ゾコーバ錠 125mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 5
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1 背景及び概観 6
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 6
2.7.1.1.2 ヒト生体試料中の分析法 7
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 7
2.7.1.1.2.2 ヒト尿中エンシトレルビル濃度測定法 7
2.7.1.1.2.3 ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法 7
2.7.1.1.2.4 ヒト血漿中デキサメタゾン濃度測定法 7
2.7.1.1.2.5 ヒト血漿中プレドニゾロン濃度測定法 7
2.7.1.1.2.6 ヒト血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl 濃度測定法 8
2.7.1.1.2.7 ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 (2) 8
2.7.1.1.2.8 ヒト血漿中ジゴキシン濃度測定法 8
2.7.1.1.2.9 ヒト血漿中ロスバスタチン濃度測定法 8
2.7.1.1.2.10 ヒト血漿中メトホルミン濃度測定法 8
2.7.1.1.2.11 ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 (3) 9
2.7.1.1.2.12 ヒト血漿中 coproporphyrin-I 濃度測定法 9
2.7.1.1.2.13 ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 (4) 9
2.7.1.1.2.14 ヒト尿中エンシトレルビル濃度測定法 (2) 9
2.7.1.1.2.15 ヒト血漿限外ろ過液中エンシトレルビル濃度測定法 9
2.7.1.1.2.16 ヒト血漿中イトラコナゾール濃度測定法 10
2.7.1.1.2.17 ヒト血漿中カルバマゼピン濃度測定法 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1 健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験) 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.3.1 製剤間のバイオアベイラビリティ比較 14
2.7.1.3.2 食事の影響 14
2.7.1.4 付録 15

表

表 2.7.1.1-1 包装ロット一覧 6
表 2.7.1.2-1 生物薬剤学試験の一覧 10
表 2.7.1.2-2 懸濁剤 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時のエンシトレルビルの薬物動態パラメータ 11
表 2.7.1.2-3 懸濁剤 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響 11
表 2.7.1.2-4 錠剤 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ 13

表 2.7.1.2-5 錠剤 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響 13
表 2.7.1.3-1 エンシトレルビルを錠剤又は懸濁剤で 5 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ比較 14
表 2.7.1.4-1 ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 15
表 2.7.1.4-2 ヒト尿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 16
表 2.7.1.4-3 ヒト血漿中ミダゾラムの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 17
表 2.7.1.4-4 ヒト血漿中デキサメタゾンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 18
表 2.7.1.4-5 ヒト血漿中プレドニゾロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 19
表 2.7.1.4-6 ヒト血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 20
表 2.7.1.4-7 ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (2) のバリデーションデータ 21
表 2.7.1.4-8 ヒト血漿中ジゴキシンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 22
表 2.7.1.4-9 ヒト血漿中ロスバスタチンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 23
表 2.7.1.4-10 ヒト血漿中メトホルミンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 24
表 2.7.1.4-11 ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (3) のバリデーションデータ 25
表 2.7.1.4-12 ヒト血漿中 coproporphyrin-I の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 26
表 2.7.1.4-13 ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (4) のバリデーションデータ 27
表 2.7.1.4-14 ヒト尿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (2) のバリデーションデータ 28
表 2.7.1.4-15 ヒト血漿限外ろ過液中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 29
表 2.7.1.4-16 ヒト血漿中イトラコナゾールの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 30
表 2.7.1.4-17 ヒト血漿中カルバマゼピンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ 31
表 2.7.1.4-18 生物薬剤学試験の要約 32

図

図 2.7.1.2-1　懸濁剤 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与後 96 時間までの血漿中エンシトレルビル濃度推移 12
図 2.7.1.2-2　錠剤 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与後 72 時間までの血漿中エンシトレルビル濃度推移 13

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated from time 0 to infinity	投与時から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	area under the plasma concentration-time curve from time 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
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	投与時から投与間隔時間 τ までの血漿中濃度–時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

臨床試験に使用した製剤の処方及び製剤のロット一覧を 2.3.P.2.2.1 項に，包装ロット一覧を表 2.7.1.1-1 に示す.

表 2.7.1.1-1　包装ロット一覧

試験番号 (デザイン)		包装ロット
T1211	SAD Part	エンシトレルビル (懸濁剤)：[redacted] プラセボ：[redacted]
	MAD Part	エンシトレルビル (懸濁剤)：[redacted] プラセボ：[redacted] 125 mg錠：[redacted] 250 mg錠：[redacted] Placebo-B：[redacted] Placebo-D：[redacted]
	DDI Part	250 mg錠：[redacted]
	FE Part	125 mg錠：[redacted]
	白人 Part	125 mg錠：[redacted] 250 mg錠：[redacted] Placebo-B：[redacted] Placebo-D：[redacted]
	高齢者 Part	125 mg錠：[redacted] Placebo-B：[redacted]
	125 mg錠でのミダゾラムDDI Part	125 mg錠：[redacted]
T1213		125 mg錠：[redacted]
T1214		125 mg錠：[redacted]
T1215		125 mg錠：[redacted]
T1216		エンシトレルビル (懸濁剤)：[redacted] [^{14}C]-エンシトレルビル：[redacted]
T1218		125 mg錠：[redacted]
T1221	Phase 2a Part	125 mg錠/250 mg錠/Placebo-B/Placebo-D：[redacted]
	Phase 2b Part	125 mg錠/250 mg錠/Placebo-B/Placebo-D：[redacted]
	Phase 3 Part	125 mg錠/250 mg錠/Placebo-B/Placebo-D：[redacted]
	Phase 2b/3 Part	[redacted]

Placebo-B：125 mg 錠と外観が識別不能で，エンシトレルビルを含まない錠剤.
Placebo-D：250 mg 錠と外観が識別不能で，エンシトレルビルを含まない錠剤.

2.7.1.1.2　ヒト生体試料中の分析法

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-01

ヒト血漿試料を除タンパク抽出し，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．定量下限は 10.0 ng/mL で設定した．本測定法はバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.2　ヒト尿中エンシトレルビル濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-02

ヒト尿試料を希釈し，エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 10.0 ng/mL で設定した．本測定法はバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．尿中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.3　ヒト血漿中ミダゾラム濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-03，5.3.1.4-04

ヒト血漿中ミダゾラム濃度は[redacted]にてバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 0.05 ng/mL であった．血漿中ミダゾラム濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.4　ヒト血漿中デキサメタゾン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-05，5.3.1.4-06

ヒト血漿中デキサメタゾン濃度は[redacted]にてバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 0.500 ng/mL であった．血漿中デキサメタゾン濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.5　ヒト血漿中プレドニゾロン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-07

ヒト血漿試料を除タンパク抽出し，プレドニゾロンを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 2.00 ng/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中プレドニゾロン濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.6　ヒト血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-08

ヒト血漿試料を除タンパク抽出し，ensitrelvir indazole 4-Cl を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 5.00 ng/mL で設定した．本測定法はバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl 濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.7　ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 (2)

添付資料：5.3.1.4-09

ヒト血漿試料を除タンパク抽出し，エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 200 ng/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.8　ヒト血漿中ジゴキシン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-10，5.3.1.4-11，5.3.1.4-12

ヒト血漿試料を[redacted]前処理し，ジゴキシンを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.0100 ng/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中ジゴキシン濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.9　ヒト血漿中ロスバスタチン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-13，5.3.1.4-14

ヒト血漿中ロスバスタチン濃度は[redacted]にてバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 0.0100 ng/mL であった．血漿中ロスバスタチン濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.10　ヒト血漿中メトホルミン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-15，5.3.1.4-16

ヒト血漿中メトホルミン濃度は[redacted]にてバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 10.0 ng/mL であった．血漿中メトホルミン濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.11　ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 (3)

添付資料：5.3.1.4-17

ヒト血漿試料を除タンパク抽出し，エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 10.0 ng/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.12　ヒト血漿中 coproporphyrin-I 濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-18

ヒト血漿試料を固相抽出プレートを用いて前処理し，coproporphyrin-I を LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 ng/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中 coproporphyrin-I 濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.13　ヒト血漿中エンシトレルビル濃度測定法 (4)

添付資料：5.3.1.4-19，5.3.1.4-20，5.3.1.4-21

ヒト血漿試料を除タンパク抽出し，エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.200 µg/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．血漿中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.14　ヒト尿中エンシトレルビル濃度測定法 (2)

添付資料：5.3.1.4-22，5.3.1.4-23，5.3.1.4-24

ヒト尿試料を希釈し，エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．定量下限は 0.100 µg/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．尿中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.15　ヒト血漿限外ろ過液中エンシトレルビル濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-25

ヒト血漿限外ろ過試料とブランク血漿を 3:1 の容量で混合後，除タンパク前処理し，エンシトレルビルを LC/MS/MS で定量した．定量下限は，混合試料中濃度として 20.0 ng/mL で設定した．本測定法は分析施設である[redacted]にてバリデーション試験を実施し，分析単位内・分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 15%以下及び±15%以内であり，定量下

限濃度では，それぞれ 20%以下及び±20%以内であることを確認した．ヒト血漿限外ろ過試料中エンシトレルビル濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.16　　ヒト血漿中イトラコナゾール濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-26，5.3.1.4-27，5.3.1.4-28，5.3.1.4-29

ヒト血漿中イトラコナゾール濃度は[redacted]にてバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 1 ng/mL であった．血漿中イトラコナゾール濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.1.2.17　　ヒト血漿中カルバマゼピン濃度測定法

添付資料：5.3.1.4-30，5.3.1.4-31

ヒト血漿中カルバマゼピン濃度は[redacted]にてバリデートされた方法を用い，LC/MS/MS で定量した．本法の定量下限は 0.01 µg/mL であった．血漿中カルバマゼピン濃度の測定は担保された安定性の期間内で実施した．

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

エンシトレルビルの生物薬剤学の検討を表 2.7.1.2-1 に示す試験で実施した．エンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.1.4-18 に示す．

表 2.7.1.2-1　　生物薬剤学試験の一覧

治験の略名	試験番号	試験デザイン及び対照の種類	用法用量 [ロット番号]	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
健康成人対象第 1 相試験	T1211	無作為化，二重盲検 (コホート C) 又は非盲検 (コホート P)，2 群 2 期クロスオーバー	コホート C： 懸濁剤 250 mg 又はプラセボを 2 群 2 期クロスオーバーで空腹時又は食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与する． [redacted] コホート P： 125 mg 錠 3 錠 (375 mg) を 2 群 2 期クロスオーバーで空腹時又は食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与する． [redacted]	日本	評価	5.3.3.1-01

2.7.1.2.1　　健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験)

添付資料：5.3.3.1-01

250 mg の懸濁剤を健康成人男性 8 例に空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与し，2 群 2 期のクロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した．

250 mg 投与群で，懸濁剤を空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与したと

きのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に，分散分析による食事の影響の検討結果を表 2.7.1.2-3 に，投与後 96 時間までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す．空腹時投与時に対する食後投与時の最高血漿中濃度 (C_{max}) の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は 0.8508 (0.7507～0.9644) であった．空腹時投与時に対する食後投与時の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 ($AUC_{0\text{-}last}$) 及び投与時から無限大時間まで外挿したときの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}inf}$) の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は，いずれも 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．また，食後投与時の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 8.00 時間であり，空腹時投与 (2.50 時間) に比べて遅延した．

表 2.7.1.2-2　　懸濁剤 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時のエンシトレルビルの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	空腹時投与	食後投与
例数	8	8
C_{max} (μg/mL)	15.2 (23.6)	13.0 (8.5)
T_{max}[a] (hr)	2.50 (1.00, 12.00)	8.00 (6.00, 12.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	906.8 (15.8)	949.4 (16.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	913.7 (16.2)	955.7 (16.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	43.1 (20.2)	40.5 (23.4)
λ_z (1/hr)	0.0161 (20.2)	0.0171 (23.4)
MRT (hr)	73.4 (12.7)	73.1 (13.8)
CL/F (L/hr)	0.274 (16.2)	0.262 (16.6)
V_z/F (L)	17.0 (8.8)	15.3 (9.9)
$Feu_{0\text{-}144}$ (%)	16.0 (16.6)	16.1 (10.6)
CL_R (L/hr)	0.0507 (21.2)	0.0489 (17.5)

a　中央値 (最小値，最大値)

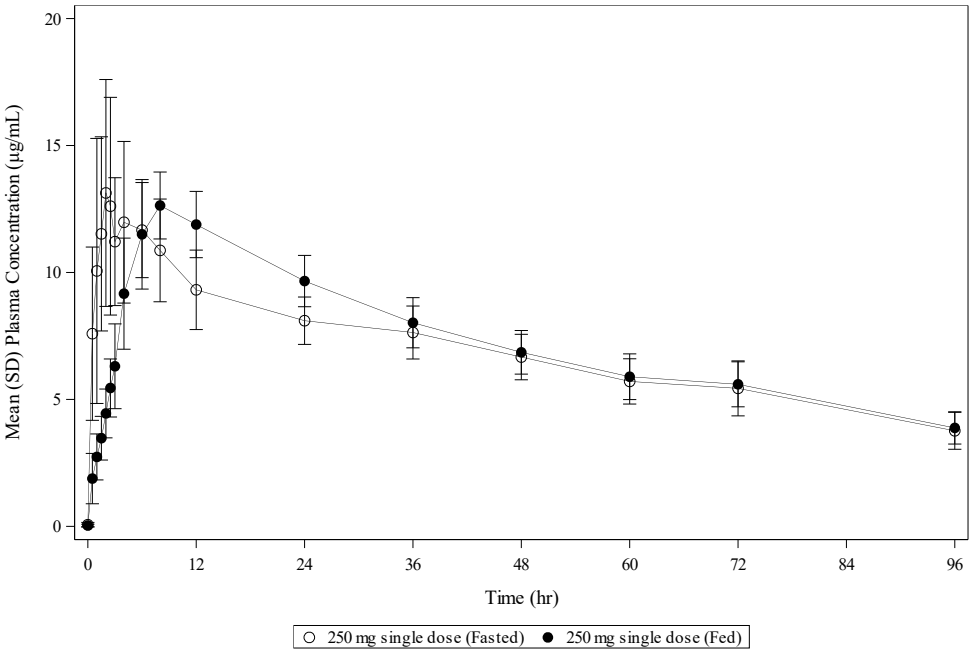
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-1

表 2.7.1.2-3　　懸濁剤 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響

パラメータ	空腹時投与		食後投与		食後投与/空腹時投与		
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max} (μg/mL)	8	15.2	8	13.0	0.8508	0.7507	0.9644
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	8	906.8	8	949.4	1.0470	1.0061	1.0895
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	8	913.7	8	955.7	1.0460	1.0047	1.0891

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-23

図 2.7.1.2-1　　懸濁剤 250 mg の空腹時及び食後単回経口投与後 96 時間までの血漿中エンシトレルビル濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差．8 例/群.
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-001-A_Figure 3

また，125 mg 錠 3 錠 (計 375 mg) を健康成人 14 例に空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与し，2 群 2 期のクロスオーバーデザインにて食事の影響を検討した．この時のエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に，投与後 72 時間までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す.

空腹時投与時に対する食後投与時の 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 0.9320 (0.8134～1.0679), 1.2435 (1.1400～1.3564) 及び 1.2447 (1.1396～1.3596) であった (表 2.7.1.2-5 参照)．食後投与によってエンシトレルビルの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 24.4%及び 24.5%増大したが，C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた．また，食後投与時の T_{max} は 6.00 時間であり，空腹時投与 (2.50 時間) に比べて遅延した.

表 2.7.1.2-4　　錠剤 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数) 空腹時	食後
例数	13	14
C_{max} (μg/mL)	21.4 (23.5)	20.0 (16.4)
T_{max} (hr)[a]	2.50 (1.50, 4.00)	6.00 (1.50, 16.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	1222 (22.6)	1519 (14.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	1236 (23.2)	1538 (15.8)
$t_{1/2,z}$ (hr)	48.2 (22.3)	48.5 (20.8)
λ_z (1/hr)	0.0144 (22.3)	0.0143 (20.8)
MRT (hr)	75.6 (16.8)	76.6 (18.7)
CL/F (L/hr)	0.303 (23.2)	0.244 (15.8)
V_z/F (L)	21.1 (17.7)	17.1 (13.9)

a　中央値 (最小値，最大値)

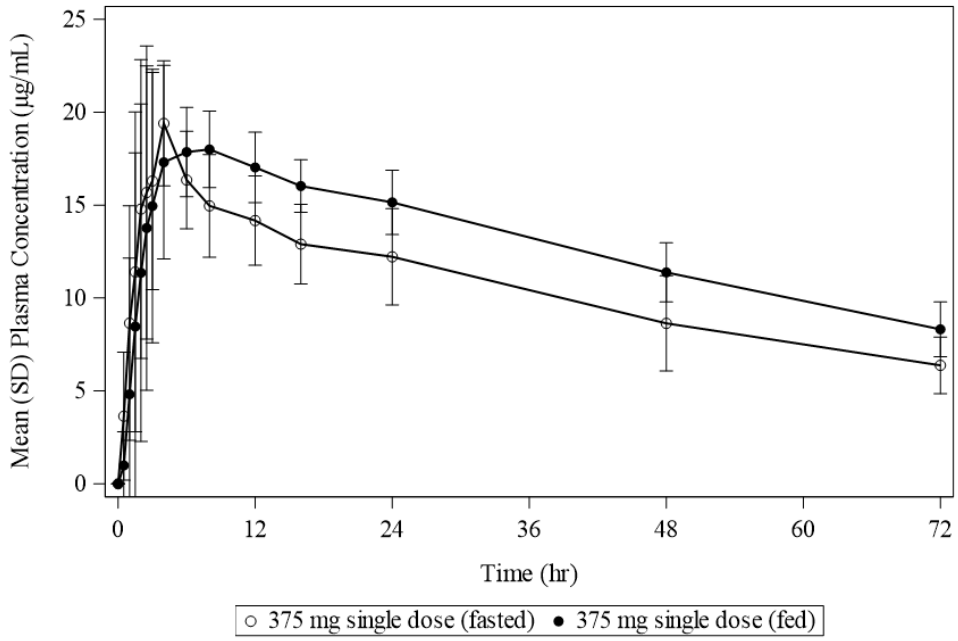
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-9

表 2.7.1.2-5　　錠剤 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与時の食事の影響

パラメータ	空腹時投与		食後投与		食後投与/空腹時投与		
	例数	幾何最小二乗平均	例数	幾何最小二乗平均	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間 下限	上限
C_{max} (μg/mL)	13	21.5	14	20.0	0.9320	0.8134	1.0679
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	13	1222	14	1519	1.2435	1.1400	1.3564
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	13	1235	14	1538	1.2447	1.1396	1.3596

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-24

図 2.7.1.2-2　　錠剤 375 mg の空腹時及び食後単回経口投与後 72 時間までの血漿中エンシトレルビル濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差．空腹時投与: 13 例，食後投与: 14 例．

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-008-A_Figure 2

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤間のバイオアベイラビリティ比較

T1211 試験及び T1221 試験で用いた 125 mg 錠及び 250 mg 錠は，成分の組成比が同一である含量違いの製剤であり「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」の別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づく溶出試験により，生物学的に同等と判定された (2.3.P.2.2.1 項参照).

エンシトレルビルでは懸濁剤と錠剤の相対バイオアベイラビリティ試験を実施していないが，T1211 試験で得られた，健康成人に懸濁剤 (コホート G，8 例) もしくは 250 mg 錠 (コホート L 及び M，計 28 例) を，Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの C_{max} 及び投与時から投与間隔時間 τ (24 時間) までの血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) を比較した．懸濁剤投与に対する錠剤投与での C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比を表 2.7.1.3-1 に示す．被験者が異なる試験間比較ではあるが，錠剤投与時の曝露は懸濁剤投与時と比べてやや低かった．

表 2.7.1.3-1　エンシトレルビルを錠剤又は懸濁剤で 5 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ比較

投与日	パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比
		コホート L 及び M (錠剤)	コホート G (懸濁剤)	コホート L 及び M (錠剤) / コホート G (懸濁剤)
1	例数	28	8	---
	C_{max} (μg/mL)	32.8	44.8	0.732
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	557.7	818.4	0.681
5	例数	28	7	---
	C_{max} (μg/mL)	48.0	66.3	0.724
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	922.2	1337	0.690

出典：5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Table 7

2.7.1.3.2　食事の影響

125 mg 錠を 375 mg で空腹時及び食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与したとき，食後投与において，エンシトレルビルの AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 24.4%及び 24.5%増大し，T_{max} は 2.50 時間から 6.00 時間に遅延したが，C_{max} の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間は 0.8000～1.2500 の範囲に含まれた (2.7.1.2.1 項参照)．この結果から，臨床使用時におけるエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は大きくないと考えられる．なお，第 2/3 相試験 (T1221 試験) では食事の制限を設けずに実施し，食事の影響による薬物動態の変動を含んだ上で，患者での有効性及び安全性を確認した．したがって，本剤は食事の制限を設けずに投与可能と判断した．

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	Shionogi & Co., Ltd.	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1211 (Test Site's Study Number: S-217622-CB-061-N, S-217622-CB-109-N S-217622-CB-121-N, S-217622-CB-080-N, S-217622-CB-138-N, S-217622-CB-161-N) T1221 (Test Site's Study Number: S-217622-CB-087-N)	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	10.0	
Quantification Range (ng/mL)	10.0 to 300000	
Calibration Range (ng/mL)	10 to 10000	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	10.0	30.0, 1000, 8000
Within-run Precision (RSD[b], %)	1.3 to 1.7	0.0 to 2.2
Within-run Accuracy (%)	96.2 to 97.9	90.0 to 109.0
Between-run Precision (RSD, %)	1.5	1.3 to 3.2
Between-run Accuracy (%)	97.1	92.3 to 107.8
Dilution Factor	20	40
Within-run Precision (RSD, %)	1.0	3.2
Within-run Accuracy (%)	102.0	104.0
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 85 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) – thaw (room temperature) cycles, at least for 85 days at −80°C, and at least for 23 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 96 hours at 15°C	
Study Number	S-217622-CB-017-N	
Location in CTD	5.3.1.4-01	

a Quality Control Levels, b: Relative Standard Deviation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-2　　ヒト尿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	Shionogi & Co., Ltd.	
Matrix	Urine ([redacted])	
Study Number Supported	T1211 (Test Site's Study Number: S-217622-CB-062-N)	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)[a]	10.0	
Quantification Range (ng/mL)[a]	10.0 to 100000	
Calibration Range (ng/mL)[a]	10 to 10000	
	LLOQ[d]	Except for LLOQ
QC Levels[b] (ng/mL)	10.0	30.0, 1000, 8000
Within-run Precision (RSD[c], %)	1.1 to 2.0	0.5 to 1.7
Within-run Accuracy (%)	97.2 to 99.9	89.0 to 109.3
Between-run Precision (RSD, %)	1.9	2.5 to 4.4
Between-run Accuracy (%)	98.6	91.7 to 103.4
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (RSD, %)	1.9	
Within-run Accuracy (%)	104.0	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 62 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) – thaw (room temperature) cycles, at least for 62 days at −80°C, and at least for 25 hours at room temperature In human urine [redacted], stable at least for 26 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 70 hours at 15°C	
Study Number	S-217622-CB-037-N	
Location in CTD	5.3.1.4-02	

a　as concentration in urine, b: Quality Control Levels, c: Relative Standard Deviation, d: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-3 ヒト血漿中ミダゾラムの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)			
Study Number Supported	T1211 (Test Site's Study Number: [redacted])			
Analyte	Midazolam			
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.05			
Quantification Range (ng/mL)	0.05 to 400			
Calibration Range (ng/mL)	0.05 to 100			
	LLOQ[c]		Except for LLOQ	
QC Levels[a] (ng/mL)	0.05	0.05	0.1, 2.5, 80	0.1, 2.5, 80
Within-run Precision (CV[b]%)	5.5	0.9	2.9 to 5.5	1.3 to 3.0
Within-run Accuracy (%)	109.6	93.0	101.6 to 103.9	89.6 to 105.2
Between-run Precision (CV%)	7.0	-	2.4 to 3.9	-
Between-run Accuracy (%)	108.8	-	100.8 to 103.0	-
Dilution Factor	10			
Within-run Precision (CV%)	8.2			
Within-run Accuracy (%)	103.8			
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (in an ice bath) cycles, at least for 97 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (in an ice bath) cycles, at least for 97 days at −80°C, and at least for 24 hours in an ice bath			
Processed Extract Stability	Stable at least for 169 hours at 4°C			
Study Number	[redacted]			
Location in CTD	5.3.1.4-03, 5.3.1.4-04			

a Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-4 ヒト血漿中デキサメタゾンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)			
Study Number Supported	T1211 (Test Site's Study Number: [redacted])			
Analyte	Dexamethasone			
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.500			
Quantification Range (ng/mL)	0.500 to 2000			
Calibration Range (ng/mL)	0.5 to 1500			
	LLOQ[b]		Except for LLOQ	
QC Levels[a] (ng/mL)	0.500	0.500	1.50, 60.0, 1200	1.50, 60.0, 1200
Within-run Precision (%)	6.2 to 10.3	2.2 to 2.5	0.4 to 8.0	0.8 to 2.6
Within-run Accuracy (%)	95.2 to 100.7	98.0 to 102.4	94.0 to 100.6	96.7 to 103.3
Between-run Precision (%)	8.3	3.0	1.7 to 6.8	1.3 to 2.6
Between-run Accuracy (%)	98.8	99.6	95.6 to 98.4	97.5 to 102.0
Dilution Factor	5			
Within-run Precision (%)	1.4			
Within-run Accuracy (%)	101.8			
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−25 to −15°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 28 days at −25 to −15°C, 3 freeze (−90 to −70°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 28 days at −90 to −70°C, and at least for 24 hours at room temperature			
Processed Extract Stability	Stable at least for 48 hours at 4°C			
Study Number	[redacted]			
Location in CTD	5.3.1.4-05, 5.3.1.4-06			

a Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-5 ヒト血漿中プレドニゾロンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1211 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Prednisolone	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	2.00	
Quantification Range (ng/mL)	2.00 to 2000	
Calibration Range (ng/mL)	2 to 2000	
	LLOQ[b]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	2.00	4.00, 200, 1600
Within-run Precision (%)	4.9	1.5 to 2.1
Within-run Accuracy (%)	106.9	99.8 to 104.5
Between-run Precision (%)	3.1	1.1 to 2.6
Between-run Accuracy (%)	105.7	101.0 to 103.8
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 31 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) – thaw (room temperature) cycles, at least for 31 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 10°C	
Study Number	S-217622-CF-106-N (Test Site's Study Number: [redacted])	
Location in CTD	5.3.1.4-07	

a Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-6 ヒト血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	Shionogi & Co., Ltd.	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	S-217622-TB-098-R, S-217622-CB-118-N	
Analyte	Ensitrelvir indazole 4-Cl	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	5.00	
Quantification Range (ng/mL)	5.00 to 5000	
Calibration Range (ng/mL)	5 to 5000	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	5.00	15.0, 500, 4000
Within-run Precision (RSD[b], %)	1.4 to 5.1	0.6 to 5.4
Within-run Accuracy (%)	93.2 to 101.0	94.7 to 110.0
Between-run Precision (RSD, %)	5.3	2.1 to 4.1
Between-run Accuracy (%)	98.4	98.0 to 109.3
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 105 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 105 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 168 hours at 15°C	
Study Number	S-217622-CB-110-N	
Location in CTD	5.3.1.4-08	

a Quality Control Levels, b: Relative Standard Deviation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-7 ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (2) のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1215 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1211 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1218 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	200	
Quantification Range (ng/mL)	200 to 200000	
Calibration Range (ng/mL)	200 to 200000	
	LLOQ[b]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	200	600, 20000, 160000
Within-run Precision (%)	15.1	5.2 to 10.6
Within-run Accuracy (%)	108.5	102.2 to 107.8
Between-run Precision (%)	10.1	6.4 to 8.8
Between-run Accuracy (%)	104.0	99.1 to 100.8
Stability in Matrix	Stable at least for 24 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C	
Study Number	S-217622-CF-108-N (Test Site's Study Number: [redacted])	
Location in CTD	5.3.1.4-09	

a Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-8　　ヒト血漿中ジゴキシンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)			
Study Number Supported	T1215 (Test Site's Study Number: [redacted])			
Analyte	Digoxin			
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.0100			
Quantification Range (ng/mL)	0.0100 to 80.0			
Calibration Range (ng/mL)	0.0100 to 10.0			
	LLOQ[b]		Except for LLOQ	
QC Levels[a] (ng/mL)	0.0100	0.0100	0.0200, 0.500, 8.00	0.0200, 0.500, 8.00
Within-run Precision (%)	3.5	11.8	1.0 to 4.0	0.7 to 2.6
Within-run Accuracy (%)	3.5[c]	109.5	−8.0 to −0.8[c]	98.9 to 104.8
Between-run Precision (%)	4.7		1.0 to 2.8	
Between-run Accuracy (%Bias)	0.5		−5.9 to −0.4	
Dilution Factor	10			
Within-run Precision (%CV)	0.6			
Within-run Accuracy (%Bias)	−12.1			
Stability in Matrix	Stable after 6 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 98 days at −20°C, 6 freeze (−80°C) – thaw (room temperature) cycles, at least for 98 days at −80°C, and at least for 6 hours at room temperature			
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 4°C			
Study Number	S-033188-CF-199-L (Test Site's Study Number: [redacted]), S-033188-CF-200-L (Test Site's Study Number: [redacted]), S-217622-CF-154-N (Test Site's Study Number: [redacted])			
Location in CTD	5.3.1.4-10, 5.3.1.4-11, 5.3.1.4-12			

a　Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification, c: %Bias

表 2.7.1.4-9　　ヒト血漿中ロスバスタチンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)			
Study Number Supported	T1215 (Test Site's Study Number: [redacted])			
Analyte	Rosuvastatin			
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.0100			
Quantification Range (ng/mL)	0.0100 to 80.0			
Calibration Range (ng/mL)	0.0100 to 10.0			
	LLOQ[b]		Except for LLOQ	
QC Levels[a] (ng/mL)	0.0100	0.0100	0.0200, 1.00, 8.00	0.0200, 1.00, 8.00
Within-run Precision (%)	8.5	9.6	1.2 to 5.4	0.4 to 5.6
Within-run Accuracy (%)	107.3	104.9	97.0 to 101.1	97.1 to 100.7
Between-run Precision (%)	8.2		1.0 to 4.1	
Between-run Accuracy (%)	99.9		97.5 to 101.5	
Dilution Factor	10			
Within-run Precision (%)	0.6			
Within-run Accuracy (%)	90.4			
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 101 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (on ice) cycles, at least for 101 days at −80°C, and at least for 24 hours on ice			
Processed Extract Stability	Stable at least for 96 hours at 4°C			
Study Number	[redacted]			
Location in CTD	5.3.1.4-13, 5.3.1.4-14			

a　Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-10　　ヒト血漿中メトホルミンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]					
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)					
Study Number Supported	T1215 (Test Site's Study Number: [redacted])					
Analyte	Metformin					
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	10.0					
Quantification Range (ng/mL)	10.0 to 12500					
Calibration Range (ng/mL)	10 to 5000					
	LLOQ[b]			Except for LLOQ		
QC Levels[a] (ng/mL)	9.99	10.0	10.0	250, 4990	25.0, 250, 4000	25.0, 250, 4000
Within-run Precision (%)	3.2	4.5	1.9	1.6	1.8 to 3.2	1.0 to 3.0
Within-run Accuracy (%)	-5.4[c]	101.3	92.1	5.3 to 6.2[c]	89.9 to 93.8	89.8 to 94.1
Between-run Precision (%)	3.6	5.5		2.0 to 3.6	2.9 to 4.6	
Between-run Accuracy (%)	-7.1[c]	98.9		2.0 to 5.6[c]	92.9 to 96.7	
Dilution Factor	10					
Within-run Precision (%)	5.0					
Within-run Accuracy (%Bias)	4.3					
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 62 days at −20°C, 3 freeze (−80°C) – thaw (room temperature) cycles, at least for 62 days at −80°C, and at least for 24 hours at room temperature					
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 10°C					
Study Number	[redacted]					
Location in CTD	5.3.1.4-15, 5.3.1.4-16					

a　Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification, c: %Bias

表 2.7.1.4-11　　ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (3) のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1216 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	10.0	
Quantification Range (ng/mL)	10.0 to 80000	
Calibration Range (ng/mL)	10 to 10000	
	LLOQ[d]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	10.0	30.0, 3000, 8000
Within-run Precision (%CV[b])	4.5 to 7.8	2.0 to 9.9
Within-run Accuracy (%RE[c])	−4.8 to 9.0	−11.7 to 9.4
Between-run Precision (%CV)	8.1	4.2 to 7.3
Between-run Accuracy (%RE)	3.0	−10.7 to 6.9
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (%CV)	1.7	
Within-run Accuracy (%RE)	−6.8	
Study Number	S-217622-CF-155-N (Test Site's Study Number: [redacted])	
Location in CTD	5.3.1.4-17	

a　Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Relative error, d: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-12　　ヒト血漿中 coproporphyrin-I の LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]			
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium) 2%BSA[a] in PBS[b] was used as a surrogate matrix.			
Study Number Supported	S-217622-CF-166-N (Test Site's Study Number: [redacted])			
Analyte	coproporphyrin-I			
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	0.100			
Quantification Range (ng/mL)	0.100 to 20.0			
Calibration Range (ng/mL)	0.1 to 20			
	LLOQ[d]		Except for LLOQ	
QC Levels[c] (ng/mL)	0.100	0.100	0.300, 1.50, 16.0	0.300, 1.50, 16.0
Within-run Precision (%)	7.9 to 10.4	4.0	1.2 to 6.3	1.4 to 2.2
Within-run Accuracy (%)	101.0 to 111.0	100.0	100.0 to 106.7	87.5 to 93.0
Between-run Precision (%)	8.5		2.4 to 5.1	
Between-run Accuracy (%)	106.0		102.5 to 105.3	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−25 to −15°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 107 days at −25 to −15°C, 3 freeze (−90 to −70°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 107 days at −90 to −70°C, and at least for 5 hours at room temperature without protection from light, at least for 25 hours at room temperature with protection from light			
Processed Extract Stability	Stable at least for 126 hours at 10°C			
Study Number	S-217622-CF-157-N (Test Site's Study Number: [redacted])			
Location in CTD	5.3.1.4-18			

a　Bovine Serum Albumin, b: Phosphate Buffered Saline, c: Quality Control Levels, d: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-13　　ヒト血漿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (4) のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1213 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1214 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (µg/mL)	0.200	
Quantification Range (µg/mL)	0.200 to 400	
Calibration Range (µg/mL)	0.2 to 200	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (µg/mL)	0.200	0.600, 80.0, 150
Within-run Precision (%C.V.[b])	4.01 to 5.97	2.36 to 8.17
Within-run Accuracy (%Difference from Theoretical)	−3.22 to 7.92	−2.47 to 5.02
Between-run Precision (%C.V.)	6.94	3.91 to 5.44
Between-run Accuracy (%Difference from Theoretical)	3.52	−0.992 to 4.24
Dilution Factor	2	5
Within-run Precision (%C.V.)	3.49	6.61
Within-run Accuracy (%Difference from Theoretical)	0.136	−2.36
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−25°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 428 days at −25°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 428 days at −80°C, at least for 25.08 hours at room temperature, and at least for 1.01 hours at 37°C	
Processed Extract Stability	Stable at least for 77.03 hours at 2 to 8°C	
Study Number	S-217622-CF-088-N (Test Site's Study Number: [redacted]), T1213 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1214 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Location in CTD	5.3.1.4-19, 5.3.1.4-20, 5.3.1.4-21	

a　Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-14 ヒト尿中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法 (2) のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Urine [redacted]	
Study Number Supported	T1213 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1214 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (µg/mL)[a]	0.100	
Quantification Range (µg/mL)	0.100 to 150	
Calibration Range (µg/mL)	0.1 to 100	
	LLOQ[d]	Except for LLOQ
QC Levels[b] (µg/mL)	0.100	0.300, 40.0, 75.0
Within-run Precision (%C.V.[c])	2.50 to 6.45	2.08 to 4.38
Within-run Accuracy (%Difference from Theoretical)	−4.74 to −1.44	−4.63 to −1.35
Between-run Precision (%C.V.)	4.35	2.22 to 3.36
Between-run Accuracy (%Difference from Theoretical)	−3.03	−4.01 to −1.95
Dilution Factor	3	10
Within-run Precision (%C.V.)	4.99	3.80
Within-run Accuracy (%Difference from Theoretical)	− 3.32	−4.31
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−25°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 392 days at −25°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 392 days at −80°C, and at least for 28.28 hours at room temperature In human urine [redacted], stable at least for 28 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 158.25 hours at 2 to 8°C	
Study Number	S-217622-CF-129-N (Test Site's Study Number: [redacted]), T1213 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1214 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Location in CTD	5.3.1.4-22, 5.3.1.4-23, 5.3.1.4-24	

a as concentration in urine, b: Quality Control Levels, c: Coefficient of Variation, d: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-15 ヒト血漿限外ろ過液中エンシトレルビルの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma ultrafiltrate (Composed of plasma ultrafiltrate and blank plasma [3:1])	
Study Number Supported	T1213 (Test Site's Study Number: [redacted]), T1214 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Ensitrelvir	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	20.0	
Quantification Range (ng/mL)	20.0 to 20000	
Calibration Range (ng/mL)	20 to 20000	
	LLOQ[b]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	20.0	60.0, 1000, 16000
Within-run Precision (%)	2.1	1.1 to 2.7
Within-run Accuracy (%)	93.7	96.6 to 98.8
Between-run Precision (%)	3.8	1.3 to 3.1
Between-run Accuracy (%)	97.9	96.6 to 100.6
Stability in Matrix	Stable at least for 24 hours at room temperature In plasma ultrafiltrate without blank plasma, stable after 5 freeze (−20°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 92 days at −20°C, 5 freeze (−80°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 92 days at −80°C, at least for 24 hours at room temperature, and at least for 2 hours at 37°C	
Processed Extract Stability	Stable at least for 72 hours at 15°C	
Study Number	S-217622-CF-130-N (Test Site's Study Number: [redacted])	
Location in CTD	5.3.1.4-25	

a Quality Control Levels, b: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-16　　ヒト血漿中イトラコナゾールの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1218 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Itraconazole	
Lower Limit of Quantification (ng/mL)	1	
Quantification Range (ng/mL)	1 to 2500	
Calibration Range (ng/mL)	1 to 1000	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (ng/mL)	1	3, 60, 800
Within-run Precision (CV[b], %)	7.5 to 7.7	0.7 to 5.6
Within-run Accuracy (%)	95.6 to 106.0	96.1 to 107.2
Between-run Precision (CV, %)	8.8	2.9 to 4.6
Between-run Accuracy (%)	99.2	97.9 to 102.3
Dilution Factor	20	
Within-run Precision (CV, %)	11.2	
Within-run Accuracy (%)	100.4	
Stability in Matrix	Stable after 3 freeze (−30 to 15°C) –thaw (in a water bath) cycles, at least for 169 days at −30 to 15°C, 3 freeze (−70°C or below) –thaw (in a water bath) cycles, at least for 169 days at −70°C or below, and at least for 6 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 84 hours at 5°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-26, 5.3.1.4-27, 5.3.1.4-28, 5.3.1.4-29	

a　Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-17　　ヒト血漿中カルバマゼピンの LC/MS/MS による分析法のバリデーションデータ

Test Site	[redacted]	
Matrix	Plasma (Anticoagulant: heparin sodium)	
Study Number Supported	T1218 (Test Site's Study Number: [redacted])	
Analyte	Carbamazepine	
Lower Limit of Quantification (µg/mL)	0.01	
Quantification Range (µg/mL)	0.01 to 50	
Calibration Range (µg/mL)	0.01 to 20	
	LLOQ[c]	Except for LLOQ
QC Levels[a] (µg/mL)	0.01	0.03, 6, 16
Within-run Precision (CV[b], %)	5.0 to 6.9	1.1 to 7.2
Within-run Accuracy (%)	97.0 to 101.0	87.7 to 105.7
Between-run Precision (CV, %)	6.2	5.4 to 9.2
Between-run Accuracy (%)	99.9	93.1 to 98.3
Dilution Factor	10	
Within-run Precision (CV, %)	4.1	
Within-run Accuracy (%)	97.4	
Stability in Matrix	Stable after 5 freeze (−30 to 15°C) –thaw (room temperature) cycles, at least for 92 days at −30 to 15°C, 5 freeze (−70°C or below) –thaw (room temperature) cycles, at least for 92 days at −70°C or below, and at least for 25 hours at room temperature	
Processed Extract Stability	Stable at least for 111 hours at 5°C	
Study Number	[redacted]	
Location in CTD	5.3.1.4-30, 5.3.1.4-31	

a　Quality Control Levels, b: Coefficient of Variation, c: Lower Limit of Quantification

表 2.7.1.4-18　　生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法用量[ロット番号]	被験者[平均年齢，範囲]	投与	エンシトレルビルのパラメータの幾何平均値(%幾何変動係数)					添付資料番号
						C_{max} (μg/mL)	T_{max}[a] (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
T1211	健康成人対象第 1 相試験	無作為化，二重盲検，2 群 2 期クロスオーバー	コホート C：懸濁剤 250 mg 又はプラセボを 2 群 2 期クロスオーバーで空腹時又は食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与する．[■■■■]	日本人健康成人男性 [コホートC1: 27.3，22-31 コホートC2: 27.5，23-33]	250 mg 空腹時	15.2 (23.6)	2.50 (1.00, 12.00)	913.7 (16.2)	43.1 (20.2)	0.274 (16.2)	5.3.3.1-01
					250 mg 食後	13.0 (8.5)	8.00 (6.00, 12.00)	955.7 (16.6)	40.5 (23.4)	0.262 (16.6)	
		無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー	コホート P：錠剤 375 mg (125 mg 錠 3 錠) を 2 群 2 期クロスオーバーで空腹時又は食後 (高カロリー・高脂肪食) に単回経口投与する．[■■■■]	日本人健康成人男性 [コホートP1: 31.4，23-39 コホートP2: 30.1，24-34]	375 mg 空腹時	21.4 (23.5)	2.50 (1.50, 4.00)	1236 (23.2)	48.2 (22.3)	0.303 (23.2)	
					375 mg 食後	20.0 (16.4)	6.00 (1.50, 16.00)	1538 (15.8)	48.5 (20.8)	0.244 (15.8)	

a　中央値 (最大値，最小値)