ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 6
2.6.4 薬物動態の概要文 8
2.6.4.1 まとめ 8
2.6.4.2 分析法 10
2.6.4.2.1 化合物 10
2.6.4.2.1.1 非標識化合物 10
2.6.4.2.1.2 標識化合物 10
2.6.4.2.2 定量法 11
2.6.4.2.2.1 ラット，サル，ウサギ及びマウス血漿中並びにマウス肺ホモジネート中エンシトレルビル濃度測定法 11
2.6.4.2.2.2 放射能の測定法 12
2.6.4.3 吸収 12
2.6.4.3.1 ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度 12
2.6.4.3.2 サルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度 13
2.6.4.3.3 感染モデルマウスにおけるエンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血漿中エンシトレルビル濃度 14
2.6.4.3.4 ラット反復投与試験 15
2.6.4.3.4.1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験 15
2.6.4.3.4.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 15
2.6.4.3.4.3 ラット胚・胎児発生に関する試験 16
2.6.4.3.5 ウサギ反復投与試験 16
2.6.4.3.5.1 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 16
2.6.4.3.6 サル反復投与試験 17
2.6.4.3.6.1 サル 2 週間反復経口投与毒性試験 17
2.6.4.3.6.2 サル 4 週間反復経口投与毒性試験 18
2.6.4.4 分布 19
2.6.4.4.1 In Vitro 試験 19
2.6.4.4.1.1 タンパク結合 19
2.6.4.4.1.2 血球移行性 19
2.6.4.4.2 In Vivo 試験 19
2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の組織分布 19
2.6.4.4.2.2 妊娠ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の胎盤透過性 20

2.6.4.4.2.3 ラット及びサルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血球移行性 20
2.6.4.5 代謝 21
2.6.4.5.1 In Vitro 代謝試験 21
2.6.4.5.1.1 ラット，サル及びヒト肝細胞を用いた In Vitro 代謝 21
2.6.4.5.1.2 代謝酵素の同定 22
2.6.4.5.2 In Vivo 代謝試験 23
2.6.4.5.2.1 ラットにおける In Vivo 代謝試験 23
2.6.4.5.2.2 ウサギにおける In Vivo 代謝試験 23
2.6.4.5.2.3 サルにおける In Vivo 代謝試験 23
2.6.4.5.3 推定代謝経路 25
2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害 26
2.6.4.5.4.1 ヒト CYP 酵素に対するエンシトレルビルの誘導作用 26
2.6.4.5.4.2 ヒト CYP 酵素に対するエンシトレルビルの阻害作用 28
2.6.4.5.4.3 ヒト UGT 酵素に対するエンシトレルビルの阻害作用 28
2.6.4.6 排泄 29
2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験 29
2.6.4.6.1.1 ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の尿，胆汁及び糞中排泄 29
2.6.4.6.1.2 授乳ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の乳汁移行性 29
2.6.4.6.2 サルにおける排泄試験 30
2.6.4.6.2.1 サルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の尿，胆汁及び糞中排泄 30
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 30
2.6.4.7.1 ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビルの基質評価 30
2.6.4.7.2 ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビルの阻害評価 31
2.6.4.8 考察及び結論 32
2.6.4.9 図表 38
2.6.4.10 参考文献 38

表

表 2.6.4.2-1 非標識化合物の名称及び供給源 10
表 2.6.4.2-2 [^{14}C]-エンシトレルビルの特性 11
表 2.6.4.2-3 [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸の特性 11
表 2.6.4.2-4 エンシトレルビルの定量法 11
表 2.6.4.3-1 ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能並びに血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ 13
表 2.6.4.3-2 ラットにおけるエンシトレルビルフマル酸単回静脈内投与後の血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ 13
表 2.6.4.3-3 サルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能並びに血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ 14
表 2.6.4.3-4 感染モデルマウスにおけるエンシトレルビルフマル酸の単回経口投与後の血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ 14
表 2.6.4.3-5 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ 15
表 2.6.4.3-6 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ 16
表 2.6.4.3-7 ラット胚・胎児発生に関する試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ 16
表 2.6.4.3-8 ウサギ胚・胎児発生に関する試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ 17
表 2.6.4.3-9 サル 2 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ 18
表 2.6.4.3-10 サル 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ 18
表 2.6.4.5-1 ラット，サル及びヒト肝細胞で認められた代謝物と Radio-HPLC 上の試料中総放射能に対する割合 22
表 2.6.4.5-2 エンシトレルビルの各 CYP 酵素の mRNA 発現に対する誘導作用 27
表 2.6.4.5-3 エンシトレルビルの各 CYP 酵素の酵素活性に対する誘導作用 27
表 2.6.4.5-4 エンシトレルビルの各 CYP 酵素に対する阻害作用 28
表 2.6.4.6-1 授乳ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後時の血漿及び乳汁中放射能濃度 30
表 2.6.4.7-1 ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビルの阻害評価 32
表 2.6.4.8-1 エンシトレルビルフマル酸による各 CYP 阻害作用のまとめ 35
表 2.6.4.8-2 エンシトレルビルフマル酸による各 CYP 誘導作用のまとめ 36
表 2.6.4.8-3 エンシトレルビルフマル酸による各トランスポーター阻害作用のまとめ 37

表 2.6.4.8-4 計算式に用いたエンシトレルビルの薬物動態パラメータ 38

図

図 2.6.4.5-1 エンシトレルビルの推定代謝経路 25

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours post-dose	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度ー時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
BSEP	bile-salt export pump	胆汁酸排出トランスポーター
C_{max}	maximum (plasma) concentration	最高 (血漿中) 濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
$E_2$17βG	estradiol 17β-D-glucuronide	エストラジオール−17β−グルクロニド
EC_{50}	50% effective concentration	50%有効濃度
E_{max}	maximum induction effect	最大誘導効果
ES	estrone sulfate	エストロン-3-硫酸
GLP	Good Laboratory Practice	(医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
k_{inact}	maximal inactivation rate constant	最大不活化速度定数
K_I	half-maximal inactivation concentration	最大不活化速度の 50%の速度をもたらす濃度
LC/MS	liquid chromatography with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LC/MS^n	liquid chromatography with multistage mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/多段階質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
MATE	multidrug and toxin extrusion	(有機カチオン/H^+交換輸送体)
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA

略号	英語	日本語
N/A	not applicable	適用せず
NADPH	reduced form of β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	not calculated	計算せず
ND	not detected	検出されず
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
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
PAH	4-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
P_{app}	apparent permeability	見かけの膜透過係数
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetic	薬物動態学的
QWBA	quantitative whole-body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	high performance liquid chromatography with radiodetector	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
$TCID_{50}$	50% tissue culture infectious dose	50%組織細胞感染価
TDI	time dependent inhibition	時間依存的阻害
TK	toxicokinetic	トキシコキネティクス
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphospho-glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

2.6.4 薬物動態の概要文

2.6.4.1 まとめ

エンシトレルビルフマル酸共結晶 (以下, エンシトレルビルフマル酸) の薬物動態試験は, 薬理試験及び毒性試験あるいはいずれかの試験で用いたマウス, ラット, ウサギ及びサルを用いて実施した. 特筆すべき事項が無い限り各薬物動態試験はエンシトレルビルフマル酸を用いており, 各試験の評価濃度又は投与量はエンシトレルビル遊離塩基の量で示した. 経口投与の場合は 0.5 (w/v) %メチルセルロース懸濁液, 静脈内投与の場合は *N*, *N*-ジメチルアセトアミド/エタノール/20 (w/v) % 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン 2/3/5 (v/v/v) 混合溶液として投与した.

エンシトレルビルフマル酸の吸収に関する試験では, 薬効用量を含む投与量を単回経口投与した際の血漿中薬物動態並びに毒性試験でのトキシコキネティクス (TK) を検討した. エンシトレルビルの分布に関する試験では, in vitro タンパク結合, 主結合タンパクの同定及び血球移行性, ラットにおける組織分布, 妊娠ラットにおける胎盤透過性並びに in vivo 血球移行性を検討した. エンシトレルビルの代謝に関する試験では, ヒト, ラット及びサルの肝細胞による in vitro 代謝物, ヒト肝細胞で得られた代謝物である ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl 生成に関与する責任酵素, ラット, ウサギ及びサル in vivo 代謝物並びにヒト肝シトクロム P450 (CYP) 酵素に対する in vitro 阻害作用及び in vitro 誘導作用, ヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) に対する in vitro 阻害作用を検討した. エンシトレルビルの排泄に関する試験では, ラット及びサルにおける尿糞胆汁中排泄並びに授乳ラットにおける乳汁移行を検討した. エンシトレルビルの薬物動態学的薬物相互作用に関する試験では, ヒトトランスポーターに対する基質及び阻害による薬物相互作用の in vitro 評価を実施した. 薬物動態の概要文に記載した試験のうち, 毒性試験での TK は Good Laboratory Practice (GLP) 適用下で実施し, その他の試験は信頼性基準下で実施した.

[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を非絶食下のラット (投与量 : 2 mg/kg) 及びサル (投与量 : 2 mg/kg) に単回経口投与したとき, ラットでの血漿中エンシトレルビルの最高濃度到達時間 (T_{max}) は 1.75 時間であり, サルでの T_{max} は 8.00 時間とラットと比べ血漿中濃度の増加は緩やかであった. 血漿中エンシトレルビルの放射能に対する時間 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) 比率は, ラットで 84.3%, サルで 82.8%であり, 血漿中放射能は主に未変化のエンシトレルビルとして存在することが示唆された. ラットでのエンシトレルビルのバイオアベイラビリティ (BA) は 85%程度と良好であった. 薬理試験でエンシトレルビルフマル酸を感染マウス (投与量 : 2～64 mg/kg) に単回経口投与したとき, 並びに反復経口投与毒性試験でエンシトレルビルフマル酸をラット (投与量 : 20～100 mg/kg), ウサギ (投与量 : 30～100 mg/kg) 及びサル (投与量 : 3～50 mg/kg) に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 1 日目 (ウサギは妊娠 6 日目) の血漿中エンシトレルビルの最高濃度 (C_{max}) 及び時間 0 から投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}24hr}$) は, 用量に比例して増大し, 上記用量範囲でエンシトレルビルの体内動態は線形であることが示された.

反復経口投与毒性試験でエンシトレルビルフマル酸を非絶食下のラット (投与量 : 20～1000 mg/kg/日), ウサギ (投与量 : 30～300 mg/kg/日) 及びサル (投与量 : 雄 : 3～

1000/300/100 mg/kg/日 [投与 3 日目及び 8 日目に減量]，雌：3～300/100 mg/kg/日 [投与 9 日目に減量]) に反復経口投与したとき，いずれの動物においても，反復投与により血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ が増加する傾向が認められたが，ラット，ウサギ及びサルのいずれも高用量 (ラット：1000 mg/kg/日，ウサギ：300 mg/kg/日，サル雄：1000/300/100 mg/kg/日，サル雌：300/100 mg/kg/日) では，投与 1 日目 (ウサギは妊娠 6 日目) と比べ同等あるいは低下する傾向が認められた．ラット及びサルでは曝露に性差はみられなかった．

エンシトレルビルの in vitro 血清タンパク結合率に種差は認められず，ラット，ウサギ，サル及びヒトのいずれにおいてもエンシトレルビルの濃度 (0.5～50 µg/mL) に依存せず 98%程度であった．エンシトレルビルのヒト血清中における主結合タンパクは，アルブミンであった．また，in vitro 血球移行率にも種差は認められず，ラットでは 5 及び 50 µg/mL と比べて 0.5 µg/mL で血球移行率が高く，サル及びヒトではエンシトレルビルの濃度に依存せず，いずれの種においても 5%～13%程度であった．

非絶食下の有色ラットに [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与 (投与量：2 mg/kg) したとき，放射能濃度は大部分の組織において投与後 4 時間で C_{max} に到達した．最も高い放射能濃度を示した組織は肝臓であり，続いて毛様体/虹彩，歯髄，ブドウ膜であった．大脳，小脳及び脊髄などの中枢神経系組織中放射能濃度は，測定したいずれの時点においても定量下限未満 (BLQ) であった．メラニン含有組織を含むいずれの組織中放射能濃度も投与後 168 又は 336時間には BLQ まで減少したことから，組織残留性はないと考えられた．[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与 (投与量：2 mg/kg) した妊娠ラットにおいて，放射能は胎盤を透過し，胎児に移行するが，胎児の組織中放射能濃度は，脳では母動物と同程度，その他の組織では母動物での同一組織中放射能濃度より低く，投与後 24 時間までに BLQ まで減少したことから，胎児の各組織における放射能の残留性はないと考えられた．非絶食下のラット及びサルに [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与 (投与量：2 mg/kg) したとき，ラットで 10.3%～25.7%，サルで 1.1%～10.2%の血球移行性を示したが，ラット及びサル血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に推移し，時間と共に減少したことから，放射能の血球への残留性はないと判断した．

[^{14}C]-エンシトレルビルと凍結ヒト肝細胞をインキュベーションした後の試料中では，放射能の大部分が未変化のエンシトレルビルとして残存しており，主要な in vitro 代謝物として，M2 (glucuronide of oxidized ensitrelvir，推定)，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl が検出された．また，ensitrelvir indazole 4-Cl 及び ensitrelvir 3-indazolinone が液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC/MS) クロマトグラムでのみ微量に検出された．選択的 CYP 阻害剤やヒト CYP 分子種組み換え発現酵素を用いた検討から，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl の生成には CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種が関与することが示唆された．

非絶食下のラット，ウサギ及びサルに [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与 (投与量：2 mg/kg) した後の血漿中では，未変化のエンシトレルビルが主成分であり，代謝物として，ensitrelvir indazole 4-Cl (ラット，ウサギ及びサル) 及び ensitrelvir triazole *N*-desmethyl (ラット及びサル) が検出された．エンシトレルビルの主な代謝経路は，脱メチル化，酸化及び脱フルオ

ロ化と，それに続くグルクロン酸やグルタチオンなどの抱合化，クロル化及び脱インダゾール化であり，複数の代謝経路が存在すると考えられた．また，ヒト肝細胞で検出された代謝物はいずれも，サルのみ，又はラットとサルの両種の肝細胞並びに in vivo 試験試料中で検出されていることから，ヒト特異的代謝物はないと考えられた.

エンシトレルビルの in vitro 薬物動態学的薬物相互作用試験の結果，エンシトレルビルは，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A に対して誘導能を持つと考えられた．また，エンシトレルビルは，CYP2C8 に対して可逆的阻害作用，CYP3A に対してエンシトレルビルの代謝を介した時間依存的阻害 (TDI) 作用を示した. エンシトレルビルは, UGT1A1, UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 及び UGT2B15 に対する阻害作用はみられなかった.

ラット及びサルにおけるエンシトレルビルの主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であり，尿排泄も認められた．授乳ラットにおいて，エンシトレルビル及びその代謝物は乳汁中に移行するが，その後血漿中濃度と平行に推移したため，乳汁中への残留性はないと考えられた.

エンシトレルビルは，P-糖タンパク質 (P-gp)，乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の基質ではあるが，有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター (OCT) 1，OCT2，有機アニオントランスポーター (OAT) 1，OAT3，multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K の基質ではなかった．また, エンシトレルビルは，P-gp, BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3 及び MATE1 に対し阻害作用を示した.

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 化合物

2.6.4.2.1.1 非標識化合物

試験に用いたエンシトレルビル及び代謝物の標品の名称及び供給源を表 2.6.4.2-1 に示す.

表 2.6.4.2-1 非標識化合物の名称及び供給源

Compound name	Supplier
エンシトレルビルフマル酸	Shionogi & Co., Ltd.
エンシトレルビル	Shionogi & Co., Ltd.

2.6.4.2.1.2 標識化合物

評価資料 4.2.2.1-01

概要表 2.6.5.2.1，2.6.5.2.2

[^{14}C]-エンシトレルビル及び [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸は，塩野義製薬株式会社において合成された．標識化合物の特性 (比放射能，放射化学的純度，化学的純度，性状及び供給源) を表 2.6.4.2-2 及び表 2.6.4.2-3 に示す.

表 2.6.4.2-2　　[^{14}C]-エンシトレルビルの特性

Lot No.	Specific radioactivity	Radiochemical purity	Chemical purity	Description	Supplier
202[redacted]-0083-001-01	2.06 MBq/mg (55.6 μCi/mg)	≥ 99.0%	≥ 98.5%	Pale yellow powder	Shionogi & Co., Ltd.

表 2.6.4.2-3　　[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸の特性

Lot No.	Specific radioactivity	Radiochemical purity	Chemical purity	Description	Supplier
202[redacted]-0083-015-01	1.60 MBq/mg (43.2 μCi/mg)	99.7%	> 99.9%	Yellowish white crystalline powder	Shionogi & Co., Ltd.

2.6.4.2.2　　定量法

2.6.4.2.2.1　　ラット，サル，ウサギ及びマウス血漿中並びにマウス肺ホモジネート中エンシトレルビル濃度測定法

薬物動態試験，薬理試験及び毒性試験において，ラット，サル，ウサギ及び薬効モデル動物であるマウス血漿中エンシトレルビルを液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) で定量した．血漿試料は，除タンパク抽出後，測定した．定量下限 (LLOQ) は，試験により 1.00～100 ng/mL の範囲で設定した．また，薬理試験において，薬効モデル動物であるマウス肺ホモジネート中エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．肺ホモジネートは，除タンパク抽出後，測定した．LLOQ は，肺組織中濃度として 0.500 ng/g で設定した．全ての薬物動態試験，薬理試験及び毒性試験用測定法 (表 2.6.4.2-4) は，定量範囲内で選択性，回収率，精度，真度及び各種条件の安定性に関してバリデートされた．なお，バリデーション試験は，信頼性基準下で実施した．

これらの定量法及び定量下限は，エンシトレルビルの動態解析に十分な選択性及び感度を示していた．

表 2.6.4.2-4　　エンシトレルビルの定量法

測定試料	測定物質	評価資料	概要表
ラット血漿	エンシトレルビル	4.2.2.1-02	2.6.5.2.3
サル血漿	エンシトレルビル	4.2.2.1-02	2.6.5.2.4
ラット血漿	エンシトレルビル	4.2.2.1-03	2.6.5.2.5
サル血漿	エンシトレルビル	4.2.2.1-04 4.2.3.7-18	2.6.5.2.6
ウサギ血漿	エンシトレルビル	4.2.2.1-05	2.6.5.2.7
マウス血漿	エンシトレルビル	4.2.2.1-06	2.6.5.2.8
マウス肺ホモジネート	エンシトレルビル	4.2.2.1-06	2.6.5.2.9

2.6.4.2.2.2 放射能の測定法

[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を投与した各種動物の生体試料及び in vitro 試験での反応溶液中における総放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定し，検出下限をバックグラウンド値，又はバックグラウンド値の 2 倍に設定した．分布試験では，組織中放射能濃度をイメージングプレートアナライザーを用いた定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA) で定量し，LLOQ は 0.015 μg/g で設定した．放射能濃度はエンシトレルビルに換算して表示した．代謝試験では，各種動物における生体試料及び in vitro 代謝試験での反応溶液中におけるエンシトレルビル及びその代謝物由来の放射能を，放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC) を用いて分析した．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度

評価資料 4.2.2.2-01

概要表 2.6.5.3.1，2.6.5.3.2

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラットに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，薬物動態学的 (PK) パラメータを求めた．

表 2.6.4.3-1 に示すように，血漿中放射能 (エンシトレルビル換算，以下同様) 及びエンシトレルビル濃度の T_{max} は，2.00 時間及び 1.75 時間であったが，血漿中エンシトレルビルの放射能に対する $AUC_{0\text{-}inf}$ 比率は 84.3%であり，血漿中放射能及びエンシトレルビル濃度は，それぞれ 5.24 及び 3.61 時間の終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) で消失した．したがって，血漿中では主に未変化のエンシトレルビルとして存在することが示唆された．また，血液中放射能濃度の $t_{1/2,z}$ は 4.31 時間で消失し，血漿中放射能濃度と平行に推移した．後述するラット組織分布試験において投与後 24 時間では血液中放射能濃度が検出下限未満となったことから，血球を含む血液中に特異的に残存するエンシトレルビル関連化合物はないと考えられた．

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラットに，1 mg/kg のエンシトレルビルフマル酸を単回静脈内投与したときの血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，PK パラメータを求めた．

静脈内投与後の PK パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す．$AUC_{0\text{-}inf}$ は 10400 ng·hr/mL であり，経口投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ との比で算出される BA は 85.5%であった．

表 2.6.4.3-1 ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能並びに血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ

PK parameters	Radioactivity (ensitrelvir equivalent)		Ensitrelvir
	Blood	Plasma	Plasma
C_{max} (ng/mL)	1490 ± 240	2320 ± 450	2220 ± 590
T_{max} (hr)	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	1.75 ± 0.50
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.31 ± 0.89	5.24 ± 0.18	3.61 ± 0.56
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	14000 ± 1100	21100 ± 600	17800 ± 1500
$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio to Radioactivity (%)	N/A	N/A	84.3 ± 7.7

N/A = not applicable

Dose: 2 mg/kg
Data are expressed as the mean ± standard deviation (SD) of 4 rats.

表 2.6.4.3-2 ラットにおけるエンシトレルビルフマル酸単回静脈内投与後の血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ

PK parameters	Ensitrelvir
	Plasma
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.84 ± 0.27
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	10400 ± 2700
CL_{tot} (mL/hr/kg)	100 ± 22
Vd_{ss} (mL/kg)	291 ± 23

Dose: 1 mg/kg
Data are expressed as the mean ± SD of 4 rats.

2.6.4.3.2 サルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度

評価資料 4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.3.3

非絶食下の雄性カニクイザルに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの血漿及び血液中放射能並びに血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，PK パラメータを求めた．

表 2.6.4.3-3 に示すように，血漿中放射能及びエンシトレルビル濃度の T_{max} は共に 8.00 時間，血漿中エンシトレルビルの放射能に対する $AUC_{0\text{-}inf}$ 比率は 82.8%であり，血漿中放射能及びエンシトレルビル濃度は，それぞれ 14.1 及び 11.6 時間の $t_{1/2,z}$ で消失した．したがって，血漿中では主に未変化のエンシトレルビルとして存在することが示唆された．また，血液中放射能濃度の $t_{1/2,z}$ は 14.6 時間であり，血液中放射能プロファイルは血漿中放射能プロファイルと平行に推移することから，血球を含む血液中に特異的に残存するエンシトレルビル関連化合物はないと考えられた．

表 2.6.4.3-3　サルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血液及び血漿中放射能並びに血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ

PK parameters	Radioactivity (ensitrelvir equivalent)		Ensitrelvir
	Blood	Plasma	Plasma
C_{max} (ng/mL)	2410 ± 190	4120 ± 360	3680 ± 300
T_{max} (hr)	8.00 ± 0.00	8.00 ±0.00	8.00 ± 0.00
$t_{1/2,z}$ (hr)	14.6 ± 1.2	14.1 ± 1.5	11.6 ± 1.5
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	72400 ± 10700	119000 ± 17000	98400 ± 11500
$AUC_{0\text{-}inf}$ Ratio to Radioactivity (%)	N/A	N/A	82.8 ± 2.1

Dose: 2 mg/kg
Data are expressed as the mean ± SD of 3 monkeys.

2.6.4.3.3　感染モデルマウスにおけるエンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血漿中エンシトレルビル濃度

評価資料 4.2.1.1-33

概要表 2.6.3.2.33

雌性 BALB/c マウスに hCoV-19/Japan/TY7-501/2021 株を 1.00×10^4 50%組織細胞感染価 ($TCID_{50}$)/マウスで経鼻接種した直後より，2，8，16，32 又は 64 mg/kg の用量でエンシトレルビルフマル酸を単回経口投与した後，投与 24 時間までの血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，PK パラメータ (投与後 24 時間での血漿中濃度 [C_{24hr}]) を求めた．また得られた血漿中エンシトレルビル濃度の平均値を用いて，ノンパラメトリック法により標準化した血漿中エンシトレルビル濃度から PK パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$) を求めた．

エンシトレルビルフマル酸の 2～64 mg/kg の単回経口投与の範囲において，血漿中エンシトレルビルの C_{max} は用量比以下で，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量にほぼ比例して増加し，64 mg/kg までの用量範囲で体内動態は線形であることが示された (表 2.6.4.3-4)．C_{24hr} では，8 mg/kg で大きなばらつきがみられるものの，用量比以上で増加した．

表 2.6.4.3-4　感染モデルマウスにおけるエンシトレルビルフマル酸の単回経口投与後の血漿中エンシトレルビルの PK パラメータ

PK parameters	Dose (mg/kg)				
	2	8	16	32	64
C_{max}[a](ng/mL)	7470	16700	38800	72400	159000
$AUC_{0\text{-}24hr}$[a](ng·hr/mL)	39100	113000	237000	510000	1330000
C_{24hr}[b](ng/mL)	6.02 ± 1.76	135 ± 213	75.8 ± 17.1	210 ± 67	1290 ± 850

a　PK parameters were calculated using the simulated plasma concentration by non-parametric analysis from mean plasma concentration obtained in the PK study.
b　Data are expressed as the mean ± SD of 3 or 4 mice.

2.6.4.3.4 ラット反復投与試験

2.6.4.3.4.1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-01

概要表 2.6.7.6.1

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性及び雌性ラットに，0 (対照群)，20，100 又は 1000 mg/kg/日のエンシトレルビルフマル酸を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したラット反復経口投与毒性試験において，投与 1 及び 14 日目での血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，TK パラメータを求めた.

表 2.6.4.3-5 に示すように，血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，20～100 mg/kg/日投与群の間で用量比で増加し, 100～1000 mg/kg/日投与群の間で用量比未満で増加した. また, いずれの用量においても血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に性差は認められなかった．20 又は 100 mg/kg/日投与群において，投与 14 日目における血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は, 投与 1 日目に比べて高値を示したが, 1000 mg/kg/日投与群のみ低値を示した.

表 2.6.4.3-5 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ

TK parameters of ensitrelvir		Dose (mg/kg/day)					
		20		100		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (μg/mL)	Day 1	22.1	38.0	133	214	294	375
	Day 14	37.9	38.8	178	206	269	319
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	Day 1	227	330	1930	2750	5400	6720
	Day 14	370	344	2510	2890	3850	3940

Data are expressed as the mean values of 4 rats.

2.6.4.3.4.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-02

概要表 2.6.7.6.2

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性及び雌性ラットに，0 (対照群)，20，50 又は 1000 mg/kg/日のエンシトレルビルフマル酸を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したラット反復経口投与毒性試験において，投与 1 及び 28 日目での血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，TK パラメータを求めた.

表 2.6.4.3-6 に示すように，血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，20～50 mg/kg/日投与群の間で用量比で増加し, 50～1000 mg/kg/日投与群の間で用量比未満で増加した. また, いずれの用量においても血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に性差は認められなかった．20 又は 50 mg/kg/日投与群において，投与 28 日目における血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，投与 1 日目に比べて高値傾向を示した.

表 2.6.4.3-6　ラット 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ

TK parameters of ensitrelvir		Dose (mg/kg/day)					
		20		50		1000	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (μg/mL)	Day 1	26.0	44.1	68.4	114	272	381
	Day 28	39.6	51.6	114	142	263	359
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	Day 1	214	327	758	1110	4420	6060
	Day 28	388	500	1700	1780	4270	5380

Data are expressed as the mean values of 6 rats.

2.6.4.3.4.3　ラット胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-02

概要表 2.6.7.12.1

非絶食下の Sprague Dawley 系妊娠ラットに，0 (対照群)，20，60 又は 1000 mg/kg/日のエンシトレルビルフマル酸を妊娠 6 日目から妊娠 17 日目の期間で 1 日 1 回反復経口投与したラット胚・胎児発生に関する試験において，妊娠 6 日目及び 17 日目での血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，TK パラメータを求めた.

表 2.6.4.3-7 に示すように, 血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は, 20 及び 60 mg/kg/日投与群の間はおおむね用量に比例して増加し, 60 及び 1000 mg/kg/日投与群の間は用量比未満で増加した．また，妊娠 17 日目における 20 mg/kg/日投与群の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，妊娠 6 日目に比べて高値傾向を示した.

表 2.6.4.3-7　ラット胚・胎児発生に関する試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ

TK parameters of ensitrelvir		Dose (mg/kg/day)		
		20	60	1000
C_{max} (μg/mL)	GD6	36.9	125	266
	GD17	46.1	134	240
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	GD6	368	1590	4070
	GD17	618	1990	3400

GD = gestation day
Data are expressed as the mean values of 5 pregnant females.

2.6.4.3.5　ウサギ反復投与試験

2.6.4.3.5.1　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

評価資料 4.2.3.5-03

概要表 2.6.7.12.2

非絶食下のニュージーランドホワイト種妊娠ウサギに，0 (対照群)，30，100 又は 300 mg/kg/日のエンシトレルビルフマル酸を妊娠 6 日目から妊娠 19 日目の期間で 1 日 1 回反復経口投与し

たウサギ胚・胎児発生に関する試験において，妊娠 6 日目及び 19 日目での血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．

表 2.6.4.3-8 に示すように，血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，30 及び 100 mg/kg/日投与群の間はおおむね用量に比例して増加し，100 及び 300 mg/kg/日投与群の間は用量比未満で増加した．また，30 mg/kg/日投与群において，妊娠 19 日目における血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，妊娠 6 日目に比べて高値傾向を示したが，300 mg/kg/日投与群では妊娠 6 日目に比べて低値傾向を示した．

表 2.6.4.3-8　ウサギ胚・胎児発生に関する試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ

TK parameters of ensitrelvir		Dose (mg/kg/day)		
		30	100	300
C_{max} (μg/mL)	GD6	36.6	123	307
	GD19	68.8	167	220
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	GD6	450	2010	6010
	GD19	1260	2580	3840

Data are expressed as the mean values of 3 to 5 pregnant females.

2.6.4.3.6　サル反復投与試験

2.6.4.3.6.1　サル 2 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-03

概要表 2.6.7.6.3

非絶食下の雄性及び雌性カニクイザルに，雄は 0 (対照群)，10，50 又は 1000 mg/kg/日，雌は 0 (対照群)，10，50 又は 300 mg/kg/日のエンシトレルビルフマル酸を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したサル反復経口投与毒性試験において，投与 1 及び 14 日目での血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．雄では 1000 mg/kg/日投与群で投与 3 日目の投与前に瀕死が発生したため，投与 3 日目から投与量を 300 mg/kg/日に減量した．さらに，投与 8 日目の投与前に死亡が発生したため，投与 8 日目から投与量を 100 mg/kg/日 (以下，1000/300/100 mg/kg/日と記載) に減量した．雌では 300 mg/kg/日投与群で投与 8 日目の投与後に瀕死が発生したため，投与 9 日目から投与量を 100 mg/kg/日 (以下 300/100 mg/kg/日と記載) に減量した (2.6.6.3.3 項参照)．

表 2.6.4.3-9 に示すように，血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，投与 1 日目及び投与 14日目共に 10～50 mg/kg/日投与群の間で用量比で増加し，投与 1 日目において 50～1000 mg/kg/日投与群 (雄) 及び 50～300 mg/kg/日投与群 (雌) の間で用量比以下で増加した．また，いずれの用量においても血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に性差は認められなかった．10 又は 50 mg/kg/日群において，投与 14 日目における血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，投与 1 日目に比べて高値を示した．

表 2.6.4.3-9　サル 2 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ

TK parameters of ensitrelvir		Dose (mg/kg/day)					
		10		50		1000/300/100	300/100
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (μg/mL)	Day 1	37.1	36.1	142	174	520	433
	Day 14	77.6	75.2	404	378	409 [a]	430 [b]
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	Day 1	550	503	2940	2980	10700	8920
	Day 14	1220	1170	7810	7390	7840 [a]	8170 [b]

Data are expressed as the mean values of 3 (10 and 50 mg/kg/day) or 5 (1000/300/100 mg/kg/day [male], and 300/100 mg/kg/day [female]) monkeys.
a　Since 2 males were dead or sacrificed, data are expressed as the mean value of 3 males.
b　Since 1 female was sacrificed, data are expressed as the mean value of 4 females.

2.6.4.3.6.2　サル 4 週間反復経口投与毒性試験

評価資料 4.2.3.2-04

概要表 2.6.7.6.4

非絶食下の雄性及び雌性カニクイザルに，0 (対照群)，3，10 又は 30 mg/kg/日のエンシトレルビルフマル酸を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したサル反復経口投与毒性試験において，投与 1 及び 28 日目での血漿中エンシトレルビル濃度を測定し，TK パラメータを求めた．

表 2.6.4.3-10 に示すように，3～30 mg/kg/日投与群において，血漿中エンシトレルビルの C_{max} は用量で増加し，$AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量比以上で増加した．また，いずれの用量においても血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に性差は認められなかった．投与 28 日目における血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，投与 1 日目に比べて高値を示した．

表 2.6.4.3-10　サル 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中エンシトレルビルの TK パラメータ

TK parameters of ensitrelvir		Dose (mg/kg/day)					
		3		10		30	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female
C_{max} (μg/mL)	Day 1	8.92	9.67	34.9	40.0	83.0	89.8
	Day 28	16.4	19.9	76.8	95.9	241	211
$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg·hr/mL)	Day 1	118	139	508	656	1540	1710
	Day 28	242	333	1170	1850	4170	4490

Data are expressed as the mean values of 4 (3 and 10 mg/kg/day) or 6 (30 mg/kg/day) monkeys.

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 In Vitro 試験

2.6.4.4.1.1 タンパク結合

評価資料 5.3.2.1-01，5.3.2.1-02

概要表 2.6.5.6.1

絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラット，雄性カニクイザル，ニュージーランドホワイト種雌性ウサギ及びヒト (男性) から採取した血清における 0.5，5 又は 50 μg/mL の [^{14}C]-エンシトレルビルの in vitro タンパク結合率を限外ろ過法により検討した．

[^{14}C]-エンシトレルビルの血清タンパク結合率は，ラットで 98.3%～98.8%，サルで 98.3%～98.9%，ウサギで 97.4%～＞98.9%，ヒトで 97.7%～98.7%であり，種差は認められなかった．検討した全ての種における血清タンパク結合率は，0.5～50 μg/mL の範囲で濃度依存的変化は認められなかった．

さらに，ヒト血清における主結合タンパクを検討するため，4%ヒト血清アルブミン溶液，0.08% α_1-酸性糖タンパク溶液，1% γ-グロブリン溶液における 0.5，5 又は 50 μg/mL の [^{14}C]-エンシトレルビルのタンパク結合率を 37°C で平衡透析法により検討した．

[^{14}C]-エンシトレルビルのヒト血清アルブミンへの結合率は 94.7%～94.8%であり，α_1-酸性糖タンパク(3.7%～9.4%) 及び γ-グロブリン (6.8%～14.7%)よりも高値を示したことから，血清中におけるエンシトレルビルの主結合タンパクはアルブミンであることが明らかとなった．

2.6.4.4.1.2 血球移行性

評価資料 5.3.2.1-02

概要表 2.6.5.6.2

絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラット，雄性カニクイザル及びヒト (男性) から採取した血液における 0.5，5 及び 50 μg/mL の [^{14}C]-エンシトレルビルの in vitro 血球移行性を検討した．

ラット，サル及びヒトにおける [^{14}C]-エンシトレルビルの血球移行率は，それぞれ 5.6%～12.9%，9.0%～10.4%及び 5.2%～8.0%であり，種差は認められなかった．ラットでは 5 及び 50 μg/mL と比べて 0.5 μg/mL で血球移行率が高く，サル及びヒトでは，0.5～50 μg/mL の範囲において血球移行率に濃度依存的な変化は認められなかった．

2.6.4.4.2 In Vivo 試験

2.6.4.4.2.1 有色ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の組織分布

評価資料 4.2.2.3-01

概要表 2.6.5.5.1

非絶食下の Long Evans 系雄性ラットに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの放射能の組織 (メラニン含有組織含む) 分布を QWBA により検討した．血漿中放射能濃度は LSC により測定した．

血漿中放射能濃度は，投与後 4 時間に C_{max} (1.92 μg/g) に達した後，投与後 72 時間には検出

下限まで減少しており，前述した非絶食の Sprague Dawley 系雄性ラットに 2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度と類似した推移を示した．血漿中放射能濃度と同様に多くの組織中放射能濃度は投与後 4 時間で C_{max} に到達した．移行性は，多くの組織において良好であり，その放射能濃度は，肝臓が最も高く (3.33 µg/g)，続いて毛様体/虹彩 (1.15 µg/g)，歯髄 (0.989 µg/g)，ブドウ膜 (0.942 µg/g) の順であった．大脳，小脳及び脊髄などの中枢神経系組織中放射能濃度は，測定したいずれの時点でも定量下限未満 (BLQ: < 0.015 µg/g) であった．各組織中の放射能濃度は時間の経過と共に減少し，投与後 72 時間で大部分の組織が BLQ まで減少した．ブドウ膜中及び肝臓中放射能濃度の消失半減期は長かった (それぞれ 44.3 及び 42.0時間) が，いずれの組織中放射能濃度も投与後 168 時間には BLQ 付近まで減少し，投与後 336時間には BLQ まで減少したことから，残留性はないと考えられた．メラニンを含有するブドウ膜や有色皮膚中の放射能濃度は投与後 4 時間に 0.307～0.942 µg/g に到達し，投与後 24 又は 336 時間には BLQ となった．これらの結果からメラニン含有組織への放射能の移行性は他組織と同様であり，残留性はないと判断した．

2.6.4.4.2.2　妊娠ラットにおける[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の胎盤透過性

評価資料 4.2.2.3-01

概要表 2.6.5.7.1

非絶食下の妊娠 17 日齢の Sprague Dawley 系雌性ラットに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの放射能の胎盤透過性を QWBA により検討した．また，血漿中放射能濃度は LSC により測定した．

母動物の血漿中放射能濃度は投与 4 時間に C_{max} (3.82 µg/g) に達し，9.78 時間の $t_{1/2,z}$ で消失した．血漿中放射能濃度と同様に母動物の多くの組織中放射能濃度は投与後 4 時間に C_{max} に到達した．母動物における大脳，小脳及び脊髄などの中枢神経系組織の C_{max} は定量下限値付近であり，放射能の中枢移行性は低かった．各組織中の放射能濃度は時間の経過と共に減少し，投与後 24時間で大部分の組織が BLQ まで減少したことから，母動物の各組織における放射能の残留性はないと考えられた．

胎児の組織中に放射能が検出されたが，その濃度は脳を除き母動物の各組織中放射能濃度と比べて低値であり，脳では母動物での放射能濃度と同程度であったことから，エンシトレルビル由来の放射能は胎盤を透過し，胎児に移行するが，胎児の各組織への移行性は母動物と比べて低い傾向にあると考えられた．いずれの組織においても，投与後 24 時間に BLQ まで減少したことから，胎児の各組織における放射能の残留性はないと考えられた．

2.6.4.4.2.3　ラット及びサルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の血球移行性

評価資料 4.2.2.2-01，4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.6.3

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラット及び雄性カニクイザルを用い，2 mg/kg の [^{14}C]-エン

シトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの放射能の血球移行性を検討した.

血球移行率はラット (投与後 30 分～48 時間) で 10.3%～25.7%，サル (投与後 15 分～48 時間) で 1.1%～10.2%の血球移行性を示したが，前述したように，ラット及びサル血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に推移し，時間と共に減少したことから (2.6.4.3.1 項及び 2.6.4.3.2 項参照)，エンシトレルビル由来の放射能の血球への残留性はないと判断した.

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 In Vitro 代謝試験

2.6.4.5.1.1 ラット，サル及びヒト肝細胞を用いた In Vitro 代謝

評価資料 5.3.2.2-01

概要表 2.6.5.10.1

ラット，サル及びヒトで生成する可能性のある代謝物を検索するために，[^{14}C]-エンシトレルビルを 5 μmol/L の濃度でラット，サル及びヒトの凍結肝細胞を用いて 37°C で 4 時間反応させた．反応液中の代謝物検索は，放射能検出器を接続した Radio-HPLC を用いて実施し，未変化のエンシトレルビル及びその代謝物は，液体クロマトグラフィー/多段階質量分析法 (LC/MS^n) により同定あるいは推定した.

その結果を表 2.6.4.5-1 に示す．試料中放射能の主成分は，未変化のエンシトレルビルであった．エンシトレルビルのヒト肝細胞における主な代謝経路は，酸化に続くグルクロン酸抱合化及び脱メチル化であり，他にクロル化も認められた．エンシトレルビルの代謝経路は複数存在することが明らかとなった．また，ヒト肝細胞で認められた代謝物は，サルのみ，又はラットとサルの両種の肝細胞においても検出されていることから，ヒト特異的代謝物が生成される可能性は低いと考えられた.

表 2.6.4.5-1　　ラット，サル及びヒト肝細胞で認められた代謝物と Radio-HPLC 上の試料中総放射能に対する割合

Structural Information (Metabolite Identification Number)	Composition (% of total radioactivity in sample)		
	Human [a]	Rat [a]	Monkey [a]
Ensitrelvir	75.1 - 79.2	72.3	79.8
Glucuronide of oxidized ensitrelvir, proposed (M2)	1.3 - 1.7	ND	2.2
Ensitrelvir triazole *N*-desmethyl (M4)	ND [b] - 0.9	3.5	1.7
Ensitrelvir indazole *N*-desmethyl (M5)	0.5 - 0.7	0.4	0.7
Ensitrelvir indazole 4-Cl (M6)	ND [b]	ND [b]	ND [b]
Ensitrelvir 3-indazolinone (M3)	ND [b]	ND	ND [b]
N-deindazolated form of ensitrelvir, proposed (M1)	ND	1.7	0.7

ND = not detected
a　Human hepatocytes from 2 individual donors, pooled rat hepatocytes, and pooled monkey hepatocytes were used.
b　The metabolite detected on LC/MS chromatograms without radioactive peak.

2.6.4.5.1.2　　代謝酵素の同定

評価資料 5.3.2.2-02

概要表 2.6.5.10.2

ヒト肝細胞を用いて得られた代謝物 (ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir *N*-desmethyl) について，これらの生成に関わる責任代謝酵素を検討した．まず，[^{14}C]-エンシトレルビルを 50 µmol/L の濃度で, ヒト CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5) 組み換え発現酵素と 37°C で 90 分間反応させた．

その結果, エンシトレルビルは代謝を受けにくく, 代謝物の生成は微量であったが, CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種により ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl の生成が確認された．

次に，[^{14}C]-エンシトレルビルを 50 µmol/L の濃度で，既知の選択的 CYP 阻害剤の存在下あるいは非存在下で，ヒト肝ミクロソームと 37°C で 60 分間反応させた．

その結果，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl は，CYP3A4/5 阻害剤である ketoconazole (1 µmol/L) 共存下で生成が阻害された (ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 阻害率：38.1%，ensitrelvir indazole *N*-desmethyl 阻害率：50.0%)．しかし，それぞれの阻害率は低かったことから，他の CYP 分子種も関与すると考えられた．

以上の結果から，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl は，CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種により生成されていることが示唆された．

2.6.4.5.2 In Vivo 代謝試験

2.6.4.5.2.1 ラットにおける In Vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.4-01

概要表 2.6.5.9.1

非絶食下の Sprague Dawley 系雄性ラットに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの血漿，尿，胆汁及び糞中の代謝物を検索した．代謝物検索は Radio-HPLC を用いて実施し，未変化のエンシトレルビルとその代謝物は LC/MS^n により同定あるいは推定した．

投与後 2，8 及び 24 時間における血漿中放射能の主成分 (43.6%～85.1%) は未変化のエンシトレルビルであったが，ensitrelvir indazole 4-Cl と ensitrelvir triazole *N*-desmethyl の両代謝物も検出され，それぞれ血漿中放射能の 0.7%～3.7%及び 1.6%以下を占めた．投与後 24 時間までに得られた尿中放射能の大部分 (投与量の 0.6%) は ensitrelvir triazole *N*-desmethyl であり，未変化のエンシトレルビル (投与量の 0.3%) も検出された．投与後 48 時間までに得られた胆汁では，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl と M18 (glutathione conjugate of oxidized and defluorinated ensitrelvir, 推定) が主代謝物 (それぞれ投与量の 6.0%, 5.7%) であったが，未変化のエンシトレルビル (投与量の 4.5%) も検出された．また，投与後 48 時間までに得られた糞中放射能の大部分 (投与量の 36.7%) は未変化のエンシトレルビルであった．

2.6.4.5.2.2 ウサギにおける In Vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.4-02

概要表 2.6.5.9.2

非絶食下のニュージーランドホワイト種雌性ウサギに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した．代謝物検索は Radio-HPLC を用いて実施し，未変化のエンシトレルビルとその代謝物は LC/MS^n により同定あるいは推定した．

投与後 4 及び 24 時間の血漿では，未変化のエンシトレルビルが主成分であり，血漿中放射能の 74.2%～86.0%を占めた．また，投与後 24 時間の血漿からは ensitrelvir indazole 4-Cl (1.5%)も検出された．

2.6.4.5.2.3 サルにおける In Vivo 代謝試験

評価資料 4.2.2.4-03

概要表 2.6.5.9.3

非絶食下の雄性カニクイザルに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの血漿，尿，胆汁及び糞中代謝物を検索した．代謝物検索は Radio-HPLC を用いて実施し，未変化のエンシトレルビルとその代謝物は LC/MS^n により同定あるいは推定した．

投与後 4，24 及び 48 時間における血漿中放射能の主成分 (54.6%～91.0%) は未変化のエンシトレルビルであったが，ensitrelvir indazole 4-Cl と ensitrelvir triazole *N*-desmethyl の両代謝物も検出され，それぞれ血漿中放射能の 0.7%～8.0%及び 1.0%～1.7%を占めた．投与後 72 時間における尿中放射能の大部分 (投与量の 5.3%) は ensitrelvir triazole *N*-desmethyl であり，未変化のエン

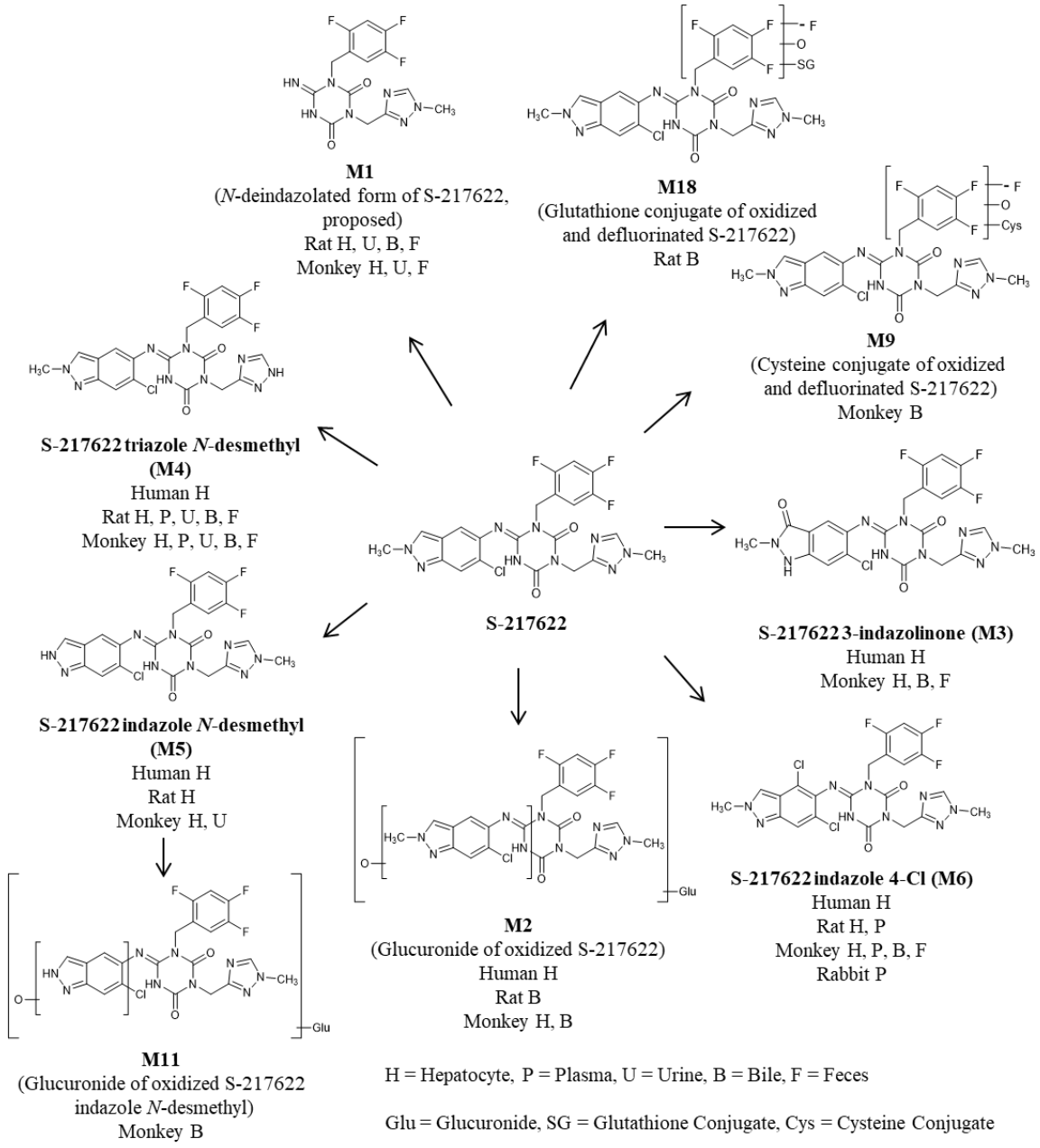
シトレルビル (投与量の 0.8%) も検出された．投与後 72 時間までに得られた胆汁では，M2 (glucuronide of oxidized ensitrelvir，推定)，M11 (glucuronide of oxidized ensitrelvir indazole *N*-desmethyl，推定)，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び M9 (cysteine conjugate of oxidized and defluorinated ensitrelvir, 推定) が主代謝物であり, それぞれ投与量の 12.2%, 4.0%, 3.5%及び 3.3%を占め，未変化のエンシトレルビル (投与量の 4.9%) も検出された．投与後 96 時間までに得られた糞では，未変化のエンシトレルビルが主成分 (投与量の 24.5%) であったが，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl，M1 (*N*-deindazolated form of ensitrelvir，推定) 及び ensitrelvir 3-indazolinone (それぞれ投与量の 6.8%，4.7%，4.7%) も主代謝物として検出された．また，血漿で検出された ensitrelvir indazole 4-Cl は胆汁及び糞中で微量に検出された．

2.6.4.5.3 推定代謝経路

概要表 2.6.5.11

ヒト，ラット及びサルにおける in vitro 代謝物，ラット，ウサギ及びサルにおける in vivo 代謝物の検索結果から推定したエンシトレルビルの主な代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示す.

図 2.6.4.5-1 エンシトレルビルの推定代謝経路



Note: S-217622 in the figure indicates ensitrelvir.

2.6.4.5.4 薬物代謝酵素の誘導及び阻害

2.6.4.5.4.1 ヒト CYP 酵素に対するエンシトレルビルの誘導作用

評価資料 5.3.2.2-03

概要表 2.6.5.12.1

エンシトレルビルの CYP 誘導能を評価するため，凍結ヒト肝細胞 (3 ドナー) を用いて，媒体及びエンシトレルビル (濃度：1～100 μmol/L) を 72 時間曝露した後の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 のメッセンジャーRNA (mRNA) 発現量並びに CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A の酵素活性を評価した．

エンシトレルビルの CYP 酵素に対する mRNA 発現量及び酵素活性に対する誘導作用の結果を表 2.6.4.5-2 及び表 2.6.4.5-3 に示す．エンシトレルビル曝露後の CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の最大誘導倍率は，媒体対照の値と比較して 2 倍以上であったが，CYP1A2，CYP2C19 では 2 倍未満であった．CYP1A2，CYP2B6，CYP3A に対する酵素活性の最大誘導倍率は，CYP3A 活性の 1 ドナー (HC7-33) を除き，2 倍を超えた．

CYP1A2 に関して，mRNA 発現量の誘導作用はみられなかったが，酵素活性に対する誘導能が確認された．この結果から，エンシトレルビルは CYP1A2 に対して誘導能を持つと考えられた．

CYP2C19 に関して，エンシトレルビルあるいは陽性対照であるリファンピシン処置における mRNA 発現量の最大誘導倍率は 2 倍未満であった．しかし，エンシトレルビルによる mRNA 発現量の最大誘導倍率は，リファンピシンと同等であり，エンシトレルビルは CYP2C19 に対して誘導能を持つと考えられた．

以上の結果から，エンシトレルビルは評価した全ての CYP 酵素に対して，誘導能を持つと考えられた．

表 2.6.4.5-2 エンシトレルビルの各 CYP 酵素の mRNA 発現に対する誘導作用

CYP Enzyme	Donor Number of Human Hepatocytes	Maximum Fold Increase (fold)	Fold Increase of Positive Control[a] (fold)	Induction Potential	EC_{50} (μmol/L)	E_{max} (fold)
CYP1A2	HC10-49	1.44	28.5	Yes[b]	N/A	N/A
	HC10-50	1.88	35.3	Yes[b]	N/A	N/A
	HC7-33	0.925	23.1	Yes[b]	N/A	N/A
CYP2B6	HC10-49	4.32	11.1	Yes	34.5	4.72
	HC10-50	11.2	20.4	Yes	59.3	13.2
	HC7-33	7.36	8.70	Yes	33.2	7.10
CYP2C8	HC10-49	2.35	2.05	Yes	NC	NC
	HC10-50	4.93	2.65	Yes	32.1	5.17
	HC7-33	3.49	1.34	Yes	NC	NC
CYP2C9	HC10-49	2.00	2.02	Yes	NC	NC
	HC10-50	3.28	2.67	Yes	19.9	3.37
	HC7-33	2.63	1.99	Yes	NC	NC
CYP2C19	HC10-49	1.08	1.35	Possible[c]	NC	NC
	HC10-50	1.78	1.70	Possible[c]	NC	NC
	HC7-33	1.80	1.56	Possible[c]	NC	NC
CYP3A4	HC10-49	8.79	8.66	Yes	17.7	8.05
	HC10-50	44.1	27.5	Yes	33.8	41.3
	HC7-33	22.1	16.4	Yes	20.2	20.4

EC_{50} = 50% effective concentration; E_{max} = maximum induction effect; NC = not calculated

a Omeprazole (50 μmol/L), the prototypical inducer of CYP1A2; phenobarbital (1000 μmol/L), the prototypical inducer of CYP2B6; rifampicin (20 μmol/L), the prototypical inducer of CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A

b There was little to no inductive effect of ensitrelvir based on the mRNA levels for CYP1A2, whereas there was inductive effect based on the CYP1A2 activity. It is considered that ensitrelvir possesses the induction potential on CYP1A2.

c There was little to no change of CYP2C19 mRNA expression (< 2-fold change) after treatment with ensitrelvir or rifampicin as a positive control. However, the increase in CYP2C19 mRNA by ensitrelvir was almost the same as that by rifampicin,indicating induction is possible.

表 2.6.4.5-3 エンシトレルビルの各 CYP 酵素の酵素活性に対する誘導作用

CYP Enzyme	Donor Number of Human Hepatocytes	Maximum Fold Increase (fold)	Fold Increase of Positive Control[a] (fold)	Induction Potential	EC_{50} (μmol/L)	E_{max} (fold)
CYP1A2	HC10-49	6.72	26.2	Yes[b]	40.7	7.23
	HC10-50	4.87	37.2	Yes[b]	41.2	5.50
	HC7-33	4.11	17.8	Yes[b]	44.1	4.95
CYP2B6	HC10-49	25.4	27.1	Yes	45.3	25.5
	HC10-50	8.79	7.63	Yes	34.7	8.99
	HC7-33	12.7	20.7	Yes	39.9	12.7
CYP3A	HC10-49	4.45	19.9	Yes	16.4	4.20
	HC10-50	3.15	15.5	Yes	11.7	3.05
	HC7-33	0.996	2.83	Yes[c]	N/A	N/A

a Omeprazole (50 μmol/L), the prototypical inducer of CYP1A2; phenobarbital (1000 μmol/L), the prototypical inducer of CYP2B6; rifampicin (20 μmol/L), the prototypical inducer of CYP3A

b There was little to no inductive effect of ensitrelvir based on the mRNA levels for CYP1A2, whereas there was inductive effect based on the CYP1A2 activity. It is considered that ensitrelvir possesses the induction potential on CYP1A2.

c Regarding HC7-33 donor hepatocytes, there was little to no inductive effect of ensitrelvir based on the enzyme activity for CYP3A, whereas there was inductive effect based on the mRNA levels for CYP3A4. It is considered that ensitrelvir possesses the induction potential on CYP3A4.

2.6.4.5.4.2　ヒト CYP 酵素に対するエンシトレルビルの阻害作用

評価資料 5.3.2.2-04

概要表 2.6.5.12.2

エンシトレルビルの CYP 阻害能を評価するため，ヒト肝ミクロソームを用いて，ヒト主要 CYP 分子種 (CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A [テストステロン及びミダゾラム]) の典型的基質代謝活性に対するエンシトレルビル (濃度：0.1～100 μmol/L) の可逆的及び時間依存的な阻害作用を検討した．TDI の様式を検討するため，還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) の存在/非存在下でエンシトレルビルをヒト肝ミクロソームと共に 30 分間のプレインキュベーションを実施した．

エンシトレルビルは CYP2C8 を濃度依存的に阻害し，その 50%阻害濃度 (IC_{50}) は 35 μmol/L であった．その他の分子種に対する IC_{50} は，評価した最高濃度 (100 μmol/L) を超える値であった．また，CYP3A に対して TDI が認められた (表 2.6.4.5-4)．この TDI は，NADPH 依存的であったため，CYP3A を介したエンシトレルビルの代謝により生じる阻害であると考えられた．エンシトレルビルは CYP3A を不活化させ，ミダゾラムの 1'位水酸化及びテストステロンの 6β 位水酸化に対する最大不活化速度定数 (k_{inact}) はそれぞれ，0.046 及び 0.055 min^{-1}，最大不活化速度の 50%の速度をもたらす濃度 (K_I) はそれぞれ，84 及び 86 μmol/L であった．

表 2.6.4.5-4　エンシトレルビルの各 CYP 酵素に対する阻害作用

CYP enzyme	Substrate	IC_{50} (μmol/L)	Time-dependent inhibition
CYP1A2	90 μmol/L Phenacetin	> 100	None
CYP2B6	5 μmol/L Efavirenz	> 100	None
CYP2C8	2 μmol/L Amodiaquine	35	None
CYP2C9	12 μmol/L Diclofenac	> 100	None
CYP2C19	60 μmol/L S-Mephenytoin	> 100	None
CYP2D6	10 μmol/L Dextromethorphan	> 100	None
CYP3A	3 μmol/L Midazolam	> 100	Observed[a]
CYP3A	60 μmol/L Testosterone	> 100	Observed[b]

IC_{50} = 50% inhibitory concentration

a　The k_{inact} and K_I were 0.046 min^{-1} and 84 μmol/L, respectively.

b　The k_{inact} and K_I were 0.055 min^{-1} and 86 μmol/L, respectively.

2.6.4.5.4.3　ヒト UGT 酵素に対するエンシトレルビルの阻害作用

評価資料 5.3.2.2-05

概要表 2.6.5.12.3

エンシトレルビルの UGT 阻害能を評価するため，ヒト肝ミクロソームを用いて，ヒト UGT 分子種 (UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 及び UGT2B15) の典型的基質代謝活性に対するエンシトレルビル (0.1～100 μmol/L) の可逆的阻害作用を検討した．

エンシトレルビルはいずれの UGT 分子種に対しても明確な阻害能を示さず，IC_{50} は評価した最高濃度 (100 μmol/L) 以上であった．

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 ラットにおける排泄試験

2.6.4.6.1.1 ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の尿，胆汁及び糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-01

概要表 2.6.5.13.1，2.6.5.14.1

非絶食下の胆管カニュレーションを施した又は無処置の Sprague Dawley 系雄性ラットに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの尿，胆汁及び糞中放射能を測定し，排泄経路について検討した．

無処置のラットでは，投与後 168 時間までの尿，ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は，それぞれ 2.9%，0.5%及び 94.1%であり，投与後 168 時間までの放射能の総回収率は，投与された放射能の 97.4 %であった．胆管カニュレーションを施したラットでは，投与後 72 時間までの胆汁，尿，ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は，それぞれ 60.1%，3.8%，0.3%及び 33.6%であった．投与後 72 時間までの放射能の総回収率 (消化管内容物を含む) は，投与された放射能の 97.9%であった．これらの結果から，[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与後に吸収された放射能は，主に胆汁を介して糞便に排泄され，尿中へも排泄されると判断した．また，尿中排泄 (ケージ洗浄液を含む) 及び胆汁中排泄の和から推定される吸収率は約 64%であった．

2.6.4.6.1.2 授乳ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の乳汁移行性

評価資料 4.2.2.5-01

概要表 2.6.5.7.2

非絶食下の Sprague Dawley 系授乳雌性ラットに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの放射能の乳汁移行性を検討した．

表 2.6.4.6-1 に示すように，授乳ラットの乳汁中放射能濃度は，投与後 4 時間に C_{max} に到達し (1750 ng/mL)，その後 5.95 時間の $t_{1/2,z}$ で消失し，投与後 48 時間には C_{max} の約 0.6%まで低下した．血漿中放射能及び乳汁中放射能の $t_{1/2,z}$ は同程度であり，投与後 8～48 時間における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 1.42～1.91 とほぼ一定であることから，乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に推移し，乳汁中への残留性はないと考えられた．

表 2.6.4.6-1　授乳ラットにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後時の血漿及び乳汁中放射能濃度

Time (hr)	Radioactivity concentration (ensitrelvir equivalent)		Radioactivity concentration ratio (Milk/Plasma)
	Milk (ng/mL)	Plasma (ng/mL)	
0.25	390 ± 64	2160 ± 440	0.18 ± 0.04
1	1610 ± 500	2050 ± 400	0.79 ± 0.28
4	1750 ± 250	1430 ± 310	1.25 ± 0.21
8	1210 ± 360	640 ± 164	1.91 ± 0.37
24	80.7 ± 20.6	57.9 ± 11.1	1.45 ± 0.57
48	11.1 ± 5.1	5.00 ± 5.49 [a]	1.42 ± 0.10 [a]

Dose: 2 mg/kg
Data are expressed as the mean ± SD of 5 rats.
a　Data are expressed as the mean ± SD of 3 animals
In 2 animals, radioactivity concentration ratio was not calculated because the concentration in the plasma was not detected.

2.6.4.6.2　サルにおける排泄試験

2.6.4.6.2.1　サルにおける [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸単回経口投与後の尿，胆汁及び糞中排泄

評価資料 4.2.2.2-02

概要表 2.6.5.13.2，2.6.5.14.2

非絶食下の胆管カニュレーションを施した又は無処置の雄性カニクイザルに，2 mg/kg の [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したときの尿，胆汁及び糞中放射能を測定し，排泄経路について検討した．

無処置のサルでは，投与後 168 時間までの尿，ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は，それぞれ 11.2%，1.5%及び 84.9%であり，投与後 168 時間までの放射能の総回収率は，投与された放射能の 97.6 %であった．胆管カニュレーションを施したサルでは，投与後 72 時間までの胆汁，尿，ケージ洗浄液及び糞中の累積放射能排泄率は，それぞれ 57.5%，14.4%，1.6%及び 27.2%であった，投与後 72 時間までの放射能の総回収率 (消化管内容物を含む) は，投与された放射能の 101.0%であった．これらの結果から，[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与後に吸収された放射能は，主に胆汁を介して糞便に排泄され，尿中へも排泄されると判断した．また，尿中排泄 (ケージ洗浄液を含む) 及び胆汁中排泄の和から推定される吸収率は約 74%であった．

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビルの基質評価

評価資料 5.3.2.2-06

概要表 2.6.5.15.1，2.6.5.15.2

エンシトレルビルが P-gp 及び BCRP の基質であるかを検討するために，P-gp 及び BCRP の発現が確認されている Caco-2 細胞 (ヒト結腸癌由来株化細胞) を用いて，[^{14}C]-エンシトレルビ

ル (濃度 : 1 及び 10 μmol/L) の膜透過性を P-gp 阻害剤であるベラパミル，もしくは BCRP 阻害剤である Ko143 の存在有無の条件下で評価した.

その結果，1 及び 10 μmol/L [^{14}C]-エンシトレルビルの排出比 (頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数 [P_{app}] に対する基底膜側から頂端膜側への P_{app} の比) は，阻害剤非存在下でそれぞれ 5.5 及び 4.7 であった．また [^{14}C]-エンシトレルビルの排出比は，ベラパミル及び Ko143 存在下でいずれも低下したことから，本邦の薬物相互作用ガイドライン [1] 及び FDA ガイダンス [2] における排出トランスポーター基質の判定基準 (排出比 : 2 以上, 及び典型的阻害剤による排出比低下) に基づき，エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であると判断した.

エンシトレルビルが OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の基質であるかを検討するために，HEK293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来株化細胞 : 対照細胞) 及び各トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いて，[^{14}C]-エンシトレルビル (濃度：1 及び 10 μmol/L) の細胞内取り込み量を評価した．なお，本邦の薬物相互作用ガイドライン [1] 及び FDA ガイダンス [2] における取り込みトランスポーター基質の判定基準に基づき，トランスポーター発現細胞への取り込み量が対照細胞への取り込み量の 2 倍以上，かつ典型的阻害剤による取り込みの阻害が認められた場合，当該トランスポーターの基質であると判断した.

その結果，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K 発現 HEK293 細胞における [^{14}C]-エンシトレルビルの細胞内取り込み量は，対照細胞と同程度であり, 典型的阻害剤存在下でも低下はみられなかった. したがって, エンシトレルビルは OATP1B1, OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1 及び MATE2-K の基質ではないと判断した.

2.6.4.7.2　　ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビルの阻害評価

評価資料 5.3.2.2-06，5.3.2.2-07

概要表 2.6.5.15.3，2.6.5.15.4

エンシトレルビルの P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K 及び胆汁酸排出トランスポーター (BSEP) に対する阻害作用を検討するために，Caco-2 細胞，トランスポーター発現 HEK293 細胞又は BSEP 発現ベシクルを用いて，各トランスポーターの典型的基質の輸送に及ぼすエンシトレルビル (濃度：0.3～250 μmol/L [BSEP 以外の分子種]，0.3～150 μmol/L [BSEP]) の影響を評価した.

その結果，P-gp 及び BCRP に対する IC_{50} はそれぞれ 11.5 及び 8.71 μmol/L であった．また，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，MATE2-K 及び BSEP に対する IC_{50} はそれぞれ，13.2，3.51，7.24，202，47.7，8.37，82.3， ＞250 及び ＞150 μmol/L であった (表 2.6.4.7-1).

表 2.6.4.7-1　　ヒトトランスポーターに対するエンシトレルビルの阻害評価

Transporter	Cell	Substrate	IC_{50} (μmol/L)
P-gp	Caco-2	1 μmol/L [^{3}H]-Digoxin	11.5
BCRP	Caco-2	0.1 μmol/L [^{3}H]-ES	8.71
OATP1B1	OATP1B1-expressing HEK293	0.05 μmol/L [^{3}H]-$E_2$17βG	13.2
OATP1B3	OATP1B3-expressing HEK293	0.05 μmol/L [^{3}H]-$E_2$17βG	3.51
OCT1	OCT1-expressing HEK293	10 μmol/L [^{14}C]-Metformin	7.24
OCT2	OCT2-expressing HEK293	10 μmol/L [^{14}C]-Metformin	202
OAT1	OAT1-expressing HEK293	1 μmol/L [^{3}H]-PAH	47.7
OAT3	OAT3-expressing HEK293	0.05 μmol/L [^{3}H]-ES	8.37
MATE1	MATE1-expressing HEK293	10 μmol/L [^{14}C]-Metformin	82.3
MATE2-K	MATE2-K-expressing HEK293	10 μmol/L [^{14}C]-Metformin	> 250
BSEP	BSEP-expressing vesicle	2 μmol/L [^{3}H]-Taurocholic acid	> 150

ES = estrone sulfate; $E_2$17βG = estradiol 17β-D-glucuronide; PAH =4-aminohippuric acid

2.6.4.8　　考察及び結論

エンシトレルビルフマル酸のラット BA は 85.5%，尿及び胆汁排泄率の和から推定される吸収率は，ラットで約 64%，サルで約 74%であることから，エンシトレルビルフマル酸は高い経口吸収性を示した．薬理試験でエンシトレルビルフマル酸を感染マウス (投与量 : 2～64 mg/kg) に単回経口投与したとき，並びに反復経口投与毒性試験でエンシトレルビルフマル酸をラット (投与量 : 20～100 mg/kg)，ウサギ (投与量 : 30～100 mg/kg) 及びサル (投与量 : 3～50 mg/kg) に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 1 日目の血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は，用量に比例して増大し，上記用量範囲でエンシトレルビルの体内動態は線形であることが示された．また，反復経口投与毒性試験での TK より，ラット及びサルの両種において，血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ に性差はみられなかった．さらに，反復経口投与により血漿中エンシトレルビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ は増加する傾向が認められたが，ラット，ウサギ及びサルのいずれも高用量 (ラット : 1000 mg/kg/日，ウサギ : 300 mg/kg/日，サル雄 : 1000/300/100 mg/kg/日，サル雌 : 300/100 mg/kg/日) では，投与 1 日目と比べて同等あるいは低下する傾向がみられた．

エンシトレルビルの in vitro 血清タンパク結合率に種差は認められず，ラット，ウサギ，サル及びヒトのいずれにおいても，エンシトレルビル濃度 (0.5～50 μg/mL) に依存せず血清タンパク結合率は約 98%であり，ヒト血清におけるエンシトレルビルの主結合タンパクはアルブミンであった．エンシトレルビルの in vitro 血球移行率に種差は認められず，ラット，サル及びヒトのいずれにおいても，エンシトレルビル濃度 (0.5～50 μg/mL) における血球移行率は 5%～13%程度であり，ラット及びサル in vivo 試験の結果と同程度であった．また，[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与したとき，ラット及びサル血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に推移し，時間と共に減少したことから，エンシトレルビル及びその代謝物の血球への残留性はないと考えられた．

有色ラットを用いた [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸の組織分布試験において，エンシトレルビル及びその代謝物はラット組織に幅広く分布し，肝臓，毛様体/虹彩，歯髄，ブドウ膜においては，他の組織に比べて高い放射能濃度が認められた．大脳，小脳及び脊髄などの中枢神経

系組織中放射能濃度は，測定したいずれの時点でも BLQ であり，エンシトレルビルは中枢移行性が低いと考えられた．メラニン含有組織を含むいずれの組織中放射能濃度も投与後 168 又は 336 時間には BLQ まで減少したことから，組織残留性はないと考えられた．また，妊娠ラットを用いた [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸の胎盤透過性試験において，エンシトレルビル及びその代謝物は胎盤を透過し，胎児への移行が認められた．胎児の組織中放射能濃度は，母動物の同一組織中放射能濃度と同等，あるいは低い値を示し，投与後 24 時間までに BLQ 付近まで減少したことから，エンシトレルビル及びその代謝物は胎児の各組織に残留しないと考えられた．授乳ラットを用いた [^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸の乳汁移行性試験において，乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に推移し，血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比がほぼ一定であったことから，エンシトレルビル及びその代謝物は乳汁移行するが，残留性はないと考えられた．

[^{14}C]-エンシトレルビルの凍結ヒト肝細胞を用いた in vitro 代謝物検索では，試料中放射能の大部分が未変化のエンシトレルビルとして残存しており，主要な代謝物として，M2 (glucuronide of oxidized ensitrelvir，推定)，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl が検出された．また，ensitrelvir indazole 4-Cl 及び ensitrelvir 3-indazolinone が LC/MS クロマトグラムでのみ微量に検出された．ヒト CYP 分子種組み換え発現酵素やヒト肝ミクロソーム及び選択的 CYP 阻害剤を用いた検討から，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl の生成には，CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種が関与することが示唆された．ヒト第 1 相試験試料を用いた in vivo 代謝物検索の結果，ヒト血漿の主要成分として未変化のエンシトレルビルが検出され， ensitrelvir indazole 4-Cl が主代謝物として検出された (2.7.2.2.1.1 項参照)．[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を外国人健康成人に 375 mg で単回経口投与後の試料を用いた代謝物検索の結果，血漿中には主に未変化のエンシトレルビルが検出され，血漿中総放射能の 95.57%に相当した．また，代謝物として ensitrelvir indazole 4-Cl のみが検出され，血漿中総放射能に対し，4.11%に相当した (2.7.2.2.1.2 項参照)．

[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸のラット及びサル排泄試験の結果，エンシトレルビルの主排泄経路は，胆汁を介した糞中排泄であり，尿中排泄の寄与もあることが示された．未変化のエンシトレルビルは，ラット尿及び胆汁中にそれぞれ投与量の 0.3%及び 4.5%が排泄されており，尿中排泄 (ケージ洗浄液を含む) 及び胆汁中排泄率の和から推定される吸収率 (約 64%) に対して 1/10 程度であった．ラット血漿中では，主に未変化のエンシトレルビルが検出され，代謝物として ensitrelvir indazole 4-Cl と ensitrelvir triazole *N*-desmethyl が検出された．ラット尿中では ensitrelvir triazole *N*-desmethyl が主代謝物として検出され，ラット胆汁中では ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び M18 (glutathione conjugate of oxidized and defluorinated ensitrelvir，推定) が主代謝物として検出された．また，未変化のエンシトレルビルは，サル尿及び胆汁中にそれぞれ投与量の 0.8%及び 4.9%排泄されており，尿中排泄 (ケージ洗浄液を含む) 及び胆汁中排泄率の和から推定される吸収率 (約 74%) に対して 1/10 程度であった．サル血漿中では，主に未変化のエンシトレルビルが検出され，代謝物として ensitrelvir indazole 4-Cl と ensitrelvir triazole *N*-desmethyl が検出された．サル尿中では，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl が主代謝物として検出され，サル胆汁中では M2 (glucuronide of oxidized ensitrelvir，推定)，M11 (glucuronide of oxidized

ensitrelvir indazole *N*-desmethyl，推定)，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl，M9 (cysteine conjugate of oxidized and deflurorinated ensitrelvir，推定) が主代謝物として検出された．[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を外国人健康成人に 375 mg で単回経口投与したとき，尿中及び糞便中の放射能排泄率は，それぞれ投与量の 25.8%及び 64.8%であった．投与後 48 時間以内に糞便中へ排泄された放射能は投与量の 14.0%であり，この値を未吸収分と仮定すると，放射能の総回収量 (投与量の 90.6%) からエンシトレルビルの経口吸収率は投与量の 76.5%と推定された．また，未変化のエンシトレルビルは，尿及び糞便中に，それぞれ投与量の 18.96%及び 50.73%が排泄された．尿中では，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl，ensitrelvir indazole *N*-desmethyl が検出され，糞便中では，*N*-deindazolated form of ensitrelvir (M1，推定)，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl，ensitrelvir indazole *N*-desmethyl, ensitrelvir 3-indazolinone, ensitrelvir indazole 4-Cl が検出された (2.7.2.2.1.2 項参照).

これらの結果より，体内に吸収されたエンシトレルビルはラット及びサルでは主に代謝を経て体外へ排泄されるが，ヒトでは主に未変化のエンシトレルビルとして，尿及び糞便中に排泄されると考えられた．エンシトレルビルの主な代謝経路は，脱メチル化，酸化及び脱フルオロ化と，それに続くグルクロン酸やグルタチオンなどの抱合化，クロル化及び脱インダゾール化であり，複数の代謝経路が存在すると考えられた．また，ヒト肝細胞及びヒト第 1 相試験試料で検出された主要な代謝物はいずれも，ラット及びサルの肝細胞並びに in vivo 試験試料中で検出されており，ヒト特異的代謝物はなく，エンシトレルビル由来成分の血漿中総曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はないと判断した (2.7.2.2.1.1 項及び 2.7.2.2.1.2 項参照).

In vitro 薬物動態学的薬物相互作用試験の結果，エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であることが示された．本邦の薬物相互作用ガイドライン [1]，FDA ガイダンス [2] 及び EMA ガイドライン [3] に従い，エンシトレルビルの血漿中濃度への影響を検討したところ，P-gp 及び BCRP 阻害剤あるいは誘導剤により，エンシトレルビルの血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された．エンシトレルビルの代謝には CYP3A を含む複数の代謝酵素が関与しており，in vitro 検討からは CYP3A の寄与が比較的大きいと考えられるものの，[^{14}C]-エンシトレルビルフマル酸を単回経口投与後のヒト代謝物検索の結果から，消失に対する CYP3A 代謝の寄与は限定的であると考えられた (2.7.2.2.1.2 項参照)．単一の酵素が阻害されても他の酵素によってエンシトレルビルは代謝されることから，CYP3A 等の単一代謝酵素の阻害剤がエンシトレルビルの血漿中濃度の上昇に及ぼす影響の程度は小さいと考えられた.

また，エンシトレルビルは CYP2C8 及び CYP3A の阻害作用，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A，CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導作用, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1，OCT2，MATE1 の阻害作用を持つことが示された．これらの結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [1]，FDA ガイダンス [2] 及び EMA ガイドライン [3] に従い，申請用法用量である 375/125 mg (投与 1 日目のみ 375 mg，その後投与 2～5 日目に 125 mg 投与の 1 日 1 回反復投与) 投与 5 日目の C_{max} 及び血清タンパク結合率を基に，エンシトレルビルが各基質薬の血漿中濃度に及ぼす影響を考察した (表 2.6.4.8-1～表 2.6.4.8-3)．その結果，エンシトレルビルは，申請用法用量において CYP3A の阻害作用，CYP2B6 及び CYP3A の誘導作用，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT3 の阻害作用を示し，これらの基質薬の血漿中濃度を変動させる可能性が示された.

結論として，エンシトレルビルフマル酸は良好な経口吸収性を示し，肝臓を含む幅広い組織に分布した後，複数の代謝経路を経て糞と尿に排出された．また，エンシトレルビル及び代謝物は，いずれの組織にも残留しないと考えられた．エンシトレルビルの代謝には CYP3A を含む複数の代謝酵素が関与し，その中では CYP3A の寄与が高いと推定されるが，消失に対する CYP3A 代謝の寄与は限定的であり，CYP3A 阻害剤の併用によるエンシトレルビルの血漿中濃度の変動への影響は小さいと考えられた．エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であるため，これらの阻害剤及び誘導剤によりエンシトレルビルの血漿中濃度が変動する可能性が示された．また，非臨床試験の結果より，エンシトレルビルは申請用法用量において CYP3A の阻害作用，CYP2B6 及び CYP3A の誘導作用，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT3 の阻害作用を示し，これらの基質薬の血漿中濃度を変動させる可能性が示された．

表 2.6.4.8-1　　エンシトレルビルフマル酸による各 CYP 阻害作用のまとめ

CYP 分子種	可逆阻害		TDI		AUCR *	臨床 DDI 試験の必要性 (AUCR>1.25)
	IC_{50} (μmol/L)	Ki (μmol/L)	KI (μmol/L)	K_{inact} (1/min)		
CYP1A2	>100	50	N/A	N/A	1.03	No
CYP2B6	>100	50	N/A	N/A	1.02	No
CYP2C8	35	17.5	N/A	N/A	1.07	No
CYP2C9	>100	50	N/A	N/A	1.03	No
CYP2C19	>100	50	N/A	N/A	1.03	No
CYP2D6	>100	50	N/A	N/A	1.03	No
CYP3A (Midazolam)	>100	50	84	0.046	5.46	Yes
CYP3A (Testosterone)	>100	50	86	0.055	5.98	Yes

DDI = drug-drug interaction
Ki value was calculated as 1/2 IC_{50} value.
* AUCR were calculated using fmCYP (contribution ratio of CYP on clearance) as following;
CYP1A2, caffeine (fmCYP=0.9) [4]; CYP2B6, bupropion (fmCYP=0.52) [5]; CYP2C8, repaglinide (fmCYP=0.83) [6]; CYP2C9, tolbutamide (fmCYP=0.98) [7]; CYP2C19, omeprazole (fmCYP=0.86) [8]; CYP2D6, dextromethorphan (fmCYP=0.96) [9];CYP3A, midazolam (fmCYP=0.93, Fg = 0.57) [10].

表 2.6.4.8-2 エンシトレルビルフマル酸による各 CYP 誘導作用のまとめ

Enzyme	mRNA / activity	Human hepatocyte lot	EC_{50} (μmol/L)	E_{max} (fold change)	AUCR[a]	臨床 DDI 試験の必要性 (AUCR < 0.8)
CYP1A2	mRNA	HC10-49	N/A	N/A	N/A	No
		HC10-50	N/A	N/A	N/A	
		HC7-33	N/A	N/A	N/A	
	Activity	HC10-49	40.7	7.23	0.827	No
		HC10-50	41.2	5.50	0.870	
		HC7-33	44.1	4.95	0.891	
CYP2B6	mRNA	HC10-49	34.5	4.72	0.922	No
		HC10-50	59.3	13.2	0.859	
		HC7-33	33.2	7.10	0.874	
	Activity	HC10-49	45.3	25.5	0.700	Yes
		HC10-50	34.7	8.99	0.847	
		HC7-33	39.9	12.7	0.812	
CYP2C8	mRNA	HC10-49	NC	NC	N/A	No
		HC10-50	32.1	5.17	0.860	
		HC7-33	NC	NC	N/A	
CYP2C9	mRNA	HC10-49	NC	NC	N/A	No
		HC10-50	19.9	3.37	0.854	
		HC7-33	NC	NC	N/A	
CYP2C19	mRNA	HC10-49	N/A	N/A	N/A	Unlikely[b]
		HC10-50	N/A	N/A	N/A	
		HC7-33	N/A	N/A	N/A	
CYP3A	mRNA	HC10-49	17.7	8.05	0.202	Yes
		HC10-50	33.8	41.3	0.033	
		HC7-33	20.2	20.4	0.063	
	Activity	HC10-49	16.4	4.20	0.391	Yes
		HC10-50	11.7	3.05	0.477	
		HC7-33	N/A	N/A	N/A	

a AUCR were calculated using fmCYP (contribution ratio of CYP on clearance) as following; CYP1A2, caffeine (fmCYP=0.9) [4]; CYP2B6, bupropion (fmCYP=0.52) [5]; CYP2C8, repaglinide (fmCYP=0.83) [6]; CYP2C9, tolbutamide (fmCYP=0.98) [7]; CYP2C19, omeprazole (fmCYP=0.86) [8]; CYP3A, midazolam (fmCYP=0.93, Fg=0.57) [10].

b DDI liability on CYP2C19 was considered as unlikely because the change of CYP2C19 mRNA expression was less than those of CYP2C8 or CYP2C19 mRNA expression, and DDI liability on CYP2C8 and CYP2C9 was considered as none.

表 2.6.4.8-3 エンシトレルビルフマル酸による各トランスポーター阻害作用のまとめ

Transporters	**IC_{50} (μmol/L)**	**Cutoff value**	**Value**	**臨床 DDI 試験の必要性**
P-gp	11.5	$I_{gut}/IC_{50} \geq 10$	245	Yes
BCRP	8.71	$I_{gut}/IC_{50} \geq 10$	324	Yes
OATP1B1	13.2	$1 + [I]_h/IC_{50} \geq 1.1$	1.12	Yes
OATP1B3	3.51	$1 + [I]_h/IC_{50} \geq 1.1$	1.45	Yes
OCT1	7.24	本邦の薬物相互作用ガイドライン, FDA: No criterion	N/A	N/A
		EMA: $[I]_h/IC_{50} \geq 0.04$	0.218	Yes
OCT2	202	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	1.01	No
OAT1	47.7	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	1.03	No
OAT3	8.37	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.1$	1.14	Yes
MATE1	82.3	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.02$	1.01	No
MATE2-K	> 250	$1 + C_{max,u}/IC_{50} \geq 1.02$	<1.005	No
BSEP	> 150	本邦の薬物相互作用ガイドライン, FDA: No criterion	N/A	N/A
		EMA: $C_{max,u}/IC_{50} \geq 0.02$	<0.008	No

表 2.6.4.8-4 計算式に用いたエンシトレルビルの薬物動態パラメータ

Parameter	Value	Unit	Comment/Source
Molecular Weight	531.88	-	
C_{max}	52.8	μmol/L	28.1 μg/mL on day 5 at 375 mg/125 mg QD; results of non-compartmental analysis (Study S-217622-CPK-007-A [Location in CTD 5.3.3.1-01])
R_b	0.572	-	S-217622-PF-042-N (Location in CTD 5.3.2.1-02) (50 μg/mL)
$f_{u,p}$	0.023	-	S-217622-PB-001-N (Location in CTD 5.3.2.1-01) (50 μg/mL)
$f_{u,b}$	0.0402		$f_{u,p}$ / R_b
$C_{max,u}$	1.21	μmol/L	Unbound plasma concentration: $f_{u,p} \times C_{max}$
k_a	1.24	hr^{-1}	Results of compartmental analysis based on the PK data of T1211 study (Study S-217622-CPK-006-C [Location in CTD 5.3.3.4-03])
$F_a \cdot F_g$	1	-	Assumed
Q_h	97	L/hr	本邦の薬物相互作用ガイドライン [1]
Q_{en}	18	L/hr	本邦の薬物相互作用ガイドライン [1]
Dose	375	mg	Loading dose
I_{gut}	2820	μmol/L	375 mg/531.88/250 mL × 10^6 (μmol/L)
$[I]_h$	1.58	μmol/L	$f_{u,b} \times (C_{max} \times R_b + F_a \cdot F_g \times k_a \times$ molar dose/Q_h)
$[I]_g$	48.6	μmol/L	$F_a \times k_a \times$ molar dose /Q_{en}

F_a, the fraction absorbed after oral administration; F_g, the fraction available after intestinal metabolism; $f_{u,b}$, the unbound fraction in blood; $f_{u,p}$, the unbound fraction in plasma; $[I]_g$, the maximal concentration in gut after oral administration; $[I]_h$, the maximal unbound concentration in portal vein; I_{gut}, maximum expected concentration in the intestinal lumen on the apical side of enterocytes (molar dose/250 mL); $C_{max,u}$, the unbound maximum plasma concentration; k_a, the first order absorption rate constant; R_b, the ratio of concentration in blood to plasma; Q_{en}, the blood flow through enterocytes; Q_h, the total hepatic blood flow.

2.6.4.9 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した.

2.6.4.10 参考文献

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 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. 平成 30 年 7 月.
2. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry. In vitro Drug Interaction Studies—Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. January 2020.
3. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. January 2013.
4. Banks NF, Tomko PM, Colquhoun RJ, Muddle TWD, Emerson SR, Jenkins NDM. Genetic polymorphisms in ADORA2A and CYP1A2 influence caffeine's effect on postprandial glycaemia. Sci

Rep 2019;9(1):10532

5. Ke AB, Barter Z, Rowland-Yeo K. Evaluation of CYP2B6 Induction and Prediction of Clinical DDI using PBPK Modeling. ASCPT Annual Meeting, March 15-18, 2017, Washington DC. https://www.certara.com/app/uploads/Resources/Posters/Ke_2017_ASCPT_CYP2B6.pdf
6. Fowler S, Morcos P, Cleary Y, et al. Progress in prediction and interpretation of clinically relevant metabolic drug-drug interactions: A minireview illustrating recent developments and current opportunities. Curr Pharmacol Rep 2017;3(1):36-49
7. Chiba K, Shimizu K, Kato M, et al. Estimation of interindividual variability of pharmacokinetics of CYP2C9 substrates in humans. J Pharm Sci 2017;106(9):2695-703.
8. Cuypers ML, Chanteux H, Gillent E, et al. (-)- N-3-benzylphenobarbital is superior to omeprazole and (+)- N-3-benzylnirvanol as a CYP2C19 inhibitor in suspended human hepatocytes. Drug Metab Dispos 2020;48(11):1121-8.
9. VandenBrink BM, Foti RS, Rock DA, Wienkers LC, Wahlstrom JL. Prediction of CYP2D6 drug interactions from in vitro data: evidence for substrate-dependent inhibition. Drug Metab Dispos 2012;40(1):47-53.
10. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM. The utility of in vitro cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. J Pharmaco Exp Ther 2006;316(1):336-48.