ゾフルーザ錠 10mg，同 20mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 7
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 14
2.7.2.2.1.1 単回投与試験 (T0811 試験) 14
2.7.2.2.1.2 マスバランス試験 (T0817 試験) 16
2.7.2.2.2 患者における薬物動態試験 18
2.7.2.2.2.1 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 18
2.7.2.2.2.2 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) 20
2.7.2.2.2.3 小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) 21
2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験 23
2.7.2.2.3.1 肝機能障害患者対象試験 (T081B 試験) 23
2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験 24
2.7.2.2.4.1 CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814 試験) 24
2.7.2.2.4.2 P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815 試験) 26
2.7.2.2.4.3 オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818 試験) 27
2.7.2.2.4.4 UGT 阻害薬との薬物相互作用試験 (T081C 試験) 32
2.7.2.2.4.5 P-gp 基質/BCRP 基質との薬物相互作用試験 (T081D 試験) 34
2.7.2.2.5 健康成人での薬力学 (PD) 試験及び薬物動態 (PK) /PD 試験 37
2.7.2.2.5.1 Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験) 37
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.2.3.1 薬物動態 40
2.7.2.3.1.1 血漿中濃度推移 40
2.7.2.3.1.2 投与量比例性 41
2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄 43
2.7.2.3.2.1 吸収 43
2.7.2.3.2.2 分布 43
2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄 43
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 45
2.7.2.3.3.1 成人での母集団薬物動態解析 45
2.7.2.3.3.2 小児での母集団薬物動態解析 49
2.7.2.3.3.3 PK/PD 解析 51
2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 53
2.7.2.3.4.1 体重の影響 53

2.7.2.3.4.2 年齢の影響 55
2.7.2.3.4.3 12 歳未満の小児 56
2.7.2.3.4.4 性別の影響 59
2.7.2.3.4.5 人種/地域の影響 59
2.7.2.3.4.6 腎機能の影響 61
2.7.2.3.4.7 肝機能の影響 61
2.7.2.3.4.8 健康成人/患者の影響 62
2.7.2.3.5 薬物相互作用 63
2.7.2.3.5.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 63
2.7.2.3.5.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 64
2.7.2.3.5.3 オセルタミビルとの相互作用 64
2.7.2.4 特別な試験 64
2.7.2.4.1 投与前の臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討 64
2.7.2.4.1.1 2015/2016 シーズン (T0821 試験) 65
2.7.2.4.1.2 2016/2017 シーズン (T0822 試験, T0831 試験) 65
2.7.2.4.2 S-033188 投与によるウイルスの薬剤感受性変化の検討 67
2.7.2.4.2.1 2015/2016 シーズン (T0821 試験) 68
2.7.2.4.2.2 2016/2017 シーズン (T0822 試験) 70
2.7.2.4.2.3 2016/2017 シーズン (T0831 試験) 73
2.7.2.5 付録 76

略号一覧表

略号	英語	日本語
AADAC	arylacetamide deacetylase	アリルアセタミドデアセチラーゼ
Aeu_{0-408}	cumulative amount of S-033447 excreted in urine for 408 hours after dosing	投与後 408 時間までの S-033447 尿中排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{extr}	extrapolated percent of $AUC_{0\ inf}$	AUC_{0-inf}における外挿部分の割合
AUC_{0-24} (0-72, 0-336)	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours (0 to 72 hours or 0 to 336 hours) after dosing	投与後 0 時間から 24 時間 (投与後 0 時間から 72 時間又は投与後 0 時間から 336 時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-last}	area under the plasma concentration-time curve from 0 to the time of the last quantifiable concentration after dosing	投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval (τ)	時間 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	–
BMI	body mass index	–
BSEP	bile salt export pump	–
C_{24}	plasma S-033447 concentration 24 hours post dose	投与 24 時間後の血漿中 S-033447 濃度
CEN	cap-dependent endonuclease	キャップ依存的エンドヌクレアーゼ
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	50% effective concentration	最大効果の 50%までウイルス力価が減少する S-033447 の C_{24}

略号	英語	日本語
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
E_{max}	maximum effect	最大効果
$Feu_{0\text{-}72\ (0\text{-}408)}$	fraction of dose excreted in urine for 72 hours (408 hours) after dosing	投与後 72 時間 (408 時間) までの尿中排泄率
ICH	International Council for Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LC/MS/MS	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
MATE	multidrug and toxin extrusions	–
MF	maturation factor	成熟因子
mRNA	messenger RNA	伝令 RNA
MRT	mean residence time	平均滞留時間
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	Pharmacodynamic (s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
PMA	post-menstrual age	受胎後週数
Q/F	apparent inter-compartmental clearance	みかけのコンパートメント間のクリアランス
QTc 間隔	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia's correction	Fridericia 補正 QT (間隔)
Tbil	total bilirubin	総ビリルビン
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TM_{50}	postmenstrual age at which clearance is 50% that of the mature adult value	50%まで成熟するまでの受胎後週数
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vc/F	apparent volume of central compartment	みかけの中心コンパートメントの分布容積
Vp/F	apparent volume of peripheral compartment	みかけの末梢コンパートメントの分布

略号	英語	日本語
		容積
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	みかけの終末相分布容積
ΔΔQTcF	placebo-subtracted changes from baseline in the QTcF interval	QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

S-033447 の ^{14}C 標識体 ([^{14}C]-S-033447) のヒトにおける *in vitro* 血清たん白結合率は 92.9%～93.9%で，主に結合する血清たん白質はアルブミンであった．また，ヒトにおける[^{14}C]-S-033447 の *in vitro* 血球移行率は 48.5%～54.4%であった．

S-033188 の ^{14}C 標識体 ([^{14}C]-S-033188) 及び [^{14}C]-S-033447 を凍結ヒト肝細胞とインキュベートした *in vitro* 代謝において，放射能は主に S-033447 として存在し，主な代謝物として，S-033447 グルクロナイド，S-033447 ピロール体，S-033447 ピロール体のグルクロナイド (推定) 及び S-033447 スルホキシド体 (2 種) が検出された．ラット及びサルの *in vivo* 代謝物の検討結果も踏まえ，薬物相互作用の検討は，S-033188 と活性体である主代謝物 S-033447 について行った．

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，S-033188 及び S-033447 による，7 つのヒトチトクローム P450 (CYP) 酵素 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4) に対する阻害作用を検討した結果，S-033188 は CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 を，S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 を濃度依存的に弱く阻害したが，両化合物ともにいずれの CYP 酵素に対しても時間依存的な阻害は示さなかった．また，ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，S-033188 の曝露により CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった．一方，S-033447 の曝露による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が確認されたが，酵素活性の増加は認められなかった．S-033188 及び S-033447 のウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) (UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 及び UGT2B15) 阻害作用を検討した結果，S-033188 の UGT2B15 に対する弱い阻害作用がみられた．さらに，各種トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した結果，S-033188 は P 糖たん白質 (P-gp) の基質であり阻害剤であったが，breast cancer resistance protein (BCRP) の基質でも阻害剤でもないことが示された．一方，S-033447 は P-gp の基質であるが，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1 あるいは OATP1B3 発現する HEK293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来株化細胞) を用いて評価した結果，OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示された．また，S-033447 は P-gp，BCRP，OATP1B1，有機カチオントランスポーター (OCT) 1, multidrug and toxin extrusions (MATE) 1 及び MATE2-K に対する阻害能を有していたが bile salt export pump (BSEP) に対する阻害能は示さなかった．以上の代謝酵素及びトランスポーターとの相互作用の結果を「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」[1] の判定基準に基づいて検討し，P-gp 阻害剤 (イトラコナゾール) 並びに P-gp 及び BCRP について，それぞれの典型的基質であるジゴキシン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験を実施した．

S-033188 の代謝に関与する酵素について同定を試みた．肝及び小腸 9000 g 上清 (S9) を用いた検討から，S-033188 から S-033447 への加水分解には arylacetamide deacetylase (AADAC) が主に関与していると考えられた．また，加水分解後の代謝については，リコンビナントヒト代謝酵素を用いた検討から，主な代謝経路と推測されるグルクロン酸抱合には UGT1A3 が，また酸

化的代謝には CYP3A4 が寄与していることが確認された．UGT1A3 による消失が S-033447 の消失全体の 25%以上を占める可能性があると考え，UGT 阻害薬であるプロベネシドを用いた薬物相互作用試験を実施した．

S-033447 が結合するヒト血清アルブミンの結合サイトを明らかにするため，各サイトに特異的に結合する薬物（ワルファリン，ジアゼパム又はジゴキシン）を用いて置換試験を行ったが，明らかとならなかった．しかし，本試験では，申請用法用量（40 mg/日）における S-033447 の最高血漿中濃度（C_{max}）(0.123 μg/mL)（2.7.2.2.1.1 項参照）の約 100 倍の 10 μg/mL（S-033447 として）を添加した場合において，各サイトに特異的に結合する薬物のたん白結合率は変化せず，サイトに特異的に結合する薬物の有効濃度の約 100 倍高い濃度を添加した場合においても S-033447 のたん白結合率は変化しなかった．これらの結果から，S-033447 のたん白結合率の変化に起因する薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された．

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

試験種類・試験番号	試験名	添付資料番号
血清たん白結合		
R-033188-PB-021-N	*In vitro* Plasma/Blood Cell Partitioning and Protein Binding of [^{14}C]-RSC-033447	5.3.2.1-01
S-033188-PB-181-N	Protein Binding Sites of S-033447	5.3.2.1-02
代謝		
R-033188-PB-030-N	*In vitro* Hydrolysis of [^{14}C]-RSC-033188	5.3.2.2-01
S-033188-PB-101-N	Investigation of the Responsible Enzymes for Hydrolysis of [^{14}C]-S-033188	5.3.2.2-02
R-033188-PB-050-N	Metabolite Profiling and Identification of [^{14}C]-RSC-033188 and [^{14}C]-RSC-033447 in Cryopreserved Human Hepatocytes	5.3.2.2-03
S-033188-PB-109-N	Identification of the Responsible Enzymes for Metabolism of [^{14}C]-S-033447	5.3.2.2-04
S-033188-PB-180-N	Identification of the Responsible Enzymes for Oxidative Metabolism of [^{14}C]-S-033447	5.3.2.2-05
薬物相互作用		
S-033188-PB-090-N	CYP Inhibition by S-033188 and S-033447 in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-06
S-033188-PF-105-N	CYP Induction by S-033188 and S-033447 in Cultured Human Hepatocytes	5.3.2.2-07
S-033188-PF-172-N	UGT Inhibition by S-033188 and S-033447 in Human Liver Microsomes	5.3.2.2-08
S-033188-PF-111-N	Substrate Assessment of S-033188 and S-033447 for Human Transporters	5.3.2.2-09
S-033188-PF-113-N	Inhibitor Assessment of S-033188 and S-033447 for Human Transporters	5.3.2.2-10
S-033188-PF-168-N	Inhibitor Assessment of S-033447 for BSEP	5.3.2.2-11

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す．

単回投与試験（T0811 試験）で，日本人健康成人での S-033188 及び S-033447 の薬物動態を検討した．また，マスバランス試験（T0817 試験）で，外国人健康成人を対象に，[^{14}C]-S-033188 の 40 mg 単回経口投与時の S-033188 及び S-033447 の吸収，分布，代謝及び排泄について検討した．Thorough QT/QTc 試験（T0816 試験）では，日本人健康成人を対象に，本剤 40 mg 及び 80 mg を単回経口投与したときの補正 QT（QTc）間隔に及ぼす影響及び薬物動態を検討した．また，国内第 2 相試験（T0821 試験）において日本人成人インフルエンザウイルス感染症患者，及び国際共同で実施した第 3 相試験（T0831 試験）において日本人及び外国人の 12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者での薬物動態を検討した．国内第 3 相小児試験（T0822 試験）で，小

児インフルエンザウイルス感染症患者における薬物動態を検討した．外国人肝機能障害患者を対象に，肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討した (T081B 試験)．外国人健康成人を対象に，P-gp 阻害剤であるイトラコナゾール (T0815 試験) 及び UGT 阻害剤であるプロベネシド (T081C 試験) が S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．また，外国人健康成人を対象に，P-gp 及び BCRP 基質の薬物動態に及ぼす本剤併用の影響 (T081D 試験)，並びに CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす本剤併用の影響を検討した (T0814 試験)．さらに，日本人健康成人を対象に，インフルエンザウイルス感染症治療薬であるオセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用を検討した (T0818 試験)．

表 2.7.2.1-2　臨床薬理試験の一覧

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
健康成人における薬物動態試験							
国内	1	T0811	健康成人における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	健康成人	S-033188 (懸濁剤) ：6, 20, 40, 60, 80 mg，単回投与 ：40 mg，単回投与 (食間/食後) プラセボ (懸濁剤)	評価	5.3.3.1-01
薬物相互作用試験							
海外	1	T0814	CYP3A4 基質との薬物相互作用の検討	健康成人	S-033188 (錠剤) ：40 mg，単回投与 CYP3A4 基質 (ミダゾラム) ：5 mg，単回投与	評価	5.3.2.2-12
海外	1	T0815	P-gp 阻害薬との薬物相互作用の検討	健康成人	S-033188 (錠剤) ：20 mg，単回投与 P-gp 阻害薬 (イトラコナゾール) ：200 mg 1 日 1 回，反復投与	評価	5.3.2.2-13
国内	1	T0818	オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用の検討	健康成人	S-033188 (錠剤) ：40 mg，単回投与 オセルタミビルリン酸塩 ：75 mg 1 日 2 回，反復投与	評価	5.3.2.2-14
海外	1	T081C	UGT 阻害薬との薬物相互作用の検討	健康成人	S-033188 (錠剤) ：80 mg，単回投与 UGT 阻害薬 (プロベネシド) ：500 mg 1 日 2 回，反復投与	評価	5.3.2.2-15
海外	1	T081D	P-gp 基質，BCRP 基質との薬物相互作用の検討	健康成人	S-033188 (錠剤) ：80 mg，単回投与 P-gp 基質薬 (ジゴキシン) ：0.25 mg，単回投与 BCRP 基質薬 (ロスバスタチン) ：10 mg，単回投与	評価	5.3.2.2-16
マスバランス試験							
海外	1	T0817	S-033188 の吸収，分布，代謝及び排泄の検討	健康成人	[^{14}C]-S-033188 (懸濁剤) ：40 mg，単回投与	評価	5.3.3.1-02
QT/QTc 評価試験							
国内	1	T0816	QTc 間隔及び心血管系に対する安全性への影響の評価	健康成人	S-033188 (錠剤) ：40，80 mg，単回投与 モキシフロキサシン ：400 mg，単回投与 プラセボ	評価	5.3.4.1-01

実施国/地域	相	試験番号	試験の目的	対象集団	用法・用量	評価/参考	添付資料番号
肝機能障害患者における薬物動態試験							
海外	1	T081B	肝機能障害患者における薬物動態，忍容性及び安全性の検討	肝機能正常被験者及び肝機能障害患者	S-033188 (錠剤) ：40 mg，単回投与	評価	5.3.3.3-01
申請する適応症に関する非対照試験							
国内	3	T0822	小児インフルエンザ患者における薬物動態，安全性，及び有効性の評価	小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 ヵ月-11 歳)	S-033188 (錠剤)：以下の用量を単回投与 体重 40 kg 以上：40 mg 体重 20 kg 以上 40 kg 未満：20 mg 体重 10 kg 以上 20 kg 未満：10 mg 体重 5 kg 以上 10 kg 未満：5 mg	評価	5.3.5.2-01
申請する適応症に関する比較対照試験							
国内	2	T0821	インフルエンザ患者における有効性及び安全性の評価	インフルエンザウイルス感染症患者	S-033188 (錠剤) ：10, 20, 40 mg，単回投与 プラセボ	評価	5.3.5.1-01
国内，米国	3	T0831	インフルエンザ患者における有効性及び安全性の評価	インフルエンザウイルス感染症患者 (12 歳以上)	S-033188 (錠剤)：以下の用量を単回投与 体重 80 kg 未満：40 mg 体重 80 kg 以上：80 mg オセルタミビルリン酸塩 ：75 mg 1 日 2 回，反復投与 (5 日間) プラセボ	評価	5.3.5.1-02

S-033188 の臨床薬理特性に関する要約を以下に示す.

- S-033188 は小腸，血液，肝臓中のエステラーゼによって速やかに活性体である S-033447 に加水分解され，血漿中には主に S-033447 が検出され，S-033188 はほとんど検出されなかった (2.7.2.2.1.1 項参照).
- S-033188 懸濁剤を健康成人に空腹時単回投与したとき，6～80 mg の範囲で S-033447 の C_{max} および台形法により算出した血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 (AUC) はほぼ用量に比例して増大した (2.7.2.3.1.2 項参照).
- S-033188 を健康成人に 40 mg で空腹時単回投与したとき，S-033447 の血漿中濃度は，投与後 4 時間 (中央値) で最高濃度に達した (2.7.2.3.2.1 項参照).
- S-033188 を健康成人に 40 mg で単回投与したときの消失半減期は 93.9 時間であった (2.7.1.2.1.3 項参照).
- 40 mg の S-033188 を健康成人に空腹時単回投与したときの S-033447 の C_{max} 及び台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何平均値 (%幾何変動係数) は，130 ng/mL (24.1%) 及び 7086 ng·hr/mL (19.6%) であった (2.7.2.3.1.1 項参照).
- 健康成人を対象に[^{14}C]-S-033188 を 40 mg 空腹時単回経口投与したとき，投与された放射能の 80%が糞中に，14.7%が尿中に排泄された．投与量の 3.28%が尿中に S-033447 として排泄された (2.7.2.2.1.2 項参照).

- 40 mg の S-033188 を健康成人に食後 (普通食) 投与したとき，空腹時投与と比べ，S-033447 の C_{max} は 48%，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 36%低下したが，最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 4 時間 (中央値) で変化しなかった (2.7.1.2.1.3 項参照).
- 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験では，空腹時服薬に対する食事前後 2-4 時間服薬及び食事前後 0-2 時間服薬での AUC の変化率はそれぞれ−17～+7%及び−16～+9%，投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の変化率はそれぞれ−32%～+8%及び−40%～−7%であった (2.7.1.3.2 項参照).
- 40 mg の S-033188 を健康成人に空腹時単回投与したときの S-033447 の終末相におけるみかけの終末相分布容積 (V_z/F) は 647 L であった (2.7.1.2.1.3 項参照).
- S-033447 の血清たん白結合率は 92.9%～93.9%，血球移行率は 48.5%～54.4%であった (2.7.2.1.1 項参照).
- [^{14}C]-S-033188 を健康成人に 40 mg で空腹時単回経口投与したとき，血漿中では S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 (血漿中放射能に対して 82.18%) が検出された．その他，代謝物として S-033447 グルクロナイド及びスルホキシド体が検出され，血漿中放射能に対してそれぞれ 16.37%及び 1.45%であった．尿中に S-033188 はほとんど検出されず，投与された放射能の 8.91%が S-033447 グルクロナイドとして検出され，S-033447 及びスルホキシド体が微量ながら検出された．糞中に S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 が検出され (投与された放射能の 48.69%)，その他，S-033447 のスルホキシド体及び S-033447 のピロール体が検出された (2.7.2.2.1.2 項参照).
- *In vitro* 試験の結果，S-033188 は CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 を，S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 を濃度依存的に弱く阻害した．S-033188 及び S-033447 ともに CYP 酵素に対して時間依存的な阻害を示さなかった (2.7.2.1.1 項参照).
- *In vitro* 試験の結果，S-033188 による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった．S-033447 による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が確認されたが，酵素活性の増加は認められなかった (2.7.2.1.1 項参照).
- *In vitro* 代謝試験の結果，S-033447 は UGT1A3 によりグルクロナイドに代謝され (2.6.4.5.3.2 項参照)，CYP3A4 によりスルホキシド体に代謝される (2.6.4.5.3.3 項参照).
- *In vitro* 試験において各種トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した結果，S-033188 は P-gp を阻害し，S-033447 は P-gp 及び BCRP を阻害した (2.6.4.7.2 項参照).
- *In vitro* 試験において S-033188 及び S-033447 は P-gp の基質であることが示された (2.6.4.7.1 項参照).
- 外国人健康成人 12 例に 40 mg の S-033188 と CYP3A4 の選択的基質であるミダゾラム 5 mg を空腹時単回経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった (2.7.2.2.4.1 項参照).
- 外国人健康成人 12 例に UGT を阻害するプロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 18 日間反復投与し，投与 4 日目に S-033188 を 80 mg 空腹時単回併用投与したとき，プロベネシド存在下での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 21%及び 25%低下したが，臨床的に意味

のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.4 項参照).

- 外国人健康成人 12 例に 80 mg の S-033188 と P-gp の典型基質であるジゴキシン 0.25 mg を空腹時単回経口投与したとき，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった (2.7.2.2.4.5 項参照).
- 外国人健康成人 12 例に 80 mg の S-033188 と BCRP の典型基質であるロスバスタチン 10 mg を空腹時単回経口投与したとき，ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 18%及び 17%低下したが，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.5 項参照).
- 外国人健康成人 12 例に P-gp の典型阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 (1 日目は 2 回) 19 日間反復投与し，投与 5 日目に 20 mg の S-033188 を空腹時単回併用投与したとき，イトラコナゾール存在下での S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 33%及び 23%増大した．この曝露量の増大は，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.2 項参照).
- 健康成人 18 例に S-033188 (40 mg 空腹時単回投与) とオセルタミビル (75 mg 1 日 2 回，5 日間反復投与) を併用したとき，S-033447 とオセルタミビル活性体の C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった (2.7.2.2.4.3 項参照).
- 母集団薬物動態解析の結果，体重は S-033447 の薬物動態の有意な変動要因であり，C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は体重と負の相関が認められた．S-033447 の C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は体重により変動するが，80 kg 未満では S-033188 を 40 mg，80 kg 以上では S-033188 を 80 mg とする用量調節により，同程度の S-033447 の血漿中曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.1 項参照).
- 母集団薬物動態解析の結果，年齢は S-033447 の薬物動態の変動要因ではなかった．65 歳以上の高齢者での薬物動態は検討していない (2.7.2.3.4.2 項参照).
- 母集団薬物動態解析の結果，性別は S-033447 の吸収速度定数 (Ka) の変動要因であったものの，他の薬物動態パラメータの変動要因ではなかった．健康成人における thorough QT/QTc 試験において，女性での S-033447 の曝露は男性に比べ高かったが，体重の差が S-033447 の血漿中曝露に影響したと考えられた (2.7.2.3.4.4 項参照).
- 母集団薬物動態解析の結果，人種は S-033447 の薬物動態の有意な変動要因であったものの，人種に関わらず体重に応じて，80 kg 未満では S-033188 を 40 mg，80 kg 以上では S-033188 を 80 mg とする用量調節により，同程度の S-033447 の血漿中曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.5 項参照).
- 中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) では，肝機能正常被験者と比較して，S-033447 の C_{max} は 20%低く，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 12%高かった (2.7.2.2.3.1 項参照)．肝機能が S-033447 の薬物動態に及ぼす影響は限定的で，軽度及び中等度肝機能障害による用量調節の必要はないと判断した．なお，これまでに重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) への S-033188 の投与経験はない (2.7.2.3.4.7 項参照).
- S-033447 の消失に対する腎排泄の寄与は小さく (尿中 S-033447 排泄率は投与量の 3.28%)，S-033447 の薬物動態に及ぼす腎機能の影響は小さいと考えられ，腎機能障害による用量

調節の必要はないと判断した (2.7.2.3.4.6 項参照).

- 母集団薬物動態解析の結果，インフルエンザウイルス感染症患者であるか否かは S-033447 の薬物動態に影響しなかった (2.7.2.3.4.8 項参照).
- 小児における母集団薬物動態解析の結果，体重は S-033447 の薬物動態の有意な変動要因であった．小児の母集団薬物動態パラメータを用いたシミュレーションの結果，小児の体重に応じ，10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び 40 kg 以上には 40 mg に用量調節することにより成人 (80 kg 未満では 40 mg，80 kg 以上では 80 mg) と類似の曝露が得られると判断した (2.7.2.3.4.3 項参照)．また，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者にも投与量 5 mg で類似の曝露が得られると推察される.
- Thorough QT/QTc 試験において，健康成人を対象に S-033188 40 mg (臨床用量) 及び 80 mg (高用量) を単回投与した時の QTc 間隔及びその他の心電図パラメータは，プラセボ群と同程度であった (2.7.2.2.5.1 項参照).

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験

2.7.2.2.1.1 単回投与試験 (T0811 試験)

添付資料 5.3.3.1-01

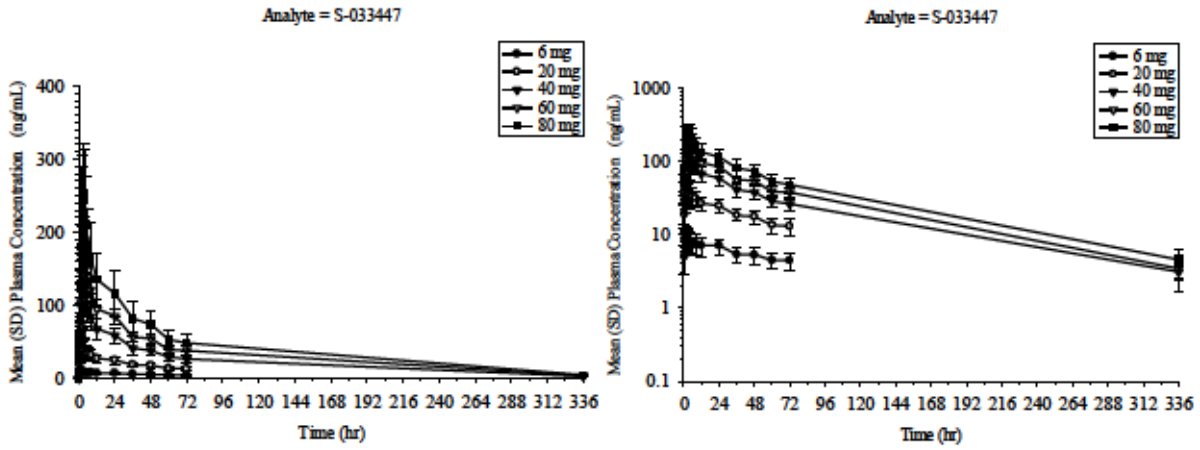
日本人健康成人男性 40 例を対象に 6，20，40，60 及び 80 mg の S-033188 懸濁剤又はプラセボを空腹時単回投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態について検討した．40 mg 投与群では空腹時，食後又は食間にそれぞれ投与し，食事の影響を検討した．各投与量群は 6 例の実薬群と 2 例のプラセボ群で構成された．

6 mg，20 mg 及び 40 mg (食間投与) 投与時の血漿中 S-033188 濃度は，全ての被験者で定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であった．他の用量群で数例の被験者においていくつかの時点で S-033188 が検出されたが，最大で 0.363 ng/mL であった．血漿中の S-033188 は，検出された後は速やかに消失し，投与 12 時間以降では全ての被験者で定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であった．投与後 72 時間までの S-033188 の尿中排泄率 ($Feu_{0\text{-}72}$) は全ての被験者で極めて低かった (< 0.05%).

6～80 mg の S-033188 懸濁剤を空腹時単回投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-1 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す．6 mg 投与群及び 20 mg 投与群では投与後 72 時間まで，40～80 mg 投与群では投与後 336 時間まで採血を実施した．

S-033188 を 6～80 mg 単回投与したときの S-033447 の T_{max} の中央値は 2.00～3.50 時間であった．C_{max} の幾何平均値は 11.0～253 ng/mL，$AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値はそれぞれ 417.4～6795 ng·hr/mL 及び 1018～11970 ng·hr/mL であった．終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) の幾何平均値は 48.9～90.9 時間，$Feu_{0\text{-}72}$ の幾何平均値は 1.7%～2.3%であった．投与後 24 時間の血漿中 S-033447 濃度 (C_{24}) の幾何平均値は 6，20，40，60 及び 80 mg 投与時でそれぞれ 6.92，24.4，57.6，84.4 及び 112 ng/mL であった．

図 2.7.2.2-1　S-033188 空腹時単回経口投与時の平均血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．6 例/群．
出典： 5.3.3.1-01_図 11-1

表 2.7.2.2-1　S-033188 空腹時単回経口投与時の血漿中及び尿中 S-033447 薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)				
	6 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg
例数	6	6	6	6	6
C_{max} (ng/mL)	11.0 (22.3)	40.2 (32.5)	123 (31.0)	193 (15.7)	253 (23.9)
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 2.50)	3.50 (1.50, 4.00)	3.50 (3.50, 5.00)	3.25 (2.50, 4.00)	3.50 (2.50, 4.00)
AUC_{0-24} (ng*hr/mL)	172.0 (23.5)	673.7 (24.9)	1710 (24.4)	2565 (12.6)	3425 (24.9)
AUC_{0-72} (ng*hr/mL)	417.4 (22.1)	1484 (21.5)	3475 (22.5)	5073 (11.8)	6795 (25.5)
AUC_{0-last}[b] (ng*hr/mL)	417.4 (22.1)	1484 (21.5)	6285 (20.9)	8767 (15.7)	11490 (27.0)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1018 (35.7)	2419 (24.8)	6669 (20.8)	9141 (17.5)	11970 (27.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	90.9 (55.7)	48.9 (30.1)	85.9 (8.2)	75.2 (15.3)	75.9 (11.1)
λ_z (1/hr)	0.0076 (55.7)	0.0142 (30.1)	0.0081 (8.2)	0.0092 (15.3)	0.0091 (11.1)
MRT (hr)	133 (53.7)	72.9 (28.4)	108 (9.2)	94.6 (18.0)	93.7 (13.5)
CL/F (L/hr)	4.99 (35.7)	6.99 (24.8)	5.07 (20.8)	5.55 (17.5)	5.65 (27.8)
V_z/F (L)	655 (33.0)	494 (28.4)	629 (22.3)	603 (10.3)	619 (23.3)
Feu_{0-72} (%)	1.7 (14.8)	1.9 (22.8)	2.1 (23.7)	2.1 (9.3)	2.3 (25.7)
CL_R (L/hr)	0.205 (21.1)	0.219 (18.7)	0.200 (19.9)	0.213 (10.1)	0.226 (31.4)
C_{24} (ng/mL)	6.92 (22.1)	24.4 (22.5)	57.6 (20.1)	84.4 (12.7)	112 (27.2)

a　中央値 (最小値, 最大値).
b　6 mg 及び 20 mg 投与時は投与後 72 時間まで，40，60 及び 80 mg 投与時は投与後 336 時間までの血漿中濃度を用いた.
出典：5.3.3.1-01_表 11-1，表 11-3

S-033188 の代謝物探索の結果，血漿中では主に S-033447 が存在し，S-033188 はほとんど認められなかった．血漿中には，2 種の S-033447 スルホキシド体，S-033447 二酸化体 (推定) 及び S-033447 グルクロナイドの 4 種の代謝物が検出された．両スルホキシド体 [(12a*R*, 5*S*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体及び (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体] の血漿中濃度を半定量的に測定し，その $AUC_{0-336hr}$ を算出した結果，それぞれ 165 及び 250 ng·hr/mL であり，S-033447 の $AUC_{0-336hr}$ (10200 ng·hr/mL) の 1.6%及び 2.5%であった.

尿中では主に S-033447 及び S-033447 グルクロナイドが存在し，S-033188 は認められなかった．その他，2 種の S-033447 スルホキシド体 (同定)，S-033447 二酸化体 (推定) 及び S-033447 酸化体のグルクロナイド (推定) が検出された.

2.7.2.2.1.2 マスバランス試験 (T0817 試験)

添付資料 5.3.3.1-02

外国人健康成人男性 6 例を対象に，40 mg の [^{14}C]-S-033188 (102 μCi 未満) を含む懸濁剤を空腹時単回経口投与したときの，吸収，分布，代謝及び排泄を検討した．

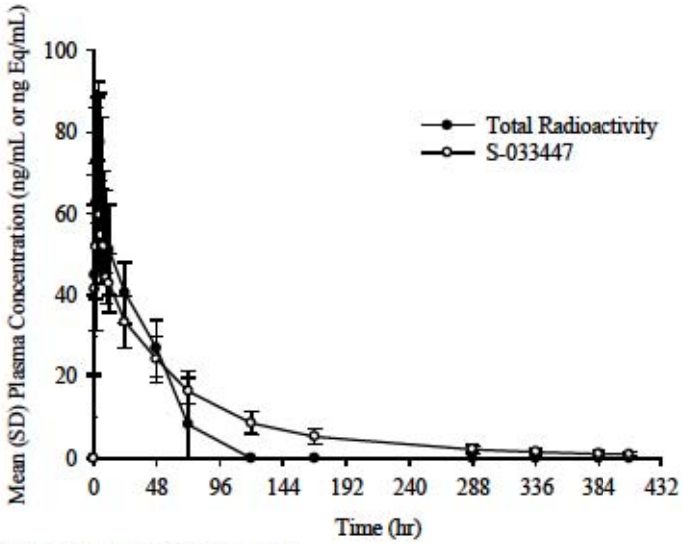
投与された放射能のうち 95%が投与後 432 時間までに回収されたが，投与後 24 時間以内の回収は 5%であった．投与後 432 時間までに，投与された放射能のうち 80%が糞中に回収された．なお，投与後 48 時間以内に糞中へ排泄された放射能はわずか 12%であった．このように投与後短期間での糞中排泄が低いことから，吸収を受けずにそのまま排泄される割合は低いと推測される．このことから，主な糞中回収物は胆汁排泄によるものと考えられた．投与後 408 時間までの放射能及び S-033447 の尿中排泄率は，それぞれ 14.7%及び 3.28%で，S-033447 の消失に対する腎排泄の寄与は小さかった．

[^{14}C]-S-033188 の単回経口投与後の血漿中 S-033447 及び放射能濃度の平均推移を図 2.7.2.2-2 に示す．血漿中 S-033447 及び放射能濃度を用いてモデルに依存しない方法により推定した薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す．

S-033188 は速やかに S-033447 に代謝され，S-033447 の T_{max} (中央値) は 3.51 時間，$t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は 93.7 時間であった．液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) による血漿中 S-033447 濃度の定量下限値 0.100 ng/mL に対し，血漿中放射能濃度の定量下限値は 14.4 ng eq·hr/mL と定量感度が低く，定量下限を下回った場合の濃度を 0 として平均値を算出したため，投与後 72 時間以降で平均血漿中放射能濃度は平均血漿中 S-033447 濃度を下回った．また，同様の理由から放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び投与時から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}last}$) が血漿中 S-033447 のそれらの値より低値となった．

全血中放射能及び血漿中放射能について C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ はいずれも同程度であり，ヒト血球移行率は 48.5%～54.4%でヘマトクリット値を考慮すると血球成分への選択的な分布がないことが示された．

図 2.7.2.2-2　[^{14}C]-S-033188 40 mg 空腹時単回経口投与後の平均血漿中放射能濃度及び S-033447 濃度の推移



算術平均値±標準偏差．6 例．
出典：5.3.3.1-02_図 11-2

表 2.7.2.2-2　S-033447 濃度及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

Parameter	40 mg [^{14}C]-S-033188	
	S-033447	血漿中放射能
例数	6	6
C_{max} (ng/mL)	65.6 (19.7)	82.6 (15.9)
T_{max} (hr)	3.51 (2.00, 8.00)	4.00 (2.00, 6.08)
$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·hr/mL)	2185 (17.3)	2574 (20.6)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	3643 (20.6)	2215 (29.4)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	3776 (21.1)	3830 (31.7)
AUC_{extr}%	3.11 (66.5)	39.8 (30.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	93.7 (18.0)	43.6 (32.9)
MRT (hr)	98.5 (21.2)	62.2 (33.8)
CL/F (L/hr)	8.83 (21.1)	NC
V_z/F (L)	1190 (25.3)	NC
$Feu_{0\text{-}408}$ (%)	3.28 (0.2)	NC
CL_R (L/hr)	0.300 (23.4)	1.10 (30.4)
$Aeu_{0\text{-}408}$ (μg)	1094 (83.2)	NC

T_{max} 以外は，幾何平均値 (%幾何変動係数)，T_{max} は 中央値 (最小値，最大値)，$Aeu_{0\text{-}408}$ 及び $Feu_{0\text{-}408}$ は平均値 (標準偏差) を表示．
NC：算出せず．
出典：5.3.3.1-02_表 11-3

[^{14}C]-S-033188 投与後の血漿中，尿中及び糞中の代謝物検索の結果を以下に示す (試験報告書 SHN-06，添付資料 5.3.3.1-02)．[^{14}C]-S-033188 を投与したとき，血漿中には主に S-033447 が検出され，血漿中放射能の 82.18%であった．代謝物として S-033447 グルクロナイド及び (12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体が検出され，血漿中放射能に対してそれぞれ 16.37%及び 1.45%であった．

尿中の代謝物検索の結果，投与された放射能の 8.91%が S-033447 グルクロナイドとして検出された．その他，S-033447 (投与放射能の 2.03%)，(12a*R*, 5*S*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体 (投与放射能の 1.38%)，(12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体 (投与放射能の 1.79%) が微量ながら検出された．

糞中の代謝物検索の結果，S-033447 が主に検出され，その割合は投与された放射能の 48.69%であった．その他，(12a*R*, 5*S*, 11S)-S-033447 スルホキシド体 (投与放射能の 3.34%)，(12a*R*, 5*R*, 11*S*)-S-033447 スルホキシド体 (投与放射能の 2.79%) 及び S-033447 ピロール体 (投与放射能の 1.44%) が検出された．

ラット及びサルの代謝物検索の結果より (2.6.4.5.2.1，2.6.4.5.2.2 項参照)，胆汁中の代謝物に S-033447 グルクロナイドが認められているのに対して，糞中の代謝物に S-033447 グルクロナイドが認められていないことから，S-033447 グルクロナイドが消化管で S-033447 に加水分解されると考えられ，ヒトにおいても同様の現象が起こっていると推察される．

以上の結果から，S-033188 は加水分解反応により S-033447 に変換され，S-033447 はグルクロン酸抱合代謝が主な代謝経路であると考えられた．その他，S-033447 は酸化体又はピロール体に代謝されることが示唆された．

2.7.2.2.2 患者における薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)

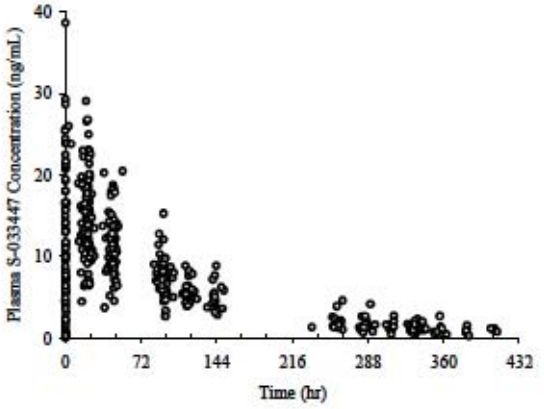
添付資料 5.3.5.1-01

日本の 20 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施したプラセボ対照，無作為化，二重盲検，多施設共同，並行群間比較試験 (T0821 試験) において，S-033447 の薬物動態を検討した．投与時の食事の制限は設定しなかった．S-033188 (10 mg, 20 mg, 40 mg) 又はプラセボを単回投与し (Day 1)，Day 2 及び Day 6 に血漿中 S-033447 濃度を測定した．可能な限り，投与後 0.5-4 時間，Day 3 及び Day 15 にも濃度測定を実施した．また，5 例の患者では，投与後 1，2，4，6-16，24，48，120，192 及び 336 時間に濃度を測定した．

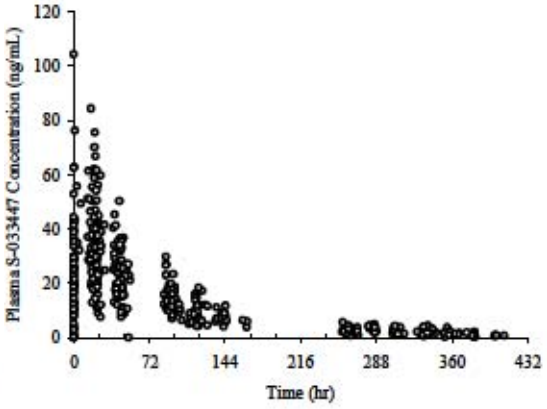
S-033188 の各用量群での血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-3 に，各用量群での C_{24} の要約統計量を表 2.7.2.2-3 に示す． C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (%幾何変動係数) は，10 mg 群 14.3 ng/mL (35.7%)，20 mg 群 29.1 ng/mL (55.8%)，40 mg 群 58.2 ng/mL (34.9%) であり，10 mg から 40 mg の用量範囲で用量に比例して増大した．また，40 mg 投与時の C_{24} は，インフルエンザウイルス感染症患者 [第 2 相試験 (T0821 試験)] と健康成人 [BE/FE 試験 (T081F 試験)] (2.7.1.2.1.3 項参照) で同程度であった．

図 2.7.2.2-3　第 2 相試験における血漿中 S-033447 濃度推移

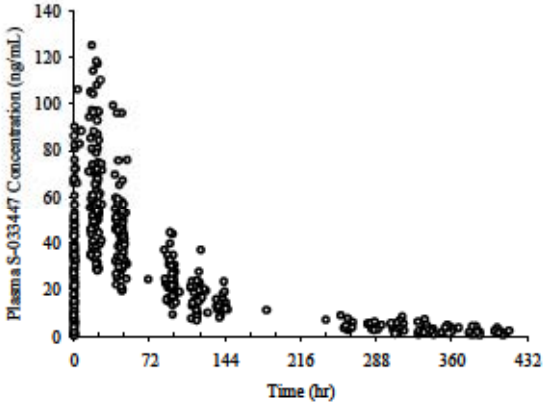
(1) S-033188 10 mg



(2) S-033188 20 mg



(3) S-033188 40 mg



出典：5.3.5.1-01_PK report_図 1-3

表 2.7.2.2-3　第 2 相試験における C_{24} (ng/mL)

	C_{24} (ng/mL)				
	Phase 2 study			Phase1 BE/FE study	
	S-033188 10 mg	S-033188 20 mg	S-033188 40 mg	S-033188 20 mg 空腹時 (20 mg 錠 1 錠)	S-033188 40 mg 空腹時 (20 mg 錠 2 錠)
例数	71	67	64	49	14
Mean	15.1	32.9	61.5	27.6	63.3
SD	5.07	15.8	21.0	5.54	9.59
Min	6.38	7.48	27.9	15.3	40.7
Median	14.8	29.6	57.1	27.9	65.7
Max	29.0	75.2	118	42.6	76.5
CV%	33.6	48.0	34.1	20.1	15.1
Geometric Mean	14.3	29.1	58.2	27.0	62.5
CV% Geometric Mean	35.7	55.8	34.9	20.7	17.0

C_{24}　投与後 20～28 時間の血漿中 S-033447 濃度.

出典：5.3.5.1-01_表 11-31，5.3.1.2-02

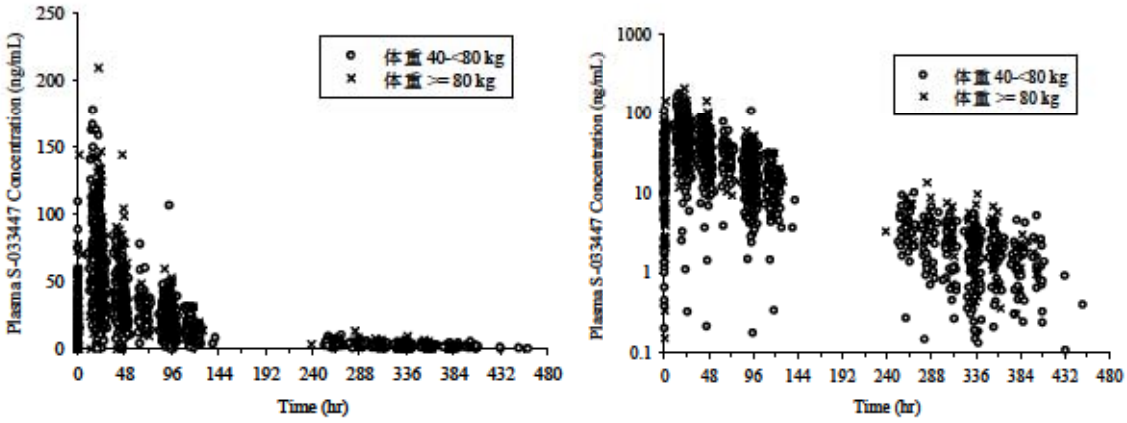
2.7.2.2.2.2 成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験)

添付資料 5.3.5.1-02

12 歳以上 65 歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に国際共同で実施したプラセボ及びタミフル対照，無作為化，二重盲検，多施設共同試験 (T0831 試験) において，S-033447 の薬物動態を検討した．投与時の食事の制限は設定しなかった．S-033188 投与群は，体重 40 kg 以上 80 kg 未満の患者には 40 mg，80 kg 以上の患者には 80 m を投与した (Day 1)．Day 2 及び Day 5 に血漿中 S-033447 濃度を測定した．可能な限り，投与後 0.5-4 時間，Day 3 及び Day 15 にも濃度測定を実施した．

S-033188 投与後の各体重群での血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-4 に，各体重群での C_{24} の要約統計量を表 2.7.2.2-4 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．S-033447 の C_{24} の幾何平均値 (%幾何変動係数) は，体重 40～80 kg 群で 44.2 ng/mL (71.3%)，体重 80 kg 以上の群で 57.7 ng/mL (55.9%) であり，第 2 相試験 (T0821 試験，2.7.2.2.2.1 項参照) における 40 mg 投与群での C_{24} (58.2 ng/mL [34.9%]) と近い値であった．

図 2.7.2.2-4　第 3 相試験における血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



出典：5.3.5.1-01_PK report_図 1(b) ．

表 2.7.2.2-4　第 3 相試験における C_{24} (ng/mL)

体重群	40 kg 以上 80 kg 未満	80 kg 以上	全体
用量	40 mg	80 mg	-
例数	293	103	396
Mean	51.3	65.9	55.1
SD	25.2	35.2	28.8
Min	0.322	17.5	0.322
Median	48.8	55.4	51.2
Max	158	209	209
CV%	49.1	53.4	52.3
Geometric Mean	44.2	57.7	47.4
CV% Geometric Mean	71.3	55.9	68.8

出典：5.3.5.1-01_PK report_表 1

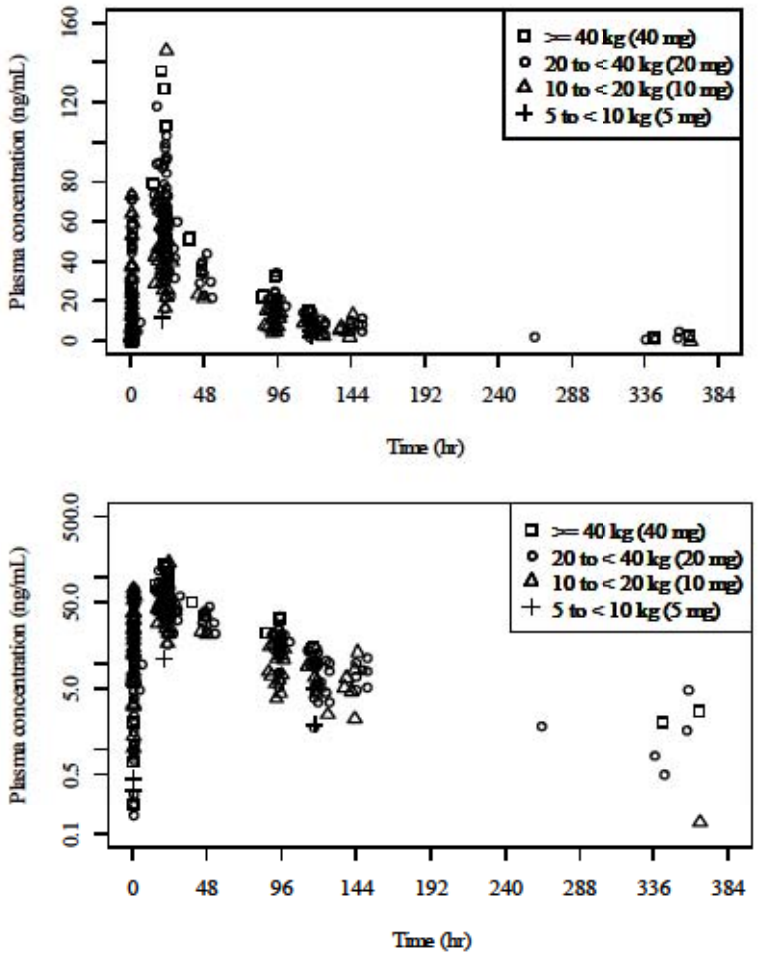
2.7.2.2.2.3 小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験)

添付資料 5.3.5.2-01

日本の 12 歳未満の小児インフルエンザウイルス感染症患者を対象に実施したオープンラベル，多施設共同試験 (T0822 試験) において，S-033447 の薬物動態を検討した．投与時の食事の制限は設定しなかった．S-033188 を体重 5 kg 以上 10 kg 未満の小児患者には 5 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg 及び体重 40 kg 以上には 40 mg を単回投与し (Day 1)，投与後 0.5-2 時間，Day 2 及び Day 6 から Day 22 のいずれかに血漿中 S-033447 濃度を測定した．可能な限り，Day 3 にも濃度測定を実施した．また，1 例の患者 (体重 32.2 kg) では，計 6 時点で血漿中濃度を測定した．

S-033188 の各体重群での血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-5 に，各体重群での C_{24} の要約統計量を表 2.7.2.2-5 に示す．C_{24} は治験薬投与後 20～28 時間に採血した血漿中濃度とした．体重 5 kg 以上 10 kg 未満群の 1 例での S-033447 の C_{24} は 11.2 ng/mL，その他の投与量群での C_{24} の平均値 (範囲) は，それぞれ体重 10 kg 以上 20 kg 未満群で 45.5 ng/mL (16.8-146 ng/mL)，体重 20 kg 以上 40 kg 未満群で 59.0 ng/mL (16.5-103 ng/mL)，体重 40 kg 以上の群で 86.4 ng/mL (51.0-136 ng/mL) であり，成人及び青少年患者対象第 3 相試験 (T0831 試験，2.7.2.2.2.2 項参照) の C_{24} (55.1 ng/mL [0.322-209 ng/mL]) の範囲内であった．

図 2.7.2.2-5 第 3 相小児試験における血漿中 S-033447 濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



5 kg 以上 10 kg 未満 2 例．10 kg 以上 20 kg 未満 31 例．20 kg 以上 40 kg 未満 66 例．40 kg 以上 8 例.
出典：5.3.3.5-02_PK report_図 3

表 2.7.2.2-5 第 3 相小児試験における C_{24} (ng/mL)

体重群	5 kg 以上 10 kg 未満	10 kg 以上 20 kg 未満	20 kg 以上 40 kg 未満	40 kg 以上
用量	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
例数	1	21	55	7
Mean	11.2 [a]	45.5	59.0	86.4
SD	-	26.9	21.2	36.1
Min	-	16.8	16.5	51.0
Median	-	39.4	54.9	65.5
Max	-	146	103	136
CV%	-	59.2	35.9	41.8
Geometric Mean	-	40.4	54.9	80.2
CV% Geometric Mean	-	50.6	41.6	43.2

a 個人の値.
C_{24} 投与後 20～28 時間の血漿中 S-033447 濃度.
出典：5.3.5.2-01_表 11-14

2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.3.1 肝機能障害患者対象試験 (T081B 試験)

添付資料 5.3.3.3-01

S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価するため，外国人の中等度肝機能障害患者に 40 mg の S-033188 を空腹時単回経口投与したときの薬物動態を肝機能正常被験者での薬物動態と比較した．肝機能は，Child-Pugh 分類に基づいて判定し，肝機能正常被験者は，中等度肝機能障害患者の性別，年齢 (±5 歳) 及び体重 (±10 kg) と一致させるように選択した．

肝機能正常被験者 8 例及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例の計 16 例を対象に薬物動態を評価した．肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者の年齢の中央値 (範囲) は，それぞれ 64.0 (49～70) 歳及び 63.5 (49～69) 歳であった．

血漿中 S-033188 濃度は肝機能正常被験者で 2 例，中等度肝機能障害患者で 5 例のいくつかの時点で検出されたが，薬物動態パラメータは適切に推定されなかった．中等度肝機能障害患者で測定された血漿中 S-033188 濃度の最高値は 2.60 ng/mL で，これまでの臨床試験で確認された最高値であったが，S-033447 の C_{max} (肝機能正常被験者の幾何平均値：95.9 ng/mL) と比べ低い値であった．

肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者における S-033447 の薬物動態パラメータとその比を表 2.7.2.2-6 に，平均血漿中 S-033447 濃度時間推移を図 2.7.2.2-6 に示す．肝機能正常被験者と比較し中等度肝機能障害患者の C_{max} は 20%低く，$AUC_{0\text{-}inf}$ は 12%高かった．したがって，中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者と比較して，血漿中プロファイルに若干の違いがあるものの，臨床的に意味のあるほど大きな差ではなかった．これらの結果から，中等度及び軽度の肝機能障害患者に対する用量調節の必要はないと判断した．

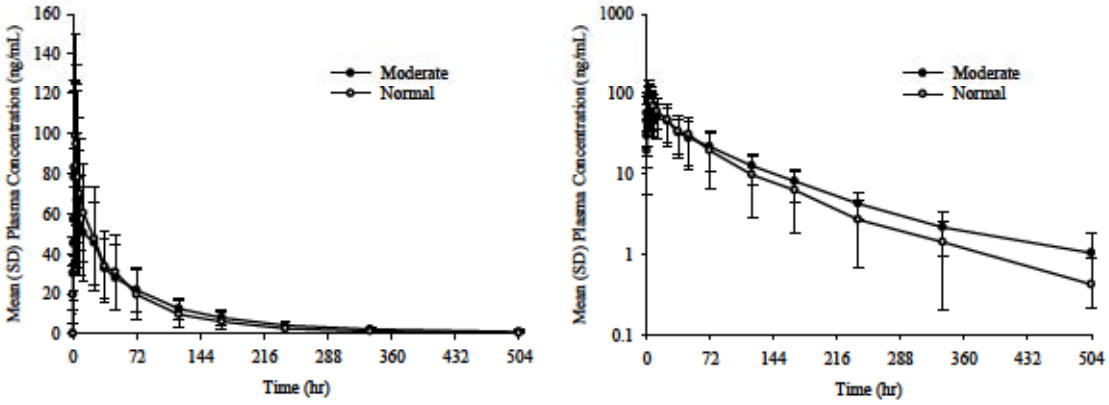
なお，肝機能正常被験者での血漿たん白結合率は 94.0% (投与後 4 時間) 及び 94.2% (投与後 24 時間)，中等度肝機能障害患者での血漿たん白結合率は 95.3% (投与後 4 時間) 及び 95.7% (投与後 24 時間) であり，大きな差は認められなかった．

表 2.7.2.2-6　肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者における S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	肝機能正常被験者 (N=8)	中等度肝機能障害患者 (N=8)	幾何最小二乗平均の比 [a] (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	95.9 (44.3)	76.7 (69.9)	0.7991 (0.4980, 1.2824)
T_{max} (hr)	3.00 (2.00, 4.00)	2.50 (1.00, 4.00)	NC
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	4178 (47.4)	4596 (38.4)	1.1000 (0.7650, 1.5819)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4236 (47.9)	4739 (37.8)	1.1188 (0.7780, 1.6088)
$t_{1/2,z}$ (hr)	73.5 (52.3)	94.8 (27.4)	NC
λ_z (1/hr)	0.0094 (52.3)	0.0073 (27.4)	NC
MRT (hr)	75.0 (48.9)	111 (26.3)	NC
CL/F (L/hr)	7.99 (47.9)	7.14 (37.8)	NC
V_z/F (L)	847 (43.6)	976 (54.8)	NC

T_{max} 以外は幾何平均値 (%幾何変動係数)，T_{max} は中央値 (最小値，最大値)を表示．
NC: 算出せず．
a　中等度肝機能障害患者/肝機能正常被験者．
出典：5.3.3.3-01_表 11-3，表 11-4

図 2.7.2.2-6　肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者における平均血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．各 8 例．
出典：5.3.3.3-01_図 11-2，図 11-3

2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.4.1 CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814 試験)

添付資料 5.3.2.2-12

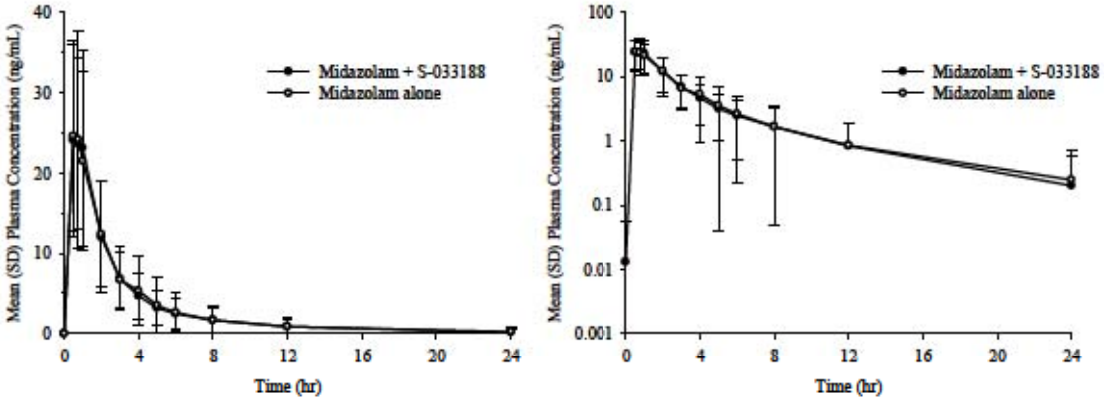
外国人健康成人 12 例を対象に CYP3A4 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす S-033188 及び S-033447 の影響を検討した．2 期上乗せ法で Day 1 にミダゾラム 5 mg を空腹時単回経口投与し，wash-out の後，Day 3 にミダゾラム 5 mg と S-033188 40 mg (20 mg 錠 × 2) を空腹時単回経口併用投与した．血漿中ミダゾラム濃度は投与後 24 時間まで測定した．

ミダゾラム単独投与時及びミダゾラムと S-033188 併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2.2-7 に，ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-8 に示す．

ミダゾラム単独投与時及びミダゾラムと S-033188 との併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度推移は同様であった．また，ミダゾラムの薬物動態パラメータも，同様に類似していた．

ミダゾラム単独投与時と S-033188 との併用投与時で，ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 1.0014 (0.9170～1.0936)，0.9933 (0.9444～1.0448) 及び 0.9906 (0.9423～1.0414) であった．S-033188 40 mg とミダゾラム 5 mg を空腹時単回経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に影響は認められなかったことから，S-033188 及び S-033447 は CYP3A4 活性に影響を与えないものと考えられる．

図 2.7.2.2-7　ミダゾラム単独投与時及び S-033188 併用投与時の平均血漿中ミダゾラム濃度推移
(左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値．各 12 例．
出典：5.3.2.2-12_図 11-1

表 2.7.2.2-7　ミダゾラム単独投与時及び S-033188 併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

Parameter	ミダゾラム単独	ミダゾラムと S-033188 併用
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	23.8 (50.4)	23.8 (46.2)
T_{max} (hr)	0.63 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	59.32 (66.4)	58.92 (63.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	61.55 (68.0)	60.97 (64.4)
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.00 (46.9)	3.63 (40.6)
MRT (hr)	3.78 (36.8)	3.57 (33.7)
CL/F (L/hr)	81.2 (68.0)	82.0 (64.4)
V_z/F (L)	468 (37.1)	430 (33.7)

T_{max} 以外は幾何平均値 (%幾何変動係数)，T_{max} は中央値 (最小値，最大値)を表示．
出典：5.3.2.2-12_表 11-2

表 2.7.2.2-8　ミダゾラム単独投与時及び S-033188 併用投与時のミダゾラムの薬物動態の比較

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	ミダゾラム単独 (N=12)	ミダゾラムと S-033188 併用 (N=12)	ミダゾラムと S-033188 併用/ ミダゾラム単独投与
C_{max} (ng/mL)	23.8	23.8	1.0014 (0.9170, 1.0936)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	59.32	58.92	0.9933 (0.9444, 1.0448)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	61.55	60.97	0.9906 (0.9423, 1.0414)

出典：5.3.2.2-12_表 11-3

2.7.2.2.4.2 P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815 試験)

添付資料 5.3.2.2-13

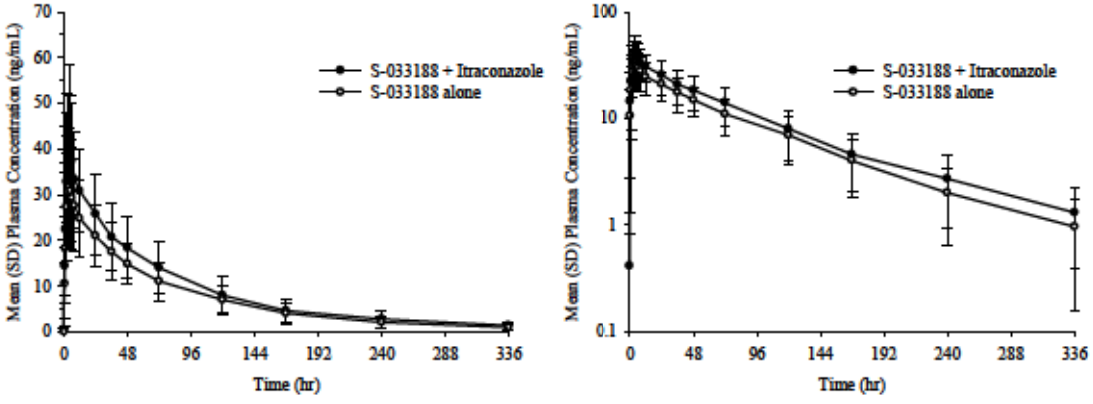
外国人健康成人 12 例を対象に P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールを併用したときの S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．2 期上乗せ法で第 1 期の Day 1 に 20 mg の S-033188 を空腹時単回経口投与し，第 2 期の Day 1 に 200 mg のイトラコナゾールを 1 日 2 回，Day 2 から Day 19 まで 200 mg を 1 日 1 回，いずれも食後に経口投与した．Day 5 のみ，20 mg の S-033188 と 200 mg のイトラコナゾールを空腹時に経口併用投与した．S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度は投与後 336 時間まで測定した．

S-033188 単独投与時及び S-033188 とイトラコナゾール併用投与時の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-8 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-10 に示す．

血漿中に S-033188 は検出されたものの，その濃度は極めて低かった．

イトラコナゾールとの併用投与により，血漿中 S-033447 濃度の上昇が認められたが，消失相に大きな差は認められなかった．S-033188 とイトラコナゾールを併用投与したとき，S-033188 単独投与と比較して，S-033447 の C_{max} は 1.3 倍，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 1.2 倍増大した．イトラコナゾールとの併用によって S-033447 の薬物曝露は増大したものの，その差は臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

図 2.7.2.2-8　S-033188 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の平均血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．各 12 例．

出典：5.3.2.2-13_図 11-1

表 2.7.2.2-9　S-033188 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)	
	S-033188 単独投与	S-033188 とイトラコナゾール併用
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	30.3 (48.9)	40.3 (43.1)
T_{max}[a] (hr)	4.00 (1.00, 5.00)	4.00 (2.00, 6.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	2228 (39.1)	2723 (40.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	2333 (40.6)	2859 (42.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	68.6 (35.1)	75.8 (25.6)
λ_z (1/hr)	0.0101 (35.1)	0.0091 (25.6)
MRT (hr)	91.3 (34.1)	94.1 (28.3)
CL/F (L/hr)	7.25 (40.6)	5.92 (42.0)
V_z/F (L)	717 (35.0)	647 (36.2)

a　中央値（最小値，最大値）.
出典：5.3.2.2-13_表 11-3

表 2.7.2.2-10　S-033188 単独投与時及びイトラコナゾール併用投与時の S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	S-033188 単独投与 (N=12)	S-033188 とイトラコナゾール併用 (N=12)	S-033188 とイトラコナゾール併用 / S-033188 単独投与
C_{max} (ng/mL)	30.3	40.3	1.3271 (1.1373, 1.5485)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	2228	2723	1.2219 (1.0793, 1.3833)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	2333	2859	1.2251 (1.0873, 1.3804)

出典：5.3.2.2-13_表 11-4

2.7.2.2.4.3 オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818 試験)

添付資料 5.3.2.2-14

日本人健康成人 18 例を対象に S-033188 (40 mg 単回投与) を単独投与，オセルタミビルリン酸塩 (75 mg 1 日 2 回，5 日間反復投与) を単独投与，又は S-033188 とオセルタミビルリン酸塩を併用投与し，オセルタミビルリン酸塩併用による S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす影響並びに，S-033188 併用によるオセルタミビル及びオセルタミビル活性体の薬物動態に及ぼす影響を検討した．S-033188 40 mg 空腹時単回経口投与，オセルタミビルリン酸塩 75 mg 1 日 2 回, 5 日間反復投与 (Day 1 の朝投与のみ空腹時, その他の投与は食後), 及び S-033188 40 mg とオセルタミビルリン酸塩 75 mg 空腹時併用投与に引き続き 12 時間間隔でオセルタミビルリン酸塩 75 mg を 5 日間食後投与，の 3 つの投与群を投与順の異なる 6 つのグループに分け，3 期クロスオーバー法で実施した．オセルタミビル及びオセルタミビル活性体については，初回投与後 12 時間まで及び 5 日目朝投与後 12 時間までの AUC ($AUC_{0\text{-}\tau}$) 及び C_{max} を指標として評価した．

S-033188 単独投与時及び S-033188 とオセルタミビルリン酸塩併用投与時の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-9 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に，薬物動態パラメー

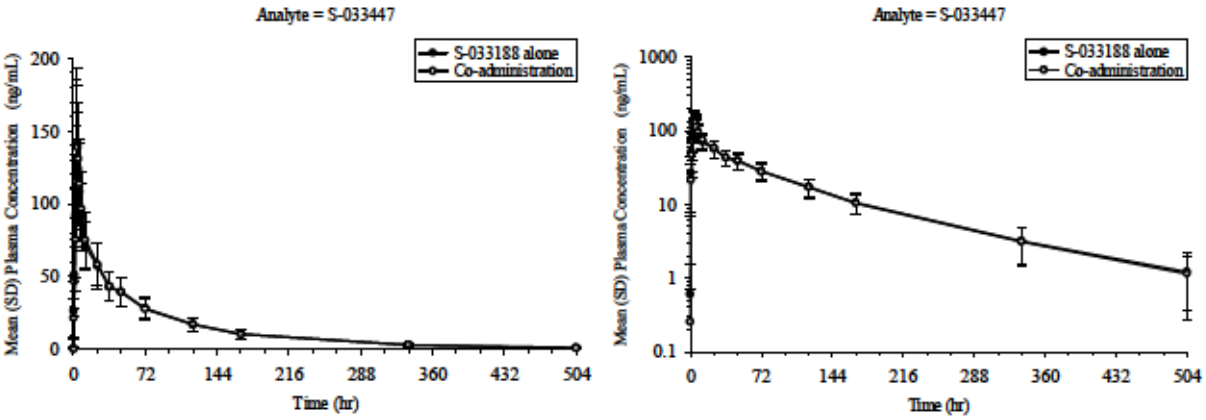
タの比較を表 2.7.2.2-12 に示した．また，オセルタミビルリン酸塩単独投与時及びオセルタミビルリン酸塩と S-033188 併用投与時の Day 1 と Day 5 における血漿中オセルタミビル及びオセルタミビル活性体濃度推移を図 2.7.2.2-10 に，オセルタミビル及びオセルタミビル活性体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に，薬物動態の比較を表 2.7.2.2-14 に示す．

S-033188 単独投与時及び S-033188 とオセルタミビルリン酸塩併用投与時ともに，S-033188 の血漿中濃度はいずれの被験者もほとんどの時点で定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であり，それぞれの投与群での最高濃度は 0.276 及び 0.198 ng/mL であった．S-033447 の薬物動態パラメータについては，オセルタミビルリン酸塩の併用投与により，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ のいずれも変化しなかった．

オセルタミビルの薬物動態パラメータについては，S-033188 の併用投与により，初回投与時の $AUC_{0\text{-}\tau}$ は 23%増大したものの，初回投与時の C_{max} 及び投与 5 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は変化しなかった．また，オセルタミビル活性体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は初回投与時及び投与 5 日目ともに変化しなかった．

S-033188 とオセルタミビルリン酸塩を併用投与した時，両剤はそれぞれの活性体を含む互いの薬物動態に影響しないことが確認された．

図 2.7.2.2-9　S-033188 単独投与時及びオセルタミビルリン酸塩併用投与時の平均血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．S-033188 単剤投与 17 例，オセルタミビルリン酸塩併用投与 18 例．
出典：5.3.2.2-14_PK report_図 4

表 2.7.2.2-11　S-033188 単独投与時及びオセルタミビルリン酸塩併用投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)	
	S-033188 単独	S-033188 とオセルタミビルリン酸塩併用
例数	17	18
C_{max} (ng/mL)	137 (42.7)	141 (31.8)
T_{max} [a] (hr)	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6574 (29.5)	6629 (26.5) [b]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6764 (30.5)	6803 (27.3) [b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	96.5 (27.9)	94.6 (26.4) [b]
λ_z (1/hr)	0.0072 (27.9)	0.0073 (26.5) [b]
MRT (hr)	108 (30.7)	107 (27.0) [b]
CL/F (L/hr)	5.00 (30.5)	4.97 (27.3) [b]
V_z/F (L)	697 (30.1)	679 (26.9) [b]
C_{24} (ng/mL)	55.3 (30.0)	56.6 (26.4) [b]

a　中央値 (最小値, 最大値) .
b　N=17.
出典：5.3.2.2-14_表 11-2

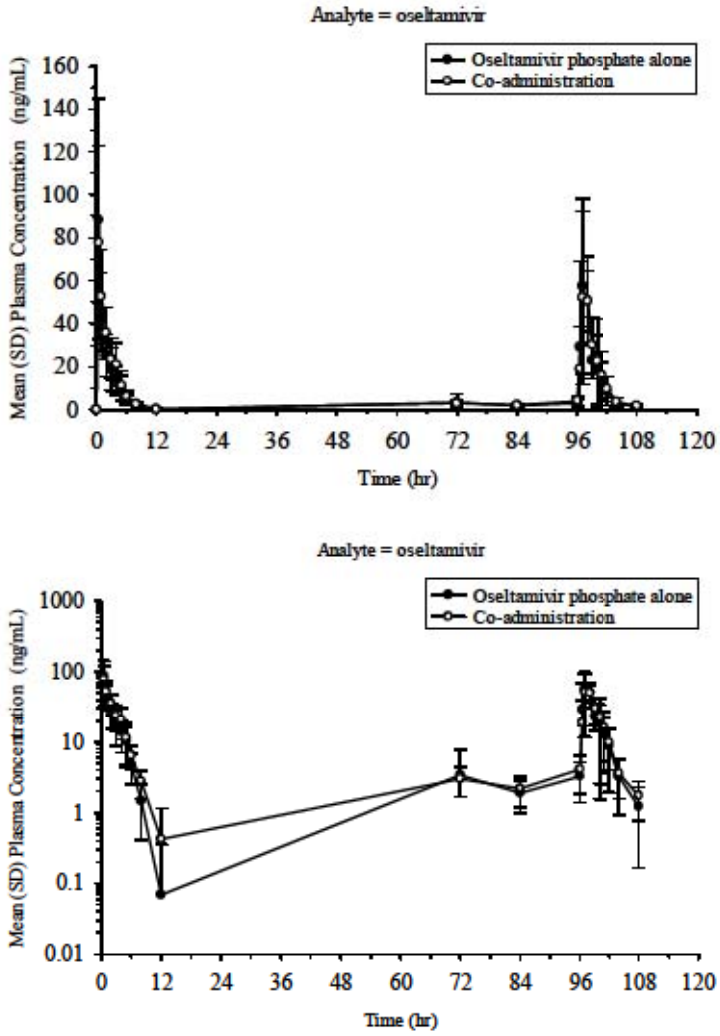
表 2.7.2.2-12　S-033188 単独投与時及びオセルタミビル併用投与時の S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
	S-033188 単独 (N=17)	S-033188 とオセルタミビルリン酸塩併用 (N=18)	S-033188 とオセルタミビルリン酸塩併用 / S-033188 単独
C_{max} (ng/mL)	137	141	1.0288 (0.9190, 1.1517)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6506	6562 [a]	1.0085 (0.9608, 1.0585)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6692	6730 [a]	1.0057 (0.9575, 1.0563)

a　N=17.
出典：5.3.2.2-14_表 11-5

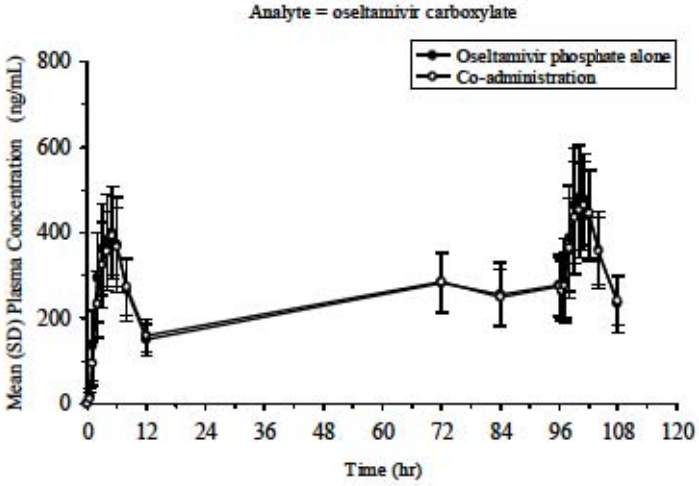
図 2.7.2.2-10　オセルタミビルリン酸塩単独投与時及び S-033188 併用投与時の平均血漿中オセルタミビル及びオセルタミビル活性体濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)

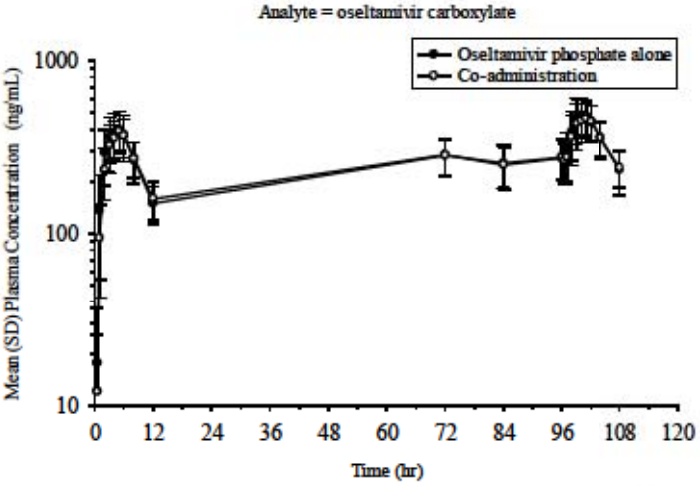
(オセルタミビル)



算術平均値±標準偏差．オセルタミビルリン酸塩単剤投与 17 例，S-033188 併用投与 18 例．
出典：5.3.2.2-14_PK report_図 5

(オセルタミビル活性体)





算術平均値±標準偏差．オセルタミビルリン酸塩単独投与 17 例，S-033188 併用投与 18 例.
出典： 5.3.2.2-14_PK report_図 6

表 2.7.2.2-13　オセルタミビルリン酸塩単独投与時及び S-033188 併用投与時のオセルタミビル及びオセルタミビル活性体の薬物動態パラメータ

	Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)			
		オセルタミビルリン酸塩単独 (Day 1)	オセルタミビルリン酸塩と S-033188 併用 (Day 1)	オセルタミビルリン酸塩単独 (Day 5)	オセルタミビルリン酸塩と S-033188 併用 (Day 5)
オセルタミビル	例数	17	18	17	17
	C_{max} (ng/mL)	84.3 (52.1)	80.7 (48.5)	74.5 (38.6)	70.9 (37.6)
	T_{max} [a] (hr)	0.50 (0.50, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)	2.00 (0.50, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	142.2 (30.9)	175.6 (24.6)	175.5 (26.0)	187.2 (24.0)
オセルタミビル活性体	例数	17	18	17	17
	C_{max} (ng/mL)	402 (29.0)	386 (22.9)	493 (24.2)	474 (22.5)
	T_{max} [a] (hr)	5.00 (3.00, 6.00)	5.00 (4.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	5.00 (3.00, 8.00)
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	3063 (26.3)	2931 (23.1)	4277 (23.8)	4209 (21.2)

a　中央値 (最小値, 最大値).
出典：5.3.2.2-14_表 11-3，表 11-4

表 2.7.2.2-14　オセルタミビルリン酸塩単独投与時及び S-033188 併用投与時の Day 1 と Day 5 におけるオセルタミビル及びオセルタミビル活性体の薬物動態の比較

	評価日	Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
			オセルタミビルリン酸塩単独 (N=17)	オセルタミビルリン酸塩と S-033188 併用 (N=18)	オセルタミビルリン酸塩と S-033188 併用 / オセルタミビルリン酸塩単独
オセルタミビル	Day 1	C_{max} (ng/mL)	83.5	80.6	0.9664 (0.8199, 1.1392)
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	143.0	175.6	1.2278 (1.1366, 1.3264)
	Day 5	C_{max} (ng/mL)	74.3	71.0 [a]	0.9559 (0.8263, 1.1058)
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	176.4	188. 3 [a]	1.0672 (0.9937, 1.1462)
オセルタミビル活性体	Day 1	C_{max} (ng/mL)	403	386	0.9594 (0.9074, 1.0145)
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	3056	2931	0.9591 (0.9179, 1.0021)
	Day 5	C_{max} (ng/mL)	493	476 [a]	0.9648 (0.9299, 1.0010)
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	4279	4224 [a]	0.9873 (0.9630, 1.0122)

a　N=17.
出典：5.3.2.2-14_表 11-6，表 11-7

2.7.2.2.4.4 UGT 阻害薬との薬物相互作用試験 (T081C 試験)

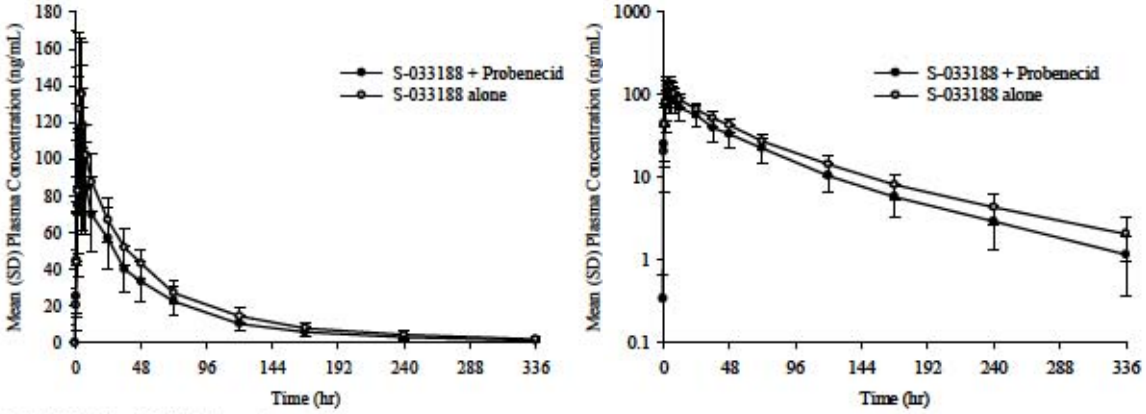
添付資料 5.3.2.2-15

外国人健康成人 12 例を対象に UGT 阻害薬であるプロベネシドを併用したときの S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．2 期上乗せ法で第 1 期の Day 1 に 80 mg の S-033188 を空腹時単回経口投与し，第 2 期の Day 1 から Day 18 までプロベネシド 500 mg を 1 日 2 回経口投与した．Day 4 の朝の投与時のみ，80 mg の S-033188 と 500 mg のプロベネシドを空腹時に併用投与した．S-033188 単独投与時及び S-033188 とプロベネシド併用投与時の S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度を評価した．なお，S-033188 及び S-033447 の血漿中濃度は投与後 336 時間まで測定した．

S-033188 単独投与時及び S-033188 とプロベネシド併用投与時の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.2-11 に，S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-16 に示す．血漿中 S-033188 濃度は，S-033188 単独投与時に 3 例，プロベネシド併用投与時に 6 例で検出されたものの，その最大値は 0.474 ng/mL で低く，プロベネシド併用投与は S-033188 の薬物動態に大きく影響しないと考えられた．プロベネシドとの併用投与により，血漿中 S-033447 濃度の低下が認められ，S-033188 単独投与と比較して，S-033447 の C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} は，それぞれ 21%，24%及び 25%低下した．

In vitro 試験から S-033447 のグルクロン酸抱合反応には，主に UGT1A3 が関与し (2.6.4.5.3.2 項参照)，ヒトマスバランス試験からグルクロン酸抱合代謝が S-033447 の主な代謝経路であると示唆されている (2.7.2.2.1.2 項参照)．したがって，UGT 阻害剤であるプロベネシドとの併用により，S-033447 のグルクロン酸抱合代謝が減少し，S-033447 の曝露が上昇する可能性が考えられたが，本試験においてはプロベネシド併用時の S-033447 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 21%及び 25%低下した．以上の結果から，UGT 阻害剤との併用により，S-033447 の曝露が大きく上昇する可能性は低いと考えられた．また，本試験で認められた S-033447 の曝露低下の理由は明確でないものの，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

図 2.7.2.2-11　S-033188 単独投与時及びプロベネシド併用投与時の平均血漿中 S-033447 濃度推移
(左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．各 12 例.
出典：5.3.2.2-15，図 11-1

表 2.7.2.2-15　S-033188 単独投与時及びプロベネシド併用投与時の S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)	
	S-033188 単独投与	S-033188 とプロベネシド併用
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	145 (25.4)	114 (43.9))
T_{max}[a] (hr)	4.00 (3.00, 5.00)	3.50 (2.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6305 (21.2)	4802 (34.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6551 (22.5)	4906 (34.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	79.1 (22.4)	62.1 (19.9)
λ_z (1/hr)	0.0088 (22.4)	0.0112 (19.9)
MRT (hr)	82.5 (22.2)	70.8 (22.7)
CL/F (L/hr)	10.3 (22.5)	13.8 (34.8)
V_z/F (L)	1180 (20.8)	1240 (33.5)

a　中央値 (最小値, 最大値) .
出典：5.3.2.2-15_表 11-3

表 2.7.2.2-16　S-033188 単独投与時及びプロベネシド併用投与時の S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	例数	幾何最小二乗平均値	幾何最小二乗平均の比 [a]	
			点推定値	90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)				
S-033188とプロベネシド併用	12	114	0.7882	0.6453, 0.9627
S-033188単独投与	12	145		
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)				
S-033188とプロベネシド併用	12	4802	0.7616	0.6651, 0.8722
S-033188単独投与	12	6305		
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL).				
S-033188とプロベネシド併用	12	4906	0.7489	0.6555, 0.8556
S-033188単独投与	12	6551		

a　S-033188 とプロベネシド併用/ S-033188 単独投与.
出典：5.3.2.2-15_表 11-4

2.7.2.2.4.5 P-gp 基質/BCRP 基質との薬物相互作用試験 (T081D 試験)

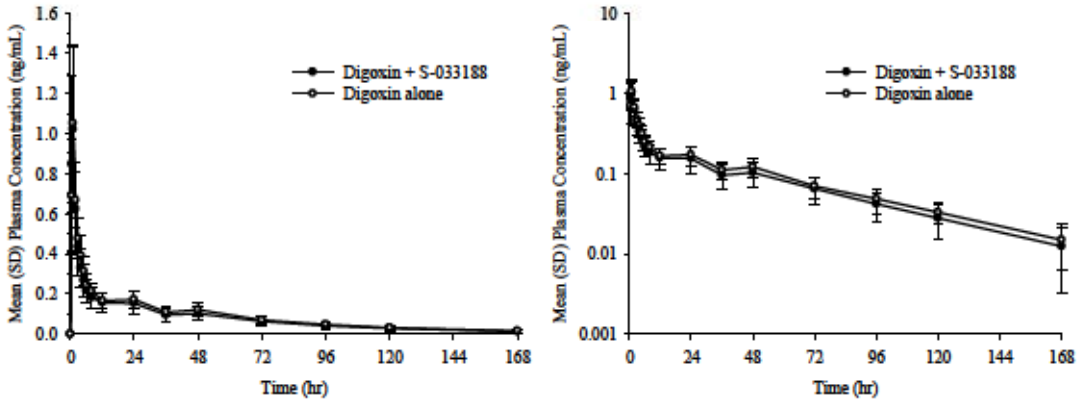
添付資料 5.3.2.2-16

外国人健康成人 12 例を対象に P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす S-033188 及び S-033447 の影響を検討した. 2 期上乗せ法で Day 1 にジゴキシン 0.25 mg を空腹時単回経口投与し，Day 15 にジゴキシン 0.25 mg と S-033188 80 mg を空腹時単回経口併用投与した．ジゴキシンの血漿中濃度は投与後 168 時間まで測定した．ジゴキシン単独投与時とジゴキシンと S-033188 併用投与時の血漿中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.2.2-12 に，ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-18 に示す.

ジゴキシン単独投与時及び S-033188 併用投与時の血漿中ジゴキシン濃度推移は同様であった.

ジゴキシンと S-033188 を併用投与した時のジゴキシンの薬物動態パラメータをジゴキシン単独投与時と比較したところ，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.9973 (0.8061～1.2339), 0.8450 (0.6970～1.0245) 及び 0.8593 (0.7320～1.0087) であり，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC への影響は認められなかった．したがって，S-033188 は P-gp 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる.

図 2.7.2.2-12　ジゴキシン単独投与時及び S-033188 併用投与時の平均血漿中ジゴキシン濃度推移
(左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．各 12 例.
出典：5.3.2.2-16_図 11-1

表 2.7.2.2-17　ジゴキシン単独投与時及び S-033188 併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ

Parameter	ジゴキシン単独投与	ジゴキシンと S-033188 併用
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	1.00 (39.3)	0.998 (63.1)
T_{max} (hr)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 1.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14.56 (24.3)	12.30 (52.6)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	15.75 (23.7)	13.54 (45.3)
$t_{1/2,z}$ (hr)	44.1 (15.1)	44.4 (18.2)
λ_z (1/hr)	0.0157 (15.1)	0.0156 (18.2)
MRT (hr)	56.5 (13.9)	55.9 (17.0)
CL/F (L/hr)	15.9 (23.7)	18.5 (45.3)
V_z/F (L)	1010 (25.2)	1180 (53.1)

T_{max} 以外は幾何平均値（%幾何変動係数），T_{max} は中央値（最小値，最大値）を表示.
出典：5.3.2.2-16_表 11-3

表 2.7.2.2-18　ジゴキシン単独投与時及び S-033188 併用投与時のジゴキシンの薬物動態の比較

Parameter	例数	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		ジゴキシン単独投与	ジゴキシンと S-033188 併用	ジゴキシンと S-033188 併用/ ジゴキシン単独投与
C_{max} (ng/mL)	12	1.00	0.998	0.9973 (0.8061, 1.2339)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	12	14.56	12.30	0.8450 (0.6970, 1.0245)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	12	15.75	13.54	0.8593 (0.7320, 1.0087)

出典：5.3.2.2-16_表 11-4

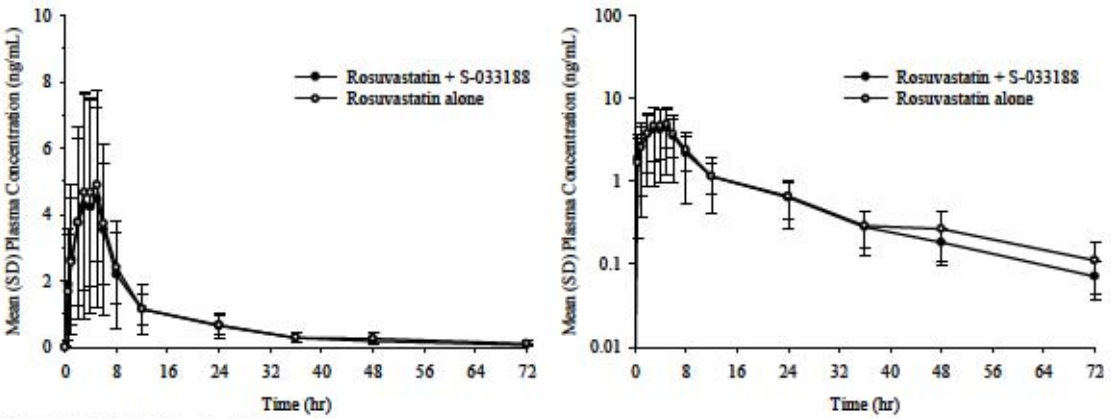
外国人健康成人 12 例を対象に BCRP 基質であるロスバスタチンの薬物動態に及ぼす S-033188 及び S-033447 の影響を検討した．2 期上乗せ法で Day 1 にロスバスタチン 10 mg を空腹時単回経口投与し，Day 15 にロスバスタチン 10 mg と S-033188 80 mg を空腹時単回経口併用投与した．ロスバスタチンの血漿中濃度は投与後 72 時間まで測定した．ロスバスタチン単独投与時とロスバスタチンと S-033188 併用投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移を図 2.7.2.2-13 に，ロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-19 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-20 に示す．

ロスバスタチン単独投与時及び S-033188 併用投与時の血漿中ロスバスタチン濃度推移は同様であった．ロスバスタチンと S-033188 を併用投与した時のロスバスタチン薬物動態パラメータをロスバスタチン単独投与時と比較したところ，C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.8205 (0.6886～0.9778), 0.8523 (0.7413～0.9799) 及び 0.8303 (0.7172～0.9613) であった．

In vitro 試験から S-033188 及び S-033447 の BCRP を介した輸送に対する阻害作用が示唆されている (IC_{50} はそれぞれ >78.1 及び 7.10 μmol/L) (2.6.4.7.2 項参照)．したがって，本試験においては BCRP を阻害することにより，ロスバスタチンの曝露が上昇する可能性が考えられたが，S-033188 併用時のロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 18%及び 17%低下した．以上の結果から，S-033447 が BCRP を阻害することにより，BCRP 基質の薬物曝露を上昇させる可

能性は低いと考えられる．また，本試験で認められたロスバスタチンの曝露低下の理由は明確でないものの，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した．

図 2.7.2.2-13　ロスバスタチン単独投与時及び S-033188 併用投与時の平均血漿中ロスバスタチン濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．各 12 例．
出典：5.3.2.2-16_図 11-3

表 2.7.2.2-19　ロスバスタチン単独投与時及び S-033188 併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ

Parameter	ロスバスタチン単独投与	ロスバスタチンと S-033188 併用
例数	12	12
C_{max} (ng/mL)	4.77 (49.1)	3.91 (70.1)
T_{max} (hr)	5.00 (3.00, 5.00)	4.50 (2.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	53.40 (48.7)	45.51 (69.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	57.05 (48.6)	47.37 (68.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	21.3 (43.5)	17.2 (24.5)
λ_z (1/hr)	0.0325 (43.5)	0.0403 (24.5)
MRT (hr)	21.1 (26.9)	17.8 (24.7)
CL/F (L/hr)	175 (48.6)	211 (68.1)
V_z/F (L)	5390 (69.1)	5230 (82.0)

T_{max} 以外は幾何平均値（%幾何変動係数），T_{max} は中央値（最小値，最大値）を表示．
出典：5.3.2.2-16_表 11-6

表 2.7.2.2-20　ロスバスタチン単独投与時及び S-033188 併用投与時のロスバスタチンの薬物動態の比較

Parameter	例数	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)
		ロスバスタチン単独投与	ロスバスタチンと S-033188 併用	ロスバスタチンと S-033188 併用/ロスバスタチン単独投与
C_{max} (ng/mL)	12	4.77	3.91	0.8205 (0.6886, 0.9778)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	12	53.40	45.51	0.8523 (0.7413, 0.9799)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	12	57.05	47.37	0.8303 (0.7172, 0.9613)

出典：5.3.2.2-16_表 11-7

2.7.2.2.5 健康成人での薬力学 (PD) 試験及び薬物動態 (PK) /PD 試験

2.7.2.2.5.1 Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験)

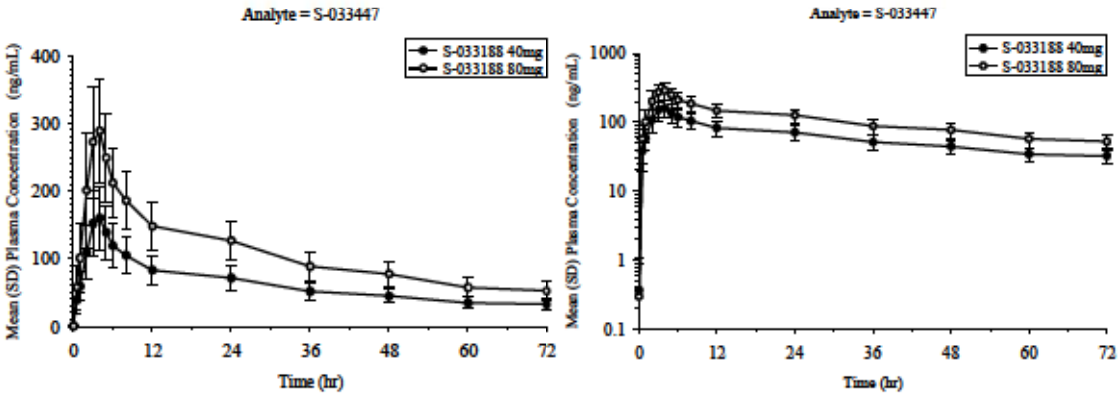
添付資料 5.3.4.1-01

日本人健康成人 64 例を対象に，二重盲検 (S-033188 及びプラセボに関して)，無作為化，単一施設，プラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン 400 mg)，4 期クロスオーバー法で，S-033188 の 40 mg (治療用量，第 2 相 proof of concept 及び用量反応試験での最高用量) 及び 80 mg (高用量) 単回投与の QTc に対する影響について検討した．QTc は Fridericia 補正 QTc (QTcF) で評価した．薬物動態パラメータの算出には，投与後 72 時間までの S-033447 の血漿中濃度を用いた．

S-033188 を空腹時単回投与したときの S-033447 の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-14 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に示す．

40 及び 80 mg の S-033188 を投与したときの S-033447 の T_{max} の中央値は，それぞれ 4 及び 3 時間であった．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均値は，40 mg では 157 ng/mL 及び 4249 ng·hr/mL，80 mg では 291 ng/mL 及び 7384 ng·hr/mL，C_{24} の幾何平均値は，40 mg では 69.0 ng/mL，80 mg では 122 ng/mL であり，いずれのパラメータもほぼ用量に比例して増大した．

図 2.7.2.2-14　S-033188 を空腹時単回経口投与したときの平均血漿中 S-033447 濃度推移 (左：普通軸，右：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．各 63 例．
出典：5.3.4.1-01_PK report_図 4

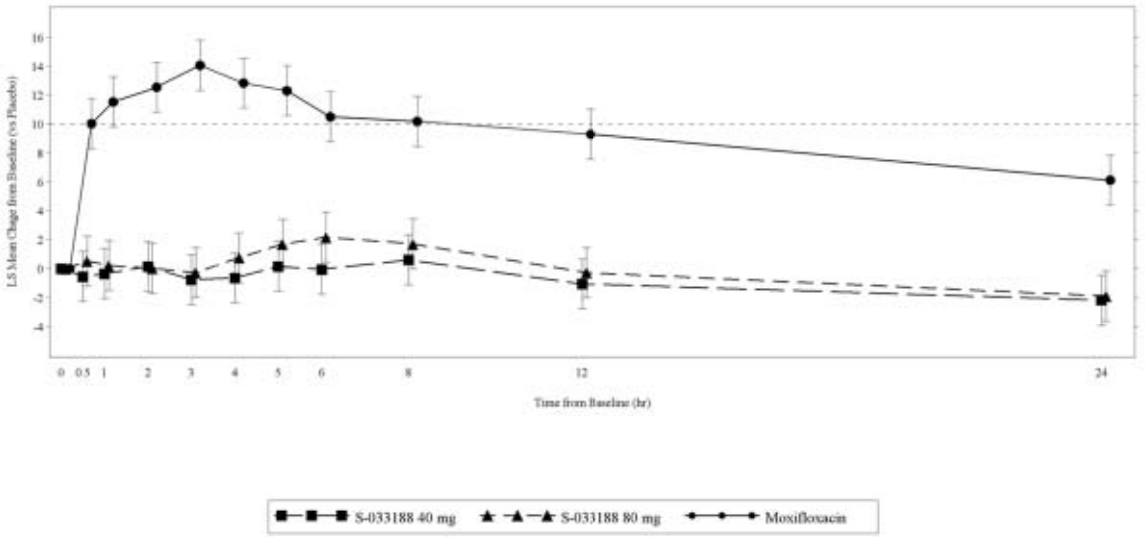
表 2.7.2.2-21　S-033188 を空腹時単回経口投与したときの血漿中 S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)	
	S-033188 40 mg	S-033188 80 mg
例数	63	63
C_{max} (ng/mL)	157 (35.4)	291 (36.5)
T_{max} [a] (hr)	4.00 (2.00, 5.00)	3.00 (2.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	2125 (29.2)	3782 (32.9)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	4249 (26.9)	7384 (31.2)
C_{24} (ng/mL)	69.0 (28.0)	122 (31.4)

a　中央値 (最小値，最大値)．
出典：5.3.4.1-01_表 11-4

S-033188 40 及び 80 mg を投与したとき並びに陽性対照であるモキシフロキサシンを投与したときの QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与時に対する差 (ΔΔQTcF) の推移を図 2.7.2.2-15 に示す．S-033188 を投与したとき，いずれの用量でも，ΔΔQTcF の調整平均値の片側 95%信頼区間の上限は日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) E14 ガイドラインが定める thorough QT/QTc 評価試験陰性の基準，すなわち「ΔΔQTcF 調整平均値の片側 95%信頼区間の上限が各時点で 10 msec 未満」を満たした．一方，モキシフロキサシン投与時にはいずれの時点でも顕著な QT/QTc の延長がみられ，陽性の基準 (ΔΔQTcF の調整平均値が各時点で 5 msec 超) を満たし，QT/QTc 評価の感度が担保されていることを確認した．これらの結果より，S-033188 の 40 mg および 80 mg 単回投与は QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された．

図 2.7.2.2-15　S-033188 又はモキシフロキサシン投与時の ΔΔQTcF の推移



最小二乗平均値 (両側 90%信頼区間)．各 63 例．
出典：5.3.4.1-01_図 11-1

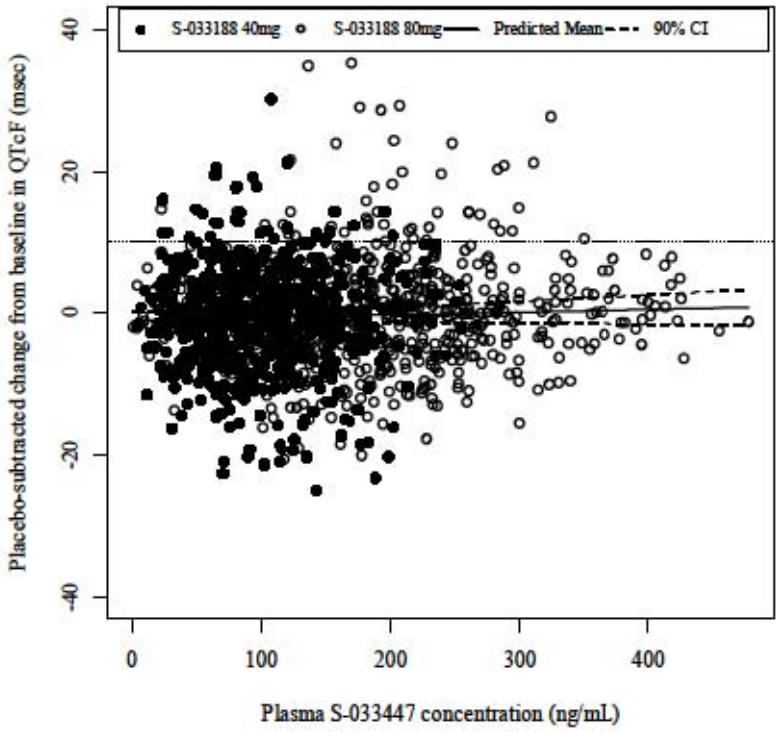
線形混合効果モデルを用いて ΔΔQTcF と血漿中 S-033447 濃度との関係について検討した．推定した線形混合効果モデルの傾き及び切片を表 2.7.2.2-22 に，ΔΔQTcF 及び血漿中 S-033447 濃度の相関を図 2.7.2.2-16 に示す．血漿中 S-033447 濃度に対する ΔΔQTcF の線形混合効果モデルの傾きが極めて小さく，傾きの 95%信頼区間は 0 を含んだことから，血漿中 S-033447 濃度と ΔΔQTcF の間に有意な関係はないことが示された．

表 2.7.2.2-22　ΔΔQTcF と血漿中 S-033447 濃度との関係に関する線形混合効果モデルの傾き及び切片

Parameter	推定値 (95%信頼区間)	p 値	個体間誤差
切片 (ms)	−1.11 (−2.49, 0.261)	0.1106	4.66
傾き (ms per ng/mL)	0.00384 (−0.00373, 0.0114)	0.3137	0.0236
残差誤差 (ms)	5.82	—	—

出典：5.3.4.1-01_PK report_表 11

図 2.7.2.2-16 ΔΔQTcF と血漿中 S-033447 濃度の関係 (実測値)



90%CI two-sided 90% confidence interval.
出典：5.3.4.1-01_図 11-2

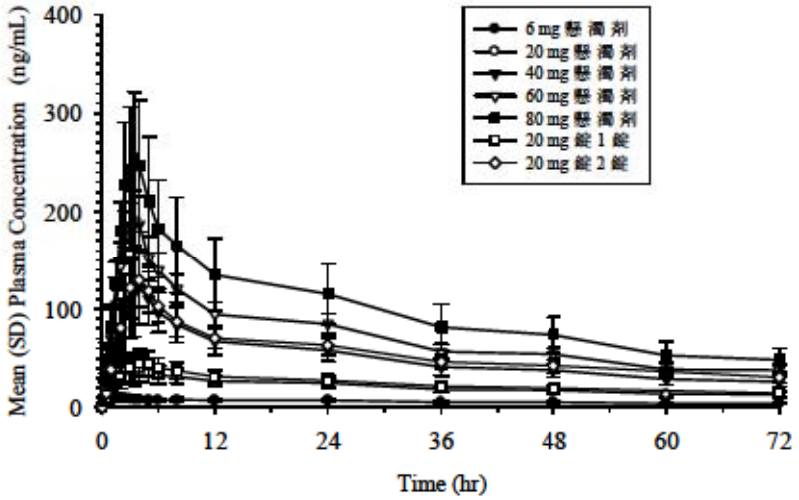
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 血漿中濃度推移

健康成人男性を対象に S-033188 の懸濁剤を 6～80 mg (2.7.2.2.1.1 項参照)，並びに本剤 20 mg 及び 40 mg (2.7.1.2.1.3 項参照) を空腹時単回経口投与したときの血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.3-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す．S-033447 の血漿中濃度は用量の増加に伴い増大し，懸濁剤と錠剤で類似していた (2.7.1.2.1.2 項参照)．S-033188 は数例の被験者において数時点で血漿中に検出されたが，最大で 0.531 ng/mL であり，検出された場合でも速やかに消失し，投与 12 時間以降では全ての被験者で定量下限未満 (< 0.100 ng/mL) であった．

図 2.7.2.3-1　健康成人に S-033188 を空腹時単回経口投与したときの血漿中 S-033447 濃度推移



懸濁剤：各 6 例，20 mg 錠 1 錠：49 例，20 mg 錠 2 錠：14 例.
出典：5.3.3.1-01_図 11-1，5.3.1.2-02

表 2.7.2.3-1　健康成人に S-033188 を空腹時単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)						
	懸濁剤					本剤 20 mg 錠	
	6 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	20 mg	40 mg
例数	6	6	6	6	6	49	14
C_{max} (ng/mL)	11.0 (22.3)	40.2 (32.5)	123 (31.0)	193 (15.7)	253 (23.9)	46.4 (28.5)	130 (24.1)
T_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 2.50)	3.50 (1.50, 4.00)	3.50 (3.50, 5.00)	3.25 (2.50, 4.00)	3.50 (2.50, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)	4.00 (3.00, 5.00)
AUC_{0-72} (ng*hr/mL)	417.4 (22.1)	1484 (21.5)	3475 (22.5)	5073 (11.8)	6795 (25.5)	1686 (20.6)	3852 (16.7)
AUC_{0-last}[b] (ng*hr/mL)	417.4 (22.1)	1484 (21.5)	6285 (20.9)	8767 (15.7)	11490 (27.0)	3288 (24.0)	6932 (19.2)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1018 (35.7)	2419 (24.8)	6669 (20.8)	9141 (17.5)	11970 (27.8)	3382 (24.9)	7086 (19.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	90.9 (55.7)	48.9 (30.1)	85.9 (8.2)	75.2 (15.3)	75.9 (11.1)	96.7 (19.6)	93.9 (21.6)
MRT (hr)	133 (53.7)	72.9 (28.4)	108 (9.2)	94.6 (18.0)	93.7 (13.5)	117 (23.1)	106 (25.0)
CL/F (L/hr)	4.99 (35.7)	6.99 (24.8)	5.07 (20.8)	5.55 (17.5)	5.65 (27.8)	5.00 (24.9)	4.78 (19.6)
V_z/F (L)	655 (33.0)	494 (28.4)	629 (22.3)	603 (10.3)	619 (23.3)	698 (20.3)	647 (19.1)
C_{24} (ng/mL)	6.92 (22.1)	24.4 (22.5)	57.6 (20.1)	84.4 (12.7)	112 (27.2)	27.0 (20.7)	62.5 (17.0)

a　中央値 (最小値, 最大値) .

b　懸濁剤の 6 mg 及び 20 mg 投与時は投与後 72 時間まで，40，60 及び 80 mg 投与時は投与後 336 時間まで血漿中濃度を測定した．錠剤の 20 mg 及び 40 mg 投与時は投与後 504 時間まで血漿中濃度を測定した．

出典：5.3.3.1-01_表 11-1，5.3.1.2-02

2.7.2.3.1.2 投与量比例性

健康成人男性を対象に S-033188 の懸濁剤を 6～80 mg 空腹時単回経口投与したとき (2.7.2.2.1.1 項参照) の S-033447 の C_{max}，AUC_{0-72} 及び AUC_{0-inf} と用量との関係を表 2.7.2.3-2，図 2.7.2.3-2，図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す．

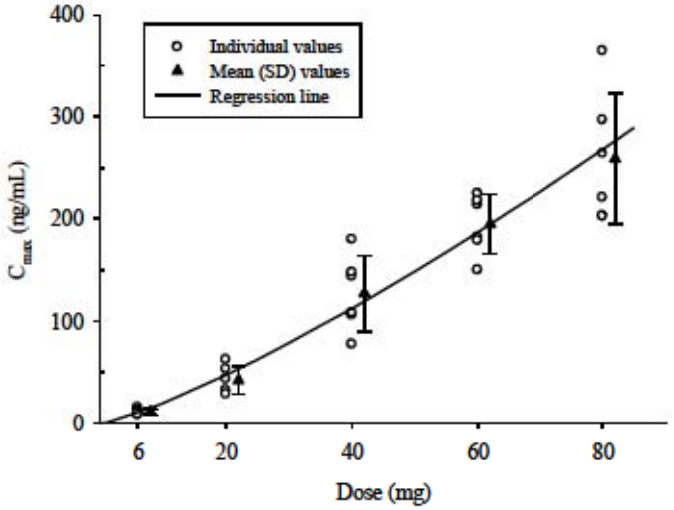
パワーファンクションを用いた回帰分析により用量比例性を検討した結果，S-033447 の C_{max}，AUC_{0-72} 及び AUC_{0-inf} の傾きの推定値 (95%信頼区間) はそれぞれ 1.25 (1.14～1.35)，1.09 (1.01～1.17) 及び 0.983 (0.873～1.09) であった．図 2.7.2.3-2～図 2.7.2.3-4 及び回帰分析の結果より，S-033447 の C_{max} 及び AUC は 6～80 mg の範囲においてほぼ用量に比例して増大することが示された．

表 2.7.2.3-2　S-033447 の C_{max} 及び AUC の用量比例性評価

用量 (mg)	Parameter	切片	傾き	傾きの 95%信頼区間	
				下限	上限
6-80	C_{max} (ng/mL)	0.114	1.25	1.14	1.35
	AUC_{0-72} (ng*hr/mL)	4.08	1.09	1.01	1.17
	AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	5.07	0.983	0.873	1.09

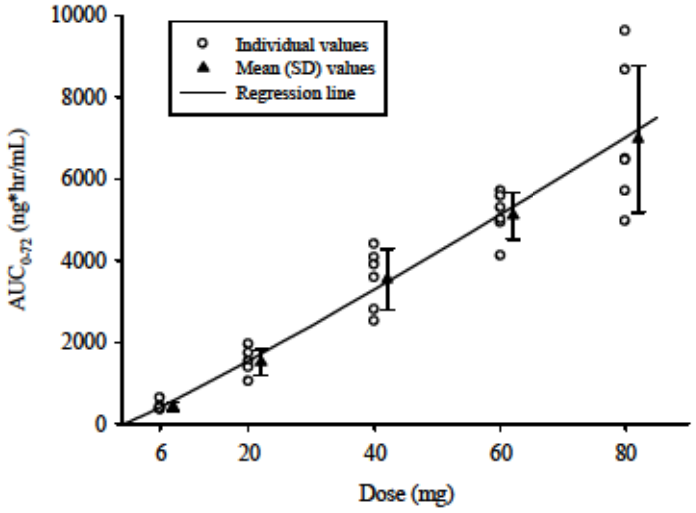
各用量 6 例.
出典：5.3.3.1-01_表 11-4

図 2.7.2.3-2　S-033188 の用量と S-033447 の C_{max} の関係



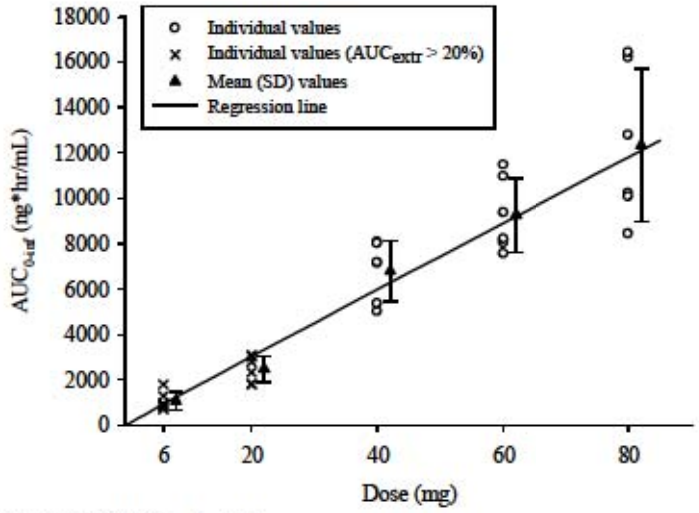
算術平均値±標準偏差．各 6 例.
出典：5.3.3.1-01_図 11-2

図 2.7.2.3-3　S-033188 の用量と S-033447 の AUC_{0-72} の関係



算術平均値±標準偏差．各 6 例.
出典：5.3.3.1-01_図 11-3

図 2.7.2.3-4　S-033188 の用量と S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係



算術平均値±標準偏差．各 6 例.
AUC_{extr}：$AUC_{0\text{-}inf}$における外挿部分の割合(%).
出典：5.3.3.1-01_図 11-4

2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄

2.7.2.3.2.1 吸収

S-033188 は吸収後速やかに活性体である S-033447 に加水分解されると考えられ，S-033188 は血漿中にほとんど検出されなかった．健康成人に本剤 40 mg を空腹時及び食後に単回投与したときの S-033447 の T_{max} の中央値はいずれも 4 時間であった (2.7.1.2.1.3 項参照).

2.7.2.3.2.2 分布

健康成人に本剤 40 mg を空腹時に単回投与したときの S-033447 の V_z/F は 647 L であった (2.7.1.2.1.3 項参照).

S-033447 の血清たん白結合率は 92.9%～93.9%であった (2.6.4.4.1.1 項参照)．また，血球移行率は 48.5%～54.4%で，ヘマトクリット値を考慮すると選択的な血球移行がないことが示された (2.7.2.2.1.2 項参照).

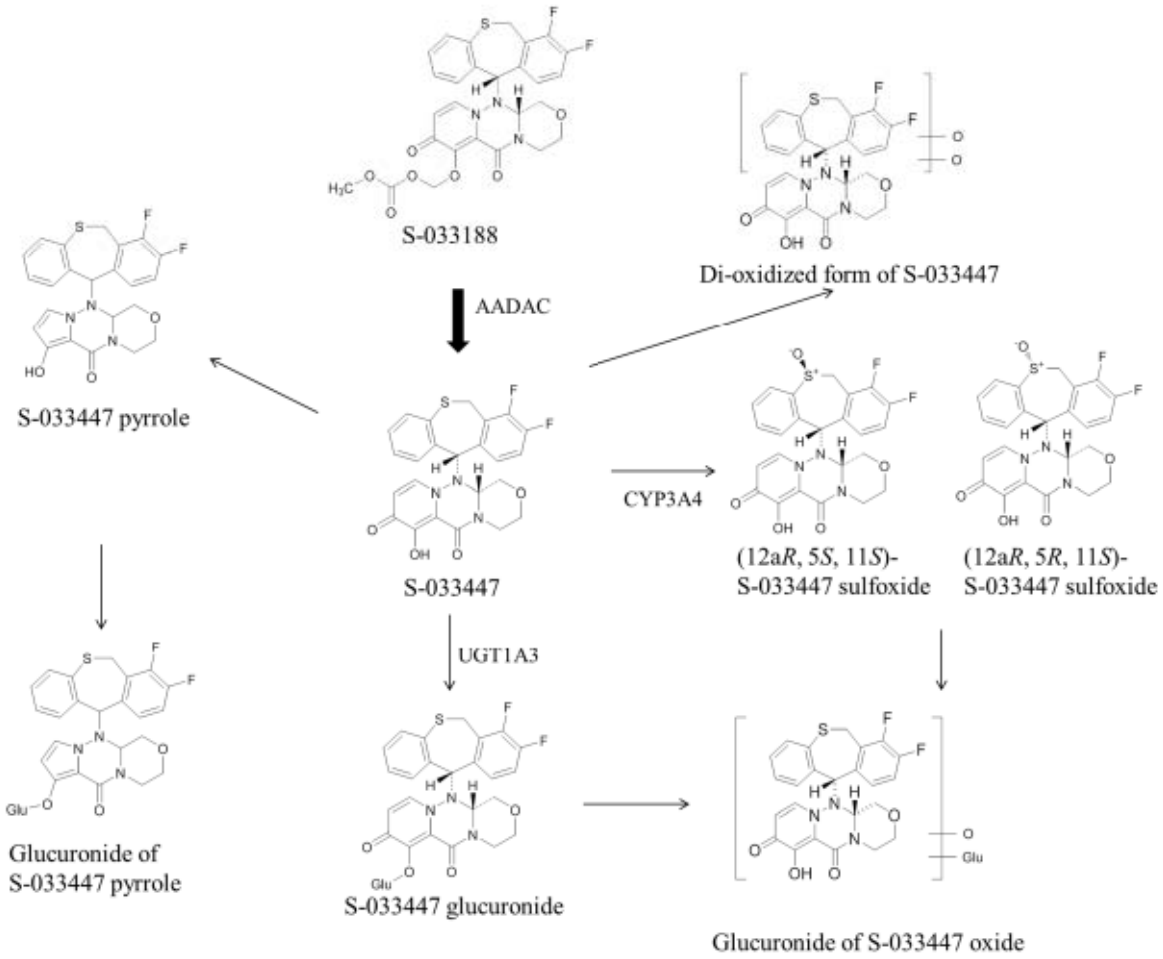
2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄

推定された S-033188 の代謝経路を図 2.7.2.3-5 に示す.

In vitro 代謝試験の結果，S-033188 は小腸，血液，肝臓中のエステラーゼによって加水分解されており，主に小腸及び肝臓において，セリンエステラーゼに分類される AADAC が関与していると考えられた (2.6.4.5.1.1 項及び 2.6.4.5.3.1 項参照)．また，凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果，S-033188 は S-033447 へ加水分解され，その後に酸化やグルクロン酸抱合などの代謝を受けることが明らかとなった (2.6.4.5.1.2 項参照)．また，S-033447 のグルクロン酸抱合反応には UGT1A3 (2.6.4.5.3.2 項参照) が，S-033447 の酸化的代謝には主に CYP3A4 が関与していることが明らかとなった (2.6.4.5.3.3 項参照).

本剤 40 mg を健康成人に空腹時単回経口投与したときの $t_{1/2z}$ (幾何平均値) は 93.9 時間であった (2.7.1.2.1.3 項参照). 健康成人男性 6 例を対象に 40 mg の [^{14}C]-S-033188 を空腹時単回経口投与したとき，投与された放射能の 80%が糞中に，14.7%が尿中へに排泄された．活性体である S-033447 の尿中排泄率は 3.28%で，S-033447 の消失に対する腎排泄の寄与は小さく，主に胆汁排泄であった (2.7.2.2.1.2 項参照)．血漿中では S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 (血漿中放射能に対して 82.18%) が検出され，その他，S-033447 グルクロナイド及び S-033447 のスルホキシド体 (血漿中放射能に対してそれぞれ 16.37%及び 1.45%) が検出された．尿中に S-033188 はほとんど検出されず，投与された放射能の 8.91%が S-033447 グルクロナイドとして検出され，S-033447 及びスルホキシド体が微量ながら検出された．糞中に S-033188 はほとんど検出されず，主に S-033447 が検出され (投与された放射能の 48.69%)，その他，S-033447 のスルホキシド体及び S-033447 のピロール体が検出された (2.7.2.2.1.2 項参照).

図 2.7.2.3-5　S-033188 のヒトにおける推定代謝経路



2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1 成人での母集団薬物動態解析

添付資料 5.3.3.5-01

S-033188 の活性体である S-033447 の血漿中濃度に基づいて，母集団薬物動態解析により成人 (1109 例 8310 点，12 歳以上の青少年を含む) における薬物動態を評価した．解析に用いた試験の概要を表 2.7.2.3-3 に，アジア人及びアジア人以外の体重及び年齢のヒストグラムを図 2.7.2.3-6 に示す．人種についてアジア人，白人及びその他の例数はそれぞれ 799 例，254 例及び 56 例であった．日本で実施した健康成人を対象とした試験及び第 2 相臨床試験は 1 例を除いてアジア人で，第 3 相臨床試験において日本以外で組入れられたアジア人は 10 例であり，アジア人 (359 例) のほとんどが日本で試験に参加した (349 例).

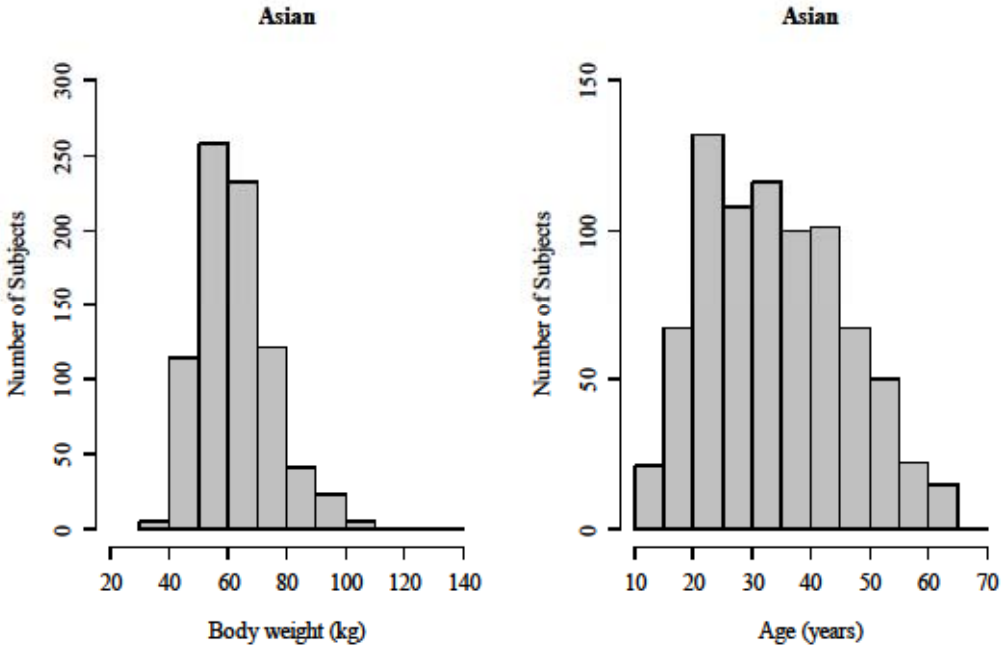
表 2.7.2.3-3　成人インフルエンザウイルス感染症患者での母集団薬物動態解析に用いた試験の概要

試験名 (試験番号)	実施国	用量/食事条件	製剤	対象集団 例数及びサンプル数
第 1 相試験				
単回投与試験 (T0811)	日本	6, 20, 60, 80 mg, プラセボ/空腹時 40 mg, プラセボ/空腹時, 食後及び食間	懸濁剤	日本人健康成人男性 N = 30 (6 及び 20 mg: 18 ポイント/被験者，40 mg, 60 及び 80 mg : 19 ポイント/被験者)
BA/FE 試験 (T0813)	日本	20 mg/ 空腹時，食後，食前	懸濁剤, 20 mg 錠	日本人健康成人男性 N = 29 (相対バイオアベイラビリティの評価: 34 ポイント/被験者，食事の影響の評価: 17 ポイント/被験者)
CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814)	米国	40 mg / 空腹時	20 mg 錠	外国人健康成人 N = 12 (15 ポイント/被験者)
P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815)	米国	20 mg (単独投与) / 空腹時	20 mg 錠	外国人健康成人 N = 12 (18 ポイント/被験者)
Thorough QT/QTc 試験 (T0816)	日本	40, 80 mg, プラセボ, モキシフロキサシン 400 mg/空腹時	20 mg 錠	日本人健康成人 N = 64 (32 ポイント/被験者)
マスバランス試験 (T0817)	英国	40 mg / 空腹時	懸濁剤	外国人健康成人 N = 6 (19 ポイント/被験者)
オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818)	日本	40 mg / 空腹時	20 mg 錠	日本人健康成人男性 N = 18 (36 ポイント/被験者)
肝機能障害患者対象試験 (T081B)	米国	40 mg/空腹時	20 mg 錠	外国人健康成人及び外国人中等度肝機能障害患者 N = 16 (19 ポイント/被験者)
UGT 阻害剤との薬物相互作用試験 (T081C)	米国	80 mg (単独投与)/ 空腹時	20 mg 錠	外国人健康成人 N = 12 (18 ポイント/被験者)
P-gp 基質及び BCRP 基質との薬物相互作用 (T081D)	米国	80 mg/ 空腹時	20 mg 錠	外国人健康成人 N = 24 (14 ポイント/被験者)

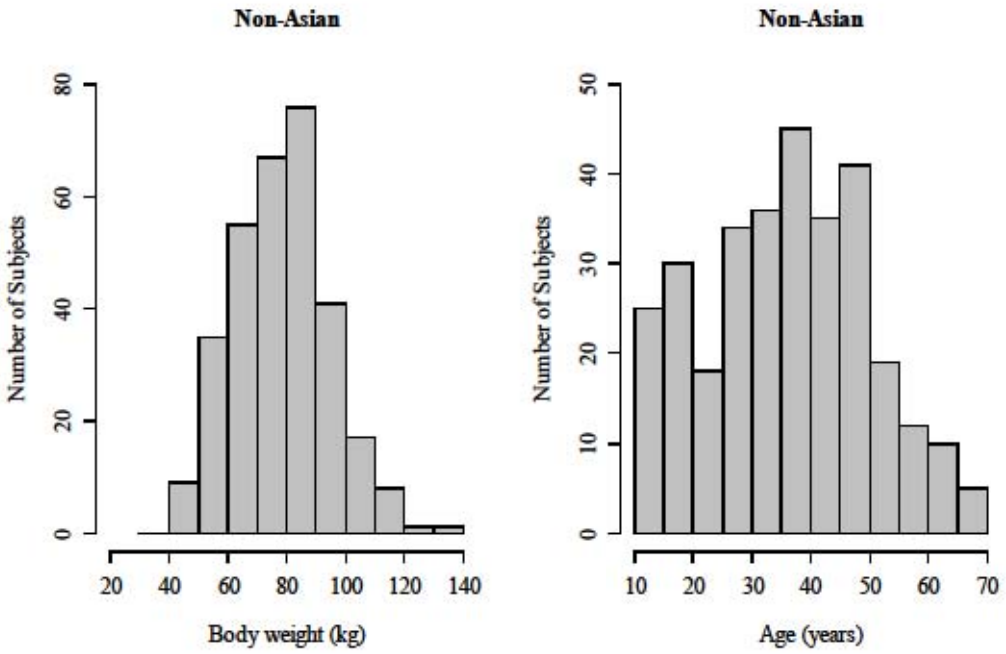
試験名 (試験番号)	実施国	用量/食事条件	製剤	対象集団 例数及びサンプル数
第 2 相試験				
成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821)	日本	10, 20, 40 mg, プラセボ/ 食事制限なし	20 mg 錠, 10 mg 錠	日本人成人インフルエンザウイルス感染症患者 N = 300 (Sparse: 2-5 ポイント/被験者, Intensive: 9 ポイント/被験者)
第 3 相試験				
成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831)	日本, 米国	40, 80 mg, プラセボ, オセルタミビル 75 mg 1 日 2 回 5 日間/ 食事制限なし	20 mg 錠 (市販予定製剤)	成人及び青少年インフルエンザウイルス感染症患者 N = 1494 (2-5 ポイント/被験者)

図 2.7.2.3-6 アジア人及びアジア人以外の体重及び年齢のヒストグラム

(a) アジア人



(b) アジア人以外



出典：5.3.3.5-01

母集団薬物動態モデルには，ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した．個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は等誤差モデル及び比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた．薬物動態に対する共変量は，年齢，体重，body mass index (BMI)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，中等度肝機能障害の有無，総ビリルビン (Tbil)，推定糸球体濾過速度 (eGFR)，クレアチニンクリアランス (CLcr)，性別，人種 (アジア人，白人，その他またはアジア人，非アジア人)，地域 (日本/アジア，その他)，健康状態 (健康，インフルエンザウイルス感染症患者，非感染症患者)，食事条件 (空腹時，食事の摂取) を候補として検討した．

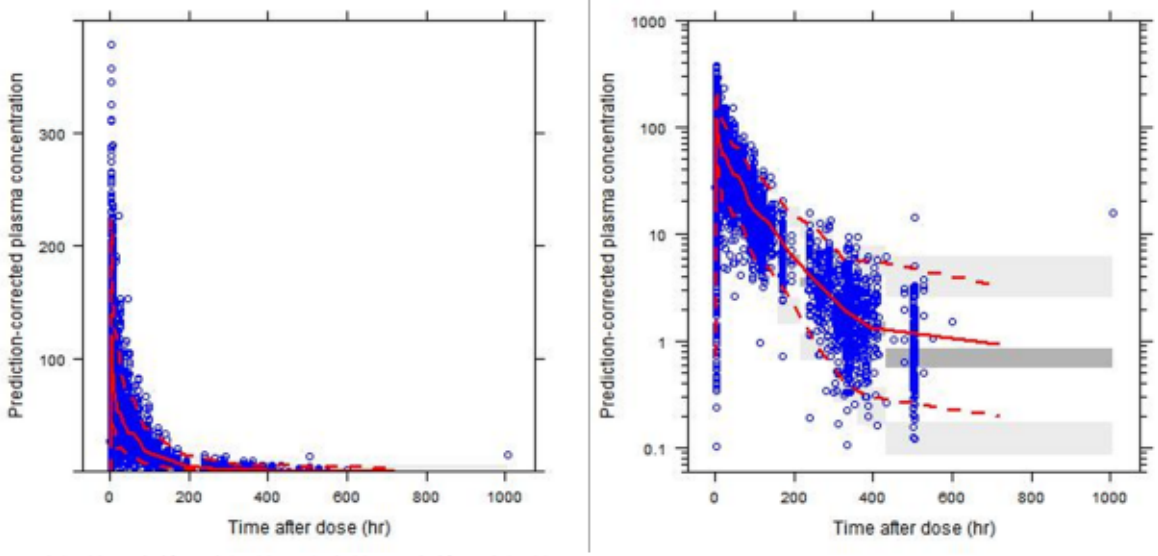
その結果，体重，人種及び ALT がみかけの全身クリアランス (CL/F)，体重及び人種がみかけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F)，体重がみかけのコンパートメント間のクリアランス (Q/F) 及びみかけの末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F)，性別が Ka，食事の摂取の有無がバイオアベイラビリティの共変量であった．構築した最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-4 に示す．母集団薬物動態解析結果に基づいた prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) を図 2.7.2.3-7 に示す．

表 2.7.2.3-4　成人での母集団薬物動態パラメータ推定値

Final Population Pharmacokinetic model	Inter-individual variability (CV %)
$CL/F\ (L/hour) = 5.40 \times (Body\ Weight/64.8)^{1.04} \times 1.72^{Non\text{-}Asian} \times (ALT/17)^{-0.115}$	38.7%
where,	
Non-Asian = 1 for non-Asian, Non-Asian = 0 for Asian;	
Covariance between CL/F and Vc/F	0.177
$Vc/F\ (L) = 333 \times (Body\ Weight/64.8)^{1.76} \times 1.36^{Non\text{-}Asian}$	54.8%
$Q/F\ (L/hour) = 6.27 \times (Body\ Weight/64.8)^{0.473}$	—
$Vp/F\ (L) = 212 \times (Body\ Weight/64.8)^{0.642}$	22.2%
$Ka\ (/hour) = 1.10 \times 0.613^{Gender}$	111.8%
where,	
Gender = 1 for female, Gender = 0 for male;	
Lag Time (hour) = 0.32	—
$F = 0.869^{Fed}$	—
where,	
Fed = 1 for dosing within 2 hours before or after taking meal, Fed = 0 for dosing over 2 hours before and after taking meal	
Intra-individual variability	—
Proportional residual error (CV%)	20.3%
Additive residual error	0.134 ng/mL

出典：5.3.3.5-01

図 2.7.2.3-7　Prediction-corrected Visual Predictive Check　(左：普通軸，右：片対数軸)



○：実測値．実線：実測値の中央値．　点線：実測値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイル．
濃灰色の範囲：モデルによる予測中央値の 95%信頼区間．
灰色の範囲：モデルによる予測 2.5 及び 97.5 パーセンタイルの 95%信頼区間．
出典：5.3.3.5-01

得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて，ベイジアン法により成人及び青少年対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での患者個人 (アジア人) ごとの S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を

推定し，表 2.7.2.3-5 に要約した．

表 2.7.2.3-5　成人及び青少年対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) でのインフルエンザウイルス感染症患者個人 (アジア人) ごとの S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 推定値

投与量　(体重)	例数	体重 (kg)[a]	C_{max} (ng/mL)[b]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)[b]
40 mg (80kg 未満)	309	59.1 (9.62)	102 (23.9 - 244)	6598 (2186 - 14690)
80 mg (80kg 以上)	34	88.8 (7.64)	126 (33.3 - 243)	9949 (4122 - 18330)

a　算術平均値 (標準偏差).
b　算術平均値 (最小値-最大値).
出典：5.3.3.5-01

2.7.2.3.3.2 小児での母集団薬物動態解析

添付資料 5.3.3.5-02

日本人小児インフルエンザウイルス感染症患者の薬物動態を評価するため，国内小児インフルエンザウイルス感染症患者 (6 ヵ月以上 12 歳未満. 3 例の非感染症患者を含む) を対象とした第 3 相小児臨床試験 (T0822 試験) で得られた S-033447 の血漿中濃度に基づいて，母集団薬物動態解析を実施した．小児患者 107 例 (男児 56 例，女児 51 例) から得られた 328 ポイントの血漿中 S-033447 濃度を解析に用いた．体重 5 kg 以上 10 kg 未満の小児患者には 5 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg 及び体重 40 kg 以上には 40 mg を投与した．母集団薬物動態モデルとしては，成人と同様に，ラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルを選択し，個体間変動は指数誤差モデル，個体内変動は等誤差モデル及び比例誤差モデルの混合誤差モデルを用いた．薬物動態に対する共変量は，体重，年齢，BMI，AST，ALT，Tbil，eGFR，CLcr，性別，食事条件 (空腹時，食事の摂取) 及び health status (インフルエンザ感染患者，非感染患者) を候補として検討した．その結果，体重が CL/F，Vc/F，Q/F 及び Vp/F の共変量であった．

さらに，2 歳未満の小児においては，代謝・消失臓器が未成熟で，薬物動態パラメータが体重との関係だけでは説明できないことが報告されていることから [2]，症例数が 2 例と少ない 2 歳未満の小児患者に対する薬物曝露のシミュレーションによる検討を目的として，小児母集団薬物動態モデルの CL/F に成熟因子 (maturation factor: MF) を組み込んだ．MF は次式のように表される．

$$MF = PMA^{\gamma} / (PMA^{\gamma} + TM_{50}{}^{\gamma})$$

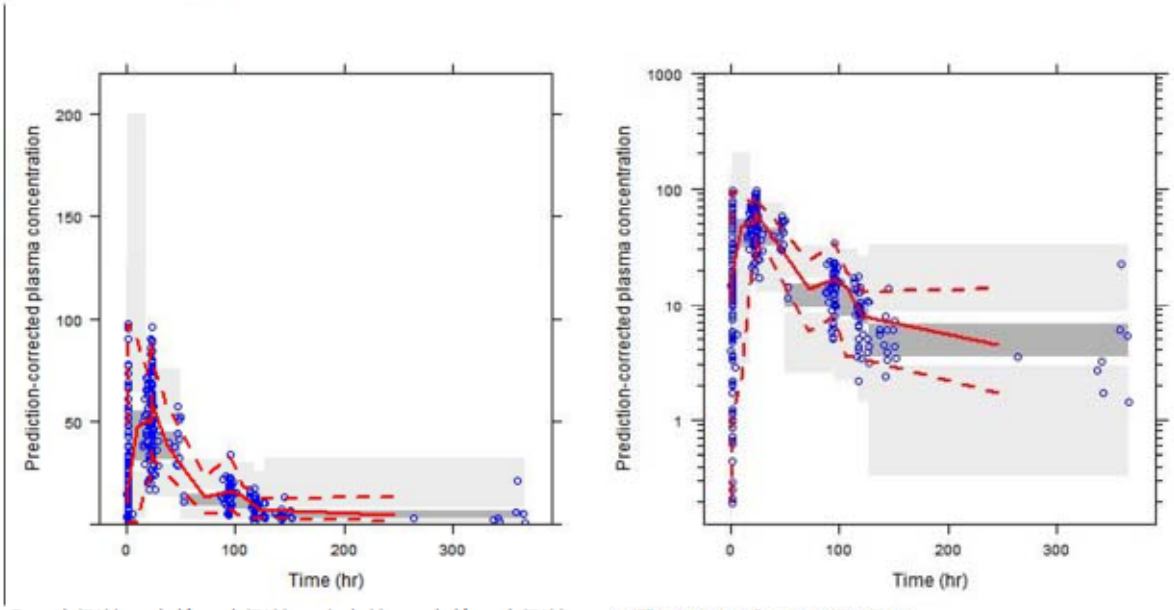
ここで，PMA は受胎後週数，TM_{50} は 50%まで成熟するまでの受胎後週数 (週)，γ は Hill 係数を表す．TM_{50} 及び Hill 係数については，これらの値が公表されている化合物の中で，最も S-033447 の代謝・消失過程と類似するモルヒネでの値 (それぞれ 54.2 週及び 3.92) を利用した [2]．小児での母集団薬物動態解析で構築した最終モデルのパラメータを表 2.7.2.3-6 に示す．母集団薬物動態解析結果に基づいた prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) を図 2.7.2.3-8 に示す．

表 2.7.2.3-6　小児患者での母集団薬物動態パラメータ推定値

Final Population Pharmacokinetic model	Inter-individual variability (CV %)
CL/F (L/hour) = 3.05 × (Body Weight/24.3) $^{0.632}$	27.6%
Vc/F (L) = 118 × (Body Weight/24.3) $^{1.03}$	—
Q/F (L/hour) = 1.85 × (Body Weight/24.3) $^{0.632}$	—
Vp/F (L) = 105 × (Body Weight/24.3) $^{1.03}$	—
Ka (/hour) = 0.603	130.6%
Lag Time (hour) = 0.48	—
Intra-individual variability	—
Proportional residual error (CV%)	25.4%
Additive residual error	0.941 ng/mL

出典：5.3.3.5-02

図 2.7.2.3-8　小児患者における Prediction-corrected Visual Predictive Check　(左：普通軸，右：片対数軸)



○：実測値．実線：実測値の中央値．　点線：実測値の 2.5 及び 97.5 パーセンタイル．
濃灰色の範囲：モデルによる予測中央値の 95%信頼区間．
灰色の範囲：モデルによる予測 2.5 及び 97.5 パーセンタイルの 95%信頼区間．
出典：5.3.3.5-02

得られた母集団薬物動態パラメータに基づいて，ベイジアン法により小児対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) での患者個人ごとの S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を推定し，表 2.7.2.3-7 に要約した．

表 2.7.2.3-7　小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) での患者個人ごとの S-033447 の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 推定値

投与量 (体重)	例数	体重 (kg)[a]	C_{max} (ng/mL)[b]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)[b]
40 mg (40kg 以上)	8	45.8 (3.80)	115 (58.8 - 145)	7236 (6014 - 10160)
20 mg (20kg 以上 40kg 未満)	66	27.3 (4.98)	100 (37.6 - 150)	5081 (2316 - 9115)
10 mg (10kg 以上 20kg 未満)	31	16.3 (2.04)	76.9 (43.2 - 109)	3408 (2170 - 5344)
5 mg (5kg 以上 10kg 未満)	2	9.0, 9.3[c]	40.3, 52.7[c]	1628, 2356[c]

a　算術平均値 (標準偏差).
b　算術平均値 (最小値-最大値).
c　個人ごとの値.
出典：5.3.3.5-02

2.7.2.3.3.3 PK/PD 解析

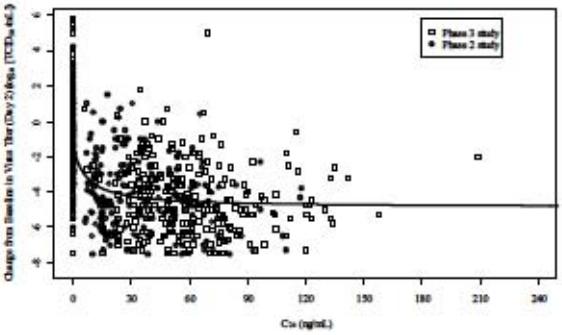
添付資料 5.3.5.1-02

成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) 及び成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) より得られたデータを用いて，S-033447 の C_{24} と主要及び副次評価項目との関係について線形モデルを用いて解析した結果 (5.3.5.1-02_PK Report) ，「インフルエンザ罹病期間」，「各症状が消失するまでの時間 (頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感)」，「平熱に回復するまでの時間」及び「ウイルス力価の変化量」について C_{24} と有意な相関関係が認められたが，「咳が消失するまでの時間」及び「喉の痛みが消失するまでの時間」については有意な関係が認められなかった．

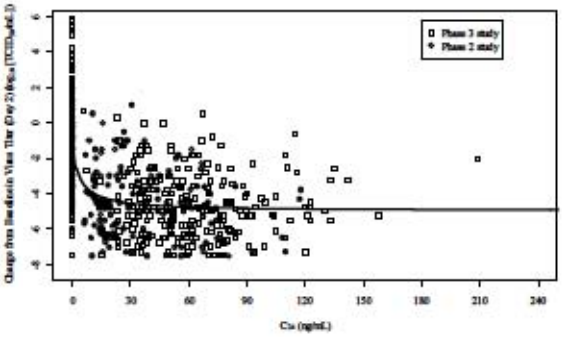
S-033447 の C_{24} とウイルス力価の変化量 (Day 2) の関係について，E_{max} モデルを用いて解析した．ウイルス力価の変化量は，全てのウイルス亜型及び A 型ウイルス及び B 型ウイルスに分けて解析した．Day 2 のウイルス力価の変化量と C_{24} の関係を図 2.7.2.3-9 に示す．C_{24} の増大に伴いウイルス力価の減少量は大きくなり，E_{max} モデルにおける最大効果 (E_{max}) の 50%までウイルス力価が減少する C_{24} (EC_{50}) は全てのウイルス亜型では 6.27 ng/mL，A 型ウイルスでは 4.10 ng/mL，B 型ウイルスでは 20.2 ng/mL であった．B 型ウイルスについては，例数が少なく，C_{24} とウイルス力価の変化量の関係に明確な頭打ちがみられないため，EC_{50} 推定値の信頼性は低いと考えられる．

図 2.7.2.3-9　Day 2 の C_{24} とウイルス力価の変化量の関係

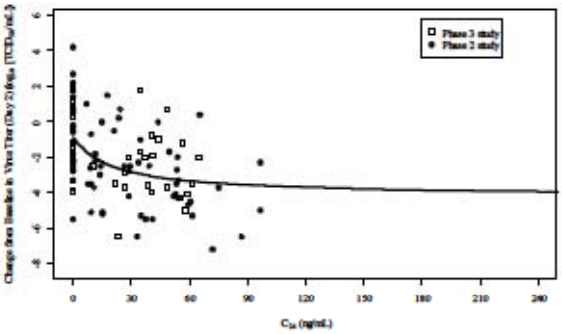
(a) 全てのウイルス亜型



(b) A 型ウイルス



(c) B 型ウイルス



(a) E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= $-1.23 + (-3.65 \times C_{24}) / (6.27 + C_{24})$
(b) E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= $-1.27 + (-3.72 \times C_{24}) / (4.10 + C_{24})$
(c) E_{max} モデル：ウイルス力価の変化量= $-0.838 + (-3.34 \times C_{24}) / (20.2 + C_{24})$

出典：5.3.5.1-02_PK Report_図 10

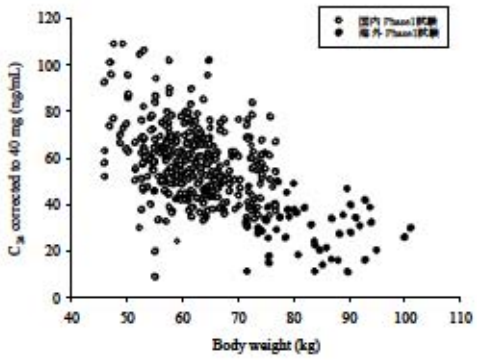
2.7.2.3.4 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

2.7.2.3.4.1 体重の影響

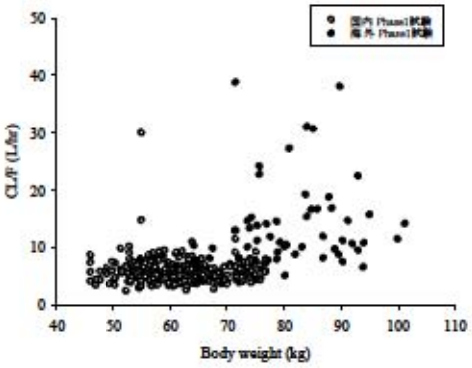
健康成人を対象にした国内第 1 相臨床試験 (T0811 試験，T0813 試験，T081F 試験，T0816 試験，T0818 試験) 及び海外第 1 相臨床試験 (T0814 試験，T0815 試験，T081C 試験，T081D 試験) について，S-033447 の C_{24} (40 mg 用量比例換算値)，CL/F 及び V_z/F と体重の関係を図 2.7.2.3-10 に示す．C_{24} は体重と負の相関が，CL/F 及び V_z/F は正の相関が認められた．

図 2.7.2.3-10　健康成人における C_{24}，CL/F 及び V_z/F と体重の関係

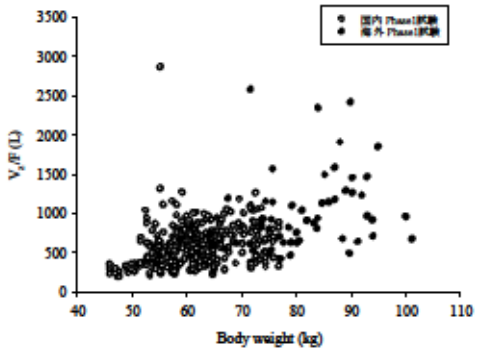
(1) C_{24} と体重の関係



(2) CL/F と体重の関係



(3) V_z/F と体重の関係



成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，体重は S-033447 の CL/F, Vc/F, Q/F 及び Vp/F の変動要因であった．母集団薬物動態解析の結果に基づいて，ベイジアン法を用いて推定した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における患者個人ごとの S-033447 の $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{max}，並びに C_{24} の実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度) について，人種ごとに体重で分類し，ボックスプロットを作成した (図 2.7.2.3-11)．いずれのパラメータも同用量の範囲内では体重の増加に伴い低下したが，いずれの人種・体重群においても 25 パーセンタイル値は第 2 相臨床試験 (T0821 試験) での 10 mg 投与時の算術平均値 ($AUC_{0\text{-inf}}$: 2105 ng·hr/mL，C_{max}: 27.8 ng/mL，C_{24}: 15.1 ng/mL) より高かった．また C_{24} 値は PK/PD 解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) より推定された全ウイルス亜型に対する EC_{50} (6.27 ng/mL) と比較して十分

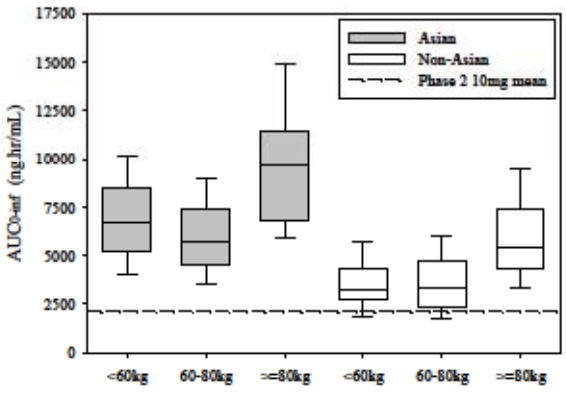
に高かった.

なお，体重 40 kg 未満の青少年または成人への投与経験は限られているが，第 2 相臨床試験 (T0821 試験) において，体重 40 kg 未満の患者 4 例 (10 mg 群 1 例，20 mg 群 2 例及び 40 mg 群 1 例) に本剤が投与されており，各患者でのベイジアン法を用いた 40 mg 投与時の AUC はそれぞれ 8453 ng· hr/mL (体重 36.0 kg), 10580 ng· hr/mL (体重 36.4 kg), 6412 ng· hr/mL (体重 39.0 kg) 及び 11970 ng· hr/mL (体重 39.4 kg) と推定され，第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での AUC (算術平均値[範囲]，6016 [1100-18330] ng· hr/mL) と比較し，大きな違いは認められなかった.

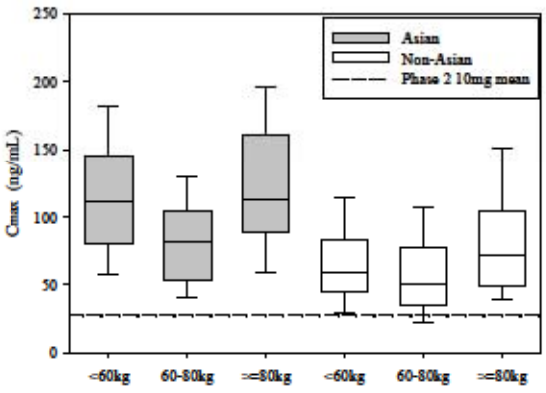
したがって，S-033447 の薬物曝露は体重の増加に伴い低下する傾向が認められるが，体重 80 kg 未満の患者には 40 mg，体重 80 kg 以上の患者には 80 mg とする用量調節により，適切な範囲内の薬物曝露が得られると判断した.

図 2.7.2.3-11　成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験における体重と AUC，C_{max} 及び C_{24} との関係

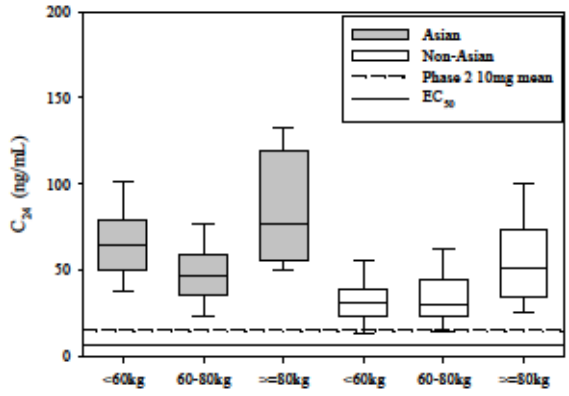
(1) AUC と体重の関係



(2) C_{max} と体重の関係



(3) C_{24} と体重の関係



箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値.
出典：5.3.3.5.-01，5.3.5.1-02_PK Report_図 3

2.7.2.3.4.2 年齢の影響

成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，S-033447 の薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果，年齢は変動要因ではなかった．母集団薬物動態解析の結果に基づいて，ベイジアン法を用いて推定した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における患者個人毎の $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}，並びに C_{24} の実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度) について，人種ごと (アジア人，非アジア人) に青少年 (12 歳以上 18 歳未満，体重の平均値：61.3 kg) と成人 (18 歳以上 65 歳未満体重の平均値:69.2 kg) とで分類し表 2.7.2.3-8 に要約した．青少年患者での薬物曝露は成人患者と同程度であり，年齢のみが S-033447 の薬物動態に及ぼす影響はほとんどないと考えられる．

65 歳以上の高齢者の薬物動態は検討していないが，成人での母集団薬物動態解析において，65 歳までの成人患者では年齢の影響は認められておらず，加齢の影響のみをもって用量調節する必要はないと考えられる．

したがって，12 歳以上の青少年及び成人において，年齢による用量調節の必要はないと判断した．なお，12 歳未満の小児においての用量調節については小児の項 (2.7.2.3.4.3 項参照) に記載する．

表 2.7.2.3-8　青少年患者及び成人患者における $AUC_{0\text{-}inf}$，C_{max} 及び C_{24} の比較 (T0831 試験)

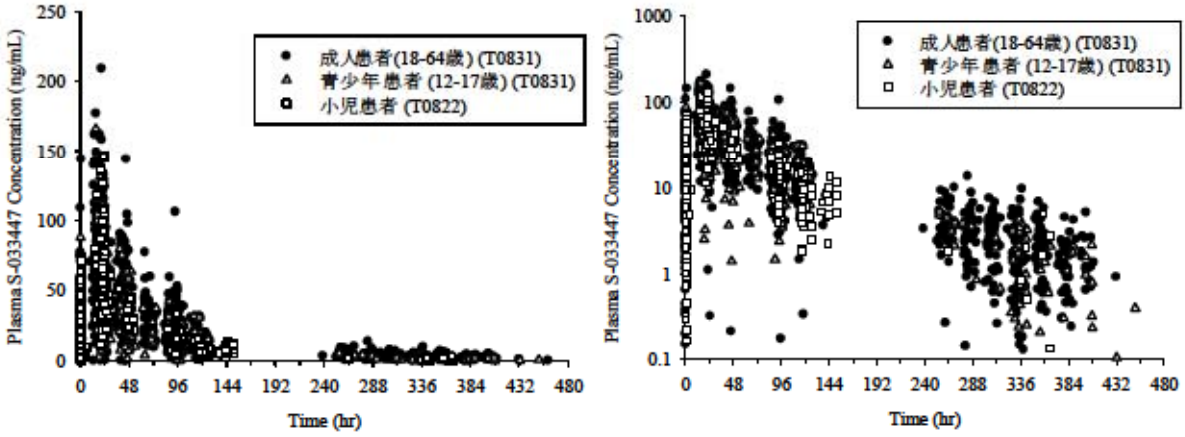
Parameter	人種	40 mg 投与				80 mg 投与			
		N	青少年患者 (12 歳以上 18 歳未満)	N	成人患者 (18 歳以上)	N	青少年患者 (12 歳以上 18 歳未満)	N	成人患者 (18 歳以上)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	アジア人	34	7157 (2920 - 11680)	287	6486 (2186 - 14690)	0	—	37	9687 (4122 - 18330)
	非アジア人	31	3687 (1100 - 9040)	97	3560 (1421 - 7094)	10	7160 (3365 - 10310)	88	5893 (2229 - 15600)
	全体	65	5502 (1100 - 11680)	384	5747 (1421 - 14690)	10	7160 (3365 - 10310)	125	7016 (2229 - 18330)
C_{max} (ng/mL)	アジア人	34	128 (30.6 - 226)	287	98.0 (23.9 - 244)	0	—	37	123 (33.3 - 243)
	非アジア人	31	63.3 (14.0 - 142)	97	59.7 (16.2 - 138)	10	108 (63.5 - 177)	88	80.7 (25.6 - 211)
	全体	65	96.9 (14.0 - 226)	384	88.3 (16.2 - 244)	10	108 (63.5 - 177)	125	93.3 (25.6 - 243)
C_{24} (ng/mL)	アジア人	23	70.0 (21.7 - 112)	179	57.8 (5.81 - 158)	0	—	28	86.2 (39.3 - 142)
	非アジア人	17	29.9 (7.35 - 55.6)	74	34.6 (0.322 - 81.4)	8	63.9 (24.7 - 97.4)	67	57.7 (17.5 - 209)
	全体	40	52.9 (7.35 - 112)	253	51.1 (0.322 - 158)	8	63.9 (24.7 - 97.4)	95	66.1 (17.5 - 209)

算術平均値 (最小値-最大値).
出典：5.3.3.5-01，5.3.5.1-02_表 1

2.7.2.3.4.3 12 歳未満の小児

小児においては体の成長にともない代謝・排泄に関わる臓器が発達すること，また，成人においても体重が S-033447 薬物動態の有意な変動要因であったことから，体重に応じて S-033188 の用量を調整する必要があると考えられる．小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) では，成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験) までのデータに基づいた予備的な母集団薬物動態モデルを基に小児における S-033447 の薬物動態を予測し，体重 5 kg 以上 10 kg 未満には 5 mg，体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg の投与量を設定した．第 3 相小児臨床試験 (T0822 試験) において得られた血漿中 S-033447 濃度推移を，第 3 相臨床試験 (T0831 試験) における青少年及び成人患者での血漿中 S-033447 濃度と合わせて図 2.7.2.3-12 に示す．小児，青少年及び成人共に血漿中濃度に大きなばらつきは認められるものの，ほぼ同様の血漿中濃度推移を示した．

図 2.7.2.3-12　小児患者，青少年及び成人患者の血漿中 S-033447 濃度時間推移 (左：線形軸，右：片対数軸)



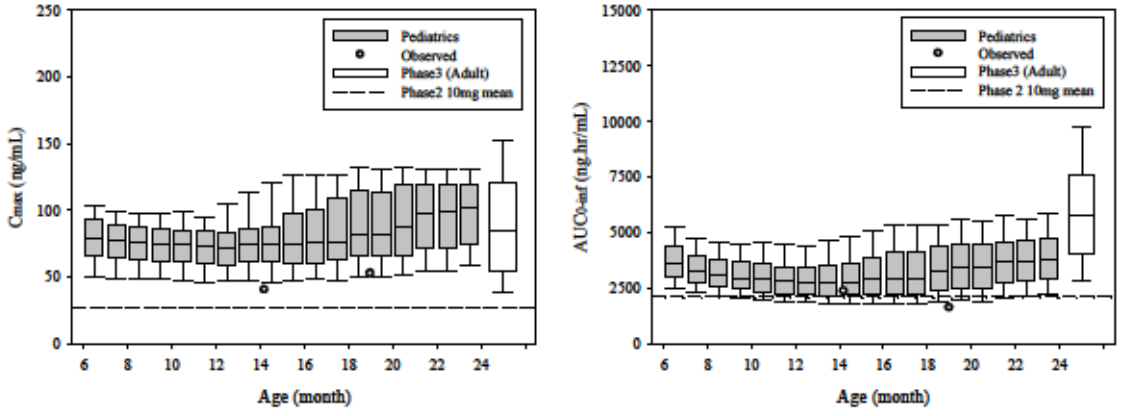
小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) で得られた血漿中 S-033447 濃度データに基づいて母集団薬物動態解析を行った．小児における薬物曝露 (C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24}) を成人と比較することを目的として，得られた小児母集団薬物動態パラメータを用いて，シミュレーションによる検討を行った (2.7.2.3.3.2 項参照)．なお，6 ヵ月以上から 2 歳未満の小児に対しては MF を組み込んだ母集団薬物動態モデルを用いた．6 ヵ月以上から 2 歳未満の小児に S-033188 を体重 5 kg 以上 10 kg 未満には 5 mg，10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg 投与したときの S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を月齢ごとに図 2.7.2.3-13 に示す．また，2 歳以上の小児に S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg を単回投与したときの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} を体重ごとに図 2.7.2.3-14 に示す．さらに，図 2.7.2.3-13 及び図 2.7.2.3-14 に，母集団薬物動態パラメータに基づいてベイジアン法により推定した小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$，並びに C_{24} 実測値をプロットした．小児における薬物曝露は第 3 相臨床試験 (T0831 試験) での成人と比較すると，2 歳未満 (図 2.7.2.3-13) 及び 20 kg 未満 (図 2.7.2.3-14) の患者において AUC が若干低

かったものの，C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲に含まれた．また，C_{max} 及び C_{24} について 10 パーセンタイル値は，第 2 相臨床試験における 10 mg 投与時の算術平均値より高かった．S-033447 は消失半減期が長いことから，$AUC_{0\text{-inf}}$ に対する投与初期の AUC の割合が低く，$AUC_{0\text{-inf}}$ 推定値には投与数日後以降の薬物濃度も寄与している．一方で，T0831 試験での 40/80 mg 群のインフルエンザ罹病期間（中央値）(95%CI) は 53.7 時間 (49.5, 58.5) であり，本剤の有効性には S-033447 投与後 2～3 日間の投与初期の薬物曝露が重要と考えられる．小児の C_{max} 及び C_{24} は成人の範囲内であり，AUC が低かった小児患者群においても，有効性に寄与すると考えられる投与初期においては，T0822 試験での用法用量で成人と同程度の薬物曝露が得られると考えられる．また，thorough QT/QTc 試験における 80 mg を投与したときの算術平均値（C_{max}: 304 ng/mL, $AUC_{0\text{-inf}}$: 10470 ng·hr/mL, C_{24}: 126 ng/mL）と比較した時，体重 40 kg～45 kg 群及び体重 45 kg～50 kg 群において，AUC の 90 パーセンタイル値が若干高くなったものの，その他の体重群/年齢群においては，いずれのパラメータについても 90 パーセンタイル値が低かった．

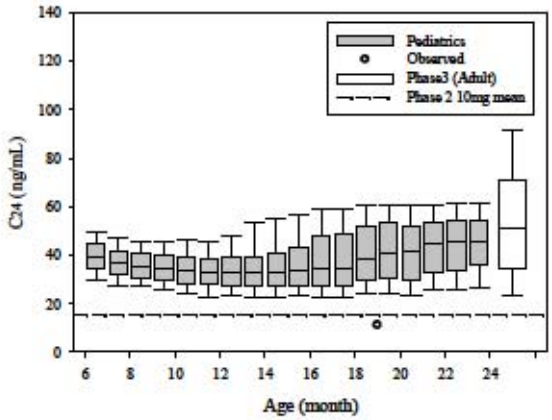
したがって，12 歳未満の小児においては，S-033188 を体重 10 kg 以上 20 kg 未満には 10 mg，体重 20 kg 以上 40 kg 未満には 20 mg，及び体重 40 kg 以上には 40 mg に用量調節することにより，成人で有効性，安全性が確認された用量（体重 80 kg 未満には 40 mg，体重 80 kg 以上には 80 mg）での曝露と類似の曝露が得られると考えられる．なお，投与例としては 2 例と少ないものの，MF を組み込んだモデルに基づくシミュレーションにより，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者にも投与量 5 mg で同程度の曝露が得られると推察される．

図 2.7.2.3-13　6 ヵ月以上 2 歳未満の小児における月齢ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び C_{24} のシミュレーション

(1) C_{max}　　(2) $AUC_{0\text{-inf}}$



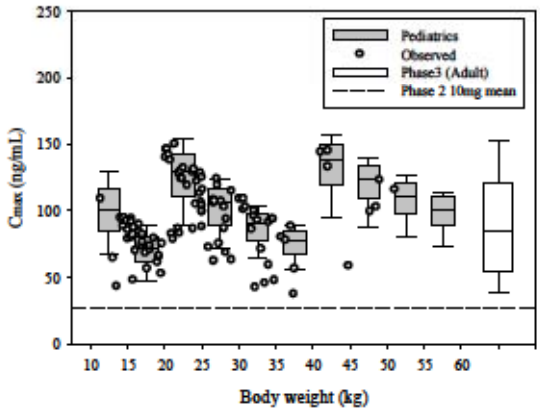
(3) C_{24}



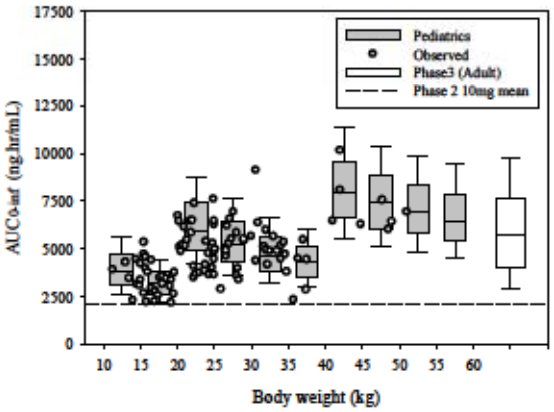
箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：5.3.3.5-02

図 2.7.2.3-14　2 歳以上の小児における体重ごとの C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} のシミュレーション

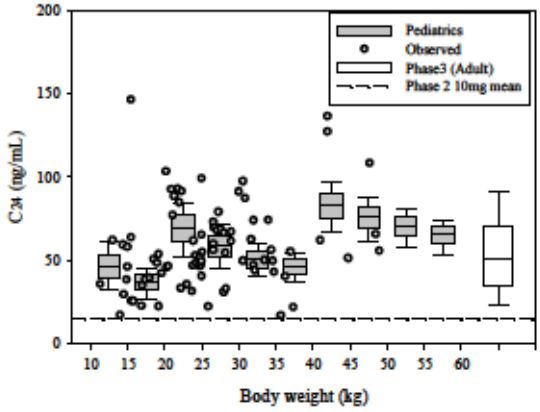
(1) C_{max}



(2) $AUC_{0\text{-}inf}$



(3) C_{24}



箱中央線：中央値，箱上：75 パーセンタイル値，箱下 25 パーセンタイル値，箱上の線：90 パーセンタイル値，箱下の線：10 パーセンタイル値
出典：5.3.3.5-02

2.7.2.3.4.4 性別の影響

国内で実施した健康成人における Thorough QT/QTc 試験 (T0816 試験) において，男性 40 例，女性 24 例に S-033188 40 mg 及び 80 mg 空腹時単回経口投与したときの S-033447 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-9 に示す．S-033188 を 40 mg 空腹時単回経口投与したときの S-033447 の男性及び女性の C_{max} の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ 149 (25.3%) 及び 171 (47.5%) ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値 (%幾何変動係数) はそれぞれ 6093 (20.5%) 及び 6490 (32.7%) ng·hr/mL であり，男性と比べ女性の曝露がわずかに高い傾向を示した．80 mg 投与時も同様の傾向がみられた．男性及び女性の体重の算術平均値 (標準偏差) はそれぞれ 62.9 (6.6) kg 及び 52.7 (4.3) kg であることから，体重の違いが S-033447 の血漿中曝露に影響したと考えられた．

成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，性別は Ka に対する変動要因であった．CL/F 及び Vc/F に対する性別の影響を検討した結果，体重が CL/F 及び Vc/F の共変量に組み込まれた後，性別は CL/F 及び Vc/F の変動要因ではなかった．したがって，性別は S-033447 薬物動態に対する影響要因ではあるものの，薬物曝露には影響を与えないと考えられる．

以上の結果から，性別による用量調節の必要はないと判断した．

表 2.7.2.3-9　Thorough QT/QTc 試験における性別の S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	幾何平均値 (%幾何変動係数)			
	男性		女性	
	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
例数	39	39	24	24
C_{max}	149	288	171	295
(ng/mL)	(25.3)	(21.2)	(47.5)	(55.0)
T_{max}[a]	4.00	3.00	4.00	4.00
(hr)	(2.00, 5.00)	(2.00, 5.00)	(3.00, 5.00)	(3.00, 5.00)
$AUC_{0\text{-}last}$[b]	4060	7302	4576	7519
(ng*hr/mL)	(19.1)	(17.6)	(35.7)	(47.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$	6093	10090	6490	10210
(ng*hr/mL)	(20.5)	(19.2)	(32.7)	(40.8)
C_{24}	65.5	121	75.1	124
(ng/mL)	(19.7)	(17.0)	(37.1)	(47.8)

a　中央値 (最小値, 最大値)
b　投与後 72 時間までの血漿中濃度を用いた．
出典：5.3.4.1-01_表 11-5

2.7.2.3.4.5 人種/地域の影響

健康成人を対象に実施した国内第 1 相臨床試験 (T0811 試験，T0813 試験，T081F 試験，T0816 試験，T0818 試験) 及び海外第 1 相臨床試験 (T0814 試験，T0815 試験，T081C 試験，T081D 試験) について，日本人及び外国人における S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} (40 mg 用量比例換算値) を表 2.7.2.3-10 に示す．薬物相互作用試験では S-033188 単独投与時の薬物動態パラメータを集計した．日本人の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} は外国人よりも高い値となったが，日本人の体重 (算術平均 62.0 kg) が外国人 (算術平均 80.4 kg) より軽いことが影響していると考えられた．

第 3 相臨床試験 (T0831 試験) では，S-033447 の血漿中曝露に対する体重の影響を考慮し，投

与量は体重 40 kg 以上 80 kg 未満の患者では 40 mg，体重 80 kg 以上では 80 mg とした．第 3 相臨床試験 (T0831 試験) におけるアジア人及び非アジア人患者における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のベイジアン推定値，並びに C_{24} の実測値 (投与後 20～28 時間の血漿中濃度) を表 2.7.2.3-11 に示す．体重に基づいた用量調節により，アジア人患者と非アジア人患者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{24} の差は，第 1 相臨床試験における日本人と外国人の差と比較して小さくなった．しかし，アジア人患者の薬物曝露は非アジア人と比較して高く，$AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値として約 1.5 倍であった．なお，アジア人のほとんどは日本で試験に参加した被験者である (薬物動態パラメータが推定された 358 例中 348 例)．

表 2.7.2.3-10　日本人及び外国人の健康成人における薬物動態パラメータの比較

	第 1 相臨床試験 健康成人	
Parameter	日本人 (N=342)	外国人 (N=60)
C_{max} (ng/mL)	120 (16.7 – 282)	66.5 (17.5 – 137)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6527 (1125 - 13560)	3282 (873.6-9114)
C_{24} (ng/mL)	59.0 (8.85 – 109)	33.5 (11.2-102)
体重 (kg) [a]	62.0 (46.0 – 76.8)	80.4 (58.9-101)

算術平均値 (最小値-最大値)
40 mg に用量換算して集計した
a　242 例 (日本人 218 例，外国人 24 例)

表 2.7.2.3-11　アジア人及び非アジア人患者における薬物動態パラメータの比較

	第 3 相臨床試験 患者		
Parameter	アジア人 (N=358)	非アジア人 (N=226)	全体 (N=584)
C_{max} (ng/mL)	103 (23.9 - 244)	70.5 (14.0 - 211)	90.7 (14.0 - 244)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6881 (2186 - 18330)	4645 (1100 - 15600)	6016 (1100 - 18330)
C_{24} (ng/mL) [a]	62.5 (5.81 – 158)	44.9 (0.322 – 209)	55.1 (0.322 – 209)
体重 (kg)	62.4 (40.1 – 109.5)	77.3 (40.8 – 131.0)	68.2 (40.1 – 131.0)

算術平均値 (最小値-最大値)
a　396 例 (アジア人 230 例，非アジア人 166 例)
S-033188 を体重 40 kg 以上 80 kg 未満で 40 mg，80 kg 以上で 80 mg で投与
出典： 5.3.3.5-01，5.3.5.1-02_PK Report_表 1

成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，体重は S-033447 の CL/F, Vc/F, Q/F 及び Vp/F の変動要因であった．さらに，人種 (アジア人及び非アジア人) は CL/F 及び Vc/F の変動要因で，アジア人と比較して非アジア人の CL/F は 1.72 倍，Vc/F は 1.36 倍であった．なお，人種についてアジア人及び非アジア人の構成例数はそれぞれ 799 例及び 310 例であり，アジア人のほとんどは日本で試験に参加した被験者である (789 例)．

これらの結果から，薬物動態に人種の影響はあるものの，2.7.2.3.4.1 項に示すように，体重 80 kg 未満の患者には 40 mg，80 kg 以上の患者には 80 mg とする用量調節により，人種に関わらず適切な範囲内の薬物曝露が得られると判断した．

2.7.2.3.4.6 腎機能の影響

マスバランス試験において，外国人健康成人 6 例を対象に [^{14}C]-S-033188 を 40 mg 空腹時単回経口投与したとき，尿中への放射活性の排泄率は 14.7%，S-033447 の排泄率は 3.28%で，腎排泄の寄与は小さく，放射能の大部分が (80%) 糞中に回収された (2.7.2.2.1.2 項参照).

成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，S-033447 の CL/F について腎機能指標である CLcr が変動要因であるか否かを検討した結果，CLcr は CL/F の変動要因ではなかった．全 1109 例中，腎機能正常被験者 (CLcr 90 mL/min 以上)，軽度腎機能障害患者 (CLcr 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満) 及び中等度腎機能障害患者 (CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) はそれぞれ 885 例，215 例及び 8 例であった．CLcr が不明の被験者は 1 例であった.

以上の結果，S-033447 の消失に対する腎排泄の寄与は小さく，薬物動態に及ぼす腎機能の影響は小さいと考えられることから，腎機能障害による用量調節の必要はないと判断した.

2.7.2.3.4.7 肝機能の影響

肝機能障害患者試験において，肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害患者の各 8 例を対象に S-033188 を 40 mg 空腹時単回経口投与したとき，肝障害が S-033188 及び S-033447 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC の比を表 2.7.2.3-12 に示す．肝機能正常被験者と比較して，中等度肝機能障害患者において，平均値としては C_{max} は低く $AUC_{0\text{-}inf}$ は高かったものの，その程度はそれぞれ 20% (低下)，12% (増加) であり大きな差ではなかった (2.7.2.2.3.1 項参照).

成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，S-033447 の CL/F について肝機能臨床検査値である AST，ALT 及び Tbil 並びに中等度肝機能障害の有無の影響を検討したところ，ALT は S-033447 の CL/F の有意な共変量であった．しかし，ALT が 320 U/L と高値を示した患者の CL/F 推定値 (ベイジアン推定値) は 4.93 L/hr であり，母集団平均値 5.40 L/hr と比較して大きな違いはなかった.

以上の結果から，S-033188 及び S-033447 は主に肝臓で代謝・排泄されるものの，肝機能が S-033447 の薬物動態に及ぼす影響は限定的で，軽度及び中等度肝機能障害患者に対する用量調節は必要ないと判断した．なお，これまでに重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) における S-033188/S-033447 の薬物動態は評価していない.

表 2.7.2.3-12　中等度肝機能障害患者と肝機能正常被験者との S-033447 の薬物動態の比較

Parameter	幾何最小二乗平均値		幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)[a]
	肝機能正常被験者 [N = 8]	中等度肝機能障害患者 [N = 8]	
C_{max} (ng/mL)	95.9	76.7	0.7991 (0.4980, 1.2824)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	4178	4596	1.1000 (0.7650, 1.5819)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	4236	4739	1.1188 (0.7780, 1.6088)

a　中等度肝機能障害患者 / 肝機能正常被験者

出典：5.3.3.3-01_表 11-4

2.7.2.3.4.8 健康成人/患者の影響

本剤投与時のインフルエンザウイルス感染症患者及び健康成人の血漿中 S-033447 濃度推移を図 2.7.2.3-15 に示す．健康成人については，BE/FE 試験 (T081F 試験) において本剤 40 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度データを，患者については第 3 相試験 (T0831 試験，青少年患者を含む) において，日本で治験に参加した患者での血漿中濃度データを用いた．患者において血漿中濃度のばらつきは大きいものの，健康成人と類似した血漿中濃度推移を示した．

日本で実施した健康成人を対象とした BE/FE 試験 (T081F 試験) 及び成人 (第 3 相臨床試験では青少年を含む) インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした第 2 相 (T0821 試験) 及び第 3 相臨床試験 (T0831 試験) において，健康成人及び患者 (日本で治験に参加した患者) での C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を表 2.7.2.3-13 に示す．T081F 試験は本剤 40 mg 空腹時単回経口投与について，第 2 相臨床試験は 40 mg 投与群について集計した．第 2 相及び第 3 相臨床試験における C_{24} は実測値 (投与後 20～28 時間での濃度) を用い，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は母集団薬物動態パラメータによるベイジアン推定値から算出した．患者での各パラメータの算術平均値は，健康成人と比較して同程度の値であった．

成人での母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3.1 項参照) において，健康状態 (健康又はインフルエンザウイルス感染症) であるか否かは CL/F 及び Vc/F に影響しなかった．

以上より，インフルエンザウイルス感染症患者の薬物動態は健康成人と比較して大きな差がないことが示唆された．

図 2.7.2.3-15　インフルエンザウイルス感染症患者及び健康成人における S-033447 の血漿中濃度推移

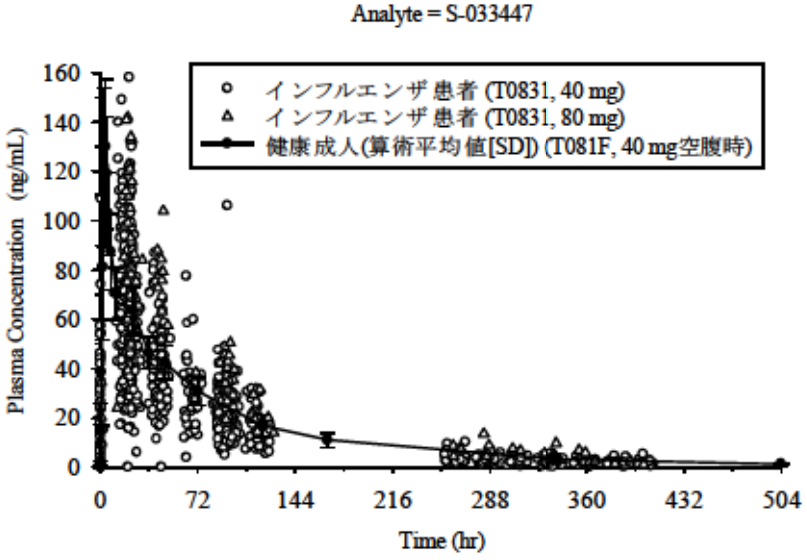


表 2.7.2.3-13　インフルエンザウイルス感染症患者及び健康成人における S-033447 の薬物動態パラメータ

Parameter	健康成人	患者 (第 2 相)	患者 (第 3 相)	患者 (第 3 相)
用量 (mg)	40	40	40	80
例数	14	100	368	78
C_{max} (ng/mL)	133 (66.5 - 159)	101 (36.6 - 252)	96.4 (14.0 - 244)	107 (28.7 - 243)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	7206 (4810 - 9651)	6966 (2941 - 12720)	6160 (1100 - 14690)	8009 (2229 - 18330)
C_{24} (ng/mL) [a]	63.3 (40.7 - 76.5)	61.5 (27.9 - 118)	59.7 (5.81 - 158)	91.1 (39.3 - 142)

算術平均値 (最小値-最大値)
日本で治験に参加した健康成人及び患者
a　第 2 相:64 例，第 3 相 40 mg:193 例，第 3 相 80 mg:24 例
出典：5.3.1.2-02，5.3.3.5-01，5.3.3.5-01_表 11-31，5.3.5.1-02_表 1

2.7.2.3.5 薬物相互作用

2.7.2.3.5.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，CYP 酵素に対する阻害作用を検討した結果，S-033188 は CYP2B6，CYP2C8 及び CYP3A4 を，S-033447 は CYP2B6 及び CYP3A4 を濃度依存的に弱く阻害したが，両化合物ともいずれの CYP 酵素に対しても時間依存的な阻害は示さなかった (2.6.4.5.1.3 項参照)．また，ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において，S-033188 の曝露による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は認められなかった．一方，S-033447 の曝露による CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加が確認されたが，酵素活性の増加は認められなかった (2.6.4.5.1.4 項参照)．

CYP3A4 の選択的基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験の結果，S-033188 及び S-033447 は CYP3A4 活性に影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.4.1 項参照)．

以上から，CYP を介して他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した．

In vitro 試験において各種トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を検討した結果，S-033188 は P-gp を阻害し，S-033447 は BCRP を阻害した (2.6.4.7.2 項参照)．また，S-033447 は OATP1B1, OCT1, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した．一方，OATP1B3, OCT2, OAT1 及び OAT3 に対しては，評価した最高濃度においても 50%以上の阻害作用は認められなかった (2.6.4.7.2 項参照)．また，BSEP を阻害しなかった (2.6.4.7.3 項参照)．

P-gp の典型的基質であるジゴキシンとの薬物相互作用試験の結果，ジゴキシンの C_{max} 及び AUC への影響は認められず，S-033188 は P-gp 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる (2.7.2.2.4.5 項参照)．BCRP の典型基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験の結果，ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 18%及び 17%低下した．しかし，その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.5 項参照)．

以上から，トランスポーターを介して他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した．

2.7.2.3.5.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 試験から S-033447 の主な代謝経路と推測されるグルクロン酸抱合には UGT1A3 が寄与することが示唆された (2.6.4.5.3.2 項参照). UGT 阻害剤であるプロベネシドとの薬物相互作用試験の結果，プロベネシド併用により，S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 21%及び 25%低下した．その差は大きな値ではなく，臨床的に意味のある影響ではないと判断した (2.7.2.2.4.4 項参照).

In vitro 試験において S-033188 及び S-033447 は P-gp の基質であることが示された (2.6.4.7.1 項参照). P-gp の典型阻害剤であるイトラコナゾールとの薬物相互作用試験の結果，S-033188 の単独投与時に比べイトラコナゾール併用投与時の S-033447 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は 33%及び 23%増大した．P-gp 阻害薬の併用により S-033447 の曝露は上昇するものの，臨床的に意味のある影響ではないと考えられる (2.7.2.2.4.2 項参照).

In vitro 試験において S-033447 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示された (2.6.4.7.1 項参照).

2.7.2.3.5.3 オセルタミビルとの相互作用

オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験の結果，オセルタミビルリン酸塩併用時の，S-033447 の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はいずれも変化しなかった．S-033188 併用時の，初回投与時のオセルタミビルの $AUC_{0\text{-}\tau}$ は 23%増大したものの，初回投与時の C_{max} 及び 5 日間投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は変化しなかった．オセルタミビル活性体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ は初回投与時及び 5 日間投与後ともに変化しなかった．したがって，S-033188 とオセルタミビルリン酸塩を併用投与した時，両剤はそれぞれの活性体を含む互いの薬物動態に影響しないことが確認された (2.7.2.2.4.3 項参照).

2.7.2.4 特別な試験

2015/2016 シーズンに実施した成人患者対象第 2 相臨床試験 (T0821 試験)，並びに 2016/2017 シーズンに実施した成人及び青少年患者対象第 3 相臨床試験 (T0831 試験) 及び小児患者対象第 3 相臨床試験 (T0822 試験) における，投与前の臨床分離ウイルスの薬剤感受性及び S-033188 投与によるウイルス薬剤感受性変化について以下に検討した.

2.7.2.4.1 投与前の臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討

T0821 試験及び T0822 試験において投与前に患者から採取された鼻咽頭又は咽頭ぬぐい液試料中のインフルエンザウイルスを培養細胞で増幅し，ウイルスのストックを調製した．プラークアッセイ又は[redacted]アッセイにより EC_{50} (培養細胞へのウイルス感染により形成されるプラーク数又は抗原量を 50%抑制させるために必要な S-033447 の濃度) を測定し，対照ウイルス [A 型：A/Victoria/361/2011 (H3N2)，B 型：B/Wisconsin/1/2010] に対する EC_{50} と比較した．さらに，オセルタミビルリン酸塩を対照薬とした T0831 試験では，臨床分離ウイルスが有するノイラミニダーゼ活性を 50%抑制するために必要なオセルタミビル活性体の濃度を IC_{50} と規定し (NA-star®アッセイ)，対照ウイルス (A 型：A/Puerto Rico/8/34，B 型：B/Lee/40) に対する IC_{50}

と比較した.

さらに, 各試験において投与前のぬぐい液から採取したウイルス遺伝子の PA 領域のアミノ酸多型 (H1N1 型：A/California/07/2009，H3N2 型：A/Texas/50/2012，B 型：B/Brisbane/60/2008 を対照配列とした) が，S-033447 の薬剤感受性に与える影響をリバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて評価した.

2.7.2.4.1.1 2015/2016 シーズン (T0821 試験)

T0821 試験において，ぬぐい液試料中のインフルエンザウイルスを MDCK-SIAT1 細胞で増幅し，プラークアッセイにより測定した S-033447 の EC_{50} を表 2.7.2.4-1 に示す.

投与前の EC_{50} (中央値) は，A/H1N1pdm 型 1.3～1.6 nmol/L，A/H3N2 型 0.74～1.4 nmol/L，B 型 5.6～8.5 nmol/L であった. 対照ウイルスの EC_{50} との比 (中央値) は, A/H1N1pdm 型 1.9～2.2, A/H3N2 型 0.93～3.0，B 型 2.0～2.9 であった.

S-033188 の各投与群において対照ウイルスに対する投与前ウイルスの EC_{50} の比が 10 を超えた試料のうち, 特徴的なアミノ酸多型が認められたのは H1N1pdm 型の V36 (対照株では A36) 及び T545 (対照株では I545) の 2 例であった (5.3.5.4-06 参照). このアミノ酸多型における S-033447 の薬剤感受性 (EC_{50}) について，リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した. その結果，対照ウイルス (A/H1N1 型 : rgA/WSN/33) に対する組換えウイルスの薬剤感受性の比は, H1N1pdm 型の A36V で 3.59, H1N1pdm 型の V545T で 0.73 であり，いずれの組換えウイルスでも S-033447 の薬剤感受性に大きな変化は認められなかった (5.3.5.4-08 参照).

表 2.7.2.4-1　投与前のウイルス型/亜型別の S-033447 感受性 (T0821 試験)

型/亜型	投与群	例数	S-033447 の EC_{50} (nmol/L)		対照ウイルスの EC_{50} との比	
			中央値	[最小値，最大値]	中央値	[最小値，最大値]
A/H1N1pdm	10 mg	60	1.3	[0.13, 7.3]	1.9	[0.15, 16]
	20 mg	67	1.5	[0.22, 5.1]	2.2	[0.50, 15]
	40 mg	58	1.4	[0.20, 4.8]	2.2	[0.41, 10]
	Placebo	65	1.6	[0.13, 4.6]	2.1	[0.36, 11]
A/H3N2	10 mg	12	1.2	[0.34, 3.4]	1.8	[0.85, 10]
	20 mg	5	0.74	[0.29, 5.0]	0.93	[0.57, 15]
	40 mg	12	0.86	[0.35, 1.8]	1.0	[0.41, 2.0]
	Placebo	5	1.4	[0.93, 1.4]	3.0	[1.1, 4.1]
B	10 mg	19	5.6	[0.32, 14]	2.0	[0.097, 4.2]
	20 mg	15	6.2	[1.9, 19]	2.3	[0.70, 5.8]
	40 mg	20	6.8	[1.6, 23]	2.4	[0.48, 8.5]
	Placebo	15	8.5	[4.0, 22]	2.9	[1.2, 6.7]

A型にはA/Victoria/361/2011 (H3N2) を，B型にはB/Wisconsin/1/2010を対照ウイルスとした.
出典：5.3.5.4-05，2.4 項.

2.7.2.4.1.2 2016/2017 シーズン (T0822 試験，T0831 試験)

T0822 試験及び T0831 試験において，ぬぐい液試料中のインフルエンザウイルスを MDCK 細胞で増幅し，[redacted]アッセイにより測定した S-033447 の EC_{50} を表 2.7.2.4-2，表 2.7.2.4-3 及

び表 2.7.2.4-4 に示す.

T0822 試験では，投与前の EC_{50} (中央値) は，A/H1N1pdm 型 17.955 nmol/L，A/H3N2 型 4.480 nmol/L, B 型 18.665 nmol/L であった. 対照ウイルスの EC_{50} との比 (中央値) は, A/H1N1pdm 型 3.2，A/H3N2 型 0.9，B 型 1.2 であった．なお，対照ウイルスに対する投与前のウイルスの EC_{50} の比が 10 を超えたものは認められなかった.

T0831 試験では, ITTI 集団及び 20 歳以上 65 歳未満の部分集団での投与前の EC_{50} (中央値) は, A/H1N1pdm 型 11.155～17.985 nmol/L, A/H3N2 型 4.215～5.500 nmol/L, B 型 42.540～55.720 nmol/L であった．対照ウイルスの EC_{50} との比 (中央値) は，A/H1N1pdm 型 2.0～3.2，A/H3N2 型 0.8～1.0，B 型 1.0～1.2 であった.

表 2.7.2.4-2　投与前のウイルス型/亜型別の S-033447 感受性 (T0822 試験)

型/亜型	例数	S-033447 の EC_{50} (nmol/L)		対照ウイルスの EC_{50} との比	
		中央値	[最小値, 最大値]	中央値	[最小値, 最大値]
A/H1N1pdm	2	17.955	[17.86, 18.05]	3.2	[3.2, 3.2]
A/H3N2	79	4.480	[0.23, 44.78]	0.9	[0.0, 7.7]
B	8	18.665	[15.22, 57.12]	1.2	[1.0, 3.6]

A型にはA/Victoria/361/2011 (H3N2) を，B型にはB/Wisconsin/1/2010を対照ウイルスとした.
出典：5.3.5.2-01 Table14.2.11.1

表 2.7.2.4-3　投与前のウイルス型/亜型別の S-033447 感受性 (T0831 試験，ITTI)

型/亜型	投与群	例数	S-033447 の EC_{50} (nmol/L)		対照ウイルスの EC_{50} との比	
			中央値	[最小値, 最大値]	中央値	[最小値, 最大値]
A/H1N1pdm	S-033188 群	6	17.985	[5.75, 18.04]	3.2	[1.1, 3.4]
	プラセボ群	7	11.190	[6.19, 18.43]	2.0	[1.2, 3.3]
A/H3N2	S-033188 群	349	5.500	[0.03, 38.79]	1.0	[0.0, 7.2]
	プラセボ群	173	4.680	[0.05, 90.77]	0.9	[0.0, 15.9]
B	S-033188 群	32	55.720	[13.64, 59.64]	1.2	[0.4, 3.3]
	プラセボ群	17	42.540	[16.32, 75.47]	1.2	[0.9, 3.1]

A 型には A/Victoria/361/2011 (H3N2) を，B 型には B/Wisconsin/1/2010 を対照ウイルスとした.
混合感染例を除外して解析した.
出典：5.3.5.4-17

表 2.7.2.4-4　投与前のウイルス型/亜型別の S-033447 感受性 (T0831 試験，20 歳以上)

型/亜型	投与群	例数	S-033447 の EC_{50} (nmol/L)		対照ウイルスの EC_{50} との比	
			中央値	[最小値, 最大値]	中央値	[最小値, 最大値]
A/H1N1pdm	S-033188 群	6	17.985	[5.75, 18.04]	3.2	[1.1, 3.4]
	Oseltamivir 群	2	11.155	[8.47, 13.84]	2.0	[1.5, 2.4]
A/H3N2	S-033188 群	283	5.250	[0.03, 38.79]	1.0	[0.0, 7.2]
	Oseltamivir 群	302	4.215	[0.10, 41.86]	0.8	[0.0, 7.3]
B	S-033188 群	28	44.955	[13.64, 57.63]	1.2	[0.4, 3.1]
	Oseltamivir 群	29	52.360	[9.65, 92.31]	1.0	[0.2, 5.1]

A 型には A/Victoria/361/2011 (H3N2) を，B 型には B/Wisconsin/1/2010 を対照ウイルスとした.
混合感染例を除外して解析した.
出典：5.3.5.4-17

T0831 試験において，ぬぐい液試料中のインフルエンザウイルスに対するオセルタミビルの IC_{50} を表 2.7.2.4-5 に示す．

T0831 試験の 20 歳以上 65 歳未満の部分集団での投与前のオセルタミビルの IC_{50} (中央値) は，A/H1N1pdm 型 0.290～0.340 nmol/L，A/H3N2 型 0.340 nmol/L，B 型 1.520～1.575 nmol/L であった．対照ウイルスの IC_{50} との比 (中央値) は，A/H1N1pdm 型 0.7～0.9，A/H3N2 型 1.0，B 型 0.8 であった．

表 2.7.2.4-5　投与前のウイルス型/亜型別の Oseltamivir 感受性 (T0831 試験，20 歳以上)

型/亜型	投与群	例数	Oseltamivir の IC_{50} (nmol/L)		対照ウイルスの IC_{50} との比	
			中央値	[最小値，最大値]	中央値	[最小値，最大値]
A/H1N1pdm	S-033188 群	5	0.340	[0.20, 0.43]	0.9	[0.7, 3.6]
	Oseltamivir 群	2	0.290	[0.18, 0.40]	0.7	[0.4, 1.0]
A/H3N2	S-033188 群	125	0.340	[0.13, 0.86]	1.0	[0.3, 5.4]
	Oseltamivir 群	132	0.340	[0.03, 0.86]	1.0	[0.3, 12.0]
B	S-033188 群	29	1.520	[0.02, 6.06]	0.8	[0.0, 1.9]
	Oseltamivir 群	30	1.575	[0.09, 9.78]	0.8	[0.1, 3.1]

A 型には A/Puerto Rico/8/34 を，B 型には B/Lee/40 を対照ウイルスとした．
混合感染例を除外して解析した．
出典：5.3.5.4-17

2.7.2.4.2 S-033188 投与によるウイルスの薬剤感受性変化の検討

S-033188 は，代謝により生成した S-033447 がインフルエンザウイルスのポリメラーゼ酸性タンパク質 (PA) が有する cap-dependent endonuclease (CEN) に作用し，ウイルス遺伝子の転写反応を阻害することでウイルスの増殖を抑制する．S-033447 と PA の N 末端領域とのドッキングモデルから，CEN 活性中心において S-033447 と直接的に相互作用する可能性が高いアミノ酸残基は，A20，M21，Y24，E26，K34，A37，I38，H41，E80，R84，L106，D108，E119，I120，G121，Y130 及び K134 (H1N1pdm 型の配列を基準に記載) と考えられている (2.4.5.1.1 項参照)．

S-033188 投与によるウイルスの薬剤感受性変化を検討するため，まず，T0821 試験，T0822 試験，及び T0831 試験の各試験において S-033188 を投与された患者の鼻咽頭又は咽頭ぬぐい液から採取した投与前後のウイルス遺伝子の PA 領域の塩基配列を解析し，投与により誘導されたと考えられるアミノ酸置換の有無を評価した．次に，投与により誘導されたと考えられるアミノ酸置換が S-033447 及びノイラミニダーゼ阻害薬の薬剤感受性に与える影響をリバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて評価し，さらに，培養細胞におけるこの組換えウイルスの増殖性の変化も検討した．また，認められたアミノ酸置換がウイルス力価及び臨床症状に与えた影響を評価した．これらの検討結果を，試験ごとに 2.7.2.4.2.1 項～2.7.2.4.2.3 項に示す．

これらの結果，インフルエンザウイルス感染症患者において S-033188 投与により認められた感受性低下を伴う主なアミノ酸置換は I38 のアミノ酸置換であった．この I38 アミノ酸置換をもつ組換えウイルスの *in vitro* 増殖性は低く，ノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性に変化は認められなかった．さらに，I38 アミノ酸置換がインフルエンザ症状又は発熱などの臨床症状に影響を与える可能性は低いことが示唆された．以上のことから，S-033188 投与により本剤に

対する薬剤感受性低下を示す変異ウイルスが生じる可能性はあるものの，この薬剤感受性が低下したウイルスには病原性や伝播性に関連すると考えられる増殖能は著しく低下しており，また，ノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性の低下は示さなかった．さらに，この薬剤感受性が低下したウイルスは一過性のウイルス力価の上昇が認められたものの，臨床症状を遷延化させる傾向も認められなかったことから，S-033188 の臨床使用において大きな問題にならないと考えられる．

2.7.2.4.2.1 2015/2016 シーズン (T0821 試験)

T0821 試験では，S-033188 が投与された患者のうち，投与前と投与後の最終評価時点ともに塩基配列解析が可能だった患者 182 例のぬぐい液から採取したウイルス RNA をウイルス増幅をせずに抽出し，サンガー法により PA 領域の塩基配列を解析した [解析可能なウイルス量下限：1.03×10^5 copy/mL (A/H1N1pdm 型)，1.52×10^5 copy/mL (A/H3N2 型) 又は 2.42×10^5 copy/mL (B 型)]．S-033188 投与後の PA 領域のアミノ酸置換は，5 例 [A/H1N1pdm 型の I38T が 2 例，A/H1N1pdm 型の I38F が 2 例，B 型の R548G が 1 例 (ただし R548R との混合)] に認められた．さらに，投与後にウイルス力価が前評価時点より増加が認められた 8 例の患者を対象に，投与後に得られた全ての試料から PA 領域の塩基配列を解析した．その結果，PA 領域のアミノ酸置換は 1 例 (A/H1N1pdm 型の E23K) に認められた (5.3.5.4-06 参照)．

これら 6 例で認められたアミノ酸置換における S-033447 の薬剤感受性 (EC_{50}) について，リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した．その結果，各型/亜型の対照ウイルス (A/H1N1 型：rgA/WSN/33，B 型：rgB/Maryland/1/59) に対する組換えウイルスの EC_{50} の比は，A/H1N1pdm 型の I38T では 27.24，A/H1N1pdm 型の I38F では 10.61，B 型の R548G では 0.88，A/H1N1pdm 型の E23K では 4.74 であり，比が 10 倍を超えた A/H1N1pdm 型の I38T 及び I38F のアミノ酸置換では，S-033447 の薬剤感受性が低下したと考えられた (5.3.5.4-08 参照)．さらに，上記と同様に，これらアミノ酸置換におけるオセルタミビルの薬剤感受性 (IC_{50}) について遺伝子組換えウイルスを用いて検討した．その結果，各型/亜型の対照ウイルス [A/H1N1 型：rgA/WSN/33，B 型：rgB/Maryland/1/59] に対する組換えウイルスの IC_{50} の比は，A/H1N1pdm 型の I38T では 1.00，A/H1N1pdm 型の I38F では 1.13，B 型の R548G では 0.76，A/H1N1pdm 型の E23K では 1.07 であり，いずれの組換えウイルスでもオセルタミビルの薬剤感受性に変化はなかった (5.3.5.4-09 参照)．

上述の S-033447 の薬剤感受性が対照ウイルスと比較して 10 倍以上低下した A/H1N1pdm 型の I38T 及び I38F のアミノ酸置換がウイルス増殖性に与える影響を，リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した．MDCK 細胞感染後 24 時間におけるウイルス力価 ($\log TCID_{50}$/mL) は，対照ウイルス (rgA/WSN/33) では 5.56，A/H1N1pdm 型の I38T では 2.78，A/H1N1pdm 型の I38F では 3.28 であり，対照ウイルスと比較して組換えウイルスの方が低かった (5.3.5.4-12 参照)．

I38 アミノ酸置換がウイルス力価に与える影響を検討するため，I38 アミノ酸置換の有無別のウイルス力価を評価した．その結果，ウイルス力価は I38 アミノ酸置換の有無にかかわらず，投与後から速やかに減少し，Day 2 又は Day 3 には定量下限付近まで減少した．その後，I38 ア

ミノ酸置換を有する患者において，多くのアミノ酸置換が検出された Day 6 でウイルス力価の上昇が認められ，Day 9 まで持続していた (表 2.7.2.4-6，図 2.7.2.4-1 参照).

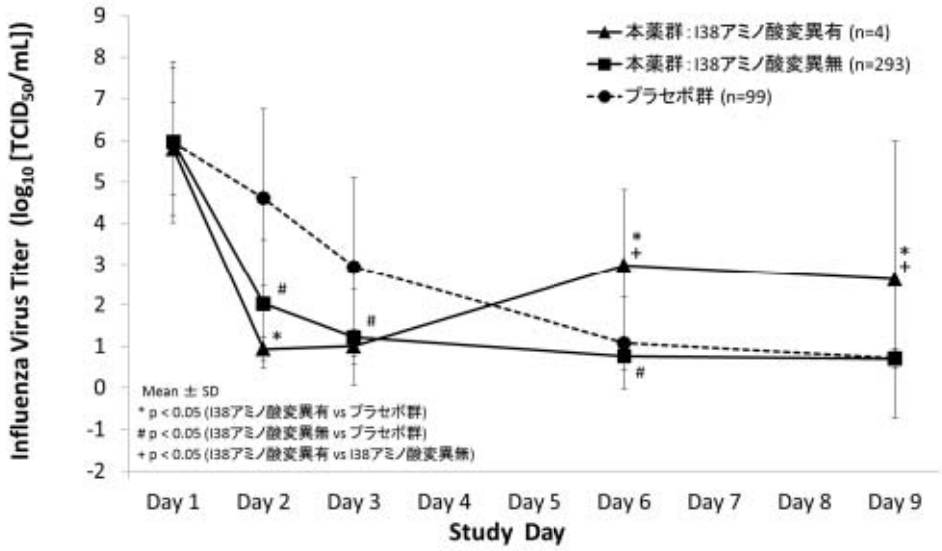
S-033447 の薬剤感受性が低下したアミノ酸置換が検出された 4 例のインフルエンザ症状及び発熱を評価した．この 4 例でアミノ酸置換が認められた時点は，Day 6 以降が 3 例，Day 9 が 1 例であったことから，Day 6 以降のインフルエンザ症状と発熱を評価した．その結果，2 例では，Day 6 以降にインフルエンザ症状及び発熱の悪化は認められず，2 例では試験期間中にインフルエンザ症状スコアに明らかな変化はなく，Day 6 以降の発熱も認められなかった．したがって，I38T 及び I38F のアミノ酸置換によりインフルエンザ症状や発熱が再燃する可能性は低いと考えられた.

表 2.7.2.4-6　アミノ酸置換有無別のウイルス力価 (T0821 試験)

観測時点		S-033188 PA/I38 のアミノ酸置換 あり	S-033188 PA/I38 のアミノ酸置換 なし	プラセボ
Day 1	例数	4	293	99
	平均値	5.80	5.97	5.95
	標準偏差	1.12	1.77	1.94
	p 値[a] vs プラセボ	0.5618	0.8209	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.7869	–	–
Day 2	例数	4	290	98
	平均値	0.93	2.03	4.61
	標準偏差	0.29	1.56	2.13
	p 値[a] vs プラセボ	0.0032	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.1332	–	–
Day 3	例数	2	204	65
	平均値	1.00	1.22	2.94
	標準偏差	0.42	1.16	2.17
	p 値[a] vs プラセボ	0.3103	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.5712	–	–
Day 6	例数	4	287	98
	平均値	2.98	0.76	1.08
	標準偏差	1.83	0.32	1.11
	p 値[a] vs プラセボ	0.0048	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	<0.0001	–	–
Day 9	例数	3	288	97
	平均値	2.63	0.70	0.72
	標準偏差	3.35	0.00	0.23
	p 値[a] vs プラセボ	<0.0001	0.0808	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	<0.0001	–	–

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
単位：$\log_{10}$ [$TCID_{50}$/mL].
a　喫煙習慣 (有無) 及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした van Elteren 検定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_ADD_E_SAR_CTD_TAB70_06)

図 2.7.2.4-1　アミノ酸置換有無別のウイルス力価の推移 (T0821 試験)



2.7.2.4.2.2 2016/2017 シーズン (T0822 試験)

T0822 試験では，投与前と投与後の最終評価時点ともに塩基配列解析が可能だった患者 77 例のぬぐい液から採取したウイルス RNA をウイルス増幅をせずに抽出し，サンガー法により PA 領域の塩基配列を解析した [解析可能なウイルス量下限： A/H1N1pdm 型，A/H3N2 型及び B 型：4 $\log_{10}$10 (viral particle/mL)]. S-033188 投与後の PA 領域に認められた I38 のアミノ酸置換は，15 例 [A/H3N2 型の I38T が 12 例 (I38I との混合 4 例を含む)，A/H3N2 型の I38M が 3 例 (I38I との混合 1 例を含む)] に認められた (5.3.5.2-01，Table14.2.10.2 参照)．さらに，投与後にウイルス力価が前評価時点より増加が認められた全ての患者 (25 例) を対象に，投与後に得られた全ての試料から PA 領域の塩基配列を解析した．その結果，新たに A/H3N2 型の I38T が 3 例 (I38I との混合 1 例を含む) に認められた (5.3.5.4-16 参照)．なお，これらの I38 のアミノ酸置換以外では，A/H3N2 型で 9 種類のアミノ酸置換 (A/H3N2 型の I38T との混合として検出された E623K 及び S60P を含む) が各 1 例に認められた．

本試験で認められた I38 アミノ酸に関連する A/H3N2 型の I38T 及び I38M のアミノ酸置換における S-033447 の EC_{50} について，リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した．その結果，対照ウイルス (rgA/Victoria/3/75) に対する組換えウイルスの EC_{50} の比は，A/H3N2 型の I38T では 56.59，A/H3N2 型の I38M では 13.77 であり，A/H3N2 型の I38T 及び I38M のアミノ酸置換では S-033447 の薬剤感受性が低下したと考えられた (5.3.5.4-08，5.3.5.4-10 参照)．さらに，T0821 試験と同様に，これらアミノ酸置換におけるオセルタミビルの IC_{50} について遺伝子組換えウイルスを用いて検討したが，オセルタミビルの薬剤感受性に変化はなかった (5.3.5.4-11 参照)．

これら A/H3N2 型の I38T 及び I38M のアミノ酸置換がウイルス増殖性に与える影響を，リバースジェネティクス法により作製した遺伝子組換えウイルスを用いて検討した．MDCK 細胞感染後 24 時間におけるウイルス力価 (log $TCID_{50}$/mL) は，対照ウイルス (rgA/Victoria/3/375) では

5.83，A/H3N2 型で I38T では 4.11，A/H3N2 型の I38M では 5.06 であり，対照ウイルスと比較して組換えウイルスの方が低かった (5.3.5.4-12 参照).

I38 アミノ酸置換がウイルス力価に与える影響を検討するため，I38 アミノ酸置換の有無別のウイルス力価を評価した．その結果，ウイルス力価は I38 アミノ酸置換の有無にかかわらず，投与後から速やかに減少し，Day 2 又は Day 3 には定量下限付近まで減少した．その後，I38 アミノ酸置換を有する患者において，多くのアミノ酸置換が検出された Day 6 で一過性のウイルス力価の上昇が認められたが，Day 9 にはほぼ消失していた (表 2.7.2.4-7，図 2.7.2.4-2 参照).

I38 のアミノ酸置換がインフルエンザ症状又は発熱に与える影響を検討するため，I38 のアミノ酸置換の有無別のインフルエンザ症状 (Day 6 以降に中等度以上の咳，鼻づまりが 21.5 時間以上持続と定義, 表 2.7.2.4-8 参照) 及び発熱 (Day 6 以降に 37.5℃が 12 時間以上持続と定義) を評価した．なお，I38 のアミノ酸置換が認められた 18 例の患者のうち，Day 3 で検出された 1 例を除き，Day 6 以降 (Day 6 が 12 例，Day9 以降が 5 例) に I38 のアミノ酸置換が検出されたことから，Day 6 以降のインフルエンザ症状と発熱を評価した．その結果，Day 6 以降のインフルエンザ症状は，I38 のアミノ酸置換の有無にかかわらず約 15%の患者で認められたことから，I38 のアミノ酸置換とインフルエンザ症状との関連性は低いと考えられた．また，Day 6 以降の発熱は 1 例に認められたが，この患者では I38 のアミノ酸置換は検出されなかった．したがって，I38 のアミノ酸置換が検出された患者は，検出されなかった患者と比較して，特徴的なインフルエンザ症状や発熱の持続や再燃は認められず, I38 のアミノ酸置換が臨床症状に影響を与える可能性は低いと考えられた.

表 2.7.2.4-7　アミノ酸置換有無別のウイルス力価 (T0822 試験)

観測時点		PA/I38 のアミノ酸置換	
		あり	なし
Day 1	例数	18	83
	平均値	5.64	5.16
	標準偏差	1.37	2.02
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.4690	–
Day 2	例数	18	83
	平均値	0.89	1.08
	標準偏差	0.51	0.97
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.6599	–
Day 3	例数	13	48
	平均値	0.88	1.01
	標準偏差	0.43	1.10
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.1974	–
Day 4	例数	5	47
	平均値	0.98	0.79
	標準偏差	0.33	0.29
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.0076	–
Day 6	例数	18	83
	平均値	2.14	0.83
	標準偏差	1.21	0.59
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	<0.0001	–

観測時点		PA/I38 のアミノ酸置換	
		あり	なし
Day 9	例数	18	83
	平均値	1.17	0.73
	標準偏差	0.85	0.21
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.0001	–

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
単位：log_{10} [$TCID_{50}$/mL].
出典：社内資料 (CTD 用解析_ADD_E_SAR_CTD_TAB70_04)

図 2.7.2.4-2 アミノ酸置換有無別のウイルス力価の推移 (T0822 試験)

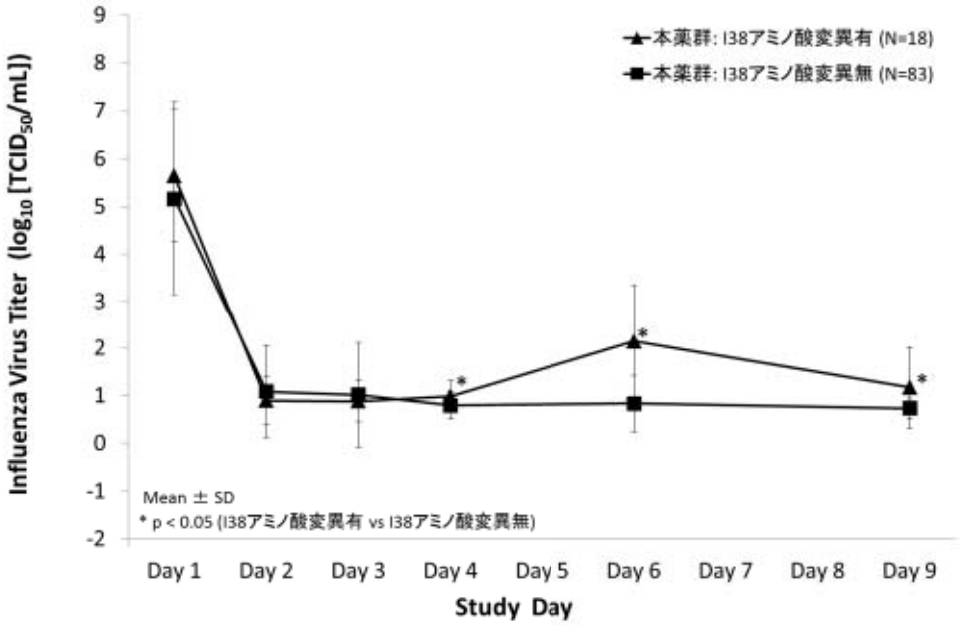


表 2.7.2.4-8 アミノ酸置換有無別の Day 6 以降におけるインフルエンザ症状の有無 (T0822 試験)

		PA/I38 のアミノ酸置換	
		あり	なし
		N=17	N=86
インフルエンザ症状[a]	あり	3 (17.6%)	11 (12.8%)
	なし	14 (82.4%)	75 (87.2%)
p 値[b]		0.6978	—

ITTI 集団で且つ Day 6 以降にインフルエンザ症状 (中等度以上の咳，鼻づまり) が評価された患者を対象とした． (ITT 集団 104 例中，患者日記の情報が得られていない 1 例を除外した計 103 例を対象とした．)
a Day 6 以降に中等度以上の「咳」又は「鼻づまり (鼻水を含む)」の呼吸器症状が認められ，その症状が 21.5 時間以上持続.
b Fisher の正確検定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_ADD_E_SAR_CTD_TAB2_07_02_04_03)

2.7.2.4.2.3 2016/2017 シーズン (T0831 試験)

PA 領域の塩基配列の解析を T0822 試験と同様の方法 (2.7.2.4.2.2 項参照) で実施した．S-033188 が投与された患者のうち，投与前と投与後の最終評価時点ともに塩基配列解析が可能だった患者 370 例中，T0821 試験及び T0822 試験で認められた I38 のアミノ酸置換は，36 例 [A/H3N2 型の I38T が 35 例 (I38I との混合 3 例，I38T/T と I38I と I38M との混合 2 例を含む)，A/H3N2 型の I38M が 1 例 (I38I との混合)，B 型の I38T が 1 例 (I38I との混合．A/H3N2 型の I38T と I38I との混合例と同一患者)] に認められた．

I38 アミノ酸置換がウイルス力価に与える影響を検討するため，I38 アミノ酸置換の有無別のウイルス力価を評価した．その結果，ウイルス力価は I38 アミノ酸置換の有無にかかわらず，40/80 mg 群では投与後から速やかに減少し，Day 2 又は Day 3 では定量下限付近まで減少した．その後，I38 アミノ酸置換を有する患者において，多くのアミノ酸置換が検出された Day 5 又は Day 6 で一過性のウイルス力価の上昇が認められたが，Day 9 にはほぼ消失していた (表 2.7.2.4-9，図 2.7.2.4-3 参照)．

I38 のアミノ酸置換がインフルエンザ症状又は発熱に与える影響を検討するため，T0822 試験と同様の方法 (2.7.2.4.2.2 項参照) で，I38 のアミノ酸置換の有無別のインフルエンザ症状 (Day 5 以降に中等度以上のインフルエンザ症状が 1 つ以上認められ，その症状が 21.5 時間以上持続) 及び発熱 (Day 5 以降に 37.0°C 以上が 12 時間以上持続) を評価した．なお，I38 のアミノ酸置換が認められた 36 例の患者のうち，Day 3 (A/H3N2 型と B 型との混合感染例における A/H3N2 型のアミノ酸置換) 及び Day 4 で検出された 2 例を除き，Day 5 以降に I38 のアミノ酸置換が検出されたことから，Day 5 以降のインフルエンザ症状と発熱を評価した．その結果，Day 5 以降，インフルエンザ症状は 40/80 mg 群の I38 のアミノ酸置換の有無にかかわらず約 15%の患者で認められ，発熱も 40/80 mg 群の I38 のアミノ酸置換の有無にかかわらず約 10%の患者で認められ，これらはプラセボ群と同様の頻度であった (表 2.7.2.4-10，表 2.7.2.4-11 参照)．したがって，I38 のアミノ酸置換が検出された患者は，検出されなかった患者と比較して，特徴的なインフルエンザ症状や発熱の持続や再燃は認められず，I38 のアミノ酸置換が臨床症状に影響を与える可能性は低いと考えられた．

表 2.7.2.4-9　アミノ酸置換有無別のウイルス力価 (T0831 試験)

観測時点		40/80 mg PA/I38 のアミノ酸置換 あり	40/80 mg PA/I38 のアミノ酸置換 なし	プラセボ
Day 1	例数	34	393	210
	平均値	6.38	5.74	5.56
	標準偏差	1.53	1.89	1.89
	p 値[a] vs プラセボ	0.0265	0.2010	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.1743	–	–
Day 2	例数	34	380	201
	平均値	1.36	1.37	4.35
	標準偏差	0.99	1.28	1.98
	p 値[a] vs プラセボ	<0.0001	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.5870	–	–

観測時点		40/80 mg PA/I38 のアミノ酸置換 あり	40/80 mg PA/I38 のアミノ酸置換 なし	プラセボ
Day 3	例数	34	372	193
	平均値	1.22	0.93	2.58
	標準偏差	1.06	0.78	2.05
	p 値[a] vs プラセボ	0.0001	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.0003	–	–
Day 4	例数	7	107	57
	平均値	1.79	0.82	1.70
	標準偏差	1.73	0.52	1.56
	p 値[a] vs プラセボ	0.9645	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	0.0093	–	–
Day 5	例数	30	376	192
	平均値	2.33	0.73	1.13
	標準偏差	1.20	0.16	1.05
	p 値[a] vs プラセボ	<0.0001	<0.0001	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	<0.0001	–	–
Day 6	例数	6	91	48
	平均値	2.67	0.71	0.84
	標準偏差	1.68	0.05	0.49
	p 値[a] vs プラセボ	<0.0001	0.0792	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	<0.0001	–	–
Day 9	例数	34	374	197
	平均値	0.91	0.71	0.72
	標準偏差	0.73	0.16	0.11
	p 値[a] vs プラセボ	0.0249	0.1669	–
	p 値[a] vs アミノ酸置換なし	<0.0001	–	–

ITTI 集団で投与前にウイルス力価が陽性であった患者を対象とした.
単位：log_{10} [$TCID_{50}$/mL].
a　地域及び投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコアを層別因子とした van Elteren 検定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_ADD_E_SAR_CTD_TAB70_2)

図 2.7.2.4-3　アミノ酸置換有無別のウイルス力価の推移 (T0831 試験)

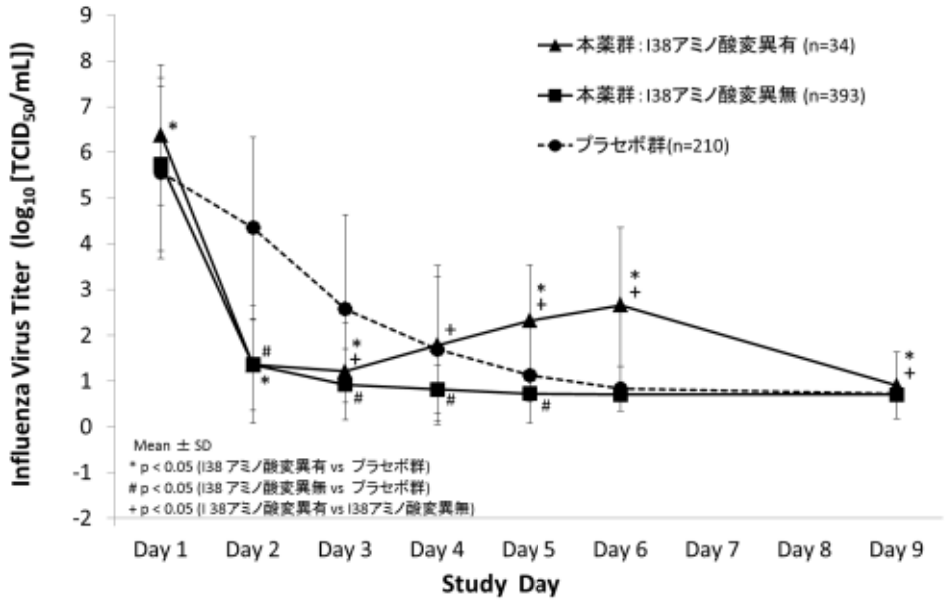


表 2.7.2.4-10　アミノ酸置換有無別の Day 5 以降におけるインフルエンザ症状の有無 (T0831 試験)

		40/80 mg		Placebo
		PA/I38 のアミノ酸置換		
		あり	なし	N=226
		N=36	N=414	
インフルエンザ症状[a]	あり	6 (16.7%)	67 (16.2%)	44 (19.5%)
	なし	30 (83.3%)	347 (83.8%)	182 (80.5%)
p 値[b]		1.0000	—	—

ITTI 集団で且つ Day 5 以降に中等度以上のインフルエンザ症状が評価された患者を対象とした.
a　Day 5 以降に，中等度以上のインフルエンザ症状が 1 つ以上認められ，その症状が 21.5 時間以上持続.
b　Fisher の正確検定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_ADD_E_SAR_CTD_TAB2_07_02_04-01)

表 2.7.2.4-11　アミノ酸置換有無別の Day 5 以降における発熱の有無 (T0831 試験)

		40/80 mg		Placebo
		PA/I38 のアミノ酸置換		
		あり	なし	N=226
		N=36	N=410	
発熱[a]	あり	3 (8.3%)	36 (8.8%)	19 (8.4%)
	なし	33 (91.7%)	374 (91.2%)	207 (91.6%)
p 値[b]		1.0000	—	—

ITTI 集団で且つ Day 5 以降に発熱が認められた患者を対象とした.
a　Day 5 以降に，37.0°C 以上の発熱が認められ，12 時間以上持続.
b　Fisher の正確検定.
出典：社内資料 (CTD 用解析_ADD_E_SAR_CTD_TAB2_07_02_04-02)

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (S-033447 の薬物動態)

試験番号 (国)	剤形 /ロット番号	試験目的	試験デザイン	被験者数登録数 (男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与	S-033447 の薬物動態パラメータ幾何平均値 (%幾何変動係数)[a]					添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
T0811 (日本)	懸濁剤 /A[redacted]006	安全性，忍容性，薬物動態	二重盲検，無作為化，プラセボ対照	40 (40/0) /30	日本人健康成人男性 (実薬群 26.3 歳, 20–37；プラセボ群 30.0 歳，22-45)	6 mg	11.0 (22.3)	2.00 (1.00，2.50)	1018 (35.7)	90.9 (55.7)	4.99 (35.7)	5.3.3.1-01
						20 mg	40.2 (32.5)	3.50 (1.50, 4.00)	2419 (24.8)	48.9 (30.1)	6.99 (24.8)	
						40 mg 空腹時	123 (31.0)	3.50 (3.50, 5.00)	6669 (20.8)	85.9 (8.2)	5.07 (20.8)	
						40 mg 食後	40.9 (10.6)	5.00 (3.00, 12.00)	3971 (18.5)	86.8 (7.7)	8.52 (18.5)	
						40 mg 食間	52.3 (20.0)	4.50 (2.00, 8.00)	4427 (22.1)	94.0 (10.2)	7.64 (22.1)	
						60 mg	193 (15.7)	3.25 (2.50, 4.00)	9141 (17.5)	75.2 (15.3)	5.55 (17.5)	
						80 mg	253 (23.9)	3.50 (2.50, 4.00)	11970 (27.8)	75.9 (11.1)	5.65 (27.8)	
T0817 (イギリス)	懸濁剤 (^{14}C 標識体) /[redacted]	安全性，忍容性，薬物動態	非盲検	6 (6/0) /6	外国人健康成人男性 (47.0 歳，37-62)	40 mg	65.6 (19.7)	3.51 (2.00，8.00)	3776 (21.1)	93.7 (18.0)	8.83 (21.1)	5.3.3.1-02
T0816 (日本)	20 mg 錠 /CR[redacted]017	安全性，忍容性，薬物動態	二重盲検，無作為化，プラセボ及び実薬対照, 4 期クロスオーバー	64 (40/24) /64	日本人健康成人 (32.1, 20-46)	40 mg	157 (35.4)	4.00 (2.00，5.00)	6241 (25.6)	42.8 (19.4)	5.42 (25.6)	5.3.4.1-01
						80 mg	291 (36.5)	3.00 (2.00，5.00)	10140 (28.8)	36.8 (17.2)	6.68 (28.8)	
T081B (米国)	20 mg 錠 /S[redacted]009	安全性，忍容性，薬物動態	非盲検	40 (23/17) /40	外国人肝機能正常者 (61.5, 49-69)	40 mg	95.9 (44.3)	3.00 (2.00, 4.00)	4236 (47.9)	73.5 (52.3)	7.99 (47.9)	5.3.3.3-01
					外国人中等度肝機能障害者 (61.8，49-70)	40 mg	76.7 (69.9)	2.50 (1.00, 4.00)	4739 (37.8)	94.8 (27.4)	7.14 (37.8)	

a T_{max} は中央値 (最小値，最大値).

表 2.7.2.5-2 薬物相互作用試験の要約

試験番号 (国)	剤形 /ロット番号	被験者数登録数(男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢，年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態パラメータ，幾何平均値 (%幾何変動係数) [a]					幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)		添付資料番号
				試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC_{0-inf}	
T0814 (米国)	20 mg 錠 /S[redacted]011	12 (11/1) /12	外国人健康成人 (35.9 歳，27-48)	ミダゾラム 5mg (経口)	S-033188 40 mg	23.8 (46.2)	0.50 (0.50, 1.00)	60.97 (64.4)	3.63 (40.6)	82.0 (64.4)	1.0014 (0.9170, 1.0936)	0.9906 (0.9423, 1.0414)	5.3.2.2 -12
				ミダゾラム 5 mg (経口)	-	23.8 (50.4)	0.63 (0.50, 1.00)	61.55 (68.0)	4.00 (46.9)	81.2 (68.0)			
				S-033188 40 mg	ミダゾラム 5 mg (経口)	58.8 (58.7)	4.51 (0.75, 12.00)	2530 (63.2)	40.2 (20.6)	-	-	-	
T0815 (米国)	20 mg 錠 /S[redacted]011	12 (7/5) /12	外国人健康成人 (39.8 歳，26-50)	S-033188 20 mg	イトラコナゾール 200 mg	40.3 (43.1)	4.00 (2.00, 6.00)	2859 (42.0)	75.8 (25.6)	5.92 (42.0)	1.3271 (1.1373, 1.5485)	1.2251 (1.0873, 1.3804)	5.3.2.2 -13
				S-033188 20 mg	-	30.3 (48.9)	4.00 (1.00, 5.00)	2333 (40.6)	68.6 (35.1)	7.25 (40.6)			
				イトラコナゾール 200 mg	S-033188 20 mg	439 (64.9)	4.00 (2.00, 4.00)	5271 [b] (77.0)	-	-	-	-	
T0818 (国内)	20 mg 錠 /S[redacted]011	18 (18/0) /18	日本人健康成人 (37.7 歳，21-49)	S-033188 40 mg	オセルタミビルリン酸塩 75 mg	141 (31.8)	4.00 (3.00, 5.00)	6803 (27.3)	94.6 (26.4)	4.97 (27.3)	1.0288 (0.9190, 1.1517)	1.0057 (0.9575, 1.0563)	5.3.2.2 -14
				S-033188 40 mg	-	137 (42.7)	4.00 (3.00, 5.00)	6764 (30.5)	96.5 (27.9)	5.00 (30.5)			
				オセルタミビル [オセルタミビルリン酸塩 75 mg (Day 1)]	S-033188 40 mg	80.7 (48.5)	0.50 (0.50, 1.00)	175.6 [b] (24.6)	-	-	0.9664 (0.8199, 1.1392)	1.2278 [b] (1.1366, 1.3264)	
				オセルタミビル[オセルタミビルリン酸塩 75 mg (Day 1)]	-	84.3 (52.1)	0.50 (0.50. 1.00)	142.2 [b] (30.9)	-	-			

試験番号 (国)	剤形 /ロット番号	被験者数登録数(男性/女性) /PK 解析対象数	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態パラメータ, 幾何平均値 (%幾何変動係数) [a]					幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間)		添付資料番号
				試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC_{0-inf}	
				オセルタミビル活性体 [オセルタミビルリン酸塩 75 mg (Day 1)]	S-033188 40 mg	386 (22.9)	5.00 (4.00, 6.00)	2931 [b] (23.1)	-	-	0.9594 (0.9074, 1.0145)	0.9591 [b] (0.9179, 1.0021)	
				オセルタミビル活性体 [オセルタミビルリン酸塩 75 mg (Day 1)]	-	402 (29.0)	5.00 (3.00, 6.00)	3063 [b] (26.3)	-	-			
				オセルタミビル [オセルタミビルリン酸塩 75 mg (5 日間反復)]	S-033188 40 mg	70.9 (37.6)	2.00 (1.00, 4.00)	187.2 [b] (24.0)	-	-	0.9559 (0.8263, 1.1058)	1.0672 [b] (0.9937, 1.1462)	
				オセルタミビル[オセルタミビルリン酸塩 75 mg (5 日間反復)]	-	74.5 (38.6)	2.00 (0.50. 4.00)	175.5 [b] (26.0)	-	-			
				オセルタミビル活性体 [オセルタミビルリン酸塩 75 mg (5 日間反復)]	S-033188 40 mg	474 (22.5)	5.00 (3.00, 8.00)	4209 [b] (21.2)	-	-	0.9648 (0.9299, 1.0010)	0.9873 [b] (0.9630, 1.0122)	

試験番号(国)	剤形/ロット番号	被験者数登録数(男性/女性)/PK解析対象数	被験者(平均年齢，年齢範囲)	投与		試験薬の薬物動態パラメータ，幾何平均値(%幾何変動係数)[a]					幾何最小二乗平均の比(90%信頼区間)		添付資料番号
				試験薬	相互作用薬	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC_{0-inf}	
				オセルタミビル活性体[オセルタミビルリン酸塩75 mg(5日間反復)]	-	493 (24.2)	4.00 (3.00, 6.00)	4277[b] (23.8)	-	-			
T081C (米国)	20 mg錠 /S[redacted]009	12 (10/2) /12	外国人健康成人 (42.9歳，29-50)	S-033188 80 mg	プロベネシド 500 mg	114 (43.9)	3.50 (2.00, 5.00)	4906 (34.8)	62.1 (19.9)	13.8 (34.8)	0.7882 (0.6453, 0.9627)	0.7489 (0.6555, 0.8556)	5.3.2.2-15
				S-033188 80 mg	-	145 (25.4)	4.00 (3.00, 5.00)	6551 (22.5)	79.1 (22.4)	10.3 (22.5)			
				プロベネシド 500 mg	S-033188 80 mg	47.4 (18.8)	1.50 (1.00, 3.00)	316.3[b] (29.8)	-	-	-	-	
T081D (米国)	20 mg錠 /S[redacted]009	12 (11/1) /12	外国人健康成人 (39.3歳，22-49)	ジゴキシン 0.25 mg	S-033188 80 mg	0.998 (63.1)	1.00 (0.50, 1.00)	13.54 (45.3)	44.4 (18.2)	18.5 (45.3)	0.9973 (0.8061, 1.2339)	0.8593 (0.7320, 1.0087)	5.3.2.2-16
				ジゴキシン 0.25 mg	-	1.00 (39.3)	1.00 (0.50, 2.00)	15.75 (23.7)	44.1 (15.1)	15.9 (23.7)			
				S-033188 80 mg	ジゴキシン 0.25 mg	131 (30.7)	4.00 (2.00, 12.00)	5547 (31.2)	41.7 (20.2)	12.2 (31.2)			
		12 (11/1) /12	外国人健康成人 (41.5歳，31-50)	ロスバスタチン 10 mg	S-033188 80 mg	3.91 (70.1)	4.50 (2.00, 5.00)	47.37 (68.1)	17.2 (24.5)	211 (68.1)	0.8205 (0.6886, 0.9778)	0.8303 (0.7172, 0.9613)	
				ロスバスタチン 10 mg	-	4.77 (49.1)	5.00 (3.00, 5.00)	57.05 (48.6)	21.3 (43.5)	175 (48.6)			
				S-033188 80 mg	ロスバスタチン 10 mg	95.6 (70.7)	4.00 (2.00, 6.00)	3908 (56.9)	42.6 (28.4)	17.3 (56.9)	-	-	

a T_{max}は中央値(最小値，最大値)，S-033188が試験薬の場合は，S-033447のパラメータを示す．

b AUC_{0-t}．