
精神障害	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
- 不眠症	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
胃腸障害	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
- 齲歯	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1
- 背部痛	0	0	1 (12.5)	1	1 (12.5)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Number of treatment cycles through the study are defined as Exposure 1 to Exposure 7. Participants who had never taken S-812217 counted as Exposure 0. TEAE that occurred in each cycle was included in this analysis.
[b] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1

Exposure 1 [a]

System organ class [b] - Preferred term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 6		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 10		Total Durability observation period N = 16	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	1 (16.7)	1	4 (40.0)	4	5 (31.3)	5
感染症および寄生虫症	0	0	4 (40.0)	4	4 (25.0)	4
- 上咽頭炎	0	0	3 (30.0)	3	3 (18.8)	3
- ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (10.0)	1	1 (6.3)	1
臨床検査	1 (16.7)	1	0	0	1 (6.3)	1
- 尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (16.7)	1	0	0	1 (6.3)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Number of treatment cycles through the study are defined as Exposure 1 to Exposure 7. Participants who had never taken S-812217 counted as Exposure 0. TEAE that occurred in each cycle was included in this analysis.
[b] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1

Exposure 2 [a]

System organ class [b] - Preferred term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 10		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 5		Total Durability observation period N = 15	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	4 (40.0)	6	1 (20.0)	1	5 (33.3)	7
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	1	1 (20.0)	1	2 (13.3)	2
- 上咽頭炎	1 (10.0)	1	1 (20.0)	1	2 (13.3)	2
神経系障害	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
- 浮動性めまい	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
胃腸障害	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
- 消化不良	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
臨床検査	2 (20.0)	2	0	0	2 (13.3)	2
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
- 白血球数減少	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1
- 外傷後頚部症候群	1 (10.0)	1	0	0	1 (6.7)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Number of treatment cycles through the study are defined as Exposure 1 to Exposure 7. Participants who had never taken S-812217 counted as Exposure 0. TEAE that occurred in each cycle was included in this analysis.
[b] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1

Exposure 3 [a]

System organ class [b] - Preferred term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 11		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 2		Total Durability observation period N = 13	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	4 (36.4)	5	2 (100.0)	3	6 (46.2)	8
感染症および寄生虫症	1 (9.1)	2	1 (50.0)	1	2 (15.4)	3
- 上咽頭炎	1 (9.1)	1	1 (50.0)	1	2 (15.4)	2
- インフルエンザ	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
神経系障害	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
- 頭痛	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
血管障害	0	0	1 (50.0)	1	1 (7.7)	1
- 高血圧	0	0	1 (50.0)	1	1 (7.7)	1
胃腸障害	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
- 口内炎	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
- 乾皮症	1 (9.1)	1	0	0	1 (7.7)	1
臨床検査	0	0	1 (50.0)	1	1 (7.7)	1
- 体重増加	0	0	1 (50.0)	1	1 (7.7)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Number of treatment cycles through the study are defined as Exposure 1 to Exposure 7. Participants who had never taken S-812217 counted as Exposure 0. TEAE that occurred in each cycle was included in this analysis.
[b] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1

Exposure 4 [a]

System organ class [b] - Preferred term	S-812217 / S-812217 Durability observation period N = 5		Placebo / S-812217 Durability observation period N = 1		Total Durability observation period N = 6	
	n (%)	event	n (%)	event	n (%)	event
Participants with any TEAE	3 (60.0)	3	0	0	3 (50.0)	3
感染症および寄生虫症	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
- 上咽頭炎	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
胃腸障害	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
- 腹痛	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
腎および尿路障害	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1
- 血尿	1 (20.0)	1	0	0	1 (16.7)	1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
event: Number of events
[a] Number of treatment cycles through the study are defined as Exposure 1 to Exposure 7. Participants who had never taken S-812217 counted as Exposure 0. TEAE that occurred in each cycle was included in this analysis.
[b] System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1

Exposure 5 [a]

No treatment-emergent adverse event was reported.
[a] Number of treatment cycles through the study are defined as Exposure 1 to Exposure 7. Participants who had never taken S-812217 counted as Exposure 0. TEAE that occurred in each cycle was included in this analysis.
出典：M5.3.5.1-03_Table 14.3.1.2.1.3.2

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

(A) Part A

Part A の期間中，死亡例はなかった．

死亡以外の重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 例で認められた肝機能異常であった．当該事象の詳細を表 2.7.6.18-27 に示す．

当該事象は，軽度であり，治験薬の 14 日間投与終了翌日に発現し，発現後 32 日で回復した．治験責任 (分担) 医師によって，以下の理由から治験薬との因果関係は関連ありと判断された．また，治験依頼者も同様に治験薬との因果関係は関連ありと判断した．

- 治験薬の 14 日間投与終了翌日に発現したこと
- 併用の抗うつ薬以外に医薬品を服薬していなかったこと
- アルコールを摂取していなかったこと
- 強度の高い運動をしていなかったこと
- Day 1 から試験参加者の生活状況に変化はなかったこと
- 中等度の脂肪肝の所見があったが，治験薬投与開始後に ALT 値及び総ビリルビン値が増加したこと

表 2.7.6.18-27　　重篤な有害事象発現症例の詳細 (Part A)

Treatment Group	Sex/ Age (years)/ BMI/ Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a]/ Duration [b]	Severity/ Seriousness/ Causality	Action Taken [c]/ Other Action Taken [d]/ Outcome
プラセボ群	Male/ 2[redacted]/ 25.9/ 14	肝機能異常 (Hepatic function abnormal)	15 33	Mild Yes Related	Not applicable No Recovered/resolved
[病歴] 脂肪肝					
[併用薬・併用療法]* DULOXETINE HYDROCHLORIDE					
[経過] 投与開始 14 日前 投与開始日 (1 日目) 15 日目 (発現日) 18 日目 20 日目 26 日目 29 日目 35 日目 36 日目 47 日目 49 日目 57 日目 64 日目	Visit pre の検査を実施. Part A Visit 1 の検査を実施，1 日 1 回夕食後の治験薬の投与を開始した (ALT：67，総ビリルビン：0.8). Part A Visit 4 の検査を実施，重篤な肝機能異常の発現を認めた. 15 日目の検査結果 (ALT：141，総ビリルビン：2.6) が肝機能検査値に基づく中止基準に合致していたことが治験責任 (分担) 医師に伝達され，治験責任 (分担) 医師は電話により試験参加者の体調を確認し，安全性に懸念がないことを確認した. 治験責任 (分担) 医師は再び試験参加者に電話をして，体調に問題がないことを確認した. 肝機能事象発現後最初の追跡調査を行い，治験責任 (分担) 医師は安全性の懸念がないことを確認した. 肝機能事象発現後 2 度目の追跡調査を行い，治験責任 (分担) 医師は安全性の懸念がないことを確認した．治験責任 (分担) 医師は 26 日目の ALT 値 (ALT：56，総ビリルビン：2.3) が投与開始日のレベルに低下したことを確認した．この時点で治験責任 (分担) 医師は検査結果に基づき当該試験参加者の経過観察のみが必要と判断した. 肝機能事象発現後 3 度目の追跡調査を行い，治験責任 (分担) 医師は安全性の懸念がないことを確認した．治験責任 (分担) 医師は 29 日目の ALT 値 (ALT：52) が 2 度目の追跡調査時より低下していることを確認した．総ビリルビン値はほとんど変化がなかった (総ビリルビン：2.5) が，治験責任 (分担) 医師は時間の経過と共に総ビリルビン値も徐々に低下するものと判断した. 治験責任 (分担) 医師は前日に実施した 3 度目の追跡調査の予備的な結果 (ALT：74，総ビリルビン：1.1) を確認し，ALT 値は正常範囲外であるものの投与開始時のレベルに低下しており，総ビリルビン値は投与開始時の値に戻っていないが正常範囲内であることを確認した．治験責任 (分担) 医師は肝臓専門医の診察は不要と判断した．以上の結果により，治験責任 (分担) 医師は当該有害事象がほぼ回復したと判断した. 肝機能事象発現後 4 度目の追跡調査を行い，治験責任 (分担) 医師は安全性の懸念がないことを確認した．肝機能異常の重篤な有害事象は回復した. 治験責任 (分担) 医師は 47 日目に実施した肝機能事象発現後 4 度目の追跡調査の予備的な結果 (ALT：71，総ビリルビン：0.5) を確認し，ALT 値は正常範囲外であるものの前回の検査結果とほぼ同じであり総ビリルビン値は正常範囲内で安定していることを確認した. 当該有害事象は回復したと判断されたが，治験責任 (分担) 医師は試験参加者に肝臓専門医の診察を受け，超音波検査により安全性を確認することを推奨した. 試験参加者は治験実施施設に来院し，治験責任 (分担) 医師は試験参加者の体調を検査し，安全性の懸念がないことを確認した．試験参加者は抗うつ薬の用量及び用法は変えておらず，また，抗うつ薬以外の医薬品を服用していなかった．また，試験参加者は肝臓専門医の診察を受け，超音波検査が実施され，検査結果は中等度の脂肪肝であった．肝臓専門医の診療情報提供書には，「試験参加者は超音波検査を受け中等度の脂肪肝を有しているが，その他の顕著な異常は認められなかった．ALT 値の異常は脂肪肝の状態と整合すると判断された」と記載されていた. 治験責任 (分担) 医師は，57 日目に実施した超音波検査の結果と肝臓専門医の意見を確認し，ALT 値が投与開始時から正常範囲を超えたのは中等度の脂肪肝によるものと判断した．治験責任 (分担) 医師は中等度の脂肪肝の所見があったが治験薬投与開始後に				

	ALT 値及び総ビリルビン値が増加したため，当該有害事象を治験薬との関連ありと判断した．治験責任 (分担) 医師は，安全性の懸念はなく，上記の結果に基づき当該有害事象は回復したと判断した．治験責任 (分担) 医師は試験参加者に抗うつ薬を継続して服用するように伝え，食事に関する助言を行った．上記の結果に基づき治験責任 (分担) 医師は今後肝臓専門医による追加調査及び採血を含む他の調査の必要はないと判断した．
[担当医師コメント] 19 日目の時点で，以下の理由により治験薬との関連ありと判断した． • 当該有害事象は Visit 4 (15 日目) で発現した． • 試験参加者は併用の抗うつ薬以外に医薬品を服用していなかった． • 試験参加者はアルコールを摂取していなかった． • 試験参加者は強度が高い運動をしていなかった． • Visit 1 から試験参加者の生活状況に変化はなかった． 中等度の脂肪肝の所見があったが，治験薬投与開始後に ALT 値及び総ビリルビン値が増加したため，64 日目に当該有害事象は治験薬との関連ありと判断した．	
[治験依頼者の見解] 治験参加前に約 2 ヵ月間デュロキセチンを服用していた，中等度の脂肪肝を有する大うつ病患者で，治験薬投与完了の次の日 (15 日目) に肝機能検査値の異常 (ALT：141 IU/L，AST：72 IU/L 及び総ビリルビン：2.6 mg/dL) が認められた．ALT 値及び総ビリルビン値は治験薬投与前に軽度に上昇していたが，ALP 値は治験薬の投与前後で正常範囲内であった．ALT 値は当該有害事象の発現後 11 日でほぼ投与開始時の値に戻り，総ビリルビン値は当該有害事象の発現後 20 日でほぼ投与開始時の値に戻った．当該有害事象は約 1 ヵ月後に回復し，時間的な関連があるため治験薬との関連ありと判断した．	

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase
a 発現日 – 無作為化日 +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
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-03_Section 14.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.7，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.3

(B) Part B

Part B の期間中，死亡例はなかった．

死亡以外の重篤な有害事象は，30 mg/30 mg 群の 1 例で認められた肝機能異常であった．当該事象の詳細を表 2.7.6.18-28 に示す．

当該事象は，中等度であり，治療サイクル 2 の Day 9 に発現し，発現後 125 日で回復した．治験責任 (分担) 医師によって，以下の理由から治験薬との因果関係は関連なしと判断された．また，治験依頼者も治験薬との因果関係は関連なしと判断した．

- 治験薬を投与されていない期間に肝機能検査値の著しい上昇が認められ，治験薬投与との時間的関連がなかったこと
- 悪心による不十分な食事摂取に起因する栄養不良が肝機能悪化の原因である可能性を排除できなかったこと
- 消化器科担当医が当該事象を原因不明と判断したこと，また，当該事象発現時に治験薬以外の薬剤を併用していたため，当該事象が治験薬を原因とするものとは判断できなかったこと
- 医療機関 A の意見に基づくと，当該事象発現以降の肝機能異常はアルコールを原因とする可能性が極めて高かったことから，当該事象が治験薬を原因とすると結論付けることはできなかったこと

表 2.7.6.18-28 重篤な有害事象発現症例の詳細 (Part B)

Treatment Group	Sex/ Age (years)/ BMI/ Duration of Exposure (day)	Preferred Term (Reported Term)	Day of Onset [a]/ Duration [b]	Severity/ Seriousness/ Causality	Action Taken [c]/ Other Action Taken [d]/ Outcome
30 mg/30 mg 群	Female/ 4[redacted]/ 18.6 42	栄養補給障害 (poor feeding)	-13 22	Mild No ---	--- No Recovered/resolved
		尿路感染 (Urinary tract infection)	1 15	Mild No ---	--- No Recovered/resolved
		栄養補給障害 (Poor feeding)	15 ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved
		齲歯 (Dental caries)	24 17	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		悪心 (Queasy)	38 ---	Mild No Not related	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
		貧血 (Anaemia)	73 56	Mild No Not related	Not applicable No Recovered/resolved
		節足動物刺傷 (Sting)	110 48	Mild No Not related	Not applicable Yes Recovered/resolved
		肝機能異常 (Hepatic function abnormal)	122 126	Moderate Yes Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved
		高尿酸血症 (Hyperuricaemia)	135 ---	Mild No Not related	Not applicable No Not recovered/not resolved

[病歴]
橈骨神経麻痺 (Previous disease), 眼精疲労, ドライアイ, 月経困難症, 頚部痛, 季節性アレルギー, 熱傷 (以上, Current disease)

[併用薬・併用療法] *
VORTIOXETINE HYDROBROMIDE, SENNOSIDE A+B, FAMOTIDINE, HEPARINOID, SUVOREXANT, RUPATADINE FUMARATE, LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE, RETINOL PALMITATE;TOCOPHERYL ACETATE, CAMPHOR;DEXAMETHASONE ACETATE;DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE;LEVOMENTHOL;O-CYMEN-5Y-OL

[経過]

投与開始 13 日前	Visit pre の検査を実施.
投与開始日 (1 日目)	Part A Visit 1 の検査を実施, 1 日 1 回夕食後の治験薬の投与を開始した (AST : 40, ALT : 27, 総ビリルビン : 0.5).
58 日目	Part B 治療サイクル 1 の Visit 1 の検査を実施, 1 日 1 回夕食後のズラノロン 30 mg 投与を開始した (AST : 52, ALT : 35, 総ビリルビン : 0.7).
114 日目	Part B 治療サイクル 2 の Visit 1 の検査を実施 (AST : 64, ALT : 33, 総ビリルビン : 0.5).
122 日目 (発現日)	Part B 治療サイクル 2 の Visit 2 の検査を実施, 重篤な肝機能異常の発現を認めた (AST : 72, ALT : 54, 総ビリルビン : 1.0).
127 日目	Part B 治療サイクル 2 の治験薬投与が完了した.
128 日目	Part B 治療サイクル 2 の Visit 3 の検査を実施 (AST : 50, ALT : 45, 総ビリルビン : 0.9).
135 日目	Part B 治療サイクル 2 の Visit 4 の検査を実施 (AST : 109, ALT : 46, 総ビリルビン : 1.1). 次回来院 (Visit 5) では臨床検査の実施は規定されていなかったが, 治験責任 (分担) 医師は, 直近の肝機能検査値異常を受け, Visit 5 で肝機能検査を追加実施すること

	を決定した.
150 日目	Part B 治療サイクル 2 の Visit 5 の検査を実施 (AST：151，ALT：61，総ビリルビン：0.5). AST は基準値上限の 3 倍以上であり，治験責任 (分担) 医師は，肝障害又は過敏症に関連する症状が発現又は悪化していないことを確認した．そのため，第 3 相試験の肝機能検査値に基づくモニタリング強化の基準に従って，治療を継続しつつ週 1 回のモニタリングを実施した.
156 日目	Part B 治療サイクル 2 の Day 43 の検査のリモート評価及び肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：459，ALT：105，総ビリルビン：0.6). 127 日目以降．治験薬を投与されなかったにもかかわらず，肝機能検査値の著明な上昇を認めた.
158 日目	治験責任 (分担) 医師は，156 日目の検査結果が肝機能検査値に基づく中止基準に合致することを CRA から電子メールで伝達された.
159 日目	治験責任 (分担) 医師は，治験協力者に以下の意見を電話で伝えた. – 現時点で症状がないため，当該事象は重篤でない. – 現時点で肝機能異常の原因が不明であるため，次回来院時 (162 日目) に詳細な検査を実施予定である.
162 日目	後観察期の中止時 Visit 及び肝事象発現後の追跡調査 (ウイルス性肝炎の血清学的検査及び血液凝固検査) を実施．治験責任 (分担) 医師は内科への紹介状発行も検討していたが，試験参加者から，消化器科を受診済みで血液検査を受けており，166 日目に肝エコー検査を受ける予定との報告を受けた．治験責任 (分担) 医師は，治験協力者に以下の意見を伝えた. – 依然として症状がなく肝機能異常の原因が不明であるため，消化器科での 162 日目の血液検査及び 166 日目の肝エコー検査の結果に基づき，原因を検討する予定である. – 肝機能検査値の追跡調査を継続する予定である.
166 日目	治験協力者は，162 日目に実施した肝事象発現後の追跡調査結果を CRA から電子メールで伝達された (AST：209，ALT：100，総ビリルビン：0.9，HA-IgM 抗体：(-)，S/CO：0.11，HBs 抗原/CLIA：(-) 定量：0.01，HBc 抗体/PHA：64，CMV-IgM 抗体 IgM 評価：(-)，IgM index：0.85，EBV 抗 VCA-IgM：10，HCV 抗酸定量リアル：検出されず，PT-INR：0.83)．治験協力者は，上記の検査結果を報告し，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – INR は基準値よりわずかに低いが，生理的変動の範囲内であり，さらなる検査は必要ない. – 経過をモニタリングするため，AST の追跡調査を継続する必要がある. – ウイルス性肝炎が否定され，血液検査の結果のみに基づく原因の検討が難しいため，消化器科での検査結果を勘案して方針を決定する予定である.
170 日目	肝機能検査異常の評価のため，血液検体を治験実施施設で採取 (AST：139，ALT：62，総ビリルビン：0.7)．試験参加者が，消化器科での 160 日目の血液検査及び 166 日目の肝エコー検査の結果を報告した. – 肝エコー検査では，肝，腎及び胆嚢に異常を認めなかった. – 血液検査の結果 (AST：216，ALT：93，γ-GTP：195，総ビリルビン：0.7，B 型肝炎：陰性). – 肝機能検査値異常が持続していたため，167 日目にウルソデオキシコール酸 100 mg の服用を開始した.
176 日目	治験協力者は 170 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – 肝機能検査値異常の原因は不明であるが，AST 値は徐々に低下しており，週 1 回の肝機能の追跡調査を継続予定である. – 肝事象発現後の次回追跡調査の予定日は 177 日目である.
177 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：206，ALT：55，総ビリルビン：0.9)．治験協力者はウルソデオキシコール酸 1 日 100 mg の服用を確認した，治験協力者は 177 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – 試験参加者は内科で経過観察されているため，治験実施施設では，血液検査を継続し，肝機能を追跡調査する予定である.
184 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：444，ALT：140，総ビリルビン：1.3)．試験参加者は治験責任 (分担) 医師に対し，体調が極めて不良で，強い悪心があると報告した．試験参加者が高度の悪心を訴えたため，治験責任 (分担) 医師は，184 日目からドンペリドンをメトクロプラミド 5 mg に変更した

190 日目	治験協力者は消化器科担当医の以下の意見を確認した. – 肝臓の炎症を抑制するため，ネオファーゲン 20 mL を週 2〜3 回投与する方針であり，190 日目に初回投与を行った. 治験協力者は 184 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – 肝機能の追跡調査のため，血液検査を治験実施施設で実施すると共に，内科と共同で追跡調査を継続する予定である.
191 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施．試験参加者は治験責任 (分担) 医師に以下の状況を報告した. – 内科を受診し，ネオファーゲンを投与された. – 全く食事を摂れず，水を飲んでも嘔吐した. 上記の状況及び消化器科担当医の意見に基づき，治験責任 (分担) 医師は，肝機能悪化前から服用していたファモチジン 20 mg 及びトリンテリックス 15 mg を 191 日目から中止することを決定した.
192 日目	治験協力者は，191 日目に実施した肝事象発現後の追跡調査の結果を CRA から電子メールで伝達された (AST：834，ALT：199，ALP：196，γ-GTP：422，総ビリルビン：3.4)．治験協力者は上記の検査結果が SAE の基準に合致することを報告し，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – 肝機能検査値異常の原因は不明であるが，悪心による食事摂取量の減少により栄養失調に陥っている可能性があった. – 薬剤性肝障害の可能性を考慮し，191 日目よりトリンテリックスとガスターの使用を中断した. – 肝事象と治験薬との因果関係はないため，安全性の懸念はない．肝事象発現後の週 1 回の追跡調査を継続予定である. – 肝事象発現後の次回追跡調査の予定日は 198 日目である.
198 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：312，ALT：143，γ-GTP：450，総ビリルビン：1.0)．治験協力者は，消化器科でネオファーゲン 20 mL が 2 日ごとに投与されていることを確認した．治験責任 (分担) 医師は，自己免疫疾患の有無や 192 日目の追跡評価の結果を受けての入院加療の是非についての医学的判断を促すため，消化器科宛てに紹介状を発行した．治験責任 (分担) 医師は，試験参加者が消化器科を同日に受診予定であることを確認したため，受診時に紹介状を持参し，受診後に結果を報告するよう指示した．治験協力者は試験参加者から以下の報告を受けた. – ソルデム 3A 輸液 200 mL，ナイロジン注 10 mL，アスコルビン酸注射液 500 mg，メトクロプラミド塩酸塩注射液 10 mL 及びネオファーゲン 20 mL の投与を受けた. – 紹介状への返信は，治験実施施設に直接送付される予定である.
204 日目	治験責任 (分担) 医師は，消化器科担当医から医療機関情報提供フォームを受け取った．その要約は以下のとおりであった. – 160 日目に診察し，血液検査及び肝エコー検査を実施した．血液検査の結果，自己免疫性肝炎の所見はみられず，肝機能異常の原因は同時点で不明であった．198 日目に血液検査を実施したため，その結果を確認後に今後の方針を決定する予定である．198 日目の血液検査でさらなる悪化が確認された場合は，入院加療が望ましいと考える. 肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：66，ALT：53，γ-GTP：278，総ビリルビン：0.6)．治験協力者は，試験参加者が点滴静注のため，消化器科に連日通院していることを確認した．治験協力者は，198 日目に実施した血液検査の結果について，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – 肝機能が改善した後，トリンテリックスの再開及び睡眠薬の調整を予定している. – 消化器科との協議を継続する. – 血液検査の結果は改善傾向を示した．肝事象発現後の追跡調査を継続する.
212 日目	治験協力者は 204 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した. – 消化器科担当医の意見に基づくと，肝機能は内科治療及びネオファーゲン投与によって改善した. – 有害事象名は，肝機能検査値の経過及び 191 日目の血液検査の結果を考慮し，8 度目の検査時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加から，肝機能異常に変更することを決定した．肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：112，ALT：39，γ-GTP: 262，総ビリルビン：0.4)．治験協力者は，ウルソデオキシコール酸経口投与，ネオファーゲン点滴静注及び補液を行いつつ経過観察を継続するという

	消化器科担当医の方針を，試験参加者から確認した．
218 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施した (AST：171，ALT：66，γ-GTP：366，総ビリルビン：1.7)．治験協力者は試験参加者から，消化器科担当医の以下の意見を確認した． – 204 日目の血液検査の結果に基づくと，肝機能検査値は改善傾向にある．しかし，検査値が正常化するまで，連日のウルソデオキシコール酸経口投与，ネオファーゲン点滴静注及び補液を継続し，引き続き経過観察する予定である． 治験協力者は 212 日目の検査結果を BML から受け取り，検査結果及び 217 日目の消化器科担当医の意見を治験責任 (分担) 医師に報告し，以下の治験責任 (分担) 医師の意見を確認した． – 消化器科担当医の意見に基づき，肝機能の追跡調査のため血液検査を継続し，経過を追跡調査する予定である． 試験参加者は，食欲は回復したものの，眠れず涙が止まらないと訴えた．治験責任 (分担) 医師は，入眠困難のため，全ての睡眠薬 (エスゾピクロン 3 mg 及びゾルピデム酒石酸塩 10 mg) を変更した．
226 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：516，ALT：139，γ-GTP：410，総ビリルビン：1.2)．治験協力者は試験参加者から，消化器科担当医の以下の意見を確認した． – 212 日目の AST 増加の原因は不明であるが，ALT 及び γ-GTP 値は改善傾向にある．したがって，ウルソデオキシコール酸経口投与，ネオファーゲン点滴静注及び補液を継続し，経過観察を実施する予定である． 治験協力者は 218 日目の検査結果を BML から受け取り，検査結果及び消化器科担当医の意見を治験責任 (分担) 医師に報告すると共に，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した． – 肝機能検査値が上昇したため，消化器科担当医の意見に基づき，精密検査の必要性を検討する予定である． 治験協力者は，試験参加者からのショートメッセージにより以下の状況を確認した． – 消化器科担当医が精密検査の紹介状を発行し，232 日目の 11:30 に医療機関 A の受診を予約した． – 消化器科担当医は MRI 検査が必要と考えているが，精密検査に必要な検査項目は医療機関 A の医師が最終決定する． – 218 日目の血液検査で AST 増加がみられた原因は不明である．ウルソデオキシコール酸経口投与，ネオファーゲン点滴静注及び補液を継続し追跡調査を行う予定である．
232 日目	治験協力者は試験参加者から以下のショートメッセージを受け取った． – 医療機関 A を受診し，血液検査を受けた (AST：91，ALT：57，γ-GTP：481，総ビリルビン：1.5)． – 肝機能検査値異常の原因は現時点では不明である． – 243 日目に肝エコー検査及び尿検査を受ける予定である． 治験協力者は 226 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した． – 肝機能異常が悪化しており，重症度は中等度と判断する．
233 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：101，ALT：53，γ-GTP：463，総ビリルビン：2.0)．治験責任 (分担) 医師は試験参加者から，医療機関 A の医師の以下の意見を確認した． – 肝機能検査値異常の原因は現時点では不明であるが，肝機能検査の結果から肝腫瘍の可能性は排除できる． – 近医の消化器科でウルソデオキシコール酸経口投与，ネオファーゲン点滴静注及び補液を継続する． – 243 日目に実施予定の肝エコー検査及び尿検査の結果に基づき，MRI 検査の必要性を決定する予定である． 治験責任 (分担) 医師は医療機関 A 宛ての紹介状を発行した．医療機関 A の意見に基づき，治験責任 (分担) 医師は肝機能異常の原因を検討する予定である．
240 日目	治験協力者は 233 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した． – 直近の血液検査以降，AST 及び ALT 値は低下しているが，その他の検査項目の検査値は上昇している．したがって，肝機能異常の重症度は中等度のままと判断する． – 消化器科及び医療機関 A での追跡調査を継続し，肝事象発現後の追跡調査も実施す

	る． 肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：28，ALT：23，γ-GTP：274，総ビリルビン：0.5). 治験責任 (分担) 医師は試験参加者から以下の状況を確認した． – 243 日目に肝エコー検査を受ける予定である． – 医師の指示に従って，近医の消化器科をほぼ連日受診している． – 2 時間しか眠ることができない． 試験参加者の訴えを受け，治験責任 (分担) 医師は，肝機能への影響の可能性について説明した上で，睡眠薬をエスゾピクロン 3 mg からフルニトラゼパム 2 mg に変更した．
243 日目	医療機関 A からの医療情報提供フォーム 診断名：アルコール性肝障害 医療機関 A での処置：血液検査及び肝エコー検査を実施した．初診時から禁酒を指示し，検査当日のトランスアミナーゼ値は正常であった．手の振戦は消失し，アルコール性肝障害と矛盾しなかった．治験実施施設での血液検査で主に変化が認められた項目 (AST) 及び病状の経過に基づき，アルコール性肝障害と判断した．飲酒を習慣としていた時期の AST が 200 以上であったことを踏まえ，飲酒習慣を再開した場合，アルコール依存症の専門クリニックを受診する必要があると担当医が試験参加者に説明した．
247 日目	肝事象発現後の追跡調査を治験実施施設で実施 (AST：20，ALT：12，γ-GTP：168，総ビリルビン：0.4). 治験責任 (分担) 医師は試験参加者から，医療機関 A の治療情報提供フォーム，胸部及び腹部検査報告書並びに血液検査結果を受け取った．治験協力者は試験参加者の飲酒状況が以下のとおりであることを確認した． – 治験期間中は飲酒を控えていた． – 治験を中止した 9 月下旬から事象発現直前の 10 月中旬までの期間，週に約 1～2 回の頻度で水割りの焼酎をグラス 1 杯 (約 100 mL)，月に約 1～2 回の頻度でビールと焼酎をグラス 1 杯ずつ飲んでいた． – 事象発現 (10 月中旬) 以降，体調が悪化し飲酒を控えていた． 治験協力者は，試験参加者から消化器科担当医の方針 (肝機能検査値が改善しつつあるものの，点滴の突然中止などは身体に負担となるため，投与頻度を徐々に下げ，翌週から隔日投与に切り替えても問題ないと考えている) ことを確認した． 上記に基づき，治験責任 (分担) 医師は BML からの 240 日目の検査結果を確認し，以下のように判断した． – 医療機関 A の意見及び被験者の問診に基づくと，γ-GTP 高値がアルコールを原因とする可能性を否定できなかった． – これまでの結果から，肝機能低下は一時的なものである可能性があったため，肝事象発現後の追跡調査を実施することとした． – 治験責任 (分担) 医師は，247 日目の血液検査結果に応じて，肝事象発現後の追跡調査を終了するかどうかを判断する予定である．肝機能異常の重篤な有害事象は回復した．
253 日目	治験協力者は 247 日目の検査結果を BML から受け取り，治験責任 (分担) 医師の以下の意見を確認した． – AST，ALT 及び総ビリルビン値は正常範囲内に回復し，肝機能異常は回復したと判断した． – γ-GTP 高値の原因はアルコールと判断し，治験薬に対する安全性の懸念はなかったため，肝事象発現後の追跡調査を終了した．

[担当医師コメント]

現時点では，以下の理由から，当該事象と治験薬の関係を合理的に説明することはできなかったため，当該事象は治験実施計画書に規定されている治験薬との関連なしと判断した．

- 治験薬を投与されていない期間に肝機能検査値の著しい上昇が認められ，治験薬投与との時間的関連が認められなかった．
- 悪心による不十分な食事摂取に起因する栄養不良が肝機能悪化の原因である可能性を排除できなかった．
- 消化器科担当医は，当該事象を原因不明と判断した．試験参加者は当該事象発現時に治験薬以外の薬剤を併用していたため，当該事象が治験薬を原因とするとは判断できなかった．
- 医療機関 A の意見に基づくと，当該事象発現以降の肝機能異常はアルコールを原因とする可能性が極めて高かったことから，当該事象が治験薬を原因とするとは結論付けられなかった．

[治験依頼者の見解] ボルチオキセチン臭化水素酸塩又はロキソプロフェンを併用していた試験参加者で，Part A (ズラノロン又はプラセボ) の治験薬投与中及び Part B (ズラノロン) の初回投与後に AST 及び ALT 値の軽度上昇が認められた．ただし，AST 値の上昇が認められたのは，Part B 治療サイクル 2 の治験薬投与終了の 1 週間後であり，ALT 値の上昇が認められたのは，Part B 治療サイクル 2 の治験薬投与終了の 34 日後であった．検査値が上下に変動した後，Part B 治療サイクル 2 の治験薬投与終了の 63 日後に肝機能検査値異常 (AST：834 U/L，ALT：199 U/L，ALP：196 U/L，γ-GTP：422 U/L，総ビリルビン：3.4 mg/d) が認められ，重篤と判断された． ボルチオキセチン臭化水素酸塩の使用中止及び外来治療の開始後，肝機能検査値は一時的に改善したが，肝機能は改善と悪化を繰り返した．肝機能異常は治験薬投与中に発現し，治験薬投与終了の約 2 ヵ月後に上下に変動しつつ悪化した．しかし，肝炎ウイルス感染及び自己免疫性肝炎は陰性であり，当該事象の原因は不明であった．治験責任 (分担) 医師は，治験薬と当該事象との関係を否定した．治験薬投与と肝機能検査値との時間的関連が乏しかったことから，治験依頼者は当該事象が治験薬に関連しないと判断した．さらに，試験参加者は当該事象悪化後の飲酒を否定したが，治験責任 (分担) 医師及び医療機関 A の肝臓専門医はアルコール性肝障害の可能性を指摘した．

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; γ-GTP = gamma glutamyl transpeptidase
a　発現日 － 無作為化日 ＋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
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法
出典：5.3.5.1-03_Section 14.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.7，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.7.3

(3)　治験薬の投与中止に至った有害事象

Part A 及び Part B で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を，それぞれ表 2.7.6.18-29 及び表 2.7.6.18-30 に示す．

Part A では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，30 mg 群の 1 例に認められた中等度の無力症であった．当該事象は，無処置で発現当日に回復し，治験薬との因果関係は関連ありと判断された．

Part B では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，30 mg/30 mg 群の 3 例に認められた 3 件 (不眠症，浮動性めまい及び肝機能異常各 1 件) 及びプラセボ/30 mg 群の 1 例に認められた 1 件 (浮動性めまい) であった．このうち，30 mg/30 mg 群で認められた不眠症は処置が施され軽快し，浮動性めまいは無処置で発現 20 日後に回復し，肝機能異常 (重篤な有害事象として報告された事象と同一) は処置が施され発現 125 日後に回復した，プラセボ/30 mg 群の浮動性めまいは無処置で発現当日に回復した．肝機能異常を除くいずれの事象も治験薬との因果関係は関連ありと判断され，肝機能異常は因果関係が関連なしと判断された．いずれの事象も軽度又は中等度で，回復又は軽快した．

表 2.7.6.18-29 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧 (Part A，登録された試験参加者)

Study Intervention	Sex/ Age (Years)	Part/ Cycle	System organ class/ Preferred term [a]/ (Reported term)	Day of onset [b]/ Day of onset [c]/ Duration [d]	Treatment- emergent adverse event	Severity/ Seriousness/ Causality	Action taken [e]/ Other action taken [f]/ Outcome	Comment
30 mg 群	Male 4[redacted]	A ---	一般・全身障害および投与部位の状態 無力症 (Weakness)	10 --- 1	Yes	Moderate No Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved	It occurred immediately after medication of the study drug.

a System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1
b Study day 1 refers to the date of randomization in Part A.
c Study day 1 refers to the date of Visit 1 (Day 1) on CRF of each treatment cycle in Part B.
d Duration = (End date) - (Start date) + 1
e Action taken = Action taken with the study intervention
f Presence of concomitant or additional treatment excluding study drug administration.
出典：5.3.5.1-03_Listing 16.2.7.1

表 2.7.6.18-30 治験薬の投与中止に至った有害事象一覧 (Part B，登録された試験参加者)

Study Intervention	Sex/ Age (Years)	Part/ Cycle	System organ class/ Preferred term [a]/ (Reported term)	Day of onset [b]/ Day of onset [c]/ Duration [d]	Treatment- emergent adverse event	Severity/ Seriousness/ Causality	Action taken [e]/ Other action taken [f]/ Outcome	Comment
30 mg/30 mg 群	Female 4[redacted]	B 2	精神障害 不眠症 (Insomnia aggravated)	124 12 ---	Yes	Moderate No Related	Drug withdrawn Yes Recovering/resolving	Subjects's insomnia worsened while taking study drug.
30 mg/30 mg 群	Male 2[redacted]	B 2	神経系障害 浮動性めまい (Felt faint)	114 2 21	Yes	Mild No Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved	Because the symptoms are not recognized in past depressive episodes.
30 mg/30 mg 群	Female 4[redacted]	B 2	肝胆道系障害 肝機能異常 (Hepatic function abnormal)	122 9 126	Yes	Moderate Yes Not related	Drug withdrawn Yes Recovered/resolved	SAE Judgment Date 21/Oct/2023 Ursodeoxycholic Acid(2023/9/26start)Monoammonium Glycyrrhizinate,Glycine,L-Cysteine(2023/10/19start) Vortioxetine Hydrobromide,Famotidine (2023/10/20 stop)

Study Intervention	Sex/ Age (Years)	Part/ Cycle	System organ class/ Preferred term [a]/ (Reported term)	Day of onset [b]/ Day of onset [c]/ Duration [d]	Treatment- emergent adverse event	Severity/ Seriousness/ Causality	Action taken [e]/ Other action taken [f]/ Outcome	Comment
プラセボ/30 mg 群	Female 4[redacted]	B 2	神経系障害 浮動性めまい (Dizzy)	136 2 1	Yes	Moderate No Related	Drug withdrawn No Recovered/resolved	Because it occurred after study drug administration.

The listing includes all the AEs reported after randomization in participants with serious adverse events.
a System organ class and preferred term of MedDRA version 24.1
b Study day 1 refers to the date of randomization in Part A.
c Study day 1 refers to the date of Visit 1 (Day 1) on CRF of each treatment cycle in Part B.
d Duration = (End date) - (Start date) + 1
e Action taken = Action taken with the study intervention
f Presence of concomitant or additional treatment excluding study drug administration.
出典：5.3.5.1-03_Listing 16.2.7.1

(4) 臨床検査

臨床検査値に，ズラノロンに関連する経時的に明らかな傾向は認められなかった.

Part A では，プラセボ群の 1 例が肝機能検査値に基づく中止基準に合致し，この検査値異常は重篤な有害事象 (肝機能異常) として報告された.

Part B では，30 mg/30 mg 群の 1 例が治療サイクル 2 に肝機能検査値に基づく中止基準に合致し，この検査値異常は重篤な有害事象 (肝機能異常) として報告された.

(5) バイタルサイン及び心電図

Part A，Part B のいずれでも，バイタルサイン及び心電図に，ズラノロンに関連する経時的に明らかな傾向は認められなかった.

(6) C-SSRS

Part A では，C-SSRS の結果に顕著な群間差は認められなかった．Part B では，C-SSRS の結果に経時的に明らかな傾向は認められなかった.

(7) 薬物依存性及び薬物乱用

Part A, Part B のいずれでも, 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) は認められなかった.

Part A では，DEQ-5 スコアの平均値は，ほぼ全ての評価時点でプラセボ群と比較して 30 mg 群で 5 つの質問全てが高かった.

Part B では，DEQ-5 スコアの結果に経時的に明らかな傾向は認められなかった.

依存性評価委員会では，D-2-A 又は D-2-B のスコア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 の調査票で「非常に」又は「かなり」と報告した試験参加者) を評価した．委員会では，試験参加者の状態，DEQ-5 のデータ，HAM-D17 合計スコア及び PHQ-9 スコアを含む有効性に関するデータ，並びにその他の安全性に関するデータと共に，D-2-A 又は D-2-B のデータを評価した．その結果，いずれの試験参加者でも薬物依存は認められなかった.

2.7.6.18.3 結論

抗うつ薬を服薬しているうつ病患者に対してズラノロン 30 mg 又はプラセボを 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 反応率) の 30 mg 群のプラセボ群に対する調整オッズ比は，事前に規定した基準値である 1.14 を超えず，ズラノロン 30 mg の抗うつ薬への上乗せ投与時の有効性は確認できなかった．Part B では，いずれの有効性に関する副次評価項目でも，経時的に明らかな傾向は認められなかった.

安全性に関しては，ズラノロン 30 mg の抗うつ薬への上乗せ投与時は概ね安全かつ忍容性は良好であった.

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

[添付資料 5.3.5.1-04]

2.7.6.19.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.19-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.19-2 に示す.

表 2.7.6.19-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-MDD-201B
目的	1. 主目的 ● 中等症から重症の大うつ病性障害患者を対象に，プラセボと比較してズラノロンカプセル 30 mg がうつ症状を軽減するかを評価する. 2. 副次目的 ● ズラノロンカプセル 30 mg の安全性，忍容性及び有効性を評価する. ● ズラノロンの薬物動態を評価する. 3. 探索目的 ● QOL，仕事での機能，生産性及びうつ症状に関連する PRO を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 本治験は，スクリーニング期 (Day −14〜−1)，治療期 (14 日間) 及び後観察期 (4 週間) から構成された. スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用 (使用中，未使用) を層別割付因子とし，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 の比で無作為に割付けた．試験参加者に割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間 (Day 1〜7 は入院下, Day 8〜14 は外来又は入院下) 経口投与した後，4 週間は週 1 回観察した．ズラノロン 30 mg の忍容性不良時には 20 mg への減量も可とした.
対象疾患及び主要な組入れ基準	1. 対象疾患 うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2. 選択基準 ● 18 歳以上 65 歳以下の歩行可能な男性又は女性 ● DSM-5 で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断され，4 週間以上症状が継続している患者 ● スクリーニング時及び Day 1 投与前の HAM-D17 合計スコアが 22 点以上の患者 ● スクリーニング期及び治療期に，ベンゾジアゼピン系精神安定剤を含む，他の抗うつ薬又は抗不安薬，及びなんらかの新規薬物療法の投与開始を遅らせる意思のある患者 3. 除外基準 ● 自殺企図の既往がある患者 ● 代謝，肝臓，腎臓，血液学，呼吸器，心血管，消化管，筋骨格，皮膚，泌尿生殖器，神経系，眼，耳もしくは鼻咽喉の障害，又はその他のなんらかの急性もしくは慢性の状態として臨床的に重要な症状の既往又は現病歴があり，治験責任医師の判断により試験参加者の治験への参加又は完了する能力が限定されていると判断された患者 ● 2 種類の異なる抗うつ薬を適切な用量で適切な期間 (4 週間以上) 治療したにもかかわらず，うつ症状が継続する治療抵抗性うつ病の既往がある患者 ● ズラノロン，allopregnanolone 又はそれらの関連化合物に対する既知のアレルギーがある患者

項目	内容
	● 治験責任医師の評価により活動性の精神病を有する患者 ● 痙攣発作の既往がある患者 ● 双極性障害，統合失調症及び/又は統合失調感情障害の既往がある患者 ● スクリーニング前 12 ヵ月間にアルコール又は薬物依存 (ベンゾジアゼピン系薬剤を含む) の既往がある患者 ● うつ症状の治療のため，抗うつ薬，非定型抗精神病薬などの向精神性の薬物療法をスクリーニング前 30 日以内に開始し，及び/又は安定した用量で使用していない患者 ● 既知の CYP3A4 の強力な阻害剤及び/又は誘導剤を，治験薬の初回投与前 14 日間又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間使用した患者．又は，治験薬の初回投与前 30 日間にグレープフルーツジュース，グレープフルーツ，橙もしくはセントジョーンズワート，又はそれらを含む製品を使用した患者 ● スクリーニング時又は Day 1 投与前に薬物及び/又はアルコールのスクリーニングで陽性の患者
目標症例数	88 例 (44 例 × 2 群)
症例数の設定根拠	有意水準を 0.05 とした両側 t 検定を仮定した場合, 1 群 40 例の標本サイズは, HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を有効性指標としたとき, 30 mg 群とプラセボ群の間で 0.75 の効果量を検出する検出力は 90%である．HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量で, プラセボ調整後の差として, 標準偏差を 10 点と仮定し, 0.75 の効果量は 7.5 点に対応する．2 群とし，1 : 1 で無作為化することで合計 80 例が必要となる. 評価不能の割合を 10%とし, 約 88 例の試験参加者を無作為化することとした. 脱落例が 10%を超えた場合は追加の試験参加者を登録することとした.
使用薬剤	ズラノロン 10 mg カプセル (ProFill)，ズラノロン 20 mg カプセル (ProFill), プラセボカプセル
投与方法	ズラノロン 30 mg (忍容性不良時は 20 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)	● 治験薬投与開始日 (Day 1) は，抗うつ薬の追加を禁止した．治験登録の 30 日以上前から使用していた抗うつ薬の用量変更は治験薬の 14 日間投与終了 (Day 15) まで禁止した. ● ベンゾジアゼピン系薬剤はできる限り避けることとした．治験登録前 30 日以上安定した投与量でベンゾジアゼピン系薬剤を使用していた適格試験参加者は治験依頼者と適格性について状況ごとに話し合うこととした．急性離脱症状を避けるため，試験参加者が使用していた投与量のベンゾジアゼピン系薬剤を継続することを可能としたが，治験期間中新規のベンゾジアゼピン系薬剤の使用は禁止した. ● ゾルピデム及びトラゾドンなどの睡眠/不眠症用の睡眠剤の使用は避けることとした．睡眠剤の使用は状況ごとに治験依頼者と話し合うこととした. ● 抗痙攣薬及び非定型抗精神病薬
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 主要評価項目 ● Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 ● 全ての評価時点での 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 (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) ● HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下の試験参加者の割合) ● CGI-I 改善率 (CGI-I スコアが「著明改善」又は「中等度改善」になった試験参加者の割合) ● CGI-S 合計スコアのベースラインからの変化量 探索的評価項目 ● SF-36 のサマリースコアのベースラインからの変化量 2. 薬物動態の評価 C_{max}，T_{max}，$t_{1/2,z}$，$AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び経口投与時の定常状態の血漿中ズラノロン濃度 3. 安全性の評価

項目	内容
	有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図，SSS，C-SSRS
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性解析対象集団 (無作為化され，二重盲検下で 1 回以上治験薬を投与され，ベースライン時及び投与後 1 時点以上で有効性評価が行われた全試験参加者) を対象に有効性を評価した． A 主要評価項目の解析 ズラノロンの有効性の主要評価項目については，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を MMRM により解析した．モデルには，治験実施施設，投与群，ベースライン時の HAM-D17 合計スコア，層別化因子，評価時点，投与群ごとの評価時点を説明変数として含めた．治験実施施設を含む全ての説明変数は固定効果として扱った．また，投与後の全ての評価時点をモデルに含めた．ズラノロン及び対応するプラセボの主要比較は Day 15 の評価時点で行った．モデルによる点推定 (最小二乗平均値 [以後，調整平均値])，95%信頼区間及び p 値を報告した．無構造共分散構造分析を，試験参加者内誤差をモデル化するために使用した．その他の評価項目で連続変数のものは同様な手法により解析した． B 副次評価項目の解析 反応率及び寛解率の評価項目など，2 値の有効性評価項目は，GEE モデルにより解析した． 2. 薬物動態の評価 PK 濃度集団 (安全性解析対象集団に含まれ，投与後 1 時点以上で血漿中濃度が評価された全試験参加者) を対象に，PK パラメータ及び試験参加者間の個体間変動は母集団薬物動態により推定した．以前に健康試験参加者により構築されたモデルをベースとして，本治験で得られたデータにより適宜修正を行った．ズラノロンの全身曝露は個別の血漿中濃度及び投与履歴により，試験参加者ごとに推定した．導かれた PK パラメータの要約統計量を一覧とし，来院日ごとに適宜グラフ化した． 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団 (二重盲検下で 1 回以上治験薬を投与された全試験参加者) を対象に，全ての安全性データの要約を行った．副次的安全性評価項目を，有害事象，併用薬の使用，並びにバイタルサイン，臨床検査値及び 12 誘導心電図のベースラインからの変化量ごとに評価した．有害事象は，MedDRA (Version 19.1) によりコード化した．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「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を副作用として扱った．安全性データは試験参加者ごとに一覧とし，記述統計量を要約した．基準値を外れた安全性評価項目は，適用可能な場合「低」又は「高」にカテゴリー化した．全てのカテゴリーによる評価項目は，件数及び割合を含む要約とした．
実施地域及び施設数	米国，8 医療機関
治験期間	2017 年 4 月～2017 年 11 月

表 2.7.6.19-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening Period	Double-Blind, Placebo-Controlled Treatment Period														Follow-up Period				
Visits	**OUTPATIENT**	**INPATIENT**							**INPATIENT or OUTPATIENT[a]**							**OUTPATIENT**				
Visit Days	**D-14 to D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**D11**	**D12**	**D13**	**D14**	**D15/ ET**	**D21 (+1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d)**
Study Procedure																				
Informed Consent	X																			
Inclusion/Exclusion	X	X[b]																		
Demographics	X																			
Medical/Family History	X																			
SCID-I	X																			
Randomization		X[b]																		
Confinement					X							(X)								
Physical Examination	X								X							X				X
Body Weight/Height	X															X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
Clinical Laboratory Assessments[d]	X								X							X	X	X	X	X
Drug & Alcohol Screen[e]	X	X[b]																		
Pregnancy Test[f]	X	X[b]														X[g]				X
Hepatitis & HIV Screen	X																			
Blood Sample[h]	O								O							O				
Genetic Sample[i]	O																			
Vital Signs[j]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pulse Oximetry		X[b]	X	X	X	X	X	X	X											
12-Lead ECG[k]	X	X	X					X							X		X			
C-SSRS[l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S[m]	X	X[b]	X	X					X							X	X	X	X	X
CGI-I[m]			X	X					X							X	X	X	X	X
HAM-A[m]	X	X[b]	X	X					X							X	X	X	X	X
HAM-D17[m]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X	X	X
MADRS[m]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X							X	X	X	X	X
SF-36[m]		X[b]							X							X				X
FAs-D[m]		X[b]							X							X				X
RDQ[m]		X[b]														X				X
HRPQ[m]		X[b]														X				X
SSS[n]	X	X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

	Screening Period	Double-Blind, Placebo-Controlled Treatment Period														Follow-up Period				
Visits	**OUTPATIENT**	**INPATIENT**							**INPATIENT or OUTPATIENT[a]**							**OUTPATIENT**				
Visit Days	**D-14 to D-1**	**D1**	**D2**	**D3**	**D4**	**D5**	**D6**	**D7**	**D8**	**D9**	**D10**	**D11**	**D12**	**D13**	**D14**	**D15/ ET**	**D21 (+1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d)**
Study Procedure																				
Plasma PK[o]			X	X	X	X	X	X	X						X	X				
Study Drug Administration		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Adverse Events	X																			
Prior/Concomitant Medications[p]	X																			

CGI-I = Clinical Global Impression - Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; D = day; ECG = electrocardiogram; ET = early termination; FAs-D = fatigue associated with depression; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression, 17-item; HIV = human immunodeficiency virus; HRPQ = Health-Related Productivity Questionnaire; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; O = optional; PK = pharmacokinetic; RDQ = Remission in Depression Questionnaire; SCID-I = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Axis I Disorders; SF-36 = 36-item short form survey; SSS = Stanford Sleepiness Scale

a Outpatient visits took place at the subject's residence or in the clinic.

b D1 procedures were completed prior to dosing.

c Weight only

d Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis. Laboratory assessments were to be completed in the morning on Days 8 and 15 and during the follow-up visits on Day 21, Day 28, Day 35, and Day 42.

e Urine or serum toxicology for selected drugs of abuse (as per the lab manual) and serum or breath test for alcohol (as per the standard procedures at each site).

f Serum pregnancy test at screening and urine pregnancy test at Day 1 and Day 42.

g Female subjects who prematurely discontinued had a pregnancy test performed at the ET visit.

h An optional blood sample for hormone and exploratory biochemistry testing, where consent was given.

i An optional genetic sample for biomarker testing, where consent was given.

j Vital signs include oral temperature (°C), respiratory rate, heart rate, and blood pressure (supine and standing). Vital signs were obtained within ±5 minutes of the scheduled time point through 0.5 hours after dosing and ±30 minutes of the scheduled time point from 1 hour after dosing and greater, unless the subject was asleep between the hours of 11:00 PM and 06:00 AM. From Day 1 through Day 7, vital signs were completed at the following time points: predose, 0.25, 0.5, 1, 2, and 12 hours after dosing. During the outpatient treatment period, vital signs were completed prior to dosing and 1 hour after dosing. Vital signs may have been repeated at the discretion of the Investigator or Visiting Home Healthcare Provider as clinically indicated.

k Were performed 1 hour ±15 minutes after dosing on Days 1, 2, 7, and 14, and during the follow-up visit on Day 21.

l The "Baseline/Screening" C-SSRS form was completed at screening. The "Since Last Visit" C-SSRS form was completed at any time of day at all subsequent time points.

m Completed at 8:00 AM (±30 minutes) at each scheduled time point during the Treatment Period, and in the morning during the Follow-up Period. The assessment timeframe for HAM-D17 and HAM-A scales referred to the past 7 days (1 week) on Screening, Day 1, Day 15/ET, Day 21, Day 28, Day 35, and Day 42 visits, and the past 24 hours on visits occurring on Days 2 through 8.

n Completed within ±5 minutes of the scheduled time point through 0.5 hours after dosing and ±15 minutes of the scheduled time point from 1 hour after dosing and greater, unless the subject was asleep between 11:00 PM and 06:00 AM during the inpatient treatment period. From Day 1 through Day 7, SSS was completed at the following time points: predose, 0.25, 0.5, 1, and 2 hours after dosing. During the outpatient treatment period, SSS was completed prior to dosing and 1 hour after dosing.

o Plasma samples for PK analysis were collected predose on Days 2, 3, 4, 5, and 6, predose and 0.25, 0.5, 1, 2, 10, and 12 hours postdose on Day 7 (within ±5 minutes of the scheduled time point through 0.5 hours after dosing and ±15 minutes of the scheduled time point from 1 hour after dosing and greater), prior to discharge on Day 8 for subjects being discharged or 16 hours postdose for subjects remaining as inpatients, predose on Day 14, and in the morning on Day 15. The time of study drug administration was time zero and all post-dosing

sampling times were relative to this time. In the event of a dose adjustment, an unscheduled PK sample should have been collected just prior to the dose change. Plasma samples for PK analysis were collected per protocol and subjects may have needed to be awoken for sample collection.

p Included those taken within 30 days prior to informed consent and throughout the study.

2.7.6.19.2 試験成績

2.7.6.19.2.1 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 2.7.6.19-3 に示す.

無作為割付例は 89 例 (30 mg 群 45 例，プラセボ群 44 例，以下同順) で，このうち完了例は 80 例 (41 例 [91.1%], 39 例 [88.6%]) であり, 両投与群で同程度であった. 中止例は 9 例 (4 例, 5 例) であり，中止理由は，追跡不能 4 例 (1 例，3 例)，試験参加者による申し出 3 例 (1 例，2 例)，有害事象 2 例 (2 例，0 例) であった.

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は，いずれも 89 例であった．PK 濃度集団は 30 mg 群の 44 例であった.

表 2.7.6.19-3 試験参加者の内訳 (無作為割付けされた全試験参加者)

	プラセボ群 N = 44 n (%)	30 mg 群 N = 45 n (%)	Total N = 89 n (%)
Number of subjects randomized	44	45	89
Number of subjects dosed	44 (100)	45 (100)	89 (100)
Number of subjects who completed the study	39 (88.6)	41 (91.1)	80 (89.9)
Number of subjects who discontinued study	5 (11.4)	4 (8.9)	9 (10.1)
Primary reason for discontinuation of study			
Adverse Event	0	2 (4.4)	2 (2.2)
Lost to follow-up	3 (6.8)	1 (2.2)	4 (4.5)
Withdrawal by subject	2 (4.5)	1 (2.2)	3 (3.4)

Percentages are based on N, the number of subjects randomized within each treatment group.
Number of subjects who completed the study is based on the number of subjects who completed per the Subject Completion CRF page.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.1.1.1.2.1

(2) 試験参加者特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.19-4 に示す.

人口統計学的特性は投与群間で概ね大きな差はなかったが，以下の違いが認められた.

- 黒人/アフリカ系アメリカ人は，プラセボ群 (63.6% [28/44 例]) と比較して 30 mg 群 (80.0% [36/45 例]) で多く，白人は，30 mg 群 (15.6% [7/45 例]) と比較してプラセボ群 (36.4% [16/44 例]) で多かった.
- ヒスパニック/ラテン系は，プラセボ群 7 例に対し，30 mg 群 1 例であった.
- 年齢の中央値は，プラセボ群 (38 歳 [範囲 : 18～59 歳]) に対して 30 mg 群 (53 歳 [範囲 : 20～65 歳]) で高かった.

表 2.7.6.19-4 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団)

Parameter	Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45	Total N = 89
Age (years)	n	44	45	89
	Mean (SD)	38.3 (12.15)	49.1 (13.61)	43.8 (13.95)
	Median	38.0	53.0	45.0
	Min, Max	18, 59	20, 65	18, 65
Gender				
Male	n (%)	14 (31.8)	20 (44.4)	34 (38.2)
Female	n (%)	30 (68.2)	25 (55.6)	55 (61.8)
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	0	0	0
Asian	n (%)	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Black or African American	n (%)	28 (63.6)	36 (80.0)	64 (71.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	n (%)	0	0	0
White	n (%)	16 (36.4)	7 (15.6)	23 (25.8)
Other	n (%)	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	n (%)	7 (15.9)	1 (2.2)	8 (9.0)
Not Hispanic or Latino	n (%)	37 (84.1)	44 (97.8)	81 (91.0)
Current Antidepressant Use				
Yes	n (%)	10 (22.7)	12 (26.7)	22 (24.7)
No	n (%)	34 (77.3)	33 (73.3)	67 (75.3)
Height (cm)	n	44	45	89
	Mean (SD)	167.61 (9.764)	171.12 (8.741)	169.39 (9.376)
	Median	165.95	171.20	169.00
	Min, Max	152.0, 185.0	155.0, 188.4	152.0, 188.4
Weight (kg)	n	44	45	89
	Mean (SD)	83.85 (14.719)	87.65 (18.987)	85.77 (17.022)
	Median	83.20	88.80	84.40
	Min, Max	56.1, 119.8	47.9, 149.9	47.9, 149.9
BMI (kg/m^2)	n	44	45	89
	Mean (SD)	29.93 (5.191)	29.98 (6.304)	29.96 (5.748)
	Median	28.80	30.10	29.50
	Min, Max	18.7, 41.9	18.2, 46.5	18.2, 46.5

BMI = body mass index; SD = standard deviation
Percentages are based on N, the number of subjects in the Safety Set within each treatment group.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.1.2.2

2.7.6.19.2.2 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 2.7.6.19-5 に，変化量の推移を図 2.7.6.19-1 に示す.

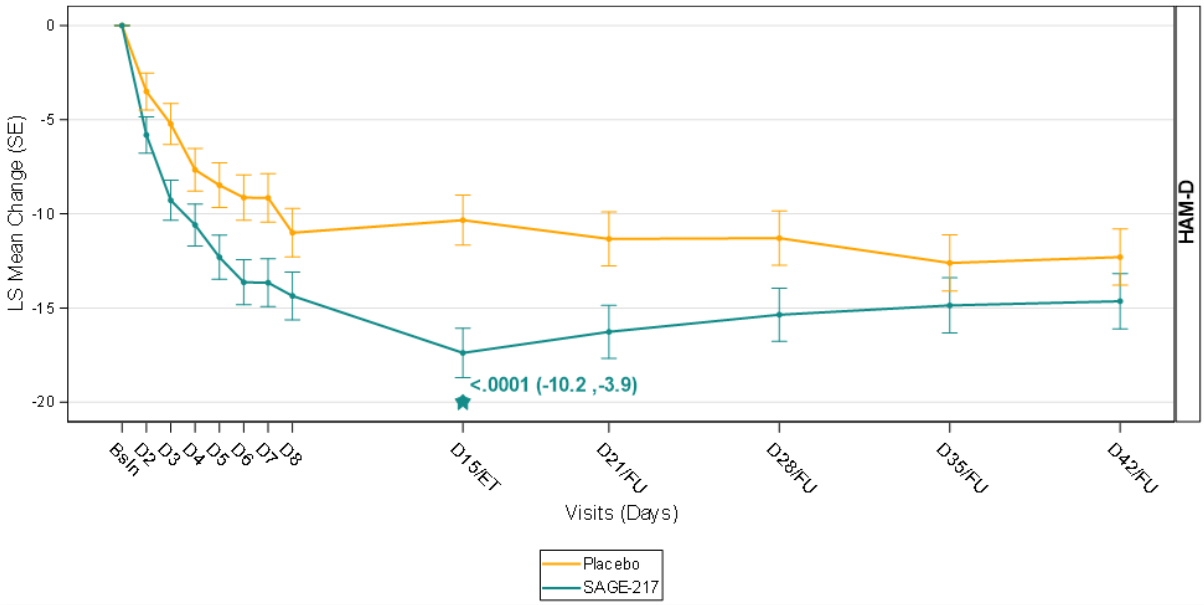
主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群では−17.4，プラセボ群では−10.3 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−7.0 (−10.2, −3.9) であった．30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群よりも統計学的に有意に減少した (MMRM 解析, $p < 0.0001$).

表 2.7.6.19-5 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 (有効性解析対象集団)

Visit	Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
Day 2	LS Mean (SE)	−3.5 (0.98)	−5.8 (0.97)
	95% Confidence Interval	−5.5, −1.5	−7.7, −3.9
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−2.3 (0.99)
	95% Confidence Interval	---	−4.3, −0.3
	p-value	---	0.0223
Day 8	LS Mean (SE)	−11.0 (1.29)	−14.4 (1.27)
	95% Confidence Interval	−13.6, −8.4	−16.9, −11.8
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−3.4 (1.54)
	95% Confidence Interval	---	−6.4, −0.3
	p-value	---	0.0318
Day 15/中止時 primary endpoint	LS Mean (SE)	−10.3 (1.33)	−17.4 (1.31)
	95% Confidence Interval	−13.0, −7.7	−20.0, −14.8
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−7.0 (1.60)
	95% Confidence Interval	---	−10.2, −3.9
	p-value	---	< 0.0001
Follow-up Day 21	LS Mean (SE)	−11.3 (1.43)	−16.3 (1.40)
	95% Confidence Interval	−14.2, −8.5	−19.0, −13.5
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−4.9 (1.76)
	95% Confidence Interval	---	−8.4, −1.4
	p-value	---	0.0064
Follow-up Day 28	LS Mean (SE)	−11.3 (1.44)	−15.4 (1.41)
	95% Confidence Interval	−14.1, −8.4	−18.2, −12.6
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−4.1 (1.77)
	95% Confidence Interval	---	−7.6, −0.5
	p-value	---	0.0243
Follow-up Day 35	LS Mean (SE)	−12.6 (1.49)	−14.9 (1.47)
	95% Confidence Interval	−15.6, −9.7	−17.8, −12.0
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−2.3 (1.86)
	95% Confidence Interval	---	−6.0, 1.4
	p-value	---	0.2285
Follow-up Day 42	LS Mean (SE)	−12.3 (1.49)	−14.6 (1.46)
	95% Confidence Interval	−15.3, −9.3	−17.5, −11.7
	LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−2.3 (1.86)
	95% Confidence Interval	---	−6.0, 1.4
	p-value	---	0.2120

LS = least squares; SE = standard error
N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group.
Statistics are from a mixed effect model for repeated measures (MMRM) including the change from baseline in HAM-D17 total score at each visit as the dependent variables. Treatment, baseline total score, center, antidepressant use strata, assessment time point, and time point-by-treatment interaction are included as explanatory variables in the model. All explanatory variables including center are treated as fixed effects. An unstructured covariance structure is used to model the within-subject errors.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.6.1

図 2.7.6.19-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (有効性解析対象集団)



Bain = baseline; D = Day; ET = early termination; FU = follow up; HAM-D = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; LS = least squares; SAGE-217 = zuranolone; SE = standard error
The star indicates the primary endpoint.
Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug administration.
出典：5.3.5.1-04_Figure 14.2.1.2.3

Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を，ベースライン時の抗うつ薬の使用の有無別で比較した (表 2.7.6.19-6，表 2.7.6.19-7 参照).

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，抗うつ薬使用なしの集団で 30 mg 群−17.7，プラセボ群−10.8，抗うつ薬使用ありの集団で 30 mg 群−19.3，プラセボ群−6.4 であった．2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，抗うつ薬使用なしの集団で−6.9 (−10.6, −3.2)，抗うつ薬使用ありの集団で−12.9 (−18.6, −7.2) であり，いずれの集団でも減少量は 30 mg 群の方が大きかった.

表 2.7.6.19-6 ベースライン時に抗うつ薬使用なしの集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

Statistics	プラセボ群 N = 34	30 mg 群 N = 33
LS Mean (SE)	−10.8 (1.34)	−17.7 (1.41)
95% Confidence Interval	−13.5, −8.1	−20.5, −14.9
LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−6.9 (1.86)
95% Confidence Interval	---	−10.6, −3.2
p-value	---	0.0003

LS = least squares; SE = standard error
N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group.
Statistics are from a mixed effect model for repeated measures (MMRM) including the change from baseline in HAM-D17 total score at each visit as the dependent variables. Treatment, baseline total score, center, assessment time point, and time point-by-treatment interaction are included as explanatory variables in the model. All explanatory variables including center are treated as fixed effects. Compound symmetry covariance structure is used.

The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.14

表 2.7.6.19-7 ベースライン時に抗うつ薬使用ありの集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

Statistics	プラセボ群 N = 10	30 mg 群 N = 12
LS Mean (SE)	−6.4 (2.11)	−19.3 (2.01)
95% Confidence Interval	−10.7, −2.1	−23.5, −15.2
LS Mean Difference (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	−12.9 (2.80)
95% Confidence Interval	---	−18.6, −7.2
p-value	---	0.0001

LS = least squares; SE = standard error
N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group.
Statistics are from a mixed effect model for repeated measures (MMRM) including the change from baseline in HAM-D17 total score at each visit as the dependent variables. Treatment, baseline total score, center, assessment time point, and time point-by-treatment interaction are included as explanatory variables in the model. All explanatory variables including center are treated as fixed effects. Compound symmetry covariance structure is used.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.14

(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, いずれの投与群もベースラインからの減少がみられ, 減少量はいずれの評価時点もプラセボ群より 30 mg の方が大きかった. 2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は, Day 2 では−2.3 (−4.3, −0.3), Day 8 では−3.4 (−6.4, −0.3) であった.

後観察期では他の抗うつ薬の開始が許容されており, プラセボ群では 12 例 (27.2%) が抗うつ薬を開始したのに対し, 30 mg 群では 3 例 (6.7%) が抗うつ薬を開始した.

(B) HAM-D17 反応率

評価時点ごとの HAM-D17 反応率を表 2.7.6.19-8 に, Day 15 の HAM-D17 反応率の解析結果を表 2.7.6.19-9 に示す.

Day 15 の HAM-D17 反応率は, 30 mg 群 78.6% (33/42 例), プラセボ群 40.5% (17/42 例) で, 30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 9.6 (2.9, 31.6) であり, プラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった.

表 2.7.6.19-8 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (有効性解析対象集団)

Visit	Response	Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
Day 2		M	44	45
	Yes	n (%)	2 (4.5)	7 (15.6)
	No	n (%)	42 (95.5)	38 (84.4)
Day 8		M	42	44

Visit	Response	Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
	Yes	n (%)	20 (47.6)	26 (59.1)
	No	n (%)	22 (52.4)	18 (40.9)
Day 15/中止時		M	42	42
	Yes	n (%)	17 (40.5)	33 (78.6)
	No	n (%)	25 (59.5)	9 (21.4)
Follow-up Day 21		M	38	42
	Yes	n (%)	16 (42.1)	31 (73.8)
	No	n (%)	22 (57.9)	11 (26.2)
Follow-up Day 28		M	39	42
	Yes	n (%)	18 (46.2)	26 (61.9)
	No	n (%)	21 (53.8)	16 (38.1)
Follow-up Day 35		M	40	41
	Yes	n (%)	20 (50.0)	27 (65.9)
	No	n (%)	20 (50.0)	14 (34.1)
Follow-up Day 42		M	39	42
	Yes	n (%)	22 (56.4)	26 (61.9)
	No	n (%)	17 (43.6)	16 (38.1)

N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group. HAM-D17 response is defined as having a 50% or greater reduction from baseline in HAM-D17 score. Baseline is the last non-missing measurement prior to the start of study drug administration.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation. The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan.
Percentages are based on M, the number of subjects in the Efficacy Set with a non-missing value at the visit within each treatment group.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.3.2.1 抜粋

表 2.7.6.19-9 Day 15 の HAM-D17 反応率の解析結果 (有効性解析対象集団)

Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
n [a]	42	42
HAM-D17 Response, n (%) [b]	17 (40.48)	33 (78.57)
Odds Ratio (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	9.6
95% Confidence Interval	---	2.9, 31.6
p-value	---	0.0002

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
a Includes only the subjects who had both baseline and post-baseline value for HAM-D17 total score at the visit.
b Percentage is calculated with the number at each visit within each treatment group as the denominator.
N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group. HAM-D17 response is defined as having a 50% or greater reduction from baseline in HAM-D17 score. The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan. Statistics are from a generalized estimating equation (GEE) method including the HAM-D17 response at each visit as the dependent variables. Treatment, baseline score, center, antidepressant use strata, assessment time point, and time point-by-treatment interaction are included as explanatory variables in the model. For the model parameters estimation, the exchangeable working correlation structure was used.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.9

(C) HAM-D17 寛解率

評価時点ごとの HAM-D17 寛解率を表 2.7.6.19-10 に，Day 15 の HAM-D17 寛解率の解析結果を表 2.7.6.19-11 に示す.

Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群 64.3% (27/42 例)，プラセボ群 26.2% (11/42 例) で，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 5.3 (2.1, 13.3) であり，プラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった.

表 2.7.6.19-10 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (有効性解析対象集団)

Visit	Remission	Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
Day 2		M	44	45
	Yes	n (%)	0	1 (2.2)
	No	n (%)	44 (100)	44 (97.8)
Day 8		M	42	44
	Yes	n (%)	12 (28.6)	16 (36.4)
	No	n (%)	30 (71.4)	28 (63.6)
Day 15/中止時		M	42	42
	Yes	n (%)	11 (26.2)	27 (64.3)
	No	n (%)	31 (73.8)	15 (35.7)
Follow-up Day 21		M	38	42
	Yes	n (%)	10 (26.3)	22 (52.4)
	No	n (%)	28 (73.7)	20 (47.6)
Follow-up Day 28		M	39	42
	Yes	n (%)	11 (28.2)	22 (52.4)
	No	n (%)	28 (71.8)	20 (47.6)
Follow-up Day 35		M	40	41
	Yes	n (%)	14 (35.0)	18 (43.9)
	No	n (%)	26 (65.0)	23 (56.1)
Follow-up Day 42		M	39	42
	Yes	n (%)	13 (33.3)	19 (45.2)
	No	n (%)	26 (66.7)	23 (54.8)

N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group.
HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of ≤ 7.
Baseline is the last non-missing measurement prior to the start of study drug administration.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation. The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan.
Percentages are based on M, the number of subjects in the Efficacy Set with a non-missing value at both baseline and the visit within each treatment group.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.4.2.1

表 2.7.6.19-11 Day 15 の HAM-D17 寛解率の解析結果 (有効性解析対象集団)

Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
n [a]	42	42
HAM-D17 Remission, n (%) [b]	11 (26.19)	27 (64.29)
Odds Ratio (30 mg 群 vs プラセボ群)	---	5.3
95% Confidence Interval	---	2.1, 13.3
p-value	---	0.0005

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale
a Includes only the subjects who had both baseline and post-baseline value for HAM-D17 total score at the visit.
b Percentage is calculated with the number at each visit within each treatment group as the denominator.

N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group. HAM-D17 remission is defined as having a HAM-D17 total score of ≤ 7. The total score is derived using the pro-rating approach as outlined in the statistical analysis plan. Statistics are from a generalized estimating equation (GEE) method including the HAM-D17 remission at each visit as the dependent variables. Treatment, baseline score, antidepressant use strata, assessment time point, and time point-by-treatment interaction are included as explanatory variables in the model. For the model parameters estimation, the exchangeable working correlation structure was used.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.1.10

(D) CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I 改善率を表 2.7.6.19-12 に示す.

Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg 群 78.6% (33/42 例)，プラセボ群 45.2% (19/42 例) で，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 8.6 (2.5, 29.5) であり，プラセボ群と比較して 30 mg 群で高かった.

表 2.7.6.19-12 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (有効性解析対象集団)

Visit	Response	Statistics	プラセボ群 N = 44	30 mg 群 N = 45
Day 2		M	44	45
	Yes	n (%)	0	7 (15.6)
Day 8		M	42	44
	Yes	n (%)	19 (45.2)	31 (70.5)
Day 15/中止時		M	42	42
	Yes	n (%)	19 (45.2)	33 (78.6)
Follow-up Day 21		M	38	42
	Yes	n (%)	19 (50.0)	30 (71.4)
Follow-up Day 28		M	39	42
	Yes	n (%)	18 (46.2)	28 (66.7)
Follow-up Day 35		M	40	41
	Yes	n (%)	22 (55.0)	26 (63.4)
Follow-up Day 42		M	39	42
	Yes	n (%)	23 (59.0)	29 (69.0)

N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group; n = the number of subjects in the Efficacy Set with a non-missing value at both baseline and the visit within each treatment group. CGI-I response is defined as having a CGI-I global improvement score of "very much improved" or "much improved".
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
Percentages are based on M, the number of subjects in the Efficacy Set with a non-missing value at the visit within each treatment group.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.4.2.2

(E) CGI-S 合計スコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの CGI-S 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.19-13 に示す.

Day 15 の CGI-S 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は, 30 mg 群−2.3 (1.3), プラセボ群−1.4 (1.3) であり，減少量は 30 mg 群の方が大きかった.

表 2.7.6.19-13 評価時点ごとの CGI-S 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

Visit	Statistics	プラセボ群 N = 44		30 mg 群 N = 45	
		Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
Baseline	n	44	---	45	---
	Mean (SD)	4.8 (0.68)	---	4.7 (0.51)	---
	Median	5.0	---	5.0	---
	Min, Max	4, 6	---	4, 6	---
Day 2	n	44	44	45	45
	Mean (SD)	4.5 (0.70)	−0.3 (0.53)	4.2 (0.95)	−0.5 (0.87)
	Median	4.5	0.0	4.0	0.0
	Min, Max	3, 6	−2, 0	1, 6	−4, 0
Day 8	n	42	42	44	44
	Mean (SD)	3.3 (1.39)	−1.5 (1.52)	2.8 (1.24)	−1.9 (1.24)
	Median	4.0	−1.0	3.0	−2.0
	Min, Max	1, 5	−5, 0	1, 5	−4, 0
Day 15/中止時	n	42	42	42	42
	Mean (SD)	3.4 (1.19)	−1.4 (1.27)	2.4 (1.19)	−2.3 (1.30)
	Median	4.0	−1.0	2.0	−3.0
	Min, Max	1, 5	−5, 0	1, 5	−4, 0
Follow-up Day 21	n	38	38	42	42
	Mean (SD)	3.2 (1.28)	−1.6 (1.35)	2.4 (1.33)	−2.3 (1.31)
	Median	3.0	−1.5	2.0	−3.0
	Min, Max	1, 5	−5, 0	1, 6	−4, 0
Follow-up Day 28	n	39	39	42	42
	Mean (SD)	3.2 (1.26)	−1.6 (1.33)	2.6 (1.31)	−2.1 (1.35)
	Median	4.0	−1.0	3.0	−2.0
	Min, Max	1, 5	−5, 0	1, 5	−4, 0
Follow-up Day 35	n	40	40	41	41
	Mean (SD)	3.0 (1.43)	−1.8 (1.60)	2.6 (1.43)	−2.1 (1.42)
	Median	3.0	−2.0	2.0	−2.0
	Min, Max	1, 5	−5, 0	1, 5	−4, 0
Follow-up Day 42	n	39	39	42	42
	Mean (SD)	2.9 (1.36)	−1.8 (1.48)	2.6 (1.40)	−2.1 (1.33)
	Median	3.0	−2.0	3.0	−2.0
	Min, Max	1, 5	−5, 0	1, 5	−4, 0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group; n = the number of subjects in the Efficacy Set with a non-missing value at both baseline and the visit within each treatment group.
Baseline is defined as the last non-missing measurement prior to the start of study drug administration.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.5.1.2

(3) 探索的評価項目

(A) SF-36 のサマリースコアのベースラインからの変化量

Day 15 の SF-36 のサマリースコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.19-14 に示す.

Day 15 の SF-36 の身体的側面の QOL サマリースコアの変化量の平均値 (SD) は，30 mg 群 3.3 (9.3)，プラセボ群 0.9 (8.2) で，増加量は 30 mg 群の方が大きかった.

Day 15 の SF-36 の精神的側面の QOL サマリースコアの変化量の平均値 (SD) は，30 mg 群

19.4 (13.9)，プラセボ群 14.0 (11.0) で，増加量は 30 mg 群の方が大きかった．

表 2.7.6.19-14 Day 15 の SF-36 のサマリースコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

			プラセボ群 N = 44		30 mg 群 N = 45	
Subscale (Norm Based Score)	Visit	Statistics	Actual Value	Change from Baseline	Actual Value	Change from Baseline
身体的側面の QOL サマリースコア	Baseline	n	44	---	45	---
		Mean (SD)	49.7 (9.90)	---	46.9 (10.04)	---
		Median	52.0	---	45.6	---
		Min, Max	29, 66	---	28, 70	---
	Day 15/中止時	n	42	42	42	42
		Mean (SD)	50.4 (9.90)	0.9 (8.16)	50.1 (9.06)	3.3 (9.26)
		Median	53.1	1.2	51.0	1.0
		Min, Max	26, 65	−18, 21	30, 65	−9, 32
精神的側面の QOL サマリースコア	Baseline	n	44	---	45	---
		Mean (SD)	23.0 (10.53)	---	25.3 (9.05)	---
		Median	21.4	---	23.5	---
		Min, Max	7, 51	---	6, 46	---
	Day 15/中止時	n	42	42	42	42
		Mean (SD)	37.7 (13.19)	14.0 (10.97)	44.9 (11.71)	19.4 (13.93)
		Median	37.3	14.6	44.8	19.1
		Min, Max	7, 61	−5, 33	15, 70	−8, 52

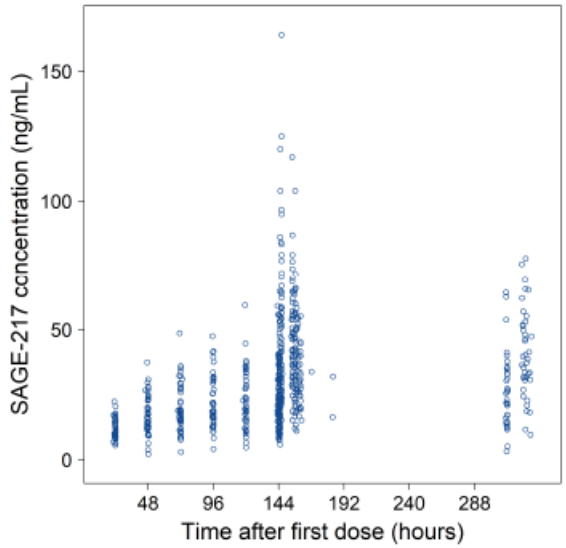
Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
N = number of subjects in the Efficacy Set within each treatment group; n = the number of subjects in the Efficacy Set with a non-missing value at both baseline and the visit within each treatment group.
Baseline is the last non-missing measurement prior to the start of study drug administration.
The Efficacy Set is defined as all subjects who are randomized and who received at least one dose of the double-blind study drug and have a baseline and at least one post-baseline efficacy evaluation.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.2.6.1

2.7.6.19.2.3 薬物動態

初回投与後の時間に対する血漿中ズラノロン濃度を図 2.7.6.19-2 に示す．

PK 解析で 30 mg 群 45 例から合計 643 検体の血漿中ズラノロン濃度が得られた．以前に構築された母集団薬物動態モデルから，ズラノロンを投与された 45 例の試験参加者ごとのズラノロンの曝露指標を算出した．Day 14 の定常状態の $AUC_{0\text{-}24hr}$ 及び C_{max} の平均値 (標準偏差) は，それぞれ 991 (415) h·ng/mL 及び 80.0 (26.8) ng/mL と予測された．

図 2.7.6.19-2 初回投与後の時間に対する血漿中ズラノロン濃度 (PK 濃度集団)



SAGE-217 = zuranolone
Circles represent observed data. Time is relative to the time of first dose administration.
出典：5.3.5.1-04_Figure 1 from PK report

2.7.6.19.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.19-15 に示す.

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった．有害事象の発現割合は，30 mg 群 53.3% (24/45 例)，プラセボ群 45.5% (20/44 例) であった．有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，多くの有害事象が治験終了までに回復した．治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 30 mg 群 11.1% (5/45 例)，プラセボ群 0% (0/44 例)，治験中止に至った有害事象の発現割合は 30 mg 群 4.4 (2/45 例)，プラセボ群 0% (0/44 例) であった.

表 2.7.6.19-15 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 N = 44 n (%)	30 mg 群 N = 45 n (%)	Total N = 89 n (%)
Number of subjects with at least one event	20 (45.5)	24 (53.3)	44 (49.4)
Number of subjects with a moderate or severe event	5 (11.4)	6 (13.3)	11 (12.4)
Number of subjects with a severe event	0	0	0
Number of subjects with a drug-related event	15 (34.1)	19 (42.2)	34 (38.2)
Number of subjects with a serious event	0	0	0
Number of subjects with a drug-related serious event	0	0	0
Number of subjects with an event leading to dose adjustment	0	5 (11.1)	5 (5.6)
Number of subjects with an event leading to study drug discontinuation	0	2 (4.4)	2 (2.2)
Number of subjects with an event leading to death	0	0	0

出典：5.3.5.1-04_Table 14.3.1.1.2

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.19-16 に，全ての副作用を表 2.7.6.19-17 に示す.

30 mg 群で 5%以上に認められた有害事象は，頭痛 (30 mg 群 17.8%，プラセボ群 15.9%，以下同順)，悪心 (11.1%，2.3%)，浮動性めまい (11.1%，2.3%) 及び傾眠 (6.7%，2.3%) であった.

副作用の発現割合は，30 mg 群 42.2% (19/45 例)，プラセボ群 34.1% (15/44 例) であった. 30 mg 群で 5%以上に認められた副作用は，頭痛 (30 mg 群 13.3%，プラセボ群 15.9%，以下同順)，悪心 (11.1%，2.3%)，浮動性めまい (11.1%，2.3%) 及び傾眠 (6.7%，2.3%) であった.

表 2.7.6.19-16 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 N = 44 n (%)	30 mg 群 N = 45 n (%)	Total N = 89 n (%)
Subjects with at least one TEAE	20 (45.5)	24 (53.3)	44 (49.4)
胃腸障害	8 (18.2)	9 (20.0)	17 (19.1)
悪心	1 (2.3)	5 (11.1)	6 (6.7)
便秘	0	2 (4.4)	2 (2.2)
口内乾燥	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
下痢	3 (6.8)	0	3 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (4.4)	3 (3.4)
疲労	0	2 (4.4)	2 (2.2)
代謝および栄養障害	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
食欲減退	2 (4.5)	1 (2.2)	3 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.8)	2 (4.4)	5 (5.6)
関節痛	2 (4.5)	0	2 (2.2)
頚部痛	2 (4.5)	0	2 (2.2)
神経系障害	11 (25.0)	13 (28.9)	24 (27.0)
頭痛	7 (15.9)	8 (17.8)	15 (16.9)
浮動性めまい	1 (2.3)	5 (11.1)	6 (6.7)
傾眠	1 (2.3)	3 (6.7)	4 (4.5)
鎮静	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
精神障害	3 (6.8)	2 (4.4)	5 (5.6)
不眠症	2 (4.5)	1 (2.2)	3 (3.4)
易刺激性	3 (6.8)	0	3 (3.4)
腎および尿路障害	4 (9.1)	1 (2.2)	5 (5.6)
着色尿	4 (9.1)	1 (2.2)	5 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.1)	4 (8.9)	8 (9.0)
そう痒症	2 (4.5)	1 (2.2)	3 (3.4)
血管障害	0	5 (11.1)	5 (5.6)
高血圧	0	2 (4.4)	2 (2.2)
起立性低血圧	0	2 (4.4)	2 (2.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are based on N, the number of subjects in the Safety Set within each treatment group.
A TEAE is defined as an adverse event with onset after the start of study drug, or any worsening of a pre-existing medical condition/adverse event with onset after the start of study drug and until 7 days after the last dose. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 19.1. Subjects are counted only once within each system organ class (SOC) and each preferred term (PT). Incidences are presented in alphabetical order of SOC and then, within a SOC, by overall descending frequency of PT based on the subject count for the Zuranolone Capsules treatment group column.
The Safety Set is defined as all subjects who received at least one dose of the double-blind study drug.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.19-17 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 N = 44 n (%)	30 mg 群 N = 45 n (%)	Total N = 89 n (%)
Subjects with at least one treatment-related AEs	15 (34.1)	19 (42.2)	34 (38.2)
胃腸障害	5 (11.4)	7 (15.6)	12 (13.5)
悪心	1 (2.3)	5 (11.1)	6 (6.7)
口内乾燥	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
便秘	0	1 (2.2)	1 (1.1)
消化不良	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
嘔吐	0	1 (2.2)	1 (1.1)
下痢	3 (6.8)	0	3 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	2 (4.4)	3 (3.4)
疲労	0	2 (4.4)	2 (2.2)
疼痛	1 (2.3)	0	1 (1.1)
臨床検査	0	1 (2.2)	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.1)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.2)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	2 (4.4)	2 (2.2)
食欲減退	0	1 (2.2)	1 (1.1)
過食	0	1 (2.2)	1 (1.1)
食欲亢進	0	1 (2.2)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (4.4)	2 (2.2)
四肢不快感	0	1 (2.2)	1 (1.1)
筋緊張	0	1 (2.2)	1 (1.1)
神経系障害	11 (25.0)	12 (26.7)	23 (25.8)
頭痛	7 (15.9)	6 (13.3)	13 (14.6)
浮動性めまい	1 (2.3)	5 (11.1)	6 (6.7)
傾眠	1 (2.3)	3 (6.7)	4 (4.5)
鎮静	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
体位性めまい	1 (2.3)	0	1 (1.1)
嗜眠	1 (2.3)	0	1 (1.1)
精神障害	3 (6.8)	2 (4.4)	5 (5.6)
錯乱状態	0	1 (2.2)	1 (1.1)
多幸気分	0	1 (2.2)	1 (1.1)
不眠症	1 (2.3)	0	1 (1.1)
不安	1 (2.3)	0	1 (1.1)
易刺激性	3 (6.8)	0	3 (3.4)
腎および尿路障害	4 (9.1)	0	4 (4.5)
着色尿	4 (9.1)	0	4 (4.5)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)	0	1 (1.1)
勃起不全	1 (2.3)	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	1 (1.1)
口腔咽頭痛	1 (2.3)	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
寝汗	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
そう痒症	0	1 (2.2)	1 (1.1)
発疹	1 (2.3)	0	1 (1.1)
血管障害	0	3 (6.7)	3 (3.4)

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 N = 44 n (%)	30 mg 群 N = 45 n (%)	Total N = 89 n (%)
高血圧	0	1 (2.2)	1 (1.1)
起立性低血圧	0	1 (2.2)	1 (1.1)
ほてり	0	1 (2.2)	1 (1.1)

AE = adverse event
Percentages are based on N, the number of subjects in the Safety Set within each treatment group.
A TEAE is defined as an adverse event with onset after the start of study drug, or any worsening of a pre-existing medical condition/adverse event with onset after the start of study drug and until 7 days after the last dose.
Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 19.1. Subjects are counted only once within each system organ class (SOC) and preferred term (PT). Missing relationship is considered related to study drug. The incidences are presented in alphabetical order of SOC and then, within a SOC, by overall descending frequency of PT based on the subject count for the Zuranolone Capsules treatment group column.
The Safety Set is defined as all subjects who received at least one dose of the double-blind study drug.
If the relationship between the adverse event and the study drug is determined to be "possible" or "probable", the event are considered to be related to the study drug.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.3.1.4.2

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

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) 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象は，30 mg 群の 5 例で認められた (表 2.7.6.19-18 参照). いずれの試験参加者も治験は完了した.

表 2.7.6.19-18 治験薬の減量に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 N = 44 n (%)	30 mg 群 N = 45 n (%)	Total N = 89 n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to dose adjustment	0	5 (11.1)	5 (5.6)
神経系障害	0	4 (8.9)	4 (4.5)
浮動性めまい	0	2 (4.4)	2 (2.2)
鎮静	0	1 (2.2)	1 (1.1)
傾眠	0	1 (2.2)	1 (1.1)
胃腸障害	0	1 (2.2)	1 (1.1)
悪心	0	1 (2.2)	1 (1.1)
嘔吐	0	1 (2.2)	1 (1.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Percentages are based on N, the number of subjects in the Safety Set within each treatment group.
A TEAE is defined as an adverse event with onset after the start of study drug, or any worsening of a pre-existing medical condition/adverse event with onset after the start of study drug and until 7 days after the last dose. Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 19.1. Subjects are counted only once within each system organ class (SOC) and each preferred term. Incidences are presented in order of decreasing frequency of SOC and then, within a SOC, by overall descending frequency of PT based on the subject count for the zuranolone capsules treatment group column.
A dose adjustment event is an event that leads to dose increase or dose reduction.
The Safety Set is defined as all subjects who received at least one dose of the double-blind study drug.
出典：5.3.5.1-04_Table 14.3.1.7.2.1

(4) 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.19-19 に示す．治験中止に至った有害事象は，30 mg 群の 2 例で認められた．

53 歳黒人/アフリカ系アメリカ人女性に，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加及び γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件認められ，治験薬を 10 回投与されたのちに治験を中止した．当該有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬と関連ありと判断された．処置は治験薬の投与中止であり，転帰はいずれも回復であった．

57 歳黒人/アフリカ系アメリカ人男性に，浮動性めまい，悪心及び頭痛が各 1 件認められ，治験薬を 6 回投与されたのちに治験を中止した．当該有害事象はいずれも軽度であり，治験薬と関連ありと判断された．処置は，悪心及び頭痛に対しては薬物加療を行い，治験薬の投与を中止した．転帰はいずれも回復であった．

表 2.7.6.19-19 治験中止に至った有害事象の一覧 (安全性解析対象集団)

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Discontinuation		Other TEAEs Recorded at the Time of the Event
							Investigational Product	Study	
30 mg 群	5[redacted]/Black or African American/女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8/19	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8/19	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	
		血中アルカリホスファターゼ増加	10/26	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	裂傷
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10/39	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	
30 mg 群	5[redacted]/Black or African American/男性	頭痛	5/11	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	筋緊張
		浮動性めまい	6/11	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	
		悪心	6/11	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	

出典：5.3.5.1-04_Listing 16.2.1.2.2，Listing 16.2.4.1.2，Listing 16.2.7.1.2

(5) 臨床検査

血液学的検査，血液生化学検査，凝固パラメータ，尿検査，ホルモン及び探索的生化学検査の平均変化量に特筆すべきもの，又は臨床的に重要なものは認められなかった.

(6) バイタルサイン及び心電図

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.

(7) スタンフォード眠気尺度

30 mg 群で SSS スコア 5 点 (ぼんやりしている，集中していられない，起きているのが困難) 以上を示した試験参加者の割合が最も高かったのは Day 1 の投与 2 時間後であり, 5 点又は 6 点 (眠いので横になりたい，ぼおっとしている) を示した試験参加者は 11 例 (24.4%) であった. プラセボ群で, Day 2 の投与 2 時間後で 5 点又は 6 点を示した試験参加者は 7 例 (15.9%) であった．その後の評価時点で 5 点以上を示した試験参加者はほとんどいなかった.

(8) 自殺傾向

治療に伴う自殺念慮又は自殺行動は認められなかった．また，自殺念慮又は自殺行動に関する有害事象も認められなかった.

2.7.6.19.3 結論

うつ病患者に対してズラノロン 30 mg 又はプラセボを 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，30 mg 群は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，30 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された.

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 2) 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.

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.

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

[添付資料 5.3.5.1-05]

2.7.6.20.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.20-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.20-2 に示す.

表 2.7.6.20-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-MDD-301A
目的	1. 主目的 ● 大うつ病性障害の治療におけるズラノロンの有効性をプラセボと比較し評価する. 2. 副次目的 ● ズラノロンの睡眠に対する効果を評価する. ● 健康関連の QOL 及び抑うつ症状の PRO 測定値を評価する. 3. 安全性目的 ● ズラノロンの安全性及び忍容性を評価する. 4. その他の目的 ● うつ病と関連する疲労及び性機能障害の PRO 測定値を評価する. ● PPK 解析を用いてズラノロンの薬物動態を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験. 本治験は，スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (4 週間) 及び延長後観察期 (20 週間，Day 182 まで) から構成された. スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬使用 (使用中，未使用) 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，後観察期及び延長後観察期の合計 6 ヵ月間観察された. 全ての試験参加者が Day 42 の来院を完了した後に実施された最初のデータ固定後に，治験依頼者に対し盲検解除が行われた. 治験実施施設の職員及び試験参加者に対しては，延長後観察期中も盲検が維持され，全ての試験参加者が Day 182 の来院を完了した後に実施された最終データ固定後に盲検解除が行われた.
対象疾患及び主要な組入れ基準	1. 対象疾患 うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2. 選択基準 ● 同意取得時に 18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性 ● DSM-5 でうつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害と診断され，4 週間以上症状が継続している患者 ● スクリーニング時及び Day 1 投与前の MADRS 合計スコアが 32 点以上かつ HAM-D17 合計スコアが 22 点以上の患者 (治験実施計画書第 5 版) (治験開始時の治験実施計画書 [第 3 版] における基準：スクリーニング時及び Day 1 投与前の MADRS 合計スコアが 30 点以上の患者) 3. 除外基準 ● 現在発症している抑うつエピソードに関連した自殺企図歴のある患者 ● 現在発症している抑うつエピソードを妊娠中又は産後 4 週間に発症した患者もしくはスクーリング時に産後 6 ヵ月以内である患者 ● 治療抵抗性うつ病 (現在発症している抑うつエピソードに対して 2 種類以上

項目	内容
	の異なる抗うつ薬 [抗精神病薬を除く] を十分量で 4 週間以上投与しているにもかかわらず継続している抑うつ症状と定義) である患者 (評価は MGH ATRQ で実施) ● 現在発症している抑うつエピソードに対し，迷走神経刺激療法，電気けいれん療法又はケタミンによる治療歴がある患者 ● 活動性の精神疾患を有すると治験責任 (分担) 医師が判断した患者 ● 痙攣発作の既往がある患者 ● スクリーニング前 12 ヵ月間に DSM-5 基準を用いて診断された軽度，中等度又は高度の物質使用障害 (ベンゾジアゼピンを含む) の既往がある患者 ● 睡眠時無呼吸の既往がある患者
目標症例数	計約 450 例 (各群 150 例)
症例数の設定根拠	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について，30 mg 群又は 20 mg 群のプラセボ群に対する約 4 点 (標準偏差は 10 点と仮定) の差を，両側有意水準 0.05，検出力 90%で検出するために必要となる評価可能な試験参加者数は 399 例であった．試験参加者の脱落割合を 11%，各層 (ベースライン時の抗うつ薬使用の有無) での無作為割付けの比を 1 : 1 : 1 と仮定すると，評価可能な試験参加者を 399 例確保するために必要な目標試験参加者数は計約 450 例であった．評価可能な試験参加者は，無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬の投与を受け，ベースライン時及びベースライン後 1 回以上 HAM-D17 の評価を行った試験参加者と定義した．
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)，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)	● 新たな向精神薬の開始を Day −60 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 新たな抗うつ療法の開始を Day −60 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● ベンゾジアゼピン，バルビツール酸塩，$GABA_A$ モジュレータ，GABA 含有薬の使用を Day −28 から Day 42 の来院時まで禁止した (半減期が 48 時間以上のベンゾジアゼピン又は $GABA_A$ モジュレータは Day −60 から禁止)． ● 慢性的又は頓服使用の精神刺激薬 (例：メチルフェニデート，アンフェタミン) もしくはオピオイドの使用を Day −28 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 第一世代 (定型) の抗精神病薬 (例：ハロペリドール，ペルフェナジン) 及び第二世代 (非定型) の抗精神病薬 (例：アリピプラゾール，クエチアピン) の使用を Day −14 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 非 GABA 系抗不眠症薬 (例：メラトニン，抗ヒスタミン薬，トラゾドン，低用量クエチアピン，ミルタザピン) の使用を Day −14 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● その他の治験薬又は治験機器の使用をスクリーニングの 30 日前から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 強力な CYP3A4 阻害薬の使用を Day −28 又は Day 1 の 5 半減期前 (どちらか長いほう) から治療期終了時まで禁止した． ● 強力な CYP3A4 誘導薬 (例：リファンピシン，カルバマゼピン，エンザルタミド，ミトタン，フェニトイン，セントジョーンズワート) の使用を Day −28 から治療期終了時まで禁止した．
併用制限薬 (療法)	Day 1 の 60 日以上前から同一用量で継続している抗うつ薬について，Day 42 まで同一用量で継続する場合は，併用可能とした．心理療法については，Day 1 の 60 日以上前から定期的に受けている場合，継続可能とした．
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 主要評価項目 ● Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 重要な副次評価項目 ● Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ● Day 28 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

項目	内容
	● Day 42 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 その他の副次評価項目 ● その他全ての評価時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 ● Day 15 及びその他全ての評価時点の HAM-D17 反応率 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少した試験参加者の割合) ● Day 15 及びその他全ての評価時点の HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下の試験参加者の割合) ● その他全ての評価時点の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ● Day 15 及びその他全ての評価時点の CGI-I 改善率 (CGI-I スコアで「著明改善」又は「中等度改善」となった試験参加者の割合) ● Day 15 及びその他全ての評価時点の ISI 合計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 ● PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 2. 安全性の評価 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，C-SSRS
統計解析方法	1. 有効性の評価 FAS のうち治験実施計画書第 5 版の選択基準に合致する試験参加者集団として mFAS (FAS のうち HAM-D17 合計スコアのベースライン値が 22 点以上の試験参加者) を定義し，有効性の解析はこの集団を対象として行った．また，試験参加者が無作為割付けされた投与群に基づき解析を実施した．FAS (HAM-D17 のベースライン評価及びベースライン後の評価を 1 回以上行った，全ての無作為割付けされた試験参加者) は，補足的解析で用いられた． 主要評価項目の主要比較は 30 mg 群とプラセボ群で行い，当該比較が有意水準 0.05 で統計的に有意であった場合，事前に設定した多重性の調整方法に従い，20 mg 群とプラセボ群の比較を含む重要な副次評価項目の検定を行った．HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，各評価時点におけるベースラインからの変化量を従属変数とした MMRM を用いて解析した．治験薬，ベースライン時の HAM-D17 合計スコア，ベースライン時の抗うつ薬使用の有無，評価時点及び評価時点と投与群の交互作用を説明変数とし，各評価時点の点推定値，95%信頼区間及び p 値をモデルに基づき算出した． 盲検解除後に，以下の試験参加者集団について，MMRM を用いた事後解析により，全ての評価時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量をモデルに基づき算出し，最小二乗平均値 (以後，調整平均値) 及び標準誤差を経時的にグラフに示した． 1) ベースライン時の HAM-D17 合計スコアが 24 点以上の試験参加者 2) ベースライン後のズラノロン濃度が測定可能な試験参加者 3) ベースライン時の HAM-D17 合計スコアが 24 点以上で，ベースライン後のズラノロン濃度が測定可能な試験参加者 ベースライン時の HAM-D17 合計スコアが 24 点以上の試験参加者について，MMRM 解析により，全ての評価時点の CGI-S スコア及び MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量をモデルに基づき算出し，調整平均値及び標準誤差を経時的にグラフで示した． 2. 薬物動態の評価 薬物動態の解析は，PK 解析対象集団 (無作為割付けされ，血漿中ズラノロン濃度が 1 回以上測定された全ての試験参加者) を対象とし，PPK 手法を用いて実施した．解析方法及び解析結果は，別途報告した． 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団 (治験薬投与を受けた全ての試験参加者) を対象とし，実際に投与された治験薬 (治験中に投与を受けた最高用量の治験薬) に基づき実施した．ズラノロン群については，20 mg 群と 30 mg 群の併合群 (以下，

項目	内容
	併合群) についても解析を行った. 報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 21.0) の用語に読み替え，器官別大分類及び基本語別，重症度別並びに治験薬との因果関係別に集計した．有害事象の重症度は，軽度，中等度又は高度の 3 カテゴリーで判断した．因果関係は，「関連なし」,「関連あるかもしれない」,「おそらく関連あり」の 3 カテゴリーで判断し，「関連なし」以外を副作用として扱った. バイタルサイン，臨床検査値，心電図，C-SSRS，PWC-20 並びに前治療薬及び併用薬の使用についても要約した.
実施地域及び施設数	米国，55 医療機関
治験期間	2018 年 11 月～2020 年 3 月

表 2.7.6.20-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					Follow-up Period					Extended Follow-up Period
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (+1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (+1d) and/or EOT[a]**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) or ET**	**D70, D126, D182 (±7d)**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	**V12, V13, V14**
Study Procedure												
Informed consent	X											
Duplicate participant check[b]	X											
Inclusion/exclusion	X	X										
Serum FSH test[c]	X											
SCID-5-CT	X											
MGH ATRQ	X											
Demographics	X											
Medical/family history	X											
Participant training[d]	X	X										
Randomization		X										
Physical examination[e]	X	X									X	
Body weight/height	X					X (wt only)					X (wt only)	
Clinical laboratory assessments[f]	X	X		X		X		X	X		X	X
Drug and alcohol screen[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregnancy test[h]	X	X				X			X		X	
Hepatitis & HIV screen	X											
Exploratory blood sample[i]	O			O		O						
Exploratory genetic sample[j]	O											
Vital signs[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-lead ECG[l]	X	X				X					X	X (Day 182 only)
C-SSRS[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAM-D17[n,o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HAM-A[o]		X		X		X	X		X		X	
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					Follow-up Period					Extended Follow-up Period
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (+1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (+1d) and/or EOT[a]**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) or ET**	**D70, D126, D182 (±7d)**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**	**V12, V13, V14**
Study Procedure												
CGI-I			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-36v2	X	X		X		X			X		X	X
PHQ-9		X		X		X		X			X	X
FAsD		X				X					X	
CSFQ-14		X				X			X		X	
ISI		X		X		X	X	X	X		X	X
PWC-20		X				X	X	X				
Sleep diary[p]	X											
Plasma PK[q]				X		X						
IP dispensation		X		X								
IP administration		X (Day 1 through Day 14)										
IP accountability/return				X		X					X[r]	
Adverse events/SAEs[s]	X											
Prior/concomitant medications/procedures[t]	X											

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity; CSFQ-14 = Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D/d = day; EOT = End-of-Treatment; ET = Early Termination; ECG = electrocardiogram; FAsD = Fatigue Associated with Depression; FSH = follicle stimulating hormone; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, 17-item; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; ISI = Insomnia Severity Index; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MGH ATRQ = Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; PWC-20 = 20-item Physician Withdrawal Checklist; O = Optional; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event; SCID-5-CT = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Clinical Trials Version; SF-36v2 = 36-item Short Form survey version 2; V = visit; wt = weight

a Participants who discontinued IP early were asked to return to the site for an EOT Visit as soon as possible, preferably the day after IP was discontinued. Follow-up Visits took place as scheduled relative to the last dose of IP. If, at any time after the EOT Visit, a participant decided to terminate from the study, the participant was asked to return for an ET Visit. The EOT and ET Visits could have been on the same day if a participant discontinued IP and terminated the study on the same day during a clinic visit; in this case, all study procedures scheduled for both visits were conducted.

b Participants were asked to authorize that their unique participant identifiers be entered into a registry in order to identify participants who may meet exclusion criteria due to participation in another clinical study. Participants who did not authorize the entry of their unique participant identifiers into the registry were ineligible to continue in the study.

c A serum FSH test was conducted at screening for female participants who were not surgically sterile to confirm whether a female participant with ≥12 months of spontaneous amenorrhea met the protocol-defined criteria for being postmenopausal.

d Participants were trained to use of software applications and devices necessary for the conduct of the study by site personnel.

e A full physical examination was conducted at screening and abbreviated physical examinations were conducted thereafter. A full physical examination included assessment of body

systems (eg, head, eye, ear, nose, and throat; heart; lungs; abdomen; and extremities).
f Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis.
g Urine toxicology for selected drugs of abuse and breath test for alcohol.
h Serum pregnancy test at screening and urine pregnancy test thereafter for female participants who were not surgically sterile and did not meet the protocol-defined criteria for being postmenopausal.
i An optional blood sample for hormone and exploratory biochemistry testing was collected if consent was given.
j An optional genetic sample for biomarker testing was collected if consent was given.
k Vital signs included oral temperature, respiratory rate, heart rate, and blood pressure (supine and standing). At all scheduled time points, heart rate and blood pressure were collected after the participant had been resting for approximately 5 minutes in a supine position and then after approximately 3 minutes in the standing position. Vital signs may have been repeated at the discretion of the investigator as clinically indicated.
l Triplicate ECGs were collected. When ECGs and PK sample collection occurred on the same day, the 12-lead ECGs were performed before PK sample collection.
m The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at any time of day at all subsequent time points.
n The HAM-D17 was completed as early as possible during the visit.
o The assessment timeframe for HAM-D17 scales referred to the past 7 days (1 week) at screening, “Since Last Visit” for all visits in the Treatment and Follow-up Periods, and the past 7 days (1 week) for all visits in the Extended Follow-up Period. The assessment timeframe for HAM-A scale referred to the past 7 days (1 week) at all visits.
p Participants were instructed to complete the Core Consensus Sleep Diary starting at least 7 days prior to Day 1 and then daily through Day 28.
q Plasma samples for PK analysis were collected anytime during the clinic visit. The date and time of sample collection and date and time of the last dose administration were recorded. When ECGs and PK sample collection occurred on the same day, the 12-lead ECGs were performed before PK sample collection.
r Performed at the ET Visit only.
s Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of participation in the study.
t Prior medications were collected at screening and any concomitant medications and procedures were collected at each subsequent visit.

2.7.6.20.2 試験成績

2.7.6.20.2.1 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 2.7.6.20-3 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.20-4 に示す.

581 例が無作為化され，570 例に治験薬が投与された．そのうち完了例は 413 例であった．中止例は 157 例であり，最も多かった中止理由は試験参加者の申し出であった.

安全性解析対象集団は 570 例，mFAS は 482 例であった.

表 2.7.6.20-3 試験参加者の内訳

Category	プラセボ群	20 mg 群	30 mg 群	併合群	全体
Number of participants randomized	193	194	194	388	581
Number of participants received IP	190	188	192	380	570
Completed study [a], n (%)	141 (74.2)	131 (69.7)	141 (73.4)	272 (71.6)	413 (72.5)
Prematurely withdrawn from study, n (%)	49 (25.8)	57 (30.3)	51 (26.6)	108 (28.4)	157 (27.5)
Withdrawal by participant, n (%)	25 (13.2)	34 (18.1)	29 (15.1)	63 (16.6)	88 (15.4)
Lost to follow-up, n (%)	11 (5.8)	16 (8.5)	12 (6.3)	28 (7.4)	39 (6.8)
Adverse event, n (%)	5 (2.6)	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.8)	12 (2.1)
Death, n (%)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Other, n (%)	3 (1.6)	4 (2.1)	3 (1.6)	7 (1.8)	10 (1.8)
Physician decision, n (%)	4 (2.1)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	6 (1.1)
Noncompliance, n (%)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Completed IP, n (%)	175 (92.1)	179 (95.2)	177 (92.2)	356 (93.7)	531 (93.2)
Prematurely discontinued IP, n (%)	15 (7.9)	9 (4.8)	15 (7.8)	24 (6.3)	39 (6.8)
Withdrawal by participant, n (%)	4 (2.1)	5 (2.7)	5 (2.6)	10 (2.6)	14 (2.5)
Adverse event, n (%)	6 (3.2)	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.8)	13 (2.3)
Other, n (%)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.7)
Lost to follow-up, n (%)	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.5)
Participant decision, n (%)	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
Noncompliance, n (%)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Protocol deviation, n (%)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)

a A participant was a completer if the participant completed the final Follow-up Visit. The scheduled last Follow-up Visit differs between earlier and later protocol versions.

出典：5.3.5.1-05_Table 14.1.1.1

表 2.7.6.20-4 解析対象集団の内訳

Data Set	Number (%) of Participants				
	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)	全体 (N = 570)
Safety Set	190 (100)	188 (100)	192 (100)	380 (100)	570 (100)
Full Analysis Set	189 (99.5)	186 (98.9)	192 (100)	378 (99.5)	567 (99.5)
Modified Full Analysis Set	157 (82.6)	159 (84.6)	166 (86.5)	325 (85.5)	482 (84.6)
Per Protocol Set	186 (97.9)	184 (97.9)	186 (96.9)	370 (97.4)	556 (97.5)
Extended Follow-up Safety Set	129 (67.9)	127 (67.6)	131 (68.2)	258 (67.9)	387 (67.9)

Percentages used denominator of number of participants who received IP.

出典：5.3.5.1-05_Table 14.1.1.1

(2) 試験参加者特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.6.20-5 に示す.

投与群全体では，性別は女性 (69.8% [398/570 例]) が多く，人種は白人 (60.5% [345/570 例]) が多く，民族は非ヒスパニック/ラテン系 (83.5% [476/570 例]) が多かった．人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性に投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.6.20-5 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 (安全性解析対象集団)

Variable	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)	全体 (N = 570)
Age at informed consent (years)					
Mean (SD)	41.4 (12.25)	42.5 (12.10)	42.5 (11.82)	42.5 (11.94)	42.1 (12.04)
Median	40.5	42.5	43.0	43.0	42.0
Minimum, maximum	19, 65	18, 65	18, 65	18, 65	18, 65
18 to 24, n (%)	15 (7.9)	15 (8.0)	12 (6.3)	27 (7.1)	42 (7.4)
25 to 50, n (%)	124 (65.3)	112 (59.6)	126 (65.6)	238 (62.6)	362 (63.5)
51 to 65, n (%)	51 (26.8)	61 (32.4)	54 (28.1)	115 (30.3)	166 (29.1)
Gender, n (%)					
Female	130 (68.4)	131 (69.7)	137 (71.4)	268 (70.5)	398 (69.8)
Male	60 (31.6)	57 (30.3)	55 (28.6)	112 (29.5)	172 (30.2)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	160 (84.2)	153 (81.4)	163 (84.9)	316 (83.2)	476 (83.5)
Hispanic or Latino	30 (15.8)	35 (18.6)	29 (15.1)	64 (16.8)	94 (16.5)
Race, n (%)					
White	118 (62.1)	119 (63.3)	108 (56.3)	227 (59.7)	345 (60.5)
Black or African-American	60 (31.6)	64 (34.0)	75 (39.1)	139 (36.6)	199 (34.9)
Asian	5 (2.6)	4 (2.1)	3 (1.6)	7 (1.8)	12 (2.1)
More than one race	5 (2.6)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)	10 (1.8)
Other	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.5)
American-Indian or Alaska Native	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0
Education level, n (%)	(N = 190)	(N = 187)	(N = 192)	(N = 379)	(N = 569)
≤12th grade, no diploma	10 (5.3)	6 (3.2)	11 (5.7)	17 (4.5)	27 (4.7)
12th grade diploma or GED	50 (26.3)	51 (27.3)	56 (29.2)	107 (28.2)	157 (27.6)
Some college but no degree	44 (23.2)	50 (26.7)	45 (23.4)	95 (25.1)	139 (24.4)
Associate degree	30 (15.8)	30 (16.0)	26 (13.5)	56 (14.8)	86 (15.1)
Bachelor’s degree	31 (16.3)	40 (21.4)	37 (19.3)	77 (20.3)	108 (19.0)
Master’s degree	20 (10.5)	9 (4.8)	13 (6.8)	22 (5.8)	42 (7.4)
Professional degree	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.5)
Doctoral degree	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)	7 (1.2)
Civil/marital status, n (%)					
Never married	76 (40.0)	69 (36.7)	76 (39.6)	145 (38.2)	221 (38.8)
Married	45 (23.7)	47 (25.0)	52 (27.1)	99 (26.1)	144 (25.3)
Divorced	42 (22.1)	43 (22.9)	39 (20.3)	82 (21.6)	124 (21.8)
Other	18 (9.5)	17 (9.0)	13 (6.8)	30 (7.9)	48 (8.4)
Domestic partner	6 (3.2)	5 (2.7)	9 (4.7)	14 (3.7)	20 (3.5)
Widowed	3 (1.6)	6 (3.2)	3 (1.6)	9 (2.4)	12 (2.1)
Annulled	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)

Variable	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)	全体 (N = 570)
Employment status, n (%)					
Not employed	77 (40.5)	81 (43.1)	72 (37.5)	153 (40.3)	230 (40.4)
Full-time (≥35 hours per week)	69 (36.3)	55 (29.3)	72 (37.5)	127 (33.4)	196 (34.4)
Part-time (<35 hours per week)	31 (16.3)	42 (22.3)	30 (15.6)	72 (18.9)	103 (18.1)
Other	6 (3.2)	7 (3.7)	10 (5.2)	17 (4.5)	23 (4.0)
Retired	7 (3.7)	3 (1.6)	8 (4.2)	11 (2.9)	18 (3.2)
Height (cm)					
Mean (SD)	167.88 (9.951)	168.70 (9.834)	168.10 (8.845)	168.40 (9.340)	168.23 (9.542)
Median	167.00	168.50	167.60	167.60	167.60
Minimum, maximum	144.7, 190.7	147.7, 195.6	143.0, 189.2	143.0, 195.6	143.0, 195.6
Weight (kg)					
Mean (SD)	88.80 (22.867)	88.76 (21.227)	89.60 (21.866)	89.19 (21.528)	89.06 (21.964)
Median	86.30	85.95	87.20	86.50	86.45
Minimum, maximum	40.9, 147.4	49.0, 167.7	43.5, 157.0	43.5, 167.7	40.9, 167.7
Body mass index (kg/m^2)					
Mean (SD)	31.49 (7.618)	31.18 (6.871)	31.63 (6.959)	31.40 (6.910)	31.43 (7.147)
Median	30.80	30.75	31.30	30.95	30.95
Minimum, maximum	17.8, 49.5	17.2, 48.7	18.1, 48.1	17.2, 48.7	17.2, 49.5
≤18.4, n (%)	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)	5 (0.9)
18.5 to 24.9, n (%)	41 (21.6)	37 (19.7)	35 (18.2)	72 (18.9)	113 (19.8)
25 to 29.9, n (%)	43 (22.6)	49 (26.1)	41 (21.4)	90 (23.7)	133 (23.3)
≥30, n (%)	104 (54.7)	101 (53.7)	114 (59.4)	215 (56.6)	319 (56.0)

GED = General Educational Development; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-05_Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.1.4

2.7.6.20.2.2　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 2.7.6.20-6 に，変化量の推移を図 2.7.6.20-1 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−12.5，20 mg 群−11.5，プラセボ群−11.1 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−1.4 (−3.1, 0.3)，20 mg 群では−0.4 (−2.0, 1.3) であり，30 mg 群及び 20 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった (MMRM 解析，30 mg 群 p = 0.1158，20 mg 群 p = 0.6638).

表 2.7.6.20-6　　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 (mFAS)

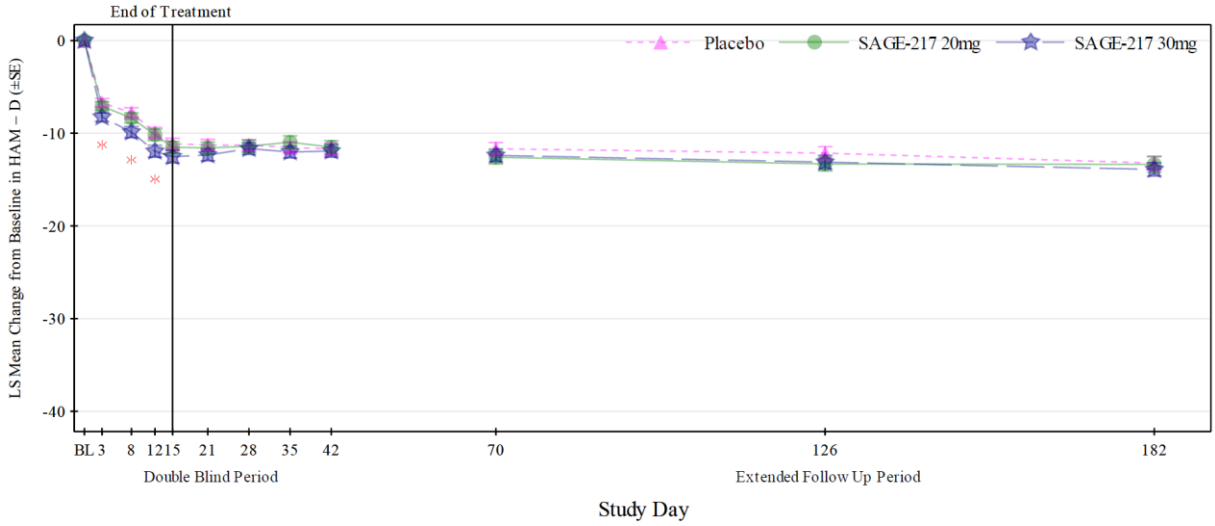
Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Baseline	(n = 157)	(n = 159)	(n = 166)
Mean (SD)	25.8 (3.07)	25.8 (2.84)	25.9 (2.88)
Day 3	(n = 157)	(n = 158)	(n = 163)
LS mean (SE) change from baseline	-6.7 (0.46)	-7.1 (0.48)	-8.3 (0.47)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.4 (0.65)	-1.5 (0.64)
95% confidence interval		-1.7, 0.9	-2.8, -0.3
p-value		0.5725	0.0160

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Day 8	(n = 152)	(n = 155)	(n = 160)
LS mean (SE) change from baseline	-7.8 (0.53)	-8.4 (0.54)	-9.9 (0.60)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.6 (0.75)	-2.1 (0.79)
95% confidence interval		-2.1, 0.9	-3.6, -0.5
p-value		0.4450	0.0081
Day 12	(n = 147)	(n = 154)	(n = 154)
LS mean (SE) change from baseline	-9.9 (0.57)	-10.2 (0.61)	-11.9 (0.65)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.2 (0.83)	-2.0 (0.85)
95% confidence interval		-1.9, 1.4	-3.7, -0.4
p-value		0.7711	0.0177
Day 15 – Primary	(n = 141)	(n = 152)	(n = 153)
LS mean (SE) change from baseline	-11.1 (0.59)	-11.5 (0.62)	-12.5 (0.68)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.4 (0.85)	-1.4 (0.89)
95% confidence interval		-2.0, 1.3	-3.1, 0.3
p-value		0.6638	0.1158
Day 21	(n = 146)	(n = 149)	(n = 149)
LS mean (SE) change from baseline	-11.3 (0.59)	-11.6 (0.63)	-12.4 (0.63)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.3 (0.86)	-1.1 (0.84)
95% confidence interval		-2.0, 1.4	-2.7, 0.6
p-value		0.7028	0.1961
Day 28 – Key Secondary	(n = 142)	(n = 146)	(n = 149)
LS mean (SE) change from baseline	-11.3 (0.59)	-11.4 (0.66)	-11.7 (0.64)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.88)	-0.4 (0.85)
95% confidence interval		-1.8, 1.6	-2.0, 1.3
p-value		0.9090	0.6686
Day 35	(n = 141)	(n = 145)	(n = 142)
LS mean (SE) change from baseline	-11.5 (0.61)	-11.0 (0.68)	-12.0 (0.64)
LS mean difference (SE) vs placebo		0.6 (0.90)	-0.5 (0.87)
95% confidence interval		-1.2, 2.3	-2.2, 1.2
p-value		0.5412	0.5608
Day 42 – Key Secondary	(n = 135)	(n = 140)	(n = 136)
LS mean (SE) change from baseline	-11.7 (0.64)	-11.5 (0.70)	-11.9 (0.67)
LS mean difference (SE) vs placebo		0.2 (0.95)	-0.2 (0.92)
95% confidence interval		-1.6, 2.1	-2.0, 1.6
p-value		0.8219	0.8166
Day 70	(n = 101)	(n = 95)	(n = 101)
LS mean (SE) change from baseline	-11.7 (0.68)	-12.6 (0.73)	-12.4 (0.69)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.9 (0.99)	-0.7 (0.95)
95% confidence interval		-2.8, 1.0	-2.6, 1.2
p-value		0.3583	0.4573
Day 126	(n = 94)	(n = 84)	(n = 92)
LS mean (SE) change from baseline	-12.1 (0.69)	-13.3 (0.76)	-13.1 (0.74)
LS mean difference (SE) vs placebo		-1.2 (1.02)	-1.0 (1.00)
95% confidence interval		-3.2, 0.8	-2.9, 1.0
p-value		0.2527	0.3340
Day 182	(n = 88)	(n = 77)	(n = 87)
LS mean (SE) change from baseline	-13.2 (0.74)	-13.4 (0.83)	-13.9 (0.72)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (1.11)	-0.7 (1.03)
95% confidence interval		-2.3, 2.0	-2.7, 1.3
p-value		0.9000	0.5004

LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error

Model used is the MMRM with treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg, or placebo), baseline HAM-D17 total score, anti-depressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.1.7

図 2.7.6.20-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (mFAS)



SAGE-217 = zuranolone
The HAM-D17 total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates improvement.
Model used is the MMRM with treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg or placebo), baseline HAM-D17 total score, anti-depressant use at baseline (Yes or No), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects.
出典：5.3.5.1-05_Figure 14.2.2.1.9.2

Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を，ベースライン時の抗うつ薬の使用の有無別で比較した (表 2.7.6.20-7 及び表 2.7.6.20-8 参照).

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，抗うつ薬使用なしの集団で 30 mg 群−12.5, 20 mg 群−11.0, プラセボ群−9.9, 抗うつ薬使用ありの集団で 30 mg 群−12.2, 20 mg 群−12.3，プラセボ群−13.4 であった．30 mg 群及び 20 mg 群のプラセボ群に対する調整平均値の差 (95%信頼区間) は，抗うつ薬使用なしの集団で 30 mg 群−2.5 (−4.5, −0.5), 20 mg 群−1.1 (−3.1, 1.0)，抗うつ薬使用ありの集団で 30 mg 群 1.2 (−2.3, 4.6)，20 mg 群 1.1 (−1.8, 3.9) であり，抗うつ薬使用なしの集団では，減少量がプラセボ群よりも 30 mg 群及び 20 mg 群で大きかったが，抗うつ薬使用ありの集団では，30 mg 群及び 20 mg 群よりもプラセボ群の方が大きかった.

表 2.7.6.20-7 ベースライン時に抗うつ薬使用なしの集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 108)	20 mg 群 (N = 113)	30 mg 群 (N = 119)
Day 15	(n = 96)	(n = 107)	(n = 109)
LS mean (SE) change from baseline	-9.9 (0.72)	-11.0 (0.75)	-12.5 (0.72)
LS mean difference (SE) vs placebo		-1.1 (1.03)	-2.5 (1.02)
95% confidence interval		-3.1, 1.0	-4.5, -0.5
p-value		0.3075	0.0130

LS = least squares; SE = standard error
Model used is the MMRM with treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg, or placebo), baseline HAM-D17 total score, anti-depressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.2.4.13, Table 14.2.2.4.14

表 2.7.6.20-8 ベースライン時に抗うつ薬使用ありの集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 49)	20 mg 群 (N = 46)	30 mg 群 (N = 47)
Day 15	(n = 45)	(n = 45)	(n = 44)
LS mean (SE) change from baseline	-13.4 (0.96)	-12.3 (1.07)	-12.2 (1.43)
LS mean difference (SE) vs placebo		1.1 (1.44)	1.2 (1.74)
95% confidence interval		-1.8, 3.9	-2.3, 4.6
p-value		0.4623	0.5051

LS = least squares; SE = standard error
Model used is the MMRM with treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg, or placebo), baseline HAM-D17 total score, anti-depressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.2.4.13, Table 14.2.2.4.14

(2) 副次評価項目

(A) CGI-S スコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20-9 に示す.

第一の重要な副次評価項目である mFAS における Day 15 の CGI-S 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−1.7，20 mg 群−1.6，プラセボ群−1.5 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−0.2 (−0.5, 0.1)，20 mg 群では−0.1 (−0.4, 0.2) であり，減少量はプラセボ群と比較して 30 mg 群及び 20 mg 群で大きかった.

表 2.7.6.20-9 評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (mFAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Baseline	(n = 157)	(n = 159)	(n = 166)
Mean (SD)	4.8 (0.55)	4.8 (0.52)	4.8 (0.44)
Day 3	(n = 157)	(n = 158)	(n = 163)
LS mean (SE) change from baseline	-0.6 (0.07)	-0.7 (0.07)	-0.8 (0.08)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.10)	-0.2 (0.10)
95% confidence interval		-0.3, 0.1	-0.4, 0.0
p-value		0.5516	0.0945
Day 8	(n = 152)	(n = 155)	(n = 160)
LS mean (SE) change from baseline	-1.0 (0.08)	-1.1 (0.09)	-1.3 (0.10)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.12)	-0.3 (0.12)
95% confidence interval		-0.3, 0.1	-0.5, 0.0
p-value		0.4498	0.0339
Day 12	(n = 146)	(n = 154)	(n = 154)
LS mean (SE) change from baseline	-1.2 (0.09)	-1.3 (0.10)	-1.6 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.14)	-0.4 (0.14)
95% confidence interval		-0.4, 0.1	-0.7, -0.1
p-value		0.3263	0.0060
Day 15 – Key Secondary	(n = 141)	(n = 151)	(n = 152)
LS mean (SE) change from baseline	-1.5 (0.10)	-1.6 (0.11)	-1.7 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.15)	-0.2 (0.15)
95% confidence interval		-0.4, 0.2	-0.5, 0.1
p-value		0.6905	0.1082
Day 21	(n = 146)	(n = 149)	(n = 149)
LS mean (SE) change from baseline	-1.5 (0.10)	-1.6 (0.11)	-1.7 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.15)	-0.2 (0.15)
95% confidence interval		-0.4, 0.2	-0.5, 0.1
p-value		0.6229	0.1374
Day 28	(n = 142)	(n = 146)	(n = 148)
LS mean (SE) change from baseline	-1.5 (0.10)	-1.6 (0.11)	-1.6 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		0.0 (0.15)	-0.1 (0.15)
95% confidence interval		-0.3, 0.3	-0.4, 0.2
p-value		0.8052	0.5731
Day 35	(n = 141)	(n = 145)	(n = 142)
LS mean (SE) change from baseline	-1.6 (0.11)	-1.5 (0.12)	-1.8 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		0.0 (0.16)	-0.2 (0.15)
95% confidence interval		-0.3, 0.3	-0.5, 0.1
p-value		0.9043	0.1727
Day 42	(n = 135)	(n = 140)	(n = 137)
LS mean (SE) change from baseline	-1.6 (0.11)	-1.6 (0.12)	-1.8 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		0.0 (0.16)	-0.1 (0.16)
95% confidence interval		-0.3, 0.3	-0.4, 0.2
p-value		0.9595	0.4351
Day 70	(n = 101)	(n = 94)	(n = 102)
LS mean (SE) change from baseline	-1.7 (0.11)	-1.9 (0.12)	-1.9 (0.11)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.2 (0.16)	-0.2 (0.15)
95% confidence interval		-0.5, 0.1	-0.5, 0.1
p-value		0.3006	0.2918
Day 126	(n = 93)	(n = 84)	(n = 92)
LS mean (SE) change from baseline	-1.8 (0.12)	-2.1 (0.13)	-2.0 (0.11)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.2 (0.18)	-0.1 (0.16)
95% confidence interval		-0.6, 0.1	-0.5, 0.2
p-value		0.2112	0.4389
Day 182	(n = 88)	(n = 77)	(n = 87)
LS mean (SE) change from baseline	-2.0 (0.13)	-2.1 (0.13)	-2.2 (0.12)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.18)	-0.2 (0.17)
95% confidence interval		-0.5, 0.2	-0.6, 0.1
p-value		0.4589	0.2054

LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
Model used is the MMRM with treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg, or placebo), baseline CGI-S score, anti-depressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.2.5.9, Table 14.2.2.5.10

(B) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.20-6 に，変化量の推移を図 2.7.6.20-1 に示す.

第二の重要な副次評価項目である mFAS における Day 28 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−11.7, 20 mg 群−11.4, プラセボ群−11.3 であった. プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−0.4 (−2.0, 1.3)，20 mg 群では−0.1 (−1.8, 1.6) であり，減少量はプラセボ群と比較して 30 mg 群及び 20 mg 群で大きかった.

第三の重要な副次評価項目である mFAS における Day 42 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−11.9, 20 mg 群−11.5, プラセボ群−11.7 であった. プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−0.2 (−2.0, 1.6)，20 mg 群では 0.2 (−1.6, 2.1) で，減少量はプラセボ群と比較して 30 mg 群では大きく，20 mg 群では小さかった.

全ての投与群の各評価時点で，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの減少が認められた．30 mg 群では Day 182 までの全ての評価時点で，20 mg 群では多くの評価時点で，プラセボ群と比較して HAM-D17 合計スコアの減少量が大きかった.

(C) HAM-D17 反応率

評価時点ごとの HAM-D17 反応率を表 2.7.6.20-10 に示す.

HAM-D17 反応率は，多くの評価時点で，プラセボ群と比較して 30 mg 群及び 20 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群 50.3% (77/153 例)，20 mg 群 42.8% (65/152 例)，プラセボ群 42.6% (60/141 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は，30 mg 群 1.43 (0.91, 2.25)，20 mg 群 1.03 (0.65, 1.63) であった.

表 2.7.6.20-10 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (mFAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Day 3	(n = 157)	(n = 158)	(n = 163)
Achieved response, n (%)	29 (18.5)	25 (15.8)	35 (21.5)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.83 (0.46, 1.49)	1.18 (0.68, 2.05)
p-value		0.5295	0.5517
Day 8	(n = 152)	(n = 155)	(n = 160)
Achieved response, n (%)	35 (23.0)	39 (25.2)	54 (33.8)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.14 (0.67, 1.94)	1.78 (1.08, 2.93)
p-value		0.6258	0.0236
Day 12	(n = 147)	(n = 154)	(n = 154)
Achieved response, n (%)	48 (32.7)	53 (34.4)	67 (43.5)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.15 (0.71, 1.86)	1.66 (1.04, 2.67)
p-value		0.5601	0.0339
Day 15	(n = 141)	(n = 152)	(n = 153)
Achieved response, n (%)	60 (42.6)	65 (42.8)	77 (50.3)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.03 (0.65, 1.63)	1.43 (0.91, 2.25)
p-value		0.8903	0.1207
Day 21	(n = 146)	(n = 149)	(n = 149)
Achieved response, n (%)	62 (42.5)	63 (42.3)	69 (46.3)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.04 (0.66, 1.63)	1.17 (0.75, 1.84)
p-value		0.8809	0.4846
Day 28	(n = 142)	(n = 146)	(n = 149)
Achieved response, n (%)	61 (43.0)	60 (41.1)	56 (37.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.98 (0.61, 1.55)	0.90 (0.57, 1.42)
p-value		0.9172	0.6449
Day 35	(n = 141)	(n = 145)	(n = 142)
Achieved response, n (%)	60 (42.6)	54 (37.2)	67 (47.2)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.82 (0.51, 1.32)	1.26 (0.79, 2.01)
p-value		0.4097	0.3347
Day 42	(n = 135)	(n = 140)	(n = 136)
Achieved response, n (%)	56 (41.5)	59 (42.1)	59 (43.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.07 (0.67, 1.70)	1.10 (0.69, 1.76)
p-value		0.7897	0.6837
Day 70	(n = 101)	(n = 95)	(n = 101)
Achieved response, n (%)	44 (43.6)	42 (44.2)	48 (47.5)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.21 (0.71, 2.04)	1.07 (0.64, 1.80)
p-value		0.4822	0.7917
Day 126	(n = 94)	(n = 84)	(n = 92)
Achieved response, n (%)	43 (45.7)	45 (53.6)	53 (57.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.47 (0.86, 2.53)	1.61 (0.95, 2.74)
p-value		0.1597	0.0790
Day 182	(n = 88)	(n = 77)	(n = 87)
Achieved response, n (%)	51 (58.0)	39 (50.6)	51 (58.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.88 (0.51, 1.53)	0.97 (0.56, 1.69)
p-value		0.6602	0.9268

Percentages are based on N, the number of participants in the mFAS with a non-missing value at the visit within each group. Model used is a generalized estimating equation for binary response model, with factors for treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg, or placebo), baseline HAM-D17 total score, stratification factor (anti-depressant use at baseline = Yes or No), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio is the estimate of the odds of having HAM-D17 response for participants treated with zuranolone relative to that for participants treated with placebo.

出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.2.3.3.3

治験中，30 mg 群の 117 例 (70.5%)，20 mg 群の 103 例 (64.8%) 及びプラセボ群の 105 例 (66.9%) で HAM-D17 反応が認められた．最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値は，30 mg 群で 15 日，20 mg 群で 18 日，プラセボ群で 18 日であった．

(D) HAM-D17 寛解率

評価時点ごとの HAM-D17 寛解率を表 2.7.6.20-11 に示す．

HAM-D17 寛解率は，多くの評価時点で，プラセボ群と比較して 30 mg 群及び 20 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群 31.4% (48/153 例)，20 mg 群 23.0% (35/152 例)，プラセボ群 23.4% (33/141 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は，30 mg 群 1.59 (0.95, 2.67)，20 mg 群 1.06 (0.62, 1.83) であった．

表 2.7.6.20-11 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (mFAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Day 3	(n = 157)	(n = 158)	(n = 163)
Achieved remission, n (%)	7 (4.5)	10 (6.3)	10 (6.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.46 (0.53, 4.00)	1.41 (0.52, 3.84)
p-value		0.4640	0.5048
Day 8	(n = 152)	(n = 155)	(n = 160)
Achieved remission, n (%)	16 (10.5)	16 (10.3)	21 (13.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.98 (0.47, 2.06)	1.31 (0.66, 2.60)
p-value		0.9572	0.4431
Day 12	(n = 147)	(n = 154)	(n = 154)
Achieved remission, n (%)	25 (17.0)	24 (15.6)	40 (26.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.97 (0.53, 1.79)	1.78 (1.02, 3.13)
p-value		0.9224	0.0437
Day 15	(n = 141)	(n = 152)	(n = 153)
Achieved remission, n (%)	33 (23.4)	35 (23.0)	48 (31.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.06 (0.62, 1.83)	1.59 (0.95, 2.67)
p-value		0.8245	0.0756
Day 21	(n = 146)	(n = 149)	(n = 149)
Achieved remission, n (%)	31 (21.2)	33 (22.1)	38 (25.5)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.09 (0.63, 1.88)	1.31 (0.76, 2.24)
p-value		0.7574	0.3265
Day 28	(n = 142)	(n = 146)	(n = 149)
Achieved remission, n (%)	33 (23.2)	33 (22.6)	36 (24.2)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.00 (0.58, 1.72)	1.11 (0.65, 1.89)
p-value		0.9893	0.7076
Day 35	(n = 141)	(n = 145)	(n = 142)
Achieved remission, n (%)	33 (23.4)	36 (24.8)	34 (23.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.04 (0.61, 1.78)	0.94 (0.55, 1.63)
p-value		0.8903	0.8305
Day 42	(n = 135)	(n = 140)	(n = 136)
Achieved remission, n (%)	35 (25.9)	39 (27.9)	33 (24.3)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.18 (0.70, 2.01)	0.97 (0.56, 1.66)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
p-value		0.5309	0.9085
Day 70	(n = 101)	(n = 95)	(n = 101)
Achieved remission, n (%)	24 (23.8)	26 (27.4)	29 (28.7)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.82 (0.99, 3.34)	1.64 (0.89, 3.01)
p-value		0.0535	0.1097
Day 126	(n = 94)	(n = 84)	(n = 92)
Achieved remission, n (%)	28 (29.8)	24 (28.6)	30 (32.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.07 (0.57, 1.99)	1.22 (0.66, 2.24)
p-value		0.8355	0.5208
Day 182	(n = 88)	(n = 77)	(n = 87)
Achieved remission, n (%)	32 (36.4)	29 (37.7)	34 (39.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.34 (0.73, 2.44)	1.45 (0.82, 2.57)
p-value		0.3476	0.2060

Percentages are based on N, the number of participants in the mFAS with a non-missing value at the visit within each group. Model used is a generalized estimating equation for binary response model, with factors for treatment (zuranolone 30 mg, zuranolone 20 mg, or placebo), baseline HAM-D17 total score, stratification factor (anti-depressant use at baseline = Yes or No), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio is the estimate of the odds of having HAM-D17 remission for participants treated with zuranolone relative to that for participants treated with placebo.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.2.3.5.7

(E) CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I 改善率を表 2.7.6.20-12 に示す.

CGI-I 改善率は，Day 21 までの全ての評価時点で，プラセボ群と比較して 30 mg 群及び 20 mg 群で高かった．Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg 群 55.3% (84/152 例)，20 mg 群 47.0% (71/151 例), プラセボ群 46.1% (65/147 例) であり, 調整オッズ比 (95%信頼区間) は, 30 mg 群 1.43 (0.91, 2.24)，20 mg 群 1.05 (0.67, 1.65) であった.

表 2.7.6.20-12 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (mFAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Day 3	(n = 157)	(n = 158)	(n = 163)
Achieved response, n (%)	23 (14.6)	32 (20.3)	34 (20.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.54 (0.86, 2.75)	1.55 (0.86, 2.77)
p-value		0.1483	0.1413
Day 8	(n = 152)	(n = 155)	(n = 160)
Achieved response, n (%)	48 (31.6)	52 (33.5)	61 (38.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.10 (0.68, 1.79)	1.43 (0.89, 2.30)
p-value		0.6892	0.1356
Day 12	(n = 147)	(n = 154)	(n = 154)
Achieved response, n (%)	55 (37.4)	69 (44.8)	76 (49.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.44 (0.91, 2.28)	1.68 (1.06, 2.67)
p-value		0.1234	0.0264
Day 15	(n = 141)	(n = 151)	(n = 152)
Achieved response, n (%)	65 (46.1)	71 (47.0)	84 (55.3)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.05 (0.67, 1.65)	1.43 (0.91, 2.24)
p-value		0.8303	0.1199
Day 21	(n = 146)	(n = 149)	(n = 149)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 157)	20 mg 群 (N = 159)	30 mg 群 (N = 166)
Achieved response, n (%)	67 (45.9)	69 (46.3)	79 (53.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.01 (0.64, 1.58)	1.25 (0.80, 1.96)
p-value		0.9627	0.3267
Day 28	(n = 142)	(n = 146)	(n = 148)
Achieved response, n (%)	69 (48.6)	68 (46.6)	76 (51.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.90 (0.57, 1.41)	1.14 (0.73, 1.80)
p-value		0.6364	0.5593
Day 35	(n = 141)	(n = 145)	(n = 142)
Achieved response, n (%)	68 (48.2)	65 (44.8)	79 (55.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.83 (0.53, 1.31)	1.31 (0.83, 2.06)
p-value		0.4309	0.2509
Day 42	(n = 135)	(n = 140)	(n = 137)
Achieved response, n (%)	64 (47.4)	69 (49.3)	78 (56.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.04 (0.66, 1.63)	1.47 (0.93, 2.33)
p-value		0.8798	0.0996
Day 70	(n = 101)	(n = 94)	(n = 102)
Achieved response, n (%)	56 (55.4)	51 (54.3)	64 (62.7)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.94 (0.56, 1.56)	1.23 (0.75, 2.03)
p-value		0.8060	0.4051
Day 126	(n = 93)	(n = 84)	(n = 92)
Achieved response, n (%)	55 (59.1)	52 (61.9)	59 (64.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.14 (0.65, 2.00)	1.12 (0.65, 1.91)
p-value		0.6410	0.6891
Day 182	(n = 87)	(n = 77)	(n = 87)
Achieved response, n (%)	56 (64.4)	51 (66.2)	65 (74.7)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.24 (0.69, 2.23)	1.49 (0.86, 2.60)
p-value		0.4633	0.1585

CGI-I response was defined as having a score of 1 (very much improved) or 2 (much improved). Percentages are based on N, the number of participants in the mFAS with a non-missing value at the visit within each group. Model used is a generalized estimating equation for binary response model, with factors for treatment, CGI-S baseline score, anti-depressant use at baseline (yes, no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.2.2.5.8

(F) ISI 合計スコアのベースラインからの変化量

Day 15 の ISI 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−8.2，20 mg 群−7.4，プラセボ群−6.2 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−2.0 (−3.5, −0.5)，20 mg 群では−1.2 (−2.7, 0.4) であった．

(G) SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量

Day 15 の SF-36 精神的側面のサマリー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 16.0，20 mg 群 14.6，プラセボ群 13.4 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では 2.7 (−0.6, 6.0)，20 mg 群では 1.2 (−2.0, 4.4) であった．

Day 15 の SF-36 身体的側面のサマリー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−1.4，20 mg 群−1.2，プラセボ群−0.9 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−0.5 (−1.9, 1.0)，20 mg 群では−0.2 (−1.6, 1.2) であった．

(H) PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量

Day 15 の PHQ-9 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−8.3，20 mg 群−7.3，プラセボ群−7.1 であった．プラセボ群との調整平均値の差 (95%信頼区間) は，30 mg 群では−1.2 (−2.8, 0.4)，20 mg 群では−0.1 (−1.8, 1.5) であった．

2.7.6.20.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要について，二重盲検期 (治療期及び後観察期) を表 2.7.6.20-13 に，延長後観察期を表 2.7.6.20-14 に示す．

二重盲検期 (治療期及び後観察期) における有害事象の発現割合は，30 mg 群 54.7% (105/192 例)，20 mg 群 50.5% (95/188 例)，プラセボ群 48.9% (93/190 例) であり，多くが軽度又は中等度であった．

二重盲検期のうち治療期における有害事象の発現割合は，30 mg 群 48.4% (93/192 例)，20 mg 群 41.5% (78/188 例)，プラセボ群 40.5% (77/190 例) であった．治験薬の投与中止に至った有害事象は，30 mg 群 4 例，20 mg 群 3 例，プラセボ群 6 例に認められた．また，治験中止に至った有害事象は，30 mg 群 2 例，20 mg 群 1 例，プラセボ群 4 例に認められた．死亡は認められず，重篤な有害事象は 30 mg 群 2 例に認められた．

二重盲検期のうち後観察期における有害事象の発現割合は, 30 mg 群 24.0% (46/192 例), 20 mg 群 23.4% (44/188 例)，プラセボ群 24.2% (46/190 例) であった．治験中止に至った有害事象は，30 mg 群 2 例, プラセボ群 1 例に認められた. 死亡は認められず, 重篤な有害事象は, 30 mg 群，20 mg 群，プラセボ群の各 1 例に認められた．

延長後観察期における有害事象の発現割合は，30 mg 群 21.4% (28/131 例)，20 mg 群 22.8% (29/127 例)，プラセボ群 20.9% (27/129 例)であり，多くが軽度又は中等度であった．治験中止に至った有害事象は 20 mg 群 1 例に認められた．死亡は 20 mg 群 1 例に認められ，重篤な有害事象は，30 mg 群 1 例，20 mg 群 3 例，プラセボ群 1 例に認められた．

表 2.7.6.20-13 二重盲検期の有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category		Number (%) of Participants			
		プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)
Double-blind Period TEAE [a]		93 (48.9)	95 (50.5)	105 (54.7)	200 (52.6)
Treatment Period TEAE [b]		77 (40.5)	78 (41.5)	93 (48.4)	171 (45.0)
Follow-up Period TEAE [c]		46 (24.2)	44 (23.4)	46 (24.0)	90 (23.7)
Maximum severity of TEAE					
Double-blind Period [a]	mild	50 (26.3)	50 (26.6)	53 (27.6)	103 (27.1)
	moderate	41 (21.6)	42 (22.3)	50 (26.0)	92 (24.2)
	severe	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.0)	5 (1.3)
Treatment Period [b]	mild	47 (24.7)	48 (25.5)	51 (26.6)	99 (26.1)
	moderate	30 (15.8)	30 (16.0)	40 (20.8)	70 (18.4)
	severe	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Follow-up Period [c]	mild	23 (12.1)	22 (11.7)	17 (8.9)	39 (10.3)
	moderate	21 (11.1)	19 (10.1)	29 (15.1)	48 (12.6)
	severe	2 (1.1)	3 (1.6)	0	3 (0.8)
TEAE leading to discontinuation of IP		6 (3.2)	3 (1.6)	4 (2.1)	7 (1.8)
TEAE leading to withdrawal from the study					

Category	Number (%) of Participants			
	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)
Double-blind Period [a]	5 (2.6)	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
Treatment Period [b]	4 (2.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
Follow-up Period [c]	1 (0.5)	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Serious adverse event				
Double-blind Period [a]	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (1.1)
Treatment Period [b]	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)
Follow-up Period [c]	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Death	0	0	0	0

IP = investigational product; TEAE = treatment-emergent adverse event
a A Double-blind Period adverse event is defined as a Treatment Period adverse event or a Follow-up Period adverse event.
b A Treatment Period adverse event is defined as a TEAE with onset on or after the first dose of IP but on or before IP last dose date + 1 day.
c A Follow-up Period adverse event is defined as a TEAE with onset after IP last dose date + 1 day but on or before IP last dose date + 28 days.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.3.1.1

表 2.7.6.20-14 延長後観察期の有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category		Number (%) of Participants			
		プラセボ群 (N = 129)	20 mg 群 (N = 127)	30 mg 群 (N = 131)	併合群 (N = 258)
Any Extended Follow-up Period TEAE [a]		27 (20.9)	29 (22.8)	28 (21.4)	57 (22.1)
Maximum severity of TEAE					
	mild	12 (9.3)	15 (11.8)	14 (10.7)	29 (11.2)
	moderate	15 (11.6)	13 (10.2)	13 (9.9)	26 (10.1)
	severe	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
TEAE leading to withdrawal from the study		0	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Serious adverse event		1 (0.8)	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)
Death		0	1 (0.8)	0	1 (0.4)

TEAE = treatment-emergent adverse event
a An Extended Follow-up Period adverse event is defined as a TEAE with onset after IP last dose date + 28 days.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.3.1.1

二重盲検期 (治療期及び後観察期) にいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.20-15 に示す．30 mg 群，20 mg 群並びに 30 mg 群及び 20 mg 群の併合群とプラセボ群の間で，事象別の発現割合に 5%以上の差は認められなかった．

表 2.7.6.20-15 二重盲検期にいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants			
	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)
Double-blind Period TEAE [a]	93 (48.9)	95 (50.5)	105 (54.7)	200 (52.6)
神経系障害	35 (18.4)	54 (28.7)	48 (25.0)	102 (26.8)
頭痛	14 (7.4)	21 (11.2)	12 (6.3)	33 (8.7)
浮動性めまい	7 (3.7)	14 (7.4)	11 (5.7)	25 (6.6)
傾眠	8 (4.2)	11 (5.9)	13 (6.8)	24 (6.3)
鎮静	6 (3.2)	11 (5.9)	9 (4.7)	20 (5.3)
胃腸障害	32 (16.8)	39 (20.7)	32 (16.7)	71 (18.7)
下痢	10 (5.3)	11 (5.9)	12 (6.3)	23 (6.1)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants			
	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)
悪心	9 (4.7)	10 (5.3)	7 (3.6)	17 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.3)	10 (5.3)	16 (8.3)	26 (6.8)
疲労	5 (2.6)	3 (1.6)	13 (6.8)	16 (4.2)

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA Version 21.0
a A Double-blind Period adverse event is defined as a Treatment Period adverse event or a Follow-up Period adverse event.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.3.1.3

延長後観察期にいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象はなく，2%以上の有害事象は，尿路感染 (30 mg 群 2.3%，20 mg 群 0.8%，プラセボ群 1.6%，以下同順) 及び気管支炎 (2.3%，0%，0%) であった．延長後観察期に発現した有害事象は，30 mg 群，20 mg 群，プラセボ群のいずれの投与群でも，3 例以下の試験参加者で報告された．

二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用を表 2.7.6.20-16 に示す．二重盲検期にいずれかの投与群で 5%以上に認められた副作用は，頭痛 (30 mg 群 3.6%，20 mg 群 8.5%，プラセボ群 5.3%，以下同順)，浮動性めまい (5.2%，6.9%，2.6%)，傾眠 (6.8%，5.9%，4.2%)，鎮静 (4.7%，5.9%，3.2%) 及び疲労 (5.7%，1.6%，2.6%) であった．30 mg 群，20 mg 群及び併合群とプラセボ群の間で，副作用の事象別の発現割合に 5%以上の差は認められなかった．

表 2.7.6.20-16 二重盲検期にいずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants			
	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)
Double-blind Period Treatment-related TEAE [a]	57 (30.0)	64 (34.0)	74 (38.5)	138 (36.3)
神経系障害	27 (14.2)	45 (23.9)	42 (21.9)	87 (22.9)
頭痛	10 (5.3)	16 (8.5)	7 (3.6)	23 (6.1)
浮動性めまい	5 (2.6)	13 (6.9)	10 (5.2)	23 (6.1)
傾眠	8 (4.2)	11 (5.9)	13 (6.8)	24 (6.3)
鎮静	6 (3.2)	11 (5.9)	9 (4.7)	20 (5.3)
振戦	0	1 (0.5)	4 (2.1)	5 (1.3)
胃腸障害	24 (12.6)	29 (15.4)	22 (11.5)	51 (13.4)
下痢	8 (4.2)	6 (3.2)	6 (3.1)	12 (3.2)
悪心	5 (2.6)	6 (3.2)	5 (2.6)	11 (2.9)
口内乾燥	6 (3.2)	5 (2.7)	6 (3.1)	11 (2.9)
便秘	2 (1.1)	6 (3.2)	1 (0.5)	7 (1.8)
腹痛	4 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
精神障害	9 (4.7)	7 (3.7)	13 (6.8)	20 (5.3)
不安	0	0	4 (2.1)	4 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.2)	5 (2.7)	12 (6.3)	17 (4.5)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants			
	プラセボ群 (N = 190)	20 mg 群 (N = 188)	30 mg 群 (N = 192)	併合群 (N = 380)
疲労	5 (2.6)	3 (1.6)	11 (5.7)	14 (3.7)
臨床検査	5 (2.6)	2 (1.1)	4 (2.1)	6 (1.6)
体重増加	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA Version 21.0
a A Double-blind Period Treatment-related adverse event is defined as a Treatment Period Treatment-related adverse event or a Follow-up Period Treatment-related adverse event.
出典：5.3.5.1-05_Table 14.3.1.12

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.20-17 に示す.

死亡は 20 mg 群で 1 例に，治験薬の最終投与から 4 ヵ月以上経過した Day 142 (延長後観察期中) に認められた．死亡理由は不明であり，治験責任 (分担) 医師及び治験依頼者は治験薬と関連なしと判断した.

死亡以外の重篤な有害事象は，死亡以外の重篤な有害事象は，30 mg 群の 4 例，20 mg 群の 2 例，プラセボ群の 2 例に認められた．治療期に 30 mg 群の 1 例に発現した自殺企図は，治験薬と関連あるかもしれないと判断されたが，試験参加者は大うつ病を長期に罹患しており，過去に自殺企図の既往があった．当該事象以外の重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された．全ての死亡以外の重篤な有害事象は，治験期間中に回復した.

表 2.7.6.20-17 死亡及び死亡以外の重篤な有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term (Verbatim Term)	Period	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Action Taken with Investigational Product
30 mg 群	4[redacted]/white/女性	失神 (Syncope)	Follow-up	28/28	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
		頚椎骨折 (Right C2 transverse process fracture)	Follow-up	28/83	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
		足関節部骨折 (Left talar neck fracture)	Follow-up	28/85	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
		脛骨骨折 (Left tibial plateau fracture)	Follow-up	28/85	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
30 mg 群	3[redacted]/black or African-American/女性	高血圧 (Worsening hypertension)	Extended Follow-up	54/59	Recovered/ resolved	Severe	Not related	Not applicable
30 mg 群	5[redacted]/white/女性	胆管結石 (Choledocholithiasis)	Treatment	2/5	Recovered/ resolved	Severe	Not related	Investigational product withdrawn
30 mg 群	6[redacted]/black or African-American/女性	自殺企図 (Interrupted suicide attempt)	Treatment	5/5	Recovered/ resolved	Severe	Possibly related	Investigational product withdrawn
20 mg 群	5[redacted]/white/男性	死亡 (Cause of death unknown)	Extended Follow-up	142/142	Fatal	Severe	Not related	Not applicable
20 mg 群	4[redacted]/black or African-American/女性	激越 (Drug-induced agitation)	Follow-up	39/40	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
		譫妄 (Delirium)	Follow-up	39/40	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
		薬物乱用 (Drug abuse – cocaine)	Follow-up	39/40	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
		呼吸不全 (Acute hypercapnic respiratory failure)	Follow-up	39/40	Recovered/ resolved	Severe	Not related	Not applicable
		肺炎 (Lower lobe pneumonia)	Follow-up	39/45	Recovered/ resolved	Mild	Not related	Not applicable
		横紋筋融解症 (Non-traumatic rhabdomyolysis)	Follow-up	39/45	Recovered/ resolved	Mild	Not related	Not applicable
		急性腎障害 (Acute kidney injury)	Follow-up	39/45	Recovered/ resolved	Mild	Not related	Not applicable

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term (Verbatim Term)	Period	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Action Taken with Investigational Product
		中毒性脳症 (Acute toxic metabolic encephalopathy)	Follow-up	39/45	Recovered/ resolved	Severe	Not related	Not applicable
		糖尿病性足病変 (Diabetic ulcer of right toe)	Extended Follow-up	60/68	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
20 mg 群	3[redacted]/white/男性	うつ病 (Worsening of depression)	Extended Follow-up	81/94	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable
プラセボ群	4[redacted]/black or African-American/女性	自殺念慮 (Suicidal ideation)	Follow-up	22/23	Recovered/ resolved	Severe	Not related	Not applicable
プラセボ群	2[redacted]/black or African-American/男性	躁病 (Manic episode)	Extended Follow-up	151/161	Recovered/ resolved	Moderate	Not related	Not applicable

MedDRA Version 21.0
出典：5.3.5.1-05_Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3

(3) 治験役の投与中止に至った及び治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.20-18 に示す.

治療期の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，30 mg 群 2.1% (4/192 例), 20 mg 群 1.6% (3/188 例)，プラセボ群 3.2% (6/190 例) であり，投与群間で同様であった．2 例以上に報告された治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった.

治験中止に至った有害事象の発現割合は低く，30 mg 群 2.1% (4/192 例)，20 mg 群 1.6% (3/188 例)，プラセボ群 2.6% (5/190 例) であり，投与群間で同様であった．2 例以上に報告された治験中止に至った有害事象はなかった.

治験中止に至った二重盲検期の有害事象の発現割合は低く，30 mg 群 2.1% (4/192 例)，20 mg 群 0.5% (1/188 例)，プラセボ群 2.6% (5/190 例) であり，投与群間で同様であった．2 例以上に報告された治験中止に至った二重盲検期の有害事象はなかった.

表 2.7.6.20-18　　治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Discontinuation		Other TEAEs Recorded at the Time of the Event
							Investigational Study Product		
30 mg 群	4[redacted]/white/女性	頚椎骨折[b]	28/83	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Not applicable	Yes	失神[b], 足関節部骨折[b], 骨挫傷, 脛骨骨折[b], 靭帯捻挫, 腱断裂
30 mg 群	6[redacted]/white /女性	甲状腺機能低下症	1/10	Recovered/resolved	Mild	Not related	Yes	No	None
		鎮静	2/6	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	No	
30 mg 群	4[redacted]/white/女性	傾眠	2/22	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	None
30 mg 群	5[redacted]/white/女性	消化不良	2/5	Recovered/resolved	Severe	Not related	Yes	No	大腸炎, 膵嚢胞, 脂肪肝, 血中ブドウ糖増加, 胆管結石, 心電図異常 T 波, 尿路感染, 平均赤血球ヘモグロビン増加, プロカルシトニン増加
		悪心	2/5	Recovered/resolved	Severe	Not related	Yes	No	
		胆管結石[b]	2/5	Recovered/resolved	Severe	Not related	Yes	Yes	
30 mg 群	6[redacted]/black or African-American/女性	自殺企図[b]	5/5	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Yes	No	None
30 mg 群	4[redacted]/white/女性	不眠症	20/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Possibly related	Not applicable	Yes	None
20 mg 群	1[redacted]/black or African-American/女性	うつ病	69/73	Recovered/resolved	Severe	Not related	Not applicable	Yes	None
20 mg 群	5[redacted]/white/男性	死亡[b]	142/142	Fatal	Severe	Not related	Not applicable	Yes	None
20 mg 群	3[redacted]/white/女性	発疹	6/12	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	No	None
20 mg 群	4[redacted]/white/女性	アカシジア	2/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None
		易刺激性	2/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	
		自殺念慮	7/9	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	
20 mg 群	4[redacted]/white/男性	疲労	1/15	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	頭痛, 浮動性めまい, 下痢
プラセボ群	4[redacted]/white/女性	悪心	1/9	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Yes	Yes	None
プラセボ群	4[redacted]/white/男性	傾眠	3/8	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None
プラセボ群	3[redacted]/white/女性	徐脈	6/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes	頭痛
プラセボ群	5[redacted]/white/女性	筋攣縮	2/3	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	疲労
プラセボ群	4[redacted]/white/女性	大うつ病	23/60	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Not applicable	Yes	None

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Discontinuation		Other TEAEs Recorded at the Time of the Event
							Investigational Study Product		
プラセボ群	5[redacted]/other/女性	背部痛	13/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Not related	Yes	No [a]	高血圧
プラセボ群	3[redacted]/white/女性	パニック発作	5/5	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes	None

MedDRA Version 21.0
a Participant withdrew consent to continue in study.
b Treatment-emergent serious adverse event.
出典：5.3.5.1-05_Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.5, Listing 16.2.7.6

(4) 臨床検査

臨床検査値に，臨床的に意義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

バイタルサイン及び心電図検査に，臨床的に意義のある変化は認められなかった.

2.7.6.20.3 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 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 群共にプラセボ群よりも減少量が大きかったが，統計学的な有意差は認められなかった.

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.

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

[添付資料 5.3.5.1-06]

2.7.6.21.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.21-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.21-2 に示す.

表 2.7.6.21-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-MDD-301B
目的	1. 主目的 ● 大うつ病性障害の治療におけるズラノロンの有効性をプラセボと比較し評価する. 2. 副次目的 ● 健康関連の QOL 及び抑うつ症状の PRO 測定値を評価する. 3. 安全性目的 ● ズラノロンの安全性及び忍容性を評価する. 4. その他の目的 ● PPK 解析を用いてズラノロンの薬物動態を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験. 本治験は，スクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (14 日間) 及び後観察期 (4 週間，Day 42 まで) で構成された. スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用 (使用中，未使用) を層別割付因子とし，ズラノロン 50 mg 群 (以下，50 mg 群) 又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した後，4 週間観察された．ズラノロン 50 mg の忍容性不良時には 40 mg への減量も可とした.
対象疾患及び主要な組入れ基準	1. 対象疾患 うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2. 選択基準 ● 同意取得時に 18 歳以上 64 歳以下の男性又は女性 ● DSM-5 で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断され，4 週間以上症状が継続している患者 ● スクリーニング時及び Day 1 投与前の HAM-D17 合計スコアが 24 点以上の患者 3. 除外基準 ● 自殺のリスクが現在著しく高いと治験責任 (分担) 医師により判断された患者又は現在発症している抑うつエピソードに関連した自殺企図歴のある患者 ● 現在発症している抑うつエピソードを妊娠中又は産後 4 週間に発症した患者もしくはスクーリング時に産後 6 ヵ月以内である患者 ● 治療抵抗性うつ病 (現在発症している抑うつ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] を十分量で 4 週間以上投与しているにもかかわらず継続している抑うつ症状と定義) である患者 (評価は Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire [MGH ATRQ] で実施) ● 現在発症している抑うつエピソードに対し，迷走神経刺激療法，電気けいれん療法又はケタミンによる治療歴がある患者 ● 活動性の精神疾患を有すると治験責任 (分担) 医師が判断した患者

項目	内容
	● 痙攣発作の既往がある患者 ● スクリーニング前 12 ヵ月間に DSM-5 基準を用いて診断された軽度，中等度又は高度の物質使用障害 (ベンゾジアゼピンを含む) の既往がある患者 ● 睡眠時無呼吸の既往がある患者
目標症例数	計 575 例
症例数の設定根拠	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について，50 mg 群のプラセボ群に対する約 4 点 (標準偏差は 9 点と仮定) の差を，両側有意水準 0.05，検出力 90%で検出するために必要となる評価可能な試験参加者数は 216 例であった．試験参加者の脱落割合を 10%，各層 (ベースライン時の抗うつ薬使用の有無) での無作為割付の比を 1 : 1 と仮定すると，評価可能な試験参加者を 216 例確保するために必要な目標試験参加者数は計約 240 例であった．評価可能な試験参加者は，無作為割付けされた試験参加者のうち，治験薬の投与を受け，ベースライン時及びベースライン後 1 回以上 HAM-D17 評価を行った試験参加者と定義した．重要な副次評価項目の解析の検出力を上げるため，最大 575 例の試験参加者が割付けられた．
使用薬剤	ズラノロン 20 mg カプセル (Autofill)，ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)，プラセボカプセル
投与方法	ズラノロン 50 mg (忍容性不良時は 40 mg) 又はプラセボを 1 日 1 回夕食 (脂肪含有食) 後経口投与
投与期間	14 日間
併用禁止薬 (療法)	● 新たな向精神薬の開始を Day −60 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 新たな抗うつ療法の開始を Day −60 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● ベンゾジアゼピン，バルビツール酸塩，$GABA_A$ モジュレータ，GABA 含有薬の使用を Day −28 から Day 42 の来院時まで禁止した (半減期が 48 時間以上のベンゾジアゼピン又は $GABA_A$ モジュレータは Day −60 から禁止)． ● 慢性的又は頓服使用の精神刺激薬 (例：メチルフェニデート，アンフェタミン) もしくはオピオイドの使用を Day −28 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 第一世代 (定型) の抗精神病薬 (例：ハロペリドール，ペルフェナジン) 及び第二世代 (非定型) の抗精神病薬 (例：アリピプラゾール，クエチアピン) の使用を Day −14 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 非 GABA 系抗不眠症薬 (例：メラトニン，抗ヒスタミン薬，トラゾドン，低用量クエチアピン，ミルタザピン) の使用を Day −14 から Day 42 の来院時まで禁止した． ● その他の治験薬又は治験機器の使用をスクリーニングの 30 日前から Day 42 の来院時まで禁止した． ● 強力な CYP3A4 阻害薬の使用を Day −28 又は Day 1 の 5 半減期前 (どちらか長いほう) から治療期終了時まで禁止した． ● 強力な CYP3A4 誘導薬 (例：リファンピシン，カルバマゼピン，エンザルタミド，ミトタン，フェニトイン，セントジョーンズワート) の使用を Day −28 から治療期終了時まで禁止した．
併用制限薬 (療法)	Day 1 の 60 日以上前から同一用量で継続している抗うつ薬について，Day 42 まで同一用量で継続する場合は，併用可能とした．心理療法については，Day 1 の 60 日以上前から定期的に受けている場合，継続可能とした．
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 主要評価項目 ● Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目 重要な副次評価項目 ● Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ● Day 8，3 及び 42 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 その他の副次評価項目 ● Day 15 及び 42 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) ● Day 15 及び 42 の HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下の

項目	内容
	試験参加者の割合) ● Day 15 の CGI-I 改善率 (CGI-I スコアで「著明改善」又は「中等度改善」となった試験参加者の割合) ● 最初の HAM-D17 反応までの日数 ● SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量 ● PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 2. 安全性の評価 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，C-SSRS
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の解析は，FAS (HAM-D17 のベースライン評価及びベースライン後の評価を 1 回以上行った，全ての無作為割付けされた試験参加者) を対象とし，試験参加者が割付けられた投与群に基づき実施した． HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，各評価時点におけるベースラインからの変化量を従属変数とした MMRM を用いて解析した．治験薬，ベースライン時の HAM-D17 合計スコア，ベースライン時の抗うつ薬使用の有無，評価時点及び評価時点と投与群の交互作用を説明変数とし，各評価時点の点推定値，95%信頼区間及び p 値をモデルに基づき算出した．50 mg 群とプラセボ群の主要比較が両側有意水準 0.05 で統計的に有意であった場合，多重性の調整を用いて，重要な副次評価項目の仮説検定を行った． 2. 薬物動態の評価 薬物動態の解析は，PK 解析対象集団 (治験薬投与を受け，血漿中ズラノロン濃度が 1 回以上測定された全ての試験参加者) を対象とし，PPK 手法を用いて実施した．解析方法及び解析結果は，別途報告した． 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団 (治験薬投与を受けた全ての試験参加者) を対象とし，実際に投与された治験薬に基づき実施した． 報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 23.0) の用語に読み替え，器官別大分類及び基本語別，重症度別並びに治験薬との因果関係別に集計した．有害事象の重症度は，軽度，中等度又は高度の 3 カテゴリーで判定した．因果関係は，「関連なし」,「関連あるかもしれない」,「おそらく関連あり」の 3 カテゴリーで判定し，「関連なし」以外を副作用として扱った． バイタルサイン，臨床検査値，心電図，C-SSRS，PWC-20 並びに前治療薬及び併用薬の使用についても要約した．
実施地域及び施設数	米国，39 医療機関
治験期間	2020 年 5 月～2021 年 4 月

表 2.7.6.21-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					Follow-up Period				
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (±1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (±1d) and/or EOT[a]**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) or ET**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**
Study Procedure											
Informed consent	X										
Duplicate participant check[b]	X										
Inclusion/exclusion	X	X									
Serum FSH test[c]	X										
SCID-5-CT	X										
MGH ATRQ	X										
Demographics	X										
Medical/family history[d]	X										
Participant training[e]	X	X									
Randomization		X									
Physical examination[f]	X	X									X
Body weight/height	X					X (wt only)					X (wt only)
Clinical laboratory assessments[g]	X	X		X		X		X	X		X
Drug and alcohol screen[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test[i]	X	X				X			X		X
Hepatitis & HIV screen	X										
Exploratory blood sample[j]	O			O		O					
Exploratory genetic sample[k]	O										
Vital signs[l]	X	X	X	X	X	X	X		X		X
12-lead ECG[m]	X	X				X					X
C-SSRS[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAM-D17[o,p]	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
MADRS		X		X		X			X		X
HAM-A[p]		X		X		X			X		X
CGI-S	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
CGI-I			X	X	X	X		X	X	X	X

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					Follow-up Period				
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (±1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (±1d) and/or EOT[a]**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) or ET**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**
Study Procedure											
SF-36v2	X	X		X		X			X		X
PHQ-9		X		X		X			X		X
PWC-20		X				X	X	X			
Plasma PK[q]			X	X	X	X					
IP dispensation		X		X							
IP administration		X (Day 1 through Day 14)									
IP accountability/return				X		X					X[r]
Adverse events/SAEs[s]	X										
Prior/concomitant medications/procedures[t]	X										

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D/d = day; EOT = End-of-Treatment; ET = Early Termination; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, 17-item; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MGH ATRQ = Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; PWC-20 = 20-item Physician Withdrawal Checklist; O = Optional; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event; SCID-5-CT = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Clinical Trials Version; SF-36v2 = 36-item Short-Form survey version 2; V = visit; wt = weight

a Participants who discontinued IP early were asked to return to the site for an EOT Visit as soon as possible, preferably the day after IP was discontinued. The EOT and ET Visits could have been on the same day if a participant discontinued IP and terminated the study on the same day during a clinic visit; in this case, all EOT Visit assessments were to be conducted in addition to an abbreviated physical examination.

b Participants were asked to authorize that their unique participant identifiers be entered into a registry in order to identify participants who may have met exclusion criteria for participation in another clinical study.

c A serum FSH test was conducted at Screening for female participants who were not surgically sterile to confirm whether a female participant with ≥12 months of spontaneous amenorrhea met the protocol-defined criteria for being postmenopausal.

d Information regarding diagnosis, isolation, and/or hospitalization due to COVID-19 was documented as part of medical history, adverse event collection, and prior/concomitant medication/procedure collection at Screening and throughout the study.

e Participants were trained to use software applications and devices necessary for the conduct of the study by site personnel.

f A full physical examination was conducted at Screening and abbreviated physical examinations were conducted thereafter. A full physical examination included assessment of body systems (eg, head, eye, ear, nose, and throat; heart; lungs; abdomen; and extremities). An abbreviated physical examination included a brief medical history followed by targeted physical examination.

g Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis.

h Urine toxicology for selected drugs of abuse and breath test for alcohol.

i Serum pregnancy test at Screening and urine pregnancy test thereafter for female participants who were not surgically sterile and did not meet the protocol-defined criteria for being postmenopausal.

j An optional blood sample for hormone and exploratory biochemistry testing was collected if consent was given.
k An optional genetic sample for biomarker testing was collected if consent was given.
l Vital signs included oral temperature, respiratory rate, heart rate, and blood pressure (supine and standing). At all scheduled time points, heart rate and blood pressure were collected after the participant had been resting for approximately 5 minutes in a supine position and then after approximately 3 minutes in the standing position. Vital signs may have been repeated at the discretion of the investigator as clinically indicated.
m Triplicate ECGs were collected. When ECGs and PK sample collection occurred on the same day, the 12-lead ECGs were performed before PK sample collection.
n The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at any time of day at all subsequent time points.
o The HAM-D17 was completed as early as possible during the visit.
p The assessment timeframe for HAM-D17 scales referred to the past 7 days (1 week) at Screening, “Since Last Visit” for all other visits. The assessment timeframe for HAM-A scale referred to the past 7 days (1 week) at all visits.
q Plasma samples for PK analysis were collected anytime during the clinic visit. In the event of a dose adjustment, an unscheduled PK sample was collected, if possible, just prior to the dose adjustment. The date and time of sample collection and date and time of the last dose administration were recorded. When ECGs and PK sample collection occurred on the same day, the 12-lead ECG was performed before PK sample collection. If the dose adjustment was made during a visit in which a PK sample was scheduled, an unscheduled PK sample collection was not required.
r Performed at the ET Visit only.
s Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of participation in the study.
t Prior medications were collected at Screening and any concomitant medications and procedures were collected at each subsequent visit.

2.7.6.21.2 試験成績

2.7.6.21.2.1 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 2.7.6.21-3 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.21-4 に示す.

無作為割付例は 543 例 (50 mg 群 271 例，プラセボ群 272 例)，投与例は 537 例 (50 mg 群 268 例，プラセボ群 269 例) であった．各投与群の多くの試験参加者が治験を完了した (50 mg 群 90.3% [242/268 例], プラセボ群 87.4% [235/269 例]). 治験中止例は 60 例 (50 mg 群 26 例 [9.7%], プラセボ群 34 例 [12.6%]) であり，最も多かった中止理由は試験参加者の申し出であった (50 mg 群 10 例，プラセボ群 18 例).

50 mg 群に無作為割付けされた試験参加者の 1 例が，治験実施施設により誤った治験薬を提供され，治療期の Day 1～7 にプラセボを服用した．当該試験参加者は Day 8～14 ではズラノロンを服用し，有効性及び安全性の解析は 50 mg 群に含めて実施した.

有効性の主要解析対象集団である FAS は 534 例 (50 mg 群 266 例，プラセボ群 268 例)，安全性解析対象集団は 537 例 (50 mg 群 268 例，プラセボ群 269 例) であった.

表 2.7.6.21-3 試験参加者の内訳

Category	プラセボ群	50 mg 群	全体
Number of participants randomized	272	271	543
Number of participants received IP	269	268	537
Completed study [a], n (%)	235 (87.4)	242 (90.3)	477 (88.8)
Prematurely withdrawn from study, n (%)	34 (12.6)	26 (9.7)	60 (11.2)
Withdrawal by subject, n (%)	18 (6.7)	10 (3.7)	28 (5.2)
Lost to follow-up, n (%)	7 (2.6)	7 (2.6)	14 (2.6)
Adverse event, n (%)	2 (0.7)	6 (2.2)	8 (1.5)
Noncompliance, n (%)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.7)
Physician decision, n (%)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)
Other [b], n (%)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)
Completed IP, n (%)	250 (92.9)	246 (91.8)	496 (92.4)
Prematurely discontinued IP, n (%)	19 (7.1)	22 (8.2)	41 (7.6)
Adverse event, n (%)	4 (1.5)	9 (3.4)	13 (2.4)
Withdrawal by subject, n (%)	8 (3.0)	5 (1.9)	13 (2.4)
Noncompliance with IP, n (%)	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)
Lost to follow-up, n (%)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.7)
Physician decision, n (%)	0	2 (0.7)	2 (0.4)
Protocol deviation, n (%)	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Other [c], n (%)	1 (0.4)	0	1 (0.2)

IP = investigational product
Denominators for percentages are the number of participants who were randomized and received IP.
a A participant was a completer if the participant completed the final Follow-up Visit.
b Other reasons for premature withdrawal from the study were COVID-19 isolation in 1 placebo participant, positive urine drug screen for cocaine in 1 placebo participant, and inability to return to site to complete Early Termination visit in 1 zuranolone participant.
c Other reason for premature discontinuation from IP was inability to comply with protocol requirement of no night-shift work following job change in 1 placebo participant.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.1.1.1 及び 5.3.5.1-06_Listing 16.2.1.2

表 2.7.6.21-4 解析対象集団の内訳

Data Set	Number of Participants		
	プラセボ群	50 mg 群	全体
Randomized Set	272	271	543
Safety Set	269	268	537
Full Analysis Set	268	266	534
Modified Full Analysis Set	165	165	330
Per Protocol Set	246	240	486

出典：5.3.5.1-06_Table 14.1.1.2

(2) 試験参加者特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.6.21-5 に示す.

安全性解析対象集団の試験参加者の多くは女性 (50 mg 群 69.4%，プラセボ群 61.7%) 及び白人 (50 mg 群 63.1%, プラセボ群 76.6%) であった. 試験参加者の年齢の中央値 (範囲) は, 50 mg 群 37.0 歳 (18～64 歳)，プラセボ群 40.0 歳 (18～64 歳)，BMI の平均値は，50 mg 群 29.56，プラセボ群 30.26 であり，投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.6.21-5 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 (安全性解析対象集団)

Variable	プラセボ群 (N = 269)	50 mg 群 (N = 268)
Age at informed consent (years)		
Mean (standard deviation)	40.1 (12.64)	39.4 (12.30)
Median	40.0	37.0
Minimum, maximum	18, 64	18, 64
18 to 24, n (%)	30 (11.2)	33 (12.3)
25 to 50, n (%)	167 (62.1)	165 (61.6)
51 to 65, n (%)	72 (26.8)	70 (26.1)
Sex, n (%)		
Female	166 (61.7)	186 (69.4)
Male	103 (38.3)	82 (30.6)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	215 (79.9)	210 (78.4)
Hispanic or Latino	54 (20.1)	58 (21.6)
Race, n (%)		
White	206 (76.6)	169 (63.1)
Black or African-American	46 (17.1)	75 (28.0)
Asian	4 (1.5)	13 (4.9)
More than 1 race	5 (1.9)	7 (2.6)
Other	4 (1.5)	2 (0.7)
American-Indian or Alaska Native	3 (1.1)	1 (0.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4)	1 (0.4)
Education level, n (%)		
≤12th grade, no diploma	7 (2.6)	11 (4.1)
12th grade diploma or GED	53 (19.7)	49 (18.3)
Some college but no degree	79 (29.4)	59 (22.0)
Associate degree	37 (13.8)	45 (16.8)
Bachelor’s degree	55 (20.4)	74 (27.6)
Master’s degree	31 (11.5)	26 (9.7)

Variable	プラセボ群 (N = 269)	50 mg 群 (N = 268)
Professional degree	2 (0.7)	1 (0.4)
Doctoral degree	5 (1.9)	3 (1.1)
Civil/marital status, n (%)		
Never married	132 (49.1)	130 (48.5)
Married	58 (21.6)	63 (23.5)
Divorced	63 (23.4)	60 (22.4)
Other	3 (1.1)	8 (3.0)
Domestic partner	10 (3.7)	6 (2.2)
Widowed	3 (1.1)	1 (0.4)
Employment status, n (%)	n = 269	n = 267
Not employed	94 (34.9)	111 (41.6)
Full-time (≥35 hours per week)	107 (39.8)	91 (34.1)
Part-time (<35 hours per week)	45 (16.7)	44 (16.5)
Other	16 (5.9)	13 (4.9)
Retired	7 (2.6)	8 (3.0)
Height (cm)		
Mean (standard deviation)	169.70 (9.582)	169.07 (9.047)
Median	168.50	168.00
Minimum, maximum	144.0, 200.7	146.8, 193.8
Weight (kg)		
Mean (standard deviation)	87.28 (19.924)	84.69 (19.703)
Median	86.50	83.25
Minimum, maximum	50.8, 147.6	41.9, 136.1
Body mass index (kg/m^2)		
Mean (standard deviation)	30.26 (6.213)	29.56 (6.275)
Median	30.30	29.20
Minimum, maximum	18.1, 44.8	18.1, 44.9
≤18.4, n (%)	1 (0.4)	4 (1.5)
18.5 to 24.9, n (%)	60 (22.3)	71 (26.5)
25 to 29.9, n (%)	70 (26.0)	69 (25.7)
≥30, n (%)	138 (51.3)	124 (46.3)

GED = General Educational Development
出典：5.3.5.1-06_Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.1.3

2.7.6.21.2.2 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 2.7.6.21-6 に，変化量の推移を図 2.7.6.21-1 に示す.

主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群 −14.1，プラセボ群−12.3 であった．また，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−1.7 (−3.1, −0.3) であった．Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，プラセボ群と比較して 50 mg 群で統計学的に有意に減少した (MMRM 解析，p = 0.0141).

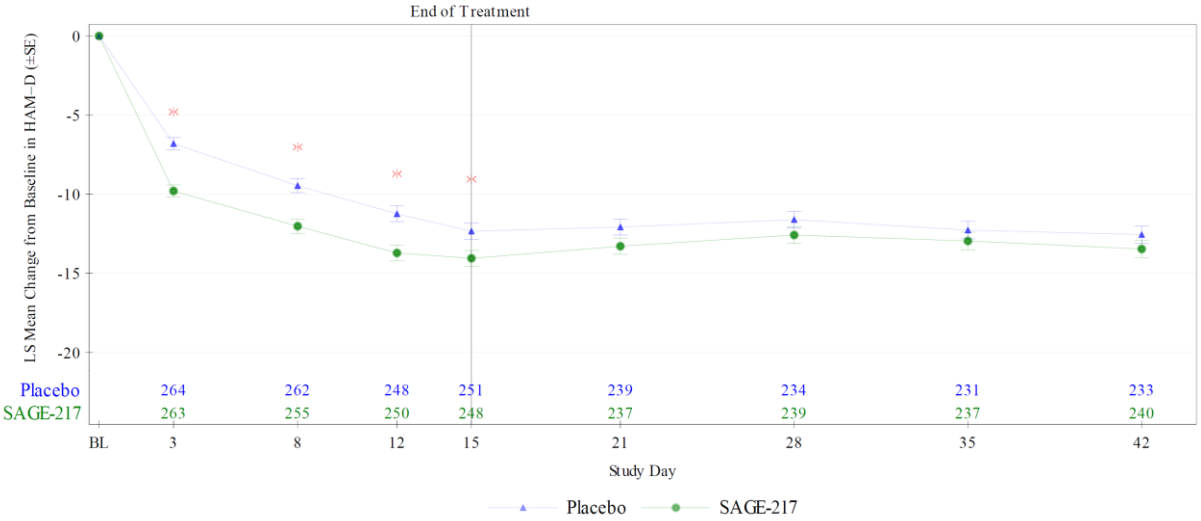
表 2.7.6.21-6 評価時点ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
Baseline	n = 268	n = 266
Mean (SD)	26.9 (2.67)	26.8 (2.60)
On-treatment Period		
Day 3 – Key Secondary	n = 264	n = 263
Mean (SD)	20.0 (6.28)	16.9 (6.42)
LS mean (SE) change from baseline	-6.8 (0.38)	-9.8 (0.38)
LS mean difference (SE) vs placebo		-3.0 (0.52)
95% confidence interval		-4.0, -2.0
p-value		< 0.0001
Day 8 – Key Secondary	n = 262	n = 255
Mean (SD)	17.4 (7.30)	14.5 (7.21)
LS mean (SE) change from baseline	-9.5 (0.45)	-12.0 (0.45)
LS mean difference (SE) vs placebo		-2.6 (0.61)
95% confidence interval		-3.8, -1.4
p-value		< 0.0001
Day 12	n = 248	n = 250
Mean (SD)	15.3 (7.81)	12.7 (7.82)
LS mean (SE) change from baseline	-11.2 (0.49)	-13.7 (0.50)
LS mean difference (SE) vs placebo		-2.5 (0.68)
95% confidence interval		-3.8, -1.1
p-value		0.0003
Day 15 – Primary	n = 251	n = 248
Mean (SD)	14.2 (8.16)	12.3 (7.71)
LS mean (SE) change from baseline	-12.3 (0.50)	-14.1 (0.51)
LS mean difference (SE) vs placebo		-1.7 (0.70)
95% confidence interval		-3.1, -0.3
p-value		0.0141
Follow-up Period		
Day 21	n = 239	n = 237
Mean (SD)	14.7 (8.29)	13.1 (7.76)
LS mean (SE) change from baseline	-12.1 (0.51)	-13.3 (0.51)
LS mean difference (SE) vs placebo		-1.2 (0.71)
95% confidence interval		-2.6, 0.2
p-value		0.0870
Day 28	n = 234	n = 239
Mean (SD)	15.0 (8.36)	14.0 (8.10)
LS mean (SE) change from baseline	-11.6 (0.52)	-12.6 (0.53)
LS mean difference (SE) vs placebo		-1.0 (0.73)
95% confidence interval		-2.4, 0.5
p-value		0.1803
Day 35	n = 231	n = 237
Mean (SD)	14.4 (8.73)	13.4 (8.68)
LS mean (SE) change from baseline	-12.3 (0.56)	-13.0 (0.56)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.7 (0.77)
95% confidence interval		-2.2, 0.8
p-value		0.3729

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
Day 42 – Key Secondary	n = 233	n = 240
Mean (SD)	13.8 (8.73)	13.0 (8.55)
LS mean (SE) change from baseline	-12.6 (0.55)	-13.5 (0.55)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.9 (0.76)
95% confidence interval		-2.4, 0.6
p-value		0.2344

LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis used treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.1.1.1 及び 5.3.5.1-06_Table 14.2.1.1.2

図 2.7.6.21-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (FAS)



HAM-D = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; LS = least squares; SAGE-217 = zuranolone; SE = standard error
The HAM-D17 total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates improvement. Model used is the MMRM with treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-06_Figure 14.2.1.1

Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を，ベースライン時の抗うつ薬の使用の有無別で比較した (表 2.7.6.21-7 及び表 2.7.6.21-8 参照).

HAM-D17 合計スコアの変化量 (調整平均値) は，抗うつ薬使用なしの集団で 50 mg 群−14.3，プラセボ群−12.4，抗うつ薬使用ありの集団で 50 mg 群−13.8，プラセボ群−12.6 であった．50 mg 群のプラセボ群に対する調整群間差 (95%信頼区間) は，抗うつ薬使用なしの集団で−2.0 (−3.6, −0.4)，抗うつ薬使用ありの集団で−1.2 (−3.8, 1.4) であり，いずれの集団でも減少量は 50 mg 群の方が大きかった．

表 2.7.6.21-7 ベースライン時に抗うつ薬使用なしの集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 187)	50 mg 群 (N = 188)
Day 15	n = 174	n = 173
Mean (SD)	-12.6 (7.86)	-14.7 (7.88)
LS mean (SE) change from baseline	-12.4 (0.58)	-14.3 (0.58)
LS mean difference (SE) vs placebo		-2.0 (0.82)
95% confidence interval		-3.6, -0.4
p-value		0.0165

LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis used treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.1.6.1, Table 14.2.1.6.2

表 2.7.6.21-8 ベースライン時に抗うつ薬使用ありの集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 81)	50 mg 群 (N = 78)
Day 15	n = 77	n = 75
Mean (SD)	-12.8 (8.07)	-14.0 (7.91)
LS mean (SE) change from baseline	-12.6 (0.91)	-13.8 (0.93)
LS mean difference (SE) vs placebo		-1.2 (1.31)
95% confidence interval		-3.8, 1.4
p-value		0.3552

LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis used treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.1.6.1, Table 14.2.1.6.2

(2) 副次評価項目

(A) CGI-S スコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.21-9 に示す.

重要な副次評価項目である, FAS における Day 15 の CGI-S スコアの変化量 (調整平均値) は, 50 mg 群−1.8, プラセボ群−1.6 で, 50 mg 群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は−0.2 (−0.4, 0.0) であり, 統計学的な有意差は認められなかった (p = 0.1193).

表 2.7.6.21-9 評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
Baseline	n = 268	n = 266
Mean (SD)	4.8 (0.52)	4.7 (0.55)
On-treatment Period		
Day 3	n = 264	n = 263
Mean (SD)	4.0 (0.91)	3.7 (1.02)
LS mean (SE) change from baseline	-0.7 (0.06)	-1.1 (0.06)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.4 (0.08)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
95% confidence interval		-0.5, -0.2
p-value		< 0.0001
Day 8	n = 262	n = 255
Mean (SD)	3.7 (1.15)	3.2 (1.14)
LS mean (SE) change from baseline	-1.1 (0.07)	-1.5 (0.07)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.4 (0.10)
95% confidence interval		-0.6, -0.2
p-value		0.0001
Day 12	n = 248	n = 250
Mean (SD)	3.3 (1.23)	2.9 (1.25)
LS mean (SE) change from baseline	-1.4 (0.08)	-1.8 (0.08)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.3 (0.11)
95% confidence interval		-0.6, -0.1
p-value		0.0014
Day 15 – Key Secondary	n = 251	n = 248
Mean (SD)	3.1 (1.34)	2.9 (1.30)
LS mean (SE) change from baseline	-1.6 (0.08)	-1.8 (0.08)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.2 (0.11)
95% confidence interval		-0.4, 0.0
p-value		0.1193
Follow-up Period		
Day 21	n = 238	n = 237
Mean (SD)	3.1 (1.32)	2.9 (1.24)
LS mean (SE) change from baseline	-1.6 (0.08)	-1.8 (0.08)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.2 (0.11)
95% confidence interval		-0.4, 0.1
p-value		0.1698
Day 28	n = 234	n = 239
Mean (SD)	3.2 (1.38)	3.0 (1.31)
LS mean (SE) change from baseline	-1.5 (0.09)	-1.7 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.12)
95% confidence interval		-0.4, 0.1
p-value		0.2338
Day 35	n = 231	n = 237
Mean (SD)	3.0 (1.39)	2.9 (1.35)
LS mean (SE) change from baseline	-1.7 (0.09)	-1.7 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.12)
95% confidence interval		-0.3, 0.2
p-value		0.5792
Day 42	n = 233	n = 240
Mean (SD)	3.0 (1.42)	2.9 (1.39)
LS mean (SE) change from baseline	-1.7 (0.09)	-1.8 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo		-0.1 (0.12)
95% confidence interval		-0.4, 0.1
p-value		0.2654

LS = least squares; SD = standard deviation; SE = standard error
MMRM analysis used treatment (zuranolone or placebo), baseline CGI-S score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.2

(B) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

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 2.7.6.21-6 に，変化量の推移を図 2.7.6.21-1 に示す.

重要な副次評価項目である Day 3 及び Day 8 の HAM-D17 合計スコアの変化量 (調整平均値) は，それぞれ 50 mg 群−9.8 及び−12.0，プラセボ群−6.8 及び−9.5 で，50 mg 群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は，Day 3 で−3.0 (−4.0, −2.0)，Day 8 で−2.6 (−3.8, −1.4) で，いずれの評価時点でも減少量は 50 mg 群の方が大きかった (いずれの評価時点も $p < 0.0001$).

後観察期では，Day 15 の HAM-D17 合計スコアが概ね維持された．重要な副次評価項目である Day 42 の HAM-D17 合計スコアの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群−13.5，プラセボ群−12.6 で，50 mg 群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は，−0.9 (−2.4, 0.6) であった ($p = 0.2344$).

Day 3，8，15 及び 42 以外の評価時点でも，HAM-D17 合計スコアのベースラインからの減少量はプラセボ群と比較して 50 mg 群で大きかった.

(C) HAM-D17 反応率

評価時点ごとの HAM-D17 反応率を表 2.7.6.21-10 に示す.

全ての評価時点で, HAM-D17 反応率はプラセボ群と比較して 50 mg 群で高かった. Day 15 の HAM-D17 反応率は，50 mg 群 56.0% (139/248 例)，プラセボ群 47.0% (118/251 例) で，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.40 (0.99, 1.98) であった．Day 42 の HAM-D17 反応率は，50 mg 群 52.9% (127/240 例)，プラセボ群 45.9% (107/233 例) で，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.36 (0.95, 1.94) であった.

表 2.7.6.21-10 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
On-treatment Period		
Day 3	n = 264	n = 263
Achieved response, n (%)	43 (16.3)	77 (29.3)
Odds ratio (95% confidence interval)		2.14 (1.40, 3.27)
p-value		0.0005
Day 8	n = 262	n = 255
Achieved response, n (%)	77 (29.4)	109 (42.7)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.74 (1.21, 2.50)
p-value		0.0027
Day 12	n = 248	n = 250
Achieved response, n (%)	103 (41.5)	135 (54.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.63 (1.15, 2.32)
p-value		0.0063
Day 15	n = 251	n = 248
Achieved response, n (%)	118 (47.0)	139 (56.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.40 (0.99, 1.98)
p-value		0.0599

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
Follow-up Period		
Day 21	n = 239	n = 237
Achieved response, n (%)	103 (43.1)	120 (50.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.30 (0.91, 1.84)
p-value		0.1515
Day 28	n = 234	n = 239
Achieved response, n (%)	100 (42.7)	107 (44.8)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.11 (0.78, 1.59)
p-value		0.5595
Day 35	n = 231	n = 237
Achieved response, n (%)	100 (43.3)	115 (48.5)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.18 (0.83, 1.69)
p-value		0.3592
Day 42	n = 233	n = 240
Achieved response, n (%)	107 (45.9)	127 (52.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.36 (0.95, 1.94)
p-value		0.0889

Percentages were based on n, the number of participants in the FAS with nonmissing values at baseline and each postbaseline visit. Generalized estimating equation for binary response model used factors for treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio was the estimate of the odds of having HAM-D17 response for participants treated with zuranolone relative to that for participants treated with placebo.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.1.4.1 及び 5.3.5.1-06_Table 14.2.1.4.2

(D) 最初の HAM-D17 反応までの日数

治験中，50 mg 群の 197 例 (74.1%) 及びプラセボ群の 166 例 (61.9%) で HAM-D17 反応が認められた．最初の HAM-D17 反応までの日数の中央値は，50 mg 群で 11 日，プラセボ群で 15 日であった．

(E) HAM-D17 寛解率

評価時点ごとの HAM-D17 寛解率を表 2.7.6.21-11 に示す．

多くの評価時点で，HAM-D17 寛解率はプラセボ群と比較して 50 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，50 mg 群 29.8% (74/248 例)，プラセボ群 27.1% (68/251 例) で，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.13 (0.76, 1.66) であった．Day 42 の HAM-D17 寛解率は，50 mg 群 30.8% (74/240 例)，プラセボ群 29.6% (69/233 例)で，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.09 (0.74, 1.60) であった．

表 2.7.6.21-11 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
On-treatment Period		
Day 3	n = 264	n = 263
Achieved remission, n (%)	6 (2.3)	20 (7.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		3.57 (1.39, 9.14)
p-value		0.0081
Day 8	n = 262	n = 255
Achieved remission, n (%)	29 (11.1)	47 (18.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.79 (1.09, 2.96)
p-value		0.0222
Day 12	n = 248	n = 250
Achieved remission, n (%)	53 (21.4)	74 (29.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.53 (1.02, 2.29)
p-value		0.0399
Day 15	n = 251	n = 248
Achieved remission, n (%)	68 (27.1)	74 (29.8)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.13 (0.76, 1.66)
p-value		0.5495
Follow-up Period		
Day 21	n = 239	n = 237
Achieved remission, n (%)	57 (23.8)	64 (27.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.10 (0.73, 1.65)
p-value		0.6425
Day 28	n = 234	n = 239
Achieved remission, n (%)	58 (24.8)	55 (23.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.92 (0.61, 1.39)
p-value		0.7003
Day 35	n = 231	n = 237
Achieved remission, n (%)	63 (27.3)	72 (30.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.10 (0.75, 1.63)
p-value		0.6174
Day 42	n = 233	n = 240
Achieved remission, n (%)	69 (29.6)	74 (30.8)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.09 (0.74, 1.60)
p-value		0.6790

Percentages were based on n, the number of participants in the FAS with nonmissing values at baseline and each postbaseline visit. Generalized estimating equation for binary response model used factors for treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D17 total score, antidepressant use at baseline (yes or no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio was the estimate of the odds of having HAM-D17 remission for participants treated with zuranolone relative to that for participants treated with placebo.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.1.5.1, Table 14.2.1.5.2

(F) CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I 改善率を表 2.7.6.21-12 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 50 mg 群で高かった. Day 15 の CGI-I 改善率は，50 mg 群 62.1% (154/248 例)，プラセボ群 51.0% (128/251 例) で，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.52 (1.07, 2.16) であった.

表 2.7.6.21-12 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (FAS)

Time Point Statistic	プラセボ群 (N = 268)	50 mg 群 (N = 266)
On-treatment Period		
Day 3	n = 264	n = 263
Achieved response, n (%)	50 (18.9)	79 (30.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.85 (1.23, 2.78)
p-value		0.0032
Day 8	n = 262	n = 254
Achieved response, n (%)	90 (34.4)	127 (50.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.87 (1.31, 2.66)
p-value		0.0005
Day 12	n = 248	n = 250
Achieved response, n (%)	113 (45.6)	144 (57.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.58 (1.12, 2.24)
p-value		0.0101
Day 15	n = 251	n = 248
Achieved response, n (%)	128 (51.0)	154 (62.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.52 (1.07, 2.16)
p-value		0.0191
Follow-up Period		
Day 21	n = 238	n = 237
Achieved response, n (%)	121 (50.8)	144 (60.8)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.45 (1.02, 2.06)
p-value		0.0397
Day 28	n = 234	n = 239
Achieved response, n (%)	107 (45.7)	127 (53.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.38 (0.07, 1.97)
p-value		0.0718
Day 35	n = 231	n = 237
Achieved response, n (%)	117 (50.6)	139 (58.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.35 (0.95, 1.93)
p-value		0.0956
Day 42	n = 233	n = 240
Achieved response, n (%)	121 (51.9)	137 (57.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.29 (0.91, 1.84)
p-value		0.1574

CGI-I response was defined as having a score of 1 (very much improved) or 2 (much improved). Percentages were based on n, the number of participants in the FAS with nonmissing values at baseline and each postbaseline visit. Generalized estimating equation for binary response model used factors for treatment (zuranolone or placebo), CGI-S baseline score, antidepressant use at baseline (yes, no), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.2.2

(G) SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量

Day 15 の SF-36 精神的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は, 50 mg 群 17.4, プラセボ群 15.1 で, 50 mg 群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は 2.3 (−0.2, 4.9) であった.

Day 15 の SF-36 身体的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は, 50 mg 群−0.4, プラセボ群−0.3 で, 50 mg 群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は−0.1

(−1.2, 1.0) であった.

(H) PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量

Day 15 の PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群−9.4, プラセボ群−8.3 で，50 mg 群のプラセボ群に対する群間差 (95%信頼区間) は−1.2 (−2.4, 0.1) であった.

2.7.6.21.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.21-13 に示す.

有害事象の発現割合は，50 mg 群 60.1% (161/268 例)，プラセボ群 44.6% (120/269 例) であった．投与期間中の有害事象の発現割合は 50 mg 群 55.2% (148/268 例)，プラセボ群 32.7% (88/269 例) で, 投与期間後の有害事象の発現割合は 50 mg 群 16.4% (44/268 例), プラセボ群 22.3% (60/269 例) であった．発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であり，高度の事象を発現した試験参加者は，50 mg 群 8 例 (3.0%)，プラセボ群 3 例 (1.1%) であった．治験薬の減量に至った有害事象は，50 mg 群 23 例，プラセボ群 1 例に認められた．治験中止に至った有害事象は，50 mg 群 6 例, プラセボ群 2 例に認められた. 死亡は認められず, 死亡以外の重篤な有害事象は，50 mg 群及びプラセボ群の各 2 例に認められた.

表 2.7.6.21-13 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	Number (%) of Participants	
	プラセボ群 (N = 269)	50 mg 群 (N = 268)
TEAE [a]	120 (44.6)	161 (60.1)
On-treatment TEAE [b]	88 (32.7)	148 (55.2)
Post-treatment TEAE [c]	60 (22.3)	44 (16.4)
Maximum severity of TEAE		
Mild	76 (28.3)	86 (32.1)
Moderate	41 (15.2)	67 (25.0)
Severe	3 (1.1)	8 (3.0)
TEAE leading to dose reduction	1 (0.4)	23 (8.6)
TEAE leading to discontinuation of IP	4 (1.5)	9 (3.4)
TEAE leading to withdrawal from the study	2 (0.7)	6 (2.2)
Serious adverse event	2 (0.7)	2 (0.7)
Death	0	0

IP = investigational product; TEAE = treatment-emergent adverse event
a A TEAE was defined as an adverse event with onset on or after the first dose of IP.
b An on-treatment TEAE event was defined as a TEAE with onset on or after the first dose of IP but on or before IP last dose date + 1 day.
c A post-treatment TEAE was defined as an adverse event with onset after IP last dose date + 1 day.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.3.1.1

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.21-14 に，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.21-15 に示す.

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は, 傾眠 (50 mg 群 15.3%, プラセボ群 3.0%, 以下同順), 浮動性めまい (13.8%, 2.2%), 頭痛 (10.8%, 7.8%), 鎮静 (7.5%, 0.4%), 下痢 (3.0%,

5.2%) であった．50 mg 群でプラセボ群より 5%以上高い発現割合で報告された有害事象は，傾眠，浮動性めまい及び鎮静であった．投与期間中にいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は, 傾眠 (15.3%, 3.0%), 浮動性めまい (13.4%, 1.9%), 頭痛 (8.6%, 6.3%) 及び鎮静 (7.5%, 0.4%) であった．投与期間後にいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象は，頭痛のみであった (2.6%，1.9%).

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の副作用は，傾眠 (14.9%，3.0%)，浮動性めまい (12.7%，1.5%)，頭痛 (9.0%，5.9%) 及び鎮静 (7.5%，0.4%) であった.

表 2.7.6.21-14　　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	プラセボ群 (N = 269)	50 mg 群 (N = 268)
At least 1 TEAE [a]	120 (44.6)	161 (60.1)
神経系障害	35 (13.0)	106 (39.6)
傾眠	8 (3.0)	41 (15.3)
浮動性めまい	6 (2.2)	37 (13.8)
頭痛	21 (7.8)	29 (10.8)
鎮静	1 (0.4)	20 (7.5)
振戦	0	8 (3.0)
胃腸障害	42 (15.6)	45 (16.8)
悪心	12 (4.5)	11 (4.1)
口内乾燥	10 (3.7)	10 (3.7)
下痢	14 (5.2)	8 (3.0)
臨床検査	14 (5.2)	9 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.2)	3 (1.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA Version 23.0
Events are listed in descending order within the zuranolone group by System Organ Class then by Preferred Term.
a　A TEAE was defined as an adverse event with onset on or after the first dose of IP.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.3.1.2

表 2.7.6.21-15　　いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	プラセボ群 (N = 269)	50 mg 群 (N = 268)
At least 1 treatment-related TEAE [a]	72 (26.8)	132 (49.3)
神経系障害	27 (10.0)	102 (38.1)
傾眠	8 (3.0)	40 (14.9)
浮動性めまい	4 (1.5)	34 (12.7)
頭痛	16 (5.9)	24 (9.0)
鎮静	1 (0.4)	20 (7.5)
振戦	0	8 (3.0)
胃腸障害	30 (11.2)	33 (12.3)
口内乾燥	10 (3.7)	9 (3.4)
悪心	7 (2.6)	8 (3.0)
下痢	9 (3.3)	5 (1.9)

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA Version 23.0
Events are listed in descending order within the zuranolone group by System Organ Class then by Preferred Term.
a　A TEAE was defined as an adverse event with onset on or after the first dose of IP.
出典：5.3.5.1-06_Table 14.3.1.6

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.21-16 に示す.

死亡は認められず, 死亡以外の重篤な有害事象は 50 mg 群の 2 例 (精神病性障害, 言語緩慢, 下肢骨折, 深部静脈血栓症各 1 件), プラセボ群の 2 例 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加, 網膜剥離各 1 件) に認められた. このうち, 治験薬と因果関係ありと判断されたものは, 50 mg 群の精神病性障害及び言語緩慢, 並びにプラセボ群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中アルカリホスファターゼ増加及び γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加であった. 50 mg 群の精神病性障害及び言語緩慢のそれぞれの転帰は回復であった. プラセボ群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中アルカリホスファターゼ増加及び γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加のそれぞれの転帰は軽快であった.

表 2.7.6.21-16 重篤な有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term (Verbatim Term)	Period	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Action Taken with Investigational Product
50 mg 群	4[redacted]/white/ 女性	精神病性障害 (psychosis)	On-Treatment	6/9	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Drug interrupted
		言語緩慢 (slowed speech)	On-Treatment	11/11	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Drug interrupted
50 mg 群	2[redacted]/white/ 女性	下肢骨折 (Broken left Leg)	Post-Treatment	30/ongoing	Recovering/resolving	Severe	Not related	Not applicable
		深部静脈血栓症 (left DEEP VEIN THROMBOSIS)	Post-Treatment	30/36	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Not applicable
プラセボ群	2[redacted]/white/ 女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (Elevated ALT)	On-Treatment	8/ongoing	Recovering/resolving	Severe	Possibly related	Drug withdrawn
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Elevated AST)	On-Treatment	8/ongoing	Recovering/resolving	Severe	Possibly related	Drug withdrawn
		血中アルカリホスファターゼ増加 (Elevated Alkaline Phosphatase)	On-Treatment	8/ongoing	Recovering/resolving	Severe	Possibly related	Drug withdrawn
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (Elevated GGT)	On-Treatment	8/ongoing	Recovering/resolving	Severe	Possibly related	Drug withdrawn
プラセボ群	5[redacted]/white/ 女性	網膜剥離 (Right Eye Retinal Detachment)	Post-Treatment	33/35	Recovered/resolved	Severe	Not related	Not applicable

MedDRA Version 23.0
出典：5.3.5.1-06_Listing 16.2.7.2

(3) 治験薬の減量，治験薬の投与中止，及び治験中止に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，50 mg 群 8.6% (23/268 例)，プラセボ群 0.4% (1/269 例) であり，プラセボ群より 50 mg 群で発現割合が高かった．事象別では，50 mg 群で 2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は，浮動性めまい (8 例)，傾眠 (7 例)，悪心 (4 例)，頭痛及び鎮静 (各 3 例) 並びに落ち着きのなさ (2 例) であった．

浮動性めまいの有害事象のため治験薬を減量し，異常感の有害事象のため治験薬投与を中止した 50 mg 群の 1 例を除き，治験薬の減量に至った有害事象が認められた全ての試験参加者が治験薬投与を完了した．

治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.21-17 に示す．

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，50 mg 群 3.4% (9/268 例)，プラセボ群 1.5% (4/269 例) であった．事象別では，50 mg 群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，浮動性めまい (4 例)，鎮静 (3 例) 及び注意力障害 (2 例) であった．プラセボ群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった．プラセボ群の 1 例で治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象が認められたが (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加及びγ−グルタミルトランスフェラーゼ増加)，50 mg 群では認められなかった．

治験中止に至った有害事象の発現割合は，50 mg 群 2.2% (6/268 例)，プラセボ群 0.7% (2/269 例) であった．事象別では，50 mg 群で 2 例以上に認められた治験中止に至った有害事象は，浮動性めまい及び鎮静 (各 3 例) 並びに注意力障害 (2 例) であった．プラセボ群で 2 例以上に認められた治験中止に至った有害事象はなかった．

表 2.7.6.21-17 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Discontinuation		Other TEAEs Recorded at the Time of the Event(s)
							Investigational Product	Study	
50 mg 群	3[redacted]/white/女性	注意力障害	2/5	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None
		浮動性めまい	2/5	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	
50 mg 群	3[redacted]/white/女性	浮動性めまい	2/2	Recovered/ resolved	Mild	Probably related	Yes	Yes	None
		鎮静	2/2	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	
50 mg 群	5[redacted]/white/男性	鎮静	2/3	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	悪心, 平衡障害, 頭部不快感, 失見当識, 嘔吐
50 mg 群	4[redacted]/white/男性	回転性めまい	2/3	Recovered/ resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	None
50 mg 群	4[redacted]/white/女性	注意力障害	10/ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None
50 mg 群	4[redacted]/other/女性	不安	3/9	Recovered/ resolved	Severe	Possibly related	Yes	No	None
50 mg 群	2[redacted]/white/女性	異常感	9/11	Recovered/ resolved	Moderate	Possibly related	Yes	No	疲労, 浮動性めまい, 悪心
50 mg 群	5[redacted]/white/女性	浮動性めまい	2/2	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	None
		振戦	2/2	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	
50 mg 群	5[redacted]/white/女性	浮動性めまい	2/5	Recovered/ resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	None
		鎮静	2/5	Recovered/ resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	
プラセボ群	3[redacted]/O/女性	動悸	1/1	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	None
		不安	1/1	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	
プラセボ群	6[redacted]/white/女性	傾眠	2/5	Recovered/ resolved	Mild	Probably related	Yes	Yes	None

Treatment Group	Age/Race/ Gender	Preferred Term	Start Day/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to Investigational Product	Discontinuation		Other TEAEs Recorded at the Time of the Event(s)
							Investigational Product	Study	
プラセボ群	1[redacted]/white/女性	悪心	2/5	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None
		鎮静	2/5	Recovered/ resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	
プラセボ群	2[redacted]/white/女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [a]	8/ongoing	Recovering/ resolving	Severe	Possibly related	Yes	No	副鼻腔炎，血中乳酸脱水素酵素増加
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [a]	8/ongoing	Recovering/ resolving	Severe	Possibly related	Yes	No	
		血中アルカリホスファターゼ増加 [a]	8/ongoing	Recovering/ resolving	Severe	Possibly related	Yes	No	
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 [a]	8/ongoing	Recovering/ resolving	Severe	Possibly related	Yes	No	

MedDRA Version 23.0
a　Event was a serious TEAE.
出典：5.3.5.1-06_Listing 16.2.7.1，5.3.5.1-06_Listing 16.2.7.5 及び 5.3.5.1-06_Listing 16.2.7.6

(4) 臨床検査

臨床検査値に，臨床的に重要な変化は認められなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査に，臨床的に重要な変化は認められなかった.

2.7.6.21.3 結論

うつ病患者に対してズラノロン 50 mg 又はプラセボを 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，50 mg 群は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，50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された.

最初の重要な副次評価項目 (Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量) では，50 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意差は認められなかった.

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.

2.7.6.22　海外うつ病対象第 3 相同時併用開始試験 (217-MDD-305)

[添付資料 5.3.5.1-07]

2.7.6.22.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.22-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.22-2 に示す.

表 2.7.6.22-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-MDD-305
目的	1. 主目的 ● 大うつ病性障害患者を対象に，ズラノロンと抗うつ薬を併用投与したときの有効性をプラセボと抗うつ薬を併用投与したときと比較する. 2. 副次目的 ● うつ症状を PRO で評価する. ● ズラノロンと抗うつ薬を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する. 3. その他の目的 ● 健康関連の QOL を PRO で評価する. ● 母集団薬物動態解析により，ズラノロンの薬物動態を評価する.
治験デザイン	無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験. 本治験は，スクリーニング期 (最大 28 日間)，治療期 (14 日間)，抗うつ薬継続投与期 (28 日間) で構成された. スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を抗うつ薬のクラス (SSRI 又は SNRI) で層別し，各層内でズラノロン 50 mg 群 (以下，50 mg 群) 又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を盲検で 1 日 1 回 14 日間，夕食後に投与された．全ての試験参加者に，SSRI (セルトラリン，エスシタロプラム又はシタロプラム) 又は SNRI (デュロキセチン又はデスベンラファキシン) を非盲検で，Day 1～42 に添付文書に従い投与した．ズラノロン 50 mg の忍容性不良時には 40 mg への減量も可とした．本治験を完了して適格性が確認された試験参加者は，ズラノロンの非盲検長期投与試験 (217-MDD-303B) への参加を可とした.
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2. 選択基準 ● 18 歳以上 64 歳以下の男性又は女性 ● DSM-5 で「うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害」と診断され，症状が 4 週間以上継続している患者 ● スクリーニング時及び Day 1 (投与前) に，HAM-D17 合計スコアが 24 点以上の患者 ● 抗うつ薬 (治験実施計画書で規定されたものを除く)，抗不安薬，睡眠薬，精神刺激薬，処方薬によるオピオイド治療，又は新規の精神療法 (不眠症に対する認知行動療法を含む) の開始を治験終了時まで遅らせる意志のある患者 3. 除外基準 ● 治験責任 (分担) 医師による判断で重大な自殺リスクが現在ある，又は現在発症している大うつ病性障害エピソードに伴う自殺企図があった患者 ● 治療抵抗性のうつ病 (現在発症している大うつ病エピソードに対して異なる 2 つのクラスの抗うつ薬 [抗精神病薬を除く] を適切な用量で 4 週間以上投与しても持続的なうつ症状を呈する) を有する患者 ● 現在発症している大うつ病エピソードに対して迷走神経刺激療法，電気けい

項目	内容
	れん療法，又はケタミンでの治療歴を有する患者 ● Day 1 の前の 28 日以内に不眠症に対する認知行動療法を受けた患者 ● Day 1 の前の 30 日以内に抗うつ薬を投与，及び/又は Day 1 の前の 60 日以内にフルオキセチンを投与した患者
目標症例数	約 424 例 (約 212 例 × 2 群)
症例数の設定根拠	主要評価項目である Day 3 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について，50 mg 群のプラセボ群に対する群間差の約 3 (標準偏差は 9 と仮定) を検出する場合に，有意水準を 0.05 とする両側検定で，382 例の評価可能試験参加者数によって，90%の検出力が得られる．脱落率を 10%と見積もり，1 : 1 の割付比を考慮すると，382 例の評価可能試験参加者数を得るために，424 例の無作為割付例数が必要となる．評価可能試験参加者とは，無作為割付けされた試験参加者のうち，盲検化された治験薬が投与され，HAM-D17 合計スコアのベースライン値及びベースライン後の値を 1 つ以上有する試験参加者と定義された．
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)， プラセボカプセル (ズラノロンカプセルと識別不能)， 抗うつ薬 (SSRI [セルトラリン，エスシタロプラム，シタロプラム] 又は SNRI [デュロキセチン，デスベンラファキシン] のいずれか)
投与方法	ズラノロン 50 mg (忍容性不良時は 40 mg) 又はプラセボを 1 日 1 回夕食後経口投与． 割り当てられた抗うつ薬を添付文書に従って投与 (デュロキセチンの場合は，最初の 7 日間は 1 日量の半分の用量を朝，残りを夕食後に投与し，その後は 1 日量を投与)．
投与期間	ズラノロン又はプラセボ：14 日間 割り当てられた抗うつ薬：42 日間
併用禁止薬 (療法)	● 新たな向精神薬の開始を Day 42 まで禁止した． ● 治験実施計画書で規定されたものを除き，新たな抗うつ薬の投与は，Day 1 の 30 日前 (フルオキセチンは 60 日前) から Day 42 まで禁止した． ● ベンゾジアゼピン，バルビツール酸，$GABA_A$ 修飾因子，GABA 含有薬は，Day −28 (半減期が 48 時間以上のベンゾジアゼピン及び $GABA_A$ 修飾因子は Day −60) から Day 42 まで禁止した． ● 常用の又は頓用の精神刺激薬 (メチルフェニデート，アンフェタミン等) もしくはオピオイドは，Day −28 から Day 42 まで禁止した． ● 第一世代抗精神病薬 (定型抗精神病薬) (ハロペリドール，ペルフェナジン等) 及び第二世代抗精神病薬 (非定型抗精神病薬) (アリピプラゾール，クエチアピン等) は，Day −14 から Day 42 まで禁止した． ● 非 GABA 性睡眠薬 (処方薬，一般薬等) は，Day −14 から Day 1 まで禁止した．ただし，非鎮静型抗ヒスタミン薬は許容した． ● 強い CYP3A4 阻害薬は，Day −28 又は Day 1 の前に半減期の 5 倍の期間 (いずれか長い方の期間) から治療期中禁止した． ● 強い CYP3A 誘導薬(リファンピシン，カルバマゼピン，エンザルタミド，ミトタン，フェニトイン，又はセント・ジョーンズ・ワート等) は，Day −28 から治療期中禁止した．
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 主要評価項目 ● Day 3 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 2. 重要な副次評価項目 ● 治療期全体の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 3. その他の副次評価項目 ● Day 15 及び Day 42 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 ● 治療期終了時近くの評価時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 ● Day 15 及び Day 42 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) ● 最初の HAM-D17 反応までの日数 ● Day 15 及び Day 42 の HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下に減少した試験参加者の割合)

項目	内容
	● Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ● Day 3 及び Day 15 の CGI-I 改善率 (CGI-I スコアが「著明改善」又は「中等度改善」になった試験参加者の割合) ● Day 15 の PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 4. その他の評価項目 ● Day 15 の SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量 ● 臨床検査値，バイタルサイン値，及び心電図測定値のベースラインからの変化量
統計解析方法	1. 有効性の評価 FAS (安全性解析対象集団のうち，ベースライン及び 1 つ以上の投与後の HAM-D17 合計スコア，PHQ-9 合計スコア，CGI-S スコア，又は CGI-I スコアの評価が得られた試験参加者) を対象とした． A 主要評価項目の解析 Day 3 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について，投与群 (50 mg 群又はプラセボ群)，ベースラインの HAM-D17 合計スコア，割り当てられた抗うつ薬，評価時点，及び評価時点と投与群の交互作用を固定効果とする MMRM を用いて，投与群間の差を解析した．投与後の全ての評価時点をモデルに含めた．モデルに基づく点推定値 (最小二乗平均値) 及びその 95%信頼区間並びに p 値を示した．有意水準は，両側 0.05 とした． B 重要な副次評価項目の解析 治療期全体の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について，Day 3，Day 8，Day 12，及び Day 15 で等しく重み付けをした MMRM を用いて，主要評価項目と同様に投与群間の差を解析した．モデルに基づく点推定値 (最小二乗平均値) 及びその 95%信頼区間並びに p 値を示した．有意水準は，両側 0.05 とした．多重性を調整するため，固定順序法を用いた．具体的には，主要評価項目 (Day 3 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) の群間比較で差が有意であった場合に，重要な副次評価項目 (治療期全体の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) の仮説検定を実施することとした． C その他の副次評価項目の解析 治療期終了時近くの評価時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量について，Day 12，Day 15，及び Day 18 で等しく重み付けをした MMRM を用いて，重要な副次評価項目と同様に投与群間の差を解析した．その他の評価時点の HAM-D17 合計スコア，全ての評価時点の CGI-S スコア及び PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量について，主要評価項目と同様に MMRM を用いて解析した． 2. 安全性の評価 安全性解析対象集団 (盲検化された治験薬が投与された試験参加者) を対象とした． 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，基本語，重症度，並びに盲検化された治験薬及び割り当てられた抗うつ薬との因果関係別に要約した． 臨床検査値，バイタルサイン値，及び心電図測定値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 カテゴリーで判断した．因果関係は，「関連あり」，「関連なし」の 2 カテゴリーで判断し，「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，53 医療機関
治験期間	2020 年 11 月～2021 年 12 月

表 2.7.6.22-2 観察・検査項目及び実施時期

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					ADT Continuation Period				
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (±1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (±1d)**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) /ET**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**
Study Procedure											
Informed consent	X										
Duplicate participant check[a]	X										
Inclusion/exclusion	X	X									
Serum FSH test[b]	X										
SCID-5-CT	X										
MGH-ATRQ	X										
Demographics	X										
Medical/family history[c]	X										
Participant training[d]		X									
Randomization		X									
Physical examination[e]	X	X									X
Body weight/height	X					X (wt only)					X (wt only)
Clinical laboratory assessments[f]	X	X		X		X		X	X		X
Drug and alcohol screen[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test[h]	X	X				X			X		X
Hepatitis & HIV screen	X										
Exploratory blood sample[i]	O			O		O					
Exploratory genetic sample[j]	O										

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					ADT Continuation Period				
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (±1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (±1d)**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) /ET**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**
Study Procedure											
Vital signs[k]	X	X	X	X	X	X	X		X		X
12-lead ECG[l]	X	X				X					X
C-SSRS[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAMD-17[n,o]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MADRS		X		X		X			X		X
HAM-A[o]		X		X		X			X		X
CGI-S	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
CGI-I			X	X	X	X		X	X	X	X
SF-36v2		X		X		X			X		X
PHQ-9		X	X	X		X			X		X
SDS		X		X		X			X		X
PWC-20		X				X	X	X	X		
Plasma PK[p]			X	X	X	X					
Zuranolone/placebo dispensation		X		X							
Zuranolone/placebo administration		X (once daily in the evening through Day 14, inclusive)									
IP adherence[q]		X									
ADT administration[r]		X									
IP accountability/return			X	X		X		X	X	X	X
Adverse events/SAEs[s]	X										

	Screening Period	Double-blind, Placebo-controlled Treatment Period					ADT Continuation Period				
Visit Days	**D-28 to D-1**	**D1**	**D3 (±1d)**	**D8 (±1d)**	**D12 (±1d)**	**D15 (±1d)**	**D18 (±1d)**	**D21 (±1d)**	**D28 (±3d)**	**D35 (±3d)**	**D42 (±3d) /ET**
Visit Number	**V1**	**V2**	**V3**	**V4**	**V5**	**V6**	**V7**	**V8**	**V9**	**V10**	**V11**
Study Procedure											
Prior/concomitant medications/procedures[t]	X										

ADT = antidepressant therapy; CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity; COVID-19 = coronavirus disease 2019; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; D/d = day; ET = Early Termination; ECG = electrocardiogram; FSH = follicle stimulating hormone; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD-17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MGH-ATRQ = Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire; O = Optional; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; PWC-20 = 20-item Physician Withdrawal Checklist; PK = pharmacokinetic; SAE = serious adverse event; SCID-5-CT = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Clinical Trials Version; SDS = Sheehan Disability Scale; SF-36v2 = 36-item Short Form survey version 2; V = visit; wt = weight

[a] Participants were asked to authorize that their unique participant identifiers be entered into a registry in order to identify participants who may have met exclusion criteria for participation in another clinical study.

[b] A serum FSH test was conducted at screening for female participants who were not surgically sterile to confirm whether a female participant with ≥12 months of spontaneous amenorrhea met the protocol-defined criteria for being postmenopausal.

[c] Information regarding diagnosis, isolation, and/or hospitalization due to COVID-19 was documented as part of medical history, adverse event collection, and prior/concomitant medication/procedure collection at screening and throughout the study.

[d] Participants were trained to use software applications and devices necessary for the conduct of the study by site personnel.

[e] A full physical examination was conducted at screening and abbreviated physical examinations were conducted thereafter. A full physical examination included assessment of body systems (eg, head, eye, ear, nose, and throat; heart; lungs; abdomen; and extremities). An abbreviated physical examination included a brief medical history followed by targeted physical examination.

[f] (Safety Set) laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis.

[g] Drug and alcohol screen included urine toxicology for selected drugs of abuse and breath test for alcohol.

[h] Serum pregnancy test at screening and urine pregnancy test thereafter for female participants who were not surgically sterile and did not meet the protocol-defined criteria for being postmenopausal.

[i] An optional blood sample for exploratory hormone and biochemistry testing was collected if consent was given.

[j] An optional genetic sample for exploratory biomarker testing was collected if consent was given.

[k] When vital signs were scheduled at the same time as blood draws, vital signs were obtained first. Vital signs included oral temperature, respiratory rate, heart rate, and blood pressure (supine and standing). At all scheduled time points, heart rate and blood pressure were collected after the participant had been resting for approximately 5 minutes and then after approximately 3 minutes in the standing position. Vital signs may have been repeated at the discretion of the investigator as clinically indicated.

[l] Triplicate ECGs were collected. When ECGs and PK sample collection occurred on the same day, the 12-lead ECGs were performed before PK sample collection.

[m] The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at all subsequent time points.

[n] The HAMD-17 was completed as early as possible during the visit.

[,o] The assessment timeframe for HAMD-17 scales referred to the past 7 days (1 week) at screening and “Since Last Visit” for all other visits. The assessment timeframe for HAM-A scale referred to the past 7 days (1 week) at all visits.

[p] Blood samples for PK analysis were collected anytime during the clinic visit. In the event of a dose adjustment, an unscheduled PK sample was collected, if possible, just prior to the dose adjustment. The date and time of sample collection and date and time of the last dose administration were recorded. When ECGs and PK sample collection occurred on the same day, the 12-lead ECG was performed before PK sample collection.
[q] Blinded IP and ADT administration was monitored via a medication adherence monitoring platform used on smartphones to confirm IP ingestion. IP adherence was not captured after participants discontinued IP.
[r] ADT was administered per labeled prescribing information.
[s] Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the participant's participation in the study.
[t] Prior medications were collected at screening and concomitant medications and/or procedures were collected at each subsequent visit.

2.7.6.22.2 試験成績

2.7.6.22.2.1 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 2.7.6.22-3 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.22-4 に示す.

440 例が無作為化され，430 例に治験薬が投与された．治験薬投与例のうち完了例は 357 例 (83.0%)，中止例は 73 例 (17.0%) であった．主な中止理由は，試験参加者の申し出及び有害事象であった.

安全性解析対象集団は 430 例，FAS は 425 例であった.

表 2.7.6.22-3 試験参加者の内訳 (無作為割付けされた全試験参加者)

Category	Placebo + ADT	Zuranolone + ADT	Overall
Number of participants randomized	220	220	440
Number of participants dosed with blinded IP	218	212	430
Number of participants dosed with assigned ADT	218	210	428
Not dosed with either blinded IP or assigned ADT	2	8	10
Not dosed with ADT but dosed with blinded IP	0	2	2
Completed study [a], n (%)	177 (81.2)	180 (84.9)	357 (83.0)
Prematurely withdrawn from study, n (%)	41 (18.8)	32 (15.1)	73 (17.0)
Withdrawal by subject	20 (9.2)	16 (7.5)	36 (8.4)
Adverse event	10 (4.6)	11 (5.2)	21 (4.9)
Lost to follow-up	7 (3.2)	4 (1.9)	11 (2.6)
Physician decision	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
Protocol deviation	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Noncompliance with IP	1 (0.5)	0	1 (0.2)
Consented to continue in a zuranolone follow-up study, n (%)	144 (66.1)	130 (61.3)	274 (63.7)
Completed blinded IP, n (%)	193 (88.5)	186 (87.7)	379 (88.1)
Prematurely discontinued blinded IP, n (%)	25 (11.5)	26 (12.3)	51 (11.9)
Adverse event	8 (3.7)	14 (6.6) [b]	22 (5.1)
Withdrawal by subject	7 (3.2)	7 (3.3)	14 (3.3)
Subject decision [c]	2 (0.9)	3 (1.4)	5 (1.2)
Lost to follow-up	3 (1.4)	1 (0.5)	4 (0.9)
Protocol deviation	3 (1.4)	0	3 (0.7)
Noncompliance with IP	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Physician decision	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Completed assigned ADT, n (%)	175 (80.3)	173 (81.6)	348 (80.9)
Prematurely discontinued assigned ADT, n (%)	43 (19.7)	37 (17.5)	80 (18.6)
Withdrawal by subject	17 (7.8)	14 (6.6)	31 (7.2)
Adverse event	12 (5.5)	16 (7.5)	28 (6.5)
Lost to follow-up	6 (2.8)	2 (0.9)	8 (1.9)
Subject decision [c]	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
Noncompliance with IP	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
Protocol deviation	2 (0.9)	0	2 (0.5)
Physician decision	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Other [d]	1 (0.5)	0	1 (0.2)

ADT = antidepressant therapy; IP = investigational product
Denominators for percentages are the number of participants who were randomized and received IP.
a A participant was a completer if the participant completed the final Follow-up (Day 42) Visit.
b One participant experienced a serious adverse event of seizure like phenomena that lead to premature discontinuation of blinded IP.
c One participant in the placebo + ADT group decided to discontinue blinded IP or ADT but agreed to come in and complete the Follow-up Visits.
d Participant only dosed 34 days of ADT.

出典：5.3.5.1-07_Table 14.1.1.1, Listing 16.2.1.3

表 2.7.6.22-4 解析対象集団の内訳

Data Set	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 220)	Zuranolone + ADT (N = 220)
Safety Set	218	212
Safety Set – ADT only [a]	0	0
Full Analysis Set	215	210
Per Protocol Set	186	177
PK Set	not applicable	206

ADT = antidepressant therapy; PK = pharmacokinetic
PK Set value is derived from Listing 16.2.8.18.
a No participant was included in Safety Set – ADT only, as all participants received ADT and blinded IP.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.1.1.2, Listing 16.2.8.18

(2) 試験参加者特性

人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性を表 2.7.6.22-5 に示す.

性別は女性 (62.6%) が多く，人種は白人 (74.7%) 及び黒人/アフリカ系アメリカ人 (17.9%) が多く，民族は非ヒスパニック又はラテン系 (78.4%) が多かった．人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性に投与群間で大きな差はなかった.

表 2.7.6.22-5 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性 (安全性解析対象集団)

Variable	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)	Overall (N = 430)
Age at informed consent (years)			
Mean (SD)	37.7 (12.28)	38.6 (12.72)	38.1 (12.49)
Median	35.0	37.0	36.0
Minimum, maximum	18, 63	18, 64	18, 64
18 to 24, n (%)	27 (12.4)	28 (13.2)	55 (12.8)
25 to 50, n (%)	151 (69.3)	136 (64.2)	287 (66.7)
51 to 64, n (%)	40 (18.3)	48 (22.6)	88 (20.5)
Gender, n (%)			
Female	140 (64.2)	129 (60.8)	269 (62.6)
Male	78 (35.8)	83 (39.2)	161 (37.4)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	166 (76.1)	171 (80.7)	337 (78.4)
Hispanic or Latino	52 (23.9)	41 (19.3)	93 (21.6)
Race, n (%)			
White	168 (77.1)	153 (72.2)	321 (74.7)
Black or African-American	31 (14.2)	46 (21.7)	77 (17.9)
Asian	12 (5.5)	6 (2.8)	18 (4.2)
Other	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (1.4)
More than one race	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.4)
American-Indian or Alaska Native	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.5)	1 (0.2)
Employment status, n (%)			
Full-time (≥35 hours per week)	80 (36.7)	76 (35.8)	156 (36.3)
Unemployed	70 (32.1)	80 (37.7)	150 (34.9)
Part-time (<35 hours per week)	54 (24.8)	40 (18.9)	94 (21.9)
Other	11 (5.0)	8 (3.8)	19 (4.4)

Variable	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)	Overall (N = 430)
Retired	3 (1.4)	8 (3.8)	11 (2.6)
Education level, n (%)			
≤12th grade, no diploma	9 (4.1)	10 (4.7)	19 (4.4)
12th grade diploma or GED	35 (16.1)	38 (17.9)	73 (17.0)
Some college but no degree	68 (31.2)	58 (27.4)	126 (29.3)
Associate degree	23 (10.6)	28 (13.2)	51 (11.9)
Bachelor's degree	59 (27.1)	50 (23.6)	109 (25.3)
Master's degree	22 (10.1)	22 (10.4)	44 (10.2)
Professional degree	0	2 (0.9)	2 (0.5)
Doctoral degree	2 (0.9)	4 (1.9)	6 (1.4)
Civil/marital status, n (%)			
Never married	106 (48.6)	115 (54.2)	221 (51.4)
Divorced	45 (20.6)	42 (19.8)	87 (20.2)
Married	53 (24.3)	32 (15.1)	85 (19.8)
Widowed	4 (1.8)	10 (4.7)	14 (3.3)
Domestic partner	7 (3.2)	6 (2.8)	13 (3.0)
Other	3 (1.4)	7 (3.3)	10 (2.3)
Height (cm)			
Mean (SD)	169.00 (9.496)	169.38 (9.688)	169.19 (9.582)
Median	169.85	168.25	169.00
Minimum, maximum	147.0, 198.0	139.7, 202.5	139.7, 202.5
Weight (kg)			
Mean (SD)	85.45 (20.074)	83.64 (19.476)	84.55 (19.779)
Median	81.85	80.60	81.30
Minimum, maximum	44.1, 148.0	44.4, 151.1	44.1, 151.1
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	29.88 (6.441)	29.14 (6.261)	29.51 (6.356)
Median	29.15	28.10	28.55
Minimum, maximum	18.3, 44.9	18.1, 49.0	18.1, 49.0
≤18.4	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (0.9)
18.5 to 24.9	55 (25.2)	57 (26.9)	112 (26.0)
25 to 29.9	66 (30.3)	67 (31.6)	133 (30.9)
≥30	96 (44.0)	85 (40.1)	181 (42.1)
COVID-19 history [a], n (%)			
Suspected COVID-19	1 (0.5)	0	1 (0.2)
SARS-CoV-2 test positive	7 (3.2)	8 (3.8)	15 (3.5)
Not impacted	210 (96.3)	204 (96.2)	414 (96.3)

ADT = antidepressant therapy; GED = General Educational Development; SD = standard deviation

a These categories are from the new COVID-19 Preferred Term in Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0. For participants without COVID-19-related Preferred Term, the participants are categorized as 'not impacted'. If a participant had multiple Preferred Terms related to COVID-19, then the participant is counted once under the worst case in the following order: hospitalization > SARS-CoV-2 test positive > patient isolation > suspected COVID-19 > COVID-19.

出典：5.3.5.1-07_Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.1.3

2.7.6.22.2.2 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 2.7.6.22-6 に，変化量の推移を図 2.7.6.22-1 に示す.

主要評価項目である Day 3 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，50 mg 群では−8.9，プラセボ群では−7.0 であった．50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−1.9 (−3.0, −0.9) であった．50 mg 群の Day 3 の HAM-D17 合計スコアは，プラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した (MMRM 解析，p = 0.0004).

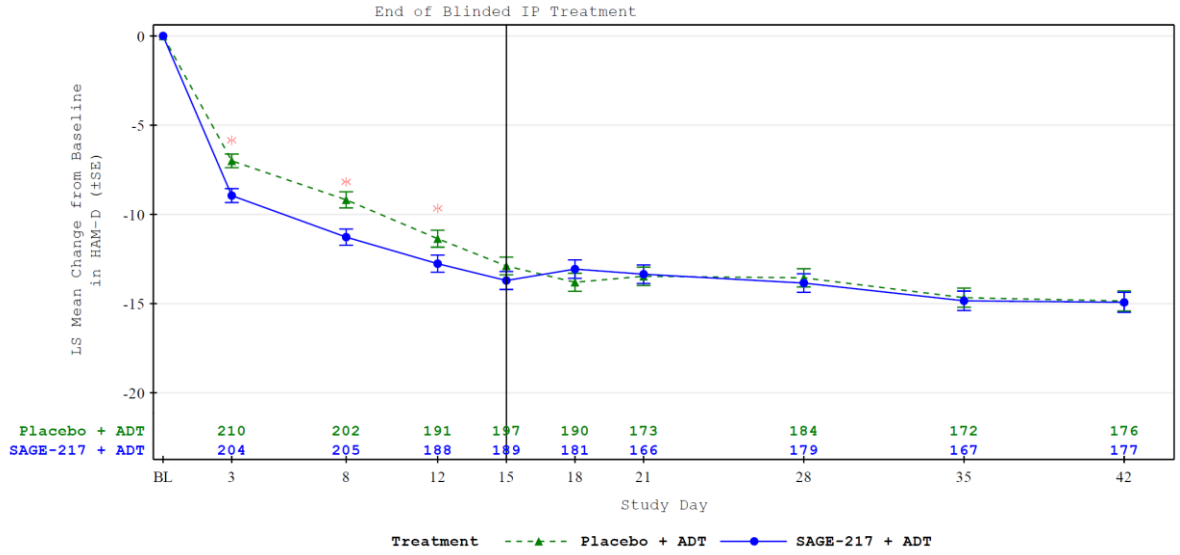
表 2.7.6.22-6 評価時点ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone + ADT (N = 210)
Baseline	n = 215	n = 210
Mean (SD)	26.6 (2.56)	26.8 (2.51)
Double-blind Treatment Period		
Day 3 (Primary)	n = 210	n = 204
Mean (SD)	19.6 (5.92)	17.8 (5.75)
LS mean (SE) change from baseline	-7.0 (0.38)	-8.9 (0.39)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-1.9 (0.55)
95% confidence interval		-3.0, -0.9
p-value		0.0004
Day 8	n = 202	n = 205
Mean (SD)	17.2 (6.48)	15.4 (7.15)
LS mean (SE) change from baseline	-9.2 (0.45)	-11.3 (0.46)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-2.1 (0.64)
95% confidence interval		(-3.4, -0.8)
p-value		0.0012
Day 12	n = 191	n = 188
Mean (SD)	14.9 (6.81)	13.6 (7.05)
LS mean (SE) change from baseline	-11.4 (0.47)	-12.8 (0.48)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-1.4 (0.67)
95% confidence interval		-2.7, -0.1
p-value		0.0381
Day 15 (end of blinded IP treatment)	n = 197	n = 189
Mean (SD)	13.5 (7.31)	12.5 (7.10)
LS mean (SE) change from baseline	-12.9 (0.49)	-13.7 (0.50)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.8 (0.70)
95% confidence interval		-2.2, 0.6
p-value		0.2477
Over Day 3, Day 8, Day 12, and Day 15 (Key secondary)		
LS mean (SE) change from baseline	-10.1 (0.39)	-11.7 (0.40)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-1.6 (0.56)
95% confidence interval		-2.7, -0.5
p-value		0.0054
Over Day 12, Day 15, and Day 18		
LS mean (SE) change from baseline	-12.7 (0.45)	-13.2 (0.46)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.5 (0.65)
95% confidence interval		-1.8, 0.8
p-value		0.4458
ADT Continuation Period		
Day 18	n = 190	n = 181
Mean (SD)	12.3 (7.26)	13.3 (7.17)
LS mean (SE) change from baseline	-13.8 (0.50)	-13.1 (0.51)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		0.7 (0.72)
95% confidence interval		-0.7, 2.2
p-value		0.3065
Day 21	n = 173	n = 166
Mean (SD)	12.9 (7.22)	13.2 (6.98)
LS mean (SE) change from baseline	-13.5 (0.52)	-13.4 (0.52)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		0.1 (0.73)
95% confidence interval		-1.3, 1.6
p-value		0.8733
Day 28	n = 184	n = 179
Mean (SD)	12.5 (6.81)	12.7 (7.54)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone + ADT (N = 210)
LS mean (SE) change from baseline	-13.6 (0.51)	-13.8 (0.52)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.3 (0.73)
95% confidence interval		-1.7, 1.1
p-value		0.6872
Day 35	n = 172	n = 167
Mean (SD)	11.6 (7.34)	11.6 (7.41)
LS mean (SE) change from baseline	-14.7 (0.54)	-14.8 (0.54)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.2 (0.76)
95% confidence interval		-1.7, 1.3
p-value		0.8198
Day 42	n = 176	n = 177
Mean (SD)	11.2 (7.62)	11.5 (8.03)
LS mean (SE) change from baseline	-14.9 (0.56)	-14.9 (0.56)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.1 (0.79)
95% confidence interval		-1.6, 1.5
p-value		0.9248

ADT = antidepressant therapy; SE = standard error; SD = standard deviation
Mean (SD) at baseline and each time point were the descriptive statistics and not part of the MMRM analysis.
MMRM analysis used treatment (zuranolone + ADT or placebo + ADT), baseline HAM-D17 total score, assigned ADT based on ADT use in ADT administration page of eCRF (SSRI/SNRI), assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2

図 2.7.6.22-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (調整平均値 ± 標準誤差) (FAS)



ADT = antidepressant therapy; HAM-D = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; IP = investigational product; SAGE-217 = zuranolone; SE = standard error
* $p < 0.05$
出典：5.3.5.1-07_Figure 14.2.1.1.1

(2) 重要な副次評価項目

重要な副次評価項目である治療期全体 (Day 3，8，12，及び 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，50 mg 群では−11.7，プラセボ群では−10.1 であり，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−1.6 (−2.7，−0.5) であった

(表 2.7.6.22-6 参照). 主要評価項目及び重要な副次評価項目のいずれも p 値が 0.05 未満であったことから，固定順序法に従い，治療期全体の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して 50 mg 群で統計学的に有意に減少したことが確認された (p = 0.0054).

(3) その他の副次評価項目

(A) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

Day 8 及び 12 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，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，Day 8 では−2.1 (−3.4, −0.8)，Day 12 では−1.4 (−2.7, −0.1) であった.

治療期終了時近くの評価時点 (Day 12，15，及び 18) 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，50 mg 群では−13.2，プラセボ群では−12.7 であり，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−0.5 (−1.8，0.8) であった．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，プラセボ群 (−12.9) よりも 50 mg 群 (−13.7) で大きく，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−0.8 (−2.2，0.6) であった.

抗うつ薬継続投与期では，Day 21，28，35，及び 42 で両投与群とも HAM-D17 合計スコアは減少したが，いずれの評価時点でも両投与群間で大きな差は認められなかった.

(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 2.7.6.22-7 に示す.

HAM-D17 反応率は，治療期の全ての評価時点で，プラセボ群と比較して 50 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 反応率は，50 mg 群で 53.4% (101/189 例)，プラセボ群で 49.2% (97/197 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.15 (0.78, 1.69) であった．Day 42 の HAM-D17 反応率は，50 mg 群で 59.9% (106/177 例)，プラセボ群で 65.3% (115/176 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.82 (0.55, 1.24) であった.

表 2.7.6.22-7 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone+ ADT (N = 210)
Double-blind Treatment Period		
Day 3	n = 210	n = 204
Achieved response, n (%)	26 (12.4)	44 (21.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.95 (1.14, 3.34)
p-value		0.0143
Day 8	n = 202	n = 205
Achieved response, n (%)	57 (28.2)	80 (39.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.65 (1.09, 2.50)
p-value		0.0182
Day 12	n = 191	n = 188
Achieved response, n (%)	81 (42.4)	90 (47.9)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone+ ADT (N = 210)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.22 (0.82, 1.82)
p-value		0.3244
Day 15 (end of blinded IP treatment)	n = 197	n = 189
Achieved response, n (%)	97 (49.2)	101 (53.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.15 (0.78, 1.69)
p-value		0.4946
ADT Continuation Period		
Day 18	n = 190	n = 181
Achieved response, n (%)	109 (57.4)	96 (53.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.87 (0.58, 1.29)
p-value		0.4783
Day 21	n = 173	n = 166
Achieved response, n (%)	94 (54.3)	90 (54.2)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.95 (0.63, 1.42)
p-value		0.7988
Day 28	n = 184	n = 179
Achieved response, n (%)	106 (57.6)	100 (55.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.96 (0.64, 1.44)
p-value		0.8496
Day 35	n = 172	n = 167
Achieved response, n (%)	105 (61.0)	110 (65.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.25 (0.82, 1.90)
p-value		0.3018
Day 42	n = 176	n = 177
Achieved response, n (%)	115 (65.3)	106 (59.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.82 (0.55, 1.24)
p-value		0.3579

ADT = antidepressant therapy
Percentages are based on N, the number of participants with a nonmissing value at the visit within each group. Model used is a generalized estimating equation for binary response model with factors for treatment, baseline HAM-D17 total score, antidepressant use (SSRI/SNRI), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio is the estimate of the odds of having HAM-D17 response for participants treated with zuranolone + ADT relative to that for participants treated with placebo + ADT.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.2.1.4.2

(C) 最初の HAM-D17 反応までの日数

治験中に HAM-D17 反応を示した試験参加者は，50 mg 群で 158/210 例 (75.2%)，プラセボ群で 157/215 例 (73.0%) であった．最初の HAM-D17 反応までの日数 (中央値 [最小値，最大値]) は，50 mg 群で 13 (2，61) 日，プラセボ群で 15 (2，50) 日であった．

(D) 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 点以下に減少した試験参加者の割合) を表 2.7.6.22-8 に示す．

HAM-D17 寛解率は，治療期の全ての評価時点で，プラセボ群と比較して 50 mg 群で高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，50 mg 群で 29.1% (55/189 例)，プラセボ群で 21.8% (43/197 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.41 (0.89, 2.24) であった．Day 42 の HAM-D17 寛解率は，50 mg 群で 37.9% (67/177 例)，プラセボ群で 39.2% (69/176 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 0.94 (0.62, 1.44) であった．

表 2.7.6.22-8 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone + ADT (N = 210)
Double-blind Treatment Period		
Day 3	n = 210	n = 204
Achieved remission, n (%)	7 (3.3)	10 (4.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.52 (0.55, 4.18)
p-value		0.4142
Day 8	n = 202	n = 205
Achieved remission, n (%)	14 (6.9)	28 (13.7)
Odds ratio (95% confidence interval)		2.29 (1.15, 4.54)
p-value		0.0179
Day 12	n = 191	n = 188
Achieved remission, n (%)	25 (13.1)	43 (22.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.97 (1.15, 3.38)
p-value		0.0141
Day 15 (end of blinded IP treatment)	n = 197	n = 189
Achieved remission, n (%)	43 (21.8)	55 (29.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.41 (0.89, 2.24)
p-value		0.1417
ADT Continuation Period		
Day 18	n = 190	n = 181
Achieved remission, n (%)	57 (30.0)	43 (23.8)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.74 (0.46, 1.16)
p-value		0.1891
Day 21	n = 173	n = 166
Achieved remission, n (%)	43 (24.9)	41 (24.7)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.98 (0.62, 1.55)
p-value		0.9370
Day 28	n = 184	n = 179
Achieved remission, n (%)	50 (27.2)	53 (29.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.19 (0.76, 1.86)
p-value		0.4525
Day 35	n = 172	n = 167
Achieved remission, n (%)	64 (37.2)	52 (31.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.76 (0.49, 1.18)
p-value		0.2193
Day 42	n = 176	n = 177
Achieved remission, n (%)	69 (39.2)	67 (37.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.94 (0.62, 1.44)
p-value		0.7872

ADT = antidepressant therapy
Percentages are based on N, the number of participants with a nonmissing value at the visit within each group. Model used is a generalized estimating equation for binary response model with factors for treatment, baseline HAM-D17 total score, antidepressant use (SSRI/SNRI), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio is the estimate of the odds of having HAM-D17 response for participants treated with zuranolone + ADT relative to that for participants treated with placebo + ADT.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.2.1.5.2

(E) CGI-S スコアのベースラインからの変化量

評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.22-9 に示す.

Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群で−1.9，プラセボ群で−1.7 であり，2 群間の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−0.2 (−0.4, 0.1) であった.

表 2.7.6.22-9 評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone + ADT (N = 210)
Baseline	n = 215	n = 210
Mean (SD)	4.9 (0.57)	5.0 (0.54)
Double-blind Treatment Period		
Day 3	n = 210	n = 205
Mean (SD)	4.2 (0.85)	4.0 (1.02)
LS mean (SE) change from baseline	-0.7 (0.06)	-0.9 (0.06)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.2 (0.09)
95% confidence interval		-0.4, 0.0
p-value		0.0314
Day 8	n = 203	n = 205
Mean (SD)	3.7 (1.01)	3.5 (1.24)
LS mean (SE) change from baseline	-1.1 (0.08)	-1.4 (0.08)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.3 (0.11)
95% confidence interval		-0.5, -0.1
p-value		0.0107
Day 12	n = 191	n = 187
Mean (SD)	3.4 (1.18)	3.1 (1.21)
LS mean (SE) change from baseline	-1.5 (0.08)	-1.8 (0.08)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.3 (0.12)
95% confidence interval		-0.5, -0.1
p-value		0.0121
Day 15 (end of blinded IP treatment)	n = 197	n = 189
Mean (SD)	3.2 (1.28)	3.0 (1.25)
LS mean (SE) change from baseline	-1.7 (0.09)	-1.9 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.2 (0.13)
95% confidence interval		-0.4, 0.1
p-value		0.1993
ADT Continuation Period		
Day 21	n = 172	n = 166
Mean (SD)	3.0 (1.26)	3.0 (1.18)
LS mean (SE) change from baseline	-1.8 (0.09)	-2.0 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.1 (0.13)
95% confidence interval		-0.4, 0.1
p-value		0.2898
Day 28	n = 184	n = 180
Mean (SD)	2.9 (1.22)	3.0 (1.33)
LS mean (SE) change from baseline	-1.9 (0.09)	-1.9 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.1 (0.13)
95% confidence interval		-0.3, 0.2
p-value		0.5458
Day 35	n = 171	n = 167
Mean (SD)	2.7 (1.28)	2.7 (1.26)
LS mean (SE) change from baseline	-2.1 (0.09)	-2.2 (0.09)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.1 (0.13)
95% confidence interval		-0.3, 0.2
p-value		0.5656
Day 42	n = 176	n = 177
Mean (SD)	2.7 (1.33)	2.7 (1.41)
LS mean (SE) change from baseline	-2.1 (0.10)	-2.2 (0.10)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		0.0 (0.14)
95% confidence interval		-0.3, 0.2
p-value		0.7435

ADT = antidepressant therapy; SE = standard error; SD = standard deviation
Mean (SD) at each time point were the descriptive statistics and not part of the MMRM analysis.
MMRM analysis used treatment (zuranolone + ADT or placebo + ADT), ADT use (SSRI/SNRI), baseline CGI-S score,

assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.2

(F) CGI-I 改善率

評価時点ごとの CGI-I 改善率 (CGI-I スコアが「著明改善」又は「中等度改善」になった試験参加者の割合) を表 2.7.6.22-10 に示す.

Day 3 の CGI-I 改善率は，50 mg 群 22.9% (47/205 例)，プラセボ群 12.9% (27/210 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 2.05 (1.21, 3.47) であった．Day 15 の CGI-I 改善率は，50 mg 群 56.6% (107/189 例)，プラセボ群 54.3% (107/197 例) であり，調整オッズ比 (95%信頼区間) は 1.09 (0.74, 1.62) であった.

表 2.7.6.22-10 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone + ADT (N = 210)
Double-blind Treatment Period		
Day 3	n = 210	n = 205
Achieved response, n (%)	27 (12.9)	47 (22.9)
Odds ratio (95% confidence interval)		2.05 (1.21, 3.47)
p-value		0.0079
Day 8	n = 203	n = 205
Achieved response, n (%)	68 (33.5)	82 (40.0)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.39 (0.92, 2.09)
p-value		0.1152
Day 12	n = 191	n = 187
Achieved response, n (%)	97 (50.8)	102 (54.5)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.21 (0.82, 1.79)
p-value		0.3412
Day 15 (end of blinded IP treatment)	n = 197	n = 189
Achieved response, n (%)	107 (54.3)	107 (56.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.09 (0.74, 1.62)
p-value		0.6588
ADT Continuation Period		
Day 21	n = 172	n = 166
Achieved response, n (%)	105 (61.0)	102 (61.4)
Odds ratio (95% confidence interval)		1.09 (0.72, 1.66)
p-value		0.6726
Day 28	n = 184	n = 180
Achieved response, n (%)	122 (66.3)	109 (60.6)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.89 (0.59, 1.34)
p-value		0.5700
Day 35	n = 171	n = 167
Achieved response, n (%)	124 (72.5)	114 (68.3)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.89 (0.57, 1.39)
p-value		0.6174
Day 42	n = 176	n = 177
Achieved response, n (%)	128 (72.7)	117 (66.1)
Odds ratio (95% confidence interval)		0.82 (0.53, 1.26)
p-value		0.3594

ADT = antidepressant therapy
Percentages are based on N, the number of participants with a nonmissing value at the visit within each group. Model used is a generalized estimating equation for binary response model with factors for treatment, baseline CGI-S score, antidepressant use (SSRI/SNRI), assessment time point, and time point-by-treatment interaction with unstructured covariance structure. Odds ratio is the estimate of the odds of having CGI-I response for participants treated with zuranolone + ADT relative to

that for participants treated with placebo + ADT.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.2.2.1.3

(G) PHQ-9 合計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 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.22-11 に示す.

Day 15 の PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は, 50 mg 群では−8.9, プラセボ群では−8.7 であった. 50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−0.2 (−1.4, 1.0) であった.

表 2.7.6.22-11 評価時点ごとの PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point Statistic	Placebo + ADT (N = 215)	Zuranolone + ADT (N = 210)
Baseline	n = 215	n = 210
Mean (SD)	18.2 (4.54)	18.4 (4.13)
Double-blind Treatment Period		
Day 3	n = 210	n = 204
Mean (SD)	14.1 (6.17)	13.6 (6.49)
LS mean (SE) change from baseline	-4.1 (0.39)	-4.7 (0.40)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.6 (0.56)
95% confidence interval		-1.7, 0.5
p-value		0.2560
Day 8	n = 202	n = 204
Mean (SD)	12.2 (6.33)	11.3 (6.48)
LS mean (SE) change from baseline	-6.0 (0.42)	-7.1 (0.42)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-1.1 (0.60)
95% confidence interval		-2.3, 0.1
p-value		0.0692
Day 15 (end of blinded IP treatment)	n = 196	n = 188
Mean (SD)	9.5 (6.33)	9.4 (6.42)
LS mean (SE) change from baseline	-8.7 (0.44)	-8.9 (0.44)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		-0.2 (0.62)
95% confidence interval		-1.4, 1.0
p-value		0.7758
ADT Continuation Period		
Day 28	n = 179	n = 174
Mean (SD)	8.5 (6.06)	8.8 (6.29)
LS mean (SE) change from baseline	-9.6 (0.45)	-9.6 (0.45)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		0.0 (0.64)
95% confidence interval		-1.3, 1.2
p-value		0.9743
Day 42	n = 176	n = 176
Mean (SD)	7.9 (6.41)	8.2 (6.81)
LS mean (SE) change from baseline	-10.2 (0.48)	-10.1 (0.48)
LS mean difference (SE) vs placebo + ADT		0.2 (0.68)
95% confidence interval		-1.2, 1.5
p-value		0.8121

ADT = antidepressant therapy; SE = standard error; SD = standard deviation
Mean (SD) at each time point were the descriptive statistics and not part of the MMRM analysis.
MMRM analysis used treatment (zuranolone + ADT or placebo + ADT), ADT use (SSRI/SNRI), baseline PHQ-9 total score, assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.2.6.1.1, Table 14.2.6.1.3

(4) その他の評価項目

(A) SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量

Day 15 の SF-36 身体的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群 0.22，プラセボ群 0.45 であり，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−0.2 (−1.5, 1.0) であった．

Day 15 の SF-36 精神的側面のサマリースコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群 16.71，プラセボ群 15.59 であり，50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，1.0 (−1.6, 3.6) であった．

2.7.6.22.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.22-12 に示す．

有害事象の発現割合は，50 mg 群 74.1% (157/212 例)，プラセボ群 65.6% (143/218 例) であった．On-treatment 期 (盲検化された治験薬 [ズラノロン又はプラセボ] の初回投与時から最終投与日の翌日まで) の有害事象の発現割合は，50 mg 群 68.4% (145/212 例)，プラセボ群 59.2% (129/218 例) であった．Posttreatment 期 (盲検化された治験薬の最終投与日翌々日以降) の有害事象の発現割合は，50 mg 群 31.6% (67/212 例)，プラセボ群 27.5% (60/218 例) であった．高度の有害事象を発現した試験参加者は，50 mg 群の 8 例 (3.8%)，プラセボ群の 5 例 (2.3%) であり，発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であった．死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は 50 mg 群の 2 例 (0.9%) に認められた．盲検化された治験薬の減量に至った有害事象は 50 mg 群の 20 例 (9.4%)，プラセボ群の 6 例 (2.8%) に，治験中止に至った有害事象は 50 mg 群の 11 例 (5.2%)，プラセボ群の 10 例 (4.6%) に認められた．

表 2.7.6.22-12 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)
TEAE [a]	143 (65.6)	157 (74.1)
On-treatment TEAE [b]	129 (59.2)	145 (68.4)
Posttreatment TEAE [c]	60 (27.5)	67 (31.6)
Maximum severity of TEAE		
Mild	83 (38.1)	76 (35.8)
Moderate	55 (25.2)	73 (34.4)
Severe	5 (2.3)	8 (3.8)
TEAE leading to discontinuation of blinded IP	8 (3.7)	14 (6.6)
TEAE leading to discontinuation of ADT	12 (5.5)	16 (7.5)
On-treatment TEAE [b]	11 (5.0)	12 (5.7)
Posttreatment TEAE [c]	1 (0.5)	4 (1.9)
TEAE leading to dose reduction of blinded IP	6 (2.8)	20 (9.4)[d]
TEAE leading to withdrawal from the study	10 (4.6)	11 (5.2)
Treatment-emergent serious adverse event	0	2 (0.9)
Death [e]	0	0

ADT = antidepressant therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event

a A TEAE was defined as an adverse event with onset date/time on or after the first dose of blinded IP.

b An on-treatment TEAE was defined as a TEAE with onset date/time on or after the first dose of blinded IP and on or

before blinded IP last dose date + 1 day.
c A posttreatment TEAE was defined as an adverse event with onset after blinded IP last dose date + 1 day.
d An additional participant (351-083) had a record of dose reduced due to adverse event on 03Jun2021 (Day 8) in the dosing dataset; however, there was no such adverse event with action of dose reduction in the adverse event dataset.
e Due to a TEAE with a fatal outcome and not limited to a Preferred Term of death.
出典：5.3.5.1-07_Table 14.3.1.1, Listing 16.2.1.1

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.22-13 に，盲検化された治験薬 (ズラノロン又はプラセボ) の副作用を表 2.7.6.22-14 に，割り当てられた抗うつ薬の副作用を表 2.7.6.22-15 に示す.

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上だった有害事象は，傾眠，浮動性めまい，頭痛，及び悪心であった．On-treatment 期に，50 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は，傾眠 (50 mg 群 18.4%，プラセボ群 8.3%) 及び浮動性めまい (50 mg 群 11.8%，プラセボ群 6.4%) であった．Posttreatment 期に，発現割合の群間差が 5%以上の有害事象は認められなかった.

盲検化された治験薬の副作用の発現割合は，50 mg 群 50.5% (107/212 例)，プラセボ群 31.7% (69/218 例) であった．50 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった副作用は，傾眠 (50 mg 群 17.5%，プラセボ群 6.4%) 及び浮動性めまい (50 mg 群 10.4%，プラセボ群 4.1%) であった.

割り当てられた抗うつ薬の副作用の発現割合は, 50 mg 群 43.9% (93/212 例), プラセボ群 43.6% (95/218 例) であった. 50 mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった副作用は認められなかった.

表 2.7.6.22-13 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)
TEAE	143 (65.6)	157 (74.1)
神経系障害	59 (27.1)	102 (48.1)
傾眠	18 (8.3)	39 (18.4)
浮動性めまい	16 (7.3)	28 (13.2)
頭痛	32 (14.7)	25 (11.8)
鎮静	6 (2.8)	12 (5.7)
振戦	3 (1.4)	11 (5.2)
胃腸障害	94 (43.1)	63 (29.7)
口内乾燥	19 (8.7)	20 (9.4)
悪心	51 (23.4)	19 (9.0)
下痢	21 (9.6)	13 (6.1)
精神障害	37 (17.0)	42 (19.8)
不眠症	17 (7.8)	21 (9.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (9.6)	31 (14.6)
疲労	11 (5.0)	18 (8.5)
代謝および栄養障害	8 (3.7)	14 (6.6)
食欲減退	7 (3.2)	12 (5.7)

ADT = antidepressant therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.24.0
出典：5.3.5.1-07_Table 14.3.1.2, Table 14.3.1.10

表 2.7.6.22-14 盲検化された治験薬の副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)
TEAE	69 (31.7)	107 (50.5)
神経系障害	33 (15.1)	78 (36.8)
傾眠	14 (6.4)	37 (17.5)
浮動性めまい	9 (4.1)	22 (10.4)
頭痛	9 (4.1)	7 (3.3)
鎮静	6 (2.8)	10 (4.7)
振戦	1 (0.5)	9 (4.2)
注意力障害	0	5 (2.4)
錯感覚	1 (0.5)	4.(1.9)
平衡障害	0	3 (1.4)
失語症	0	2 (0.9)
協調運動異常	0	2 (0.9)
記憶障害	0	2 (0.9)
健忘	0	1 (0.5)
認知障害	1 (0.5)	1 (0.5)
知覚過敏	0	1 (0.5)
過眠症	0	1 (0.5)
不随意性筋収縮	0	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.5)
発作様現象	0	1 (0.5)
味覚障害	0	1 (0.5)
精神的機能障害	1 (0.5)	0
胃腸障害	32 (14.7)	27 (12.7)
口内乾燥	6 (2.8)	10 (4.7)
悪心	22 (10.1)	10 (4.7)
下痢	4 (1.8)	1 (0.5)
嘔吐	0	3 (1.4)
消化不良	1 (0.5)	1 (0.5)
腹部不快感	0	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)	2 (0.9)
腹痛	1 (0.5)	0
排便回数増加	1 (0.5)	1 (0.5)
下腹部痛	1 (0.5)	0
レッチング	1 (0.5)	0
精神障害	12 (5.5)	7 (3.3)
不眠症	3 (1.4)	1 (0.5)
不安	2 (0.9)	1 (0.5)
無オルガズム症	1 (0.5)	1 (0.5)
初期不眠症	1 (0.5)	0
自殺念慮	0	1 (0.5)
錯乱状態	0	2 (0.9)
歯ぎしり	1 (0.5)	0
異常な夢	1 (0.5)	1 (0.5)
注意力維持の変化	0	1 (0.5)
多幸気分	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)
妄想症	0	1 (0.5)
落ち着きのなさ	3 (1.4)	0
神経過敏	1 (0.5)	0
睡眠障害	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.1)	16 (7.5)
疲労	6 (2.8)	13 (6.1)
びくびく感	1 (0.5)	2 (0.9)
異常感	1 (0.5)	1 (0.5)
酩酊感	0	2 (0.9)
無力症	1 (0.5)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.5)	0
臨床検査	4 (1.8)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.5)
国際標準比増加	0	1 (0.5)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.5)
体温異常	1 (0.5)	0
体重増加	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	10 (4.7)
筋攣縮	0	6 (2.8)
筋痙縮	0	2 (0.9)
筋力低下	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (0.9)	8 (3.8)
食欲減退	2 (0.9)	7 (3.3)
多飲症	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	0
規定量以上の投与	2 (0.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	3 (1.4)
多汗症	0	1 (0.5)
寝汗	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (0.5)
眼障害	0	7 (3.3)
霧視	0	5 (2.4)
散瞳	0	1 (0.5)
視力障害	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (0.5)	6 (2.8)
耳鳴	1 (0.5)	2 (0.9)
回転性めまい	0	1 (0.5)
聴覚過敏	0	1 (0.5)
乗物酔い	0	1 (0.5)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	4 (1.9)
頻尿	0	3 (1.4)
排尿困難	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	3 (1.4)
動悸	1 (0.5)	3 (1.4)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants Placebo + ADT (N = 218)	 Zuranolone + ADT (N = 212)
起立性頻脈症候群	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.9)
射精障害	0	1 (0.5)
重度月経出血	0	1 (0.5)
血管障害	0	2 (0.9)
ほてり	0	1 (0.5)
起立性低血圧	0	1 (0.5)
免疫系障害	1 (0.5)	0
過敏症	1 (0.5)	0

ADT = antidepressant therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.24.0
出典：5.3.5.1-07_Table 14.3.1.5.1

表 2.7.6.22-15 割り当てられた抗うつ薬の副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants Placebo + ADT (N = 218)	 Zuranolone + ADT (N = 212)
TEAE	95 (43.6)	93 (43.9)
神経系障害	34 (15.6)	47 (22.2)
傾眠	11 (5.0)	14 (6.6)
浮動性めまい	11 (5.0)	11 (5.2)
頭痛	13 (6.0)	7 (3.3)
鎮静	3 (1.4)	10 (4.7)
振戦	3 (1.4)	6 (2.8)
注意力障害	0	2 (0.9)
錯感覚	2 (0.9)	1 (0.5)
平衡障害	0	1 (0.5)
失語症	0	1 (0.5)
記憶障害	0	1 (0.5)
ミオクローヌス	0	1 (0.5)
健忘	1 (0.5)	1 (0.5)
認知障害	1 (0.5)	1 (0.5)
片頭痛	0	1 (0.5)
緊張性頭痛	0	1 (0.5)
本態性振戦	0	1 (0.5)
過眠症	0	1 (0.5)
嗜眠	0	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.5)
味覚不全	1 (0.5)	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	0
胃腸障害	59 (27.1)	40 (18.9)
口内乾燥	13 (6.0)	16 (7.5)
悪心	37 (17.0)	11 (5.2)
下痢	9 (4.1)	8 (3.8)
嘔吐	0	1 (0.5)
便秘	2 (0.9)	1 (0.5)
消化不良	2 (0.9)	1 (0.5)
腹部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)
上腹部痛	2 (0.9)	2 (0.9)
腹痛	2 (0.9)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (0.5)	0
排便回数増加	0	1 (0.5)
下腹部痛	1 (0.5)	0
レッチング	1 (0.5)	0
精神障害	28 (12.8)	32 (15.1)
不眠症	11 (5.0)	15 (7.1)
不安	2 (0.9)	0
リビドー減退	1 (0.5)	4 (1.9)
無オルガズム症	5 (2.3)	3 (1.4)
中期不眠症	1 (0.5)	3 (1.4)
初期不眠症	2 (0.9)	2 (0.9)
自殺念慮	1 (0.5)	2 (0.9)
錯乱状態	0	1 (0.5)
歯ぎしり	2 (0.9)	1 (0.5)
注意力維持の変化	0	1 (0.5)
解離	0	1 (0.5)
多幸気分	0	1 (0.5)
故意の自傷行為	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.5)
オルガズム異常	0	1 (0.5)
自殺行為	0	1 (0.5)
落ち着きのなさ	5 (2.3)	0
リビドー消失	1 (0.5)	0
神経過敏	1 (0.5)	0
睡眠障害	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (4.1)	10 (4.7)
疲労	7 (3.2)	7 (3.3)
びくびく感	1 (0.5)	3 (1.4)
異常感	1 (0.5)	1 (0.5)
胸部不快感	1 (0.5)	0
臨床検査	4 (1.8)	4 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)
国際標準比増加	0	1 (0.5)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.5)	0
体温異常	1 (0.5)	0
体重増加	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	4 (1.9)
筋攣縮	1 (0.5)	2 (0.9)
背部痛	0	1 (0.5)
筋力低下	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (0.5)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants	
	Placebo + ADT (N = 218)	Zuranolone + ADT (N = 212)
代謝および栄養障害	7 (3.2)	10 (4.7)
食欲減退	7 (3.2)	9 (4.2)
多飲症	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0
偶発的過量投与	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.3)	7 (3.3)
多汗症	3 (1.4)	2 (0.9)
寝汗	0	3 (1.4)
発疹	0	1 (0.5)
斑状出血	0	1 (0.5)
頭部粃糠疹	1 (0.5)	0
そう痒症	1 (0.5)	0
眼障害	0	1 (0.5)
散瞳	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (0.9)	3 (1.4)
耳鳴	2 (0.9)	2 (0.9)
回転性めまい	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.5)	4 (1.9)
頻尿	0	4 (1.9)
尿閉	1 (0.5)	0
心臓障害	3 (1.4)	4 (1.9)
動悸	3 (1.4)	4 (1.9)
起立性頻脈症候群	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	3 (1.4)	3 (1.4)
射精遅延	2 (0.9)	1 (0.5)
射精障害	0	1 (0.5)
精巣痛	0	1 (0.5)
不規則月経	1 (0.5)	0
血管障害	2 (0.9)	1 (0.5)
ほてり	2 (0.9)	1 (0.5)
免疫系障害	1 (0.5)	0
過敏症	1 (0.5)	0

ADT = antidepressant therapy; TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.24.0
出典：5.3.5.1-07_Table 14.3.1.5.2

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はみられなかった.

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.22-16 に示す.

死亡以外の重篤な有害事象は，50 mg 群の 2 例で 2 件 (発作様現象，慢性閉塞性肺疾患が各 1 件) 発現した．このうち，ズラノロンと因果関係ありと判断されたものは，発作様現象であり，転帰は回復であった.

表 2.7.6.22-16 発現した重篤な有害事象の一覧 (安全性解析対象集団)

Trearment Group	Age / Gender	Assigned ADT	AE Period	Preferred Term (報告語)	Start Day [a] / End Day [a]	Severity / Outcome	Action taken with respect to: Blinded IP / ADT / Other	Relationship to: Blinded IP / ADT	Serious? / Criteria Met
Zuranolone + ADT	4[redacted] Male	SSRI	On-treatment	発作様現象 (Seizure like symptoms)	7 7	Severe Recovered/resolved	Drug withdrawn Dose not changed Concomitant Procedures; Study drug withdrawn after PI informed of SAE that occurred after IP dose on Day 7	Related Not related	Yes Other (Medically important serious event)
Zuranolone + ADT	5[redacted] Female	SSRI	Post-treatment	慢性閉塞性肺疾患 (COPD exacerbation)	23 25	Severe Recovered/resolved	Not applicable Dose not changed -	Not related Not related	Yes Requires or prolongs hospitalization

ADT = antidepressant therapy; IP = investigational product; SNRI = serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor
AEs were coded using MedDRA version 24.0. Treatment emergent adverse event (TEAE) includes AEs with start date on or after first dose of blinded investigational product. An on-treatment TEAE was defined as a TEAE with onset on or after first dose of blinded investigational product but on or before blinded investigational product last dose date + 1. A posttreatment TEAE wasdefined as a TEAE with onset after blinded investigational product last dose date + 1.
a Number of days since the first dose of blinded investigational product.
出典：5.3.5.1-07_Listing 16.2.7.2

(3) 治験薬の減量，投与中止，及び治験中止に至った有害事象

盲検化された治験薬 (ズラノロン又はプラセボ) の減量に至った有害事象は, 50 mg 群では 20 例 (9.4%)，プラセボ群では 6 例 (2.8%) に認められた．50 mg 群で 2 例以上に認められた盲検化された治験薬の減量に至った有害事象は，傾眠 (6 例 [2.8%])，浮動性めまい (3 例 [1.4%])，振戦，疲労，及び悪心 (各 2 例 [各 0.9%]) であった．いずれの投与群も，発現割合が最も高い盲検化された治験薬の減量に至った有害事象は，傾眠であった．盲検化された治験薬の減量に至った有害事象を発現した試験参加者は，2 例 (50 mg 群 1 例 [浮動性めまい及び鎮静]，プラセボ群 1 例 [精神的機能障害及び傾眠]) を除き，全て盲検化された治験薬の投与を完了した．

盲検化された治験薬 (ズラノロン又はプラセボ) の投与中止に至った有害事象は，50 mg 群では 14 例 (6.6%)，プラセボ群では 8 例 (3.7%) に認められた．50 mg 群で 2 例以上に認められた盲検化された治験薬の投与中止に至った有害事象は，鎮静 (5 例 [2.4%])，浮動性めまい (3 例 [1.4%])，傾眠，及び悪心 (各 2 例 [各 0.9%]) であった．盲検化された治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，50 mg 群の 1 例 (発作様現象) に認められた．

割り当てられた抗うつ薬の投与中止に至った有害事象は，50 mg 群では 12 例 (5.7%)，プラセボ群では 11 例 (5.0%) に認められた．50 mg 群で 2 例以上に認められた割り当てられた抗うつ薬の投与中止に至った有害事象は，鎮静 (4 例 [1.9%]) 及び浮動性めまい (3 例 [1.4%]) であった．プラセボ群で 2 例以上に認められた割り当てられた抗うつ薬の投与中止に至った有害事象は，下痢 (3 例 [1.4%])，悪心，不眠症，落ち着きのなさ，及び上腹部痛 (各 2 例 [各 0.9%]) であった．Posttreatment 期の割り当てられた抗うつ薬の投与中止に至った有害事象は，50 mg 群では 4 例 (1.9%)，プラセボ群では 1 例 (0.5%) に認められ，いずれの投与群も 2 例以上に発現した事象はなかった．割り当てられた抗うつ薬の投与中止に至った重篤な有害事象は，いずれの投与群も認められなかった．

治験中止に至った有害事象は，50 mg 群では 11 例 (5.2%)，プラセボ群では 10 例 (4.6%) に認められた．50 mg 群で 2 例以上に認められた治験の中止に至った有害事象は，鎮静 (4 例 [1.9%]) 及び浮動性めまい (3 例 [1.4%]) であった．

(4) 臨床検査

50 mg 群の 1 例で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が有害事象として報告された．これらは Day 28 及び Day 35 (抗うつ薬継続投与期) に認められ，割り当てられた抗うつ薬を中止した．Day 80 に回復し，治験を完了した．

その他の臨床検査値に，投与前後で臨床的に意味のある変化又は投与群間での差は認められなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインに，投与前後で臨床的に意味のある変化又は投与群間での差は認められなかった．

心電図では，投与後の QTcF が 450 msec 超 480 msec 以下の試験参加者の割合は，50 mg 群で

1.9%，プラセボ群で 0.9%であった．投与後に QTcF が 500 msec を超えた試験参加者は認められなかった. 投与後の QTcF がベースラインから 30～60 msec 延長した試験参加者の割合は, 50 mg 群で 7.1%，プラセボ群で 5.5%であった．投与後の QTcF がベースラインから 60 msec 超の延長を示した試験参加者は認められなかった.

50 mg 群の 1 例で，心電図 QT 延長が有害事象として報告された．これは Day 15 (抗うつ薬継続投与期) に認められ，割り当てられた抗うつ薬を中止した．Day 20 に回復し，治験を完了した.

その他の心電図に，投与前後で臨床的に意味のある変化又は投与群間での差は認められなかった.

2.7.6.22.3 結論

抗うつ薬を使用しているうつ病患者に対してズラノロン 50 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間併用投与した結果，主要評価項目 (Day 3 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) で，50 mg 群はプラセボ群と比べて統計学的な有意な改善が認められ，50 mg 群のプラセボ群に対する優越性が確認された.

重要な副次評価項目 (治療期全体の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) で，50 mg 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた.

安全性に関しては，ズラノロンと抗うつ薬の併用投与は概ね安全かつ忍容性は良好であった.