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

[添付資料 5.3.5.1-08]

217-PPD-201B は Part A と Part B の 2 つのパートから構成される 217-PPD-201 試験の Part B 部分である．本項では，添付資料 5.3.5.1-08 のうち参考資料の Part B について要約した．

2.7.6.23.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.23-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.23-2 (治験実施計画書第 4.0 版) 及び表 2.7.6.23-3 (治験実施計画書第 9.0 版) に示す．

表 2.7.6.23-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-PPD-201B
主な目的及び評価項目	1. 主目的 重度の産後うつ病患者を対象に，ズラノロンを投与したときにうつ症状が軽減するか，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プラセボと比較して評価する． 2. 副次目的 ● ズラノロン 30 mg を 1 日 1 回投与したときにうつ症状が軽減するか，その他の評価時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，Day 15 及びその他の評価時点の HAM-D17 反応率，HAM-D17 寛解率，MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量，並びに CGI-I 改善率を指標としてプラセボと比較して評価する． ● ズラノロンの安全性及び忍容性を有害事象の発現割合，バイタルサイン，臨床検査値，心電図パラメータ及び C-SSRS を指標としてプラセボと比較して評価する． 3. 薬物動態の目的 ズラノロン投与後の血漿中ズラノロンの薬物動態プロファイル及び母乳中ズラノロン濃度を評価する． 4. その他の目的 ● ズラノロンを投与したときにうつ症状が軽減するか，Day 15 及びその他の評価時点の患者が評価する PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較して評価する． ● ズラノロンを投与したときに全身健康状態が改善するか，Day 15 及びその他の評価時点の SF-36 合計スコアのベースラインからの変化量を指標としてプラセボと比較して評価する．
治験デザイン	多施設共同，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 (1～28 日間)，治療期 (14 日間)，後観察期 (31 日間，Day 45 まで) で構成された．スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者をズラノロン 30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1 : 1 の比で無作為に割付けた．試験参加者は割付けられた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間投与した後，31 日間観察された．ズラノロン 30 mg の忍容性不良時には 20 mg への減量も可とした．
対象疾患及び主要な組入れ基準	1. 対象疾患 産後うつ病患者 2. 選択基準 ● 18 歳以上 45 歳以下の外来女性患者

項目	内容
	• 妊娠第 3 トリメスター―以降かつ産後 4 週以内に始まったうつ病エピソードを有する者で，DSM-5 によるうつ病エピソードの基準に合致した患者 • スクリーニング時及び Day 1 に，HAM-D17 合計スコアが 26 点以上の患者 3. 除外基準 • 治験責任 (分担) 医師による判断で精神障害を有する患者 • 現在の産後うつ病エピソードに伴う自殺企図があった患者 • てんかん発作の病歴を有する患者 • 双極性障害，統合失調症，及び/又は統合失調感情障害の病歴を有する者 • スクリーニング前 12 ヵ月以内のアルコール依存症又は薬物依存症 (ベンゾジアゼピンを含む) の病歴を有する患者 • うつ症状の治療目的での向精神薬 (抗うつ薬, 非定型抗精神病薬等) の使用について，Day 1 の前の 30 日以内に用量が一定でない患者 (ただし，Day 1 の前の 30 日以内に向精神薬を中止した者は，中止時から Day 1 までの期間が当該薬物の半減期の 5 倍の期間より長い場合は適格とする)
目標症例数	約 140 例 (約 70 例 × 2 群)
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 群のプラセボ群に対する群間差の約 4 (標準偏差は 7 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，1 群あたり約 65 例の適格試験参加者数は，90%の検出力が得られる．脱落率を 10%と見積もり，1 : 1 の割付け比を考慮すると，130 例の適格試験参加者数を得るために，1 群あたり約 72 例の無作為割付け例数が必要となる．適格試験参加者とは，無作為割付けされた試験参加者のうち，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 10 mg カプセル (ProFill) • ズラノロン 20 mg カプセル (ProFill) • ズラノロン 30 mg カプセル (ProFill) (治験実施計画書第 8.0 版以降) • 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)	• 抗けいれん薬は，禁止した． • CYP3A4 の強い阻害剤は，Day 1 の前 14 日間又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間及び治験終了まで禁止した． • CYP の誘導剤 (リファンピシン，カルバマゼピン，リトナビル，エンザルタミド，エファビレンツ，ネビラピン，フェニトイン，フェノバルビタール，又はセント・ジョーンズ・ワート等) は，Day 1 の前 14 日間又は半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間及び治験終了まで禁止した．
併用制限薬 (療法)	• うつ症状の治療目的での向精神薬 (抗うつ薬，非定型抗精神病薬等) の新たな投与は，Day 1 の 30 日前から Day 15 の評価終了まで禁止した．Day 1 の 30 日以上前から向精神薬を使用している試験参加者は，同薬剤の同用量での投与を可能とした．非定型抗精神病薬の精神病症状に対する使用は禁止した． • ベンゾジアゼピンは，可能な限り使用しないこととした．ベンゾジアゼピンを Day 1 の 30 日以上前から一定用量で使用している試験参加者の適格性は，試験参加者ごとに治験責任 (分担) 医師と治験依頼者の協議により決定した．同用量でのベンゾジアゼピンの投与継続を可能としたが (離脱症状を防ぐため)，治験期間中に新たにベンゾジアゼピンを開始することは禁止した． • 睡眠薬 (Ambien®及びトラゾドン等) は，原則として使用しないこととした．睡眠薬の使用については，試験参加者ごとに治験責任 (分担) 医師と治験依頼者の協議により許可した．
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性解析対象集団を対象とした． A 主要評価項目の解析 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，投与群，ベースラインの HAM-D17 合計スコア，ベースラインの抗うつ薬使用，評価時点，及び時

項目	内容
	点と投与群の交互作用を固定効果とするMMRMを用いて，投与群間の差を評価した．HAM-D17 合計スコア及び各スコアについて，観測値並びにベースラインからの変化量及び変化率を投与群別に要約した． 各投与群内のベースラインからの評価時点のベースラインからの変化量の比較では，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値及びその95%信頼区間を示した．投与群間の比較 (30 mg 群－プラセボ群) では，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差及びその95%信頼区間並びに投与群の一対比較のp値を示した．試験参加者内誤差には，無構造共分散構造モデルを適用した．自由度の推定には，Kenward-Roger法を用いた．無構造共分散構造モデルで収束しない場合は，収束するまで，共分散構造をテプリッツ行列構造，複合対称構造，自己回帰性 (1次) 構造の順に適用した．共分散構造が無構造でない場合，SASのMIXEDプロシジャのEMPIRICALオプションを用いて，分散共分散行列のサンドウィッチ推定量を求めた． B 副次評価項目の解析 その他の全ての評価時点の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，MADRS，及びHAM-A合計スコアについて，主要評価項目と同様にMMRMを用いて解析した． HAM-D17反応率，HAM-D17寛解率，及びCGI-I改善率の二値応答に一般化推定方程式を当てはめて解析した．HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率のモデルには，投与群，ベースラインのHAM-D17合計スコア，ベースラインの抗うつ薬使用，評価時点，及び時点と投与群の交互作用を含めた．CGI-I 改善率のモデルには，ベースラインのCGI-Sスコアを含めた．投与群間の比較 (30 mg 群－プラセボ群) では，モデルに基づく点推定値 (調整済みオッズ比等) 及びその 95%信頼区間並びに投与群の一対比較のp値を示した．試験参加者内誤差には，無構造共分散構造モデルを適用した．さらに，補足的解析として，各時点について別々に，上記の反応を従属変数，その他の因子を説明変数とするロジスティック回帰モデルを適用して解析した．パラメータの推定値のバイアスを小さくし，準完全分離による非収束を避けるために，Firthの罰則付き尤度法を適用した． C 探索的評価項目の解析 PHQ-9及びSF-36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を対象とした．有害事象は，MedDRA(バージョン19.1) の用語に読み替えた．全ての有害事象，重症度別の有害事象，治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合について，器官別大分類，基本語，及び投与群別に集計した． 臨床検査，バイタルサイン，心電図パラメータ，及びC-SSRSの観測値及びベースラインからの変化量についても，投与群別に集計した． 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．
実施地域及び施設数	米国，33医療機関
治験期間	2017年1月～2018年12月

表 2.7.6.23-2 観察・検査項目及び実施時期 (治験実施計画書第 4.0 版)

	Screening Period	Treatment Period														Follow-up Period		
Visits	SCREENING	OUTPATIENT														OUTPATIENT		
Visit Days	D-14 to -1	D1*	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D21/ET (+1d)	D45 (+3d)
Study Procedure																		
Informed Consent	X																	
Inclusion/Exclusion	X	X																
Demographics	X																	
Medical/Family History [a]	X																	
Physical Examination	X								X [b]							X [b]	X	
Body Weight/Height	X															X [b, c]	X [c]	
Clinical Laboratory Assessments [d]	X								X [b]							X [b]	X	
Drug & Alcohol Screen [e]	X	X																
Pregnancy Test [f]	X	X															X (ET only)	X
Hepatitis & HIV Screen	X																	
Hormone Sample [g]	O								O [b]							O [b]		
Genetic Sample [h]	O																	
Vital Signs [i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [b]	X	X
Pulse Oximetry [j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	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 [b]	X	X
CGI-I [m]			X	X					X							X	X [b]	X [b]
CGI-S [m]	X	X	X	X					X							X	X [b]	X [b]
HAM-A [m]		X		X					X							X	X [b]	X [b]
HAM-D [m]	X	X	X	X	X	X	X		X							X	X [b]	X [b]
MADRS [m]	X	X	X	X					X							X	X [b]	X [b]
BIMF [m]	X	X							X							X	X [b]	X [b]
EPDS [m]	X	X							X							X	X [b]	X [b]
BAI [m]	X	X							X							X	X [b]	X [b]
PHQ-9 [m]	X	X							X							X	X [b]	X [b]
SF-36 [m]	X	X														X		X [b]

	Screening Period	Treatment Period														Follow-up Period		
Visits	SCREENING	OUTPATIENT														OUTPATIENT		
Visit Days	D-14 to -1	D1*	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D21/ET (+1d)	D45 (+3d)
Study Procedure																		
SSS [n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [b]		
HCRU [o]	X	X																
Plasma PK [p]		X	X	X	X		X				X	X			X	X [b]		
Breast milk PK [q]		O						O							O		O	
Study Drug Administration [r]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Adverse Events	X																	
Prior/Concomitant Medications [s]	X																	

AI = Beck Anxiety Inventory; BIMF = Barkin Index of Maternal Functioning; CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; d = day; ECG = electrocardiogram; EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale; ET = early termination; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, 17-item; HCRU = Health Care Resource Utilization; HIV = human immunodeficiency virus; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; O = Optional; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire; PK = pharmacokinetic; SF-36 = SF-36v2 Health Survey; SSS = Stanford Sleepiness Scale

*All D1 procedures were completed prior to dosing

a Subjects were specifically asked about the depression and anxiety diagnoses listed in Appendix 13 of the protocol.

b Performed/collected in the morning at the clinic.

c Weight only.

d Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, select hormone parameters, and urinalysis. Laboratory assessments were completed at the screening visit, in the morning on Day 8 and Day 15, and during the follow-up visit on Day 21.

e Urine toxicology for selected drugs of abuse and serum or breath test for alcohol.

f Serum pregnancy test at screening and urine pregnancy test at Day 1 and Day 45. A urine pregnancy test was also collected as part of the early termination assessments for subjects who discontinued the study early.

g An optional blood sample for stress hormone levels, kynurenine biochemistry, and markers of inflammation, where consent was given.

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

i Vital signs, including oral temperature (°C), respiratory rate, heart rate, and blood pressure readings (supine and standing), were obtained within ±5 minutes of the scheduled time point through 0.5 hours after dosing, and ±10 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. Vital signs were completed at the following time points: predose (within 1 hour of dosing), 0.25, 0.5, and 1 hour after the dosing. Vital signs may have been repeated at the discretion of the investigator or Visiting Nurse as clinically indicated.

j Pulse oximetry was obtained within ±5 minutes of the scheduled time point through 0.5 hours after dosing, and ±10 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. Pulse oximetry was completed at the following time points: predose (within 1 hour of dosing), 0.25, 0.5, and 1 hour after the dosing. Pulse oximetry may have been repeated at the discretion of the investigator or visiting nurse as clinically indicated. Pulse oximetry was not recorded in the eCRF; however, any indication of oxygen desaturation was to be recorded as an AE at the discretion of the investigator.

k Performed at screening and within ±60 minutes of the scheduled time point at 9:00 AM on Days 1, 2, 8, and 15, 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 all subsequent time points.

m Completed 12 hours ± 1 hour following the evening dose in the clinic at the scheduled time points.

n SSS was completed at the following time points: predose (within 1 hour of dosing), 0.25, 0.5, 1, and 12 hours after dosing. Completed within ±15 minutes of the scheduled time point

(except for the 12-hour time point, which was completed within ±30 minutes).

o HCRU was administered at screening (screening version). HCRU (postscreening log) was administered from Day 1 to Day 45 to collect a cumulative assessment of HCRU over the 45 days.

p Plasma samples for PK analysis were collected predose (within 1 hour of dosing) on Days 1, 2, 3, 4, 6, 10, and 14, and 12-14 hours postdose on Days 11 and 15. The time of study drug administration is time zero and all postdosing sampling times are relative to this time. In the event of a dose adjustment, an unscheduled PK sample was collected just prior to the dose change.

q For subjects providing optional consent for collection of breast milk and measurement of zuranolone concentrations, a steady state assessment was conducted at any time from Day 7 to Day 14; all pumped breast milk for that day was collected and donated for this assessment. For all samples, start and end times, date of pumping, and the volume of breast milk were recorded.

r Dosing occurred daily at 8:00 PM ± 15 minutes by the nursing service or at the clinic. Subjects were instructed to take study drug with food.

s Included those taken prior to the first dose of study drug and throughout the study, as well as history of antidepressant medications and treatment listed in Appendix 14 of the protocol.

表 2.7.6.23-3 観察・検査項目及び実施時期 (治験実施計画書第 9.0 版)

Study Procedure	Study Period/Visit						
	Screening Period	Treatment Period [a]				Follow-up Period	
	D-28 to -1	D1*	D3 (+1d)	D8	D15	D21/ET (±1d)	D45 (±3d)
Clinic visit	X	X	X	X	X	X	X
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion	X	X					
SCID-I	X						
Demographics	X						
Medical/family history [b]	X						
Physical examination	X			X [c]	X [c]	X	
Body weight/height	X				X [c, d]	X [c, d]	
Clinical laboratory assessments [e]	X			X [c]	X [c]	X	
Drug and alcohol screen [f]	X	X					
Pregnancy test [g]	X	X				X (ET only)	X
Hepatitis and HIV screen	X						
Hormone sample [h]	O			O [c]	O [c]		
Genetic sample [i]	O						
Vital signs [j]	X	X	X	X	X [c]	X	X
12-lead ECG [k]	X	X		X	X	X	
C-SSRS [l]	X	X	X	X	X [c]	X	X
CGI-I			X	X	X	X [c]	X [c]
CGI-S	X	X	X	X	X	X [c]	X [c]
HAM-A		X	X	X	X	X [c]	X [c]
HAM-D [m]	X	X	X	X	X	X [c]	X [c]
MADRS	X	X	X	X	X	X [c]	X [c]
BIMF	X	X	X	X	X	X [c]	X [c]
EPDS	X	X	X	X	X	X [c]	X [c]
PHQ-9	X	X	X	X	X	X [c]	X [c]
SF-36	X	X	X		X		X [c]
HCRU [n]	X	X					
Plasma PK [o]		X		X	X [c]	X	

Study Procedure	Study Period/Visit						
	Screening Period	Treatment Period [a]				Follow-up Period	
	D-28 to -1	D1*	D3 (+1d)	D8	D15	D21/ET (±1d)	D45 (±3d)
Breast milk PK [p]		O		O	O	O	
Dispense study drug [q]		X	X	X			
Study drug administration [r]		X (QD until Day 14 - inclusive)					
Treatment compliance call [s]		X (QD until Day 14 - inclusive)					
Adverse events	X						
Prior/concomitant medications [t]	X						

BIMF = Barkin Index of Maternal Functioning; CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; d = day; ECG = electrocardiogram; EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale; ET = early termination; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, 17-item; HCRU = Health Care Resource Utilization; HIV = human immunodeficiency virus; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; O = optional; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire; PK = pharmacokinetic; QD = once daily; SCID-I = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Axis I Disorders; SF-36 = SF-36v2 Health Survey

*All Day 1 procedures were completed prior to dosing.

a An unscheduled visit may have been needed if a dose adjustment was deemed necessary by the investigator at any time during the Treatment Period in order for any remaining current dose to be returned and for the adjusted dose to be dispensed.

b Subjects were specifically asked about the depression and anxiety diagnoses listed in Appendix 1 of the protocol.

c Performed/collected in the morning at the clinic.

d Weight only.

e Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, select hormone parameters, and urinalysis.

f Urine toxicology for selected drugs of abuse and serum (screening only) or breath test for alcohol.

g Serum pregnancy test at screening and urine pregnancy test at Day 1 and Day 45. A urine pregnancy test was also collected as part of the early termination assessments for subjects who discontinued the study early.

h An optional blood sample for stress hormone levels, kynurenine biochemistry, and markers of inflammation, where consent was given.

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

j Vital signs included respiratory rate, oral temperature, and supine (for at least 5 minutes prior to the measurement) and standing systolic and diastolic blood pressure and heart rate. Vital signs may have been repeated at the discretion of the investigator as clinically indicated.

k Performed at screening and within ±60 minutes of the scheduled time point at 9:00 AM.

l The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at all subsequent time points.

m HAM-D was completed at the scheduled clinic visits 12 hours (±1 hour) following the evening dose.

n HCRU was administered at screening (screening version). HCRU (postscreening log) was administered from Day 1 to Day 45 to collect a cumulative assessment of HCRU over the 45 days.

o Plasma samples for PK analysis were collected at each scheduled time point. In the event of a dose adjustment, an unscheduled PK sample should have been collected, if possible, just prior to the dose change.

p For subjects providing optional consent for collection of breast milk and measurement of zuranolone concentrations, an additional sample was collected on the day of dose adjustment, if applicable. For all samples, start and end times, the date of pumping, and the volume of breast milk were recorded.

q Per investigator discretion, an additional visit to dispense study drug may have occurred. The only planned procedure for this visit was study drug dispensation.

r Dosing occurred daily at 8:00 PM ±30 minutes with food. If the dose was not administered within <60 minutes before/after the scheduled dose, the subject skipped the dose and took the

next scheduled dose on the following day (a dose occurring >30 minutes but <60 minutes before/after the scheduled time was considered a protocol deviation).

s A treatment compliance call was made within approximately 1 hour following the scheduled evening dose on Days 1 to 14.

t Included those taken prior to the first dose of study drug and throughout the study, as well as history of antidepressant medications and treatment listed in Appendix 2 of the protocol.

2.7.6.23.2 試験成績

2.7.6.23.2.1 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 2.7.6.23-4 に示す.

無作為割付けされた試験参加者は，153 例 (30 mg 群 77 例，プラセボ群 76 例) であった．このうち，完了例は 142 例 (30 mg 群 73 例，プラセボ群 69 例)，中止例は 11 例 (30 mg 群 4 例，プラセボ群 7 例) であり，各群で同程度であった．治験の主な中止理由は，試験参加者の申し出 (5 例) であった．30 mg 群の 3 例が忍容性不良のため，投与量を 20 mg に減量した．プラセボ群に割付けられた 2 例が過誤により 1 回以上のズラノロンを投与され，当該の 2 例の試験参加者は安全性解析対象集団では 30 mg 群に含め，有効性解析対象集団ではプラセボ群に含めた.

安全性解析対象集団は，未投与例 2 例を除く 151 例 (30 mg 群 78 例，プラセボ群 73 例) であった．有効性解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，ベースライン又は投与後の評価がない 1 例を除く 150 例 (30 mg 群 76 例，プラセボ群 74 例) であった．PPS は，有効性解析対象集団のうち，有効性に影響する可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱のあった 4 例を除く 146 例 (30 mg 群 76 例，プラセボ群 70 例) であった.

表 2.7.6.23-4 試験参加者の内訳

Status	Placebo	Zuranolone	Overall
Consented			275
Randomized	76	77	153
Received Study Drug	73	78	151
Completed Study	69 (90.8%)	73 (94.8%)	142 (92.8%)
Prematurely Discontinued from Study	7 (9.2%)	4 (5.2%)	11 (7.2%)
Reason for Discontinuation:			
Adverse Event	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
Lost to Follow up	3 (3.9%)	0	3 (2.0%)
Noncompliance	2 (2.6%)	0	2 (1.3%)
Withdrawal by Subject	2 (2.6%)	3 (3.9%)	5 (3.3%)

Two subjects were randomized but did not receive study drug (1 in each treatment group). Two subjects were randomized to placebo but received at least 1 dose of zuranolone in error and are included in the zuranolone group for 'received study drug'.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.1.1.1

(2) 試験参加者特性

有効性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.23-5 に示す.

全体で，人種は白人 (56.0%) 又は黒人/アフリカ系アメリカ人 (41.3%) が多く，民族は非ヒスパニック又はラテン系 (77.3%) が多かった．平均年齢 (標準偏差，範囲) は 28.3 (5.43, 18～44) 歳，平均 BMI (標準偏差) は 30.72 (7.186) であった．人口統計学的特性は両投与群で概ね均衡が取れており，安全性解析対象集団でも同様であった.

表 2.7.6.23-5 人口統計学的特性 (有効性解析対象集団)

Variable Statistic or Category	Placebo (N=74)	Zuranolone (N=76)	Overall (N=150)
Age (years)			
n	74	76	150
Mean (SD)	27.4 (5.33)	29.3 (5.39)	28.3 (5.43)
Min, Max	18, 38	18, 44	18, 44
Ethnicity			
Hispanic or Latino	18 (24.3%)	16 (21.1%)	34 (22.7%)
Not Hispanic or Latino	56 (75.7%)	60 (78.9%)	116 (77.3%)
Race			
American-Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
Black or African-American	31 (41.9%)	31 (40.8%)	62 (41.3%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
White	40 (54.1%)	44 (57.9%)	84 (56.0%)
Other	0	0	0
More than One Race	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Height (cm)			
n	74	76	150
Mean (SD)	162.33 (7.122)	164.98 (7.429)	163.68 (7.375)
Min, Max	147.3, 181.0	147.3, 185.4	147.3, 185.4
Weight (kg)			
n	74	76	150
Mean (SD)	80.17 (23.620)	85.06 (19.104)	82.65 (21.519)
Min, Max	44.5, 172.4	49.5, 144.2	44.5, 172.4
BMI			
n	74	76	150
Mean (SD)	30.29 (8.081)	31.14 (6.218)	30.72 (7.186)
Median	28.60	30.65	30.10
Min, Max	16.5, 56.1	19.6, 47.2	16.5, 56.1

BMI = body mass index; SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-08_Table 14.1.2.2.1

2.7.6.23.2.2 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 2.7.6.23-6 に，変化量の推移を図 2.7.6.23-1 に示す.

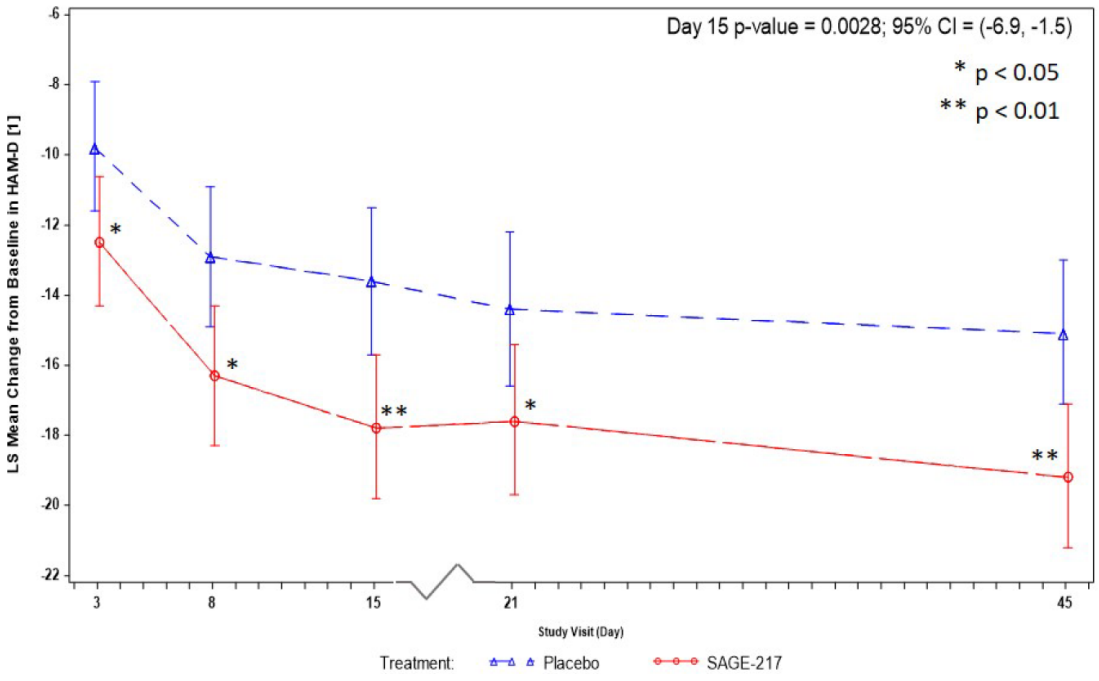
主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群では−17.8，プラセボ群では−13.6 であった．また，30 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−4.2 (−6.9, −1.5) であった．30 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，プラセボ群よりも統計学的に有意に減少した (MMRM 解析，p = 0.0028).

表 2.7.6.23-6 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 (有効性解析対象集団)

Study Visit Statistic	Placebo (N=74)	Zuranolone (N=76)	Treatment Difference (Zuranolone vs Placebo)
Baseline			
Mean (SD)	28.8 (2.32)	28.4 (2.09)	
Day 3			
LS Mean (SE)	-9.8 (0.95)	-12.5 (0.93)	-2.7 (1.19)
(95% CI for LS Mean)	(-11.6, -7.9)	(-14.3, -10.6)	(-5.1, -0.3)
p value			0.0252
Day 8			
LS Mean (SE)	-12.9 (1.03)	-16.3 (1.00)	-3.4 (1.31)
(95% CI for LS Mean)	(-14.9, -10.9)	(-18.3, -14.3)	(-6.0, -0.8)
p value			0.0106
Day 15 (Primary)			
LS Mean (SE)	-13.6 (1.07)	-17.8 (1.04)	-4.2 (1.37)
(95% CI for LS Mean)	(-15.7, -11.5)	(-19.8, -15.7)	(-6.9, -1.5)
p value			0.0028
Day 21			
LS Mean (SE)	-14.4 (1.11)	-17.6 (1.09)	-3.1 (1.44)
(95% CI for LS Mean)	(-16.6, -12.2)	(-19.7, -15.4)	(-6.0, -0.3)
p value			0.0321
Day 45			
LS Mean (SE)	-15.1 (1.06)	-19.2 (1.02)	-4.1 (1.34)
(95% CI for LS Mean)	(-17.1, -13.0)	(-21.2, -17.1)	(-6.7, -1.4)
p value			0.0027

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation
The HAM-D total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates improvement.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.2.1

図 2.7.6.23-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (有効性解析対象集団)



CI = confidence interval; HAM-D = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; LS = least squares; SAGE-217 = zuranolone
Note: [1] Estimates for LS mean, 95% confidence interval (CI) for LS mean, 95% CI for mean difference from placebo (Day 15 only), and p value for mean difference from placebo (Day 15 only) are from a mixed model for repeated measures (MMRM) with treatment, baseline HAM-D total score, baseline antidepressant use, assessment time point, and time-point-by-treatment interaction as fixed effects.
出典：5.3.5.1-08_Figure 14.2.1.3.1

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 2.7.6.23-7，表 2.7.6.23-8 参照).

抗うつ薬の使用なしの部分集団 (121 例) における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，30 mg 群では−17.2，プラセボ群では−13.5 であった．30 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−3.6 (−6.6, −0.7) であった．抗うつ薬の使用ありの部分集団 (29 例) における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値]) は，30 mg 群では−19.7，プラセボ群では−13.9 であった．30 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は−5.8 (−13.1, 1.5) であった．いずれの集団でも減少量は 30 mg 群の方が大きかった.

表 2.7.6.23-7 抗うつ薬の使用なしの部分集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

Study Visit Statistic	Placebo (N=61)	Zuranolone (N=60)	Treatment Difference (Zuranolone vs Placebo)
Baseline			
Mean (SD)	28.9 (2.32)	28.4 (2.00)	
Day 15 (Primary)			
LS Mean (SE)	-13.5 (1.05)	-17.2 (1.06)	-3.6 (1.50)
(95% CI for LS Mean)	(-15.6, -11.4)	(-19.3, -15.1)	(-6.6, -0.7)
p value			0.0162

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation
The HAM-D total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates improvement.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.1.6, Table 14.2.1.2.4

表 2.7.6.23-8 抗うつ薬の使用ありの部分集団での Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団)

Study Visit Statistic	Placebo (N=13)	Zuranolone (N=16)	Treatment Difference (Zuranolone vs Placebo)
Baseline			
Mean (SD)	28.6 (2.43)	28.8 (2.43)	
Day 15 (Primary)			
LS Mean (SE)	-13.9 (2.61)	-19.7 (2.39)	-5.8 (3.54)
(95% CI for LS Mean)	(-19.3, -8.5)	(-24.6, -14.8)	(-13.1, 1.5)
p value			0.1123

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation
The HAM-D total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates improvement.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.1.6, able 14.2.1.2.4

(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，治療期中 (Day 1～15) は経時的に減少し，後観察期中 (Day 21～45) は Day 15 のスコアを概ね維持した．30 mg 群の 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，全ての評価時点でプラセボ群よりも大きかった．

(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%以上改善した試験参加者の割合) を表 2.7.6.23-9 に示す．

全ての評価時点で，30 mg 群の HAM-D17 反応率はプラセボ群よりも高かった．Day 15 の HAM-D17 反応率は，30 mg 群では 71.6% (53/74 例)，プラセボ群では 47.9% (35/73 例) であり，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，2.63 (1.34, 5.16) であった．

表 2.7.6.23-9 評価時点ごとの HAM-D17 反応率 (有効性解析対象集団)

Study Visit	Placebo (N=74)		Zuranolone (N=76)		Treatment Difference (Zuranolone vs Placebo) [c]		
	n [a]	Responders [b]	n [a]	Responders [b]	Odds Ratio	95% CI for OR	p value
Day 3	74	20 (27.0%)	74	30 (40.5%)	1.79	(0.89, 3.60)	0.1004
Day 8	74	33 (44.6%)	75	49 (65.3%)	2.31	(1.20, 4.45)	0.0127
Day 15	73	35 (47.9%)	74	53 (71.6%)	2.63	(1.34, 5.16)	0.0049
Day 21	73	41 (56.2%)	74	53 (71.6%)	1.85	(0.94, 3.64)	0.0763
Day 45	69	39 (56.5%)	73	55 (75.3%)	2.28	(1.13, 4.60)	0.0216

a Number of subjects at each visit.
b Number of subjects with a HAM-D Response.
c Estimates for OR, 95% CI for OR, and p value are from a GEE for binary response model, with factors for treatment, baseline HAM-D total score, baseline antidepressant use, assessment time point, and time-point-by-treatment interaction.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.5.1

(C) HAM-D17 寛解率

評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下に減少した試験参加者の割合) を表 2.7.6.23-10 に示す．

全ての評価時点で，30 mg 群の HAM-D17 寛解率はプラセボ群よりも高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，30 mg 群では 44.6% (33/74)，プラセボ群では 23.3% (17/73 例) であり，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，2.53 (1.24, 5.17) であった．

表 2.7.6.23-10 評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (有効性解析対象集団)

Study Visit	Placebo (N=74)		Zuranolone (N=76)		Treatment Difference (Zuranolone vs Placebo) [c]		
	n [a]	Remitters [b]	n [a]	Remitters [b]	Odds Ratio	95% CI for OR	p value
Day 3	74	4 (5.4%)	74	14 (18.9%)	3.89	(1.24, 12.23)	0.0200
Day 8	74	14 (18.9%)	75	24 (32.0%)	1.91	(0.89, 4.13)	0.0990
Day 15	73	17 (23.3%)	74	33 (44.6%)	2.53	(1.24, 5.17)	0.0110
Day 21	73	21 (28.8%)	74	31 (41.9%)	1.58	(0.79, 3.19)	0.1982
Day 45	69	21 (30.4%)	73	39 (53.4%)	2.52	(1.26, 5.03)	0.0091

CI = confidence interval; OR = odds ratio
a Number of subjects at each visit.
b Number of subjects with a HAM-D remission.
c Estimates for OR, 95% CI for OR, and p value are from a GEE for the binary response model, with factors for treatment, baseline HAM-D total score, baseline antidepressant use, assessment time point, and time point-by-treatment interaction.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.1.6.1

(D) 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 2.7.6.23-11 に示す.

全ての評価時点で，30 mg 群の CGI-I 改善率はプラセボ群よりも高かった．Day 15 の CGI-I 改善率は，30 mg 群では 71.6% (53/74 例)，プラセボ群では 52.1% (38/73 例) であり，30 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は，2.16 (1.09, 4.28) であった.

表 2.7.6.23-11 評価時点ごとの CGI-I 改善率 (有効性解析対象集団)

Study Visit	Placebo (N=74)		Zuranolone (N=76)		Treatment Difference (Zuranolone vs Placebo) [c]		
	n [a]	Responders [b]	n [a]	Responders [b]	Odds Ratio	95% CI for OR	p value
Day 3	74	21 (28.4%)	74	28 (37.8%)	1.40	(0.70, 2.81)	0.3372
Day 8	74	37 (50.0%)	75	49 (65.3%)	1.77	(0.91, 3.47)	0.0935
Day 15	73	38 (52.1%)	74	53 (71.6%)	2.16	(1.09, 4.28)	0.0276
Day 21	73	40 (54.8%)	74	52 (70.3%)	1.79	(0.91, 3.54)	0.0920
Day 45	68	38 (55.9%)	73	52 (71.2%)	1.76	(0.88, 3.51)	0.1109

CI = confidence interval; OR = odds ratio
Percentages are n/Number of subjects in the efficacy set (Part B) at each visit·100. Subjects are summarized by randomized treatment group.
a Number of subjects at each visit.
b Number of subjects with a CGI-I response.
c Estimates for OR, 95% CI for OR, and p value are from a GEE for binary response model, with factors for treatment, baseline CGI-S score, baseline antidepressant use, assessment time point, and time-point-by-treatment interaction.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.3.2.4.1

(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 2.7.6.23-12 に示す.

Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (平均値) は，30 mg 群では−2.5，プラセボ群では−1.6 であった.

表 2.7.6.23-12 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 (有効性解析対象集団)

Study Visit	Placebo (N=74)		Zuranolone (N=76)	
	Observed	Change [1]	Observed	Change [1]
Baseline [2]				
n	74		76	
Mean	4.9		5.0	
SD	0.52		0.58	
Median	5.0		5.0	
Min, Max	4, 6		4, 6	
Day 3				
n	74	74	74	74
Mean	4.0	-0.9	3.7	-1.3
SD	0.92	0.96	1.22	1.39
Median	4.0	-1.0	4.0	-1.0
Min, Max	2, 6	-4, 0	1, 6	-5, 0
Day 8				
n	74	74	75	75
Mean	3.5	-1.4	2.9	-2.1
SD	1.21	1.24	1.31	1.52
Median	3.0	-1.0	3.0	-2.0
Min, Max	1, 6	-5, 1	1, 6	-5, 0
Day 15				
n	73	73	74	74
Mean	3.2	-1.6	2.5	-2.5
SD	1.31	1.39	1.32	1.54
Median	3.0	-1.0	2.0	-3.0
Min, Max	1, 6	-5, 1	1, 5	-5, 0
Day 21				
n	73	73	74	74
Mean	3.1	-1.8	2.4	-2.6
SD	1.36	1.47	1.33	1.63
Median	3.0	-2.0	2.0	-3.0
Min, Max	1, 6	-5, 1	1, 5	-5, 1
Day 45				
n	68	68	73	73
Mean	3.0	-1.9	2.1	-2.8
SD	1.26	1.37	1.17	1.43
Median	3.0	-2.0	2.0	-3.0
Min, Max	1, 6	-5, 1	1, 5	-5, 0

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Note: The CGI-S uses a 7-point Likert scale to rate the severity of the subject's illness at the time of assessment, relative to the clinician's past experience with subjects who have the same diagnosis, with a rating from 1=Normal, not at all ill to 7=Extremely ill. Subjects are summarized by randomized treatment group.
[1] A subject is counted in this column only if they have non-missing results in both baseline and the visit.
[2] Baseline is defined as the last measurement taken before the first dose of study drug.
出典：5.3.5.1-08_Table 14.2.3.1.1

(3) 探索的評価項目

(A) PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量

ベースライン時の PHQ-9 合計スコアは投与群間で同程度であり, 両投与群でスコアは減少し, 改善がみられた. PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量はいずれの評価時点でも 30 mg 群はプラセボ群よりも大きかった.

(B) 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 の各サマリースコアのベースラインからの変化量において，30 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，SF-36 身体的側面のサマリースコアでは 1.702 (−0.345, 3.748)，SF-36 精神的側面のサマリースコアでは 2.793 (−2.020, 7.606) であった．

2.7.6.23.2.3 安全性

(1) 有害事象

いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.23-13 に，全ての副作用を表 2.7.6.23-14 に示す．

有害事象の発現割合は，30 mg 群 60.3% (47/78 例)，プラセボ群 52.1% (38/73 例) であった．30 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は，傾眠 (15.4%)，頭痛 (9.0%)，浮動性めまい，上気道感染 (各 7.7%)，下痢 (6.4%)，鎮静 (5.1%) であった．神経系障害の有害事象の発現割合は，プラセボ群 (26.0% [19/73 例]) と比較して 30 mg 群 (34.6% [27/78 例]) で高かった．有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度のものは 6 例に 8 件 (30 mg 群で 3 例 3 件，プラセボ群で 3 例 5 件) 認められた．高度の有害事象のうち，30 mg 群に認められたものは，錯乱状態，鎮静及び片頭痛が各 1 件であり，錯乱状態及び鎮静は治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断され，片頭痛は因果関係なしと判断され，いずれの事象も治験終了までに回復した．

副作用の発現割合は，30 mg 群 29.5% (23/78 例)，プラセボ群 34.2% (25/73 例) であり，両投与群で同程度であった．

表 2.7.6.23-13 いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=73) n (%)	Zuranolone (N=78) n (%)	Overall (N=151) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	38 (52.1%)	47 (60.3%)	85 (56.3%)
神経系障害	19 (26.0%)	27 (34.6%)	46 (30.5%)
傾眠	8 (11.0%)	12 (15.4%)	20 (13.2%)
頭痛	9 (12.3%)	7 (9.0%)	16 (10.6%)
浮動性めまい	4 (5.5%)	6 (7.7%)	10 (6.6%)
鎮静	0	4 (5.1%)	4 (2.6%)
胃腸障害	14 (19.2%)	14 (17.9%)	28 (18.5%)
下痢	2 (2.7%)	5 (6.4%)	7 (4.6%)
悪心	6 (8.2%)	3 (3.8%)	9 (6.0%)
口内乾燥	0	3 (3.8%)	3 (2.0%)
腹痛	2 (2.7%)	2 (2.6%)	4 (2.6%)
歯痛	0	2 (2.6%)	2 (1.3%)
嘔吐	4 (5.5%)	1 (1.3%)	5 (3.3%)
上腹部痛	2 (2.7%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)
感染症および寄生虫症	6 (8.2%)	12 (15.4%)	18 (11.9%)
上気道感染	1 (1.4%)	6 (7.7%)	7 (4.6%)
鼻咽頭炎	1 (1.4%)	3 (3.8%)	4 (2.6%)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=73) n (%)	Zuranolone (N=78) n (%)	Overall (N=151) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.8%)	0	5 (3.3%)
脳振盪	2 (2.7%)	0	2 (1.3%)
臨床検査	1 (1.4%)	6 (7.7%)	7 (4.6%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	2 (2.6%)	2 (1.3%)
精神障害	10 (13.7%)	2 (2.6%)	12 (7.9%)
異常な夢	4 (5.5%)	0	4 (2.6%)
不眠症	2 (2.7%)	0	2 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.2%)	5 (6.4%)	11 (7.3%)
四肢痛	1 (1.4%)	2 (2.6%)	3 (2.0%)
背部痛	3 (4.1%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)
頚部痛	0	2 (2.6%)	2 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.8%)	5 (6.4%)	10 (6.6%)
疲労	1 (1.4%)	3 (3.8%)	4 (2.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.5%)	6 (7.7%)	10 (6.6%)
咳嗽	0	2 (2.6%)	2 (1.3%)
副鼻腔うっ血	0	2 (2.6%)	2 (1.3%)
口腔咽頭痛	2 (2.7%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)
皮膚および皮下組織障害	5 (6.8%)	3 (3.8%)	8 (5.3%)
多汗症	4 (5.5%)	0	4 (2.6%)
心臓障害	2 (2.7%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)
動悸	2 (2.7%)	1 (1.3%)	3 (2.0%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
MedDRA ver.19.1
出典：5.3.5.1-08_Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.23-14 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=73) n (%)	Zuranolone (N=78) n (%)	Overall (N=151) n (%)
Subjects with at least 1 treatment-related AE	25 (34.2%)	23 (29.5%)	48 (31.8%)
神経系障害	15 (20.5%)	19 (24.4%)	34 (22.5%)
傾眠	8 (11.0%)	12 (15.4%)	20 (13.2%)
頭痛	6 (8.2%)	2 (2.6%)	8 (5.3%)
浮動性めまい	4 (5.5%)	4 (5.1%)	8 (5.3%)
鎮静	0	4 (5.1%)	4 (2.6%)
嗜眠	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
胃腸障害	8 (11.0%)	3 (3.8%)	11 (7.3%)
下痢	2 (2.7%)	0	2 (1.3%)
悪心	3 (4.1%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)
口内乾燥	0	2 (2.6%)	2 (1.3%)
腹痛	2 (2.7%)	0	2 (1.3%)
嘔吐	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
上腹部痛	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
鼓腸	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
胃腸炎	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
精神障害	4 (5.5%)	2 (2.6%)	6 (4.0%)
錯乱状態	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
易刺激性	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=73) n (%)	Zuranolone (N=78) n (%)	Overall (N=151) n (%)
異常な夢	2 (2.7%)	0	2 (1.3%)
不眠症	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
落ち着きのなさ	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
筋攣縮	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (5.1%)	4 (2.6%)
疲労	0	3 (3.8%)	3 (2.0%)
歩行障害	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
生殖系および乳房障害	3 (4.1%)	1 (1.3%)	4 (2.6%)
腟出血	1 (1.4%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
母乳変色	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
月経過多	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
不規則月経	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.5%)	1 (1.3%)	5 (3.3%)
斑	0	1 (1.3%)	1 (0.7%)
多汗症	4 (5.5%)	0	4 (2.6%)
血管障害	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
ほてり	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)

AE = adverse event
MedDRA ver.19.1
出典：5.3.5.1-08_Table 14.3.1.4

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．死亡以外の重篤な有害事象は，2 例 (30 mg 群及びプラセボ群各 1 例) に認められた.

30 mg 群の 1 例は, Day 3 に高度の錯乱状態を発現した. 当該試験参加者は, 発現日に入院し, 治験薬の投与を中断し, 同日に事象は回復した. 発現日の翌日からズラノロンの投与量を 20 mg に減量して投与は再開された．当該事象は治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された.

プラセボ群の 1 例は，Day 32 (治療期終了後) に中等度の膵炎を発現し，入院した．薬物治療及び手術を行い，Day 36 に事象は回復した．治験薬との因果関係はなしと判断された.

(3) 治験薬の投与中止及び治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は, 30 mg 群の 1 例に認められた. 当該試験参加者は Day 2 に高度の鎮静を発現した．Day 3 に治験薬を中止し，Day 4 に事象は回復し，Day 8 に治験を中止した．当該事象は，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された.

治験薬の減量に至った有害事象は，30 mg 群の 3 例に認められた．このうち 1 例は，重篤な有害事象 (錯乱状態) を発現した試験参加者であった．1 例は，Day 2 に軽度の傾眠を発現し，Day 5 に治験薬を減量した．治療期を完了し，Day 16 に事象は回復した．別の 1 例は，Day 7 に中等度の鎮静を発現し, Day 8 に治験薬を減量した. Day 8 に事象は回復し, 治療期を完了した. 軽度の傾眠及び中等度の鎮静は，いずれも治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された.

(4) 臨床検査

投与前後で臨床的に意味のある変化は認められなかった.

(5) バイタルサイン及び心電図

投与前後で臨床的に意味のある変化は認められなかった.

2.7.6.23.3 結論

重度の産後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.

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.

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

[添付資料 5.3.5.1-09]

2.7.6.24.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.24-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.24-2 に示す.

表 2.7.6.24-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-PPD-301
目的	1. 主目的 ● 重度の産後うつ病の成人患者を対象に，ズラノロンの投与が抑うつ症状を軽減するかどうかをプラセボと比較して評価する. 2. 副次目的 ● ズラノロンの投与が不安症状を軽減するかどうかをプラセボと比較して評価する. ● 抑うつ症状の自己報告を評価する. ● ズラノロンの安全性及び忍容性を評価する. 3. その他の目的 ● ズラノロンの血漿中薬物動態を評価する.
治験デザイン	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 (最大 28 日間)，治療期 (14 日間) 及び後観察期 (Day 45 まで) で構成された. スクリーニング期終了後，適格性が確認された試験参加者を，抗うつ薬の使用状況 (使用している/病状が安定している又は使用していない/30 日以上又は半減期の 5 倍超の期間休薬している) を層別化因子として，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．試験参加者に割付けた治験薬を 1 日 1 回夕食後に 14 日間経口投与した後，Day 45 まで観察した．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.
対象疾患及び 主要な組入れ基準	1. 対象疾患 産後うつ病患者 2. 選択基準 ● 18～45 歳の女性外来患者 ● 身体的健康状態が良好であり，身体診察，12 誘導心電図及び臨床検査において臨床的に重要な所見がないと治験責任 (分担) 医師が判断した患者 ● 夜間勤務に従事しない等の治験要件の遵守に同意した患者 ● 断乳が済んだ患者，又は Day 1 の治験薬投与直前から治験薬の最終投与後 7 日まで授乳しないことに同意した患者 ● スクリーニング時及び Day 1 (治験薬投与開始前) の妊娠検査の結果が陰性の患者 ● 大うつ病エピソードを妊娠第 3 トリメスター以降かつ産後 4 週以内に発症し，DSM-5 の大うつ病エピソードの診断基準を満たし，SCID-5-CT により診断された患者 ● スクリーニング時及び Day 1 (無作為割付前) の HAM-D17 合計スコアが 26 点以上の患者 ● スクリーニング時及び Day 1 (無作為割付前) に産後 12 ヵ月以下の患者 ● Day 1 の 30 日以上前から同一用量で抗うつ薬を使用していた患者．Day 1 前 30 日以内及び半減期の 5 倍の期間より前に抗うつ薬の使用を中止した患者 (抗うつ薬非使用群に層別化). Day 1 の 30 日以上前から定期的に精神療法を受けていた患者

項目	内容
	● ベンゾジアゼピン系抗不安薬や睡眠導入薬の頓用を含め，他の抗うつ薬や抗不安薬，新たな薬物療法は Day 45 の来院評価の完了後まで使用を開始しないことに同意した患者 ● 不妊手術 (両側卵巣摘出術，子宮摘出術，両側卵管摘出術) を受けた患者，又は妊娠のリスクがある性的関係を持たない (禁欲は該当しない) 患者を除き，治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間に有効性の高い避妊法を 1 種類以上使用することに同意した患者 ● 治験期間中に乱用薬物の使用及びアルコールの摂取を控えることに同意した患者 3. 除外基準 ● 治験責任 (分担) 医師により自殺のリスクが高いと判断された患者，又は産後うつ病の現エピソードに伴う自殺企図があった患者 ● 臨床的に重要な活動性の代謝，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，胃腸，骨格筋，皮膚，泌尿器，神経もしくは眼・耳・鼻・咽頭疾患，又はその他の慢性もしくは急性疾患を有し，治験責任 (分担) 医師により治験への参加又は治験の完了を妨げる可能性があると判断された患者．スクリーニング時の BMI が 18 以下又は 45 以上の患者 ● スクリーニング時又は Day 1 の 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常が認められた患者．QTcF 間隔が 470 msec を超えた患者 ● ズラノロン，アロプレグナノロン又は類縁化合物に対する既知のアレルギーを有する患者 ● 治験責任 (分担) 医師により活動性の精神病を有すると判断された患者 ● 妊娠の転帰が流産，死産もしくは新生児/乳児死亡であった患者，又は親権を停止された (子どもの養子縁組が決定している等) 患者 ● 無熱性痙攣の病歴を有する患者 ● 双極性障害，統合失調症又は統合失調感情障害の病歴を有する患者 ● スクリーニング前 12 ヵ月以内に DSM-5 の診断基準により診断された軽度，中等度又は高度の物質使用障害 (ベンゾジアゼピン類を含む) の病歴を有する患者 ● スクリーニング前 30 日以内に他の治験薬又は治験機器を使用した患者. ● 過去に本治験又はズラノロンもしくはブレキサノロン，ガナキソロン等のアロプレグナノロンを含有する物質を使用する治験に参加した患者，又は過去にブレキサノロンによる治療を受けた患者 ● 睡眠時無呼吸症候群の病歴を有する患者 ● 産後うつ病の現エピソード中に迷走神経刺激療法，電気痙攣療法又はケタミンを使用した患者 ● 胃バイパス術，スリーブ状胃切除術，調節性胃バンディング術等，消化管通過を妨げる手術を受けた患者 ● スクリーニング前1年以内にがん (基底細胞がん及び上皮内黒色腫を除く) と診断された患者，又はがんの治療を受けた患者 ● スクリーニング時又は Day 1 の治験薬投与前の尿中薬物検査又はアルコール検査の結果が陽性であった患者 ● 治験参加中に待機的手術を受ける予定がある患者
目標症例数	約 192 例 (96 例 × 2 群)
症例数の設定根拠	評価可能例は，無作為割付例のうち治験薬を投与され，ベースライン時及びベースライン後少なくとも 1 回の HAM-D17 の評価が得られた試験参加者と定義した. α 水準 0.05 の両側検定を用いて検出する主要評価項目 (Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量) におけるプラセボとの差を約 4 点，標準偏差を 8 点と仮定すると，評価可能例が各投与群約 86 例であれば 90%以上の検出力が確保される. 試験参加者の脱落率を 10%，各層 (ベースライン時の抗うつ薬の使用状況) 内で 1 : 1 の比率で無作為割付けすると仮定すると，各群の評価可能例を 86 例確保するために必要な無作為割付例は約 192 例 (各群 96 例) と算出された. 脱落率が 10%を超えた場合には，追加の試験参加者を無作為に割付けることとした.

項目	内容
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 回夕食後経口投与
投与期間	14 日間
併用禁止薬 (療法)	● スクリーニングの 30 日前から Day 45 の評価完了まで，他の治験薬又は治験機器の使用を禁止した． ● Day 1 の 30 日前から Day 45 の評価完了まで，以下の薬剤の使用を禁止した． – 新規の向精神薬 (抗うつ薬又は抗不安薬を含む) 及び有効性や安全性の評価に影響を及ぼす可能性がある新規の薬物療法 – 半減期が 48 時間以上のベンゾジアゼピン類又は $GABA_A$ 受容体作動薬 (ジアゼパム等) ● Day 1 の 28 日前から Day 45 の評価完了まで，以下の薬剤の使用を禁止した． – ベンゾジアゼピン類，バルビツール酸類，$GABA_A$ 受容体作動薬 (エスゾピクロン，ゾピクロン，ザレプロン，ゾルピデム等) – 覚醒剤 (メチルフェニデート，アンフェタミン等) 又はオピオイド製剤 ● Day 1 の 14 日前から Day 45 の評価完了まで，以下の薬剤の使用を禁止した． – 第 1 世代 (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 2 世代 (非定型) 抗精神病薬 (アリピプラゾール，クエチアピン等) – $GABA_A$ 受容体作動薬以外の不眠症治療薬 (メラトニン，ベナドリル [抗ヒスタミン薬]，トラゾドン等) ● Day 1 前の 14 日間又は半減期の 5 倍の期間 (いずれか長い方) 及び治験薬投与終了 (Day 14) まで，以下の薬剤の使用を禁止した． – 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，セントジョーンズワート等)
併用制限薬 (療法)	● Day 1 の 30 日以上前から同一用量で使用していた抗うつ薬の併用を認めた． ● Day 1 の 30 日以上前から定期的に受けていた心理療法の継続を認めた．
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 ● 重要な副次評価項目 – Day 3，Day 28 及び Day 45 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 – Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 ● その他の副次評価項目 – Day 15 及び Day 45 の HAM-D17 反応率 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上改善した試験参加者の割合) – Day 15 及び Day 45 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) – 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) – 抑うつ症状の自己報告評価項目 (EPDS 合計スコア及び PHQ-9 合計スコア) のベースラインからの変化量 2. 安全性の評価 有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，心電図及び C-SSRS 有害事象の発現割合をその他の副次評価項目として評価した．
統計解析方法	1. 有効性解析 FAS (無作為に割付けた全試験参加者のうち，ベースラインの HAM-D17 合計スコアを入手し，治験薬を投与し，ベースライン後に少なくとも 1 回の有効性評価ができた全試験参加者) を対象として行った．主要な有効性の解析と同様の解析を，補足的解析として PPS (FAS のうち，重大な治験実施計画書違反又は有効性に影響を及ぼすような治験薬の服薬不遵守がなかった全試験参加者) を対象として行った． A 主要評価項目の解析 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を，治療 (ズラノロン又はプラ

項目	内容
	セボ)，ベースラインの HAM-D17 合計スコア，ベースラインの抗うつ薬使用の有無，評価時点及び時点 × 治療の交互作用を説明変数とする MMRM を用いて解析した．説明変数は全て固定効果として扱った．ベースライン後の全ての時点をモデルに含めた．Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を 50 mg 群とプラセボ群の間で比較し，モデルに基づく点推定量 (治療差の最小二乗平均値とその 95%信頼区間及び p 値) を報告した．両側有意水準を 0.05 として有意性の判定を行った． B 多重性の調整 主要評価項目について 50 mg 群でプラセボ群を上回る統計学的に有意な改善が認められた場合には，重要な副次評価項目について固定順序法を用いて多重性を調整して仮説検定を進めた．Day 3 の HAM-D17 合計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，Day 45 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の順に検定を行い，統計学的有意差が認められなくなった時点で下位の順序に設定された項目を検定しないこととした．重要な副次評価項目の仮説検定は，両側有意水準を 0.05 として行った． 2. 安全性解析 安全性解析対象集団 (治験薬を投与した全試験参加者) を対象として行った．有害事象は MedDRA (version 24.0) に読み替え，器官別大分類及び基本語別に集計した．有害事象の発現例数，発現割合，重症度及び治験薬との因果関係を要約した．有害事象の重症度は軽度，中等度及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は「関連あり」，「関連なし」の 2 カテゴリーで判定した．治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用として扱った．バイタルサイン，臨床検査値，心電図及び C-SSRS に関するデータも要約した．
実施地域及び施設数	米国：78 医療機関，スペイン：9 医療機関，英国：5 医療機関
治験期間	2020 年 6 月～2022 年 4 月

表 2.7.6.24-2 観察・検査項目及び実施時期

Study Procedure	Study Period / Visit Day								
	Screening Period	Treatment Period [a]				Follow-up Period			
	D −28 to −1	D1 (assessments completed predose)	D3 (± 1 d)	D8 (+ 1 d)	D15 (+ 1 d)	D18 (± 1 d)	D21 (± 1 d)	D28 (± 3 d)	D45/ET (± 3 d)
Informed consent	X								
Duplicate participant check [b]	X								
Inclusion/exclusion	X	X							
SCID-5-CT	X								
Demographics	X								
Medical/family history [c]	X								
Participant training [d]	X	X							
Physical examination [e]	X			X	X		X		X [f]
Body weight/height	X				X (weight only)		X (weight only)		X (weight only) [f]
Clinical laboratory assessments [g]	X			X	X		X	X	X
Drug and alcohol screen [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pregnancy test [i]	X	X			X				X
Hormone sample [j]	O			O	O				
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
PWC-20		X			X	X	X		X (ET only)
CGI-I			X	X	X		X	X	X
CGI-S	X	X	X	X	X		X	X	X
HAM-A [o]		X	X	X	X		X	X	X
HAM-D17 [o, p]	X	X	X	X	X		X	X	X
MADRS		X		X	X			X	X
EPDS	X	X	X	X	X		X	X	X
PHQ-9	X	X	X	X	X		X	X	X
Plasma PK [q]			X	X	X				
Randomization		X							
Dispense IP		X		X					
IP administration		X (once daily in the evening through Day 14 - inclusive)							

Study Procedure	Study Period / Visit Day								
	Screening Period	Treatment Period [a]				Follow-up Period			
	D −28 to −1	D1 (assessments completed predose)	D3 (± 1 d)	D8 (+ 1 d)	D15 (+ 1 d)	D18 (± 1 d)	D21 (± 1 d)	D28 (± 3 d)	D45/ET (± 3 d)
IP adherence [r]		X							
IP accountability/return				X	X				X [f]
Adverse events [c]	X (from time of ICF throughout the duration of participation)								
Prior/concomitant medications [c, s]	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 = Day; d = day(s); ECG = electrocardiogram; EPDS = Edinburgh Postnatal Depression Scale; ET = early termination; HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ICF = informed consent form; IP = investigational product; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; O = optional; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; PK = pharmacokinetic; SCID-5-CT = Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Clinical Trials Version; PWC-20 = 20-item Physician Withdrawal Checklist; US = United States

When ECG, vital signs, and/or blood draws were scheduled to occur at the same time, the order of assessments was to be as follows: vital signs, ECG, blood draw.

a An unscheduled visit may have been needed if a dose adjustment was deemed necessary by the investigator. Any remaining current dose was to be returned, and the adjusted dose was to be dispensed at this visit.

b Participants in the US only were asked to authorize that their unique participant identifiers be entered into a registry with the intent of identifying participants who may have met exclusion criteria for participation in another clinical study.

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 on the 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). An abbreviated physical examination included a brief medical history followed by targeted physical examination.

f To be completed at ET only for participants who withdrew from the study/stopped study participation before the Day 15 Visit.

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 Urine and serum pregnancy tests were conducted at Screening; the urine test was recommended to precede other Screening assessments. Qualifying criteria were based on serum test results. Urine pregnancy test was to be conducted at all other visits indicated. A urine pregnancy test was also collected as part of the ET assessments for participants who discontinued the study early.

j An optional blood sample for stress hormone levels, kynurenine biochemistry, and markers of inflammation, if consent was given.

k An optional genetic sample for biomarker testing, if consent was given.

l Vital signs included respiratory rate, oral body temperature, heart rate, and blood pressure (supine and standing). Heart rate and blood pressure were collected while the participant was in a supine position at all scheduled time points after the participant had been resting for 5 minutes and then after approximately 3 minutes in the standing position. Vital signs could have been repeated at the discretion of the investigator as clinically indicated.

m Triplicate ECGs were collected.

n The “Baseline/Screening” C-SSRS form was completed at Screening. The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at all subsequent time points.

o The assessment timeframe for HAM-D17 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 scales referred to the past 7 days (1 week) at all visits.

p HAM-D17 was to be completed as early during the visit as possible.

q Plasma samples for PK analysis were collected at each indicated visit. In the event of a dose adjustment at an unscheduled visit, an unscheduled PK sample was to be collected, if

possible, prior to the dose adjustment.

r As local regulations permitted, IP administration was to be monitored via a medication adherence monitoring platform on smartphones to visually confirm IP ingestion. IP adherence was not captured after participants discontinued IP. Optional consent may have been required in regions with restricted regulations.

s Prior medications was collected at Screening and concomitant medications and/or procedures were collected at each subsequent visit.

2.7.6.24.2 試験成績

2.7.6.24.2.1 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 2.7.6.24-3 に示す.

無作為割付けされた試験参加者は 200 例 (50 mg 群 99 例，プラセボ群 101 例)，治験薬の投与を受けた試験参加者は 196 例 (50 mg 群 98 例，プラセボ群 98 例) であり，このうち，完了例は 170 例 (50 mg 群 84 例，プラセボ群 86 例)，中止例は 26 例 (50 mg 群 14 例，プラセボ群 12 例) であった．治験の主な中止理由は，追跡不能 (50 mg 群 6 例，プラセボ群 8 例) 及び試験参加者の申し出 (50 mg 群 4 例，プラセボ群 3 例) であった.

安全性解析対象集団は，未投与例を除く 196 例 (50 mg 群 98 例，プラセボ群 98 例) であった. FAS は, ベースライン後に有効性評価が得られなかった 1 例を除く 195 例 (50 mg 群 98 例，プラセボ群 97 例) であった.

表 2.7.6.24-3 試験参加者の内訳

Category	Placebo n (%)	Zuranolone n (%)	Overall n (%)
Number of participants randomized	101	99	200
Number of participants received IP	98	98	196
Completed study [a]	86 (87.8)	84 (85.7)	170 (86.7)
Prematurely withdrawn from study	12 (12.2)	14 (14.3)	26 (13.3)
Lost to follow-up	8 (8.2)	6 (6.1)	14 (7.1)
Withdrawal by subject	3 (3.1)	4 (4.1)	7 (3.6)
Adverse event	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Physician decision	0	2 (2.0)	2 (1.0)
Other [b]	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Completed IP	91 (92.9)	89 (90.8)	180 (91.8)
Prematurely discontinued IP	7 (7.1)	9 (9.2)	16 (8.2)
Adverse event	2 (2.0)	4 (4.1)	6 (3.1)
Lost to follow-up	3 (3.1)	2 (2.0)	5 (2.6)
Withdrawal by subject	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Subject decision	0	2 (2.0)	2 (1.0)

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 last Follow-up Visit.
b Other reason for premature withdrawal from the study was due to a conflict in the participants new work schedule.
出典：5.3.5.1-09_Table 14.1.1.1, Listing 16.2.1.2

(2) 試験参加者特性

(A) 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.24-4 に示す.

試験参加者の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で明らかな違いはなかった. 本治験の対象疾患により，試験参加者の性別は全例女性であった．試験参加者の年齢の中央値は 31.0 歳 (範囲：19～44 歳) で，BMI の平均値 (標準偏差) は 30.2 (6.31) であった．現病歴については, 試験参加者の 85.7%が初回エピソードであり , 試験参加者の過半数 (50 mg 群 65.3%, プラセボ群 68.4%) が産後 4 週以内の発症であった．試験参加者の 15.3% (50 mg 群，プラセボ

群とも 15.3%) はベースライン時に抗うつ薬を使用していた.

表 2.7.6.24-4 試験参加者の人口統計学的特性及びベースライン特性 (安全性解析対象集団)

Variable	Placebo (N = 98)	Zuranolone (N = 98)	Overall (N = 196)
Age at informed consent date (years)			
Mean (SD)	31.0 (5.95)	30.0 (5.90)	30.5 (5.93)
Median	31.0	30.0	31.0
Min, max	19, 43	19, 44	19, 44
18 to 24 years	12 (12.2)	19 (19.4)	31 (15.8)
25 to 45 years	86 (87.8)	79 (80.6)	165 (84.2)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	56 (57.1)	64 (65.3)	120 (61.2)
Hispanic or Latino	42 (42.9)	33 (33.7)	75 (38.3)
Not Reported	0	1 (1.0)	1 (0.5)
Race, n (%)			
White	69 (70.4)	68 (69.4)	137 (69.9)
Black or African-American	18 (18.4)	25 (25.5)	43 (21.9)
More than One Race	2 (2.0)	3 (3.1)	5 (2.6)
Other	4 (4.1)	0	4 (2.0)
American Indian or Alaska Native	3 (3.1)	0	3 (1.5)
Asian	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Not Reported	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
Education level, n (%)			
Less than or equal to 12th grade, no diploma	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (3.7)
12th grade diploma or GED	32 (33.3)	30 (31.6)	62 (32.5)
Some college but no degree	25 (26.0)	22 (23.2)	47 (24.6)
Occupational associate degree	3 (3.1)	2 (2.1)	5 (2.6)
Academic associate degree	6 (6.3)	6 (6.3)	12 (6.3)
Bachelor’s degree	17 (17.7)	24 (25.3)	41 (21.5)
Master’s degree	9 (9.4)	5 (5.3)	14 (7.3)
Professional degree	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.6)
Civil/Marital status, n (%)			
Married	50 (52.1)	37 (38.9)	87 (45.8)
Never married	37 (38.5)	39 (41.1)	76 (39.8)
Divorced	3 (3.1)	7 (7.4)	10 (5.2)
Domestic partner	6 (6.3)	11 (11.6)	17 (8.9)
Single	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Employment status			
Full-time (≥35 hours per week)	24 (25.0)	32 (33.7)	56 (29.3)
Part-time (<35 hours per week)	10 (10.4)	7 (7.4)	17 (8.9)
Retired	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Unemployed	54 (56.3)	44 (46.3)	98 (51.3)
Other	8 (8.3)	11 (11.6)	19 (9.9)
BMI (kg/m^2)			
≤18.4	0	0	0
18.5 to 24.9	22 (22.4)	20 (20.6)	42 (21.5)
25 to 29.9	34 (34.7)	24 (24.7)	58 (29.7)
≥30	42 (42.9)	53 (54.6)	95 (48.7)
Country			
US	96 (98.0)	95 (96.9)	191 (97.4)
Rest of world	2 (2.0)	3 (3.1)	5 (2.6)
Baseline antidepressant use [a]			
Yes	15 (15.3)	15 (15.3)	30 (15.3)
No	83 (84.7)	83 (84.7)	166 (84.7)
Onset of PPD			

Variable	Placebo (N = 98)	Zuranolone (N = 98)	Overall (N = 196)
3rd trimester	31 (31.6)	34 (34.7)	65 (33.2)
Postpartum	67 (68.4)	64 (65.3)	131 (66.8)
History of PPD			
1st episode	87 (88.8)	81 (82.7)	168 (85.7)
Recurrent episode	11 (11.2)	17 (17.3)	28 (14.3)

BMI = body mass index; GED = General Educational Development; PPD = postpartum depression; SD = standard deviation
a Based on use of medications with WHO-DD ATC level 3 = N06A at the time of first dose of investigational product
Number of participants was used as a denominator of percentages for the respective sections
出典：5.3.5.1-09_Table 14.1.3.1.1, Table 14.1.3.1.3

2.7.6.24.2.2 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 2.7.6.24-5 に，変化量の推移を図 2.7.6.24-1 に示す.

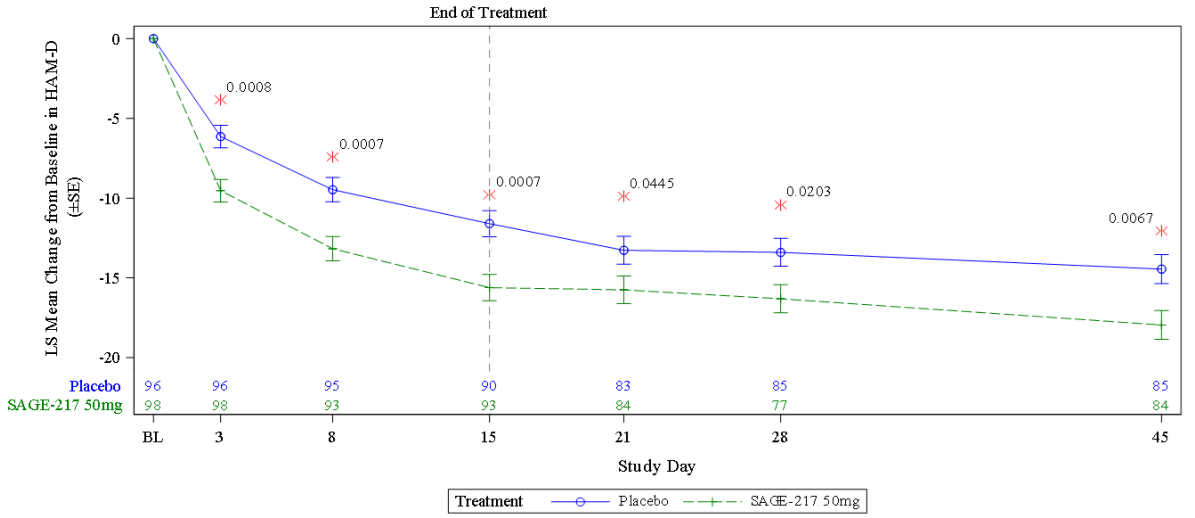
主要評価項目である Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群−15.6，プラセボ群−11.6 であった．50 mg 群とプラセボ群の調整平均値の差 (95%信頼区間) は，−4.0 (−6.3, −1.7) であった．50 mg 群の Day 15 の HAM-D17 合計スコアは，プラセボ群よりも統計学的に有意に減少した (MMRM 解析，p = 0.0007).

表 2.7.6.24-5 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	Placebo (N = 97)			Zuranolone (N = 98)			Treatment Difference (Zuranolone vs. Placebo)		
	n	Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	n	Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Difference (SE)	95% CI	p-value
Baseline	97	28.8 (2.34)	--	98	28.6 (2.49)	--	--	--	--
Day 3	96	22.5 (6.74)	−6.1 (0.710)	98	19.1 (7.23)	−9.5 (0.704)	−3.4 (0.999)	(−5.4, −1.4)	0.0008 [a]
Day 15 (Primary)	90	17.4 (8.44)	−11.6 (0.823)	93	13.0 (7.28)	−15.6 (0.817)	−4.0 (1.159)	(−6.3, −1.7)	0.0007
Day 28	85	15.3 (8.42)	−13.4 (0.875)	77	12.0 (8.20)	−16.3 (0.884)	−2.9 (1.244)	(−5.4, −0.5)	0.0203 [a]
Day 45	85	14.0 (8.77)	−14.4 (0.902)	84	10.7 (8.28)	−17.9 (0.903)	−3.5 (1.277)	(−6.0, −1.0)	0.0067 [a]

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation
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 Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) with treatment, 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.
a p-value is statistically significant (per fixed hierarchal testing for key secondary endpoints [change from baseline HAM-D17 at Days 3, 28, and 45 and change from baseline CGI-S at Day 15]).
出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2

図 2.7.6.24-1 HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の推移 (FAS)



HAM-D = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; LS = least squares; SE = standard error; SAGE-217 = zuranolone
* = $p < 0.05$
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 Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) with treatment (zuranolone 50 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.
Day 15 is statistically significant. Days 3, 28, and 45 are statistically significant, per fixed hierarchal testing for key secondary endpoints. Additional time points, Days 8 and 21 were not adjusted for multiplicity.
出典：5.3.5.1-09_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 2.7.6.24-6，表 2.7.6.24-7 参照).

抗うつ薬使用なしの部分集団における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (調整平均値) は，50 mg 群–16.0，プラセボ群–11.0 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，–5.0 (−7.5, −2.5) であった.

抗うつ薬使用ありの部分集団における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (算術平均値) は，50 mg 群−13.5，プラセボ群−15.2 であった．いずれの群も 15 例以下であったため，群間差は算出していない.

表 2.7.6.24-6 抗うつ薬使用なしの部分集団における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Placebo (N = 82)			Zuranolone (N = 83)			Treatment Difference (Zuranolone vs. Placebo)		
	n	CFB Mean (SD)	CFB LS Mean (SE)	n	CFB Mean (SD)	CFB LS Mean (SE)	LS Mean Difference (SE)	95% CI	p-value
Day 15	75	−10.6 (8.36)	−11.0 (0.889)	78	−16.0 (7.47)	−16.0 (0.882)	−5.0 (1.252)	(−7.5, −2.5)	< .0001

CFB = change from baseline; CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation
The HAM-D total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates improvement. Model used is the Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) with treatment (zuranolone or placebo), baseline HAM-D total score, assessment time point, and time point-by-treatment interaction as fixed effects with unstructured covariance structure.
出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.1.6.1, Table 14.2.1.6.2

表 2.7.6.24-7 抗うつ薬使用ありの部分集団における Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Time Point	Placebo (N = 15)		Zuranolone (N = 15)	
	n	Change from Baseline Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Day 15	15	−15.2 (8.46)	15	−13.5 (8.34)

SD = standard deviation
出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.1.6.1

(2) 重要な副次評価項目

(A) Day 3，Day 28 及び Day 45 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

重要な副次評価項目である Day 3，Day 28 及び Day 45 の HAM-D17 合計スコアは，いずれの時点でもプラセボ群と比較して 50 mg 群で統計学的有意に減少した ($p < 0.05$).

(B) Day 15 の 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 2.7.6.24-8 に示す.

重要な副次評価項目である 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，50 mg 群−2.2，プラセボ群−1.6 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，−0.6 (−0.9, −0.2) であった．50 mg 群の Day 15 の CGI-S スコアは，プラセボ群よりも統計学的有意に減少した ($p = 0.0052$).

表 2.7.6.24-8 時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

Study Visit	Placebo (N = 97)			Zuranolone (N = 98)			Treatment Difference (Zuranolone vs. Placebo)		
	n	Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	n	Mean (SD)	Change from Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Difference (SE)	95% CI	p-value [a]
Baseline	97	4.9 (0.58)	--	98	5.0 (0.66)	--	--	--	--
Day 3	96	4.2 (0.92)	-0.7 (0.103)	98	4.0 (1.15)	-1.0 (0.103)	-0.2 (0.146)	(-0.5, 0.0)	0.0925
Day 8	95	3.8 (1.13)	-1.1 (0.117)	93	3.2 (1.16)	-1.7 (0.118)	-0.6 (0.166)	(-0.9, -0.3)	0.0004
Day 15	90	3.3 (1.33)	-1.6 (0.139)	93	2.8 (1.32)	-2.2 (0.138)	-0.6 (0.196)	(-0.9, -0.2)	0.0052
Day 21	83	3.1 (1.31)	-1.9 (0.142)	84	2.6 (1.30)	-2.3 (0.141)	-0.5 (0.200)	(-0.9, -0.1)	0.0218
Day 28	85	3.0 (1.32)	-1.9 (0.142)	77	2.6 (1.37)	-2.3 (0.144)	-0.4 (0.202)	(-0.8, -0.0)	0.0437
Day 45	85	2.8 1.39	-2.1 (0.142)	84	2.4 (1.27)	-2.6 (0.143)	-0.5 (0.202)	(-0.9, -0.1)	0.0116

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SD = standard deviation
a p-value is statistically significant (per fixed hierarchal testing for key secondary endpoints [change from baseline HAM-D17 at Days 3, 28, and 45 and change from baseline CGI-S at Day 15]).
出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.2

(3) その他の副次評価項目

(A) Day 15 及び Day 45 の 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%以上改善した試験参加者の割合) を表 2.7.6.24-9 に示す.

全ての評価時点で，50 mg 群の HAM-D17 反応率はプラセボ群よりも高かった．Day 15 の HAM-D17 反応率は，50 mg 群 57.0% (53/93 例)，プラセボ群 38.9% (35/90 例) であり，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 2.020 (1.112, 3.670) であった．Day 45 の HAM-D17 反応率は，50 mg 群 61.9% (52/84 例)，プラセボ群 54.1% (46/85 例) であり，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.534 (0.837, 2.812) であった.

最初の反応に至るまでの期間の中央値は，50 mg 群で 9 日 (Q1 = 4 日，Q3 = 22 日)，プラセボ群で 43 日 (Q1 = 9 日，Q3 = 52 日) であった.

表 2.7.6.24-9 時点ごとの HAM-D17 反応率 (FAS)

Study Visit	Placebo (N = 97)		Zuranolone (N = 98)		Treatment Difference [a] (Zuranolone vs. Placebo)		
	n [b]	Responders [c] n (%)	n [n b]	Responders [c] n (%)	OR	95% CI for OR	p-value [d]
Day 3	96	12 (12.5)	98	26 (26.5)	2.637	(1.240, 5.610)	0.0118
Day 8	95	24 (25.3)	93	47 (50.5)	2.986	(1.609, 5.541)	0.0005
Day 15	90	35 (38.9)	93	53 (57.0)	2.020	(1.112, 3.670)	0.0209
Day 21	83	35 (42.2)	84	50 (59.5)	2.152	(1.168, 3.962)	0.0139
Day 28	85	35 (41.2)	77	48 (62.3)	2.393	(1.292, 4.431)	0.0055
Day 45	85	46 (54.1)	84	52 (61.9)	1.534	(0.837, 2.812)	0.1661

CI = confidence interval; OR = odds ratio

a Estimates for OR, 95% CI for OR, and p value are from a GEE for binary response model, with factors for treatment, baseline HAM-D17 total score, baseline antidepressant use, assessment time point, and time point-by-treatment interaction.

b Number of participants with non-missing HAM-D score at the visit as well as at Baseline.

c Number of participants with a HAM-D17 response

d Reported p-values are nominal.

出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.1.4.1, Table 14.2.1.4.2

(B) Day 15 及び Day 45 の HAM-D17 寛解率

時点ごとの HAM-D17 寛解率 (HAM-D17 合計スコアが 7 点以下の試験参加者の割合) を表 2.7.6.24-10 に示す.

全ての評価時点で，50 mg 群の HAM-D17 寛解率はプラセボ群よりも高かった．Day 15 の HAM-D17 寛解率は，50 mg 群 26.9% (25/93 例)，プラセボ群 16.7% (15/90 例) であり，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 1.781 (0.876, 3.621) であった．Day 45 の HAM-D17 寛解率は，50 mg 群 44.0% (37/84 例)，プラセボ群 29.4% (25/85 例) であり，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 2.083 (1.108, 3.915) であった.

最初の寛解に至るまでの期間の中央値は，50 mg 群では 30 日 (Q1 = 15 日，Q3 = 推定不可)，プラセボ群では 50 日 (Q1 = 28 日，Q3 = 推定不可) であった.

表 2.7.6.24-10 時点ごとの HAM-D17 寛解率 (FAS)

Study Visit	Placebo (N = 97)		Zuranolone (N = 98)		Treatment Difference [a] (Zuranolone vs. Placebo)		
	n [b]	Remitters [c]	n [b]	Remitters [c]	OR	95% CI for OR	p-value [d]
Day 3	96	5 (5.2)	98	8 (8.2)	1.638	(0.512, 5.245)	0.4058
Day 8	95	11 (11.6)	93	17 (18.3)	1.676	(0.737, 3.811)	0.2181
Day 15	90	15 (16.7)	93	25 (26.9)	1.781	(0.876, 3.621)	0.1110
Day 21	83	17 (20.5)	84	25 (29.8)	1.547	(0.782, 3.062)	0.2104
Day 28	85	20 (23.5)	77	26 (33.8)	1.502	(0.755, 2.990)	0.2467
Day 45	85	25 (29.4)	84	37 (44.0)	2.083	(1.108, 3.915)	0.0226

CI = confidence interval; OR = odds ratio

a Estimates for OR, 95% CI for OR, and p-value are from a GEE for binary response model, with factors for treatment, baseline HAM-D17 total score, baseline antidepressant use, assessment time point, and time point-by-treatment interaction

b Number of participants with non-missing HAM-D score at the visit.

c Number of participants with HAM-D17 remission (defined as HAM-D17 total score ≤ 7)

d Reported p-values are nominal.

出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.1.5.1, Table 14.2.1.5.2

(C) Day 15 の 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」になった試験参加者の割合) を表 2.7.6.24-11 に示す.

全ての評価時点で，50 mg 群の CGI-I 改善率はプラセボ群よりも高かった．Day 15 の CGI-I 改善率は，50 mg 群 66.7% (62/93 例)，プラセボ群 46.7% (42/90 例) であり，50 mg 群のプラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) は 2.232 (1.223, 4.072) であった.

表 2.7.6.24-11 時点ごとの CGI-I 改善率 (FAS)

Study Visit	Placebo (N = 97)		Zuranolone (N = 98)		Treatment Difference (Zuranolone vs. Placebo)		
	n [a]	Responders [b] n (%)	n	Responders n (%)	OR [c]	95% CI for OR	p-value [d]
Day 3	95	13 (13.7)	98	29 (29.6)	2.615	(1.266, 5.405)	0.0094
Day 8	95	30 (31.6)	93	55 (59.1)	3.117	(1.717, 5.660)	0.0002
Day 15	90	42 (46.7)	93	62 (66.7)	2.232	(1.223, 4.072)	0.0089
Day 21	83	45 (54.2)	84	60 (71.4)	2.223	(1.179, 4.191)	0.0136
Day 28	85	48 (56.5)	77	56 (72.7)	2.122	(1.121, 4.015)	0.0208
Day 45	85	56 (65.9)	84	62 (73.8)	1.686	(0.873, 3.255)	0.1198

CI = confidence interval; OR = odds ratio

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

b CGI-I response is defined as having a CGI-I score of "very much improved" or "much improved". The denominator of percentage is the number of participants with non-missing CGI-score at the visit.

c Odds ratio is the estimate of the odds of having CGI-I response for participants treated with zuranolone relative to that for participants treated with placebo.

d Reported p-values are nominal.

出典：5.3.5.1-09_Table 14.2.2.2.1, Table 14.2.2.2.2

(D) EPDS 合計スコアのベースラインからの変化量

全ての評価時点で，50 mg 群の EPDS 合計スコアは，プラセボ群よりも大きく減少した．Day 15 の EPDS 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−10.3，プラセボ群−8.4 であり，調整平均値の差 (95%信頼区間) は−2.0 (−3.8, −0.1) であった.

(E) PHQ-9 合計スコアのベースラインからの変化量

Day 3 を除く全ての評価時点で，50 mg 群の PHQ-9 合計スコアは，プラセボ群よりも大きく減少した．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−10.5，プラセボ群−8.6 であり，調整平均値の差 (95%信頼区間) は−1.9 (−3.7, 0.0) であった．

2.7.6.24.2.3 安全性

(1) 有害事象

いずれかの群で2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.24-12 に, 全ての副作用を表 2.7.6.24-13 に示す.

有害事象の発現割合は，50 mg 群 66.3% (65/98 例)，プラセボ群 53.1% (52/98 例) であった．50 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は，傾眠，浮動性めまい，鎮静，頭痛，下痢，悪心，尿路感染及び COVID-19 であった．50 mg 群での発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高かった有害事象は，傾眠，鎮静及び COVID-19 であった．有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度の有害事象は 50 mg 群で 3 例 (3.1%)，プラセボ群で 1 例 (1.0%) に認められた．50 mg 群で認められた高度の有害事象のうち，下痢 (1 例) 及び上腹部痛 (1 例) は治療期に発現し，周産期うつ病 (1 例) は治療期後に発現した．この 3 例の事象は治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断され，治験終了までに回復した．プラセボ群の 1 例で認められた高度の有害事象は筋力低下であった．当該事象は治療期に発現し，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断され，治験終了時点で未回復であった．

副作用の発現割合は，50 mg 群 50.0% (49/98 例)，プラセボ群 27.6% (27/98 例) であった．いずれかの群で 5%以上に認められた副作用のうち，50 mg 群での発現割合がプラセボ群よりも高かった副作用は，傾眠，浮動性めまい，鎮静及び下痢であった．また，50 mg 群での発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高かった副作用は，傾眠 (50 mg 群：24.5% [24/98 例]，プラセボ群：5.1% [5/98 例]) 及び鎮静 (50 mg 群：11.2% [11/98 例]，プラセボ群 1.0% [1/98 例]) であった．

表 2.7.6.24-12 いずれかの群で 2%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	Placebo N = 98 n (%)	Zuranolone N = 98 n (%)
Participants with at least one TEAE	52 (53.1)	65 (66.3)
神経系障害	26 (26.5)	50 (51.0)
傾眠	5 (5.1)	26 (26.5)
浮動性めまい	10 (10.2)	13 (13.3)
鎮静	1 (1.0)	11 (11.2)
頭痛	13 (13.3)	9 (9.2)
記憶障害	0	3 (3.1)
感覚鈍麻	0	2 (2.0)
振戦	0	2 (2.0)
胃腸障害	14 (14.3)	13 (13.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 98 n (%)	Zuranolone N = 98 n (%)
下痢	2 (2.0)	6 (6.1)
悪心	6 (6.1)	5 (5.1)
口内乾燥	3 (3.1)	2 (2.0)
上腹部痛	1 (1.0)	2 (2.0)
腹痛	0	2 (2.0)
便秘	2 (2.0)	0
感染症および寄生虫症	8 (8.2)	13 (13.3)
COVID-19	0	5 (5.1)
上気道感染	2 (2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.1)	11 (11.2)
無力症	1 (1.0)	4 (4.1)
疲労	1 (1.0)	3 (3.1)
精神障害	4 (4.1)	10 (10.2)
不安	1 (1.0)	3 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.1)	9 (9.2)
筋肉痛	0	3 (3.1)
筋攣縮	0	2 (2.0)
背部痛	2 (2.0)	1 (1.0)
臨床検査	12 (12.2)	5 (5.1)
血中トリグリセリド増加	4 (4.1)	1 (1.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (2.0)	1 (1.0)
尿中白血球エステラーゼ陽性	3 (3.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0
尿中血陽性	2 (2.0)	0
尿中亜硝酸塩陽性	2 (2.0)	0
プロトロンビン時間延長	2 (2.0)	0
尿中赤血球陽性	2 (2.0)	0
尿中白血球陽性	2 (2.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4.1)	4 (4.1)
発疹	1 (1.0)	2 (2.0)
生殖系および乳房障害	2 (2.0)	2 (2.0)
腟出血	0	2 (2.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.5.1-09_Table 14.3.1.2.1

表 2.7.6.24-13 全ての副作用 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 98 n (%)	Zuranolone N = 98 n (%)
Participants with at least one TEAE related to IP	27 (27.6)	49 (50.0)
神経系障害	19 (19.4)	44 (44.9)
傾眠	5 (5.1)	24 (24.5)
浮動性めまい	8 (8.2)	10 (10.2)
鎮静	1 (1.0)	11 (11.2)
頭痛	7 (7.1)	4 (4.1)
記憶障害	0	2 (2.0)
感覚鈍麻	0	2 (2.0)
振戦	0	2 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo N = 98 n (%)	Zuranolone N = 98 n (%)
協調運動異常	0	1 (1.0)
錯感覚	1 (1.0)	1 (1.0)
構語障害	0	1 (1.0)
過眠症	0	1 (1.0)
群発頭痛	1 (1.0)	0
胃腸障害	8 (8.2)	10 (10.2)
下痢	1 (1.0)	5 (5.1)
悪心	3 (3.1)	3 (3.1)
口内乾燥	3 (3.1)	2 (2.0)
上腹部痛	0	1 (1.0)
嘔吐	0	1 (1.0)
便秘	1 (1.0)	0
おくび	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.1)	6 (6.1)
無力症	1 (1.0)	4 (4.1)
疲労	1 (1.0)	1 (1.0)
異常感	0	1 (1.0)
顔面腫脹	1 (1.0)	0
精神障害	2 (2.0)	6 (6.1)
不安	1 (1.0)	2 (2.0)
錯乱状態	0	1 (1.0)
多幸気分	0	1 (1.0)
幻視	0	1 (1.0)
易刺激性	0	1 (1.0)
早朝覚醒型不眠症	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (4.1)
筋肉痛	0	1 (1.0)
筋攣縮	0	2 (2.0)
筋力低下	0	1 (1.0)
筋骨格硬直	0	1(1.0)
臨床検査	1 (1.0)	1 (1.0)
血中トリグリセリド増加	1 (1.0)	1 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)
ざ瘡	0	1 (1.0)
丘疹性皮疹	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.0)
回転性めまい	0	1 (1.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)
腟出血	0	1 (1.0)
血管障害	1 (1.0)	1 (1.0)
潮紅	1 (1.0)	1 (1.0)
ほてり	1 (1.0)	0
眼障害	0	1 (1.0)
霧視	0	1 (1.0)
心臓障害	0	1 (1.0)
動悸	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0	1 (1.0)
食欲亢進	0	1 (1.0)

IP = investigational product; TEAE = treatment-emergent adverse event

出典：5.3.5.1-09_Table 14.3.1.6

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.24-14 に示す.

死亡は認められなかった.

死亡以外の重篤な有害事象は，50 mg 群で 2 例 4 件が認められた．その内訳は，1 例で治療期に 3 件 (上腹部痛，高血圧及び末梢性浮腫)，他の 1 例で治療期後に 1 件 (周産期うつ病) であった．これらの重篤な有害事象は治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連なしと判断され，治験終了までに回復した.

表 2.7.6.24-14　　重篤な有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

Participant Treatment Group	Age/ Race/ Gender	Preferred Term Verbatim Term	Start Day [a]/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to IP	Action Taken with IP
On-Treatment [b]							
Zuranolone	3[redacted]/W/F	上腹部痛 Right upper quadrant (RUQ) pain	8/38	Recovered /Resolved	Severe	Not related	Dose not changed Concomitant procedures
		末梢性浮腫 Bilateral oedema of the ankles	14/15	Recovered /Resolved	Moderate	Not related	Dose not changed
		高血圧 Hypertension	14/15	Recovered /Resolved	Moderate	Not related	Dose not changed
Posttreatment [c]							
Zuranolone	3[redacted]/B/F	周産期うつ病 Acute worsening of post partum depression secondary to methamphetamine use	22/25	Recovered /Resolved	Severe	Not related	Not applicable

B = black or African-American; F = female; IP = investigational product; W = White
a　Day = number of days since the first dose of investigational product
b　On-treatment AE was defined as a TEAE with onset on or after first dose of investigational product but on or before investigational product last dose date + 1.
c　Posttreatment AE was defined as a TEAE with onset after investigational product last dose date + 1.
出典：5.3.5.1-09_Listing 16.2.7.2

(3)　治験薬の減量に至った，治験薬の投与中止に至った，及び治験の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要約を表 2.7.6.24-15 に，治験薬の投与中止及び治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.24-16 に示す.

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，50 mg 群 16.3% (16/98 例)，プラセボ群 1.0% (1/98 例) であった．50 mg 群で 2 例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は，傾眠 (7.1% [7/98 例])，浮動性めまい (6.1% [6/98 例]) 及び鎮静 (3.1% [3/98 例]) であった．プラセボ群で治験薬の減量に至った有害事象は不安 (1 例) のみであった.

治験薬の減量に至った有害事象が発現した 50 mg 群の 16 例のうち 14 例及びプラセボ群の 1 例は投与を完了した.

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 4.1% (4/98 例)，プラセボ群 2.0%

(2/98 例) であった．治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，50 mg 群の試験参加者に発現した事象は傾眠，鎮静，悪心，筋力低下，上腹部痛，腟出血，ジスキネジア及び異常感で，プラセボ群の試験参加者に発現した事象は，頭痛，浮動性めまい，無力症及びおくびであった．

治験の中止に至った有害事象の発現割合は，50 mg 群 1.0% (1/98 例)，プラセボ群 1.0% (1/98 例) であった．50 mg 群の 1 例に発現した筋力低下は，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断され，当該試験参加者は治験薬の投与及び治験を中止した．プラセボ群の 1 例に発現した無力症及び浮動性めまいは，治験責任 (分担) 医師により治験薬と関連ありと判断され，当該試験参加者は治験薬の投与及び治験を中止した．この 2 例に発現した事象はいずれも治験終了までに回復した．

表 2.7.6.24-15 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	Placebo N = 98 n (%)	Zuranolone N = 98 n (%)
Participants with at least one TEAE leading to Dose Reduction	1 (1.0)	16 (16.3)
神経系障害	0	14 (14.3)
傾眠	0	7 (7.1)
浮動性めまい	0	6 (6.1)
鎮静	0	3 (3.1)
構語障害	0	1 (1.0)
過眠症	0	1 (1.0)
感覚鈍麻	0	1 (1.0)
精神障害	1 (1.0)	1 (1.0)
錯乱状態	0	1 (1.0)
不安	1 (1.0)	0
胃腸障害	0	1 (1.0)
悪心	0	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)
無力症	0	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.0)
COVID-19	0	1 (1.0)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.5.1-09_Table 14.3.1.9

表 2.7.6.24-16　　治験薬の投与中止及び治験の中止に至った有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

Participant Treatment Group	Age/ Race / Gender	Preferred Term	Start Day [a]/ End Day	Outcome	Intensity	Relationship to IP	Discontinuation IP	Discontinuation Study
Placebo	3[redacted]/B/F	おくび	2/3	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
		頭痛	2/3	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
Placebo	3[redacted]/B/F	無力症	2/3	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	Yes
		浮動性めまい	2/3	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	Yes
Zuranolone	3[redacted]/W/F	ジスキネジア	2/14	Recovered/ resolved	Mild	Not related	Yes	No
Zuranolone	2[redacted]/O/F	傾眠	9/14	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
Zuranolone	3[redacted]/W/F	筋力低下	2/11	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	Yes
Zuranolone	2[redacted]/W/F	異常感	1/ ongoing	Not recovered/ not resolved	Mild	Related to IP	Yes	No
		上腹部痛	1/10	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
		腟出血	1/10	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
		悪心	1/18	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
		鎮静	1/22	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No
		傾眠	1/22	Recovered/ resolved	Moderate	Related to IP	Yes	No

B = black or African American; F = female; IP = investigational product; O = other; W = white
a　Day = number of days since the first dose of investigational product
出典：5.3.5.1-09_Table 37

(4)　臨床検査

臨床検査の各検査値のベースラインからの平均ベースラインからの変化量は小さく，群間で同程度であった．治験中に臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった．臨床検査値の異常に関連する重篤な有害事象及び重要な有害事象はなかった．

(5)　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均ベースラインからの変化量は小さく，群間で同程度であった．

50 mg 群の 1 例に重篤な有害事象 (高血圧) が発現した (表 2.7.6.24-14)．当該試験参加者はスクリーニング時点で高血圧の病歴はなかった．当該事象により治験薬の投与中止又は変更，もしくは治験の中止には至らなかった．

(6) 心電図

各測定時点での各投与群の心電図パラメータの平均値の差は小さく，同程度であった．治験中に心電図関連の有害事象は認められなかった．治療期に 480 msec を超える QTcF 間隔が認められた試験参加者はいなかった．QTcF 間隔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低く，群間で同程度であった．QTcF 間隔がベースラインから 60 msec を超えて延長した試験参加者はいなかった．

(7) コロンビア自殺評価スケール

CSSR-S の回答からベースライン時に自殺念慮が認められた試験参加者の割合は，50 mg 群 38.8% (38/98 例)，プラセボ群 29.6% (29/98 例) であった．ベースライン時に自殺念慮及び自殺行動が認められず，ベースライン後の各来院時にも自殺念慮及び自殺行動が認められなかった試験参加者の割合は，50 mg 群で 60.5%～63.6%，プラセボ群で 68.4%～71.8%であった．両投与群とも，試験参加者の大多数ではベースライン後の CSSR-S の自殺念慮の重症度のスコアが変化なし又は改善していた．

50 mg 群の 1 例でベースライン時及び Day 28 の回答から自殺行動が認められた．当該事象は治験薬の投与後 23 日に発現した非重篤の有害事象 (自殺企図) として報告された．当該試験参加者では投与後 11 日にも自殺念慮が認められた．両事象の治験薬との因果関係は，治験責任 (分担) 医師により関連なしと判断され，治験薬の投与に関する処置はなかった．

2.7.6.24.3 結論

重度の産後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．

重要な副次評価項目 (Day 3，Day 28 及び Day 45 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量，Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量) で，50 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に改善した．

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．

2.7.6.25　海外第 3 相長期試験 (217-MDD-303A)

[添付資料 5.3.5.2-01]

2.7.6.25.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.25-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.25-2 及び表 2.7.6.25-3 に，治験デザインの概略を図 2.7.6.25-1 に示す.

表 2.7.6.25-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-MDD-303A
目的	1. 主目的 • うつ病患者を対象として，ズラノロンの初回治療及び/又は再治療の安全性及び忍容性を 1 年間にわたり評価する. 2. 副次目的 • うつ病患者を対象として，ズラノロンの初回治療後の再治療の必要性を 1 年間にわたり評価する. • うつ病患者を対象として，初回 14 日間治療後のズラノロンの初回治療及び/又は再治療の反応を 1 年間にわたり評価する. 3. 探索目的 • うつ病患者を対象としたデジタル表現型を構築し，臨床評価項目との潜在的な相関を評価する. • 睡眠におけるズラノロンの効果を評価する. • 試験参加者の生存，うつ病の重症度，機能，各症状の全体像及びズラノロンでの満足度におけるうつ病の影響に関連する患者報告アウトカムの程度を評価する.
治験デザイン	多施設共同，非盲検，長期試験. 本治験は，スクリーニング期 (最大 28 日間)，治療期 (14 日間)，追跡期 (14 日間) 及び観察期 (48 週間) から構成された．再治療は，観察期 (48 週間) の期間中に直前の治療の最終投与から 8 週間以上空けて可能とした. スクリーニング時に適格と判断された試験参加者は，治験実施計画書第 3 版の前まではズラノロン 30 mg (忍容性不良時は 20 mg に減量可)，治験実施計画書第 3 版以降はズラノロン 50 mg (忍容性不良時は 40 mg に減量可) を 1 日 1 回夕食後に 14 日間服用した．治療期完了後は 14 日間の追跡期に移行した．1 回目の治療期 (治療期 1) の Day 15 までに HAM-D17 反応 (HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少) が得られなかった試験参加者は，1 回目の追跡期 (追跡期 1) 完了後に治験を中止した．HAM-D17 反応が得られた試験参加者は，48 週間の観察期中，臨床評価のため 8 週ごとに来院した．また，試験参加者は再治療の必要性について遠隔で PHQ-9 により 14 日ごとに評価され，PHQ-9 スコアが 10 点以上になった場合，その 1 週間後に治験実施施設で HAM-D17 により評価された．直前の治療の最終投与から 8 週間以上が経過している，かつ PHQ-9 スコアが 10 点以上になってから約 1 週間後に HAM-D17 合計スコアで評価し，20 点以上になった試験参加者は再治療に適格とした. 治療期 14 日間及び追跡期 14 日間を 28 日間の治療サイクルとし，治療期 1 及び追跡期 1 を治療サイクル 1 とし，再治療ごとに番号を付けた．治療サイクルごとに Day 1 から開始した (例：最初の再治療の初日は治療サイクル 2 の Day 1)．治療サイクルの直後から始まる観察期を足した期間を試験期 (治療サイクル 1 の後の観察期を観察期 1 とし，治療サイクル 1 及び観察期 1 を試験期 1 と定義) とした．治験全体の期間で最大 5 回の治療サイクルを実施できることとし，48 週以降は新たな治療サイクルを開始しないこととした．45 週目から 48 週目に再治療を新たに開始した試験参加者は，治療サイクルを最後 (28 日間) まで実施した.

項目	内容
	各群の定義： • 30 mg 群：治療サイクル 1 の Day 1 にズラノロン 30 mg が投与され，最終投与量が 20 又は 30 mg であった試験参加者群 • 用量変更群：治療サイクル 1 の Day 1 はズラノロン 30 mg が投与され，治療サイクルを繰り返したときに 50 mg が投与された試験参加者群 • 30 mg 群併合：30 mg 群と用量変更群を合わせた試験参加者群 • 50 mg 群：治療サイクル 1 の Day 1 にズラノロン 50 mg が投与された試験参加者群
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 75 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 28 点以上かつ HAM-D17 合計スコアが 20 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大うつ病性障害エピソードに関連した自殺企図歴のある患者 • 治療抵抗性うつ病 (現在発症している大うつ病性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 MGH ATRQ で実施) • 現在発症している大うつ病性エピソードに対し，迷走神経刺激療法，電気けいれん療法又はケタミン (エスケタミンを含む) による治療歴がある患者 (エスケタミンは治験実施計画書改訂 2 版で追加) • 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	合計 1200 例 (24 週を完了した試験参加者を 675 例以上，56 週まで完了した試験参加者を 235 例以上)
症例数の設定根拠	症例数について，正式な症例数計算は行わず，24 週を完了した試験参加者を 675 例以上，56 週まで完了した試験参加者を 235 例以上とするために，1200 例と設定した.
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)
投与方法	治験実施計画書第 3 版の前まではズラノロン 30 mg (忍容性不良時は 20 mg) を，治験実施計画書第 3 版以降はズラノロン 50 mg (忍容性不良時は 40 mg) を 1 日 1 回夕食 (脂肪含有食) 後経口投与
投与期間	各治療期 14 日間
併用禁止薬 (療法)	以下のクラスの薬物治療を特定の期間禁止した. • ベンゾジアゼピン，バルビツール酸塩，$GABA_A$ モジュレータ (例：エスゾピクロン，ゾピクロン，zaleplon，ゾルピデム，brexanolone) 及び GABA 含有市販サプリメントの使用を，治療サイクル 1 ではズラノロンの初回投与前 28 日から追跡期 14 日間，その後，新たな治療サイクル前 7 日から当該治療サイクルの追跡期まで禁止 • 消失半減期 48 時間以上のベンゾジアゼピン及び GABA モジュレータの使用をズラノロンの初回投与前 60 日から治験期間中，禁止 • 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，治療サイクル 1 前 14 日から治験期間中，禁止 • 非 GABA 系抗不眠症薬 (例：不眠症用の処方箋薬，市販睡眠補助剤，メラトニン)

項目	内容
	の使用を，ズラノロンの初回投与前 14 日から治療期 1 の 14 日間，その後，新たな治療サイクル前 1 日から当該治療サイクルの追跡期まで禁止 (不眠症以外の適応症のためだけに日中抗ヒスタミン薬を使用することは許容した) • 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) 及びオピオイドの使用を治療サイクル 1 前 28 日から治験期間中，禁止 • その他の治験薬又は治験機器の使用をスクリーニング前 30 日から治験期間中, 禁止 • 強力な CYP3A4 阻害薬の使用を治療サイクル前 28 日以内又は 5 半減期以内 (どちらか長い方) 及び治療サイクル中はいずれの時点でも禁止 • 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) の使用を治療サイクル前 28 日以内及び治療サイクル中はいずれの時点でも禁止
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，治療期 1 から追跡期の期間 (治療サイクル 1 の Day 28 まで), 併用可能とした. 抗うつ薬の使用を中止する試験参加者は，Day 1 の 60 日以上前に中止することとした. 観察期中に，抗うつ薬を同一用量で継続使用すること，又は新規の抗うつ薬を使用することは許容した. 同一用量の抗うつ薬を使用している試験参加者でうつ症状が悪化 (PHQ-9 スコアで 10 点以上) したとき，HAM-D17 合計スコアが 20 点未満の場合は頓用での薬物治療を推奨し, HAM-D17 合計スコアが 20 点以上の場合は使用している抗うつ薬を増量するか, 新規の抗うつ薬を使用してよいこととした. 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，少なくとも追跡期 1 の 14 日間継続することとした.
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 主要評価項目 • 以下の項目で評価したズラノロンの初回治療及び再治療の安全性及び忍容性 : – 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 – 臨床検査，バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化量 – C-SSRS による自殺念慮又は自殺行動 2. 副次評価項目 • 以下の項目で評価したズラノロンの再治療の必要性 : – 最初の再治療までの日数 (カプランマイヤー曲線) – 再治療の基準に達した試験参加者数 – 各試験参加者の再治療のサイクル数 • 以下の項目で評価した初回治療及び/又は再治療の反応 : – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の 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) – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の 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) – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の CGI-I 改善率 (CGI-I スコアが「著明改善」又は「中等度改善」となった試験参加者の割合) – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 3. 探索的評価項目 • ISI で評価した睡眠におけるズラノロンの作用 – 各治療サイクルの ISI 合計スコアのベースラインからの変化量 • PHQ-9 で評価した患者報告うつ病症状 – 各治療サイクルの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量
統計解析方法	1. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団 (ズラノロンの投与を受けた全試験参加者) を対象とし，試験期ごとの安全性解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち対象とする治療サイクルでズラノロンの投与を受けた試験参加者とした.

項目	内容
	有害事象は，MedDRA (version 24.0) の用語で読み替え，器官別大分類及び基本語，重症度並びに治験薬との因果関係ごとに要約した．有害事象はさらに発現した試験期ごとに分類した．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． 有害事象は，全体及び試験期ごとに，安全性解析対象集団を対象として，有害事象が認められた試験参加者数及び発現割合，最大重症度ごとの有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験の中止に至った有害事象，死亡及び重篤な有害事象について要約した． 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図は，試験期ごとに実測値，ベースラインからの変化量及び試験期ごとのベースラインからの変化量に対して記述統計量により要約した．C-SSRS についても治療期ごとに要約した． 2. 有効性の評価 有効性の解析は，FAS (治療サイクル 1 の Day 15 で HAM-D17 反応を有し，中止がある場合は治療サイクル 1 の完了後に治験の中止となった安全性解析対象集団の全試験参加者) を対象とした．30 to 50 mg 群は，治療サイクル 1 の Day 1 でズラノロン 30 mg を投与され，その後の治療サイクルの Day 1 でズラノロン 50 mg を投与された安全性解析対象集団の全試験参加者とした． カプランマイヤー曲線を最初の再治療までの日数に対して作成し，estimand は，全体，30 mg 群，30 to 50 mg 群，30 mg 群併合及び 50 mg 群での最初の再治療までの日数の中央値とした．また，再治療を 1 回以上必要とした試験参加者数及び割合 (再治療の基準に該当したが，必ずしも再治療を実施したとは限らない) 並びに試験参加者ごとの治療サイクル数を要約した．HAM-D17 合計スコア，サブスケールスコア (中核症状，不安症状，Bech-6 及び Maier) 及び各スコアの記述統計量を要約した．HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率を記述統計量で要約し，棒グラフを作成した．CGI-I 改善率を記述統計量で要約し，その他の有効性評価項目も同様に要約した．
実施地域及び施設数	米国，85 医療機関
治験期間	2019 年 2 月～2023 年 6 月

表 2.7.6.25-2 観察・検査項目及び実施時期 (Part A のスクリーニング期，治療期及び追跡期)

	Screening Period[a,b]	Cycle[c]			
		Open-label Treatment Period (Initial and Repeat Treatments)			Follow-up
Days	**Day −28 to Day −1**	**Day 1**	**Day 8 (+1 day)**	**Day 15 (±1 day)/EOT[d]**	**Day 28 (±1 day) and/or ET**
Study Procedure					
Informed consent	X				
Duplicate participant check[e]	X				
Inclusion/exclusion	X	X			
Demographics	X				
Medical/family history	X				
SCID-5-CT	X				
ICD-10	X				
MGH ATRQ	X				
Serum FSH test[f]	X				
Physical examination[g]	X	X			
Body weight/height	X			X (weight only)	
Clinical laboratory assessments[h]	X	X	X	X	
Drug and alcohol screen[i]	X	X	X	X	
Pregnancy test[j]	X	X		X	
Hepatitis & HIV screen	X				
Exploratory blood sample[k]	O		O	O	
Exploratory genetic sample[l]	O				
Vital signs[m]	X	X	X	X	X
12-lead ECG[n]	X	X		X	
C-SSRS[o]	X	X	X	X	X
MADRS	X	X			
HAM-D17[p,q]	X	X	X	X	X[r]
CGI-S	X	X	X	X	X
CGI-I			X	X	X
PHQ-9		X	X	X	X
SDS		X		X	X
PSQ		X		X	
ISI		X	X	X	X
Zuranolone dispensation		X	X		
Zuranolone administration		X (Day 1 through Day 14)			
Zuranolone accountability/return			X	X	
Digital phenotyping (mobile device application)[b,s]	O				
Adverse events/SAEs[t]	X				

	Screening Period[a,b]	Cycle[c]			
		Open-label Treatment Period (Initial and Repeat Treatments)			Follow-up
Days	**Day −28 to Day −1**	**Day 1**	**Day 8 (+1 day)**	**Day 15 (±1 day)/EOT[d]**	**Day 28 (±1 day) and/or ET**
Study Procedure					
Prior/concomitant medications[u]	X				

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ECG = electrocardiogram; EOT = end-of-treatment; ET = early termination; FSH = follicle stimulating hormone; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; HIV = human immunodeficiency virus; ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10; ISI = Insomnia Severity Index; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MGH ATRQ = Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire; O = Optional; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; PSQ = patient status questionnaire; 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

a Screening procedures were conducted before Initial (Treatment Cycle 1) Treatment Period only.

b A minimum of 14 days of screening was recommended for participants who consented to use the mobile phone-supported software application for digital phenotyping. If all other criteria were met, a participant may have proceeded to enrollment with fewer than 14 days of digital phenotyping data collection.

c Each treatment cycle was 28 days (±1 day) and comprised of a 14-day treatment period and a 14-day follow-up period. The initial treatment period was considered Treatment Cycle 1 and repeat treatments were numbered sequentially. Each treatment cycle began with Day 1 (eg, the first day of the first repeat treatment was Treatment Cycle 2 Day 1).

d Participants who discontinued treatment early returned to the site for an EOT visit as soon as possible, preferably the day after treatment was discontinued. The Follow-up Visit was to occur 14 days after the last dose of zuranolone. Participants who discontinued treatment due to tolerability were followed without any further administration of zuranolone in any subsequent cycle. If at any time after the EOT visit, a participant decided to terminate the study, the participant returned for an ET visit. The EOT and ET visits could be on the same day if a participant discontinued zuranolone and terminated the study on the same day during a clinic visit; in this case, all events scheduled for the EOT visit were conducted.

e Participants were asked to authorize that their unique participant identifiers be entered into a registry with the intent of identifying participants who may meet exclusion criteria due to participation in another clinical study.

f 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.

g 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).

h Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis.

i The drug and alcohol screen included urine toxicology for selected drugs of abuse and breath test for alcohol.

j Serum pregnancy test was conducted at Screening and urine pregnancy test thereafter.

k An optional blood sample for hormone and exploratory biochemistry testing was collected, if consent was given.

l An optional genetic sample for biomarker testing was collected, if consent was given.

m 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 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. When vital signs and blood draw are scheduled at the same time, vital signs were obtained first.

n Triplicate ECGs were collected. When ECG and blood draw were scheduled at the same time, ECG was performed before the blood draw.

o 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.

p The HAM-D17 was completed as early as possible during the visit.

q The assessment timeframe for the HAM-D17 scale referred to the past 7 days (1 week).

r Participants who did not exhibit a response, defined as a ≥50% reduction from baseline in HAM-D17 total score, by Day 15 of the initial treatment were terminated from the study upon completion of the Follow-up Visit.

s Participants who provided consent were to use a mobile-phone supported software application beginning at the Screening Visit through the duration of the study.

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

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

表 2.7.6.25-3 観察・検査項目及び実施時期 (Part A の観察期)

	Observational Period[a] (Day 29 through Week 52)			
	Remote Assessment Q2W (±1 day)	**Visit Q8W/ET (±3 days)**	**Unscheduled Visit (as needed)[b]**	**EOS/Week 52 (±7 days)**
Study Procedures				
PHQ-9[c]	X[d]	X	X	X
Abbreviated physical examination		X		X
Body weight		X		X
Clinical laboratory assessments		X		X
Drug and alcohol screen		X		X
Pregnancy test		X		X
Vital signs		X		X
12-lead ECG		X		X
C-SSRS		X		X
HAM-D17[e]		X	X	X
CGI-S		X		X
CGI-I		X		X
SDS		X	X	X
ISI		X	X	X
Concomitant medications[f]		X	X	X
Digital phenotyping (mobile device application)[g]	O			
Adverse events/SAEs[h]	X			

CGI-I = Clinical Global Impression – Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression – Severity; C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ET = early termination; ECG = electrocardiogram; EOS = end-of-study; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; ISI = Insomnia Severity Index; O = Optional; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; Q2W = every 14 days; Q8W = every 8 weeks; SAE = serious adverse event; SDS = Sheehan Disability Scale

a Within an observational period, the Q2W remote assessments began on Day 42 (±1 day) and occurred every 14 days thereafter. The Q8W visits began on Day 70 (±3 days) and occurred every 8 weeks (56 days) thereafter.

b A participant was to return to the site outside of the Q8W visit schedule if the PHQ-9 score was ≥10 and/or upon any suicidal thoughts or behaviors.

c All PHQ-9 assessments were performed via a mobile phone-supported software application.

d The participant completed the PHQ-9 every 14 days; if the PHQ-9 score was ≥10, then the participant returned to the site in approximately 1 week for the clinician-administered HAM-D17 assessment. If the HAM-D17 total score was <20, the participant completed the PHQ-9 on a weekly basis. The participant was to return to the site for the HAM-D17 assessment each week that the PHQ-9 score remained ≥10; if the PHQ-9 score was <10, the participant completed the PHQ-9 every 14 days thereafter.

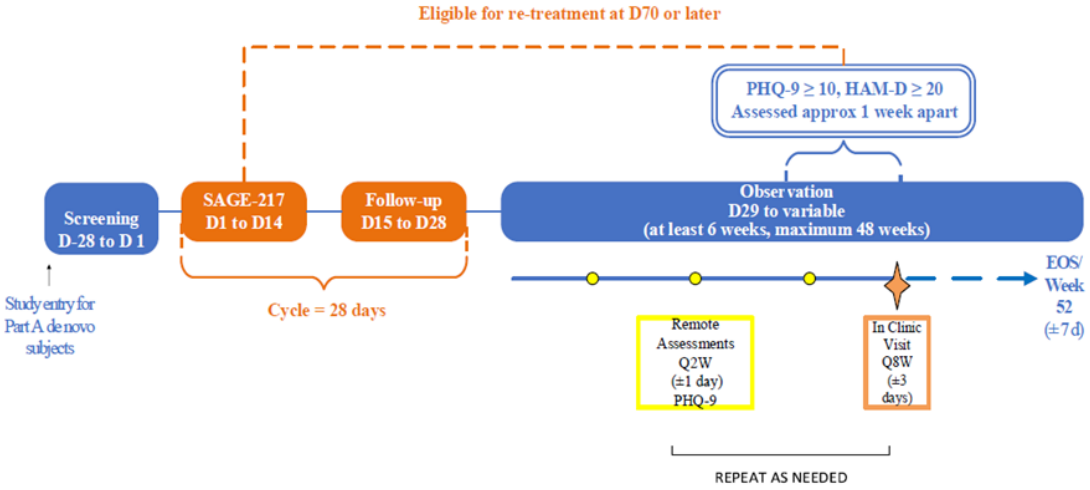
e If the HAM-D17 total score was ≥20 (assessed approximately 1 week after a PHQ-9 score ≥10) and it had been at least 8 weeks since the last treatment day of the previous treatment cycle (eg, Day 70 or later), the participant was to undergo repeat treatment. If the HAM-D17 total score was ≥20 but it has been less than 8 weeks since the last treatment day of the previous treatment cycle (eg, Day 69 or earlier), see Section “Prior and Concomitant Medications and/or Supplements” in the CSR for guidance on allowable interventions. The participant completed the PHQ-9 on a weekly basis until the 8-week period had lapsed, at which time the participant may have undergone repeat treatment, or until the PHQ-9 score was <10.

f Concomitant medications were collected at each in-clinic visit.

g Participants who provided consent for digital phenotyping were to use a mobile phone-supported software application beginning at the Screening Visit through the duration of the study.

h Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the study.

図 2.7.6.25-1 治験デザインの概略



Approx = approximately; D = Day; EOS = end-of-study; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; Q2W = every 14 days; Q8W = every 8 weeks; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; SAGE-217 = zuranolone
The observational period only applied to those participants who exhibited a HAM-D17 response by Day 15 with the initial treatment, defined as a ≥ 50% reduction in HAM-D17 score from baseline. De novo participants who did not exhibit a HAM-D17 response by Day 15 of Cycle 1 were terminated from the study upon completion of the Day 28 follow-up visit. De novo participants who exhibited a HAM-D17 response by Day 15 of Cycle 1 were eligible for repeat treatment at Day 70 or later.

2.7.6.25.2 試験成績

2.7.6.25.2.1 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 2.7.6.25-4 に示す.

ズラノロンが投与された試験参加者は，1238 例 (30 mg 群併合 725 例 [30 mg 群 645 例，30 to 50 mg 群 80 例]，50 mg 群 513 例) であった．1 年間の治験を完了した試験参加者は，全体で 42.4% (525/1238 例)，30 mg 群併合で 43.0% (312/725 例)，50 mg 群で 41.5% (213/513 例) であった．最も多い治験の中止理由は，治療サイクル 1 の Day 15 の HAM-D17 反応の未達であり，全体で 23.3% (289/1238 例)，30 mg 群併合で 23.9% (173/725 例)，50 mg 群で 22.6% (116/513 例) であった.

表 2.7.6.25-4 試験参加者の内訳 (全試験参加者)

Category	30 mg 群	用量変更群	30 mg 群併合	50 mg 群	全体
Number of participants who received zuranolone , N	645	80	725	513	1238
Completed Treatment Cycle 1[a], n (%)	445 (69.0)	80 (100)	525 (72.4)	362 (70.6)	887 (71.6)
Prematurely withdrawn from study during Treatment Cycle 1[a], n (%)	200 (31.0)	0	200 (27.6)	151 (29.4)	351 (28.4)
Participant did not meet 50% reduction in HAM-D17, n(%)	145 (22.5)	0	145 (20.0)	97 (18.9)	242 (19.5)
Adverse event, n (%)	14 (2.2)	0	14 (1.9)	33 (6.4)	47 (3.8)
Withdrawal by participant, n (%)	14 (2.2)	0	14 (1.9)	10 (1.9)	24 (1.9)
Lost to follow-up, n (%)	15 (2.3)	0	15 (2.1)	7 (1.4)	22 (1.8)
Non-compliance, n (%)	3 (0.5)	0	3 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.4)
Protocol deviation, n (%)	4 (0.6)	0	4 (0.6)	0	4 (0.3)
Physician decision, n (%)	3 (0.5)	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)
Sponsor decision, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
Other, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
Prematurely discontinued from zuranolone during Treatment Period 1[b], n (%)	41 (6.4)	1 (1.3)	42 (5.8)	51 (9.9)	93 (7.5)
Adverse event, n (%)	16 (2.5)	0	16 (2.2)	34 (6.6)	50 (4.0)
Non-compliance, n (%)	6 (0.9)	0	6 (0.8)	6 (1.2)	12 (1.0)
Withdrawal by participant, n (%)	6 (0.9)	0	6 (0.8)	6 (1.2)	12 (1.0)
Lost to follow-up, n (%)	7 (1.1)	0	7 (1.0)	2 (0.4)	9 (0.7)
Participant decision, n (%)	3 (0.5)	1 (1.3)	4 (0.6)	3 (0.6)	7 (0.6)
Physician decision, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Protocol deviation, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Other, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Prematurely discontinued study treatment[c], n (%)	57 (8.8)	4 (5.0)	61 (8.4)	60 (11.7)	121 (9.8)
Completed study[d], n (%)	236 (36.6)	76 (95.0)	312 (43.0)	213 (41.5)	525 (42.4)
Prematurely withdrawn from study, n (%)	409 (63.4)	4 (5.0)	413 (57.0)	300 (58.5)	713 (57.6)
Participant did not meet 50% reduction in HAM-D17[e], n (%)	173 (26.8)	0	173 (23.9)	116 (22.6)	289 (23.3)
Withdrawal by participant, n (%)	100 (15.5)	1 (1.3)	101 (13.9)	72 (14.0)	173 (14.0)
Lost to follow-up, n (%)	54 (8.4)	0	54 (7.4)	45 (8.8)	99 (8.0)
Adverse event, n (%)	30 (4.7)	1 (1.3)	31 (4.3)	42 (8.2)	73 (5.9)
Protocol deviation, n (%)	26 (4.0)	0	26 (3.6)	6 (1.2)	32 (2.6)
Physician decision, n (%)	10 (1.6)	1 (1.3)	11 (1.5)	7 (1.4)	18 (1.5)
Non-compliance, n (%)	4 (0.6)	0	4 (0.6)	4 (0.8)	8 (0.6)
Sponsor decision, n (%)	2 (0.3)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
Pregnancy, n (%)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Other, n (%)	9 (1.4)	1 (1.3)	10 (1.4)	7 (1.4)	17 (1.4)

HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale

a A treatment cycle was defined as 14 days of zuranolone treatment, followed by 14 days of follow up.

b A treatment period was defined as 14 days of zuranolone treatment.
c "Prematurely discontinued study treatment or completed study treatment" is based on the information collected on the Study Treatment Completion/Discontinuation CRF page.
d A participant completed the study if he/she completed a full year in the study and is derived from the study conclusion CRF page with completion question answered Yes.
e Additional participants were prematurely withdrawn from the study for not meeting the 50% reduction in HAM-D17 in Treatment Cycle 1 after completing Treatment Cycle 1.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.1.1

治療サイクル (14 日間の治療期及び 14 日間の追跡期) ごとの投与例，完了例及び中止例，並びに治療サイクル 2～5 の適格試験参加者数を表 2.7.6.25-5 に示す.

治療サイクル 1 の実施例は 1238 例，中止例は 93 例 (7.5%)，治療サイクル 2 の実施例は 433 例，中止例は 16 例 (3.7%)，治療サイクル 3 の実施例は 228 例，中止例は 6 例 (2.6%)，治療サイクル 4 の実施例は 130 例，中止例は 2 例 (1.5%)，治療サイクル 5 の実施例は 55 例，中止例は 2 例 (3.6%) であった.

FAS において試験参加者の治験完了までの日数の中央値 (四分位範囲) は，全体で 362 (219～366) 日，30 mg 群で 354 (161～365) 日，用量変更群で 365 (360～370.5) 日，30 mg 群併合で 361 (204～366) 日，50 mg 群で 363 (246～366) 日であった.

表 2.7.6.25-5 治療サイクルごとの投与例，完了例及び中止例，並びに治療サイクル 2～5 の適格試験参加者数 (安全性解析対象集団)

Category	30 mg 群	用量変更群	30 mg 群併合	50 mg 群	全体
Participants dosed in Treatment Cycle 1 (Safety Set)	645	80	725	513	1238
Discontinued treatment in Treatment Cycle 1[a], n (%)	41 (6.4)	1 (1.3)	42 (5.8)	51 (9.9)	93 (7.5)
Completed treatment in Treatment Cycle 1[a], n (%)	604 (93.6)	79 (98.8)	683 (94.2)	462 (90.1)	1145 (92.5)
Excluded from FAS (non-responders at Treatment Cycle 1 Day 15 and Day 15 responders who withdrew prior to Day 28)	195	0[b]	195	123	318
Non-responders at Treatment Cycle 1 Day 15	180 (30.0)	0	180 (26.5)	116 (25.2)	296 (25.9)
Day 15 responders who withdrew prior to Day 28	15 (2.5)	0	15 (2.2)	7 (1.5)	22 (1.9)
Participants in FAS continuing in Observational Period 1/completed Treatment Cycle 1[c], N	409	80	489	338	827
Not eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 2 (discontinued before 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 1)[d], n (%)	17 (4.2)	0	17 (3.5)	13 (3.8)	30 (3.6)
Eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 2 (completed at least 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 1)[d], n (%)	392 (95.8)	80 (100)	472 (96.5)	325 (96.2)	797 (96.4)
Dosed in Treatment Cycle 2[e], n (%)	199 (50.8)	80 (100)	279 (59.1)	154 (47.4)	433 (54.3)
Discontinued treatment in Treatment Cycle 2[f], n (%)	11 (5.5)	1 (1.3)	12 (4.3%)	4 (2.6)	16 (3.7)
Completed treatment in Treatment Cycle 2[f], n (%)	188 (94.5)	79 (98.8)	267 (95.7)	150 (97.4)	417 (96.3)
Participants in FAS continuing in Observational Period 2/completed Treatment Cycle 2, N	179	79	258	152	410
Not eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 3 (discontinued before 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 2)[d], n (%)	13 (7.3)	3 (3.8)	16 (6.2)	8 (5.3)	24 (5.9)
Eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 3 (completed at least 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 2)[d], n (%)	166 (92.7)	76 (96.2)	242 (93.8)	144 (94.7)	386 (94.1)
Dosed in Treatment Cycle 3[e], n (%)	83 (50.0)	71 (93.4)	154 (63.6)	74 (51.4)	228 (59.1)
Discontinued treatment in Treatment Cycle 3[f], n (%)	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (1.3)	4 (5.4)	6 (2.6)
Completed treatment in Treatment Cycle 3[f], n (%)	82 (98.8)	70 (98.6)	152 (98.7)	70 (94.6)	222 (97.4)

Category	30 mg 群	用量変更群	30 mg 群併合	50 mg 群	全体
Participants in FAS continuing in Observational Period 3/completed Treatment Cycle 3, N	82	71	153	70	223
Not eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 4 (discontinued before 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 3)[d], n (%)	8 (9.8)	8 (11.3)	16 (10.5)	11 (15.7)	27 (12.1)
Eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 4 (completed at least 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 3)[d], n (%)	74 (90.2)	63 (88.7)	137 (89.5)	59 (84.3)	196 (87.9)
Dosed in Treatment Cycle 4[e], n (%)	43 (58.1)	53 (84.1)	96 (70.1)	34 (57.6)	130 (66.3)
Discontinued treatment in Treatment Cycle 4[f], n (%)	1 (2.3)	0	1 (1.0)	1 (2.9)	2 (1.5)
Completed treatment in Treatment Cycle 4[f], n (%)	42 (97.7)	53 (100)	95 (99.0)	33 (97.1)	128 (98.5)
Participants in FAS continuing in Observational Period 4/completed Treatment Cycle 4, N	42	52	94	33	127
Not eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 5 (discontinued before 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 4)[d], n (%)	8 (19.0)	7 (13.5)	15 (16.0)	9 (27.3)	24 (18.9)
Eligible for repeat treatment in Treatment Cycle 5 (completed at least 8 weeks since last dose in Treatment Cycle 4)[d], n (%)	34 (81.0)	45 (86.5)	79 (84.0)	24 (72.7)	103 (81.1)
Dosed in Treatment Cycle 5[e], n (%)	20 (58.8)	23 (51.1)	43 (54.4)	12 (50.0)	55 (53.4)
Discontinued treatment in Treatment Cycle 5[f], n (%)	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)	0	2 (3.6)
Completed treatment in Treatment Cycle 5[f], n (%)	19 (95.0)	22 (95.7)	41 (95.3)	12 (100.0)	53 (96.4)
Participants in FAS continuing in Observational Period 5/completed Treatment Cycle 5, N	20	22	42	12	54
Completed the study/1 year follow up[d], n (%)	20 (100)	21 (95.5)	41 (97.6)	12 (100.0)	53 (98.1)

FAS = full analysis set
A treatment cycle was defined as 14 days of zuranolone treatment, followed by 14 days of follow up. An observational period was defined as the time between end of 1 treatment cycle and the beginning of the next treatment cycle.
a Denominator for percentages is the number of participants who dosed in Treatment Cycle 1.
b One participant was a non-responder in Treatment Cycle 1 but completed the study. The participant was included in the FAS.
c Following treatment completion in a given treatment cycle, non-responders in that cycle and Day 15 responders who prematurely withdrew prior to Day 28 were excluded from participants in the FAS who continued in the observational period.
d Denominator for percentages is the number of FAS participants who completed Treatment Cycle X (continuing in the respective Observational Period X).
e Denominator for percentages is the number of participants who were eligible for repeat treatment in Treatment Cycle X (completed at least 8 weeks since last dose in last treatment cycle).
f Denominator for percentages is the number of FAS participants dosed in Treatment Cycle X.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.1.3

試験全体の安全性解析対象集団及び FAS，並びに治療サイクルごとの安全性解析対象集団の試験参加者数を表 2.7.6.25-6 に示す.

試験全体の安全性解析対象集団は，全体で 1238 例，30 mg 群併合で 725 例，50 mg 群で 513 例であり，試験全体の FAS は，全体で 827 例，30 mg 群併合で 489 例，50 mg 群で 338 例であった.

治療サイクル 2～5 の安全性解析対象集団は，治療サイクル 2 では全体で 440 例，30 mg 群併合で 286 例，50 mg 群で 154 例，治療サイクル 3 では全体で 231 例，30 mg 群併合で 157 例，50 mg 群で 74 例，治療サイクル 4 では全体で 130 例，30 mg 群併合で 96 例，50 mg 群で 34 例，治療サイクル 5 では全体で 55 例，30 mg 群併合で 43 例，50 mg 群で 12 例であった.

表 2.7.6.25-6　　試験全体の安全性解析対象集団及び FAS，並びに治療サイクルごとの安全性解析対象集団の試験参加者数

Data Set	Number (%) of Participants				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Safety set[a]	645 (100)	80 (100)	725 (100)	513 (100)	1238 (100)
FAS[b]	409 (63.4)	80 (100)	489 (67.4)	338 (65.9)	827 (66.8)
Period-specific Safety Set[c]					
Safety set for Study Period 2	206 (31.9)	80 (100)	286 (39.4)	154 (30.0)	440 (35.5)
Safety set for Study Period 3	86 (13.3)	71 (88.8)	157 (21.7)	74 (14.4)	231 (18.7)
Safety set for Study Period 4	43 (6.7)	53 (66.3)	96 (13.2)	34 (6.6)	130 (10.5)
Safety set for Study Period 5	20 (3.1)	23 (28.8)	43 (5.9)	12 (2.3)	55 (4.4)

FAS = full analysis set
Percentages used denominator of number of participants in the Safety Set.
a The Safety Set was defined as all participants who received zuranolone.
b The FAS was defined as all participants in the Safety Set who had HAM-D17 response at Day 15 in Treatment Cycle 1 and a discontinuation from study date, if any, after the end of Treatment Cycle 1.
c The Period-specific Safety Set was defined as all participants who received zuranolone in the corresponding treatment cycle.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.1.1

(2)　試験参加者特性

試験全体の安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.25-7 に示す.

全体では，性別は女性 (66.2%)，民族は非ヒスパニック系又はラテン系 (76.8%) の割合が高かった．各群では，人口統計学的特性は群間で類似していた.

年齢の中央値 (範囲) は，全体で 45.0 (18～75) 歳であった．最も多く報告された人種は，白人 (全体で 81.0%) であり，次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人 (全体で 12.9%) であった．体重の平均値 (SD) は，全体で 84.36 (20.010) kg，BMI の平均値 (SD) は，全体で 29.79 (6.431) であった.

表 2.7.6.25-7　　人口統計学的特性 (試験全体の安全性解析対象集団)

Variable	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Age at informed consent (years)					
Mean (SD)	44.7 (14.31)	47.5 (12.71)	45.0 (14.16)	43.7 (15.01)	44.4 (14.53)
Median	44.0	49.5	45.0	44.0	45.0
Minimum, maximum	18, 75	25, 73	18, 75	18, 75	18, 75
18 to 24, n (%)	53 (8.2)	0	53 (7.3)	57 (11.1)	110 (8.9)
25 to 50, n (%)	349 (54.1)	42 (52.5)	391 (53.9)	259 (50.5)	650 (52.5)
51 to 64, n (%)	175 (27.1)	30 (37.5)	205 (28.3)	145 (28.3)	350 (28.3)
Elderly, n (%)					
No (< 65 years)	577 (89.5)	72 (90.0)	649 (89.5)	461 (89.9)	1110 (89.7)
Yes (≥ 65 years)	68 (10.5)	8 (10.0)	76 (10.5)	52 (10.1)	128 (10.3)
Sex, n (%)					
Female	423 (65.6)	66 (82.5)	489 (67.4)	331 (64.5)	820 (66.2)
Male	222 (34.4)	14 (17.5)	236 (32.6)	182 (35.5)	418 (33.8)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	506 (78.4)	43 (53.8)	549 (75.7)	402 (78.4)	951 (76.8)
Hispanic or Latino	139 (21.6)	37 (46.3)	176 (24.3)	111 (21.6)	287 (23.2)
Race, n (%)					
White	499 (77.4)	72 (90.0)	571 (78.8)	432 (84.2)	1003 (81.0)
Black or African-American	108 (16.7)	7 (8.8)	115 (15.9)	45 (8.8)	160 (12.9)
Asian	22 (3.4)	1 (1.3)	23 (3.2)	18 (3.5)	41 (3.3)
More than 1 race	11 (1.7)	0	11 (1.5)	7 (1.4)	18 (1.5)

Variable	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
American-Indian or Alaska native	1 (0.2)	0	1 (0.1)	6 (1.2)	7 (0.6)
Other	3 (0.5)	0	3 (0.4)	4 (0.8)	7 (0.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)
Education level, n (%)					
≤ 12th grade, no diploma	28 (4.3)	13 (16.3)	41 (5.7)	17 (3.3)	58 (4.7)
12th grade diploma or GED	128 (19.8)	13 (16.3)	141 (19.4)	78 (15.2)	219 (17.7)
Some college but no degree	175 (27.1)	16 (20.0)	191 (26.3)	128 (25.0)	319 (25.8)
Associate degree	68 (10.5)	15 (18.8)	83 (11.4)	61 (11.9)	144 (11.6)
Bachelor's degree	160 (24.8)	15 (18.8)	175 (24.1)	148 (28.8)	323 (26.1)
Master's degree	64 (9.9)	6 (7.5)	70 (9.7)	66 (12.9)	136 (11.0)
Professional degree	5 (0.8)	1 (1.3)	6 (0.8)	6 (1.2)	12 (1.0)
Doctoral degree	17 (2.6)	1 (1.3)	18 (2.5)	9 (1.8)	27 (2.2)
Civil/marital status, n (%)					
Never married	242 (37.5)	21 (26.3)	263 (36.3)	195 (38.0)	458 (37.0)
Married	173 (26.8)	28 (35.0)	201 (27.7)	165 (32.2)	366 (29.6)
Divorced	158 (24.5)	19 (23.8)	177 (24.4)	103 (20.1)	280 (22.6)
Other	29 (4.5)	4 (5.0)	33 (4.6)	18 (3.5)	51 (4.1)
Domestic partner	15 (2.3)	1 (1.3)	16 (2.2)	15 (2.9)	31 (2.5)
Widowed	26 (4.0)	7 (8.8)	33 (4.6)	17 (3.3)	50 (4.0)
Annulled	2 (0.3)	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Employment status, n (%)					
Full-time (≥ 35 hours per week)	244 (37.8)	23 (28.8)	267 (36.8)	203 (39.6)	470 (38.0)
Part-time (< 35 hours per week)	120 (18.6)	19 (23.8)	139 (19.2)	83 (16.2)	222 (17.9)
Not employed	182 (28.2)	31 (38.8)	213 (29.4)	142 (27.7)	355 (28.7)
Retired	52 (8.1)	4 (5.0)	56 (7.7)	40 (7.8)	96 (7.8)
Student	16 (2.5)	1 (1.3)	17 (2.3)	23 (4.5)	40 (3.2)
Other	31 (4.8)	2 (2.5)	33 (4.6)	22 (4.3)	55 (4.4)
Height (cm)					
Mean (SD)	167.98 (9.425)	165.52 (9.733)	167.71 (9.484)	168.84 (9.738)	168.17 (9.602)
Median	167.60	164.50	167.00	167.60	167.60
Minimum, maximum	143.0, 194.3	144.8, 188.0	143.0, 194.3	149.0, 198.1	143.0, 198.1
Weight (kg)					
Mean (SD)	85.39 (20.524)	82.37 (20.396)	85.06 (20.518)	83.39 (19.248)	84.36 (20.010)
Median	82.60	76.90	82.10	81.10	81.60
Minimum, maximum	44.3, 171.5	49.5, 148.7	44.3, 171.5	41.9, 152.5	41.9, 171.5
Body mass index (kg/m^2)					
Mean (SD)	30.25 (6.786)	29.97 (6.460)	30.22 (6.747)	29.19 (5.911)	29.79 (6.431)
Median	29.10	29.75	29.20	28.50	28.90
Minimum, maximum	14.4, 50.1	19.9, 45.8	14.4, 50.1	18.2, 44.8	14.4, 50.1
≤ 18.4, n (%)	3 (0.5)	0	3 (0.4)	3 (0.6)	6 (0.5)
18.5 to 24.9, n (%)	153 (23.7)	20 (25.0)	173 (23.9)	139 (27.1)	312 (25.2)
25 to 29.9, n (%)	192 (29.8)	23 (28.8)	215 (29.7)	164 (32.0)	379 (30.6)
≥ 30, n (%)	297 (46.0)	37 (46.3)	334 (46.1)	207 (40.4)	541 (43.7)

GED = General Educational Development; SD = standard deviation
出典：5.3.5.2-01_Table 14.1.3.1，Table 14.1.3.2

2.7.6.25.2.2 有効性

(1) 副次評価項目

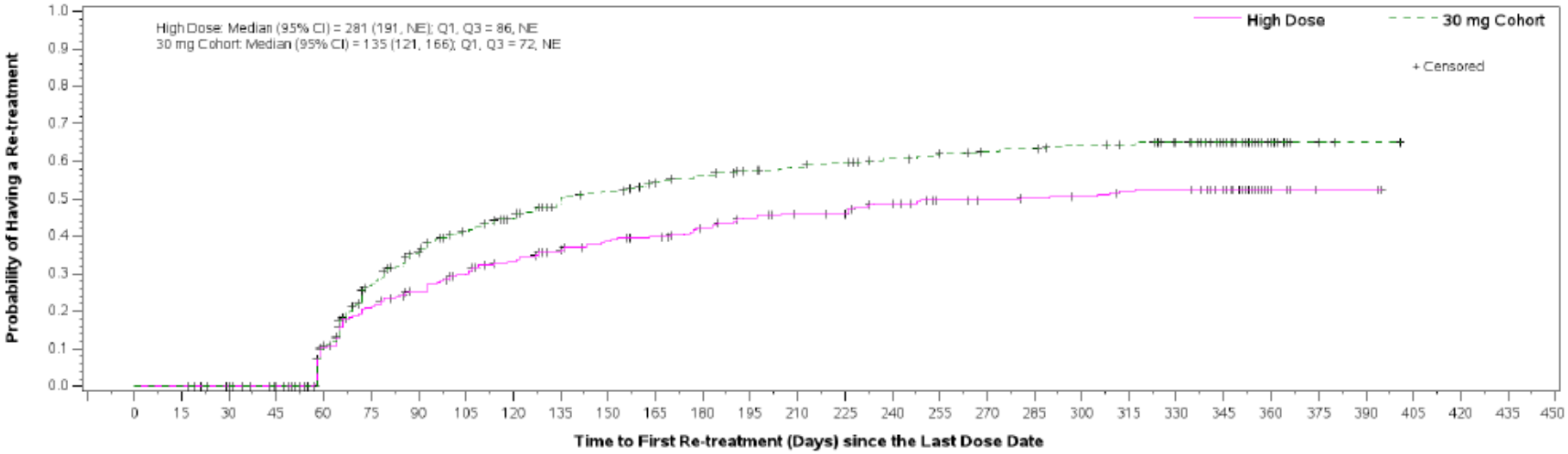
(A) 最初の再治療までの日数

最初の再治療までの日数 (治療期 2 の開始までの日数) のカプランマイヤー曲線を図 2.7.6.25-2 に，1 回以上再治療を受けた試験参加者における再治療までの日数を表 2.7.6.25-8 に示す.

FAS を対象とした最初の再治療までの日数の中央値は，30 mg 群併合で 135 日，50 mg 群で 281 日，全体で 177 日であった.

1 回以上再治療を受けた試験参加者のうち，治療サイクル 1 の最終投与から治療サイクル 2 の初回投与までの日数の中央値は，全体で 80.0 日，30 mg 群併合で 79.0 日，50 mg 群で 85.0 日であり，2 回以上再治療を受けた試験参加者のうち，治療サイクル 2 の最終投与から治療サイクル 3 の初回投与までの日数の中央値は，全体で 78.0 日，30 mg 群併合で 78.0 日，50 mg 群で 78.5 日であった.

図 2.7.6.25-2 最初の再治療までの日数のカプランマイヤー曲線 – 50 mg 群及び 30 mg 群併合 (FAS)



No. of Subjects at Risk

High Dose	338	338	336	332	288	247	226	207	192	180	169	164	151	142	136	135	125	115	113	111	109	105	104	99	8	2	2	0
30 mg Cohort	489	489	486	480	418	329	284	250	228	204	189	176	168	159	152	146	138	133	127	125	119	117	110	90	12	3	1	0

No. of Subjects with Re-treatment

High Dose	0	0	0	0	34	67	81	94	104	112	120	123	129	136	139	139	146	148	148	149	150	153	154	154	154	154	154	154
30 mg Cohort	0	0	0	0	46	124	162	188	202	218	232	241	247	252	256	261	264	268	271	273	277	277	279	279	279	279	279	279

30 mg Cohort = 30 mg 群併合，High Dose = 50 mg 群
A participant is censored at the latest date when a HAM-D17 total score is available in the study if the participant has not had a retreatment in the study. Number of participants represents the number at risk at the timepoint and number of participants with retreatment cumulatively up to the timepoint.
出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.4.1

表 2.7.6.25-8 1 回以上再治療を受けた試験参加者における再治療までの日数 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
Participants who received ≥ 1 repeat treatment, n (%)	199 (48.7)	80 (100)	279 (57.1)	154 (45.6)	433 (52.4)
Time to dosing in Treatment Cycle 2 since last dose in Treatment Cycle 1 (days)					
Mean (SD)	99.5 (52.15)	116.5 (70.26)	104.4 (58.30)	111.2 (64.54)	106.8 (60.61)
Median	78.0	91.0	79.0	85.0	80.0
Minimum, maximum	58, 297	58, 318	58, 318	57, 317	57, 318
Participants who received ≥ 2 repeat treatments, n (%)	83 (20.3)	71 (88.8)	154 (31.5)	74 (21.9)	228 (27.6)
Time to dosing in Treatment Cycle 3 since last dose in Treatment Cycle 2 (days)					
Mean (SD)	87.2 (34.97)	92.5 (34.44)	89.7 (34.72)	98.9 (47.02)	92.7 (39.27)
Median	72.0	79.0	78.0	78.5	78.0
Minimum, maximum	52, 217	58, 214	52, 217	56, 251	52, 251
Participants who received ≥ 3 repeat treatments, n (%)	43 (10.5)	53 (66.3)	96 (19.6)	34 (10.1)	130 (15.7)
Time to dosing in Treatment Cycle 4 since last dose in Treatment Cycle 3 (days)					
Mean (SD)	72.1 (17.67)	69.9 (13.40)	70.9 (15.41)	80.7 (24.17)	73.5 (18.52)
Median	65.0	66.0	65.0	71.0	66.0
Minimum, maximum	57, 113	57, 120	57, 120	57, 171	57, 171
Participants who received ≥ 4 repeat treatments, n (%)	20 (4.9)	23 (28.8)	43 (8.8)	12 (3.6)	55 (6.7)
Time to dosing in Treatment Cycle 5 since last dose in Treatment Cycle 4 (days)					
Mean (SD)	63.2 (7.42)	61.4 (6.24)	62.3 (6.79)	62.8 (7.94)	62.4 (6.98)
Median	60.5	58.0	58.0	58.0	58.0
Minimum, maximum	58, 86	57, 79	57, 86	57, 79	57, 86

SD = standard deviation
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.1.2

(B) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

試験期 1 (1 回目の治療期とそれに続く追跡期及び観察期) の安全性解析対象集団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 2.7.6.25-9 に，治療サイクル 2～5 の FAS を対象とした Day 15 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25-10 に示す.

試験期 1 の安全性解析対象集団での 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，Day 8 で全体−11.3，30 mg 群併合−10.9，50 mg 群−12.0，Day 15 で全体−15.3，30 mg 群併合−15.2，50 mg 群−15.3 であった．Day 70 まで治験を継続した試験参加者 690 例で 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，全体−12.5，30 mg 群併合−12.1，50 mg 群−13.0 であった.

各治療サイクルの FAS 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の平均値は，全体で−13.5～−13.2 であった.

表 2.7.6.25-9 試験期 1 の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Baseline	(n = 645)	(n = 80)	(n = 725)	(n = 513)	(n = 1238)
Mean (SD)	24.9 (3.83)	28.4 (4.72)	25.3 (4.09)	25.1 (3.30)	25.2 (3.78)
Median	25.0	28.0	25.0	25.0	25.0
Minimum, maximum	14, 38	20, 39	14, 39	20, 35	14, 39
Change from baseline to Day 8	(n = 624)	(n = 80)	(n = 704)	(n = 488)	(n = 1192)
Mean (SD)	−10.5 (6.72)	−14.0 (6.23)	−10.9 (6.75)	−12.0 (6.31)	−11.3 (6.59)
Median	−10.0	−14.0	−11.0	−12.0	−11.0
Minimum, maximum	−30, 8	−29, 2	−30, 8	−31, 4	−31, 8
Change from baseline to Day 15	(n = 607)	(n = 80)	(n = 687)	(n = 465)	(n = 1152)
Mean (SD)	−14.6 (7.09)	−20.1 (4.61)	−15.2 (7.07)	−15.3 (6.58)	−15.3 (6.88)
Median	−15.0	−21.0	−16.0	−16.0	−16.0
Minimum, maximum	−33, 5	−30, −10	−33, 5	−31, 5	−33, 5
Change from baseline to Day 28	(n = 602)	(n = 79)	(n = 681)	(n = 484)	(n =1165)
Mean (SD)	−12.8 (7.94)	−17.2 (7.93)	−13.3 (8.06)	−12.9 (7.51)	−13.1 (7.84)
Median	−13.0	−19.0	−13.0	−13.0	−13.0
Minimum, maximum	−33, 7	−30, −1	−33, 7	−31, 8	−33, 8
Change from baseline to Day 70	(n = 313)	(n = 72)	(n = 385)	(n = 305)	(n = 690)
Mean (SD)	−12.3 (9.01)	−11.3 (9.55)	−12.1 (9.11)	−13.0 (7.47)	−12.5 (8.43)
Median	−12.0	−11.0	−12.0	−13.0	−13.0
Minimum, maximum	−33, 7	−28, 11	−33, 11	−30, 6	−33, 11

SD = standard deviation
Baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug.
All participants in the dose-switch cohort were HAM-D17 responders at Treatment Cycle 1 Day 15; thus, the cohort was biased toward greater mean reductions from baseline in Study Period 1 relative to the other cohorts. The dose-switch cohort is included to provide consistency in presentation across the report.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.1

表 2.7.6.25-10 治療サイクル 2〜5 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)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 2					
Period-specific baseline	(n = 199)	(n = 80)	(n = 279)	(n = 154)	(n = 433)
Mean (SD)	23.4 (2.81)	25.6 (3.73)	24.0 (3.26)	23.7 (3.02)	23.9 (3.17)
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 188)	(n = 78)	(n = 266)	(n = 150)	(n = 416)
Mean (SD)	−12.3 (6.49)	−15.4 (7.21)	−13.2 (6.84)	−13.3 (6.36)	−13.3 (6.66)
Median	−13.0	−15.0	−13.0	−14.0	−13.0
Minimum, maximum	−28, 4	−32, 2	−32, 4	−29, 4	−32, 4
治療サイクル 3					
Period-specific baseline	(n = 83)	(n = 71)	(n = 154)	(n = 74)	(n = 228)
Mean (SD)	23.8 (2.75)	25.6 (3.48)	24.7 (3.23)	23.7 (3.05)	24.3 (3.20)
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 81)	(n = 70)	(n = 151)	(n = 69)	(n = 220)
Mean (SD)	−12.5 (6.26)	−15.1 (6.24)	−13.7 (6.36)	−12.2 (8.06)	−13.2 (6.96)
Median	−12.0	−15.0	−13.0	−13.0	−13.0
Minimum, maximum	−28, 1	−30, −1	−30, 1	−27, 11	−30, 11
治療サイクル 4					
Period-specific baseline	(n = 43)	(n = 53)	(n = 96)	(n = 34)	(n = 130)
Mean (SD)	23.2 (2.54)	24.8 (2.36)	24.1 (2.56)	24.1 (2.63)	24.1 (2.57)
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 40)	(n = 53)	(n = 93)	(n = 34)	(n = 127)
Mean (SD)	−11.7 (7.52)	−15.8 (7.12)	−14.1 (7.54)	−11.1 (6.42)	−13.3 (7.35)
Median	−12.0	−16.0	−15.0	−11.0	−14.0
Minimum, maximum	−25, 4	−29, 3	−29, 4	−23, 0	−29, 4

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 5					
Period-specific baseline	(n = 20)	(n = 23)	(n = 43)	(n = 12)	(n = 55)
Mean (SD)	23.5 (3.10)	25.1 (2.57)	24.3 (2.92)	26.0 (4.09)	24.7 (3.24)
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 17)	(n = 22)	(n = 39)	(n = 12)	(n = 51)
Mean (SD)	−11.6 (6.65)	−17.5 (8.47)	−14.9 (8.18)	−9.0 (7.17)	−13.5 (8.29)
Median	−13.0	−19.5	−16.0	−7.5	−15.0
Minimum, maximum	−22, −2	−26, 2	−26, 2	−21, 2	−26, 2

SD = standard deviation
Period-specific baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug in the specific period.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.2.1

(C) HAM-D17 反応率

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団を対象とした評価時点ごとの HAM-D17 反応率を表 2.7.6.25-11 に，治療サイクル 2～5 の FAS を対象とした Day 15 の HAM-D17 反応率を表 2.7.6.25-12 に示す.

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団での HAM-D17 反応率は, Day 8 で全体 42.9% (531/1238 例), 30 mg 群併合 40.7% (295/725 例), 50 mg 群 46.0% (236/513 例), Day 15 で全体 68.7% (850/1238 例)，30 mg 群併合 69.7% (505/725 例)，50 mg 群 67.3% (345/513 例) であった.

治験実施計画書の規定により FAS を対象とした全試験参加者は, 治療サイクル 1 の Day 15 で HAM-D17 反応を達成している．各治療サイクルの FAS での治療サイクル 2～5 の各 Day 15 の HAM-D17 反応率は，全体で 56.4%～62.1%であった.

表 2.7.6.25-11 治療サイクル 1 の Day 28 までの HAM-D17 反応率 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Day 8, n (%)	253 (39.2)	42 (52.5)	295 (40.7)	236 (46.0)	531 (42.9)
Day 15, n (%)	425 (65.9)	80 (100)	505 (69.7)	345 (67.3)	850 (68.7)
Day 28, n (%)	318 (49.3)	54 (67.5)	372 (51.3)	271 (52.8)	643 (51.9)

All participants in the dose-switch cohort were HAM-D17 responders at Treatment Cycle 1 Day 15, since the participants switched to 50 mg after Treatment Cycle 1.
The number of HAM-D17 responders at Day 15 does not match the number of participants in the FAS since eligibility criteria for the FAS also required a discontinuation from study date, if any, after the end of Treatment Cycle 1.
The rationale for using the Safety Set is provided in Section “Analysis of Response Variables” in the CSR.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.7.2

表 2.7.6.25-12 治療サイクル 2～5 の各 Day 15 の HAM-D17 反応率 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 2 の Day 15, n/N[a] (%)	118/199 (59.3)	53/80 (66.3)	171/279 (61.3)	98/154 (63.6)	269/433 (62.1)
治療サイクル 3 の Day 15, n/N[a] (%)	48/83 (57.8)	48/71 (67.6)	96/154 (62.3)	40/74 (54.1)	136/228 (59.6)
治療サイクル 4 の Day 15, n/N[a] (%)	22/43 (51.2)	40/53 (75.5)	62/96 (64.6)	13/34 (38.2)	75/130 (57.7)
治療サイクル 5 の Day 15, n/N[a] (%)	10/20 (50.0)	18/23 (78.3)	28/43 (65.1)	3/12 (25.0)	31/55 (56.4)

a N represents the number of participants in FAS who have been dosed in the specific period. This was used as denominator for percentage calculation.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.8.2

(D)　試験期ごとの HAM-D17 再燃

試験期ごとの HAM-D17 再燃 (Day 15 の HAM-D17 反応が得られた試験参加者で PHQ-9 スコアが 10 点以上となり，その 10 日以内に Day 15 以降の HAM-D17 合計スコアが 20 点以上となると定義) までの日数のカプランマイヤー解析を表 2.7.6.25-13 に示す.

FAS を対象に HAM-D17 再燃までの日数の中央値は，試験期 1 の Day 15 で HAM-D17 反応が得られた試験参加者では，全体で 134 日，30 mg 群併合で 110 日，50 mg 群で 188 日であり，試験期 2 の Day 15 で HAM-D17 反応が得られた試験参加者では，全体で 112 日，30 mg 群併合で 98 日，50 mg 群で 155 日であった．試験期 3 以降では試験期 1 及び 2 と比較して HAM-D17 再燃までの日数は短くなるが，試験参加者数が少ないため試験期 3 以降での HAM-D17 再燃までの日数の解釈は限られる．また，治験期間の後半では 70 日を超えて再燃が起きる前に治験終了 (治験開始から 1 年間) に至る可能性がある.

表 2.7.6.25-13　試験期ごとの HAM-D17 再燃までの日数のカプランマイヤー解析 (各治療サイクルの Day 15 で HAM-D17 反応が得られた試験参加者，試験期 1：安全性解析対象集団，試験期 2～5：FAS)

	30 mg 群	用量変更群	30 mg 群併合	50 mg 群	全体
試験期 1					
Time to relapse, days	n = 415	n = 80	n = 495	n = 344	n = 839
Median (95% CI)	134 (110, 204)	69 (63, 93)	110 (92, 134)	188 (135, 248)	134 (114, 157)
Quartile 1, quartile 3	60, NE	56.5, 116.5	57, NE	63, NE	58, NE
試験期 2					
Time to relapse, days	n = 116	n = 53	n = 169	n = 97	n = 266
Median (95% CI)	115 (97, 153)	74 (57, 89)	98 (78, 112)	155 (116, NE)	112 (98, 127)
Quartile 1, quartile 3	58, NE	36, 102	57, 192	66, NE	58, NE
試験期 3					
Time to relapse, days	n = 47	n = 48	n = 95	n = 40	n = 135
Median (95% CI)	70 (62, 103)	57 (49, 64)	64 (57, 71)	93 (77, 111)	70 (64, 78)
Quartile 1, quartile 3	51, 120	37, 77	49, 103	64, NE	50, 106
試験期 4					
Time to relapse, days	n = 22	n = 40	n = 62	n = 13	n = 75
Median (95% CI)	55 (50, 58)	50 (36, 62)	50 (36, 58)	51 (41, NE)	51 (50, 58)
Quartile 1, quartile 3	50, 58	36, NE	36, 64	44, 64	36, 64
試験期 5					
Time to relapse, days	n = 10	n = 18	n = 28	n = 3	n = 31
Median (95% CI)	NE (14, NE)	64 (35, 64)	64 (35, NE)	NE (35, NE)	64 (35, NE)
Quartile 1, quartile 3	NE, NE	35, 64	35, NE	35, NE	35, NE

CI = confidence interval
Responders in Study Period X who did not experience relapse within Study Period X were censored at the latest HAM-D17 evaluation date on or before the first dose date in Study Period X + 1 if it existed or the last HAM-D17 evaluation in the study if there was no further treatment cycle for the participant.
出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.17.1，Figure 14.2.17.1.1

(E)　HAM-D17 反応におけるズラノロンの効果持続性

試験期ごとの HAM-D17 反応におけるズラノロンの効果持続性 (Day 15 の HAM-D17 反応から HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少の定義に合致しなくなった最初の評価までの日数の中央値) のカプランマイヤー解析を表 2.7.6.25-14 に示す.

HAM-D17 反応におけるズラノロンの効果持続性は，試験期 1 の安全性解析対象集団では全

体で 57 日，30 mg 群併合で 57 日，50 mg 群で 57 日であり，試験期 2 の FAS では全体で 57 日，30 mg 群併合で 57 日，50 mg 群で 63 日であった．

表 2.7.6.25-14　試験期ごとの HAM-D17 反応におけるズラノロンの効果持続性のカプランマイヤー解析 (試験期 1：安全性解析対象集団，試験期 2～5：FAS)

	30 mg 群	用量変更群	30 mg 群併合	50 mg 群	全体
試験期 1					
Durability[a], days	n = 415	n = 80	n = 495	n = 344	n = 839
Median (95% CI)	57 (54, 65)	57 (42, 58)	57 (55, 59)	57 (56, 59)	57 (56, 58)
Quartile 1, quartile 3	15, 226	15.5, 105	15, 166	15, 174	15, 169
試験期 2					
Durability[a], days	n = 116	n = 53	n = 169	n = 97	n = 266
Median (95% CI)	56 (49, 58)	57 (22, 76)	57 (50, 58)	63 (50, 93)	57 (54, 59)
Quartile 1, quartile 3	16, 113	15, 98	16, 106	16, 151	16, 113
試験期 3					
Durability[a], days	n = 47	n = 48	n = 95	n = 40	n = 135
Median (95% CI)	49 (16, 55)	37 (15, 55)	43 (31, 50)	77 (44, 100)	50 (36, 56)
Quartile 1, quartile 3	15, 58	15, 56	15, 57	32, 102	15, 77
試験期 4					
Durability[a], days	n = 22	n = 40	n = 62	n = 13	n = 75
Median (95% CI)	16 (15, 50)	50 (16, 57)	37 (15, 50)	34 (15, 59)	36 (16, 50)
Quartile 1, quartile 3	15, 50	15, NE	15, 57	16, 59	15, 57
試験期 5					
Durability[a], days	n = 10	n = 18	n = 28	n = 3	n = 31
Median (95% CI)	26 (10, NE)	35 (15, 37)	35 (15, 36)	NE (14, NE)	35 (15, 37)
Quartile 1, quartile 3	14, 43	15, 37	15, 37	14, NE	15, 43

CI = confidence interval
A participant who did not have any HAM-D17 showing < 50% reduction in HAM-D17 total score from the period-specific baseline after Day 15 in the Study Period X was censored at the latest HAM-D17 evaluation date on or before the first dose date in Study Period X + 1 if it existed or the last HAM-D17 evaluation in the study if there was no further treatment cycle for the participant.
a　Number of days between Day 15 in Study Period X to the first period-specific study day when the reduction in the HAM-D17 total score from the period-specific baseline within Study Period X was < 50%.
出典：5.3.5.2-01_Figure 14.2.17.2，Figure 14.2.17.2.1

(F)　HAM-D17 寛解率

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団を対象とした評価時点ごとの HAM-D17 寛解率を表 2.7.6.25-15 に，治療サイクル 1～5 の FAS を対象とした各 Day 15 の HAM-D17 寛解率を表 2.7.6.25-16 に示す．

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団での HAM-D17 寛解率は，Day 8 で全体 18.6%，30 mg 群併合 17.8%，50 mg 群 19.9%，Day 15 で全体 40.5%，30 mg 群併合 40.2%，50 mg 群 40.9%であった．

治療サイクル 1 の FAS での Day 15 の HAM-D17 寛解率は，全体で 55.0%，30 mg 群併合で 54.6%，50 mg 群で 55.6%であった．治療サイクル 2～5 の FAS での Day 15 の HAM-D17 寛解率は，全体で 32.3%～41.2%であった．

表 2.7.6.25-15 治療サイクル 1 の評価時点ごとの HAM-D17 寛解率 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Day 8, n/N[a] (%)	110/624 (17.6)	15/80 (18.8)	125/704 (17.8)	97/488 (19.9)	222/1192 (18.6)
Day 15, n/N[a] (%)	244/607 (40.2)	32/80 (40.0)	276/687 (40.2)	190/465 (40.9)	466/1152 (40.5)
Day 28, n/N[a] (%)	199/602 (33.1)	23/79 (29.1)	222/681 (32.6)	154/484 (31.8)	376/1165 (32.3)

All participants in the dose-switch cohort were HAM-D17 responders at Treatment Cycle 1 Day 15, since the participants switched to 50 mg after Treatment Cycle 1.
a N represents the number of participants with nonmissing HAM-D17 total scores at the visit as well as at baseline.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.9.1

表 2.7.6.25-16 各治療サイクルの Day 15 の HAM-D17 寛解率 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 1 の Day 15, n/N[a] (%)	235/409 (57.5)	32/80 (40.0)	267/489 (54.6)	188/338 (55.6)	455/827 (55.0)
治療サイクル 2 の Day 15, n/N[a] (%)	60/188 (31.9)	29/78 (37.2)	89/266 (33.5)	58/150 (38.7)	147/416 (35.3)
治療サイクル 3 の Day 15, n/N[a] (%)	24/81 (29.6)	23/70 (32.9)	47/151 (31.1)	24/69 (34.8)	71/220 (32.3)
治療サイクル 4 の Day 15, n/N[a] (%)	13/40 (32.5)	23/53 (43.4)	36/93 (38.7)	8/34 (23.5)	44/127 (34.6)
治療サイクル 5 の Day 15, n/N[a] (%)	5/17 (29.4)	14/22 63.6)	19/39 (48.7)	2/12 (16.7)	21/51 (41.2)

a N represents the number of participants with nonmissing HAM-D17 total scores at the visit as well as at the period specific baseline.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.2.10.1

(G) CGI-I 改善率

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団を対象とした評価時点ごとの CGI-I 改善率を表 2.7.6.25-17 に, 治療サイクル 1～5 の FAS を対象とした CGI-I 改善率を表 2.7.6.25-18 に示す.

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団での CGI-I 改善率は，Day 8 で全体 54.9%，30 mg 群併合 52.1%，50 mg 群 58.8%，Day 15 で全体 78.0%，30 mg 群併合 77.5%，50 mg 群 78.9%であった.

治療サイクル 1 の FAS での Day 15 の CGI-I 改善率は, 全体で 97.6%, 30 mg 群併合で 98.0%, 50 mg 群で 97.0%であった．治療サイクル 2～5 の FAS での Day 15 の CGI-I 改善率は，全体で 68.5%～76.4%であった.

表 2.7.6.25-17 治療サイクル 1 の評価時点ごとの CGI-I 改善率 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Day 8, n/N[a] (%)	317/622 (51.0)	49/80 (61.3)	366/702 (52.1)	286/486 (58.8)	652/1188 (54.9)
Day 15, n/N[a] (%)	456/608 (75.0)	77/80 (96.3)	533/688 (77.5)	366/464 (78.9)	899/1152 (78.0)
Day 28, n/N[a] (%)	387/601 (64.4)	62/78 (79.5)	449/679 (66.1)	326/484 (67.4)	775/1163 (66.6)

All participants in the dose-switch cohort were HAM-D17 responders at Treatment Cycle 1 Day 15, since the participants switched to 50 mg after Treatment Cycle 1.
a N represents the number of participants with nonmissing CGI-I scores at the visit.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.3.4

表 2.7.6.25-18　　治療サイクル 1～5 の CGI-I 改善率 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 1 の Day 15, n/N[a] (%)	402/409 (98.3)	77/80 (96.3)	479/489 (98.0)	328/338 (97.0)	807/827 (97.6)
治療サイクル 2 の Day 15, n/N[a] (%)	141/188 (75.0)	62/78 (79.5)	203/266 (76.3)	115/150 (76.7)	318/416 (76.4)
治療サイクル 3 の Day 15, n/N[a] (%)	60/82 (73.2)	55/68 (80.9)	115/150 (76.7)	45/69 (65.2)	160/219 (73.1)
治療サイクル 4 の Day 15, n/N[a] (%)	24/40 (60.0)	45/53 (84.9)	69/93 (74.2)	18/34 (52.9)	87/127 (68.5)
治療サイクル 5 の Day 15, n/N[a] (%)	11/16 (68.8)	20/22 (90.9)	31/38 (81.6)	4/12 (33.3)	35/50 (70.0)

a　N represents the number of participants with nonmissing CGI-I scores at the visit.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.3.5

(H)　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団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 2.7.6.25-19 に, 各治療サイクルの FAS を対象とした CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25-20 に示す.

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団での CGI-S スコアのベースラインからの変化量の平均値は，Day 8 で全体−1.5，30 mg 群併合−1.4，50 mg 群−1.6 であり，Day 15 で全体−2.2，30 mg 群併合−2.1，50 mg 群−2.3 であった.

治療サイクル 1 の FAS での Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の平均値は，全体で−2.6，30 mg 群併合で−2.6，50 mg 群で−2.7 であった．治療サイクル 2～5 の FAS での Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の平均値は，全体で−2.1～−1.9 であった.

表 2.7.6.25-19　　治療サイクル 1 の評価時点ごとの CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Baseline					
Mean (SD)	4.8 (0.55)	4.9 (0.53)	4.8 (0.55)	4.9 (0.58)	4.8 (0.56)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Change from baseline to Day 8	(n = 623)	(n = 80)	(n = 703)	(n = 486)	(n = 1189)
Mean (SD)	−1.4 (1.08)	−1.6 (1.08)	−1.4 (1.09)	−1.6 (1.14)	−1.5 (1.11)
Median	−1.0	−1.5	−1.0	−1.5	−1.0
Minimum, maximum	−5, 1	−5, 1	−5, 1	−5, 1	−5, 1
Change from baseline to Day 15	(n = 608)	(n = 80)	(n = 688)	(n = 464)	(n = 1152)
Mean (SD)	−2.1 (1.25)	−2.4 (1.01)	−2.1 (1.23)	−2.3 (1.22)	−2.2 (1.22)
Median	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0
Minimum, maximum	−5, 1	−5, −1	−5, 1	−5, 1	−5, 1
Change from baseline to Day 28	(n = 601)	(n =78)	(n = 679)	(n = 484)	(n = 1163)
Mean (SD)	−1.9 (1.32)	−2.2 (1.24)	−2.0 (1.32)	−2.0 (1.33)	−2.0 (1.32)
Median	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0
Minimum, maximum	−5, 1	−5, 0	−5, 1	−5, 1	−5, 1

SD = standard deviation
Baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.1

表 2.7.6.25-20　　各治療サイクルの Day 15 の CGI-S スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 1					
Baseline	(n = 409)	(n = 80)	(n = 489)	(n = 338)	(n = 827)
Mean (SD)	4.8 (0.56)	4.9 (0.53)	4.8 (0.56)	4.9 (0.57)	4.8 (0.56)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Change from baseline to Day 15	(n = 409)	(n = 80)	(n = 489)	(n = 338)	(n = 827)
Mean (SD)	−2.6 (1.03)	−2.4 (1.01)	−2.6 (1.03)	−2.7 (0.97)	−2.6 (1.01)
Median	−3.0	−2.0	−3.0	−3.0	−3.0
Minimum, maximum	−5, −1	−5, −1	−5, −1	−5, 0	−5, 0
治療サイクル 2					
Period-specific baseline	(n = 199)	(n = 80)	(n = 279)	(n = 154)	(n = 433)
Mean (SD)	4.6 (0.59)	4.7 (0.60)	4.6 (0.60)	4.7 (0.55)	4.6 (0.58)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	1, 6	4, 6	1, 6	4, 6	1, 6
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 188)	(n = 78)	(n = 266)	(n = 150)	(n = 416)
Mean (SD)	−1.9 (1.23)	−2.2 (1.43)	−2.0 (1.30)	−2.0 (1.15)	−2.0 (1.25)
Median	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0
Minimum, maximum	−4, 1	−5, 0	−5, 1	−4, 0	−5, 1
治療サイクル 3					
Period-specific baseline	(n = 83)	(n = 71)	(n = 154)	(n = 74)	(n = 228)
Mean (SD)	4.6 (0.57)	4.7 (0.79)	4.7 (0.68)	4.6 (0.61)	4.7 (0.66)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	4, 6	2, 6	2, 6	4, 6	2, 6
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 82)	(n = 68)	(n = 150)	(n = 69)	(n = 219)
Mean (SD)	−1.8 (1.21)	−2.1 (1.35)	−1.9 (1.28)	−1.8 (1.32)	−1.9 (1.29)
Median	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0	−2.0
Minimum, maximum	−5, 0	−5, 0	−5, 0	−5, 1	−5, 1
治療サイクル 4					
Period-specific baseline	(n = 43)	(n = 53)	(n = 96)	(n = 34)	(n = 130)
Mean (SD)	4.5 (0.59)	4.8 (0.72)	4.7 (0.69)	4.8 (0.59)	4.7 (0.66)
Median	4.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 40)	(n = 53)	(n = 93)	(n = 34)	(n = 127)
Mean (SD)	−1.7 (1.33)	−2.4 (1.64)	−2.1 (1.55)	−1.8 (1.16)	−2.0 (1.46)
Median	−1.5	−2.0	−2.0	−1.5	−2.0
Minimum, maximum	−4, 1	−5, 0	−5, 1	−4, 0	−5, 1
治療サイクル 5					
Period-specific baseline	(n = 20)	(n = 23)	(n = 43)	(n = 12)	(n = 55)
Mean (SD)	4.5 (0.60)	5.0 (0.77)	4.7 (0.73)	4.9 (0.51)	4.8 (0.69)
Median	4.5	5.0	5.0	5.0	5.0
Minimum, maximum	3, 5	4, 6	3, 6	4, 6	3, 6
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 16)	(n = 22)	(n = 38)	(n = 12)	(n = 50)
Mean (SD)	−1.9 (1.09)	−2.7 (1.83)	−2.4 (1.60)	−1.2 (1.27)	−2.1 (1.60)
Median	−2.0	−3.0	−2.0	−1.0	−2.0
Minimum, maximum	−4, 0	−5, 1	−5, 1	−4, 0	−5, 1

SD = standard deviation
Baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug.
Period-specific baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug in the specific period.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.4.2

(2)　探索的評価項目

(A)　ISI 合計スコアのベースラインからの変化量

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団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 2.7.6.25-21 に，各治療サイクルの FAS を対象とした ISI 合計スコアでの不眠症状の改善度を表 2.7.6.25-22 に示す.

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団のベースラインでの ISI 合計スコアの平均値は，全体で 17.9，30 mg 群併合で 17.9，50 mg 群で 17.9 であり，臨床的に中等度の不眠症を有していた．治療サイクル 1 の安全性解析対象集団での ISI 合計スコアは，Day 8，15 及び 28 でそれぞれベースラインからの低下が認められた．ISI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，Day 8 で全体−8.8，30 mg 群併合−8.2，50 mg 群−9.6，Day 15 で全体−10.9，30 mg 群併合−10.7，50 mg 群−11.4 であった．

治療サイクル 1 の FAS では，ベースライン時に全体で試験参加者の 50.5%に臨床的に中等度の不眠症が認められ，25.6%に高度の不眠症が認められた．この傾向は，その後の治療サイクルでも継続し，全体で試験参加者の 40.0%～51.5%に臨床的に中等度の不眠症が，25.4%～45.5%に高度の不眠症が認められた．

治療サイクル 1 の FAS では，Day 15 に不眠症状の改善が認められた試験参加者は，全体で 88.3%，30 mg 群併合で 88.7%，50 mg 群で 87.7%であった．治療サイクル 2～5 の Day 15 での治療サイクルごとのベースラインからの不眠症状の改善は，全体で 75.9%～84.1%であった．

表 2.7.6.25-21　治療サイクル 1 の評価時点ごとの ISI 合計スコアのベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Baseline	(n = 641)	(n = 80)	(n = 721)	(n = 511)	(n = 1232)
Mean (SD)	17.6 (5.21)	20.6 (5.16)	17.9 (5.29)	17.9 (5.54)	17.9 (5.40)
Median	18.0	21.0	18.0	18.0	18.0
Minimum, maximum	1, 28	9, 28	1, 28	0, 28	0, 28
Change from baseline to Day 8	(n = 620)	(n = 80)	(n = 700)	(n = 481)	(n = 1181)
Mean (SD)	−7.8 (6.92)	−11.2 (6.55)	−8.2 (6.96)	−9.6 (6.77)	−8.8 (6.92)
Median	−7.0	−12.0	−8.0	−9.0	−8.0
Minimum, maximum	−28, 15	−25, 7	−28, 15	−27, 12	−28, 15
Change from baseline to Day 15	(n = 602)	(n = 80)	(n = 682)	(n = 459)	(n = 1141)
Mean (SD)	−10.0 (7.46)	−15.5 (5.89)	−10.7 (7.49)	−11.4 (7.25)	−10.9 (7.40)
Median	−10.0	−16.0	−11.0	−12.0	−11.0
Minimum, maximum	−28, 20	−27, −1	−28, 20	−28, 5	−28, 20
Change from baseline to Day 28	(n = 599)	(n = 79)	(n = 678)	(n = 481)	(n = 1159)
Mean (SD)	−7.7 (7.38)	−12.2 (8.99)	−8.2 (7.71)	−7.9 (7.41)	−8.1 (7.59)
Median	−7.0	−13.0	−8.0	−7.0	−7.0
Minimum, maximum	−28, 19	−27, 4	−28, 19	−28, 11	−28, 19

SD = standard deviation
Baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.1

表 2.7.6.25-22　各治療サイクルの ISI 合計スコアでの不眠症状の改善度 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 1	Number (%) of Participants				
Period-specific baseline score category	(n = 407)	(n = 80)	(n = 487)	(n = 337)	(n = 824)
0-7: no clinically significant insomnia	18 (4.4)	0	18 (3.7)	15 (4.5)	33 (4.0)
8-14: subthreshold insomnia	86 (21.1)	9 (11.3)	95 (19.5)	69 (20.5)	164 (19.9)
15-21: clinical insomnia (moderate)	217 (53.3)	39 (48.8)	256 (52.6)	160 (47.5)	416 (50.5)
22-28: clinical insomnia (severe)	86 (21.1)	32 (40.0)	118 (24.2)	93 (27.6)	211 (25.6)
Improved from period-specific baseline to:	n/N (%)				
Day 8	318/406 (78.3)	69/80 (86.3)	387/486 (79.6)	273/333 (82.0)	660/819 (80.6)
Day 15	353/406 (86.9)	78/80 (97.5)	431/486 (88.7)	293/334 (87.7)	724/820 (88.3)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
Day 28	298/403 (73.9)	61/79 (77.2)	359/482 (74.5)	238/334 (71.3)	597/816 (73.2)
治療サイクル 2	Number (%) of Participants				
Period-specific baseline score category	(n = 199)	(n = 80)	(n = 279)	(n = 154)	(n = 433)
0-7: no clinically significant insomnia	9 (4.5)	3 (3.8)	12 (4.3)	10 (6.5)	22 (5.1)
8-14: subthreshold insomnia	53 (26.6)	16 (20.0)	69 (24.7)	28 (18.2)	97 (22.4)
15-21: clinical insomnia (moderate)	92 (46.2)	34 (42.5)	126 (45.2)	78 (50.6)	204 (47.1)
22-28: clinical insomnia (severe)	45 (22.6)	27 (33.8)	72 (25.8)	38 (24.7)	110 (25.4)
Improved from period-specific baseline to:	n/N (%)				
Day 8	138/193 (71.5)	61/77 (79.2)	199/270 (73.7)	113/151 (74.8)	312/421 (74.1)
Day 15	135/187 (72.2)	67/77 (87.0)	202/264 (76.5)	116/149 (77.9)	318/413 (77.0)
Day 28	111/186 (59.7)	58/76 (76.3)	169/262 (64.5)	96/149 (64.4)	265/411 (64.5)
治療サイクル 3	Number (%) of Participants				
Period-specific baseline score category	(n = 83)	(n = 71)	(n = 154)	(n = 74)	(n = 228)
0-7: no clinically significant insomnia	4 (4.8)	1 (1.4)	5 (3.2)	4 (5.4)	9 (3.9)
8-14: subthreshold insomnia	12 (14.5)	16 (22.5)	28 (18.2)	18 (24.3)	46 (20.2)
15-21: clinical insomnia (moderate)	44 (53.0)	23 (32.4)	67 (43.5)	28 (37.8)	95 (41.7)
22-28: clinical insomnia (severe)	23 (27.7)	31 (43.7)	54 (35.1)	24 (32.4)	78 (34.2)
Improved from period-specific baseline to:	n/N (%)				
Day 8	53/83 (63.9)	59/70 (84.3)	112/153 (73.2)	56/72 (77.8)	168/225 (74.7)
Day 15	61/81 (75.3)	60/70 (85.7)	121/151 (80.1)	46/69 (66.7)	167/220 (75.9)
Day 28	51/79 (64.6)	51/71 (71.8)	102/150 (68.0)	34/69 (49.3)	136/219 (62.1)
治療サイクル 4	Number (%) of Participants				
Period-specific baseline score category	(n = 43)	(n = 53)	(n = 96)	(n = 34)	(n = 130)
0-7: no clinically significant insomnia	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.8)
8-14: subthreshold insomnia	7 (16.3)	5 (9.4)	12 (12.5)	1 (2.9)	13 (10.0)
15-21: clinical insomnia (moderate)	26 (60.5)	22 (41.5)	48 (50.0)	19 (55.9)	67 (51.5)
22-28: clinical insomnia (severe)	10 (23.3)	25 (47.2)	35 (36.5)	14 (41.2)	49 (37.7)
Improved from period-specific baseline to:	n/N (%)				
Day 8	29/42 (69.0)	46/53 (86.8)	75/95 (78.9)	28/34 (82.4)	103/129 (79.8)
Day 15	29/40 (72.5)	48/53 (90.6)	77/93 (82.8)	29/33 (87.9)	106/126 (84.1)
Day 28	24/42 (57.1)	39/52 (75.0)	63/94 (67.0)	23/31 (74.2)	86/125 (68.8)
治療サイクル 5	Number (%) of Participants				
Period-specific baseline score category	(n = 20)	(n = 23)	(n = 43)	(n = 12)	(n = 55)
0-7: no clinically significant insomnia	0	0	0	0	0
8-14: subthreshold insomnia	5 (25.0)	1 (4.3)	6 (14.0)	2 (16.7)	8 (14.5)
15-21: clinical insomnia (moderate)	9 (45.0)	8 (34.8)	17 (39.5)	5 (41.7)	22 (40.0)
22-28: clinical insomnia (severe)	6 (30.0)	14 (60.9)	20 (46.5)	5 (41.7)	25 (45.5)
Improved from period-specific baseline to:	n/N (%)				
Day 8	12/19 (63.2)	18/23 (78.3)	30/42 (71.4)	10/12 (83.3)	40/54 (74.1)
Day 15	11/17 (64.7)	20/22 (90.9)	31/39 (79.5)	9/12 (75.0)	40/51 (78.4)
Day 28	11/16 (68.8)	15/21 (71.4)	26/37 (70.3)	4/12 (33.3)	30/49 (61.2)

Period-specific baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug in the specific period.
Improvement since baseline is defined as a lower category at the visit than at baseline. The denominator for the percentage is the number of participants having nonmissing value for both baseline and the visit.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.5.2

(B) PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団を対象とした評価時点ごとの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25-23 に，各治療サイクルの FAS を対象とした PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.25-24 示す．

治療サイクル 1 の安全性解析対象集団でのベースライン時の PHQ-9 スコアの平均値は，全体で 17.6，30 mg 群併合で 17.3，50 mg 群で 17.9 であった．PHQ-9 スコアは，30 mg 群併合及び 50 mg 群で治療サイクル 1 の Day 8，15 及び 28 で改善が認められ，PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量の平均値は，Day 8 で全体−8.0，30 mg 群併合−7.6，50 mg 群−8.5，Day 15 で全体−10.4，30 mg 群併合−10.3，50 mg 群−10.4 であった．

安全性解析対象集団を対象に PHQ-9 スコアにおけるズラノロンの効果持続性を，Day 15 から PHQ-9 スコアが 10 点以上になった日数で検討した．PHQ-9 スコアが 10 点以上となった日数の中央値は，試験期 1 では全体で 58 日，30 mg 群併合で 59 日，50 mg 群で 57 日であり，試験期 2 では全体で 64 日，30 mg 群併合で 57 日，50 mg 群で 85 日であり，試験期 3 では全体で 55 日，30 mg 群併合で 43 日，50 mg 群で 70 日であった．

治療サイクル 1 の FAS での 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，全体で−12.5，30 mg 群併合で−12.6，50 mg 群で−12.4 であった．治療サイクル 2～5 の FAS での 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，全体で−10.2～−8.6 であった．

表 2.7.6.25-23 治療サイクル 1 の評価時点ごとの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量 (安全性解析対象集団)

	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Baseline	(n = 580)	(n = 70)	(n = 650)	(n = 479)	(n = 1129)
Mean (SD)	17.2 (5.00)	18.5 (6.21)	17.3 (5.15)	17.9 (4.46)	17.6 (4.88)
Median	18.0	20.0	18.0	18.0	18.0
Minimum, maximum	3, 27	6, 27	3, 27	4, 27	3, 27
Change from baseline to Day 8	(n = 527)	(n = 68)	(n = 595)	(n = 430)	(n = 1025)
Mean (SD)	−7.4 (6.57)	−9.4 (6.19)	−7.6 (6.55)	−8.5 (6.45)	−8.0 (6.52)
Median	−7.0	−8.0	−7.0	−8.0	−7.0
Minimum, maximum	−24, 15	−24, 3	−24, 15	−27, 15	−27, 15
Change from baseline to Day 15	(n = 523)	(n = 64)	(n = 587)	(n = 411)	(n = 998)
Mean (SD)	−9.9 (7.14)	−14.2 (6.21)	−10.3 (7.17)	−10.4 (6.82)	−10.4 (7.02)
Median	−10.0	−16.0	−10.0	−11.0	−10.0
Minimum, maximum	−25, 10	−27, 1	−27, 10	−25, 12	−27, 12
Change from baseline to Day 28	(n = 490)	(n = 62)	(n = 552)	(n = 415)	(n = 967)
Mean (SD)	−9.5 (7.10)	−11.8 (8.25)	−9.7 (7.26)	−9.7 (6.64)	−9.7 (7.00)
Median	−9.0	−13.0	−9.0	−10.0	−9.0
Minimum, maximum	−24, 15	−27, 10	−27, 15	−26, 7	−27, 15

SD = standard deviation
Baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug.
The PHQ-9 total score was calculated as the sum of the 9 individual item scores. A lower value indicates better outcome.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.6.1

表 2.7.6.25-24 各治療サイクルの PHQ-9 スコアのベースラインからの変化量 (FAS)

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
治療サイクル 1					
Baseline	(n = 371)	(n = 70)	(n = 441)	(n = 316)	(n = 757)
Mean (SD)	16.9 (5.02)	18.5 (6.21)	17.2 (5.25)	17.8 (4.54)	17.5 (4.97)
Median	18.0	20.0	18.0	18.0	18.0
Minimum, maximum	3, 26	6, 27	3, 27	4, 27	3, 27
Change from baseline to Day 15	(n = 353)	(n = 64)	(n = 417)	(n = 303)	(n = 720)
Mean (SD)	−12.3 (6.39)	−14.2 (6.21)	−12.6 (6.40)	−12.4 (5.89)	−12.5 (6.19)
Median	−12.0	−16.0	−13.0	−12.0	−13.0
Minimum, maximum	−25, 9	−27, 1	−27, 9	−25, 7	−27, 9
治療サイクル 2					
Period-specific baseline	(n = 199)	(n = 80)	(n = 279)	(n = 154)	(n = 433)
Mean (SD)	15.5 (4.10)	17.0 (4.57)	15.9 (4.28)	16.9 (4.34)	16.3 (4.32)
Median	15.0	17.0	16.0	17.0	16.0
Minimum, maximum	7, 25	7, 26	7, 26	8, 26	7, 26

	30 mg 群 (N = 409)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 489)	50 mg 群 (N = 338)	全体 (N = 827)
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 176)	(n = 73)	(n = 249)	(n = 133)	(n = 382)
Mean (SD)	−7.4 (6.28)	−10.2 (6.24)	−8.3 (6.39)	−9.3 (6.50)	−8.6 (6.44)
Median	−7.0	−11.0	−8.0	−9.0	−8.0
Minimum, maximum	−23, 11	−26, 2	−26, 11	−25, 4	−26, 11
治療サイクル 3					
Period-specific baseline	(n = 83)	(n = 71)	(n = 154)	(n = 74)	(n = 228)
Mean (SD)	16.1 (3.59)	18.3 (4.59)	17.1 (4.20)	16.9 (3.96)	17.0 (4.12)
Median	15.0	18.0	16.0	16.5	16.0
Minimum, maximum	10, 24	10, 26	10, 26	8, 24	8, 26
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 72)	(n = 65)	(n = 137)	(n = 63)	(n = 200)
Mean (SD)	−8.3 (5.92)	−10.0 (6.32)	−9.1 (6.15)	−8.2 (6.99)	−8.9 (6.42)
Median	−7.5	−11.0	−8.0	−8.0	−8.0
Minimum, maximum	−22, 3	−26, 2	−26, 3	−21, 8	−26, 8
治療サイクル 4					
Period-specific baseline	(n = 43)	(n = 53)	(n = 96)	(n = 34)	(n = 130)
Mean (SD)	17.0 (3.28)	19.3 (4.00)	18.3 (3.85)	17.9 (4.05)	18.2 (3.89)
Median	17.0	20.0	18.0	18.0	18.0
Minimum, maximum	10, 24	11, 27	10, 27	10, 24	10, 27
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 40)	(n = 51)	(n = 91)	(n = 31)	(n = 122)
Mean (SD)	−8.6 (5.87)	−12.9 (6.66)	−11.0 (6.64)	−7.8 (5.24)	−10.2 (6.45)
Median	−8.0	−15.0	−12.0	−8.0	−11.0
Minimum, maximum	−20, 2	−27, 5	−27, 5	−18, 3	−27, 5
治療サイクル 5					
Period-specific baseline	(n = 20)	(n = 23)	(n = 43)	(n = 12)	(n = 55)
Mean (SD)	17.7 (3.62)	18.8 (3.63)	18.3 (3.63)	17.5 (4.32)	18.1 (3.76)
Median	17.5	19.0	18.0	17.5	18.0
Minimum, maximum	10, 24	10, 24	10, 24	8, 24	8, 24
Change from period-specific baseline to Day 15	(n = 18)	(n = 20)	(n = 38)	(n = 11)	(n = 49)
Mean (SD)	−7.6 (7.17)	−13.6 (6.93)	−10.8 (7.58)	−7.3 (7.54)	−10.0 (7.64)
Median	−6.5	−15.5	−12.5	−8.0	−10.0
Minimum, maximum	−18, 1	−24, 3	−24, 3	−22, 4	−24, 4

SD = standard deviation
Baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug for the subjects who have non-missing period-specific baseline values.
Period-specific baseline is the last non-missing evaluation before the first dose of study drug in the specific period.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.2.6.2

2.7.6.25.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.25-25 に示す.

有害事象の発現割合は, 全体で 70.1% (868/1238 例), 30 mg 群で 67.8% (437/645 例), 30 to 50 mg 群で 71.3% (57/80 例), 50 mg 群で 72.9% (374/513 例) であった. 有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり, 高度の事象は全体で 83 例に認められた. 死亡は 30 mg 群併合で 1 例, 死亡以外の重篤な有害事象は全体で 38 例, 30 mg 群併合で 20 例, 50 mg 群で 18 例に認められた. 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は, 全体で 10.9% (135/1238 例), 30 mg 群併合で 6.1% (44/725 例), 50 mg 群で 17.7% (91/513 例) であった. 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は, 全体で 4.6% (57/1238 例), 30 mg 群併合で 2.8% (20/725 例), 50 mg 群で 7.2% (37/513 例) であった. 治験の中止に至った有害事象の発現割合は, 全体で 5.9% (73/1238 例), 30 mg 併合で 4.3% (31/725 例), 50 mg 群で 8.2% (42/513 例) であった.

30 mg 群併合の各試験期の有害事象の発現割合は，試験期 1 で 62.2% (451/725 例)，試験期 2 で 54.5% (156/286 例)，試験期 3 で 41.4% (65/157 例)，試験期 4 で 38.5% (37/96 例)，試験期 5 で 34.9% (15/43 例) であった．50 mg 群の各試験期の有害事象の発現割合は，試験期 1 で 68.0% (349/513 例)，試験期 2 で 57.1% (88/154 例)，試験期 3 で 58.1% (43/74 例)，試験期 4 で 47.1% (16/34 例)，試験期 5 で 41.7% (5/12 例) であった．試験期の増加に伴い，有害事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった．

表 2.7.6.25-25 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	Number (%) of Participants				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
TEAE, n (%), m	437 (67.8), 1442	57 (71.3), 258	494 (68.1), 1700	374 (72.9), 1295	868 (70.1), 2995
Maximum severity of TEAE					
Mild	187 (29.0)	13 (16.3)	200 (27.6)	147 (28.7)	347 (28.0)
Moderate	213 (33.0)	36 (45.0)	249 (34.3)	189 (36.8)	438 (35.4)
Severe	37 (5.7)	8 (10.0)	45 (6.2)	38 (7.4)	83 (6.7)
TEAE leading to dose interruption, n (%), m	6 (0.9), 7	3 (3.8), 6	9 (1.2), 13	13 (2.5), 21	22 (1.8), 34
TEAE leading to dose reduction, n (%), m	32 (5.0), 50	12 (15.0), 19	44 (6.1), 69	91 (17.7), 155	135 (10.9), 224
TEAE leading to dose reduction or dose interruption, n (%), m	35 (5.4), 53	12 (15.0), 21	47 (6.5), 74	97 (18.9), 171	144 (11.6), 245
TEAE leading to discontinuation of zuranolone, n (%), m	18 (2.8), 21	2 (2.5), 3	20 (2.8), 24	37 (7.2), 54	57 (4.6), 78
TEAE leading to withdrawal from study, n (%), m	30 (4.7), 32	1 (1.3), 1	31 (4.3), 33	42 (8.2), 46	73 (5.9), 79
Serious adverse event, n (%), m	19 (2.9), 25	1 (1.3), 1	20 (2.8), 26	18 (3.5), 25	38 (3.1), 51
Death[a], n (%), m	1 (0.2), 2	0	1 (0.1), 2	0	1 (0.1), 2

m = number of events; n = number of subjects with events; TEAE = treatment-emergent adverse event
a Due to a TEAE with a fatal outcome and not limited to a Preferred Term of death.
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.1.1

試験全体でいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.25-26 に，試験期ごとにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.6.25-27 に，試験全体でいずれかの群で 2%以上に認められた副作用を表 2.7.6.25-28 に示す．

試験全体で 5%以上に認められた有害事象は，傾眠 (15.2%)，頭痛 (13.2%)，浮動性めまい (10.7%)，鎮静 (7.8%)，下痢 (6.5%)，上気道感染 (6.5%)，及び口内乾燥 (5.3%) であった．

試験期ごとに全体で 5%以上に認められた有害事象は，試験期 1 では傾眠 (13.0% [161/1238 例])，頭痛 (10.7% [133/1238 例])，浮動性めまい (9.3% [115/1238 例])，鎮静 (6.8% [84/1238 例])，試験期 2 では頭痛 (6.8% [30/440 例])，傾眠 (6.4% [28/440 例])，上気道感染 (5.7% [25/440 例])，下痢 (5.5% [24/440 例])，試験期 3 では傾眠 (6.1% [14/231 例])，試験期 4 ではなし，試験期 5 では背部痛 (5.5% [3/55 例])，疲労 (5.5% [3/55 例]) であった．

全体で試験参加者の 2%以上に認められた副作用は，傾眠 (15.1%)，浮動性めまい (9.5%)，頭痛 (7.8%)，鎮静 (7.7%)，口内乾燥 (4.8%)，疲労 (4.0%)，悪心 (3.3%)，振戦 (3.0%)，及び下痢 (2.7%) であった．

有害事象の発現割合，種類及び重症度は，再治療により変化しなかった．

表 2.7.6.25-26 試験全体でいずれかの群で 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				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Participants with any TEAE during the study	437 (67.8)	57 (71.3)	494 (68.1)	374 (72.9)	868 (70.1)
神経系障害	235 (36.4)	37 (46.3)	272 (37.5)	251 (48.9)	523 (42.2)
傾眠	76 (11.8)	10 (12.5)	86 (11.9)	102 (19.9)	188 (15.2)
頭痛	90 (14.0)	13 (16.3)	103 (14.2)	61 (11.9)	164 (13.2)
浮動性めまい	47 (7.3)	7 (8.8)	54 (7.4)	78 (15.2)	132 (10.7)
鎮静	29 (4.5)	11 (13.8)	40 (5.5)	57 (11.1)	97 (7.8)
振戦	9 (1.4)	3 (3.8)	12 (1.7)	28 (5.5)	40 (3.2)
片頭痛	6 (0.9)	5 (6.3)	11 (1.5)	6 (1.2)	17 (1.4)
感染症および寄生虫症	143 (22.2)	19 (23.8)	162 (22.3)	115 (22.4)	277 (22.4)
上気道感染	52 (8.1)	5 (6.3)	57 (7.9)	23 (4.5)	80 (6.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (0.3)	3 (3.8)	5 (0.7)	44 (8.6)	49 (4.0)
胃腸障害	150 (23.3)	22 (27.5)	172 (23.7)	95 (18.5)	267 (21.6)
下痢	43 (6.7)	11 (13.8)	54 (7.4)	26 (5.1)	80 (6.5)
口内乾燥	40 (6.2)	3 (3.8)	43 (5.9)	22 (4.3)	65 (5.3)
悪心	25 (3.9)	3 (3.8)	28 (3.9)	28 (5.5)	56 (4.5)
消化不良	18 (2.8)	4 (5.0)	22 (3.0)	5 (1.0)	27 (2.2)
精神障害	101 (15.7)	14 (17.5)	115 (15.9)	85 (16.6)	200 (16.2)
不眠症	31 (4.8)	5 (6.3)	36 (5.0)	23 (4.5)	59 (4.8)
不安	20 (3.1)	4 (5.0)	24 (3.3)	17 (3.3)	41 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	54 (8.4)	12 (15.0)	66 (9.1)	62 (12.1)	128 (10.3)
疲労	27 (4.2)	8 (10.0)	35 (4.8)	22 (4.3)	57 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害	62 (9.6)	11 (13.8)	73 (10.1)	44 (8.6)	117 (9.5)
背部痛	18 (2.8)	5 (6.3)	23 (3.2)	8 (1.6)	31 (2.5)
関節痛	14 (2.2)	5 (6.3)	19 (2.6)	10 (1.9)	29 (2.3)
耳および迷路障害	6 (0.9)	5 (6.3)	11 (1.5)	10 (1.9)	21 (1.7)
回転性めまい	5 (0.8)	4 (5.0)	9 (1.2)	8 (1.6)	17 (1.4)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.1

表 2.7.6.25-27 試験期ごとにいずれかの群で 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				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
試験期 1					
Number of Subjects in Safety Set for the Study Period	645	80	725	513	1238
神経系障害	209 (32.4)	18 (22.5)	227 (31.3)	234 (45.6)	461 (37.2)
傾眠	66 (10.2)	5 (6.3)	71 (9.8)	90 (17.5)	161 (13.0)
頭痛	74 (11.5)	5 (6.3)	79 (10.9)	54 (10.5)	133 (10.7)
浮動性めまい	43 (6.7)	2 (2.5)	45 (6.2)	70 (13.6)	115 (9.3)
鎮静	29 (4.5)	3 (3.8)	32 (4.4)	52 (10.1)	84 (6.8)
振戦	5 (0.8)	2 (2.5)	7 (1.0)	26 (5.1)	33 (2.7)
胃腸障害	126 (19.5)	12 (15.0)	138 (19.0)	74 (14.4)	212 (17.1)
口内乾燥	34 (5.3)	2 (2.5)	36 (5.0)	19 (3.7)	55 (4.4)
下痢	31 (4.8)	6 (7.5)	37 (5.1)	16 (3.1)	53 (4.3)
感染症および寄生虫症	103 (16.0)	9 (11.3)	112 (15.4)	80 (15.6)	192 (15.5)
上気道感染	35 (5.4)	3 (3.8)	38 (5.2)	15 (2.9)	53 (4.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.2)	0	1 (0.1)	30 (5.8)	31 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (6.0)	5 (6.3)	44 (6.1)	49 (9.6)	93 (7.5)
疲労	19 (2.9)	4 (5.0)	23 (3.2)	19 (3.7)	42 (3.4)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
筋骨格系および結合組織障害	44 (6.8)	6 (7.5)	50 (6.9)	32 (6.2)	82 (6.6)
関節痛	9 (1.4)	4 (5.0)	13 (1.8)	8 (1.6)	21 (1.7)
試験期 2					
Number of Subjects in Safety Set for the Study Period	206	80	286	154	440
神経系障害	46 (22.3)	14 (17.5)	60 (21.0)	48 (31.2)	108 (24.5)
頭痛	19 (9.2)	3 (3.8)	22 (7.7)	8 (5.2)	30 (6.8)
傾眠	11 (5.3)	2 (2.5)	13 (4.5)	15 (9.7)	28 (6.4)
鎮静	5 (2.4)	5 (6.3)	10 (3.5)	9 (5.8)	19 (4.3)
浮動性めまい	5 (2.4)	2 (2.5)	7 (2.4)	10 (6.5)	17 (3.9)
感染症および寄生虫症	52 (25.2)	8 (10.0)	60 (21.0)	35 (22.7)	95 (21.6)
上気道感染	17 (8.3)	3 (3.8)	20 (7.0)	5 (3.2)	25 (5.7)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.5)	1 (1.3)	2 (0.7)	11 (7.1)	13 (3.0)
胃腸障害	35 (17.0)	5 (6.3)	40 (14.0)	20 (13.0)	60 (13.6)
下痢	14 (6.8)	1 (1.3)	15 (5.2)	9 (5.8)	24 (5.5)
試験期 3					
Number of Subjects in Safety Set for the Study Period	86	71	157	74	231
神経系障害	13 (15.1)	9 (12.7)	22 (14.0)	21 (28.4)	43 (18.6)
傾眠	2 (2.3)	4 (5.6)	6 (3.8)	8 (10.8)	14 (6.1)
浮動性めまい	3 (3.5)	2 (2.8)	5 (3.2)	5 (6.8)	10 (4.3)
鎮静	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (1.3)	5 (6.6)	7 (3.0)
感染症および寄生虫症	11 (12.8)	7 (9.9)	18 (11.5)	15 (20.3)	33 (14.3)
上気道感染	3 (3.5)	1 (1.4)	4 (2.5)	4 (5.4)	8 (3.5)
精神障害	10 (11.6)	3 (4.2)	13 (8.3)	8 (10.8)	21 (9.1)
不安	4 (4.7)	0	4 (2.5)	4 (5.4)	8 (3.5)
試験期 4					
Number of Subjects in Safety Set for the Study Period	43	53	96	34	130
神経系障害	4 (9.3)	14 (26.4)	18 (18.8)	5 (14.7)	23 (17.7)
頭痛	1 (2.3)	4 (7.5)	5 (5.2)	1 (2.9)	6 (4.6)
傾眠	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (4.2)	1 (2.9)	5 (3.8)
鎮静	1 (2.3)	3 (5.7)	4 (4.2)	0	4 (3.1)
感染症および寄生虫症	2 (4.7)	7 (13.2)	9 (9.4)	3 (8.8)	12 (9.2)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (8.8)	4 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.3)	0	1 (1.0)	4 (11.8)	5 (3.8)
靭帯捻挫	0	0	0	2 (5.9)	2 (1.5)
試験期 5					
Number of Subjects in Safety Set for the Study Period	20	23	43	12	55
神経系障害	2 (10.0)	5 (21.7)	7 (16.3)	1 (8.3)	8 (14.5)
鎮静	0	2 (8.7)	2 (4.7)	0	2 (3.6)
傾眠	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)	0	2 (3.6)
片頭痛	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
嗜眠	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
精神障害	1 (5.0)	2 (8.7)	3 (7.0)	1 (8.3)	4 (7.3)
不安	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)	0	2 (3.6)
異常な夢	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0	1 (2.3)	2 (16.7)	3 (5.5)
鼻閉	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
咳嗽	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
胃腸障害	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)	1 (8.3)	3 (5.5)
悪心	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
口内乾燥	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	2 (10.0)	0	2 (4.7)	1 (8.3)	3 (5.5)
尿路感染	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
歯膿瘍	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
ウイルス性上気道感染	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (8.7)	2 (4.7)	1 (8.3)	3 (5.5)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
背部痛	0	2 (8.7)	2 (4.7)	1 (8.3)	3 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)	0	3 (5.5)
疲労	2 (10.0)	1 (4.3)	3 (7.0)	0	3 (5.5)
臨床検査	1 (5.0)	0	1 (2.3)	1 (8.3)	2 (3.6)
体重減少	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	1 (4.3)	2 (4.7)	0	2 (3.6)
皮膚変色	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
心臓障害	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
動悸	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
血管障害	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
高血圧	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.8)
外科および内科処置	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)
歯科インプラント埋込み	1 (5.0)	0	1 (2.3)	0	1 (1.8)

出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.2.2

表 2.7.6.25-28 試験全体でいずれかの群で 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				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Participants with any treatment-related AE during the study	292 (45.3)	45 (56.3)	337 (46.5)	297 (57.9)	634 (51.2)
神経系障害	193 (29.9)	33 (41.3)	226 (31.2)	235 (45.8)	461 (37.2)
傾眠	75 (11.6)	10 (12.5)	85 (11.7)	102 (19.9)	187 (15.1)
浮動性めまい	38 (5.9)	7 (8.8)	45 (6.2)	73 (14.2)	118 (9.5)
頭痛	56 (8.7)	8 (10.0)	64 (8.8)	32 (6.2)	96 (7.8)
鎮静	28 (4.3)	10 (12.5)	38 (5.2)	57 (11.1)	95 (7.7)
振戦	7 (1.1)	2 (2.5)	9 (1.2)	28 (5.5)	37 (3.0)
胃腸障害	90 (14.0)	8 (10.0)	98 (13.5)	62 (12.1)	160 (12.9)
口内乾燥	37 (5.7)	3 (3.8)	40 (5.5)	19 (3.7)	59 (4.8)
悪心	19 (2.9)	2 (2.5)	21 (2.9)	20 (3.9)	41 (3.3)
下痢	18 (2.8)	1 (1.3)	19 (2.6)	15 (2.9)	34 (2.7)
消化不良	14 (2.2)	1 (1.3)	15 (2.1)	2 (0.4)	17 (1.4)
便秘	8 (1.2)	2 (2.5)	10 (1.4)	1 (0.2)	11 (0.9)
精神障害	52 (8.1)	11 (13.8)	63 (8.7)	52 (10.1)	115 (9.3)
不眠症	9 (1.4)	4 (5.0)	13 (1.8)	10 (1.9)	23 (1.9)
不安	13 (2.0)	2 (2.5)	15 (2.1)	7 (1.4)	22 (1.8)
うつ病	3 (0.5)	2 (2.5)	5 (0.7)	2 (0.4)	7 (0.6)
異常な夢	5 (0.8)	2 (2.5)	7 (1.0)	3 (0.6)	10 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (5.1)	12 (15.0)	45 (6.2)	43 (8.4)	88 (7.1)
疲労	21 (3.3)	8 (10.0)	29 (4.0)	20 (3.9)	49 (4.0)
異常感	5 (0.8)	2 (2.5)	7 (1.0)	8 (1.6)	15 (1.2)
びくびく感	1 (0.2)	2 (2.5)	3 (0.4)	0	3 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (1.2)	2 (2.5)	10 (1.4)	13 (2.5)	23 (1.9)
背部痛	0	2 (2.5)	2 (0.3)	0	2 (0.2)
臨床検査	22 (3.4)	6 (7.5)	28 (3.9)	7 (1.4)	35 (2.8)
肝機能検査値上昇	0	2 (2.5)	2 (0.3)	0	2 (0.2)
眼障害	7 (1.1)	2 (2.5)	9 (1.2)	7 (1.4)	16 (1.3)
霧視	3 (0.5)	2 (2.5)	5 (0.7)	5 (1.0)	10 (0.8)
耳および迷路障害	5 (0.8)	4 (5.0)	9 (1.2)	8 (1.6)	17 (1.4)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
回転性めまい	4 (0.6)	4 (5.0)	8 (1.1)	6 (1.2)	14 (1.1)

AE = adverse event
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.4.1

(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一覧を表 2.7.6.25-29 に示す.

死亡例は 30 mg 群の 1 例であった．当該試験参加者は，試験期 2 の Day 170 に高度の頭蓋内出血を，試験期 2 の Day 175 に高度の単純ヘルペス脳炎を発現し，試験期 2 の Day 176 に死亡した．試験期 2 のズラノロン 30 mg 投与終了後 150 日超に死亡しているため，治験責任 (分担) 医師は治験薬との因果関係はなしと判断した.

前述の死亡 1 例を含む重篤な有害事象は，38 例 (30 mg 群 19 例，30 to 50 mg 群 1 例，50 mg 群 18 例) でみられ，ほとんどの事象は試験期 1 の追跡期又は観察期に発現した．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事象は，30 mg 群で発現した自殺念慮 1 件，50 mg 群で発現した無力症 2 件，錯乱状態，譫妄，うつ病，及び自殺念慮が各 1 件であった.

表 2.7.6.25-29　　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)

群	年齢/人種/性	基本語 (報告語)	発現日 [a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止	
							治験薬	治験
30 mg 群	5[redacted]/white/男性	大うつ病 (Major depression with psychotic features)	20 (P1D20)/27 (P1D27)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	6[redacted]/black or African-American/女性	頭蓋内動脈瘤 (Brain aneurysm)	25 (P1D25)/25 (P1D25)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	中止
	6[redacted]/white/女性	狭心症 (Angina pectoris)	71 (P1D71)/72 (P1D72)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	2[redacted]/black or African-American/女性	発熱 (Pyrexia)	267 (P1D267)/Ongoing	Recovering/resolving	-	Not related	NA	--
		高血圧 (Hypertension)	267 (P1D267)/Ongoing	Recovering/resolving	-	Not related	NA	--
	6[redacted]/white/女性	頭蓋内出血 (Left temporal lobe CVA with intracranial hemorrhage)	241 (P2D170)/247 (P2D176)	Fatal	Severe	Not related	NA	中止
		単純ヘルペス脳炎 (Herpes simplex encephalitis)	246 (P2D175)/247 (P2D176)	Fatal	Severe	Not related	NA	--
	2[redacted]/white/女性	骨盤骨折 (Fracture of left pelvis)	185 (P2D59)/236 (P2D110)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	5[redacted]/white/男性	皮膚裂傷 (Laceration of left lower leg)	62 (P1D62)/63 (P1D63)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	3[redacted]/asian/男性	心房細動 (Atrial fibrillation, irregular heart beat)	114 (P2D37)/116 (P2D39)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	中止
	7[redacted]/white/男性	肺塞栓症 (Pulmonary embolism)	79 (P1D79)/142 (P1D142)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	中止
	6[redacted]/white/男性	胃炎 (Gastritis worsening)	82 (P1D82)/109 (P1D109)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
		胆石症 (Gall bladder stone)	87 (P1D87)/109 (P1D109)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	3[redacted]/white/女性	自殺念慮 (Suicidal ideation)	168 (P3D15)/173 (P3D20)	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	NA	--
	4[redacted]/white/男性	肺塞栓症 (Pulmonary thromboembolism)	307 (P2D230)/327 (P2D250)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	中止
		深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis right upper extremity)	307 (P2D230)/327 (P2D250)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	2[redacted]/black or African-American/女性	不安 (Worsening anxiety)	25 (P1D25)/28 (P1D28)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--

群	年齢/人種/性	基本語 (報告語)	発現日 [a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止	
							治験薬	治験
30 mg 群	3[redacted]/white/女性	憩室炎 (Diverticulitis)	260 (P4D51)/273 (P4D64)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
		肺炎 (Community-acquired pneumonia)	262 (P4D53)/273 (P4D64)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	2[redacted]/white/女性	自殺企図 (Suicide attempt)	17 (P1D17)/17 (P1D17)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	5[redacted]/white/女性	肺塞栓症 (Pulmonary embolism)	222 (P3D53)/287 (P3D118)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	--
	2[redacted]/white/女性	異所性妊娠 (Ectopic pregnancy)	14 (P1D14)/15 (P1D15)	Recovered/resolved	Mild	Not related	NA	--
	3[redacted]/white/男性	自殺企図 (Suicide attempt)	17 (P1D17)/17 (P1D17)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	5[redacted]/white/女性	結腸瘻 (Ovarian colonic fistula)	106 (P2D15)/106 (P2D15)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
		敗血症 (Sepsis)	106 (P2D15)/115 (P2D24)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
用量変更群	6[redacted]/white/女性	憩室炎 (Diverticulitis)	327 (P4D46)/328 (P4D47)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
50 mg 群	4[redacted]/white/女性	乳房壊死 (Areolar necrosis)	151 (P2D53)/Unknown	Unknown	Severe	Not related	NA	--
		蜂巣炎 (Abdominal wall cellulitis)	151 (P2D53)/156 (P2D58)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
		尿路感染 (Urinary tract infection)	151 (P2D53)/156 (P2D58)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	6[redacted]/white/女性	低ナトリウム血症 (Hyponatremia)	274 (P4D63)/282 (P4D71)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	--
	4[redacted]/white/女性	乳癌 (Breast cancer)	176 (P1D176)/Ongoing	Not recovered/not resolved	Mild	Not related	NA	--
	5[redacted]/black or African-American/男性	胸痛 (Chest pain)	353 (P1D353)/357 (P1D357)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	5[redacted]/white/女性	錯乱状態 (Severe confusion)	6 (P1D6)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Withdrawn	中止
	3[redacted]/white/男性	腎明細胞癌 (Clear cell renal carcinoma)	29 (P1D29)/65 (P1D65)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
		横紋筋融解症 [b] (Rhabdomyolisis)	65 (P1D65)/113 (P1D113)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
		側腹部痛 (Right flank pain)	80 (P1D80)/82 (P1D82)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--

群	年齢/人種/性	基本語 (報告語)	発現日 [a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止	
							治験薬	治験
50 mg 群	3[redacted]/asian/女性	無力症 (Generalised weakness)	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Withdrawn	中止
	5[redacted]/American-Indian or Alaska native/女性	狭心症 (Angina pectoris)	14 (P1D14)/15 (P1D15)	Recovered/resolved	Severe	Not related	Withdrawn	中止
	2[redacted]/white/女性	自殺念慮 (Worsened suicidal ideation)	17 (P1D17)/20 (P1D20)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	中止
	2[redacted]/white/男性	自殺企図 (Suicide attempt)	10 (P1D10)/17 (P1D17)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Withdrawn	中止
	7[redacted]/white/女性	譫妄 (Delirium)	9 (P1D9)/11 (P1D11)	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Withdrawn	中止
	6[redacted]/white/女性	非小細胞肺癌第 1 期 Non-small cell lung cancer stage I	308 (P1D308)/Ongoing	Recovering/resolving	Moderate	Not related	NA	中止
	2[redacted]/white/女性	ウイルス性髄膜炎 (Meningitis viral)	57 (P1D57)/60 (P1D60)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	--
	2[redacted]/white/女性	故意の自傷行為 (Self-injurious behavior, superficial cutting/scratching of skin)	19 (P1D19)/23 (P1D23)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--
	6[redacted]/white/女性	動悸 (Palpitation)	213 (P1D213)/214 (P1D214)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	--
		洞性徐脈 (Sinus bradycardia)	213 (P1D213)/214 (P1D214)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	--
		第一度房室ブロック (First degree heart block)	214 (P1D214)/214 (P1D214)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	NA	--
	6[redacted]/white/女性	無力症 (Asthenia)	3 (P1D3)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Withdrawn	中止
	1[redacted]/white/女性	うつ病 (Worsening of depression)	7 (P1D7)/13 (P1D13)	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Withdrawn	--
		自殺念慮 (Suicidal ideation)	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Withdrawn	中止
	3[redacted]/white/女性	死産 (Stillbirth)	372 (P2D232)/372 (P2D232)	Recovered/resolved	Severe	Not related	NA	--

P = study period; D = day

a　Period-specific study day included in parentheses is the number of days since the first dose of investigational product in the specific period.

b　On Study Period 1 Day 65, the participant underwent a procedure for the treatment of renal cancer and subsequently developed rhabdomyolysis as a complication of the procedure.

出典：5.3.5.2-01_Listing 16.2.17.2，Listing 16.2.17.3，Listing 16.2.17.6

(3) 治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.25-30 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, 全体で 4.6% (57/1238 例), 30 mg 群で 2.8% (18/645 例), 30 to 50 mg 群で 2.5% (2/80 例), 50 mg 群で 7.2% (37/513 例) であった (表 2.7.6.25-25 参照). 治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは, 試験期 1 に発現した.

全体で 3 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 10 例 (0.8%), 傾眠 9 例 (0.7%), 鎮静 4 例 (0.3%), 振戦, 嗜眠, 錯乱状態, 不安, 及び疲労各 3 例 (0.2%) であった. 30 mg 群で 3 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不安 3 例 (0.5%) であり, 50 mg 群では傾眠 9 例 (1.8%), 浮動性めまい 8 例 (1.6%), 鎮静 4 例 (0.8%), 及び振戦 3 例 (0.6%) であった. 30 to 50 mg 群の 2 例でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は, 疲労, 錯乱状態, 及び過敏性腸症候群 (各 1 例) であり, いずれの事象も 50 mg を投与された試験期にみられた.

治験の中止に至った有害事象は, 全体で 5.9% (73/1238 例), 30 mg 群で 4.7% (30/645 例), 30 to 50 mg 群で 1.3% (1/80 例), 50 mg 群で 8.2% (42/513 例) であった (表 2.7.6.25-25 参照).

全体で 3 例以上にみられた治験の中止に至った有害事象は, 傾眠 8 例 (0.6%), 浮動性めまい 6 例 (0.5%), うつ病 5 例 (0.4%), 不安 4 例 (0.3%), 鎮静, 振戦, 錯乱状態及び自殺念慮 (各 3 例 [0.2%]) であった. 30 mg 群ではうつ病及び不安各 3 例 (0.5%), 50 mg 群では傾眠 8 例 (1.6%), 浮動性めまい 5 例 (1.0%), 鎮静及び振戦各 3 例 (0.6%) であった.

表 2.7.6.25-30　　治験薬の投与中止又は治験の中止に至った有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

群	年齢/人種/性	基本語	発現日[a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止		重要な有害事象以外の同時に報告された事象	SAE
							治験薬	治験		
30 mg 群	6[redacted]/black or African-American/女性	頭蓋内動脈瘤	25 (P1D25)/25 (P1D25)	Recovered/resolved	Severe	Not related	No	Yes	None	Yes
	6[redacted]/white/女性	頭蓋内出血	241 (P2D170)/247 (P2D176)	Fatal	Severe	Not related	No	Yes	慢性閉塞性肺疾患，単純ヘルペス脳炎	Yes
	3[redacted]/white/男性	パニック発作	3 (P1D3)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/男性	トランスアミナーゼ上昇	77 (P2D1)/148 (P2D72)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	No	Yes	None	No
	5[redacted]/white/男性	薬疹	2 (P1D2)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	7[redacted]/white/男性	失見当識	99 (P2D2)/106 (P2D9)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	不安	No
	4[redacted]/white/男性	高血糖	246 (P1D246)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Mild	Not related	No	Yes	None	No
	6[redacted]/white/男性	疲労	95 (P2D18)/98 (P2D21)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	No	Yes	頭痛，うつ病	No
	4[redacted]/white/男性	不安	3 (P1D3)/14 (P1D14)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	鎮静	No
	4[redacted]/white/男性	うつ病	27 (P1D27)/36 (P1D36)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	No	Yes	消化不良，不眠症	No
	3[redacted]/white/女性	頭痛	1 (P1D1)/25 (P1D25)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
		うつ病	1 (P1D1)/25 (P1D25)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes		No
	2[redacted]/white/男性	悪心	1 (P1D1)/1 (P1D1)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	None	No
	3[redacted]/asian/男性	心房細動	114 (P2D37)/116 (P2D39)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	No	Yes	None	Yes
	4[redacted]/black or African-American/男性	幻聴	8 (P1D8)/15 (P1D15)	Recovered/resolved	Mild	Not related	Yes	Yes	None	No
	7[redacted]/white/男性	肺塞栓症	79 (P1D79)/142 (P1D142)	Recovered/resolved	Severe	Not related	No	Yes	良性前立腺肥大症，本態性高血圧症	Yes
	3[redacted]/white/女性	自殺行為	169 (P3D16)/169 (P3D16)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	No	Yes	自殺念慮	No
	4[redacted]/white/男性	肺塞栓症	307 (P2D230)/327 (P2D250)	Recovered/resolved	Severe	Not related	No	Yes	深部静脈血栓症	Yes
	2[redacted]/O/男性	不眠症	9 (P1D9)/15 (P1D15)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	No	Yes	None	No
	3[redacted]/white/女性	不安	116 (P2D34)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Possibly related	No	Yes	None	No
	3[redacted]/white/女性	不安	15 (P1D15)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Severe	Not related	No	Yes	None	No

群	年齢/人種/性	基本語	発現日[a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止		重要な有害事象以外の同時に報告された事象	SAE
							治験薬	治験		
	6[redacted]/white/女性	異常感	2 (P1D2)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	霧視，眼そう痒症，言語緩慢	No
	2[redacted]/black or African-American/女性	浮動性めまい	1 (P1D1)/13 (P1D13)	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Yes	No	None	No
	5[redacted]/white/女性	不安	3 (P1D3)/21 (P1D21)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	No	None	No
30 mg 群	5[redacted]/black or African-American/男性	意識レベルの低下	2 (P1D2)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Yes	Yes	None	No
		不安	2 (P1D2)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No		No
	3[redacted]/white/男性	浮動性めまい	2 (P1D2)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	None	No
	3[redacted]/white/男性	認知障害	2 (P1D2)/6 (P1D6)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/女性	疲労	2 (P1D2)/5 (P1D5)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	No	None	No
	6[redacted]/white/女性	悪心	3 (P1D3)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None	No
		回転性めまい	4 (P1D4)/7 (P1D7)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes		No
	5[redacted]/white/女性	うつ病	27 (P1D27)/50 (P1D50)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	No	Yes	None	No
	7[redacted]/white/女性	貧血	71 (P1D71)/Ongoing	Recovering/resolving	Moderate	Not related	No	Yes	None	No
	3[redacted]/white/女性	嗜眠	2 (P1D2)/2 (P1D2)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	3[redacted]/white/女性	自殺念慮	93 (P2D4)/93 (P2D4)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/女性	易刺激性	3 (P1D3)/26 (P1D26)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	四肢痛	No
用量変更群	3[redacted]/white/女性	疲労	282 (P2D2)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Mild	Probably related	Yes	No	関節痛，腹痛，下痢，悪心，嘔吐	No
		過敏性腸症候群	287 (P2D7)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Mild	Not related	Yes	No		No
	6[redacted]/white/女性	錯乱状態	317 (P5D3)/324 (P5D10)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	びらん性胃炎，浮動性めまい，傾眠，多汗症，易刺激性	No
50 mg 群	2[redacted]/other/女性	傾眠	2 (P1D2)/6 (P1D6)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	None	No
	6[redacted]/white/女性	薬疹	2 (P1D2)/3 (P1D3)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	2[redacted]/white/男性	回転性めまい	2 (P1D2)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	No	None	No
		傾眠	2 (P1D2)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No		No
		振戦	2 (P1D2)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes		No
	7[redacted]/white/女性	振戦	2 (P1D2)/5 (P1D5)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	7[redacted]/white/女性	振戦	1 (P1D1)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None	No
		下痢	2 (P1D2)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes		No
		浮動性めまい	2 (P1D2)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes		No

群	年齢/人種/性	基本語	発現日[a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止		重要な有害事象以外の同時に報告された事象	SAE
							治験薬	治験		
	5[redacted]/white/女性	疲労	2 (P1D2)/20 (P1D20)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	頭痛	No
		異常感	2 (P1D2)/20 (P1D20)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No		No
	5[redacted]/white/女性	失語症	6 (P1D6)/6 (P1D6)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/女性	浮動性めまい	9 (P1D9)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	No	None	No
	5[redacted]/white/女性	錯乱状態	6 (P1D6)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	None	Yes
	2[redacted]/white/女性	性機能不全	134 (P1D134)/Ongoing	Recovering/resolving	Moderate	Not related	No	Yes	None	No
	4[redacted]/white/男性	浮動性めまい	3 (P1D3)/29 (P1D29)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	No	Yes	下痢	No
50 mg 群	2[redacted]/white/男性	うつ病	20 (P1D20)/64 (P1D64)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	No	Yes	自殺念慮	No
	3[redacted]/white/女性	不安	237 (P3D14)/Unknown	Unknown	Severe	Probably related	No	Yes	None	No
		うつ病	239 (P3D16)/Unknown	Unknown	Moderate	Possibly related	No	Yes		No
	4[redacted]/black or African-American/男性	１型糖尿病	71 (P1D71)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Not related	No	Yes	None	No
	5[redacted]/white/女性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (P1D1)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes	None	No
		ｙ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (P1D1)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes		No
	4[redacted]/white/女性	浮動性めまい	2 (P1D2)/10 (P1D10)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	None	No
		鎮静	2 (P1D2)/10 (P1D10)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes		No
	3[redacted]/asian/女性	無力症	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	鎮静，起立性低血圧	Yes
	5[redacted]/American-Indian or Alaska native/女性	狭心症	14 (P1D14)/15 (P1D15)	Recovered/resolved	Severe	Not related	Yes	Yes	不安，左房拡大	Yes
	5[redacted]/white/女性	不眠症	12 (P1D12)/18 (P1D18)	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Yes	Yes	口内乾燥，食欲減退，不安，筋痙縮	No
	6[redacted]/white/男性	嗜眠	1 (P1D1)/14 (P1D14)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	No	None	No
		下痢	3 (P1D3)/14 (P1D14)	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Yes	No		No
		傾眠	10 (P1D10)/14 (P1D14)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes		No
	4[redacted]/white/女性	浮動性めまい	195 (P3D13)/210 (P3D28)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	None	No
	6[redacted]/white/女性	ＣＯＶＩＤ－１９	261 (P4D9)/271 (P4D19)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Yes	No	膀胱脱，子宮脱	No
	2[redacted]/white/女性	自殺念慮	17 (P1D17)/20 (P1D20)	Recovered/resolved	Severe	Not related	No	Yes	None	Yes
	6[redacted]/white/女性	運動機能障害	2 (P1D2)/5 (P1D5)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
		鎮静	2 (P1D2)/5 (P1D5)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No		No
	3[redacted]/white/男性	複視	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	None	No
		浮動性めまい	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	No		No

群	年齢/人種/性	基本語	発現日[a]/消失日	転帰	重症度	因果関係	中止		重要な有害事象以外の同時に報告された事象	SAE
							治験薬	治験		
		嗜眠	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	No		No
	4[redacted]/white/女性	浮動性めまい	2 (P1D2)/7 (P1D7)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	無力症，疲労，四肢不快感，頭痛	No
	2[redacted]/white/男性	自殺企図	10 (P1D10)/17 (P1D17)	Recovered/resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes	None	Yes
	7[redacted]/white/女性	譫妄	9 (P1D9)/11 (P1D11)	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Yes	Yes	None	Yes
	6[redacted]/white/女性	異常な夢	4 (P1D4)/6 (P1D6)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No	None	No
		ミオクローヌス	5 (P1D5)/7 (P1D7)	Recovered/resolved	Mild	Probably related	Yes	No	歩行障害	No
		激越	5 (P1D5)/7 (P1D7)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No		No
		錯乱状態	5 (P1D5)/7 (P1D7)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes		No
50 mg 群	2[redacted]/white/男性	頭痛	1 (P1D1)/19 (P1D19)	Recovered/resolved	Mild	Possibly related	Yes	Yes	悪心，疲労，幻視，不眠症	No
	6[redacted]/white/女性	非小細胞肺癌第１期	308 (P1D308)/Ongoing	Recovering/resolving	Moderate	Not related	No	Yes	None	Yes
	2[redacted]/white/女性	肝機能検査値上昇	72 (P1D72)/Ongoing	Not recovered/ not resolved	Mild	Not related	No	Yes	片頭痛	No
	7[redacted]/white/女性	傾眠	4 (P1D4)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	筋攣縮，浮動性めまい，錯乱状態，落ち着きのなさ	No
	7[redacted]/white/男性	浮動性めまい	7 (P1D7)/12 (P1D12)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	傾眠，四肢痛	No
	6[redacted]/white/女性	傾眠	13 (P1D13)/21 (P1D21)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	6[redacted]/white/女性	無力症	3 (P1D3)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	None	Yes
	6[redacted]/white/男性	傾眠	1 (P1D1)/5 (P1D5)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	1[redacted]/white/女性	うつ病	7 (P1D7)/13 (P1D13)	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Yes	No	自殺企図	Yes
		自殺念慮	8 (P1D8)/9 (P1D9)	Recovered/resolved	Severe	Possibly related	Yes	Yes	None	Yes
	7[redacted]/white/女性	傾眠	2 (P1D2)/2 (P1D2)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	7[redacted]/white/女性	ミオクローヌス	12 (P1D12)/14 (P1D14)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/男性	鎮静	8 (P1D8)/8 (P1D8)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/女性	浮動性めまい	142 (P3D3)/144 (P3D5)	Recovered/resolved	Severe	Probably related	Yes	Yes	耳鳴，不安	No
	5[redacted]/white/女性	鎮静	2 (P1D2)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	None	No
		涙ぐむ	2 (P1D2)/4 (P1D4)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	No		No
	3[redacted]/black or African-American/女性	傾眠	2 (P1D2)/11 (P1D11)	Recovered/resolved	Moderate	Possibly related	Yes	Yes	None	No
	5[redacted]/white/女性	傾眠	2 (P1D2)/16 (P1D16)	Recovered/resolved	Moderate	Probably related	Yes	Yes	浮動性めまい，不随意性筋収縮	No

P = study period; D = day

a Period-specific study day included in parentheses is the number of days since the first dose of investigational product in the specific period.

出典：5.3.5.2-01_Listing 16.2.17.1，Listing 16.2.17.5，Listing 16.2.17.6

(4) 治験薬の減量に至った有害事象

いずれかの試験期で治験薬の減量に至った有害事象のうちいずれかの群で 2%以上にみられた有害事象を表 2.7.6.25-31 に示す.

いずれかの試験期で治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は, 全体で 10.9% (135/1238 例), 30 mg 群で 5.0% (32/645 例), 30 to 50 mg 群で 15.0% (12/80 例), 50 mg 群で 17.7% (91/513 例) であった. いずれかの試験期で治験薬の減量に至った有害事象のうちいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象は, 全体で傾眠 3.8% (47/1238 例), 浮動性めまい 2.9% (36/1238 例), 鎮静 2.0% (25/1238 例), 疲労 1.4% (17/1238 例), 不安 0.4% (5/1238 例) であった.

表 2.7.6.25-31 いずれかの試験期で治験薬の減量に至った有害事象のうちいずれかの群で 2%以上にみられた有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Number (%) of Participants				
	30 mg 群 (N = 645)	用量変更群 (N = 80)	30 mg 群併合 (N = 725)	50 mg 群 (N = 513)	全体 (N = 1238)
Subjects with at least one TEAE leading to dose reduction of study drug	32 (5.0)	12 (15.0)	44 (6.1)	91 (17.7)	135 (10.9)
神経系障害	26 (4.0)	7 (8.8)	33 (4.6)	78 (15.2)	111 (9.0)
傾眠	12 (1.9)	3 (3.8)	15 (2.1)	32 (6.2)	47 (3.8)
浮動性めまい	5 (0.8)	1 (1.3)	6 (0.8)	30 (5.8)	36 (2.9)
鎮静	1 (0.2)	1 (1.3)	2 (0.3)	23 (4.5)	25 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.1)	4 (5.0)	11 (1.5)	14 (2.7)	25 (2.0)
疲労	7 (1.1)	3 (3.8)	10 (1.4)	7 (1.4)	17 (1.4)
精神障害	5 (0.8)	4 (5.0)	9 (1.2)	9 (1.8)	18 (1.5)
不安	1 (0.2)	2 (2.5)	3 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.4)

TEAE = treatment-emergent adverse event
出典：5.3.5.2-01_Table 14.3.5.4

(5) 臨床検査，バイタルサイン及び心電図

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図について，傾向は認められなかった.

(6) C-SSRS による自殺念慮又は自殺行動

C-SSRS での測定により，いずれの群，いずれの治療サイクルにおいてもベースラインと比較して自殺念慮又は自殺行動が増加する徴候は認められなかった.

2.7.6.25.3 結論

本治験で 1238 例の試験参加者に対して 1 年間の観察で治療必要時にズラノロン (30 又は 50 mg) の投与を繰り返した (1 日 1 回 14 日間投与を 8 週間以上の休薬期間を設定して最大 5 回まで) とき，ズラノロンは概ね安全かつ忍容性は良好であった.

安全性プロファイル (有害事象の発現割合，種類，及び重症度) 及びうつ病症状の改善は，最大 5 回の治療サイクル間で大きな差はなかった. また，最初の再治療までの日数の中央値は全体で 177 日であった.

2.7.6.26 海外第 3 相長期試験-2 (217-MDD-303B)

[添付資料 5.3.5.2-02]

2.7.6.26.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.26-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.26-2 及び表 2.7.6.26-3 に，治験デザインの概略を図 2.7.6.26-1 に示す.

表 2.7.6.26-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	217-MDD-303B
目的	1. 主目的 ● 217-MDD-305 試験 (以降，親試験) への登録時に抑うつエピソードを有していたうつ病患者のうち本治験に移行した試験参加者を対象として，ズラノロン (以降，本剤) の初回治療及び/又は再治療の安全性及び忍容性を 1 年間にわたり確認する. 2. 副次目的 ● 親試験への登録時に抑うつエピソードを有していたうつ病患者のうち本治験に移行した試験参加者を対象として，本剤の初回治療後の再治療の必要性を 1 年間にわたり評価する. ● 親試験への登録時に抑うつエピソードを有していたうつ病患者のうち本治験に移行した試験参加者を対象として，本剤の初回治療及び/又は 2 週間の初回治療後の再治療の反応を 1 年間にわたり評価する. 3. 探索的目的 ● 試験参加者の生活に対するうつ病の影響，うつ病の重症度，機能障害，症状に関する試験参加者の主観及び本剤への満足度に関連する患者報告アウトカム尺度を評価する.
治験デザイン	46 週間の非盲検，長期，縦断的試験. 本治験は，217-MDD-303A 試験と同じ治験実施計画書を用いて，217-MDD-303A 試験とは異なる試験参加者集団を対象として実施し，217-MDD-303A 試験とは別に解析・報告した．217-MDD-303A 試験は新規試験参加者を対象としたのに対し，本治験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である親試験 (217-MDD-305 試験) を完了した試験参加者を対象とした. 親試験の治療期では，医師が標準治療に基づき選択した抗うつ薬 (SSRI，SNRI) で試験参加者を層別し，本剤又はプラセボの二重盲検投与と抗うつ薬の非盲検投与を 14 日間併用した．その後の 28 日間の安全性追跡期では，抗うつ薬の非盲検投与のみを Day 42 の最終来院まで継続した．親試験を完了したうつ病の試験参加者のうち，スクリーニング時に本治験への登録適格と判断された試験参加者を，親試験の Day 42 に本治験に登録した．親試験では，HAM-D17 合計スコアが 24 点以上であることを登録の条件としたが，本治験では，親試験での HAM-D17 の基準及び臨床効果を本治験への移行の条件としなかった. 本治験のスクリーニング来院は親試験の最終来院と同日に実施可能とし，同日実施した場合，重複する評価は繰り返し不要とした．親試験の最終来院翌日～5 日以内に本治験のスクリーニング来院を行った試験参加者では，薬物，アルコール及び妊娠検査 (女性のみ) を再実施した．スクリーニング来院時には，必要に応じて規定外の評価を実施可能とした. 試験参加者は遠隔で PHQ-9 により 2 週間ごとに追跡調査され，PHQ-9 スコアが 10 点以上になった場合，約 1 週間後に治験実施施設で臨床医により HAM-D17 を評価された．HAM-D17 合計スコアが 20 点以上であり，かつ治験薬最終投与から 56 日が経過した試験参加者は本剤を 1 日 1 回 14 日間投与する治療期に移行した．PHQ-9 スコア

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>が 10 点以上になった約 1 週間後に治験実施施設で臨床医が評価した HAM-D17 合計スコアが 20 点未満であった場合は，治療期に移行せずに，PHQ-9 を遠隔で週 1 回評価した．その PHQ-9 スコアが 10 点以上の期間中は治験実施施設で HAM-D17 を週 1 回評価し，PHQ-9 スコアが 10 点未満になった後は，治験実施施設での HAM-D17 の評価は行わず，PHQ-9 を遠隔で隔週評価した．PHQ-9 が 10 点未満の期間には，8 週ごとに臨床評価のため来院させた．
親試験で割付けられていた群にかかわらず，親試験での治療をサイクル 1，本治験での初回サイクルをサイクル 2 とした．各サイクルの開始日を Day 1 とした．親試験のプラセボ + 抗うつ薬群では，本治験のサイクル 2 が初回治療であった．親試験の本剤 + 抗うつ薬群では，本治験のサイクル 2 は最初の再治療であった．
親試験での治療群にかかわらず，本治験での治療サイクルは最大 4 サイクルとし，治療期の間隔を 8 週間 (56 日) 以上空けた．
各治療期の本剤の用量は，初回治療，再治療を問わず，50 mg (忍容性不良時は 40 mg) とした．40 mg に減量した試験参加者では，治験責任 (分担) 医師の判断によってその後の再治療サイクルでも 40 mg 投与を継続可とした．
本治験の期間は 46 週間 (親試験での治験薬初回投与からの期間は 52 週間) とした．各期の定義を以下に示す．

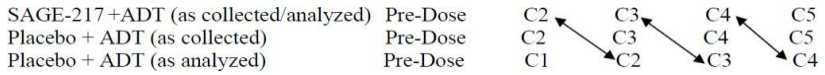
<table>
<tr><th>期</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>治療期</td><td>14 日間 (投与中止例では 14 日未満) の本剤の投与期間．</td></tr>
<tr><td>追跡期</td><td>治療期終了翌日から 14 日間の観察期間．追跡期 X は，治療期 X 終了後から Day 28 の来院日までの期間とした．</td></tr>
<tr><td>治療サイクル期</td><td>治療期及び追跡期を合わせた期間．治療サイクル期 X は，治療期 X の開始時から追跡期 X の終了時までの期間とした．</td></tr>
<tr><td>観察期</td><td>治療サイクル終了から次の治療サイクル開始までの観察期間．観察期 X は，治療サイクル X の終了直後から治療サイクル X + 1 の本剤投与開始直前までの期間とした．</td></tr>
<tr><td>試験期</td><td>治療期，追跡期，及び観察期を合わせた期間．</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び
主要な組み入れ基準</td><td>1. 対象疾患
うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害

2. 選択基準
● 試験固有の手順を実施する前に ICF に署名した患者
● 全身健康状態が良好で臨床的に問題となる所見がみられないと治験責任 (分担) 医師が判断した患者
● 親試験で治験薬の二重盲検投与及び最終来院を完了した患者
● 本治験の要件 (14 日間の治療期に夜勤を行わないことを含む) を遵守することに同意した患者
● 女性の場合 (閉経後女性及び避妊手術を受けている女性を除く)，妊娠の可能性がある性行為を行わない場合を除き，治験期間中及び治験薬最終投与後 30 日間に 1 種類以上の効果の高い避妊法を使用することに同意する患者
● 男性の場合，妊娠の可能性がある性行為を行わない場合を除き，治験期間中及び治験薬最終投与後 5 日間に許容できる有効な避妊法を使用することに同意する患者
● 男性の場合，治験期間中及び治験薬最終投与後 5 日間に精子提供を控えることに同意する患者
● 治験期間中に乱用薬物及びアルコールの摂取を控えることに同意する患者

3. 除外基準
● 親試験で，安全性に影響を及ぼした可能性があると治験責任 (分担) 医師が判断した治験実施計画書からの重大な逸脱又は有害事象の発現が認められた患者
● 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，又は親試験への登録以降に自殺企図歴のある患者
● 代謝，肝，腎，血液，肺，心血管系，消化器，筋骨格系，皮膚，尿生殖系，神経，</td></tr>
</table>

項目	内容
	眼もしくは耳鼻咽喉科の疾患，又はその他の急性・慢性疾患の最近の既往歴又は臨床的に明らかな症状があり，本治験の完了又は参加の能力に限界があると治験責任 (分担) 医師が判断する患者 ● 親試験への登録以降に迷走神経刺激療法，電気けいれん療法又はケタミン (エスケタミンを含む) による治療歴がある患者 ● スクリーニング時又は親試験完了からスクリーニングまでの期間に，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/又は第二世代 (非定型) の抗精神病薬 (例：アリピプラゾール，クエチアピン) を服用した患者 ● スクリーニング前 60 日以内 (親試験完了からスクリーニングまでの期間を含む) に，セルトラリン，エスシタロプラム，citalopram，デュロキセチン及び desvenlafaxin 以外の抗うつ薬を服用した患者 ● 本剤，brexanolone，allopregnanolone 又は類縁化合物に対するアレルギーの既往歴がある患者 ● スクリーニング時に妊娠検査陽性であった患者 ● スクリーニング時に授乳中の患者のうち，各治療サイクル Day 1 の治験薬投与直前から最終投与の 7 日後まで授乳を中断することに同意しない者 ● 活動性の精神病があると治験責任 (分担) 医師が判断する患者 ● 双極性障害，統合失調症及び/又は統合失調感情障害の病歴を有する患者 ● スクリーニング前 12 ヵ月以内もしくは親試験完了からスクリーニングまでの期間に，DSM-5 基準を用いて診断された重度の物質使用障害群 (ベンゾジアゼピンを含む) の新規既往がみられた患者，又は軽度もしくは中等度の物質使用障害群の既往があり，スクリーニング前に寛解が 6 ヵ月以上持続していなかった患者 ● 親試験期間中又は親試験完了からスクリーニングまでの期間に，精神刺激薬 (例：メチルフェニデート，アンフェタミン) 又はオピオイドを使用した患者 ● 親試験期間中又は親試験完了からスクリーニングまでの期間に，別の治験薬 (本剤以外の治験薬) 又は治験機器を使用した患者 ● スクリーニング時に薬物及び/又はアルコールのスクリーニング検査の結果が陽性であった患者 ● 親試験期間中又は親試験完了からスクリーニングまでの期間に，種類にかかわらず癌 (基底細胞癌及び上皮内悪性黒色腫を除く) の診断及び/又は治療を受けた患者 ● 親試験における治験薬及び/又は治験手順の遵守状況が不良であったと，治験責任 (分担) 医師が判断した患者
目標症例数	約 350 例 (親試験から本治験に移行する患者)
症例数の設定根拠	約 350 例の試験参加者が，親試験から本治験に移行すると予想した．正式な検出力計算は行わなかった．親試験から本治験に 277 例 (親試験での治療群：本剤 + 抗うつ薬群 133 例，プラセボ + 抗うつ薬群 144 例) が移行した．
使用薬剤	ズラノロン 20 mg カプセル，ズラノロン 30 mg カプセル (Autofill)
投与方法	本剤 50 mg (忍容性不良時は 40 mg) を 1 日 1 回，午後 8 時前後に脂肪を含む食事摂取後に経口投与
投与期間	各治療期 14 日間 (最長投与期間は累積 56 日間)
併用禁止薬 (療法)	以下のクラスの薬物治療を特定の期間禁止した． ● ベンゾジアゼピン，バルビツール酸塩，$GABA_A$ モジュレータ (例：エスゾピクロン，ゾピクロン，zaleplon，ゾルピデム，brexanolone) 及び GABA 含有市販サプリメントの使用を，本剤の各治療サイクルの 7 日前から当該治療サイクルの追跡期まで禁止 ● 消失半減期 48 時間以上のベンゾジアゼピン及び GABA モジュレータの使用を，スクリーニング時及び治験期間中，禁止 ● 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，スクリーニング時及び治験期間中，禁止 ● 非 GABA 系抗不眠症薬 (例：不眠症用の処方薬，市販睡眠導入剤，メラトニン) の使用を，本剤の各治療サイクルの 1 日前から当該治療サイクルの追跡期まで禁止 (不眠症以外の適応症のためだけに日中抗ヒスタミン薬を使用することは許容した)

項目	内容
	● 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) 及びオピオイドの使用を，親試験期間中，親試験完了からスクリーニングまでの期間及び治験期間中，禁止 ● その他の治験薬又は治験機器の使用を，親試験期間中，親試験完了からスクリーニングまでの期間及び治験期間中，禁止 ● 強力な CYP3A4 阻害薬の使用を，治療サイクル前 28 日以内又は 5 半減期以内 (いずれか長い方) 及び治療サイクル中，禁止 ● 強力な CYP3A 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，治療サイクル前 28 日以内及び治療サイクル中，禁止 ● 向精神薬の新規使用及び頓用を治療サイクル中，禁止
併用制限薬 (療法)	セルトラリン，エスシタロプラム，citalopram，デュロキセチン，及び desvenlafaxin 以外の抗うつ薬使用は，スクリーニング前 60 日以内は禁止とし，治験期間中は可能とした．スクリーニング後から新たな本剤治療サイクルを開始可能な日数に達するまでの期間にうつ症状が悪化した場合は，頓用での薬物治療，及び/又は新規の抗うつ薬開始もしくは使用中の抗うつ薬の増量を選択可能とした．いずれの抗うつ薬使用 (すなわち，本剤の新規使用，新規の抗うつ薬開始，又は使用中の抗うつ薬の増量) に際しても，10 点以上の PHQ-9 及び 20 点以上の HAM-D17 が 2 週間持続することを抗うつ薬使用の条件とした．安定した抗うつ薬の使用中にうつ症状が悪化 (PHQ-9 スコアで 10 点以上) したとき，HAM-D17 合計スコアが 20 点未満の場合は頓用での薬物治療のみを推奨し，HAM-D17 合計スコアが 20 点以上の場合は使用している抗うつ薬を増量するか，新規の抗うつ薬を使用してよいこととした．さらに，新規の抗うつ薬を開始した場合，再治療可能な日数に達した時点で再治療に適格となる確率が大幅に低下する (すなわち，HAM-D17 合計スコアが 20 点未満となる) と考えられたため，治験責任 (分担) 医師は新規の抗うつ薬を開始する際，各試験参加者の本剤の初回治療についても考慮することとした．頓用での薬物治療に際して，PHQ-9 又は HAM-D17 合計スコアの基準を設けなかった． 症状管理のために頓用可能な薬剤は，ベンゾジアゼピン，不眠症に対する GABA モジュレータ (例：エスゾピクロン，ゾピクロン，zaleplon，ゾルピデム) 及び非 GABA 系抗不眠症薬とし，週 4 日の使用を上限とした．頓用での薬物治療及び/又は新規の抗うつ薬開始もしくは使用中の抗うつ薬の増量を行っても HAM-D17 合計スコアが 20 点以上のままの場合，Day 70 以降に再治療を開始可能とした．治験責任 (分担) 医師の判断で，前回の観察期に使用した治療を新たな治療サイクルで継続可能とした． ベンゾジアゼピン及び/又は GABA モジュレータを観察期に頓用で使用した場合，新たな治療サイクルの 7 日前に中止しなければならないものとした．非 GABA 系抗不眠症薬は，新たな治療サイクルの 1 日前に中止することとした． スクリーニング時に定期的な心理療法を受けていた患者は継続可とした．
主な評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 主要評価項目 ● 以下の項目で評価した本剤の初回治療及び再治療の安全性及び忍容性： – 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合及び重症度 – 臨床検査，バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化量 – C-SSRS による自殺念慮又は自殺行動 2. 副次評価項目 ● 以下の項目で評価した本剤の再治療の必要性： – 最初の再治療までの日数 (カプランマイヤー曲線) – 再治療の基準に達した試験参加者数 – 各試験参加者の再治療のサイクル数 ● 以下の項目で評価した初回治療及び/又は再治療の反応： – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量 – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の 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)

項目	内容
	– 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の 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) – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の CGI-I 改善率 (CGI-I スコアが「中等度改善」又は「著明改善」になった試験参加者の割合) – 14 日間の各治療期 (初回治療及び/又は再治療) の終了時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量
統計解析方法	親試験でプラセボ + 抗うつ薬群であった試験参加者と本剤 + 抗うつ薬群であった試験参加者のデータを併合し，本剤の治療サイクル数に基づきデータを解析するため，解析に用いる治療サイクル及び試験期を再定義した．親試験で本剤 + 抗うつ薬群及びプラセボ + 抗うつ薬群であった試験参加者のデータ収集時の治療サイクル及び解析に用いる治療サイクルを下図に示す．親試験で本剤 + 抗うつ薬群及びプラセボ + 抗うつ薬群であった試験参加者の解析に用いる治療サイクルは，それぞれ治療サイクル 2～5 及び治療サイクル 1～4 とし，解析時には，矢印で結んだ治療サイクルのデータを併合した．  ADT = antidepressant therapy; C= cycle; SAGE-217＝zuranolone 解析対象集団を以下のように定義した： ● 登録された試験参加者集団：本治験の ICF に署名し，親試験から本治験に移行した全ての試験参加者 ● 安全性解析対象集団：登録された試験参加者集団のうち，親試験又は本治験で本剤を投与された全ての試験参加者 ● 本治験の安全性解析対象集団：本治験で本剤を投与された全ての試験参加者 ● 試験期ごとの安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち，各試験期に本剤を投与された全ての試験参加者 ● FAS：本治験の安全性解析対象集団のうち，本治験での本剤初回投与後に HAM-D17 合計スコアが 1 回以上得られた全ての試験参加者 1. 有効性の評価 本治験全体の全ての有効性解析は FAS を対象とし，試験期 X の有効性解析は，FAS のうち，試験期 X で本剤を投与された全試験参加者を対象とした． カプランマイヤー曲線を最初の再治療までの日数に対して作成し，親試験での治療群別に解析した．再治療を受けなかった試験参加者数，再治療を 1 回以上受けた試験参加者数，及び再治療を 1 回以上受けた試験参加者の最初の再治療までの日数の要約統計量を，本治験の安全性解析対象集団を対象として，親試験での治療群別に提示した．HAM-D17 合計スコア，サブスケールスコア (中核症状，不安症状，Bech-6 及び Maier)，各スコアの記述統計量を要約した．HAM-D17 反応率及び HAM-D17 寛解率を記述統計量で要約し，棒グラフを作成した．CGI-I 改善率を記述統計量で要約し，その他の有効性評価項目も同様に要約した． 2. 安全性の評価 本治験全体の安全性解析は，安全性解析対象集団，本治験の安全性解析対象集団の両方又はいずれか一方を対象とし，各試験期の解析は試験期ごとの安全性解析対象集団を対象とした． 有害事象は，MedDRA (version 24.0) の用語に読み替え，器官別大分類及び基本語，重症度並びに治験薬との因果関係ごとに要約した．治験薬投与下の有害事象 (以降，有害事象) は，親試験又は本治験の本剤初回投与以降で，なおかつ ICF 署名日以降に発現した有害事象と定義した．有害事象は，さらに発現した試験期ごとに分類した．有害事象は，全体及び試験期ごとに，安全性解析対象集団及び本治験の安全性解析対象集団を対象として，有害事象が認められた試験参加者数及び発現割合，最大重症度ごとの有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の減量に至った有害事象，治験の中止に至った有害事象，死亡及び重篤な有害事象について要約した．治療サイクルに発現した有害事象は，試験期ごとの安全性解析対象集団を対象として，試験期

項目	内容
	ごとのベースライン特性サブグループ (各治療サイクルの本剤初回投与直前に収集された測定値 [非欠測値]) 別に集計し，器官別大分類，基本語及び試験期別に要約した．臨床検査値，バイタルサイン及び心電図値は，試験期ごとの安全性解析対象集団を対象として，実測値，ベースラインからの変化量及び試験期ごとのベースラインからの変化量の記述統計量を用いて，規定した時点別に要約した．臨床的に重要と考えられる臨床検査値，バイタルサイン及び心電図値を要約した．C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動に関するいずれか 1 つ以上の質問に対する回答が「はい」であった試験参加者，及び自殺の意図を伴わない自傷行為があった試験参加者の数及び割合を，各試験期のベースライン時とベースライン後について要約した．また，C-SSRS の自殺念慮又は自殺行動にみられた変化も要約した．
実施地域及び施設数	米国，51 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.26-2 観察・検査項目及び実施時期 (Part B の治療期及び追跡期)

	Cycle[a]			
	Open-label Treatment Period (Repeat Treatments)			Follow-up
Days	D1	D8 (+1d)	D15 (±1d)/ EOT[b]	D28 (±1d)
Study Procedure				
Abbreviated Physical Examination	X			
Body Weight			X	
Clinical Laboratory Assessments[c]	X	X	X	
Drug & Alcohol Screen[d]	X	X	X	
Pregnancy Test[e]	X		X	
Exploratory Blood Sample[f]	O	O	O	
Vital Signs[g]	X	X	X	X
12-Lead ECG[h]	X		X	
C-SSRS[i]	X	X	X	X
MADRS	X			
HAM-D17 [j, k]	X	X	X	X
CGI-S	X	X	X	X
CGI-I		X	X	X
PHQ-9	X	X	X	X
SDS	X		X	X
PSQ	X		X	
IP Dispensation	X	X		
IP Administration	X (Day 1 through Day 14)			
IP Accountability/Return		X	X	

	Cycle[a]			
	Open-label Treatment Period (Repeat Treatments)			Follow-up
Days	D1	D8 (+1d)	D15 (±1d)/ EOT[b]	D28 (±1d)
Study Procedure				
Adverse Events/SAEs[l]	X			
Prior/Concomitant Medications[m]	X			

CGI-I = Clinical Global Impression - Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale; D = day; ET = early termination; ECG = electrocardiogram; EOT = end of treatment; FSH = follicle stimulating hormone; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; HIV = human immunodeficiency virus; IP = investigational product; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; O = Optional; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; PSQ = patient status questionnaire; SAE = serious adverse event; SDS = Sheehan Disability Scale

a Each cycle was 28 days (±1 day) and comprised a 14-day treatment period and a 14-day follow-up period. Rollover participants may have been eligible for repeat treatment beginning on Day 1 of Cycle 2; any subsequent repeat treatments were numbered sequentially.

b Participants who discontinued treatment early were to return to the site for an EOT visit as soon as possible, preferably the day after treatment as discontinued.
The follow-up visit should have occurred 14 days after the last dose of treatment. Participants who discontinued treatment due to tolerability should have been followed without any further administration of Zuranolone in any subsequent cycle. If at any time after the EOT visit, a participant decided to terminate the study, the participant should have returned for an ET visit. The EOT and ET visits were allowed to be on the same day if a participant discontinued Zuranolone and terminated the study on the same day during a clinic visit; in this case, all events scheduled for the EOT visit were conducted.

c Safety laboratory tests included hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis.

d Urine toxicology for selected drugs of abuse (as per the laboratory manual) and breath test for alcohol.

e Urine pregnancy test.

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

g Vital signs included oral temperature (°C), respiratory rate, heart rate, and blood pressure (supine and standing). Heart rate and blood pressure were collected in supine position at all scheduled time points after the participant rested for 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. When vital signs were scheduled at the same time as blood draws, vital signs should have been obtained first.

h Triplicate ECGs were collected. When ECG and blood draws ere scheduled at the same time, ECG was to be performed before blood draws.

i The “Since Last Visit” C-SSRS form was completed at any time of day.

j The HAM-D17 was completed as early during the visit as possible.

k The assessment timeframe for the HAM-D17 scale referred to the past 7 days (1 week).

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

m The start and end dates, route, dose/units, frequency, and indication for all medications and/or supplements taken throughout the duration of the study were recorded.

表 2.7.6.26-3 観察・検査項目及び実施時期 (Part B のスクリーニング及び観察期)

	Screening[a] (within 5 days of completing the final, end-of-study visit in the parent study)	Observational Period[b] (Day 56 through Week 52)			EOS/Week 52 (±7 d)
		Remote Assessment Q2W (±1 d)	Visit Q8W/ ET (±3 d)	Unscheduled Visit (as needed)[c]	
Study Procedure					
Informed Consent	X				
Interim Medical History[d]	X				
Download mobile-phone supported software application for PHQ-9	X				
PHQ-9[e]		X[f]	X	X	X
Inclusion/Exclusion	X				
Abbreviated Physical Examination			X		X
Body Weight			X		X
Clinical Laboratory Assessments			X		X
Drug & Alcohol Screen	X[g]		X		X
Pregnancy Test (urine)	X[g]		X		X
Vital Signs			X		X
12-Lead ECG			X		X
C-SSRS			X		X
HAM-D17[h]			X	X	X
CGI-S			X		X
CGI-I			X		X
SDS			X	X	X
Prior/Concomitant Medications[i]	X		X	X	X
Adverse Events/SAEs[j]	X				

ECG = electrocardiogram; ET = early termination; d = days; EOS = end of study; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; O = optional; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; Q2W = once every 2 weeks; Q8W = once every 8 weeks; SDS = Sheehan Disability Scale; SAE = serious adverse event

a Rollover participants entered the study for screening at the Day 42 visit during the observational period. This visit may have occurred on the same day as the final (EOS) visit in the parent study. If conducted on the same day, the assessments listed at this visit did not need to be repeated; in this case, the informed consent and inclusion/exclusion criteria only were documented. If the Screening Visit was not conducted on the same day as the final, end-of-study visit in the parent study, the pregnancy test and drug and alcohol screen were conducted. Additional assessments may have been conducted if necessary.

b Within an observational period, the Q2W remote assessments began on Day 56 (±1 day) and occurred every 2 weeks (14 days) thereafter. The Q8W visits began on Day 70 (±3 days) and occurred every 8 weeks (56 days) thereafter.

c A participant returned to the site outside of the Q8W visit schedule if the PHQ-9 score was ≥10 and/or upon any suicidal thoughts or behaviors.

d Any new medical conditions or procedures with onset/start date after completion of the parent study and prior to signing informed consent for 217-MDD-303B were recorded as interim medical history.

e All PHQ-9 assessments were performed via a mobile phone-supported software application.

f The participant took the PHQ-9 every 14 days; if the PHQ-9 score was ≥10, then the participant returned to the site to be assessed by the clinician-administered HAM-D17 in approximately 1 week. If the HAM-D17 score was <20, the participant took the PHQ-9 on a weekly basis: the participant returned to the site to be assessed by the HAM-D17 each week that the PHQ-9 score remained ≥10; if the PHQ-9 score was <10, the participant took the PHQ-9 every 2 weeks thereafter.

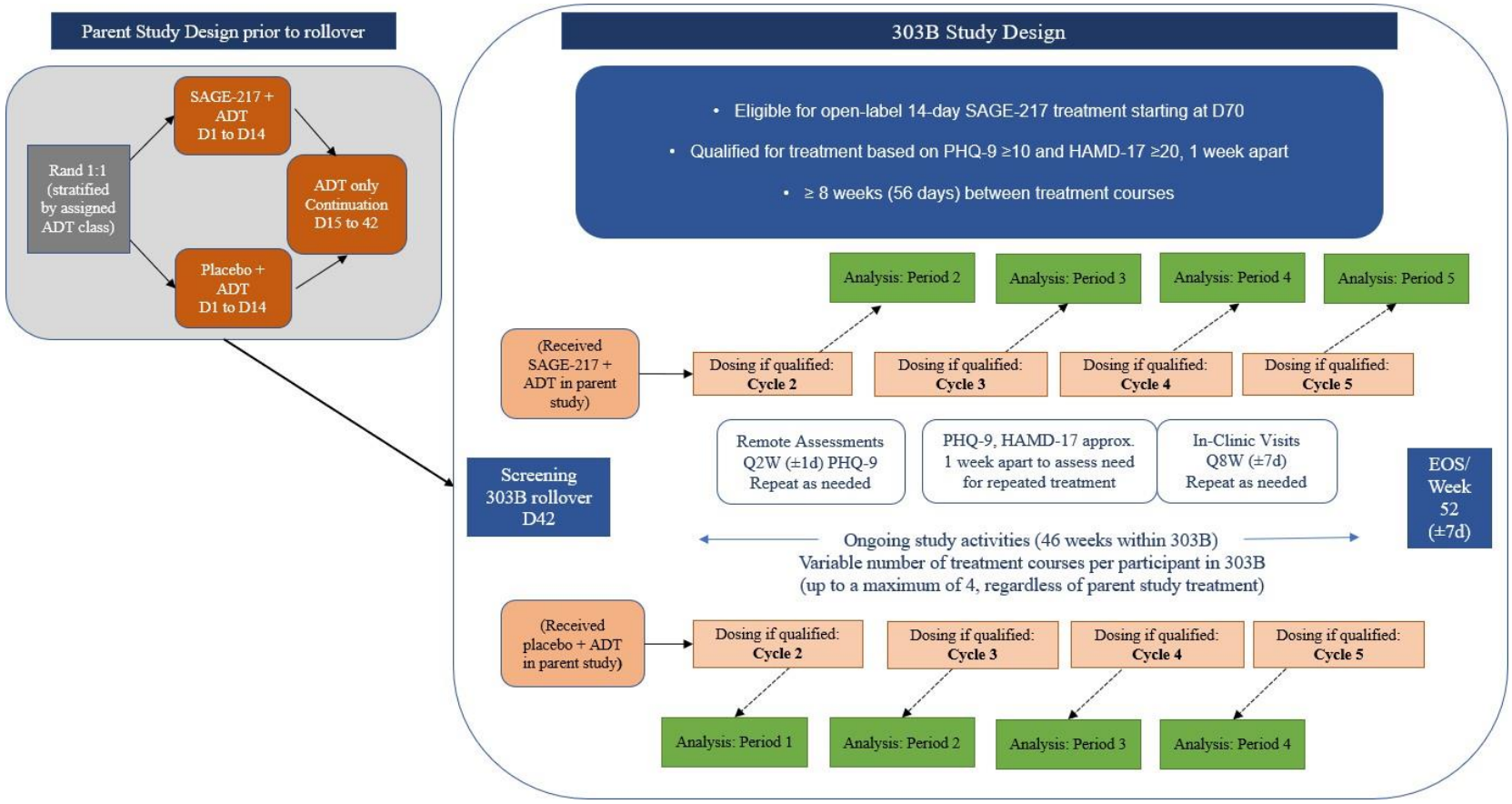
g Was to be assessed if the visit was not conducted on the same calendar day as the final (EOS) visit in the parent study.

h If the HAM-D17 score was ≥20 (assessed approximately 1 week from having a PHQ-9 score ≥10) and it had been at least 8 weeks since the last dose of double- blind treatment in the parent study (ie, Day 70 or later), the participant began a 14-day Zuranolone treatment period with a 14-day follow-up visit (see 表 2.7.6.26-2). If the HAM-D17 score was ≥20 but it had been less than 8 weeks since the last dose of double-blind treatment in the parent study (ie, Day 69 or earlier), see ”Prior and Concomitant Therapy” in the CSR for guidance on allowable interventions; the participant took the PHQ-9 on a weekly basis until the 8-week period has lapsed, at which time the participant was allowed to begin a treatment period with Zuranolone (see 表 2.7.6.26-2), or until the PHQ-9 score is <10.

i ”Prior and Concomitant Therapy” in the CSR.

j Adverse events were collected starting at the time of informed consent and throughout the duration of the participant’s participation in the study. Ongoing adverse events from the parent study were recorded at the Screening Visit.

図 2.7.6.26-1 治験デザインの概略：Part B



ADT = antidepressant therapy; D = day; EOS = end of study; HAM-D17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; IP = investigational product; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; Q2W = once every 2 weeks; Q8W = once every 8 weeks; SAGE-217＝Zuranolone

The protocol defined Study Day based on the first dose of blinded IP in the parent study, as reflected in the figure and in the Schedule of Events. In select statistical analyses, Study Day was calculated based on date of signing informed consent in 217-MDD-303B, and was noted as such in statistical output footnotes, as applicable.

Assigned ADT from parent study may have continued into Study 217-MDD-303B.

2.7.6.26.2 試験成績

2.7.6.26.2.1 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 2.7.6.26-4 に示す.

277 例の試験参加者が本治験に登録された (親試験でのプラセボ + 抗うつ薬群 144 例，本剤 + 抗うつ薬群 133 例). 親試験又は本治験で本剤を 1 サイクル以上投与された試験参加者は 68.6% (190/277 例) であった．いずれの治験でも本剤を投与されなかった試験参加者は 31.4% (87/277 例) であり，そのうち 44.8% (39/87 例) は本治験を中止し，55.2% (48/87 例) は本剤を投与されずに本治験を完了した.

本治験に登録された 277 例のうち，269 例が本治験での本剤の初回治療を開始可能な日数に達し (すなわち，親試験での最終投与から 56 日超が経過し)，そのうち 131 例が本剤治療期の開始基準に達した (すなわち，本治験期間中に HAM-D17 合計スコアが 20 点以上となった)．この 131 例のうち，118 例が本治験で本剤を 1 サイクル以上投与され，残りの 13 例は本治験を中止したか (5 例)，本剤を投与されずに本治験を完了した (8 例).

本治験で本剤を 1 サイクル以上投与された 118 例のうち，57 例は親試験のプラセボ + 抗うつ薬群であり，本治験で本剤の初回治療を受けた．61 例は親試験の本剤 + 抗うつ薬群であり，本治験で本剤の最初の再治療を受けた．本剤を 1 サイクル以上投与された試験参加者の 58.5% (69/118 例) が本治験を完了し，41.5% (49/118 例) が本治験を中止した．最も多かった治験中止理由は試験参加者の同意撤回 (17.8% [21/118 例]) であり，次いで多かったのは有害事象及び追跡不能 (各 7.6% [9/118 例]) であった．本剤投与を中止した試験参加者は 10.2% (12/118 例) であり，最も多かった投与中止理由は有害事象 (6.8% [8/118 例]) であった.

表 2.7.6.26-4 試験参加者の内訳 (登録された試験参加者集団)

Status	Number (%) of Participants		
	Parent Study Actual Treatment		All Participants
	Placebo + ADT	Zuranolone + ADT	
Enrolled in 217-MDD-303B [a]	144	133	277
Eligible for treatment in 217-MDD-303B [b]	143	126	269
Qualified for Treatment in 217-MDD-303B [c]	57	74	131
Not dosed with Zuranolone in parent study or 217-MDD-303B [d]	87 (60.4%)	0	87 (31.4%)
Completed study in predose period [e, f]	48 (55.2%)	0	48 (55.2%)
Prematurely withdrawn in predose period [e]	39 (44.8%)	0	39 (44.8%)
Reason for withdrawal			
Withdrawal by participant	18 (20.7%)	0	18 (20.7%)
Lost to follow-up	15 (17.2%)	0	15 (17.2%)
Physician decision	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)
Protocol deviation	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)
Adverse event	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)
Other	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)
Dosed with Zuranolone at least in 1 cycle in parent study or 217-MDD-303B (Safety Set)	57 (39.6%)	133 (100%)	190 (68.6%)
Not dosed with Zuranolone within 217-MDD-303B [d]	87 (60.4%)	72 (54.1%)	159 (57.4%)
Completed study in predose period [e, f]	48 (55.2%)	32 (44.4%)	80 (50.3%)
Prematurely withdrawn in predose period [e]	39 (44.8%)	40 (55.6%)	79 (49.7%)

Status	Number (%) of Participants		
	Parent Study Actual Treatment		All Participants
	Placebo + ADT	Zuranolone + ADT	
Reason for withdrawal			
Withdrawal by participant	18 (20.7%)	22 (30.6%)	40 (25.2%)
Lost to follow-up	15 (17.2%)	13 (18.1%)	28 (17.6%)
Physician decision	2 (2.3%)	2 (2.8%)	4 (2.5%)
Protocol deviation	2 (2.3%)	2 (2.8%)	4 (2.5%)
Other	1 (1.1%)	1 (1.4%)	2 (1.3%)
Adverse event	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)
Dosed with Zuranolone at least in 1 cycle in 217-MDD-303B (Study-specific Safety Set) [d]	57 (39.6%)	61 (45.9%)	118 (42.6%)
Dosed and completed study [f]	30 (52.6%)	39 (63.9%)	69 (58.5%)
Dosed but prematurely withdrawn from study	27 (47.4%)	22 (36.1%)	49 (41.5%)
Reason for withdrawal			
Withdrawal by participant	12 (21.1%)	9 (14.8%)	21 (17.8%)
Adverse event	6 (10.5%)	3 (4.9%)	9 (7.6%)
Lost to follow-up	5 (8.8%)	4 (6.6%)	9 (7.6%)
Physician decision	4 (7.0%)	1 (1.6%)	5 (4.2%)
Other	0	4 (6.6%)	4 (3.4%)
Protocol deviation	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)
Dosed but discontinued Zuranolone (in any treatment period) in 217-MDD-303B	8 (14.0%)	4 (6.6%)	12 (10.2%)
Reason for discontinuation of Zuranolone			
Adverse event	6 (10.5%)	2 (3.3%)	8 (6.8%)
Lost to follow-up	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)
Participant decision	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)
Noncompliance	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)
Other	0	1 (1.6%)	1 (0.8%)

ADT = antidepressant therapy
Treatment groups of placebo + ADT and Zuranolone + ADT refer to the actual treatment received in the parent study.
a Participants who signed the ICF for 217-MDD-303B. Percentages use this as the denominator for this section unless specified in footnote d.
b Participants who continued in the study beyond 56 days from the last dose in the parent study.
c Participants who were eligible for treatment within 217-MDD-303B and had a HAM-D17 total score ≥20 within 217-MDD-303B.
d The n from this row was used as denominator of percentages for the subsequent subsections.
e The predose period started from signing the ICF for 217-MDD-303B and ended either prior to first dose of Zuranolone in 217-MDD-303B, if any, or went until the last day in the study (whichever occurred first).
f A participant was a completer if the participant was marked as Yes to “Did the participant complete the study?” question on the Study Completion/Discontinuation CRF page.
出典：5.3.5.2-02_Table 11

安全性解析対象集団 (190 例) では，本治験の参加期間が 9 ヵ月以上であった試験参加者は 56.3% (107/190 例) であった．本剤投与後に 6 ヵ月の追跡期を完了した試験参加者は 66.8% (127/190 例) であり，本剤の再治療を必要とせずに 6 ヵ月の追跡期を完了した試験参加者は 28.9% (55/190 例) であった. 本剤投与後に 1 年間の追跡期を完了した試験参加者は 37.4% (71/190 例) であり, 本剤の再治療を必要とせずに 1 年間の追跡期を完了した試験参加者は 16.8% (32/190 例) であった.

FAS の本治験の最終評価時点におけるうつ病の最終重症度 (HAM-D17，PHQ-9 及び CGI-S) を，本治験完了例と中止例に分けて表 2.7.6.26-5 に示す.

最終評価時点における HAM-D17 合計スコアの平均は, 治験完了例及び中止例でそれぞれ 11.3 点及び 16.0 点であった．本治験又は親試験の最終治療サイクル開始から本治験最終日までの平均期間は，治験完了例及び治験中止例の両方で，治験実施計画書に規定した再治療までの最短

休薬期間 (70 日) よりも長かった，すなわち，再治療を開始可能な日数に達しても，再治療の基準を満たすほどうつ病症状が高度でなかった．本治験の最終治療サイクル開始からの平均日数は，治験完了例及び治験中止例でそれぞれ 156.7 日及び 74.1 日であり，親試験の最終治療サイクル開始からの平均日数は，治験完了例及び治験中止例でそれぞれ 377.0 日及び 206.2 日であった．

表 2.7.6.26-5 本治験の最終評価時点におけるうつ病の最終重症度：治験完了の有無別 (FAS)

Status	Parent Study Actual Treatment				All Participants	
	Placebo + ADT		Zuranolone + ADT			
	Completed (N = 30)	Discontinued (N = 27)	Completed (N = 39)	Discontinued (N = 22)	Completed (N = 69)	Discontinued (N = 49)
HAM-D17 total score						
Mean (SD)	11.5 (7.11)	17.1 (7.69)	11.2 (7.74)	14.5 (7.33)	11.3 (7.42)	16.0 (7.57)
Median	10.5	18.0	10.0	15.5	10.0	17.0
Min, max	0, 23	0, 29	0, 27	3, 29	0, 27	0, 29
PHQ-9 total score						
Mean (SD)	9.3 (6.21)	11.8 (6.78)	8.9 (6.81)	12.2 (6.71)	9.0 (6.51)	12.0 (6.68)
Median	8.0	9.0	7.0	13.5	7.0	11.0
Min, max	0, 24	3, 26	0, 24	0, 21	0, 24	0, 26
CGI-S total score						
Mean (SD)	2.6 (1.22)	3.6 (1.34)	2.7 (1.42)	3.1 (1.25)	2.7 (1.33)	3.4 (1.30)
Median	3.0	4.0	3.0	3.0	3.0	4.0
Min, max	1, 4	1, 6	1, 6	1, 5	1, 6	1, 6
Days since start of most recent treatment cycle to last day on study within 217-MDD-303B						
Mean (SD)	151.0 (84.98)	63.6 (48.69)	161.0 (95.48)	87.0 (56.85)	156.7 (90.55)	74.1 (53.26)
Median	155.0	51.0	152.0	65.5	155.0	57.0
Min, max	36, 296	8, 202	36, 356	15, 195	36, 356	8, 202
Days since start of treatment in parent study to last day on study within 217-MDD-303B						
Mean (SD)	375.7 (29.02)	184.9 (73.20)	378.1 (20.76)	232.3 (93.50)	377.0 (24.52)	206.2 (85.41)
Median	366.0	184.0	369.0	240.0	367.0	204.0
Min, max	350, 484	78, 315	358, 448	92, 407	350, 484	78, 407

ADT = antidepressant therapy; CGI-S = Clinical Global Impression - Severity; HAM-D17 = 17-item Hamilton Depression Rating Scale; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9; SD = standard deviation
出典：5.3.5.2-02_Table 13

本治験で本剤を投与された 118 例 (親試験のプラセボ+ 抗うつ薬群 57 例及び本剤 + 抗うつ薬群 61 例) のうち，解析時の治療サイクル 1 (治療期 1)，すなわち本治験で本剤の初回治療を受けた試験参加者は 57 例 (いずれも親試験のプラセボ + 抗うつ薬群) であった．再治療の開始基準に達し，治療期 2，すなわち本治験で本剤の最初の再治療を受けた試験参加者は 87 例 (親試験のプラセボ + 抗うつ薬群 26 例，本剤 + 抗うつ薬群 61 例) であった．再治療の開始基準に達し，治療期 3，治療期 4 及び治療期 5 に本剤を投与された試験参加者は，それぞれ 44 例 (親試験のプラセボ + 抗うつ薬群 11 例，本剤 + 抗うつ薬群 33 例)，20 例 (親試験のプラセボ + 抗うつ薬群 5 例，本剤 + 抗うつ薬群 15 例)，5 例 (本剤 + 抗うつ薬群 5 例) であった．

親試験での治療群にかかわらず，治療を完了した試験参加者の割合はいずれの治療サイクルでも高かった．登録された試験参加者集団における主な治験中止理由は，最初の 3 ヵ月が追跡不能 (5.8% [16/277 例]) であり，その後の期間では同意撤回 (3～6 ヵ月：7.6% [21/277 例]，6～

9 ヵ月：7.2% [20/277 例]，9 ヵ月以降：5.8% [16/277 例]) であった．有害事象による治験中止率はいずれの時期においても低かった (0%～3.2% [9/277 例])．治験中止率が最も高かった時期は本治験の 3～6 ヵ月 (全体で 16.2% [45/277 例]) であった．

解析対象集団の要約を表 2.7.6.26-6 に示す．

本治験の登録された試験参加者集団は 277 例であり，安全性解析対象集団は 190 例であった．本治験の安全性解析対象集団は 118 例であった．FAS (本治験の安全性解析対象集団のうち，本治験での本剤初回投与後に HAM-D17 合計スコアが 1 回以上得られた全ての試験参加者) も 118 例であった．

表 2.7.6.26-6 解析対象集団の要約 (登録された試験参加者集団)

	Parent Study Actual Treatment		All Participants (N = 277)
	Placebo + ADT (N = 144)	Zuranolone + ADT (N = 133)	
Enrolled Set [a]	144	133	277
Safety Set [b]	57 (39.6%)	133 (100.0%)	190 (68.6%)
Study-specific Safety Set [c]	57 (39.6%)	61 (45.9%)	118 (42.6%)
Full Analysis Set [d]	57 (39.6%)	61 (45.9%)	118 (42.6%)
Period-Specific Safety Set [e]			
Study Period 1	57 (39.6%)	0	57 (20.6%)
Study Period 2	26 (18.1%)	61 (45.9%)	87 (31.4%)
Study Period 3	11 (7.6%)	33 (24.8%)	44 (15.9%)
Study Period 4	5 (3.5%)	5 (11.3%)	20 (7.2%)
Study Period 5	0	5 (3.8%)	5 (1.8%)

ADT = antidepressant therapy
Treatment groups of placebo + ADT and Zuranolone + ADT refer to the actual treatment received in the parent study. Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a Participants who signed the 217-MDD-303B ICF for rolling over to 217-MDD-303B from the parent study.
b Participants who signed the ICF for 217-MDD-303B and had at least 1 dosing of Zuranolone in the parent study or within 217-MDD-303B.
c Participants who signed the ICF for 217-MDD-303B and had at least 1 dosing of Zuranolone within 217-MDD-303B.
d Participants who signed the ICF for 217-MDD-303B and had at least 1 dosing of Zuranolone within 217-MDD-303B and had at least 1 HAM-D17 total score available after the first dose of Zuranolone within 217-MDD-303B.
e Participants who signed the ICF for 217-MDD-303B and were dosed in the respective Study Period.
出典：5.3.5.2-02_Table 17

(2) 試験参加者の特性

登録された試験参加者の人口統計学的特性を表 2.7.6.26-7 に示す．

登録された試験参加者集団の多くは女性 (登録された試験参加者集団全体の 66.4% [184/277 例]) であった．最も多く報告された人種は，白人 (登録された試験参加者集団全体の 80.9% [224/277 例]) であり，次いで多かったのは黒人又はアフリカ系アメリカ人 (14.8% [41/277 例]) であった．ヒスパニック系又はラテン系は登録された試験参加者集団全体の 21.3% (59/277 例) であった．同意取得時の年齢の中央値 (範囲) は 37.0 (18～64) 歳であった．BMI の平均値 (SD) は 29.7 (6.40) kg/m^2 であった．登録された試験参加者集団，安全性解析対象集団，FAS の間で人口統計学的及び基準値の特性に注目すべき差は認められなかった．

表 2.7.6.26-7 人口統計学的特性 (登録された試験参加者集団)

Variable	Parent Study Actual Treatment		All Participants (N = 277)
	Placebo + ADT (N = 144)	Zuranolone + ADT (N = 133)	
Age at informed consent (years)			
Mean (SD)	38.9 (12.20)	38.7 (12.23)	38.8 (12.19)
Median	37.0	37.0	37.0
Minimum, maximum	20, 64	18, 64	18, 64
18 to 24, n (%)	15 (10.4%)	14 (10.5%)	29 (10.5%)
25 to 50, n (%)	101 (70.1%)	90 (67.7%)	191 (69.0%)
51 to 64, n (%)	28 (19.4%)	29 (21.8%)	57 (20.6%)
Sex, n (%) [a]			
Female	96 (66.7%)	88 (66.2%)	184 (66.4%)
Male	48 (33.3%)	45 (33.8%)	93 (33.6%)
Ethnicity, n (%)[a]			
Not Hispanic or Latino	108 (75.0%)	110 (82.7%)	218 (78.7%)
Hispanic or Latino	36 (25.0%)	23 (17.3%)	59 (21.3%)
Race, n (%)[a]			
White	122 (84.7%)	102 (76.7%)	224 (80.9%)
Black or African-American	15 (10.4%)	26 (19.5%)	41 (14.8%)
Asian	6 (4.2%)	4 (3.0%)	10 (3.6%)
More than 1 race	1 (0.7%)	0	1 (0.4%)
Other	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Baseline height in parent study (cm)			
Mean (SD)	168.9 (9.28)	168.9 (9.42)	168.9 (9.33)
Median	170.1	168.0	169.3
Minimum, maximum	147, 198	140, 196	140, 198
Baseline weight in parent study (kg)			
Mean (SD)	85.8 (19.89)	83.5 (20.12)	84.7 (19.99)
Median	82.4	80.6	81.7
Minimum, maximum	45, 137	44, 151	44, 151
Baseline BMI in parent study (kg/m^2)			
Mean (SD)	30.0 (6.45)	29.2 (6.36)	29.7 (6.40)
Median	29.3	28.1	28.8
Minimum, maximum	18, 45	18, 49	18, 49
≤18.4, n (%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)
18.5 to 24.9, n (%)	35 (24.3%)	39 (29.3%)	74 (26.7%)
25 to 29.9, n (%)	42 (29.2%)	38 (28.6%)	80 (28.9%)
≥30, n (%)	66 (45.8%)	55 (41.4%)	121 (43.7%)

ADT = antidepressant therapy; BMI = body mass index; SD = standard deviation
Treatment groups of placebo + ADT and Zuranolone + ADT refer to the actual treatment received in the parent study.
出典：5.3.5.2-02_Table 19

2.7.6.26.2.2 有効性

試験期 4 及び 5 は症例数が少なかったため，以降の項には，試験期 1～3 の有効性の結果を中心に示す.

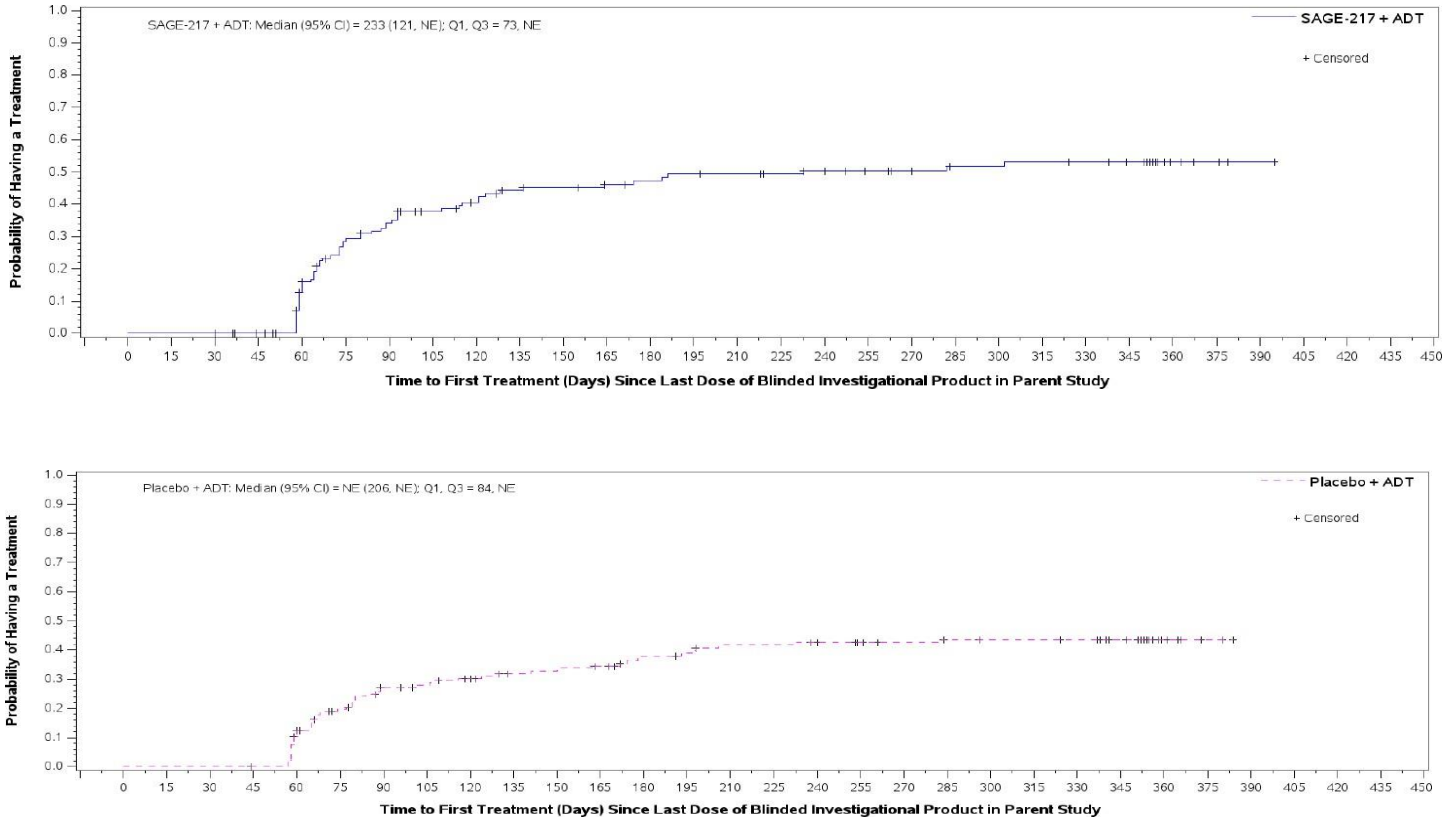
(1) 副次評価項目

(A) 本治験での初回治療までの日数

親治験の治験薬最終投与から本治験での初回治療までの日数のカプランマイヤー曲線を図 2.7.6.26-2 に示す.

親試験の本剤 + 抗うつ薬群では, 親試験での本剤最終投与から本治験での本剤初回投与までの日数の中央値は 233 日 (95% CI：121，NE) であった．親試験のプラセボ + 抗うつ薬群では，過半数の試験参加者が本治験で本剤を投与されなかったため，初回治療までの期間の中央値を推定できなかった (95% CI：206，NE).

図 2.7.6.26-2 親治験の治験薬最終投与から本治験での初回治療までの日数のカプランマイヤー曲線 (登録された試験参加者集団)



ADT = antidepressant therapy; CI = confidence interval; NE = not evaluable; SAGE-217＝zuranolone
Treatment groups of placebo + ADT and Zuranolone + ADT refer to the actual treatment received in the parent study.
Participants who did not have any treatment in 217-MDD-303B were censored on the last date in the study. For placebo + ADT participants from the parent study: time to first treatment in days = first dose date in Cycle 1 Day 1 – last dose of blinded IP in parent study + 1. For Zuranolone + ADT participants from parent study: time to first treatment in days = first dose date in Cycle 2 Day 1 – last dose of blinded IP in parent study + 1. Number of participants represents the number at risk at the time point and number of participants with treatment in 217-MDD-303B cumulatively up to the time point.
出典：5.3.5.2-02_Figure 3

(B) 再治療のサイクル数

本治験で本剤を 1 サイクル以上投与された試験参加者の要約を表 2.7.6.26-8 に示す.

本治験に登録された 277 例のうち，269 例が本治験での本剤の初回治療を開始可能な日数に達し (すなわち，親試験での最終投与から 56 日超が経過し)，そのうち 131 例が本剤治療期の開始基準に達した (すなわち，本治験期間中に HAM-D17 合計スコアが 20 点以上となった)．この 131 例のうち 118 例が本治験で本剤を 1 サイクル以上投与された.

親試験のプラセボ + 抗うつ薬群であり，本治験の治療サイクル 1 で投与を受けた 57 例のうち，44 例が再治療 (治療サイクル 2) を開始可能な日数に達し，28 例が再治療の開始基準に達した．このうち 2 例は再治療を受けずに本治験を完了した.

親試験の本剤 + 抗うつ薬群であった 133 例のうち，126 例が再治療 (治療サイクル 2) を開始可能な日数に達し，74 例が再治療の開始基準に達した．このうち 13 例は本治験で再治療を受けなかった (8 例は本治験を完了し，5 例は本治験で本剤を投与されずに治験を中止).

安全性解析対象集団における再治療の要約を，本治験で最後に受けた治療サイクル別に表 2.7.6.26-9 に示す．全体として，大半の試験参加者 (コホート全体の 76.8% [146/190 例]) は，親試験及び本治験での本剤の治療サイクル数の合計が 2 サイクル以下であった.

表 2.7.6.26-8 本剤治療の要約 (登録された試験参加者集団)

Status	Parent Study Actual Treatment		All participants
	Placebo + ADT	Zuranolone + ADT	
Enrolled in 217-MDD-303B	144	133	277
Eligible for treatment with Zuranolone in 217-MDD-303B [a]	143	126	269
Qualified for treatment with Zuranolone in 217-MDD-303B [b]	57	74	131
Qualified but not dosed with Zuranolone in 217-MDD-303B	0	13	13
Completed study	0	8	8
Withdrew from the study	0	5	5
Qualified and dosed with Zuranolone in at least 1 cycle in 217-MDD-303B	57	61	118

ADT = antidepressant therapy
a Participants who continued in the study beyond 56 days from the last dose in the parent study.
b Participants who were eligible for treatment and had a HAM-D17 total score ≥20 within 217-MDD-303B.
出典：5.3.5.2-02_Table 29

表 2.7.6.26-9 本剤再治療の要約 (安全性解析対象集団)

	Number (%) of Participants		
	Parent Study Actual Treatment		All Participants (N = 190)
	Placebo + ADT (N = 57)	Zuranolone + ADT (N = 133)	
By latest treatment cycle within 217-MDD-303B			
No treatment within 217-MDD-303B	0	72 (54.1%)	72 (37.9%)
Treatment Cycle 1 (no repeat treatment) [a]	31 (54.4%)	NA	31 (16.3%)
Treatment Cycle 2 (1 repeat treatment)	15 (26.3%)	28 (21.1%)	43 (22.6%)
Treatment Cycle 3 (2 repeat treatments)	6 (10.5%)	18 (13.5%)	24 (12.6%)
Treatment Cycle 4 (3 repeat treatments)	5 (8.8%)	10 (7.5%)	15 (7.9%)
Treatment Cycle 5 (4 repeat treatments) [b]	NA	5 (3.8%)	5 (2.6%)

ADT = antidepressant therapy
a Includes only placebo + ADT participants from the parent study.
b Includes only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
出典：5.3.5.2-02_Table 30

(C) HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量

試験期ごとの HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-10 に示す.

各試験期の Day 15 における HAM-D17 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は，試験期 1 で−10.1 (6.43)，試験期 2 で−10.7 (6.49)，試験期 3 で−9.6 (7.53) であった.

表 2.7.6.26-10 試験期ごとの HAM-D17 合計スコアの各試験期のベースラインからの変化量 (FAS)

	Study Period 1	Study Period 2	Study Period 3	Study Period 4	Study Period 5
Period-specific baseline [a]					
n	57	87	44	20	5
Mean (SD)	23.8 (3.20)	22.8 (2.49)	22.6 (2.39)	23.5 (2.61)	23.0 (1.87)
Median	23.0	22.0	22.0	23.5	23.0
Minimum, maximum	20, 34	20, 33	20, 31	20, 28	20, 25
Change from period-specific baseline to Day 8					
n	54	87	44	20	5
Mean (SD)	-7.7 (5.80)	-8.1 (5.99)	-8.1 (6.48)	-9.0 (8.38)	-10.0 (5.52)
Median	-7.0	-8.0	-7.0	-10.0	-11.0
Minimum, maximum	-20, 2	-25, 3	-21, 2	-26, 2	-16, -1
Change from period-specific baseline to Day 15					
n	52	85	42	20	5
Mean (SD)	-10.1 (6.43)	-10.7 (6.49)	-9.6 (7.53)	-9.7 (7.60)	-10.8 (9.26)
Median	-10.0	-11.0	-8.5	-8.0	-13.0
Minimum, maximum	-24, 2	-25, 7	-24, 2	-25, 0	-22, 1
Change from period-specific baseline to Day 28					
n	54	83	43	19	5
Mean (SD)	-9.6 (7.66)	-9.8 (6.88)	-8.0 (7.46)	-7.3 (7.86)	-5.8 (3.42)
Median	-9.5	-9.0	-7.0	-4.0	-7.0
Minimum, maximum	-25, 6	-28, 6	-23, 7	-24, 2	-10, -1

SD = standard deviation
Study Period X as defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of the Treatment Cycle X+1.
The HAM-D17 total score was calculated as the sum of the 17 individual item scores. A negative change indicates

improvement.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a Period-specific baseline is the last nonmissing evaluation before the first dose of Zuranolone in the specific period.
出典：5.3.5.2-02_Table 31

(D) 試験期ごとの HAM-D17 反応率

試験期ごとの HAM-D17 反応率を表 2.7.6.26-11 に示す．試験期ごとの HAM-D17 反応率は，FAS のうち当該試験期に本剤の投与を受けた試験参加者数に対する反応例 (ただし，欠測例は無効例として集計) の割合として算出した．各試験期の Day 15 における HAM-D17 反応率は，試験期 1 で 42.1% (24/57 例)，試験期 2 で 46.0% (40/87 例)，試験期 3 で 36.4% (16/44 例) であった．

表 2.7.6.26-11 試験期ごとの HAM-D17 反応例数及び反応率 (FAS)

	Study Period 1 (N = 57[a])	Study Period 2 (N = 87[a])	Study Period 3 (N = 44[a])	Study Period 4 (N = 20[a])	Study Period 5 (N = 5[a])
Day 8, n (%)	13 (22.8%)	29 (33.3%)	13 (29.5%)	8 (40.0%)	2 (40.0%)
Day 15, n (%)	24 (42.1%)	40 (46.0%)	16 (36.4%)	6 (30.0%)	3 (60.0%)
Day 28, n (%)	23 (40.4%)	34 (39.1%)	13 (29.5%)	4 (20.0%)	0

Study Period X was defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of the Treatment Cycle X+1.
HAM-D17 response was defined as a 50% or greater reduction from period-specific baseline in HAM-D17 total score.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a Number of participants in FAS for specific period; missing value at the visit was counted as no response. FAS was used as the denominator for percentage calculation.
出典：5.3.5.2-02_Table 32

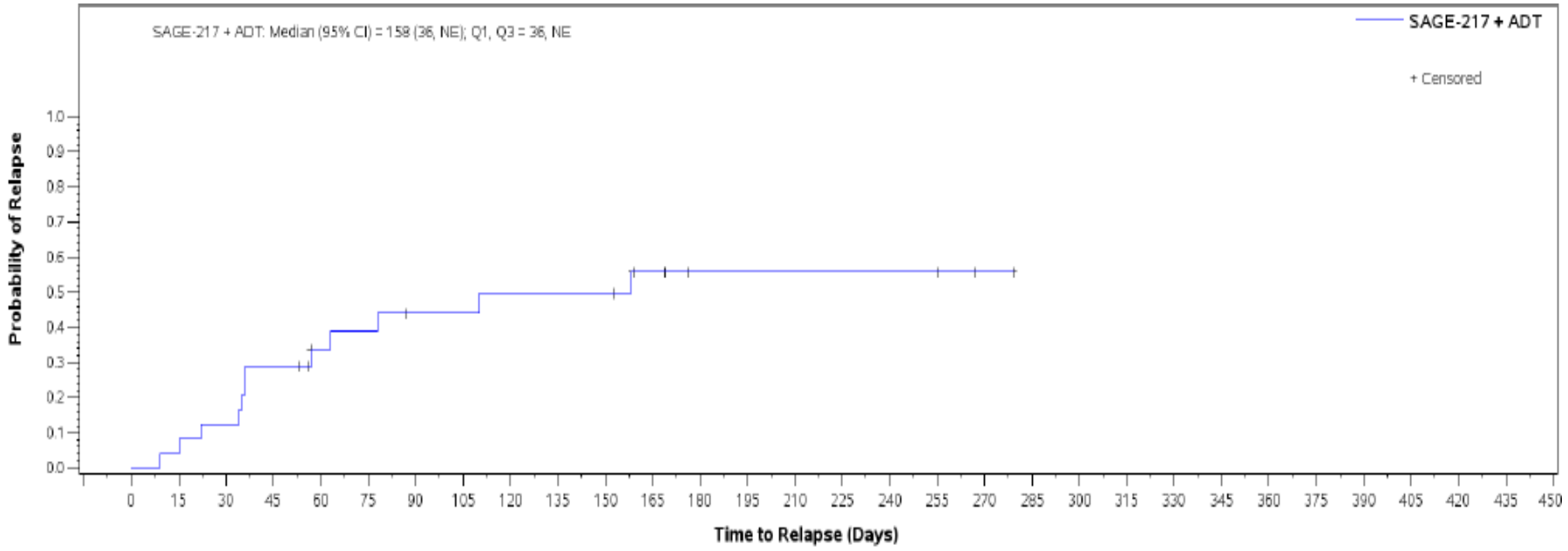
(E) 試験期ごとの HAM-D17 再燃

試験期 1～3 における再燃 (Day 15 の HAM-D17 反応が得られた試験参加者で PHQ-9 スコアが 10 点以上となり，その後 10 日以内に Day 15 以降の HAM-D17 合計スコアが 20 点以上となると定義) までの日数のカプランマイヤー曲線を図 2.7.6.26-3 に示す．親試験の本剤 + 抗うつ薬群では，再燃までの日数の中央値が，試験期 1 で 158 日，試験期 2 で 93 日，試験期 3 で 109 日であった．

各試験期の Day 15 に HAM-D17 反応が得られた後，再燃した試験参加者のみを対象とした解析では，再燃までの日数の中央値が，試験期 1 で 36.0 日，試験期 2 で 70.0 日，試験期 3 で 56.5 日であった．ただし，再燃した試験参加者が少数 (試験期 1～5 で 3～39 例) であったため，再燃までの期間の解釈には限界がある．

図 2.7.6.26-3 試験期ごとの再燃までの日数のカプランマイヤー曲線：試験期 1～3 (各試験期の Day 15 における HAM-D17 反応例のみ)

Study Period 1



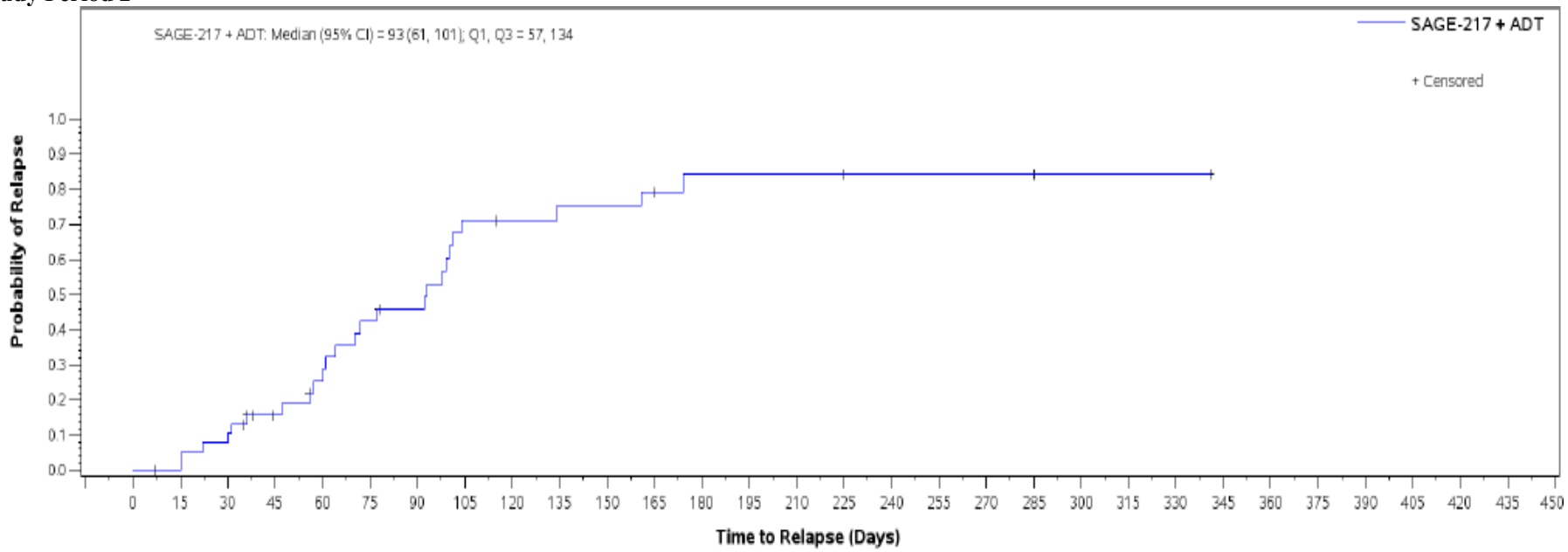
Number of Participants at Risk

SAGE-217 + ADT	24	23	21	17	13	12	10	10	9	9	9	6	4	4	4	4	4	4	2	0

Number of Participants with Relapse*

SAGE-217 + ADT	0	1	3	7	8	9	10	10	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Study Period 2



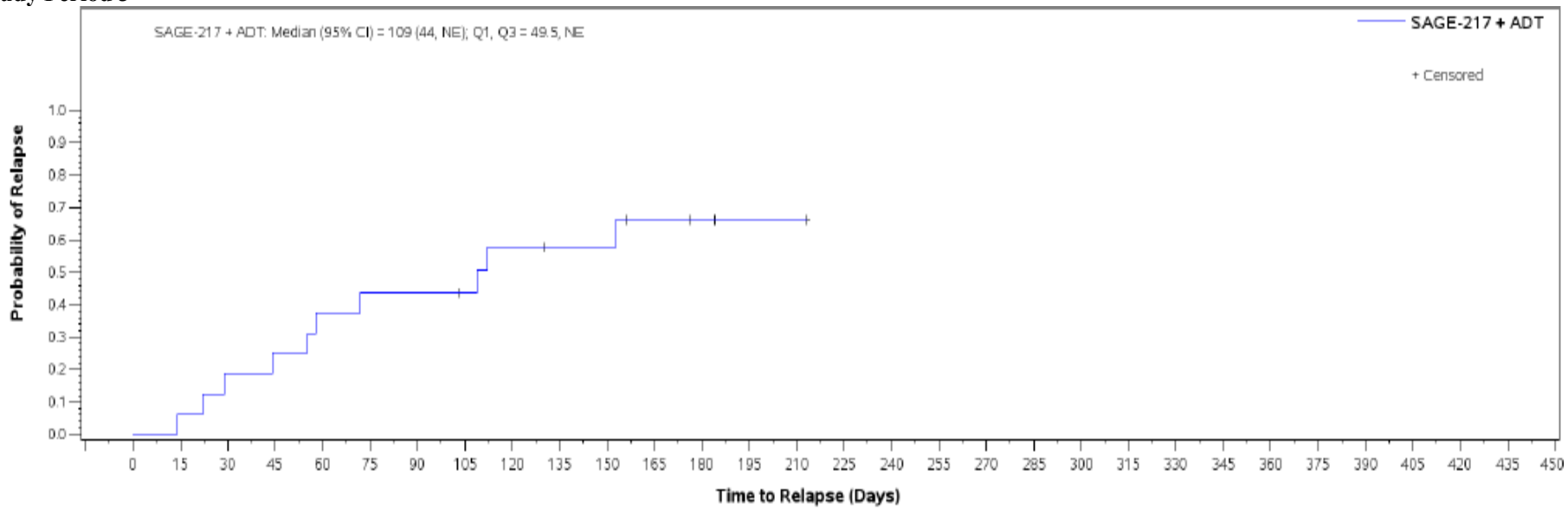
Number of Participants at Risk

SAGE-217 + ADT	39	38	35	27	22	17	15	8	7	6	6	5	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0

Number of Participants with Relapse*

SAGE-217 + ADT	0	0	3	6	9	14	15	22	22	23	23	24	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

Study Period 3



Number of Participants at Risk

SAGE-217 + ADT	16	15	13	12	10	9	9	8	6	5	5	3	2	1	1	0

Number of Participants with Relapse*

SAGE-217 + ADT	0	1	3	4	6	7	7	7	9	9	9	10	10	10	10	10

ADT = antidepressant therapy; CI = confidence interval; NE = not evaluable; SAGE-217＝zuranolone
Responders in Study Period X who did not experience relapse within Study Period X were censored at the latest HAM-D17 evaluation date before the first dose date in Study Period X+1 if it existed or on the date of latest HAM-D17 evaluation in the study. Number of participants represented the number at risk at the timepoint and number of participants with relapse cumulatively up to the timepoint. Time to relapse was calculated only for the subset of Day 15 HAM-D17 responders in Cycle X who had at least one HAM-D17 after Day 15 HAM-D17 date.
* The first time after Day 15 within the study period when the participant has HAM-D total score ≥20 preceded by a PHQ-9 score ≥10 within the 10 days.
出典：5.3.5.2-02_Figure 4

(F) HAM-D17 反応を指標とした本剤の効果の持続性

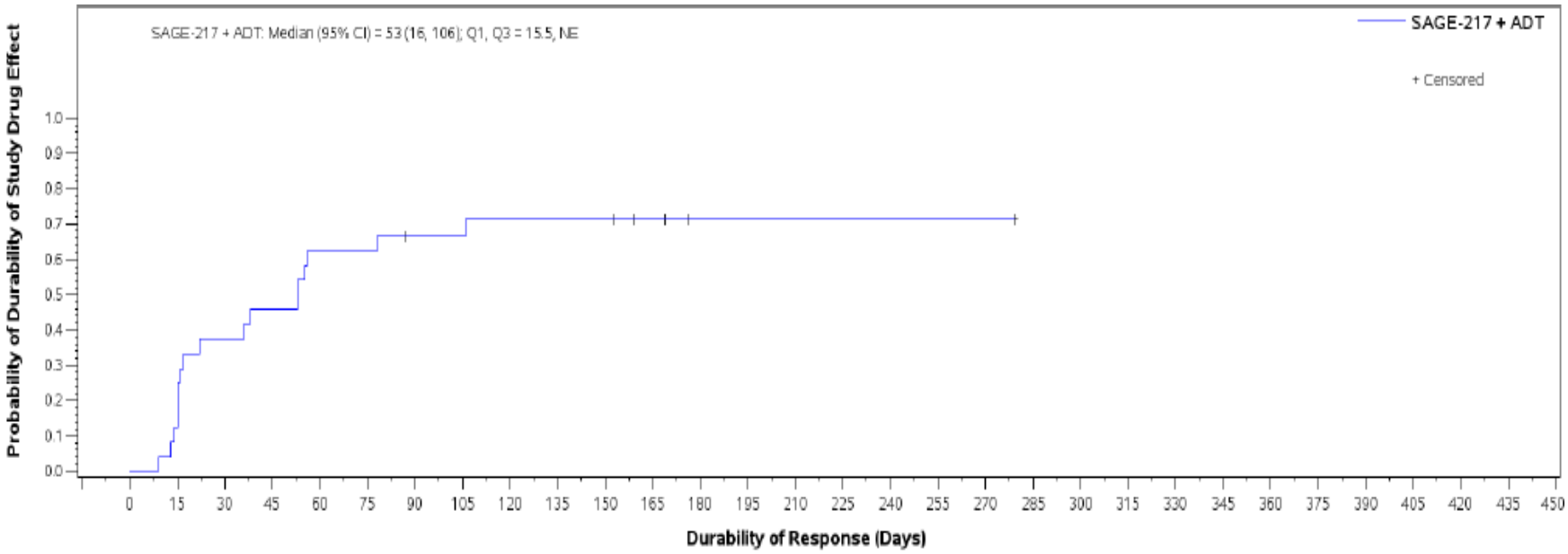
試験期 1～3 の HAM-D17 反応を指標とした本剤の効果の持続性 (Day 15 の HAM-D17 反応から HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少の定義に合致しなくなった最初の評価までの日数の中央値) のカプランマイヤー曲線を図 2.7.6.26-4 に示す.

親試験の本剤 + 抗うつ薬群では，HAM-D17 反応を指標とした本剤の効果持続日数の中央値は，試験期 1 で 53 日，試験期 2 で 52 日，試験期 3 で 50 日であった.

各試験期の Day 15 に HAM-D17 反応が得られた試験参加者のみを対象とした解析では, HAM-D17 反応を指標とした効果持続日数の中央値は，試験期 1 で 22.0 日，試験期 2 で 36.0 日，試験期 3 で 44.0 日であった.

図 2.7.6.26-4 HAM-D17 合計スコアがベースラインから 50%以上減少の定義に合致しなくなった最初の評価までの日数のカプランマイヤー曲線：試験期 1～3 (FAS)

Study Period 1



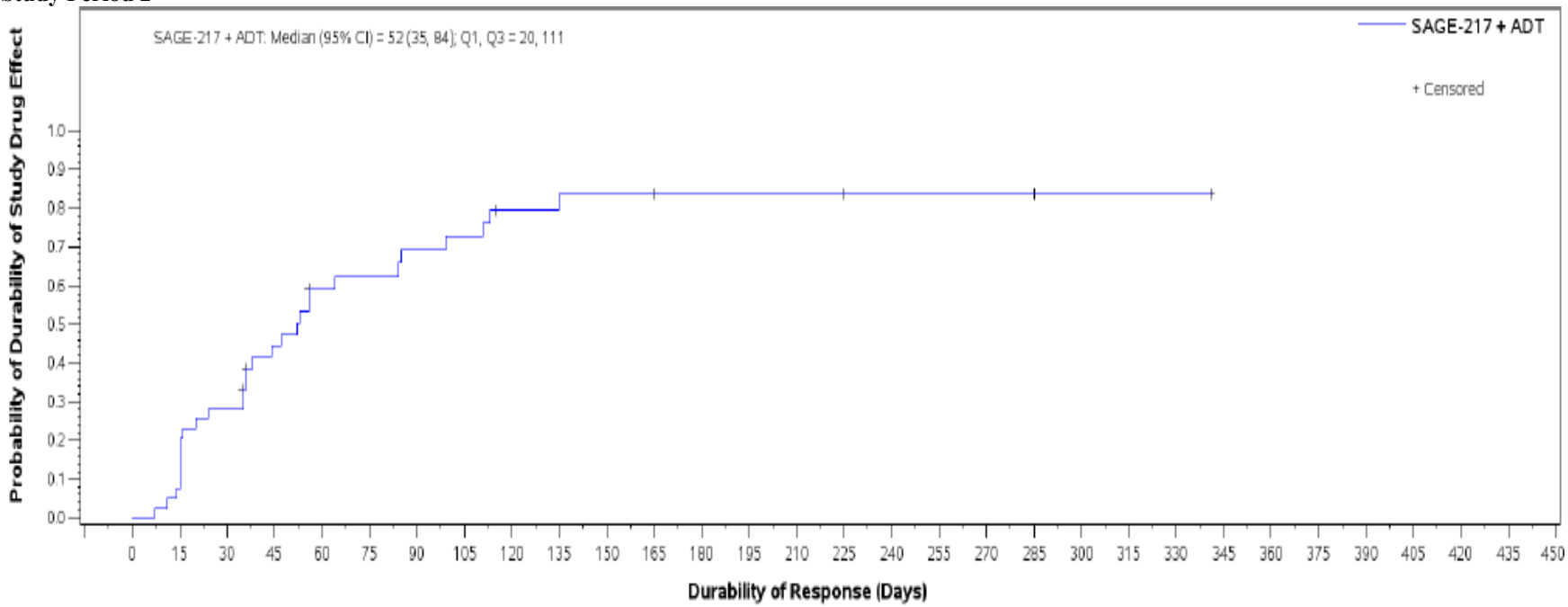
Number of Participants at Risk

SAGE-217 + ADT	24	21	15	13	9	9	7	7	6	6	6	4	2	2	2	2	2	2	2	0

Number of Participants Satisfying the Criteria*

SAGE-217 + ADT	0	3	9	11	15	15	16	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17

Study Period 2



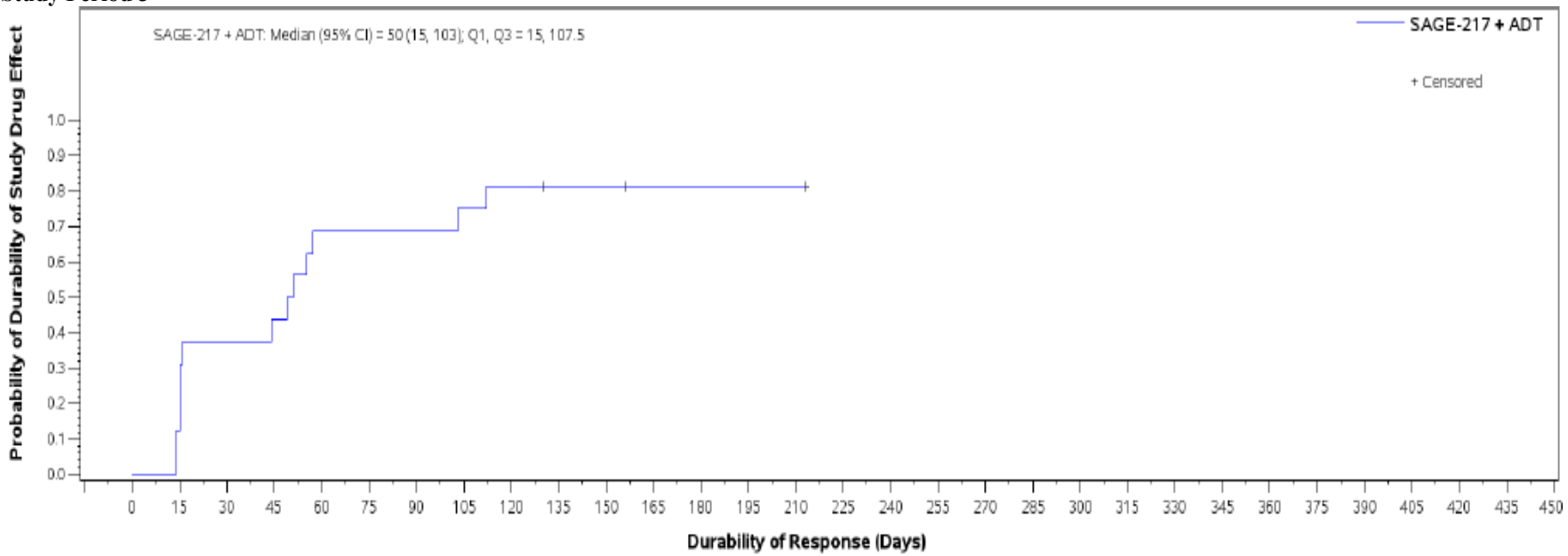
Number of Participants at Risk

SAGE-217 + ADT	39	36	28	19	12	11	9	8	5	5	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0

Number of Participants Satisfying the Criteria*

SAGE-217 + ADT	0	3	11	17	22	23	25	26	28	28	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29

Study Period 3



Number of Participants at Risk

SAGE-217 + ADT	16	14	10	9	5	5	5	4	3	2	2	1	1	1	1	0

Number of Participants Satisfying the Criteria*

SAGE-217 + ADT	0	2	6	7	11	11	11	12	13	13	13	13	13	13	13	13

ADT = antidepressant therapy; CI = confidence interval; NE = not evaluable; SAGE-217＝zuranolone
A participant who did not have any HAM-D17 showing less than 50% reduction in HAM-D17 total score from the period-specific baseline after Day 15 in the Study Period X was censored at the latest HAM-D17 evaluation date before the first dose date in Study Period X+1 if it existed or the last HAM-D17 evaluation in the study if there was no further treatment cycle for the participant. Durability measured by HAM-D17 was calculated only for the subset of Day 15 HAM-D17 responders in Cycle X who had at least one HAM-D17 after Day 15 HAM-D17 date.
Number of participants represented the number at risk at the time point and the number of participants who satisfied the criteria cumulatively up to the time point.
* Reduction in the HAM-D17 total score from the period-specific baseline < 50% after Day 15 within each period for the first time.
出典：5.3.5.2-02_Figure 5

(G) HAM-D17 寛解率

試験期ごとの HAM-D17 寛解率を表 2.7.6.26-12 に示す.

試験期ごとの寛解率は, FAS のうち当該試験期に本剤の投与を受けた試験参加者数に対する寛解例 (ただし, 欠測例は非寛解例として集計) の割合として算出した. 各試験期の Day 15 における HAM-D17 寛解率は, 試験期 1 で 17.5% (10/57 例), 試験期 2 で 28.7% (25/87 例), 試験期 3 で 25.0% (11/44 例)であった.

表 2.7.6.26-12 試験期ごとの HAM-D17 寛解例数及び寛解率 (FAS)

	Study Period 1 (N = 57[a])	Study Period 2 (N = 87 [a])	Study Period 3 (N = 44 [a])	Study Period 4 (N = 20 [a])	Study Period 5 (N = 5 [a])
Day 8, n (%)	3 (5.3%)	12 (13.8%)	10 (22.7%)	3 (15.0%)	1 (20.0%)
Day 15, n (%)	10 (17.5%)	25 (28.7%)	11 (25.0%)	4 (20.0%)	2 (40.0%)
Day 28, n (%)	13 (22.8%)	21 (24.1%)	11 (25.0%)	3 (15.0%)	0

Study Period X was defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of the Treatment Cycle X+1.
HAM-D17 remission was defined as a HAM-D17 total score of ≤ 7.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a Number of participants in FAS for specific period; missing value at the visit was counted as no remission. FAS was used as the denominator for percentage calculation.
出典：5.3.5.2-02_Table 33

(H) CGI-I 改善率

試験期ごとの CGI-I 改善率を表 2.7.6.26-13 に示す.

各試験期の Day 15 における CGI-I 改善率は, 試験期 1 で 49.1% (28/57 例), 試験期 2 で 62.1% (54/87 例), 試験期 3 で 61.4% (27/44 例) であった.

表 2.7.6.26-13 試験期ごとの CGI-I 改善例数及び改善率 (FAS)

	Study Period 1 (N = 57[a])	Study Period 2 (N = 87 [a])	Study Period 3 (N = 44 [a])	Study Period 4 (N = 20 [a])	Study Period 5 (N = 5 [a])
Day 8, n (%)	20 (35.1%)	36 (41.4%)	20 (45.5%)	7 (35.0%)	2 (40.0%)
Day 15, n (%)	28 (49.1%)	54 (62.1%)	27 (61.4%)	11 (55.0%)	3 (60.0%)
Day 28, n (%)	32 (56.1%)	46 (52.9%)	23 (52.3%)	8 (40.0%)	1 (20.0%)

Study Period X was defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of the Treatment Cycle X+1.
CGI-I response was defined having a CGI-I score of “very much improved” or “much improved.”
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a Number of participants in FAS for specific period; missing value at the visit was counted as no response. FAS was used as the denominator for percentage calculation.
出典：5.3.5.2-02_Table 34

(I) 試験期ごとの CGI-S スコアの各試験期のベースラインからの変化量

試験期ごとの CGI-S スコアの各試験期のベースラインからの変化量を表 2.7.6.26-14 に示す.

各試験期の Day 15 における CGI-S 合計スコアの各試験期のベースラインからの変化量の平均値 (SD) は, 試験期 1 で−1.5 (1.18), 試験期 2 で−1.8 (1.15), 試験期 3 で−1.7 (1.26) であった.

表 2.7.6.26-14 試験期ごとの CGI-S スコアの各試験期のベースラインからの変化量 (FAS)

	Study Period 1	Study Period 2	Study Period 3	Study Period 4	Study Period 5
Period-specific baseline [a]					
n	57	87	44	20	5
Mean (SD)	4.8 (0.55)	4.7 (0.53)	4.7 (0.60)	4.7 (0.66)	4.6 (0.89)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0
Minimum, maximum	4, 6	3, 6	4, 6	4, 6	4, 6
Change from period-specific baseline to Day 8					
n	54	87	44	20	5
Mean (SD)	−1.2 (0.94)	−1.3 (1.02)	−1.3 (1.21)	−1.3 (1.45)	−1.2 (1.10)
Median	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0	−1.0
Minimum, maximum	−4, 0	−4, 0	−4, 0	−5, 0	−3, 0
Change from period-specific baseline to Day 15					
n	52	85	42	20	5
Mean (SD)	−1.5 (1.18)	−1.8 (1.15)	−1.7 (1.26)	−1.4 (1.39)	−1.4 (1.52)
Median	−1.0	−2.0	−2.0	−1.5	−1.0
Minimum, maximum	−4, 0	−4, 1	−4, 0	−4, 1	−3, 0
Change from period-specific baseline to Day 28					
n	54	83	43	19	5
Mean (SD)	−1.6 (1.34)	−1.7 (1.29)	−1.5 (1.22)	−1.4 (1.34)	−0.8 (1.30)
Median	−2.0	−2.0	−1.0	−1.0	0.0
Minimum, maximum	−5, 1	−5, 1	−4, 1	−4, 0	−3, 0

SD = standard deviation
Score scale: 1=normal, not at all ill; 2=borderline mentally ill; 3=mildly ill; 4=moderately ill; 5=markedly ill; 6=severely ill; 7=extremely ill.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
出典：5.3.5.2-02_Table 35

2.7.6.26.2.3 安全性

(1) 有害事象

安全性解析対象集団及び本治験の安全性解析対象集団における有害事象の概要を，それぞれ表 2.7.6.26-15 及び表 2.7.6.26-16 に示す．

有害事象の発現割合は，安全性解析対象集団で 60.5% (115/190 例)，本治験の安全性解析対象集団で 73.7% (87/118 例) であった．安全性解析対象集団には，本治験で本剤を投与されなかった 72 例が含まれているため，本治験の安全性解析対象集団と比較して安全性解析対象集団の方が有害事象の発現割合が低かった．いずれの集団でも，有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった．

安全性解析対象集団では，死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は 5 例にみられた．投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.2% (8/190 例)，治験中止に至った有害事象の発現割合は 4.7% (9/190 例)，治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 4.2% (8/190 例) であった．1 件の重篤な有害事象は，本治験で本剤を投与されなかった 1 例で発現したため，この試験参加者は，本治験の安全性解析対象集団には含まれなかった．

本治験の安全性解析対象集団では，死亡例はなく，死亡以外の重篤な有害事象は 4 例にみられた．投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.8% (8/118 例)，治験中止に至った有害事象の発現割合は 7.6% (9/118 例), 治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 6.8% (8/118 例)

であった.

安全性解析対象集団の試験期ごとの有害事象の発現割合は，試験期 1，2，3，4 及び 5 でそれぞれ 64.9% (37/57 例)，56.3% (49/87 例)，56.8% (25/44 例)，40.0% (8/20 例)，40.0% (2/5 例)であった．試験期の増加に伴い，有害事象の発現割合が増加する傾向はなかった.

表 2.7.6.26-15 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Category	All Participants (N = 190) n (%), m
Participants with at least 1 TEAE	115 (60.5%), 377
Participants with at least 1:	
Maximum Severity of TEAE [a]	
Mild	47 (24.7%)
Moderate	61 (32.1%)
Severe	7 (3.7%)
TEAE leading to discontinuation of Zuranolone	8 (4.2%), 13
TEAE leading to withdrawal from the study	9 (4.7%), 9
TEAE leading to dose reduction	8 (4.2%), 11
TEAE leading to dose interruption	3 (1.6%), 10
TEAE leading to dose reduction or dose interruption	10 (5.3%), 20
Death	0
SAE	5 (2.6%), 6

SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. A TEAE was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in 217-MDD-303B for placebo + ADT participants from the parent study, and an AE with onset on or after the ICF signoff in 217-MDD-303B for Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a If a participant experienced the same AE more than once, the highest severity recorded for those AEs was assigned to the participant within this section. If an AE was missing severity, the AE was not considered for this section.
出典：5.3.5.2-02_Table 39

表 2.7.6.26-16 有害事象の概要 (本治験の安全性解析対象集団)

Category	All Participants (N = 118) n (%), m
Participants with at least 1 TEAE	87 (73.7%), 317
Participants with at least 1:	
Maximum Severity of TEAE [a]	
Mild	33 (28.0%)
Moderate	49 (41.5%)
Severe	5 (4.2%)
TEAE leading to discontinuation of Zuranolone	8 (6.8%), 13
TEAE leading to withdrawal from the study	9 (7.6%), 9
TEAE leading to dose reduction	8 (6.8%), 11
TEAE leading to dose interruption	3 (2.5%), 10
TEAE leading to dose reduction or dose interruption	10 (8.5%), 20
Death	0
SAE	4 (3.4%), 5

SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. A TEAE was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in 217-MDD-303B for placebo + ADT participants from the parent study, and an AE with onset on or after the ICF signoff in 217-MDD-303B for Zuranolone + ADT participants from the parent study.
a If a participant experienced the same AE more than once, the highest severity recorded for those AEs was assigned to the participant within this section. If an AE was missing severity, the AE was not considered for this section.
出典：5.3.5.2-02_Table 40

本治験の安全性解析対象集団で発現割合が 2%超の有害事象を表 2.7.6.26-17 に示す.

発現割合が 5%以上であった有害事象は，傾眠 (16.1% [19/118 例])，浮動性めまい，頭痛，及び疲労 (各 11.0% [13/118 例])，COVID-19，上気道感染，及び悪心 (各 7.6% [9/118 例])，鎮静及び不眠症 (各 6.8% [8/118 例])，並びに下痢 (5.1% [6/118 例]) であった.

表 2.7.6.26-17 発現割合が 2%超の有害事象 (本治験の安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	All Participants (N = 118) n (%)
Participants with at least 1 TEAE	87 (73.7%)
神経系障害	49 (41.5%)
傾眠	19 (16.1%)
浮動性めまい	13 (11.0%)
頭痛	13 (11.0%)
鎮静	8 (6.8%)
振戦	5 (4.2%)
注意力障害	4 (3.4%)
感染症および寄生虫症	32 (27.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	9 (7.6%)
上気道感染	9 (7.6%)
胃腸炎	4 (3.4%)
上咽頭炎	4 (3.4%)
副鼻腔炎	3 (2.5%)
胃腸障害	24 (20.3%)
悪心	9 (7.6%)
下痢	6 (5.1%)
口内乾燥	3 (2.5%)
歯痛	3 (2.5%)
嘔吐	3 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (18.6%)
疲労	13 (11.0%)
発熱	4 (3.4%)
精神障害	18 (15.3%)
不眠症	8 (6.8%)
筋骨格系および結合組織障害	13 (11.0%)
関節痛	3 (2.5%)
筋攣縮	3 (2.5%)
筋肉痛	3 (2.5%)
四肢痛	3 (2.5%)
代謝および栄養障害	5 (4.2%)
食欲減退	3 (2.5%)
血管障害	4 (3.4%)
高血圧	4 (3.4%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. A TEAE was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in 217-MDD-303B for placebo + ADT participants from the parent study, and an AE with onset on or after the ICF signoff in 217-MDD-303B for Zuranolone + ADT participants from the parent study.
This display is ordered by decreasing frequency in SOC, then by decreasing frequency of preferred term within each SOC, then alphabetical.
出典：5.3.5.2-02_Table 42

本治験の安全性解析対象集団において，治療サイクル期における発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.26-18 に示す.

本治験の安全性解析対象集団で，いずれかの治療サイクル期に有害事象を 1 件以上発現した試験参加者の割合は，66.1% (78/118 例) であった．治療サイクル期における発現割合が 5%以上であった有害事象は，傾眠 (16.1% [19/118 例]), 浮動性めまい (9.3% [11/118 例]), 頭痛 (8.5% [10/118 例]), 疲労 (7.6% [9/118 例]), 鎮静 (5.9% [7/118 例]), 及び悪心 (5.1% [6/118 例]) であった．治療サイクル期に発現した有害事象のほとんどは治療期に発現した.

表 2.7.6.26-18 治療サイクル期における発現割合が 5%以上の有害事象 (本治験の安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	All Participants (N = 118) n (%)		
	Treatment Period	Follow-up Period	All Treatment Cycle Period
Participants with at least 1 treatment cycle period TEAE	69 (58.5%)	21 (17.8%)	78 (66.1%)
神経系障害	42 (35.6%)	3 (2.5%)	45 (38.1%)
傾眠	19 (16.1%)	0	19 (16.1%)
浮動性めまい	10 (8.5%)	1 (0.8%)	11 (9.3%)
頭痛	8 (6.8%)	2 (1.7%)	10 (8.5%)
鎮静	7 (5.9%)	0	7 (5.9%)
胃腸障害	15 (12.7%)	4 (3.4%)	19 (16.1%)
悪心	5 (4.2%)	1 (0.8%)	6 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (11.9%)	2 (1.7%)	16 (13.6%)
疲労	9 (7.6%)	0	9 (7.6%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. A TEAE was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in 217-MDD-303B for placebo + ADT participants from the parent study, and an AE with onset on or after the ICF signoff in 217-MDD-303B for Zuranolone + ADT participants from the parent study.
This display is ordered by decreasing frequency in SOC for all treatment cycle period TEAEs, then by decreasing frequency of PT within each SOC, then alphabetical.
出典：5.3.5.2-02_Table 43

試験期 1～3 のいずれかの治療サイクル期に 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.26-19 に示す. 試験期 1～3 の治療サイクル期 (治療期 + 追跡期) で 5%以上に認められた有害事象は，試験期 1 (親試験のプラセボ + 抗うつ薬群の初回治療) では傾眠 (10.5% [6/57 例]), 浮動性めまい (8.8% [5/57 例]), 悪心及び疲労 (各 7.0% [4/57 例]), 試験期 2 (最初の再治療) では傾眠及び頭痛 (各 10.3% [9/87 例]), 浮動性めまい及び鎮静 (各 5.7% [5/87 例]), 試験期 3 (2 回目の再治療) では傾眠 (9.1% [4/44 例]) 及び上気道感染 (6.8% [3/44 例]) であった．試験期 4 (3 回目の再治療) の治療サイクル期で 2 例以上に認められた有害事象は，傾眠，振戦及び下痢 (各 10% [2/20 例]) であった．試験期 5 (親試験の本剤 + 抗うつ薬群における 4 回目の再治療) の治療サイクル期で認められた有害事象は，下痢 (40.0% [2/5 例]), 頭痛，嘔吐及び中耳炎 (各 20.0% [1/5 例]) であった.

試験期 1～5 のいずれかの観察期に 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.6.26-20 に示す. 試験期 1～3 の観察期で 3.0%以上に認められた有害事象は，試験期 1 では頭痛及び疲労 (各

3.5% [2/57 例]), 試験期 2 では上気道感染 (3.4% [3/87 例]), 試験期 3 では頭痛 (6.8% [3/44 例]) 及び COVID-19 (6.8% [3/44 例]) であった．試験期 4 の観察期には，上気道感染及び四肢痛がそれぞれ 1 例 (5.0% [1/20 例]) に認められた．試験期 5 の観察期には，有害事象は認められなかった.

表 2.7.6.26-19 試験期 1～3 のいずれかの治療サイクル期に 2 例以上に認められた有害事象 (本治験の安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Study Period 1 (N = 57) n (%)			Study Period 2 (N = 87) n (%)			Study Period 3 (N = 44) n (%)		
	Treatment Period	Follow-up Period	Treatment Cycle Period	Treatment Period	Follow-up Period	Treatment Cycle Period	Treatment Period	Follow-up Period	Treatment Cycle Period
Participants with at least 1 TEAE	29 (50.9%)	6 (10.5%)	33 (57.9%)	39 (44.8%)	12 (13.8%)	45 (51.7%)	15 (34.1%)	6 (13.6%)	19 (43.2%)
神経系障害	14 (24.6%)	1 (1.8%)	15 (26.3%)	24 (27.6%)	2 (2.3%)	26 (29.9%)	8 (18.2%)	0	8 (18.2%)
傾眠	6 (10.5%)	0	6 (10.5%)	9 (10.3%)	0	9 (10.3%)	4 (9.1%)	0	4 (9.1%)
浮動性めまい	5 (8.8%)	0	5 (8.8%)	4 (4.6%)	1 (1.1%)	5 (5.7%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
鎮静	2 (3.5%)	0	2 (3.5%)	5 (5.7%)	0	5 (5.7%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
振戦	2 (3.5%)	0	2 (3.5%)	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0
頭痛	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	8 (9.2%)	1 (1.1%)	9 (10.3%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
胃腸障害	6 (10.5%)	1 (1.8%)	7 (12.3%)	7 (8.0%)	3 (3.4%)	10 (11.5%)	2 (4.5%)	0	2 (4.5%)
悪心	3 (5.3%)	1 (1.8%)	4 (7.0%)	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.5%)	0	2 (3.5%)	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)	0	0	0
精神障害	6 (10.5%)	0	6 (10.5%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	5 (11.4%)	0	5 (11.4%)
不眠症	2 (3.5%)	0	2 (3.5%)	0	0	0	2 (4.5%)	0	2 (4.5%)
うつ病	0	0	0	0	0	0	2 (4.5%)	0	2 (4.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.8%)	0	5 (8.8%)	7 (8.0%)	2 (2.3%)	9 (10.3%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)
疲労	4 (7.0%)	0	4 (7.0%)	3 (3.4%)	0	3 (3.4%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
感染症および寄生虫症	2 (3.5%)	3 (5.3%)	5 (8.8%)	4 (4.6%)	2 (2.3%)	6 (6.9%)	1 (2.3%)	5 (11.4%)	6 (13.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	3 (6.8%)	3 (6.8%)
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)
血管障害	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0
高血圧	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	2 (4.5%)	0	2 (4.5%)
筋攣縮	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	2 (2.3%)	0	2 (2.3%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)
食欲減退	0	0	0	2 (2.3%)	1 (1.1%)	3 (3.4%)	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. Study Period X was defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of Treatment Cycle X+1. Safety Set in Study Period X included participants who received at least 1 dose of Zuranolone in the corresponding Treatment Cycle X; this number was used as the denominator in calculation of percentages.

A TEAE in Study Period X was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in Treatment Cycle X until the first dose of Zuranolone in the next Study Period X+1. A treatment cycle period TEAE in Study Period X included treatment period TEAEs and follow-up period TEAEs within Study Period X. A treatment period TEAE in Study Period X was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in Treatment Cycle X but on or before 1 day since the last dose of Zuranolone in the same treatment cycle. A follow-up period TEAE in Study Period X was defined as an AE with onset after 1 day from the last dose of Zuranolone in the same study period until 14 days after the last dose of Zuranolone in same study period.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study.
This display is ordered by decreasing frequency in SOC, then by decreasing frequency of PT within each SOC, then alphabetical – first within Study Period 1, then within Study Period 2 and 3 in sequence.
出典：5.3.5.2-02_Table 44

表 2.7.6.26-20 試験期 1～5 のいずれかの観察期に 2 例以上に認められた有害事象 (本治験の安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Study Period 1 (N = 57) n (%)	Study Period 2 (N = 87) n (%)	Study Period 3 (N = 44) n (%)	Study Period 4 (N = 20) n (%)	Study Period 5 (N = 5) n (%)
Participants with at least 1 observational period TEAE	16 (28.1%)	22 (25.3%)	13 (29.5%)	2 (10.0%)	0
神経系障害	5 (8.8%)	3 (3.4%)	3 (6.8%)	0	0
頭痛	2 (3.5%)	0	3 (6.8%)	0	0
感染症および寄生虫症	4 (7.0%)	9 (10.3%)	4 (9.1%)	1 (5.0%)	0
上気道感染	1 (1.8%)	3 (3.4%)	0	1 (5.0%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	2 (2.3%)	3 (6.8%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.3%)	5 (5.7%)	1 (2.3%)	0	0
疲労	2 (3.5%)	2 (2.3%)	0	0	0
発熱	0	2 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8%)	3 (3.4%)	5 (11.4%)	1 (5.0%)	0
関節痛	1 (1.8%)	2 (2.3%)	0	0	0
精神障害	1 (1.8%)	3 (3.4%)	0	0	0
不眠症	1 (1.8%)	2 (2.3%)	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. Study Period X was defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of Treatment Cycle X+1.
Safety Set in Study Period X included participants who received at least 1 dose of Zuranolone in the corresponding Treatment Cycle X; this number was used as the denominator in calculation of percentages.
A TEAE in Study Period X was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in Treatment Cycle X until the first dose of Zuranolone in the next Study Period X+1. A treatment cycle period TEAE in Study Period X included treatment period TEAEs and follow-up period TEAEs within Study Period X. A treatment period TEAE in Study Period X was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in Treatment Cycle X but on or before 1 day since the last dose of Zuranolone in the same treatment cycle. A follow-up period TEAE in Study Period X was defined as an AE with onset after 1 day from the last dose of Zuranolone in the same study period until 14 days after the last dose of Zuranolone in same study period.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.

This display is ordered by decreasing frequency in SOC, then by decreasing frequency of PT within each SOC, then alphabetical – first within Study Period 1, then within Study Period 2 to 5 in sequence.
出典：5.3.5.2-02_Table 45

本治験の安全性解析対象集団では，治験薬との因果関係ありと治験責任 (分担) 医師により判断された有害事象の発現割合は 48.3% (57/118 例) であった．そのうち，発現割合が 10% 以上であった有害事象は，傾眠のみ (16.1% [19/118 例])であった．治験薬との因果関係ありと治験責任 (分担) 医師により判断された有害事象のほとんどは治療期に発現し，追跡期及び観察期に発現したものはわずかであった．

治療サイクル期の有害事象の発現割合及び種類は，治療サイクルの増加に伴って変化しなかった．

本治験の安全性解析対象集団では，有害事象を発現した試験参加者のほとんどで，有害事象が軽度又は中等度であり，軽度及び中等度の有害事象の発現割合はそれぞれ 28.0% (33/118 例) 及び 41.5% (49/118 例) であった．高度の有害事象は，試験期 1 の治療サイクル期で 1 例 (自殺企図)，試験期 2 の治療サイクル期で 3 例 (自殺念慮，異常感及び咳嗽各 1 件)，観察期で 2 例 (疲労，リビドー減退，胃腸出血及び嚥下障害各 1 件) に認められた．このうち，試験期 2 の治療サイクル期にそれぞれ 1 例に 1 件認められた異常感及び自殺念慮が，治験薬との因果関係ありと治験責任 (分担) 医師により判断された．2 例はいずれも親試験における治療群が本剤 + 抗うつ薬群であった．これらの有害事象はいずれも回復した．

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では，死亡例はなかった．

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.26-21 に示す．

安全性解析対象集団では，死亡以外の重篤な有害事象は，5 例に 6 件 (自殺念慮，自殺企図，胃腸出血，嚥下障害，気管支痙攣，浸潤性乳管癌各 1 件) みられた．このうち浸潤性乳管癌を発現した 1 例は本治験で本剤の投与を受けておらず，その他の 4 例でみられた重篤な有害事象は全て，試験期 1 又は 2 に発現した．発現した重篤な有害事象 6 件のうち，自殺念慮は，治験責任 (分担) 医師によって治験薬との因果関係ありと判断された．

表 2.7.6.26-21 重篤な有害事象一覧 (安全性解析対象集団)

年齢/人種/性	親試験での治療群	基本語 (報告語)	発現日 (本治験のDay/試験期ごとのDay) 消失日 (本治験のDay/試験期ごとのDay) 発現した試験期/時期	転帰	重症度	因果関係	処置 本剤投与	 治験
2[redacted]/W/M	Zuranolone + ADT	自殺念慮 (Suicidal ideation with a plan)	Study Day 91/27 Study Day 96/32 試験期2/追跡期	Recovered/ Resolved	Severe	Related	NA	Discontinued
3[redacted]/W/F	Placebo + ADT	自殺企図 (Suicide attempt)	Study Day 84/8 Study Day 84/8 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved	Severe	Not related	Withdrawn	Discontinued
4[redacted]/B/F	Placebo + ADT	胃腸出血 (Gastrointestinal bleed)	Study Day 99/68 Study Day 103/72 試験期1/観察期	Recovered/ Resolved	Severe	Not related	NA	None
		嚥下障害 (Dysphagia)	Study Day 107/76 Study Day 110/79 試験期1/観察期	Recovered/ Resolved	Severe	Not related	NA	None
4[redacted]/W/F	Placebo + ADT	気管支痙攣 (Bronchospasm Acute, Mass of right lung)	Study Day 114/13 Ongoing 試験期2/追跡期	Not recovered/ Not resolved	Moderate	Not related	NA	None
5[redacted]/B/F	Zuranolone + ADT [a]	浸潤性乳管癌 (Left breast invasive ductal carcinoma)	Study Day 217/- Study Day 263/- 観察期0/該当せず	Recovered/ Resolved	Moderate	Not related	NA	None

ADT = antidepressant therapy; B = black or African-American; F = female; M = male; W = white
AEs were coded using MedDRA version 24.0. Study day was defined as the number of days since the 217-MDD-303B ICF was signed.
a Participant did not receive any doses of Zuranolone in 217-MDD-303B.
出典：5.3.5.2-02_Table 49

(3) 治験薬の投与中止及び/又は治験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止及び/又は治験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.26-22 に示す.

治験薬の投与中止及び/又は治験中止に至った有害事象の多くは中等度であり, 高度な事象は 2 例で各 1 件 (自殺企図，自殺念慮) みられた．このうち自殺念慮は，治験薬との因果関係ありと判断された. 治験薬の投与中止及び/又は治験中止に至った有害事象の多くは回復しており，回復したが後遺症ありが 1 例 1 件 (嗜眠)，未回復が 1 例 2 件 (呼吸困難，疲労) みられた．このうち嗜眠は，治験薬との因果関係ありと判断された.

治験薬の投与中止及び/又は治験中止に至った有害事象の多くは，治療期に発現した．治験薬の投与中止に至った有害事象を治療期に発現した試験参加者 8 例では，当該事象が発現した試験期は，5 例では試験期 1，2 例では試験期 2，1 例では試験期 3 であった．治験中止に至った有害事象を治療期に発現した試験参加者 9 例では，当該事象が発現した試験期は，6 例で試験期 1，2 例で試験期 2，1 例で試験期 3 であった.

表 2.7.6.26-22 治験薬投与中止及び/又は治験中止に至った有害事象 (安全性解析対象集団)

年齢/人種/性	親試験での治療群	基本語	発現日 (本治験のDay/試験期ごとのDay) 消失日 (本治験のDay/試験期ごとのDay) 発現した試験期/時期	転帰	重症度	因果関係	中止 (あり/なし)		重篤性 (重 篤 / 非重篤)
							本剤	治験	
2[redacted]/W/M	Placebo + ADT	ミオクローヌス	Study Day 50/3 Study Day 51/4 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved	Moderate	Related	Yes	Yes	No
6[redacted]/W/F	Placebo + ADT	嗜眠	Study Day 36/3 Study Day 49/16 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved with sequelae	Moderate	Related	Yes	Yes	No
		歩行障害	Study Day 36/3 Study Day 47/14 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved	Mild	Related	Yes	No	No
4[redacted]/W/F	Placebo + ADT	呼吸困難	Study Day 72/42 Ongoing/- 試験期1/観察期	Not recovered/ Not resolved	Moderate	Not related	Yes	Yes	No
		疲労	Study Day 72/42 Ongoing/- 試験期1/観察期	Not recovered/ Not resolved	Moderate	Not related	Yes	No	No
		浮動性めまい	Study Day 109/8 Ongoing 試験期2/治療期	Recovering/ Resolving	Moderate	Related	Yes	No	No
		構語障害	Study Day 109/8 Study Day 109/8 試験期2/治療期	Recovered/ Resolved	Moderate	Related	Yes	No	No
2[redacted]/W/F	Placebo + ADT	傾眠	Study Day 32/2 Study Day 37/7 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved	Moderate	Related	Yes	Yes	No
3[redacted]/W/F	Placebo + ADT	自殺企図	Study Day 84/8 Study Day 84/8 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved	Severe	Not related	Yes	Yes	Yes
5[redacted]/W/F	Placebo + ADT	悪心	Study Day 38/1 Study Day 44/7 試験期1/治療期	Recovered/ Resolved	Mild	Related	Yes	Yes	No

年齢/人種/性	親試験での治療群		基本語	発現日 (本治験のDay/試験期ごとのDay) 消失日 (本治験のDay/試験期ごとのDay) 発現した試験期/時期	転帰	重症度	因果関係	中止 (あり/なし)		重篤性 (重 篤 / 非重篤)
								本剤	治験	
3[redacted]/W/F	Zuranolone ADT	+	うつ病	Study Day 123/9 Study Day 169/55 試験期3/治療期	Recovered/ Resolved	Moderate	Related	Yes	Yes	No
			不安	Study Day 123/9 Study Day 169/55 試験期3/治療期	Recovered/ Resolved	Moderate	Related	Yes	No	No
2[redacted]/W/M	Zuranolone ADT	+	自殺念慮	Study Day 91/27 Study Day 96/32 試験期2/追跡期	Recovered/ Resolved	Severe	Related	NA	Yes	Yes
4[redacted]/W/F	Zuranolone ADT[a]	+	傾眠	Study Day 33/5 Study Day 38/10 試験期2/治療期	Recovered/ Resolved	Moderate	Related	Yes	Yes	No

ADT = antidepressant therapy; F = female; M = male; W = white
AEs were coded using MedDRA version 24.0. Study day was defined as the number of days since the 217-MDD-303B ICF was signed.
a Participant was started on a reduced dose of Zuranolone 40 mg in 217-MDD-303B.
出典：5.3.5.2-02_Table 50

(4) 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のうち発現割合が 2%以上であった有害事象を表 2.7.6.26-23 に示す.

治験薬の減量に至った有害事象のうち発現割合が 2%以上であったのは，傾眠 (3.4% [4/118 例]) 及び浮動性めまい (2.5% [3/118 例]) であった．本治験の安全性解析対象集団では，治療期における治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 6.8% (8/118 例) であり，これらの有害事象が発現した試験期は，3 例では試験期 1，3 例では試験期 2，1 例では試験期 3，1 例では試験期 4 であった. この 8 例はいずれも, 減量後の用量のまま当該試験期の治験薬投与を終了した.

表 2.7.6.26-23 治験薬の減量に至った有害事象のうち発現割合が 2%以上であった有害事象 (本治験の安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	All Participants (N = 118) n (%)
Participants with at least 1 TEAE leading to dose reduction of Zuranolone	8 (6.8%)
Participants completed study treatment in the study period with dose reduction [a]	8 (100%)
神経系障害	7 (5.9%)
傾眠	4 (3.4%)
浮動性めまい	3 (2.5%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 24.0. A TEAE was defined as an AE with onset on or after the first dose of Zuranolone in 217-MDD-303B for placebo + ADT participants from the parent study, and an AE with onset on or after the ICF signoff in 217-MDD-303B for Zuranolone + ADT participants from the parent study.
This display is ordered by decreasing frequency in system organ class, then by decreasing frequency of preferred term within each system organ class, then alphabetical.
a Percentage was calculated using participants with at least 1 TEAE leading to dose reduction of Zuranolone as the denominator.
出典：5.3.5.2-02_Table 51

(5) 臨床検査

血液生化学的検査値，血液学的検査値，血液凝固検査値及び尿検査値には，いずれの試験期にも，ベースラインからの臨床的に意味のある経時的変化は認められなかった．個別試験参加者の血液生化学的検査値及び血液学的検査値には，治験期間中，ベースラインからの臨床的に意味のあるシフトは認められなかった．治験期間中に認められた臨床的に重要である可能性がある血液生化学的検査値及び血液学的検査値のうち，臨床的に意味のある検査値と判断されたものはなかった．治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象のうち，血液生化学的検査値，血液学的検査値，血液凝固検査値及び尿検査値の異常を伴うものはなかった.

(6) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン値のベースラインからの変化量の平均値は，治験期間をとおしてわずかであった．治験期間中に臨床的に重要である可能性があるバイタルサイン値が認められた試験参加者はわずかであり，最も高頻度に認められたのは起立性低血圧 (ベースラインからの収縮期血圧の 20 mmHg 以上又は拡張期血圧の 10 mmHg 以上の変化) であった．治療期における起立

性低血圧の発現割合は試験期 1 で 7.0% (4/57 例)，試験期 2 で 8.0% (7/87 例)，試験期 3 で 6.8% (3/44 例)，試験期 4 で 15.0% (3/20 例) であった．治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象のうち，バイタルサイン値の異常を伴うものはなかった．

ベースライン後の心電図計測値の平均値は概ね一定であった．治験責任 (分担) 医師により臨床的に重要と判断された心電図所見異常はなかった．治験期間中に認められた臨床的に重要である可能性がある QTcF 値のうち，臨床的に意味のある QTcF 値と判断されたものはなかった．治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象のうち，心電図所見異常を伴うものはなかった．

(7) C-SSRS による自殺念慮又は自殺行動

試験期ごとのベースラインから Day 28 までの C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動の重症度スコア最大値のシフトテーブルを表 2.7.6.26-24 に示す．

C-SSRS による評価では，いずれの試験期においても各試験期のベースラインと比較して自殺念慮又は自殺行動が増加する徴候は認められなかった．本治験のいずれの C-SSRS 評価時点においても，自殺行動は報告されなかった．

本治験期間中，自殺傾向に関連する重篤な有害事象が 2 件報告された．その内訳は，親試験のプラセボ + 抗うつ薬群であった試験参加者で試験期 1 の Day 8 に報告された自殺企図及び親試験の本剤 + 抗うつ薬群であった試験参加者で試験期 2 の Day 27 (追跡期) に報告された自殺念慮であった．

表 2.7.6.26-24 試験期ごとのベースラインから Day 28 までの C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動の重症度スコア最大値のシフトテーブル (試験期ごとの安全性解析対象集団)

Study Period	C-SSRS Data at Day 28	Period-specific Baseline C-SSRS Assessment [a]		
		No suicidal ideation/behavior	Suicidal ideation	Suicidal behavior
Study Period 1	Total (N = 54) [b]	38 (70.4%)	16 (29.6%)	0
	No suicidal ideation/behavior	36 (66.7%)	8 (14.8%)	0
	Suicidal ideation	2 (3.7%)	8 (14.8%)	0
	Suicidal behavior	0	0	0
Study Period 2	Total (N = 83) [b]	64 (77.1%)	19 (22.9%)	0
	No suicidal ideation/behavior	62 (74.7%)	14 (16.9%)	0
	Suicidal ideation	2 (2.4%)	5 (6.0%)	0
	Suicidal behavior	0	0	0
Study Period 3	Total (N = 43) [b]	34 (79.1%)	9 (20.9%)	0
	No suicidal ideation/behavior	34 (79.1%)	6 (14.0%)	0
	Suicidal ideation	0	3 (7.0%)	0
	Suicidal behavior	0	0	0
Study Period 4	Total (N = 19) [b]	14 (73.7%)	5 (26.3%)	0
	No suicidal ideation/behavior	14 (73.7%)	1 (5.3%)	0
	Suicidal ideation	0	4 (21.1%)	0
	Suicidal behavior	0	0	0
Study Period 5	Total (N = 5) [b]	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0
	No suicidal ideation/behavior	4 (80.0%)	0	0

Study Period	C-SSRS Data at Day 28	Period-specific Baseline C-SSRS Assessment [a]		
		No suicidal ideation/behavior	Suicidal ideation	Suicidal behavior
	Suicidal ideation	0	1 (20.0%)	0
	Suicidal behavior	0	0	0

C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale
Study Period X was defined as Treatment Cycle X followed by the immediate observational period, until the first dose of Treatment Cycle X+1.
Study Period 1 included only placebo + ADT participants from the parent study; Study Period 5 included only Zuranolone + ADT participants from the parent study.
If the answer to all 5 available assessments in suicidal ideation and all 5 available assessments in suicidal behavior was 'No,' then the category for the table was considered as 'No suicidal ideation/behavior.' If any of the assessments in suicidal behavior was Yes, the category was considered as 'Suicidal behavior.' If any of the assessments in suicidal ideation was Yes but all available assessments in suicidal behavior was No, the category was considered as 'Suicidal ideation.' A participant was counted in only 1 cell; if the participant had both suicidal ideation as well as suicidal behavior, the participant was counted under suicidal behavior only.
a Period-specific baseline was the last nonmissing evaluation before the first dose of Zuranolone in the specific period.
b Number of participants who had C-SSRS nonmissing evaluation for both period-specific baseline and study visit. This was used as the denominator for percentage calculation for each study visit.
出典：5.3.5.2-02_Table 54

2.7.6.26.3 結論

1 年間の観察で治療必要時に本剤の投与を繰り返した (1 日 1 回 14 日間投与を 8 週間 [56 日] 以上の休薬期間を設けて最大 5 回まで) とき，本剤は安全かつ忍容性は良好であり，有効性も示唆された.

ほとんどの試験参加者 (安全性解析対象集団の 76.8% [146/190 例]) は，親試験及び本治験での本剤の治療サイクル数の合計が 2 サイクル以下であった．安全性プロファイル (有害事象の発現割合，種類，及び重症度) 及びうつ病症状の改善は，最大 5 回の治療サイクル間で大きな差はなかった.