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

2.7.2 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 9
2.7.2 臨床薬理試験 11
2.7.2.1 背景及び概観 11
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験 11
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.2.2.1 健康成人における薬物動態試験 17
2.7.2.2.1.1 健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験) 17
2.7.2.2.1.2 マスバランス試験 (T1216 試験) 28
2.7.2.2.2 患者における薬物動態 31
2.7.2.2.2.1 SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験) 31
2.7.2.2.3 内因性要因を検討した薬物動態試験 39
2.7.2.2.3.1 肝機能障害患者薬物動態試験 (T1213 試験) 39
2.7.2.2.3.2 腎機能障害患者薬物動態試験 (T1214 試験) 41
2.7.2.2.4 外因性要因を検討した薬物動態試験 44
2.7.2.2.4.1 ミダゾラム (CYP3A 基質) との薬物相互作用 (T1211 試験) 44
2.7.2.2.4.2 合成副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用 (T1211 試験) 50
2.7.2.2.4.3 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (T1215 試験) 57
2.7.2.2.4.4 静的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用の検討 65
2.7.2.2.4.5 CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用 (T1218 試験) 66
2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験 72
2.7.2.2.5.1 Concentration-QTc 解析 (T1211 試験) 72
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 74
2.7.2.3.1 血漿中薬物曝露 74
2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄 74
2.7.2.3.2.1 吸収 74
2.7.2.3.2.2 分布 74
2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄 74
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析 75
2.7.2.3.4 母集団薬物動態/薬力学解析 78
2.7.2.3.5 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討 81
2.7.2.3.5.1 体重の影響 81
2.7.2.3.5.2 性別の影響 83
2.7.2.3.5.3 人種の影響 83
2.7.2.3.5.4 試験実施国の影響 84
2.7.2.3.5.5 肝機能の影響 84

2.7.2.3.5.6 腎機能の影響 84
2.7.2.3.5.7 年齢の影響 85
2.7.2.3.5.8 健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響 86
2.7.2.3.6 薬物相互作用 87
2.7.2.3.6.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響 87
2.7.2.3.6.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響 89
2.7.2.4 特別な試験 89
2.7.2.4.1 3C-like プロテアーゼにおけるアミノ酸置換の解析 89
2.7.2.4.1.1 T1221 試験 Phase 2a Part 90
2.7.2.4.1.2 T1221 試験 Phase 3 Part 90
2.7.2.5 付録 94

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の一覧 12
表 2.7.2.2-1 エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg の空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ 18
表 2.7.2.2-2 エンシトレルビル (懸濁剤) の 1 日 1 回反復経口投与時のエンシトレルビルの薬物動態パラメータ 22
表 2.7.2.2-3 エンシトレルビル (懸濁剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 と Day 5 薬物動態パラメータの比較 23
表 2.7.2.2-4 エンシトレルビル (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人女性) 23
表 2.7.2.2-5 エンシトレルビル (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (白人健康成人) 24
表 2.7.2.2-6 エンシトレルビル (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康高齢者) 25
表 2.7.2.2-7 エンシトレルビル (懸濁剤) 単回経口投与後のエンシトレルビル及び ensitrelvir indazole 4-Cl の薬物動態パラメータ 26
表 2.7.2.2-8 エンシトレルビルを 750/250 mg での 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の ensitrelvir indazole 4-Cl の薬物動態パラメータ 27
表 2.7.2.2-9 全血中及び血漿中総放射能及び血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータ 29
表 2.7.2.2-10 [^{14}C]-エンシトレルビル 375 mg を懸濁剤で単回投与した時の尿や糞便中の未変化体及び各代謝物の割合 31
表 2.7.2.2-11 T1221 試験 Phase 2a Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値 31
表 2.7.2.2-12 T1221 試験 Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴ

リーにおける C_{24} の要約値 33
表 2.7.2.2-13 T1221 試験 Phase 3 Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値 35
表 2.7.2.2-14 T1221 試験 Phase 2b/3 Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値 37
表 2.7.2.2-15 肝機能障害患者及び肝機能正常被験者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 39
表 2.7.2.2-16 肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者のエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較 40
表 2.7.2.2-17 腎機能障害患者及び腎機能正常被験者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ 42
表 2.7.2.2-18 腎機能正常患者に対する腎機能障害被験者のエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較 43
表 2.7.2.2-19 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (懸濁剤，750/250 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ 45
表 2.7.2.2-20 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (懸濁剤，750/250 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態の比較 45
表 2.7.2.2-21 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (錠剤，375/125 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ 47
表 2.7.2.2-22 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (錠剤，375/125 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態の比較 48
表 2.7.2.2-23 エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復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 50
表 2.7.2.2-24 デキサメタゾン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のデキサメタゾンの薬物動態パラメータ 51
表 2.7.2.2-25 デキサメタゾン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のデキサメタゾンの薬物動態の比較 51
表 2.7.2.2-26 プレドニゾロン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のプレドニゾロンの薬物動態パラメータ 53
表 2.7.2.2-27 プレドニゾロン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のプレドニゾロンの薬物動態の比較 53
表 2.7.2.2-28 エンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復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 55
表 2.7.2.2-29 ジゴキシン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ 58
表 2.7.2.2-30 ジゴキシン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のジゴキシンの薬物動態の比較 58
表 2.7.2.2-31 ロスバスタチン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のロスバ

スタチンの薬物動態パラメータ 60
表 2.7.2.2-32 ロスバスタチン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のロスバスタチンの薬物動態の比較 60
表 2.7.2.2-33 メトホルミン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータ 62
表 2.7.2.2-34 メトホルミン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のメトホルミンの薬物動態の比較 62
表 2.7.2.2-35 エンシトレルビルの薬物動態パラメータ及び T1211 試験においてエンシトレルビル 375/125 mg を 1 日 1 回反復投与時の 5 日目との比較 64
表 2.7.2.2-36 エンシトレルビル (投与 1 日目のみ 375 mg, その後投与 2～5 日目に 125 mg) 1 日 1 回反復経口投与 5 日目での CYP3A 基質の AUC 変動予測 66
表 2.7.2.2-37 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時に対するイトラコナゾール 200 mg/日併用投与時の血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較 67
表 2.7.2.2-38 イトラコナゾール 200mg/日反復投与時におけるエンシトレルビル投与初日のイトラコナゾールの薬物動態パラメータ 68
表 2.7.2.2-39 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時に対するカルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 併用投与時の血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較 70
表 2.7.2.2-40 カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復経口時におけるエンシトレルビル投与初日のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ 70
表 2.7.2.2-41 モデルから予測された各投与量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF 73
表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景の概要 76
表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ推定値 77
表 2.7.2.3-3 T1221 試験の被験者ごとの推定薬物動態パラメータの要約 78
表 2.7.2.3-4 T1221 試験における体重カテゴリーごとの推定された薬物動態パラメータの要約値 82
表 2.7.2.3-5 エンシトレルビルを日本人健康成人男性又は日本人健康成人女性に 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態パラメータ比較 83
表 2.7.2.3-6 エンシトレルビルを日本人健康成人及び白人健康成人に投与したときの 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態パラメータ 84
表 2.7.2.3-7 T1221 試験における年齢カテゴリーごとの推定された薬物動態パラメータの要約値 85
表 2.7.2.3-8 日本人健康成人及び日本人高齢者に 375/125 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの薬物動態パラメータの比較 86
表 2.7.2.4-1 治験薬投与後いずれかの時点でアミノ酸置換が認められた被験者の例数 91
表 2.7.2.4-2 本剤投与後アミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別の COVID-19 の 5

症状が快復するまでの時間 91
表 2.7.2.4-3 本剤投与後アミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別のウイルス RNA 量 92
表 2.7.2.4-4 本剤投与後アミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別のウイルス力価 93
表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (エンシトレルビルの薬物動態) 94
表 2.7.2.5-2 薬物相互作用試験の要約 97

図

図 2.7.2.2-1 エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg の空腹時単回経口投与時の平均血漿中濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 19
図 2.7.2.2-2 エンシトレルビル空腹時単回経口投与時の用量と C_{max} の関係 20
図 2.7.2.2-3 エンシトレルビル空腹時単回経口投与時の用量と $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係 20
図 2.7.2.2-4 エンシトレルビル単回経口投与時の平均累積尿中排泄率 21
図 2.7.2.2-5 エンシトレルビル (懸濁剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (日本人又は白人健康成人男性) 22
図 2.7.2.2-6 エンシトレルビル (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (日本人健康成人女性) 24
図 2.7.2.2-7 エンシトレルビル (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (白人健康成人) 25
図 2.7.2.2-8 エンシトレルビル (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (日本人健康高齢者) 26
図 2.7.2.2-9 エンシトレルビルを 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの平均血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl 濃度推移 28
図 2.7.2.2-10 [^{14}C]-エンシトレルビル 375 mg 空腹時単回経口投与後の平均全血中総放射能濃度，血漿中総放射能濃度及び血漿中エンシトレルビル濃度の推移 30
図 2.7.2.2-11 T1221 試験 Phase 2a Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6]) 32
図 2.7.2.2-12 T1221 試験 Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6]) 34
図 2.7.2.2-13 T1221 試験 Phase 3 Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6]) 36
図 2.7.2.2-14 T1221 試験 Phase 2b/3 Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレル

ビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6]) 38
図 2.7.2.2-15 肝機能障害患者及び肝機能正常被験者における平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 41
図 2.7.2.2-16 腎機能障害患者及び腎機能正常被験者における平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 44
図 2.7.2.2-17 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (懸濁剤，750/250 mg) 併用投与時の平均血漿中ミダゾラム濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 46
図 2.7.2.2-18 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (錠剤，375/125 mg) 併用投与時の平均血漿中ミダゾラム濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 49
図 2.7.2.2-19 エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復投与したときの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 50
図 2.7.2.2-20 デキサメタゾン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) の平均血漿中デキサメタゾン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 52
図 2.7.2.2-21 プレドニゾロン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) の平均血漿中プレドニゾロン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 54
図 2.7.2.2-22 エンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復投与したときの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (上：デキサメタゾン評価時，下：プレドニゾロン評価時) 56
図 2.7.2.2-23 ジゴキシン単回投与時及びエンシトレルビル併用投与時の平均血漿中ジゴキシン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 59
図 2.7.2.2-24 ロスバスタチン単回投与時及びエンシトレルビル併用投与時の平均血漿中ロスバスタチン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 61
図 2.7.2.2-25 メトホルミン単回投与時及びエンシトレルビル併用投与時の平均血漿中メトホルミン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸) 63
図 2.7.2.2-26 エンシトレルビル (錠剤) を 500 mg で単回経口投与したときの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 64
図 2.7.2.2-27 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時及びイトラコナゾール 200 mg/日併用投与時の平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 68
図 2.7.2.2-28 イトラコナゾール 200 mg/日反復投与時におけるエンシトレルビル投与初日の平均血漿中イトラコナゾール濃度推移 69
図 2.7.2.2-29 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時及びカルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 併用投与時の平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 71
図 2.7.2.2-30 カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復投与時におけるエン

シトレルビル投与初日の平均血漿中カルバマゼピン濃度推移 71
図 2.7.2.2-31 エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg 単回経口投与後の血漿中エンシトレルビル濃度の各分位における平均 ΔΔQTcF 及びモデルで予測された平均 ΔΔQTcF の結果 73
図 2.7.2.3-1 エンシトレルビルの推定代謝経路 75
図 2.7.2.3-2 Prediction-corrected Visual Predictive Check (左：アジア人，右：白人) 77
図 2.7.2.3-3 T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) とウイルス力価のベースラインからの変化量の関係 79
図 2.7.2.3-4 T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) と投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量の関係 80

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
3CL	3C-like	(3C 様)
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$AUC_{0\text{-}\tau}$	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval τ	投与時から投与間隔 τ までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与時から投与後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}96}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 96 hours postdose	投与時から投与後 96 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
C_{24}	plasma concentration at 20 to 28 hours after the administration (for T1221)	投与後 20～28 時間の血漿中濃度
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR_{CYP3A}	apparent contribution ratio of CYP3A to oral clearance of the substrate drug	CYP3A 基質の経口クリアランスに占める CYP3A 代謝寄与率
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
IR_{CYP3A}	apparent inhibition ratio of CYP3A caused by an inhibitor drug	CYP3A 阻害剤による阻害率
MATE	multidrug and toxin extrusion	(トランスポーターの一種)
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
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	(母集団予測値で補正された視覚的事後予測性能評価)
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期

略号	英語	日本語
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
Vc/F	apparent volume of distribution in central compartment	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution in the terminal elimination phase	見かけの終末相分布容積
ΔΔQTcF	placebo- and baseline-corrected Fridericia's QT	プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QT 間隔

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

[^{14}C]-エンシトレルビルのヒトにおける血清タンパク結合率は，97.7%～98.7%であり，主に結合する血清タンパク質はアルブミンであった．また，ヒトにおける [^{14}C]-エンシトレルビルの in vitro 血球移行率は 5.2%～8.0%であった (2.6.4.4.1.2 項参照).

[^{14}C]-エンシトレルビル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，試料中放射能の主成分は，未変化体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，複数の代謝経路が存在することが明らかとなった (2.6.4.5.1.1 項参照)．ヒト肝細胞を用いて得られたエンシトレルビルの代謝物 (ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl) は，シトクロム P450 (CYP) 3A4/5 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 (2.6.4.5.1.2 項参照).

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro CYP 阻害試験において，エンシトレルビルは CYP2C8 に対して可逆的阻害作用，CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示した (2.6.4.5.4.2 項参照)．ヒト肝細胞を用いた in vitro CYP 誘導試験において，エンシトレルビルは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A 誘導作用を示した (2.6.4.5.4.1 項参照)．ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 阻害試験において，エンシトレルビルは評価したいずれの UGT 分子種に対しても阻害作用を示さなかった (2.6.4.5.4.3 項参照).

さらに，Caco-2 細胞 (ヒト結腸癌由来株化細胞) 及び各トランスポーター発現 HEK293 細胞 (ヒト胎児腎臓由来株化細胞) を用いた in vitro トランスポーター基質評価の結果，エンシトレルビルは P 糖タンパク質 (P-gp) 及び乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の基質であり，その他の評価した分子種に対する基質ではなかった (2.6.4.7.1 項参照)．Caco-2 細胞，各トランスポーター発現 HEK293 細胞又は bile-salt export pump 発現ベシクルを用いた in vitro トランスポーター阻害評価において，エンシトレルビルは，P-gp，BCRP，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 及び multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 に対して阻害作用を示した (2.6.4.7.2 項参照).

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す.

健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験) で，日本人健康成人，白人健康成人及び日本人高齢者でのエンシトレルビルの薬物動態，補正 QT (QTc) 間隔に及ぼす影響，CYP3A 基質との薬物相互作用，エンシトレルビルの代謝物である ensitrelvir indazole 4-Cl の薬物動態及び食事の影響を検討した．肝機能障害患者薬物動態試験 (T1213 試験) では，外国人軽度及び中等度肝機能障害患者並びに外国人肝機能正常被験者を対象に，エンシトレルビルを 375 mg で単回投与した時の肝機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響について検討した．腎機能障害患者薬物動

態試験 (T1214 試験) では，外国人軽度，中等度及び重度腎機能障害患者並びに外国人腎機能正常被験者を対象に，エンシトレルビルを 375 mg で単回投与した時の腎機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響について検討した．トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (T1215 試験) では，日本人健康成人を対象に，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OCT1 基質の薬物動態に及ぼすエンシトレルビル併用の影響を検討した．マスバランス試験 (T1216 試験) では，外国人健康成人を対象に，[^{14}C]-エンシトレルビルを 375 mg で単回経口投与したときのエンシトレルビルの吸収，分布，代謝及び排泄について検討した．CYP3A 阻害薬及び誘導薬との薬物相互作用試験 (T1218 試験) では，日本人健康成人を対象に，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす強い CYP3A 阻害薬及び強い CYP3A 誘導薬併用の影響を検討した．第 2/3 相試験 (T1221 試験) において，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 感染者における薬物動態を検討した．

表 2.7.2.1-1　　臨床薬理試験の一覧

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
健康成人における薬物動態試験					
健康成人対象 第 1 相試験	T1211	Part 1 (単回投与)： コホート A，B，D，E，J； エンシトレルビル (懸濁剤) 20，70，500，1000，2000 mg 又はプラセボをそれぞれ空腹時に単回経口投与する． コホート C； エンシトレルビル (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． Part 2 (反復投与)： コホート F，H，N，O； 男性 (コホート F 及び H) にエンシトレルビル (懸濁剤) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Day 1～5) を 空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． 女性 (コホート N 及び O) にエンシトレルビル (錠剤) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又は 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Day 1～5) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． コホート G； エンシトレルビル (懸濁剤) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～6) 又はプラセボ (Day 1～6) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． ミダゾラムシロップ 1 mL (2 mg) を Day −2 及び Day 6 の空腹時に単回経口投与する． Day 6 はエンシトレルビル又はプラセボとミダゾラムの併用投与とする． Part 3 (DDI)： コホート L，M； エンシトレルビル (錠剤) 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する．	日本	評価	5.3.3.1-01

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
		デキサメタゾン錠 1 mg 又はプレドニゾロン錠 10 mg を Day −2，5，9 及び 14 の空腹時に単回経口投与する． Day 5 はエンシトレルビルとデキサメタゾン又はプレドニゾロンの併用投与とする． Part 4 (FE)： コホート P； エンシトレルビル (錠剤) 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． Part 5 (白人)： コホート Q，R； 白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又は 750 mg (Day 1)，250 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Day 1～5) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． Part 6 (日本人高齢者)： コホート S； 日本人健康高齢者にエンシトレルビル (錠剤) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) 又はプラセボ (Day 1～5) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． Part 7 (DDI)： コホート T； エンシトレルビル (錠剤) 375 mg (Day 1)，125 mg (Day 2～5) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． ミダゾラムシロップ 1 mL (2 mg) を Day −2 及び Day 5 の空腹時に単回経口投与する． Day 5 はエンシトレルビルとミダゾラムの併用投与とする．			
マスバランス試験	T1216	[^{14}C]-エンシトレルビル 375 mg (懸濁剤) を空腹時に単回経口投与する．	英国	評価	5.3.3.1-03
内因性要因を検討した薬物動態試験					
肝機能障害患者薬物動態試験	T1213	エンシトレルビル 375 mg (錠剤) を空腹時に単回経口投与する．	米国	評価	5.3.3.3-01
腎機能障害患者薬物動態試験	T1214	エンシトレルビル 375 mg (錠剤) を空腹時に単回経口投与する．	米国	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した薬物動態試験					
トランスポーター基質との薬物相互作用試験	T1215	エンシトレルビル (125 mg 錠) 500 mg を空腹時に経口投与する (Day 11)． ジゴキシン 0.25 mg，ロスバスタチン 2.5 mg，メトホルミン 500 mg (塩酸塩として) を空腹時に経口投与する (Day 1，11)．	日本	評価	5.3.3.4-04
CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用試験	T1218	コホート A： エンシトレルビル (錠剤) 375 mg (Day 1 及び Day 30)，125 mg (Day 2～5 及び Day 31～34) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する． イトラコナゾール (内用液) 200 mg を Day 26 に 1 日 2 回 (1 回目投与時は空腹時，2 回目投与時は食前投与)，Day 27～34 (空腹時) に 1 日 1 回反復経口投与する．	日本	評価	5.3.3.4-05

治験の略名	試験番号	用法用量	実施国/地域	評価/参考	添付資料番号
		コホート B： エンシトレルビル (錠剤) 375 mg (Day 1 及び Day 39), 125 mg (Day 2～5 及び Day 40～43) を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与する. カルバマゼピン (錠剤) を Day 26～28 に 100 mg，1 日 2 回，Day 29～32 に 200 mg，1 日 2 回，Day 33～43 に 300 mg，1 日 2 回，食前に反復経口投与する.			
申請する適応症に関する比較対照試験					
SARS-CoV-2 感染者対象 第 2/3 相試験	T1221	750/250 mg 群 エンシトレルビル 750 mg (250 mg 錠 × 3，プラセボ錠 × 3) を 1 日目に，250 mg (250 mg 錠 × 1，プラセボ錠 × 1) を 2 日目から 5 日目に反復経口投与する. 375/125 mg 群 エンシトレルビル 375 mg (125 mg 錠 × 3，プラセボ錠 × 3) を 1 日目に，125 mg (125 mg 錠 × 1，プラセボ錠 × 1) を 2 日目から 5 日目に反復経口投与する. プラセボ群 プラセボ錠 × 6 を 1 日目に，プラセボ錠× 2 を 2 日目から 5 日目に反復経口投与する.	日本 海外	評価	5.3.5.1-01

エンシトレルビルの臨床薬理特性に関する要約を以下に示す.

- エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人に空腹時単回投与したとき，20～2000 mg の範囲でエンシトレルビルの最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度−時間曲線下面積 (AUC) は概ね用量に比例して増大した (2.7.2.2.1.1 項参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を日本人健康成人女性に Day 1 のみ負荷用量 375 mg，その後 Day 2～5 に維持用量 125 mg (375/125 mg) で 1 日 1 回反復経口投与したとき，エンシトレルビルの最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は，初回投与後 2.50 時間，5 回目投与後 2.00 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を日本人健康成人女性に 375/125 mg で反復経口投与したときの終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) は 51.4 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を 375 mg で健康成人に食後 (高カロリー・高脂肪食) 投与したとき, エンシトレルビルの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 ($AUC_{0\text{-}inf}$) は 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，空腹時投与時では 2.50 時間であった (2.7.1.2.1 項参照).
- [^{14}C]-エンシトレルビルの血清タンパク結合率は，ヒトで 97.7%～98.7%であった．また，ヒトにおける [^{14}C]-エンシトレルビルの in vitro 血球移行率は 5.2%～8.0%であった (2.7.2.3.2.2 項参照).
- エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人男性に 20～2000 mg で空腹時に単回経口投与したときの見かけの終末相分布容積 (V_z/F) の幾何平均値は 13.5～20.6 L であった (2.7.2.3.2.2 項参照).
- In vitro 試験の結果，エンシトレルビルの代謝については CYP3A4/5 を含む複数の代謝酵

素が関与しており，その中では CYP3A の寄与が比較的大きいことが示唆された (2.7.2.1.1 項参照).

- [^{14}C]-エンシトレルビルを健康成人に 375 mg で空腹時単回経口投与したとき，投与された放射能の 64.8%が糞便中に，25.8%が尿中に排泄された．また，未変化体のエンシトレルビルの糞便中排泄率は 50.7%，尿中排泄率は 19.0%であり，18.7%が代謝物として排泄 (糞便中排泄率は 12.0%，尿中排泄率は 6.8%) された (2.7.2.2.1.2 項参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を軽度及び中等度肝機能障害患者に投与したときの曝露は，肝機能正常被験者に投与したときと同程度であった (2.7.2.2.3.1 項参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を軽度，中等度及び重度腎機能障害患者に投与したときの曝露は，腎機能正常被験者と比べてわずかに高く，腎機能の低下に応じて増加したものの，その増加の程度は臨床的に意味のあるものではなかった (2.7.2.2.3.2 項参照).
- In vitro 試験の結果，エンシトレルビルは CYP3A に対する時間依存的阻害作用，CYP2B6 及び CYP3A に対する誘導作用を示し，これらの基質の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された (2.7.2.1.1 項参照).
- エンシトレルビルの CYP2B6 誘導作用について静的薬物速度論モデルを用いて評価した結果，CYP2B6 基質の AUC 比は 0.700～0.922 と予測され，CYP2B6 基質の血漿中濃度を減少させる可能性があるものの，その程度は軽微であると予測される．このことから，エンシトレルビルの申請用法用量において，CYP2B6 基質の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた (2.7.2.3.6.1 項参照).
- エンシトレルビル (懸濁剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg，その後 Day 2～5 に維持用量 250 mg (750/250 mg) で 1 日 1 回反復経口投与し，6 日目にミダゾラム及びエンシトレルビル (250 mg) を併用投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時と比較してそれぞれ 2.78 倍及び 8.80 倍に増大した．したがって，エンシトレルビルは 750/250 mg 投与において CYP3A の強い阻害剤であることが示された (2.7.2.2.4.1 参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で反復経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時と比較してそれぞれ 2.80 及び 6.77 倍に増大した．したがって，エンシトレルビルは 375/125 mg 投与においても CYP3A の強い阻害剤であることが示された (2.7.2.2.4.1 参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を健康成人男性に 750/250 mg で反復経口投与したとき，デキサメタゾンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，エンシトレルビルとの併用投与 (Day 5) によってそれぞれ 1.47 及び 3.47 倍に増大したものの，その影響はエンシトレルビルの投与終了から時間の経過とともに低下した (2.7.2.2.4.2 項参照).
- エンシトレルビル (錠剤) を健康成人男性に 750/250 mg で反復経口投与したとき，プレドニゾロンの薬物曝露への臨床的に意味のある影響はないことが示唆された (2.7.2.2.4.2 項参照).
- In vitro 試験の結果，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1 に対する阻害作用を持つことが示された (2.7.2.1.1 項参照).

- ジゴキシン (P-gp 基質), ロスバスタチン (BCRP, OATP1B1 及び OATP1B3 基質) 及びメトホルミン (OCT1 及び MATE1 基質) との薬物相互作用及び coproporphyrin-I (内因性 OATP1B1 及び OATP1B3 基質) の変動を評価した結果，ジゴキシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 2.17 及び 1.31 倍，ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.97 及び 1.65 倍に増大した一方, メトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.03 及び 1.02 倍であり，エンシトレルビルの影響はみられなかった．また，coproporphyrin-I の血漿中濃度にエンシトレルビル投与の影響はみられなかった (2.7.2.2.4.3 項参照).
- In vitro 試験の結果，エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であったものの，エンシトレルビルは高い経口吸収性を示すことから，エンシトレルビルの消化管吸収に対する P-gp 及び BCRP の影響は軽微と推察された (2.7.2.3.6.2 項参照).
- エンシトレルビル 375/125 mg (錠剤) を健康成人に強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾールとともに投与したとき，エンシトレルビル単独投与時と比べて初回投与日 (併用投与 1 日目) の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はそれぞれ 1.05 倍及び 1.10 倍，最終投与日 (併用投与 5 日目) の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はそれぞれ 1.24 倍及び 1.31 倍に増加した.
- エンシトレルビル 375/125 mg (錠剤) を健康成人に強い CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンとともに投与したとき，エンシトレルビル単独投与時と比べて初回投与日 (併用投与 1 日目) の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はそれぞれ 8%及び 21%, 最終投与日 (併用投与 5 日目) の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ はそれぞれ 38%及び 46%低下した.
- 母集団薬物動態解析の結果，体重はエンシトレルビルの薬物動態の有意な変動要因であったものの，血漿中曝露が低下すると考えられる体重 100 kg 以上の被験者においても目標血漿中濃度を上回ると考えられたことから，体重による用量調節は不要と判断した (2.7.2.3.5.1 項参照).
- 母集団薬物動態解析の結果，年齢，性別，人種，肝機能，腎機能及び健康状態はエンシトレルビルの薬物動態の有意な変動要因ではなかった (2.7.2.3.5 項参照).
- エンシトレルビル (懸濁剤) を 20～2000 mg で空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び心電図データに基づく Concentration-QTc 解析の結果から，20～2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値の曝露範囲において，エンシトレルビルは QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した．また，この結果から，エンシトレルビルを 375/125 mg で経口投与したときも，QT 延長リスクはないと考えられた (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 健康成人対象第 1 相試験 (T1211 試験)

添付資料：5.3.3.1-01，5.3.3.1-02，5.3.2.2-08

本試験は，Part 1 (単回投与)，Part 2 (反復投与)，Part 3 (薬物相互作用 [DDI])，Part 4 (錠剤での食事の影響), Part 5 (白人での錠剤反復投与), Part 6 (高齢者での錠剤反復投与), 及び Part 7 (125 mg 錠でのミダゾラム DDI) の 7 つの Part で構成された試験である.

T1211 試験で実施した，ミダゾラム，デキサメタゾン及びプレドニゾロンとの薬物相互作用 (Part 2 のコホート G 及び Part 7，Part 3) の内容は 2.7.2.2.4.1 項及び 2.7.2.2.4.2 項に，食事の影響 (Part 1 のコホート C 及び Part 4) の内容は 2.7.1.2.1 項に示す.

Part 1 は単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり，50 例の日本人健康成人男性を対象に, エンシトレルビル (懸濁剤) 単回経口投与時の安全性, 忍容性及び薬物動態を評価した. コホート A～E 及び J の 6 コホートで構成された．コホート C (250 mg 投与群) では食事の影響を検討するため，エンシトレルビル投与とプラセボ投与のそれぞれで 2 群 2 期のクロスオーバーデザインで実施した．コホート A，B，D，E 及び J では各投与群 8 例 (実薬 6 例，プラセボ 2 例)，コホート C では 10 例 (実薬 8 例，プラセボ 2 例) に単回経口投与した．投与量は A～E 及び J でそれぞれ 20，70，250，500，1000 及び 2000 mg とした.

Part 2 は多施設共同無作為化二重盲検 (ミダゾラムは非盲検) プラセボ対照試験であり, 55 例の日本人健康成人及び白人健康成人男性を対象に，エンシトレルビル (コホート F～H では懸濁剤, コホート N 及び O では錠剤) 反復経口投与時の安全性, 忍容性及び薬物動態を評価した. コホート F～H, N 及び O の 5 コホートで構成され，コホート G では CYP3A に及ぼす影響を検討するため，CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響も評価した．コホート F 及び H ではそれぞれ日本人健康成人男性及び白人健康成人男性 11 例 (実薬 8 例，プラセボ 3 例) にエンシトレルビル (懸濁剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与した．コホート N 及び O では日本人健康成人女性 11 例 (実薬 8 例，プラセボ 3 例) にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与した.

Part 5 は，単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり，24 例の白人健康成人を対象に，エンシトレルビル (錠剤) 反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を評価した．コホート Q 及びコホート R ではそれぞれ白人健康成人 12 例 (実薬 8 例, プラセボ 4 例) にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与した.

Part 6 は, 単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり, 16 例の健康高齢者を対象に, エンシトレルビル (錠剤) 反復経口投与時の安全性, 忍容性及び薬物動態を評価した. 健康高齢者 (実薬 11 例，プラセボ 5 例) にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与した.

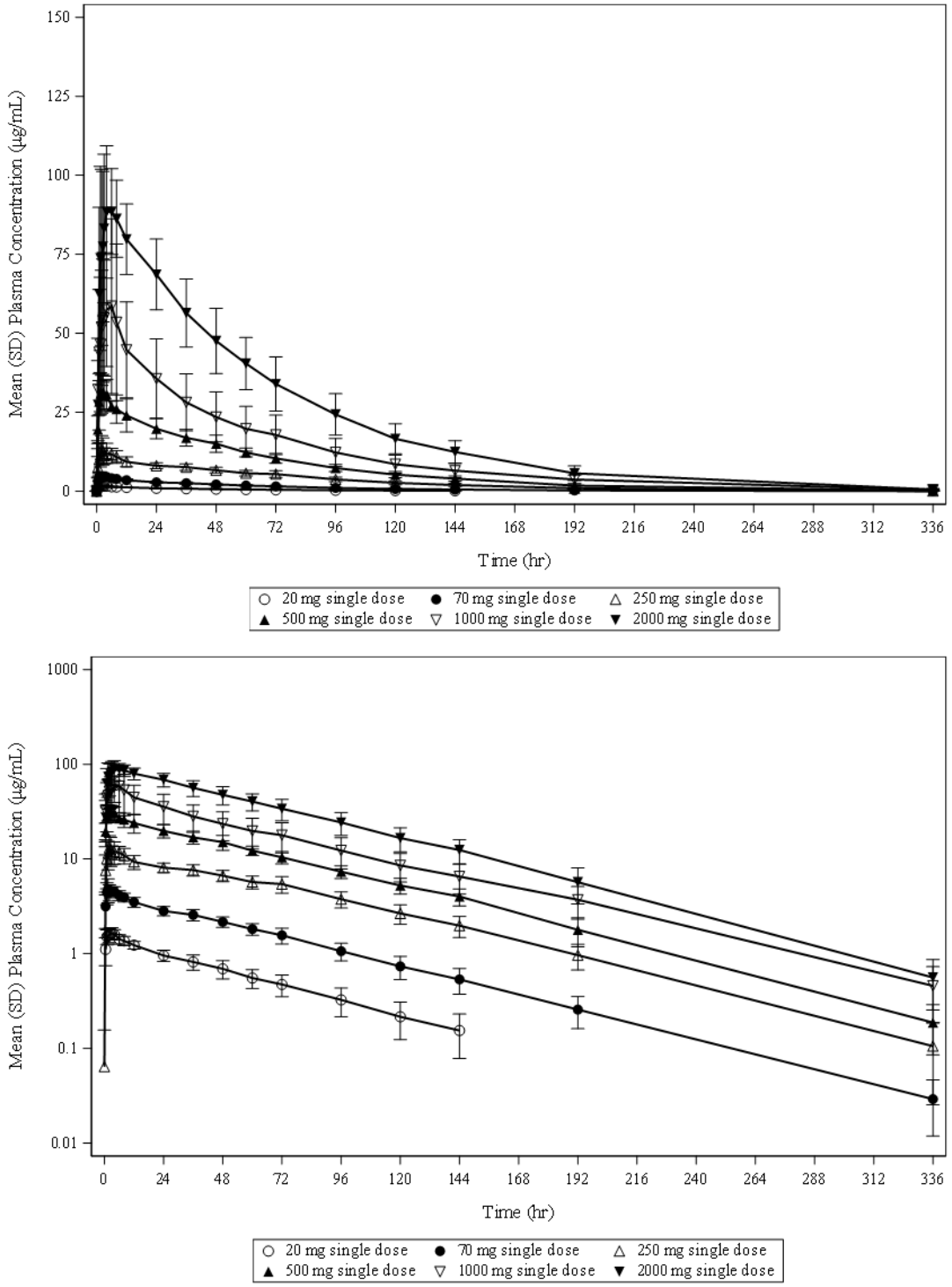
日本人健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁剤) を 20～2000 mg で空腹時単回経口投与したときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-1 に示す．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，20～2000 mg の用量範囲でほぼ用量に比例して増大した．用量と C_{max} 又は $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係を，回帰分析の結果 ($C_{max} = e^{-2.265} \times$ 用量 $^{0.921}$ 又は $AUC_{0\text{-}inf} = e^{1.716} \times$ 用量 $^{0.932}$) とともに，それぞれ図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示す．T_{max} の中央値は 1.50～4.00 時間，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値は 42.2～48.1 時間であった．また，各用量群におけるエンシトレルビルの平均累積尿中排泄率を図 2.7.2.2-4 に示す．エンシトレルビル 20～1000 mg を単回投与後 144 時間までのエンシトレルビル尿中排泄率 ($Feu_{0\text{-}144}$) の幾何平均値は 12.9%～21.8%であった．

表 2.7.2.2-1 エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg の空腹時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)					
	20 mg	70 mg	250 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg
例数	6	6	8	6	6	6
C_{max} (μg/mL)	1.70 (15.0)	5.20 (18.5)	15.2 (23.6)	32.6 (19.0)	63.8 (39.1)	96.9 (16.5)
T_{max} (hr)[a]	2.50 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 4.00)	2.50 (1.00, 12.00)	2.00 (1.00, 4.00)	2.75 (1.00, 6.00)	4.00 (1.50, 8.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)	82.00 (19.5)	289.1 (15.4)	906.8 (15.8)	1975 (15.9)	3341 (35.2)	6311 (22.0)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL)	91.44 (24.3)	291.0 (15.7)	913.7 (16.2)	1987 (16.1)	3370 (35.5)	6346 (22.2)
$t_{1/2,z}$ (hr)	42.6 (18.6)	45.7 (11.9)	43.1 (20.2)	42.2 (14.6)	48.1 (11.3)	43.1 (15.6)
MRT (hr)	61.8 (18.7)	67.3 (13.4)	73.4 (12.7)	68.2 (9.0)	70.3 (9.3)	67.4 (8.4)
CL/F (L/hr)	0.219 (24.3)	0.241 (15.7)	0.274 (16.2)	0.252 (16.1)	0.297 (35.5)	0.315 (22.2)
V_z/F (L)	13.5 (10.2)	15.9 (9.0)	17.0 (8.8)	15.3 (13.5)	20.6 (26.2)	19.6 (21.7)
$Feu_{0\text{-}144}$ (%)	12.9 (14.6)	14.7 (27.4)	16.0 (16.6)	21.8 (15.4)	19.4 (29.5)	NA
CL_R (L/hr)	0.0314 (25.0)	0.0401 (34.9)	0.0507 (21.2)	0.0624 (15.4)	0.0668 (24.7)	NA

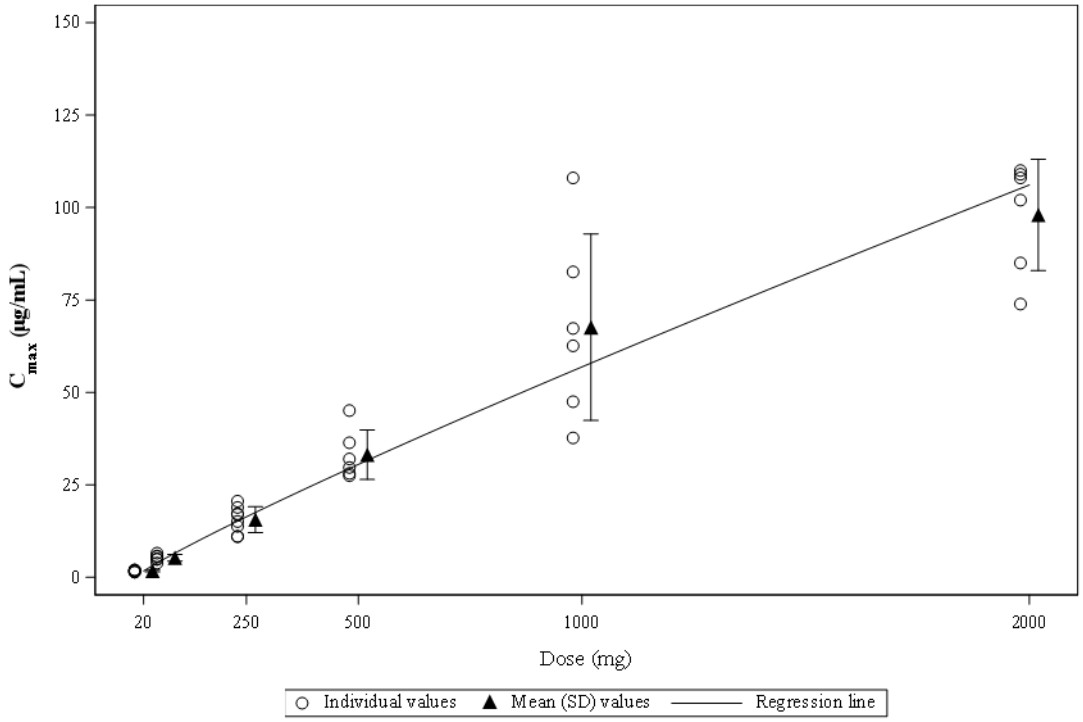
NA = Not Applicable
a 中央値 (最小値，最大値)
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table11-1

図 2.7.2.2-1 エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg の空腹時単回経口投与時の平均血漿中濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



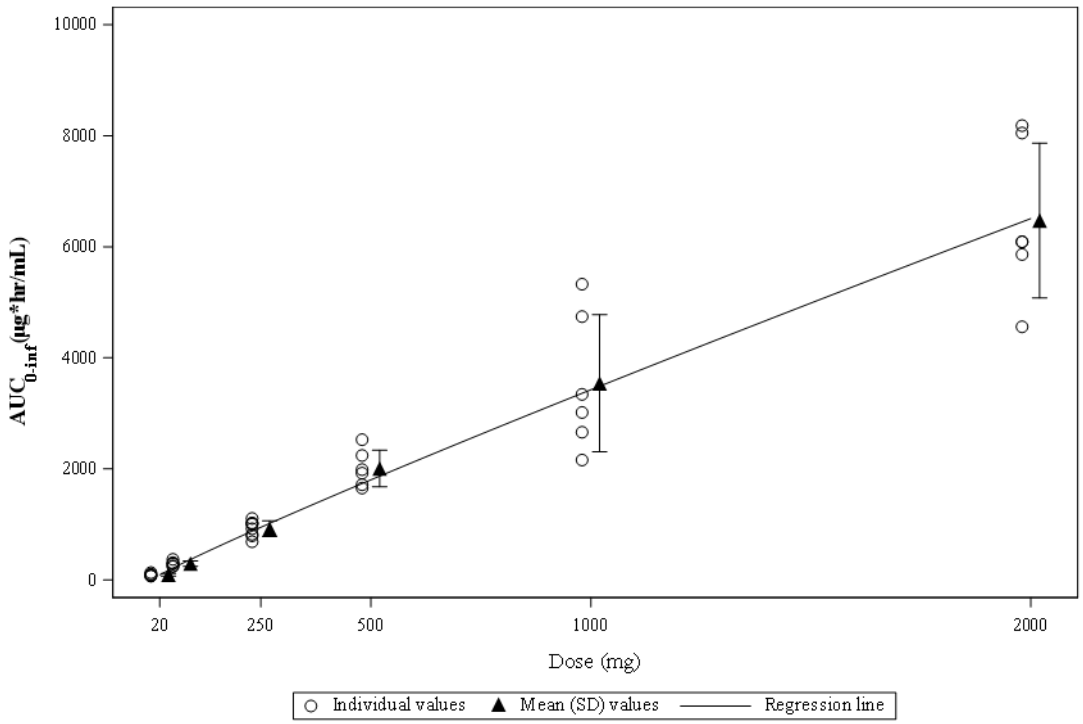
算術平均値 ± 標準偏差．6 例/群，250 mg 投与群は 8 例．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-004-A_Figure 2

図 2.7.2.2-2 エンシトレルビル空腹時単回経口投与時の用量と C_{max} の関係



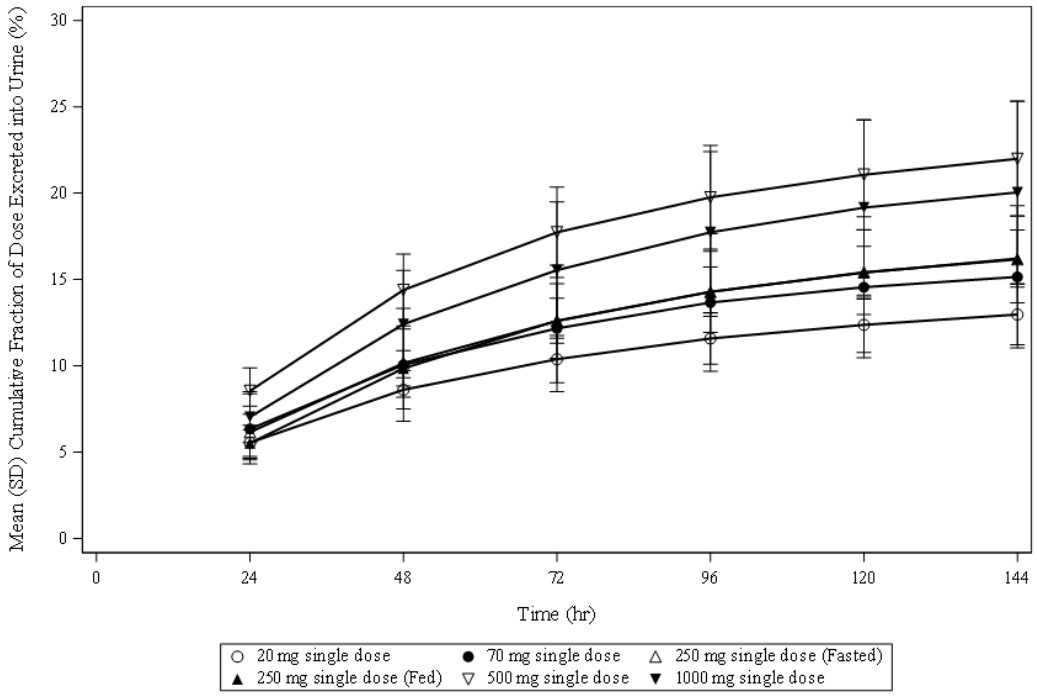
○：個々の値．▲：算術平均値 ± 標準偏差．6 例/群，250 mg 投与群は 8 例．
－：回帰曲線 ($C_{max} = e^{-2.265} \times$ 用量 $^{0.921}$)．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Figure 11-1

図 2.7.2.2-3 エンシトレルビル空腹時単回経口投与時の用量と $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係



○：個々の値．▲：算術平均値 ± 標準偏差．6 例/群，250 mg 投与群は 8 例．
－：回帰曲線 ($AUC_{0\text{-}inf} = e^{1.716} \times$ 用量 $^{0.932}$)．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Figure 11-1

図 2.7.2.2-4 エンシトレルビル単回経口投与時の平均累積尿中排泄率



算術平均値 ± 標準偏差．6 例/群，250 mg 投与群は 8 例．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-001-A_Figure 11

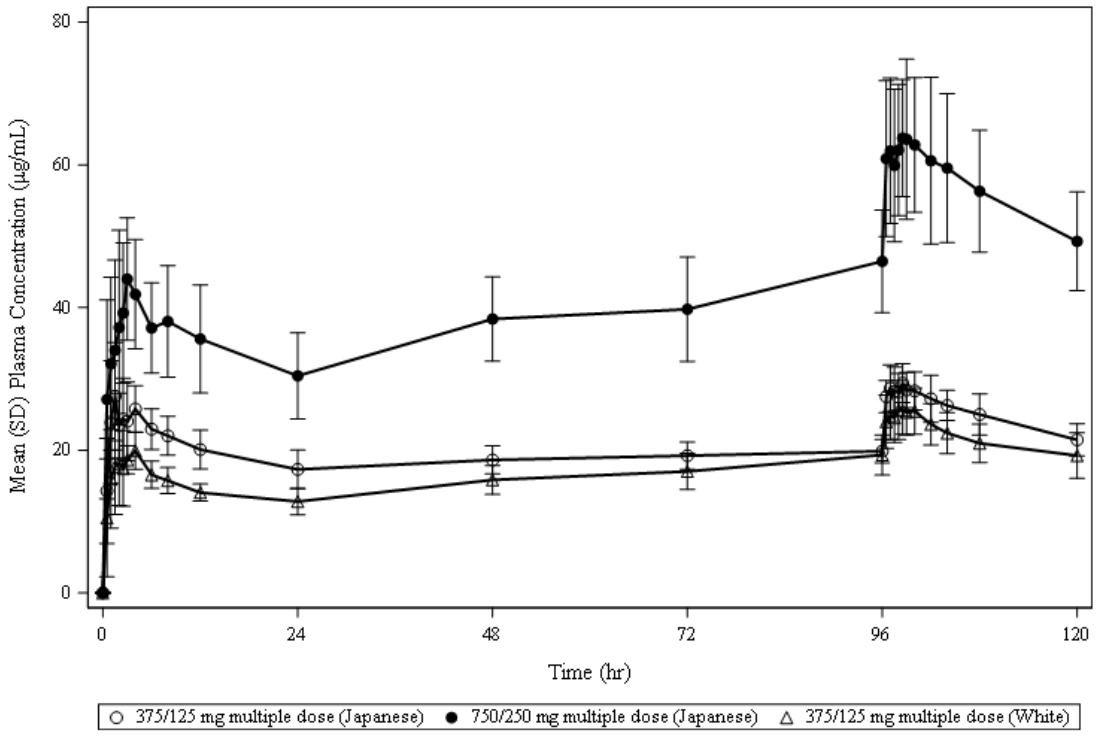
エンシトレルビル (懸濁剤) を 375/125mg 又は 750/250 mg で日本人健康成人男性に 1 日 1 回反復経口投与したとき及び 375/125 mg を白人健康成人男性に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示す．Day 1 に対する Day 5 の C_{max} の蓄積比の幾何平均値は 1.0327～1.4531，投与間隔 τ における血漿中濃度–時間曲線下面積 ($AUC_{0-\tau}$) の蓄積比の幾何平均値は 1.2331～1.6093 であった (表 2.7.2.2-3 参照)．日本人健康成人男性において，エンシトレルビルは概ね用量に比例して増大した．また，日本人及び白人健康成人男性において，反復投与 Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は Day 1 と比べてやや増大した．

表 2.7.2.2-2 エンシトレルビル (懸濁剤) の 1 日 1 回反復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)					
	375/125 mg 反復投与 (日本人)		750/250 mg 反復投与 (日本人)		375/125 mg 反復投与 (白人)	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
例数	8	8	8	7	8	8
C_{max} (μg/mL)	29.5 (18.6)	30.4 (8.0)	44.8 (21.4)	66.3 (16.0)	22.7 (10.9)	26.3 (15.3)
T_{max} (hr)[a]	1.50 (1.50, 4.00)	2.00 (1.00, 6.00)	3.00 (2.00, 3.00)	2.50 (0.50, 6.00)	1.75 (0.50, 4.00)	1.50 (0.50, 4.00)
C_{24} (μg/mL)	17.1 (15.3)	21.3 (10.6)	29.9 (19.6)	48.9 (13.8)	12.7 (15.3)	19.0 (19.2)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	484.5 (13.6)	597.4 (10.2)	818.4 (20.8)	1337 (15.0)	350.8 (10.2)	516.5 (14.6)

C_{24} = 投与後 24 時間の血漿中エンシトレルビル濃度
a 中央値 (最小値，最大値)
375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与
750/250 mg 反復投与 = Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-2, Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-001-A_Table 3, 4, 5 改変

図 2.7.2.2-5 エンシトレルビル (懸濁剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (日本人又は白人健康成人男性)



算術平均値 ± 標準偏差．8 例/群，750/250mg 群では投与後 48 時間以降 7 例.
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-001-A_Figure 7, 8 改変

表 2.7.2.2-3 エンシトレルビル (懸濁剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 と Day 5 薬物動態パラメータの比較

		Day 1		Day 5		Day 5 / Day 1		
Treatments	パラメータ	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
375/125 mg 反復投与 (日本人)	C_{max} (μg/mL)	8	29.5	8	30.4	1.0327	0.9364	1.1390
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	484.5	8	597.4	1.2331	1.1625	1.3079
750/250 mg 反復投与 (日本人)	C_{max} (μg/mL)	8	44.8	7	65.0	1.4531	1.3425	1.5729
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	818.4	7	1317	1.6093	1.4726	1.7586
375/125 mg 反復投与 (白人)	C_{max} (μg/mL)	8	22.7	8	26.3	1.1604	1.0539	1.2777
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	350.8	8	516.5	1.4721	1.3643	1.5884

375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与
750/250 mg 反復投与 = Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-18

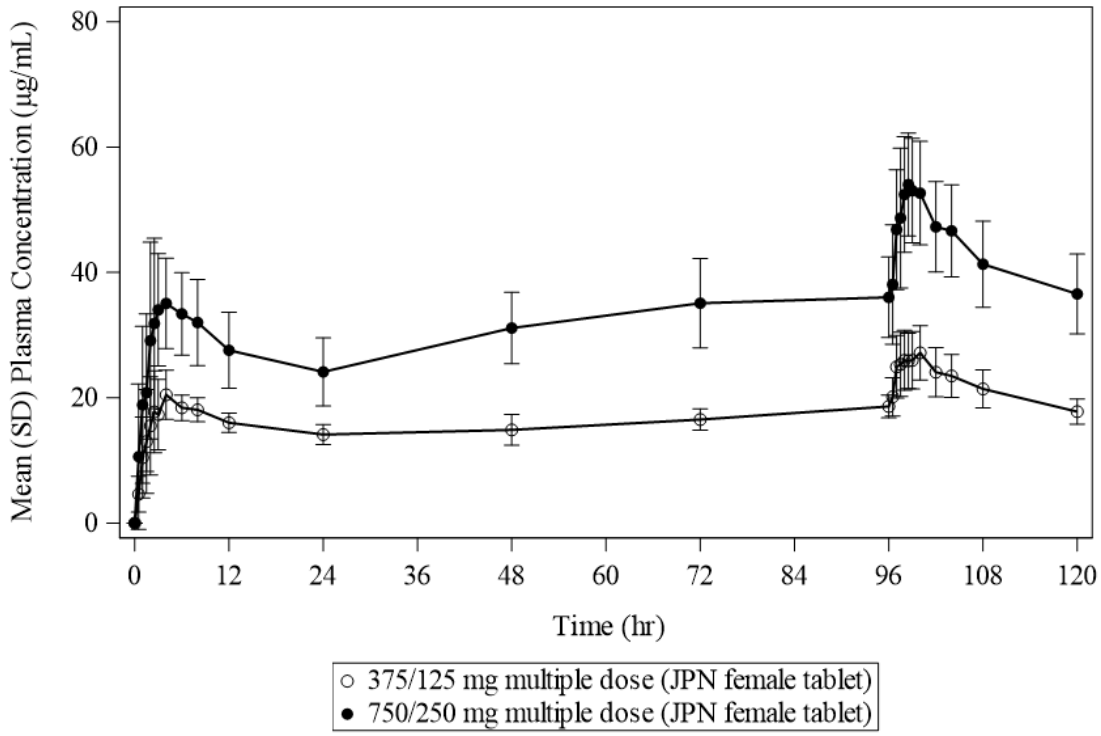
エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で日本人健康成人女性に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-6 に示す．日本人健康成人女性において，Day 1 及び Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大した．

表 2.7.2.2-4 エンシトレルビル (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康成人女性)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)			
	375/125 mg反復投与		750/250 mg反復投与	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
例数	8	7	8	8
C_{max} (μg/mL)	22.3 (14.8)	28.1 (15.6)	39.9 (18.3)	55.8 (15.2)
T_{max} (hr)[a]	2.50 (1.50, 8.00)	2.00 (1.00, 8.00)	3.50 (2.00, 8.00)	2.25 (1.50, 4.00)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC (NC)	51.4 (19.0)	NC (NC)	48.7 (18.6)
C_{24} (μg/mL)	14.0 (11.3)	17.7 (10.7)	23.6 (23.1)	36.1 (17.3)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	372.9 (12.0)	518.3 (13.0)	644.4 (21.0)	1019 (16.3)

C_{24} = 投与後 24 時間の血漿中エンシトレルビル濃度，NC = Not calculated
a 中央値 (最小値，最大値)
375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与
750/250 mg 反復投与 = Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-3

図 2.7.2.2-6　エンシトレルビル (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (日本人健康成人女性)



算術平均値 ± 標準偏差．8 例/群，375/125 mg 群では投与後 96 時間以降 7 例.
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-007-A_Figure 3

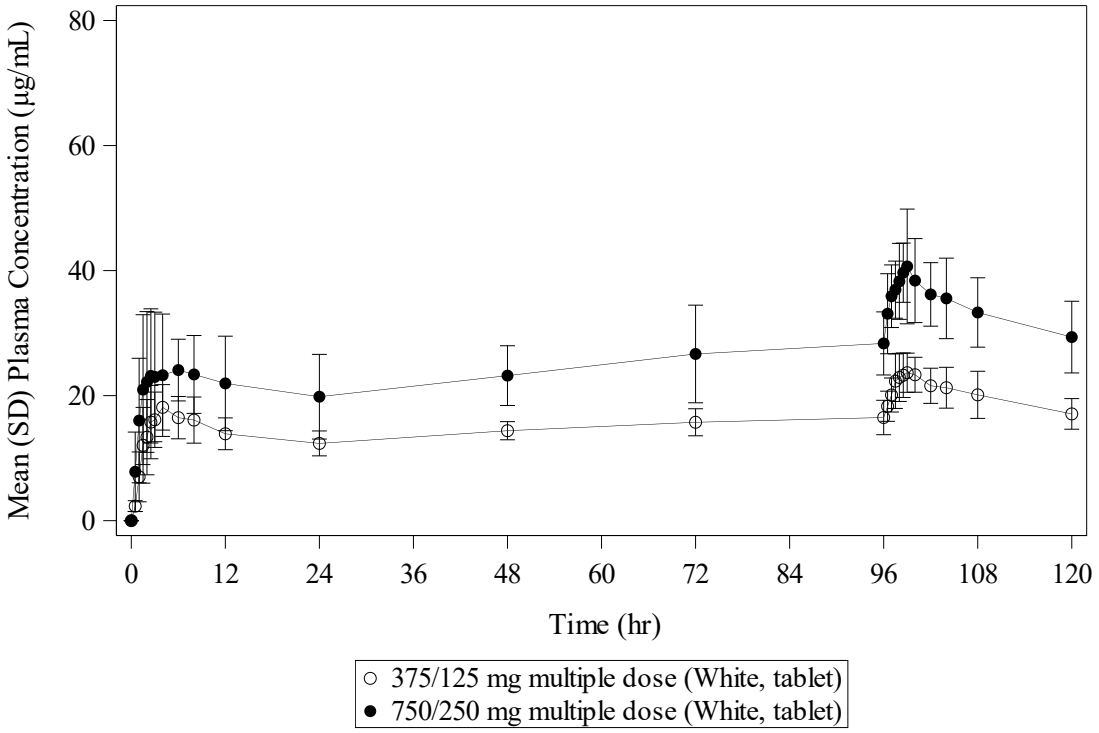
エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で白人健康成人に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示す．白人健康成人において，Day 1 及び Day 5 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量比以下で増大した.

表 2.7.2.2-5　エンシトレルビル (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (白人健康成人)

	幾何平均値 (%変動係数)			
	375/125 mg反復投与		750/250 mg反復投与	
パラメータ	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
N	8	8	8	8
C_{max} (µg/mL)	19.7 (21.1)	24.8 (13.4)	28.9 (21.5)	42.1 (17.5)
T_{max} (hr)[a]	3.25 (1.50, 6.00)	2.75 (1.50, 12.00)	2.25 (1.00, 12.00)	2.75 (1.00, 4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)	325.0 (15.7)	475.5 (15.0)	496.0 (21.3)	798.3 (16.6)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC (NC)	57.6 (26.2)	NC (NC)	53.2 (25.6)
λ_z (1/hr)	NC (NC)	0.0120 (26.2)	NC (NC)	0.0130 (25.6)
C_{24} (µg/mL)	12.2 (16.8)	16.9 (14.7)	19.0 (30.1)	28.9 (20.2)

C_{24} = 投与後 24 時間の血漿中エンシトレルビル濃度，NC = Not calculated
a　中央値 (最小値，最大値)
375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与
750/250 mg 反復投与 = Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-10

図 2.7.2.2-7 エンシトレルビル (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (白人健康成人)



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-010-A_Figure 3

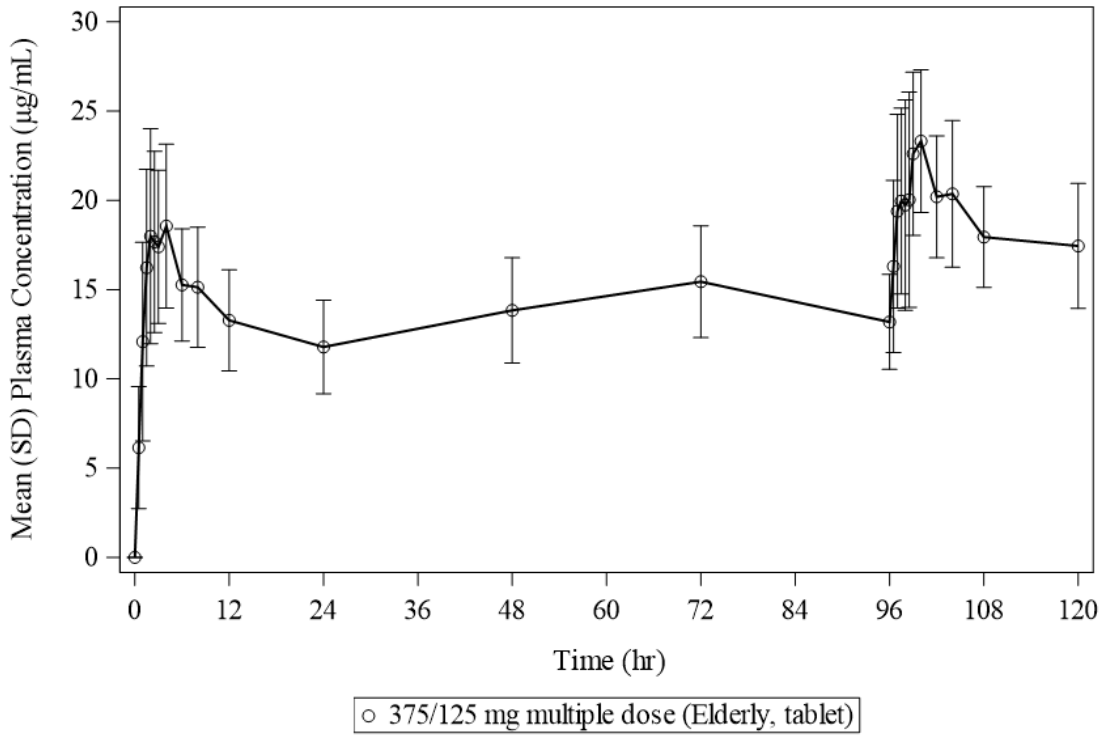
エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で日本人健康高齢者に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-8 に示す．日本人健康成人高齢者の曝露は，日本人健康成人女性に同じ用法用量で投与したときと同程度であった.

表 2.7.2.2-6 エンシトレルビル (錠剤) の 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の薬物動態パラメータ (日本人健康高齢者)

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	375/125 mg反復投与	
	Day 1	Day 5
例数	11	11
C_{max} (µg/mL)	19.7 (24.0)	23.8 (17.1)
T_{max} (hr)[a]	2.00 (1.00, 4.00)	3.00 (1.00, 4.00)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NC	58.9 (16.9)
C_{24} (µg/mL)	11.5 (23.4)	17.1 (19.7)
$AUC_{0-\tau}$ (µg·hr/mL)	319.2 (22.7)	446.1 (17.4)

C_{24} = 投与後 24 時間の血漿中エンシトレルビル濃度，NC = Not calculated
a 中央値 (最小値，最大値)
375/125 mg 反復投与 = Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-11 改変

図 2.7.2.2-8 エンシトレルビル (錠剤) 空腹時反復経口投与時の Day 1 から Day 5 までの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (日本人健康高齢者)



算術平均値 ± 標準偏差．11 例.
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-014-A_Figure 2

また，日本人健康成人男性にエンシトレルビル (懸濁剤) 70 mg を空腹時単回経口投与したときの，血漿及び尿を用いた代謝物検索の結果，血漿及び尿中では，未変化体のエンシトレルビルが最も主要な成分として検出された．血漿中ではエンシトレルビルがクロル化された代謝物 (ensitrelvir indazole 4-Cl) が検出され，尿中ではエンシトレルビルのトリアゾール環上の脱メチル体 (ensitrelvir triazole *N*-desmethyl) が検出された．また，エンシトレルビル (懸濁剤) 250 mg を単回経口投与したときの，エンシトレルビル未変化体に対する ensitrelvir indazole 4-Cl の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比は 8.0%であった (表 2.7.2.2-7 参照).

表 2.7.2.2-7 エンシトレルビル (懸濁剤) 単回経口投与後のエンシトレルビル及び ensitrelvir indazole 4-Cl の薬物動態パラメータ

Dosing regimen	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)		$MR_{AUC0\text{-}inf}$ (%)
	エンシトレルビル	Ensitrelvir indazole 4-Cl	
250 mg/man	886100[a]	74910	8.0

$MR_{AUC0\text{-}inf}$ = $AUC_{0\text{-}inf}$ ratio of ensitrelvir indazole 4-Cl to ensitrelvir
算術平均値．N = 4.

a Arithmetic mean value of the exposure of ensitrelvir in individuals whose plasma specimens were used for the determination of ensitrelvir indazole 4-Cl (5.3.3.1-01_S-217622-CPK-001-A_Table 2).

出典：5.3.2.3-03_S-217622-TB-098-R_Table 4 改変

また，エンシトレルビル投与後のデキサメタゾンの薬物動態に及ぼす影響を評価したとき(2.7.2.2.4.2 項参照) の血漿検体を用いて，エンシトレルビルを 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの，エンシトレルビル未変化体及び ensitrelvir indazole 4-Cl 血漿中濃度を投与開始から 408 時間まで測定した．この時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-8 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度及び平均血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl 濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示す．エンシトレルビル未変化体に対する ensitrelvir indazole 4-Cl の Day 1 投与後の $AUC_{0-\tau}$ 比並びに Day 5 投与後の AUC_{0-inf} 比はいずれも 5%未満であった．

以上より，T1211 試験において，エンシトレルビルの血漿曝露に対して 10%を超える曝露を示す代謝物はないと判断した．

表 2.7.2.2-8 エンシトレルビルを 750/250 mg での 1 日 1 回空腹時反復経口投与時の ensitrelvir indazole 4-Cl の薬物動態パラメータ

Parameters	幾何平均値（%変動係数）	
	Day 1	Day 5
N	14	14
C_{max} (μg/mL)	0.139 (27.4)	0.446 (16.8)
T_{max} (hr)[a]	23.75 (23.75, 23.75)	119.92 (95.75, 119.98)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	2.305 (26.4)	7.870 (20.0)
AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	NC	144.9 (20.7)
AUC_{0-inf} (μg·hr/mL)	NA	152.3 (20.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	NA	118 (23.0)
λ_z (1/hr)	NA	0.0059 (23.0)
MR_{Cmax}	NC	0.00954 (23.7)
$MR_{AUC0-\tau}$	0.00397 (34.8)	0.00866 (28.5)
$MR_{AUC0-inf}$	NA	0.0448 (28.0)

NA = Not Applicable

$MR_{AUC0-inf}$ = エンシトレルビルの AUC_{0-inf} に対する ensitrelvir indazole 4-Cl の AUC_{0-inf} の比

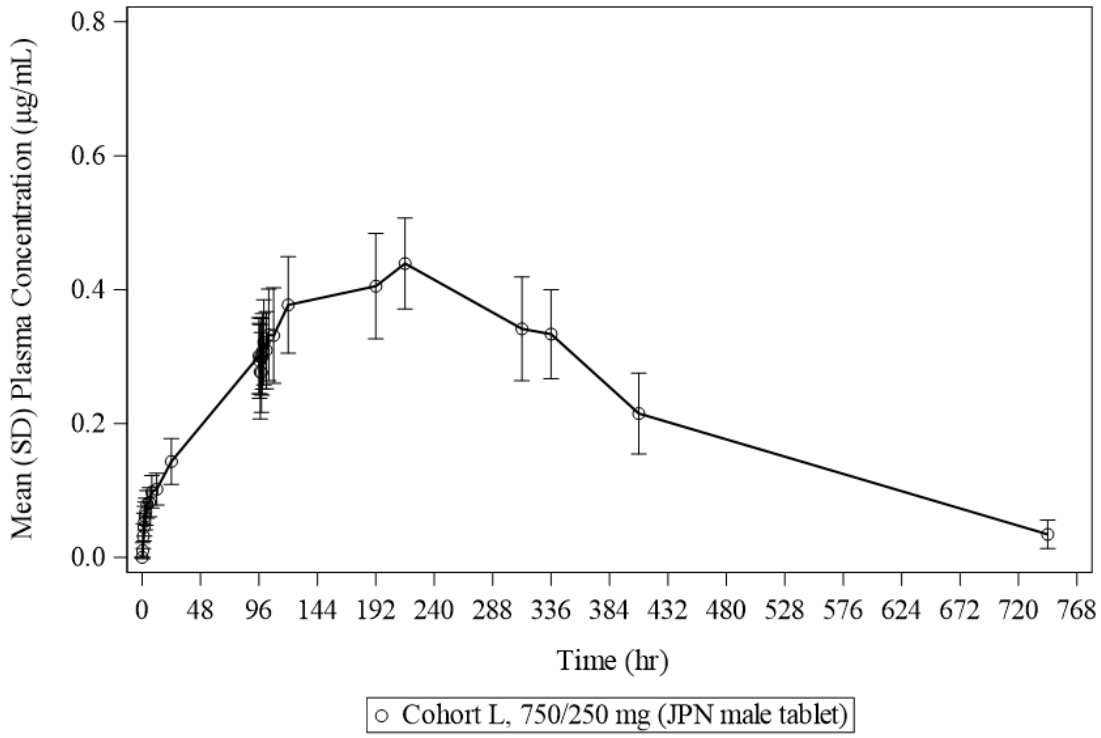
$MR_{AUC0-\tau}$ = エンシトレルビルの AUC_{0-t} に対する ensitrelvir indazole 4-Cl の $AUC_{0-\tau}$ の比

MR_{Cmax} = エンシトレルビルの C_{max} に対する ensitrelvir indazole 4-Cl の C_{max} の比

a 中央値 (最小値，最大値)

出典：5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Table S2 改変

図 2.7.2.2-9　　エンシトレルビルを 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの平均血漿中 ensitrelvir indazole 4-Cl 濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差．14 例.
出典：5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Figure 4

2.7.2.2.1.2　　マスバランス試験 (T1216 試験)

添付資料：5.3.3.1-03，5.3.3.1-04

外国人健康成人男性 6 例を対象に，375 mg の [^{14}C]-エンシトレルビル (92.2 µCi) 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 90.6%が投与後 456 時間までに回収された. 投与後 456 時間までに，投与された放射能のうち 64.8%が糞便中から回収された．なお，投与後 48 時間以内に糞便中へ排泄された放射能は 14.0%であり，この値及び放射能の総回収率 (90.6%) からエンシトレルビルの経口吸収率は 76.5%と推定された．なお，投与後 48 時間以内に糞便に排泄されたものは文献を参考に体内に吸収されていないものと仮定した [1]. 尿中から 25.8%の放射能が回収されたことも踏まえると，エンシトレルビルは良好な経口吸収性を示した.

[^{14}C]-エンシトレルビルの単回経口投与後の全血及び血漿中総放射能及び血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に，全血及び血漿中総放射能濃度並びに血漿中エンシトレルビル濃度の平均推移を図 2.7.2.2-10 に示す.

エンシトレルビルの T_{max} (中央値) は 2.033 時間，$t_{1/2,z}$ (幾何平均値) は 39.7 時間であった．血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ に対するエンシトレルビルの $AUC_{0\text{-}inf}$ の比は 0.896 であり，経口投与後の血漿中の主な成分は未変化体であると考えられた.

全血中総放射能から算出した C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する，血漿中総放射能から算出

した C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比はそれぞれ 0.522，0.532 及び 0.538 であり，血球成分への選択的な分布はない，又はほとんどないことが示された.

表 2.7.2.2-9 全血中及び血漿中総放射能及び血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータ

Analyte	Total Radioactivity	Total Radioactivity	Ensitrelvir
Matric	Whole Blood	Plasma	Plasma
Number of Participants	N = 6	N = 6	N = 6
T_{max} (h)	2.500 (1.00 - 3.00) [n = 5]	2.500 (1.00 - 4.00) [n = 5]	2.033 (1.00 - 3.00) [n = 5]
C_{max} (μg/mL)[a]	10.1 (17.8%) [n = 5]	19.3 (12.8%) [n = 5]	19.3 (9.0%) [n = 5]
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)[a]	604.9 (27.8%) [n = 5]	1138 (25.8%) [n = 5]	1031 (27.1%) [n = 5]
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)[a]	621.5 (27.2%) [n = 5]	1154 (26.0%) [n = 5]	1034 (27.4%) [n = 5]
AUC_{extrap} (%)	2.575 (30.8%) [n = 5]	1.361 (23.9%) [n = 5]	0.164 (144.0%) [n = 5]
$t_{1/2,z}$ (hr)	45.3 (13.4%)	50.1 (10.6%)	39.7 (17.9%)
λ_z (1/hr)	0.01530 (13.4%)	0.01385 (10.6%)	0.01744 (17.9%)
CL/F (L/h)	NA	NA	0.363 (27.4%) [n = 5]
V_z/F (L)	NA	NA	21.2 (18.1%) [n = 5]
$MRT_{0\text{-}last}$ (h)	61.6 (13.2%) [n = 5]	68.2 (11.0%) [n = 5]	61.7 (12.0%) [n = 5]
$MRT_{0\text{-}inf}$ (h)	68.2 (12.6%) [n = 5]	72.7 (11.3%) [n = 5]	62.6 (13.3%) [n = 5]
R C_{max}	NA	NA	1.00 (9.4%) [n = 5]
R AUC	NA	NA	0.896 (2.5%) [n = 5]
WB:P C_{max}	0.522 (5.8%) [n = 5]	NA	NA
WB:P $AUC_{0\text{-}last}$	0.532 (7.8%) [n = 5]	NA	NA
WB:P $AUC_{0\text{-}inf}$	0.538 (6.9%) [n = 5]	NA	NA

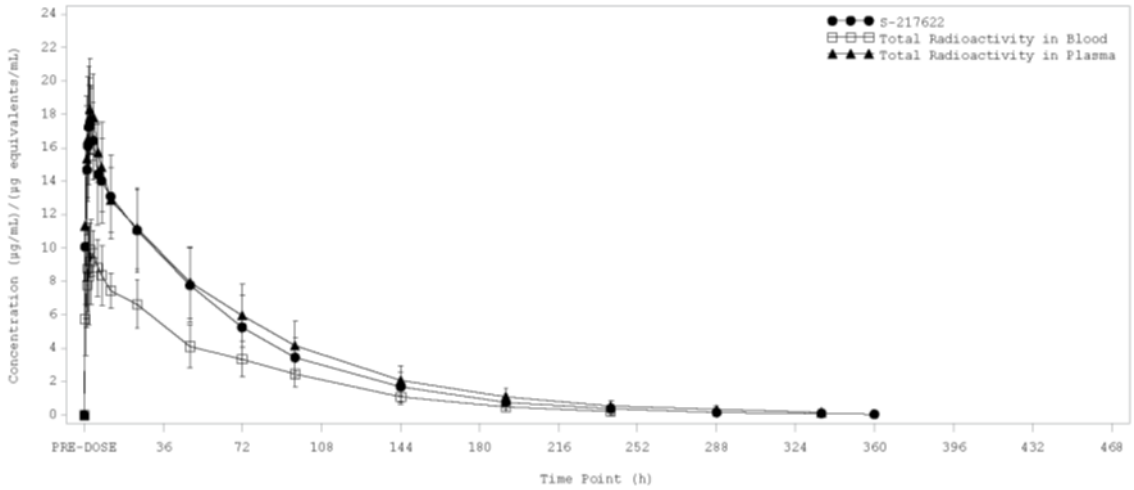
NA = Not applicable，R AUC = 血漿中総放射能に対する血漿中エンシトレルビルの AUC の比，R C_{max} = 血漿中総放射能に対する血漿中エンシトレルビルの C_{max} の比，WB:P $AUC_{0\text{-}last}$ = 全血中総放射能に対する血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}last}$ 比，WB:P $AUC_{0\text{-}inf}$ = 全血中総放射能に対する血漿中総放射能の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比，WB:P C_{max} = 全血中総放射能に対する血漿中総放射能の C_{max} 比

T_{max} 以外は，幾何平均値 (%変動係数)，T_{max} は中央値 (最小値，最大値) を表示．また，1 例で T_{max} 付近でのサンプル欠損のため，$t_{1/2,z}$ 及び λ_z 以外のパラメータは 5 例のデータで要約した.

a μg equivalents for total radioactivity

出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Table 11.4-2

図 2.7.2.2-10 [^{14}C]-エンシトレルビル 375 mg 空腹時単回経口投与後の平均全血中総放射能濃度，血漿中総放射能濃度及び血漿中エンシトレルビル濃度の推移



算術平均値 ± 標準偏差．6 例.
S-217622 = エンシトレルビル
出典：5.3.3.1-03_T1216 CSR_Figure 11.4-7

[^{14}C]-エンシトレルビル投与後の血漿中，尿中及び糞便中の代謝物検索の結果を以下に示す．[^{14}C]-エンシトレルビルを投与したとき，血漿中には主に未変化体のエンシトレルビルが検出され，血漿中総放射能の 95.57%であった．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て 4.11%であった.

[^{14}C]-エンシトレルビル 375 mg を懸濁剤で単回投与した時の尿及び糞便中の未変化体及び各代謝物の生成量を表 2.7.2.2-10 に示す．尿中の代謝物検索の結果，投与量の 18.96%が未変化体のエンシトレルビルとして検出された. その他, ensitrelvir triazole *N*-desmethyl (投与量の 3.72%), ensitrelvir indazole *N*-desmethyl (投与量の 1.92%) 及び unknown 1 (投与量の 1.12%) が検出された．尿中の代謝物の総和は投与量の 6.76%であった．また，糞便中の代謝物検索の結果，投与量の 50.73%が未変化体のエンシトレルビルとして検出された．その他，*N*-deindazolated form of ensitrelvir (推定構造，投与量の 4.05%)，ensitrelvir triazole *N*-desmethyl (投与量の 3.42%)，ensitrelvir indazole *N*-desmethyl (投与量の 1.99%)，ensitrelvir 3-indazolinone (投与量の 1.34%)，ensitrelvir indazole 4-Cl (投与量の 0.91%) 及び unknown 2 (投与量の 0.27%) が検出された．糞便中の代謝物の総和は投与量の 11.98%であった.

尿及び糞便中に排泄された未変化体及び代謝物の総和はそれぞれ投与量の 69.69%及び 18.74%であった．全代謝物のうち，CYP3A の寄与率が既知の代謝物である ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl はそれぞれの寄与率である 38%及び 50% (2.6.4.5.1.2 項参照) を用い，CYP3A の寄与率が未知の代謝物は全て 100%と仮定して見積もると，CYP3A により生成した代謝物の総和は投与量の 12.36%と考えられた．以上の結果から，エンシトレルビルは主に未変化体として胆汁排泄又は尿中排泄されると考えられた.

表 2.7.2.2-10　[^{14}C]-エンシトレルビル 375 mg を懸濁剤で単回投与した時の尿や糞便中の未変化体及び各代謝物の割合

	尿中排泄 (% of dose)	糞便中排泄 (% of dose)	尿糞便中排泄 (% of dose)	CYP3A 寄与率 (% of dose)	
Unknown 1	1.12	-	1.12	100%	1.12
N-deindazolated form of ensitrelvir [a]	-	4.05	4.05	100%	4.05
Ensitrelvir 3-indazolinone	-	1.34	1.34	100%	1.34
Ensitrelvir triazole *N*-desmethyl	3.72	3.42	7.14	38% [b]	2.71
Ensitrelvir indazole *N*-desmethyl	1.92	1.99	3.91	50% [b]	1.96
Unknown 2	-	0.27	0.27	100%	0.27
Ensitrelvir indazole 4-Cl	-	0.91	0.91	100%	0.91
代謝物の総和	6.76	11.98	18.74	-	12.36
未変化体	18.96	50.73	69.69	-	-

a　MS フラグメントからの構造推定
b　in vitro 責任代謝酵素試験 (2.6.4.5.1.2 項参照)

2.7.2.2.2　患者における薬物動態

2.7.2.2.2.1　SARS-CoV-2 感染者対象第 2/3 相試験 (T1221 試験)

添付資料：5.3.5.1-01

参考資料：5.3.5.4-01

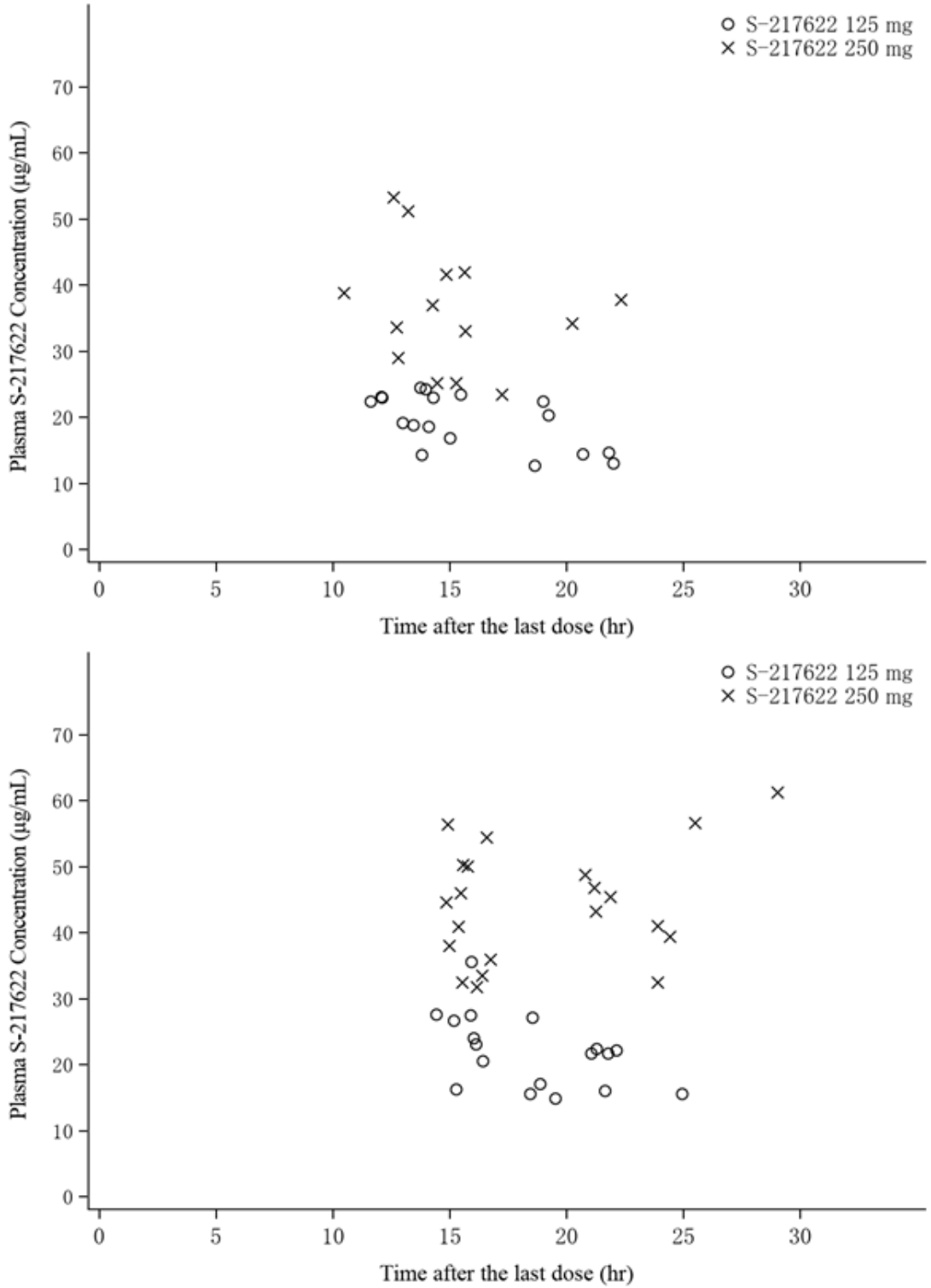
T1221 試験は 12 歳以上 70 歳未満の SARS-CoV-2 感染者を対象に実施し, Phase 2a Part, Phase 2b Part，Phase 3 Part 及び Phase 2b/3 Part の 4 つの Part で構成される試験である．薬物動態の評価のため，全ての Part の血漿中濃度データを用いた．T1221 試験の Phase 2a Part において，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した (375/125 mg 群 21 例 40 点及び 750/250 mg 群 23 例 45 点)．投与時の食事の制限は設定しなかった．初回投与後 (Day 2) 及び最終投与後 (Day 6) の血漿中濃度を図 2.7.2.2-11 に示す．また，初回投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) の要約を表 2.7.2.2-11 に示す．採血時間にばらつきがあるものの，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であった．

表 2.7.2.2-11　T1221 試験 Phase 2a Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値

		初回投与後のC_{24} (μg/mL)		
初回投与量	年齢群	例数	平均	標準偏差
エンシトレルビル 375 mg	18-64	3	14.1	0.872
エンシトレルビル 750 mg	18-64	2	36.0	---

年齢群 12 歳～17 歳又は 65 歳以上の感染症患者は例数 0
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Table 14.4.1 改変

図 2.7.2.2-11 T1221 試験 Phase 2a Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6])



S-217622 125 mg = 375/125 mg 群，S-217622 250 mg = 750/250 mg 群，S-217622 = エンシトレルビル
初回投与後 (Day 2) : 375/125 mg 群 18 例及び 750/250 mg 群 14 例，最終投与後 (Day 6) : 375/125 mg 群 18 例及び 750/250 mg 群 21 例
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2a Part)_Figure 14.4.1.1

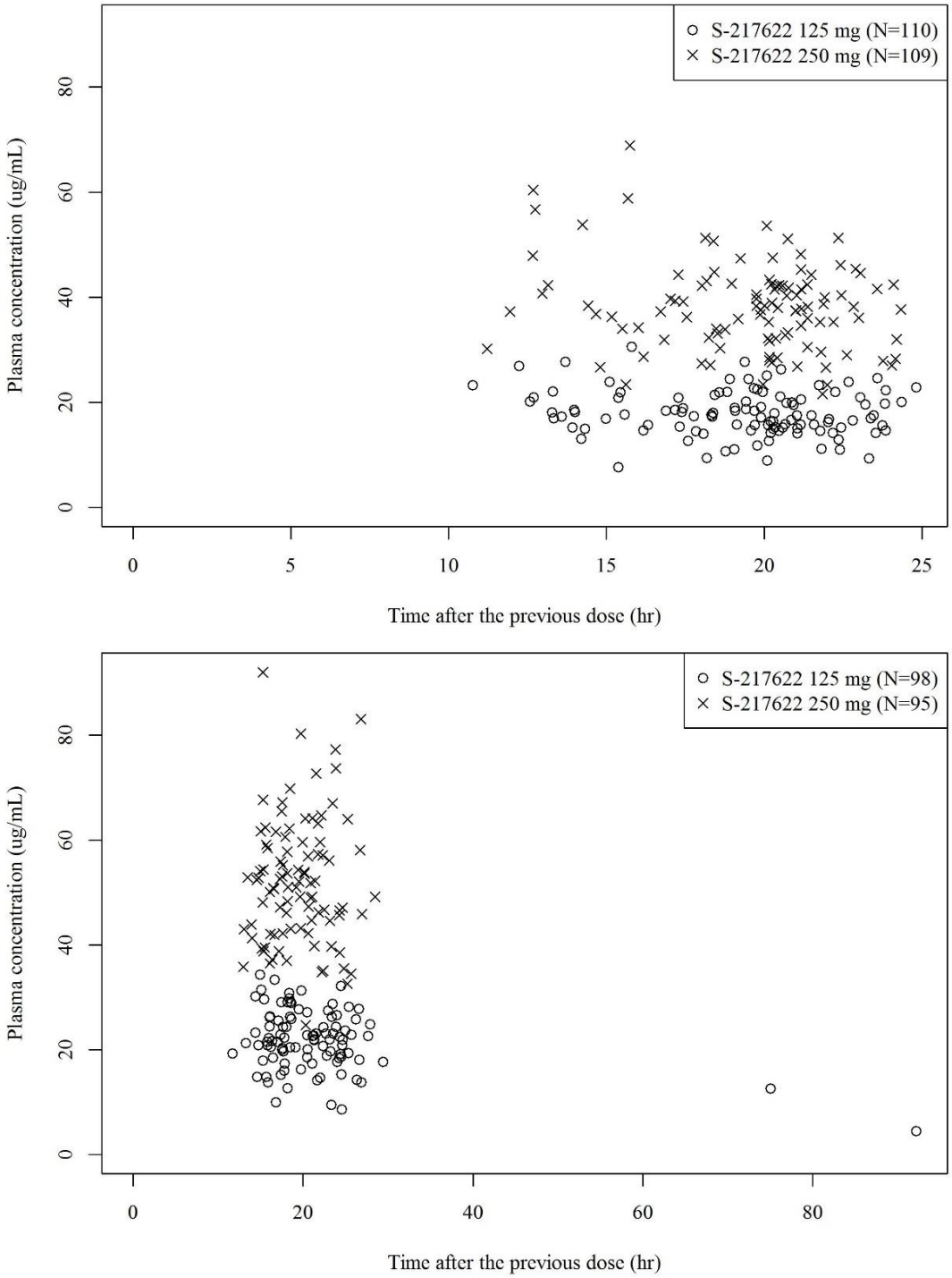
また, 12 歳以上 70 歳未満の SARS-CoV-2 感染症患者を対象に実施した T1221 試験の Phase 2b Part において，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群は 110 例，750/250 mg 群は 109 例) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群は 98 例，750/250 mg 群は 95 例) の血漿中濃度を図 2.7.2.2-12 に示す．また，C_{24} の要約を表 2.7.2.2-12 に示す．Phase 2a Part と同様に，採血時間にばらつきがあるものの，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であった．

表 2.7.2.2-12　T1221 試験 Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値

		C_{24} (μg/mL)								
Treatment	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
375/125 mg	12-17	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	18-64	49	17.0	3.80	22.3	16.6	23.3	8.90	16.4	26.3
	Over 65	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	all	51	17.3	3.95	22.9	16.8	24.0	8.90	16.4	26.3
750/250 mg	12-17	3	40.9	13.3	32.6	39.3	35.9	27.0	42.1	53.6
	18-64	59	36.8	6.85	18.6	36.2	19.5	21.6	37.7	51.3
	Over 65	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	all	63	37.1	7.13	19.2	36.4	20.1	21.6	37.8	53.6

CV% GM = CV% Geometric Mean, GM = Geometric Mean, Min = Minimum, Max = Maximum, NA = Not Applicable
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.9_Pharmacokinetic Analysis Output (Phase 2b Part)_Table 1

図 2.7.2.2-12 T1221 試験 Phase 2b Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6])



S-217622 125 mg = 375/125 mg 群，S-217622 250 mg = 750/250 mg 群，S-217622 = エンシトレルビル
初回投与後 (Day 2) : 375/125 mg 群 110 例及び 750/250 mg 群 109 例，最終投与後 (Day 6) : 375/125 mg 群 98 例及び 750/250 mg 群 95 例
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 2b Part)_Appendix 16.1.9_Pharmacokinetic Analysis Output (Phase 2b Part)_Figure 1

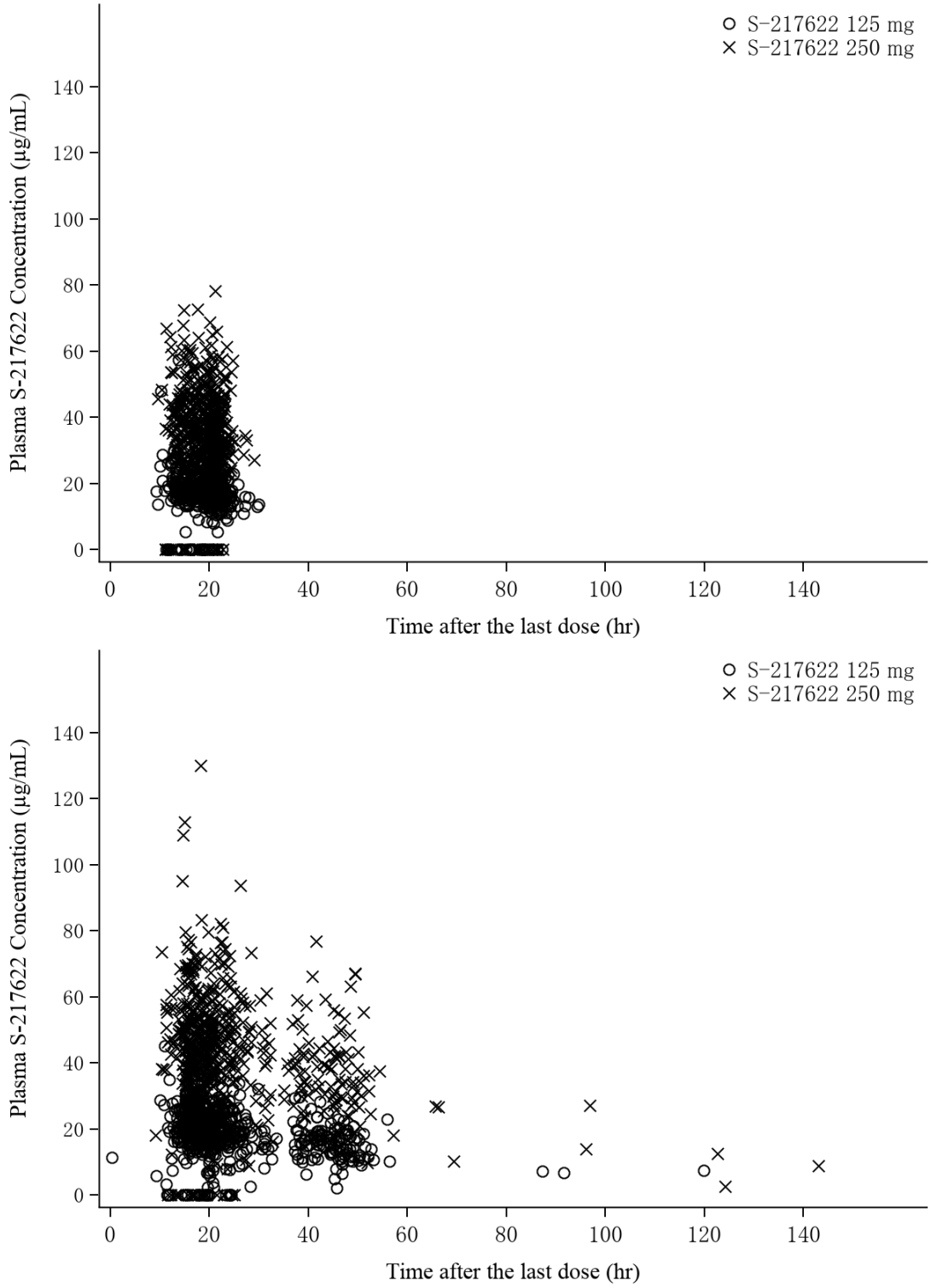
T1221 試験 Phase 3 Part において SARS-CoV-2 感染者に，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群は 479 例，750/250 mg 群は 478 例) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群は 479 例，750/250 mg 群は 478 例) の血漿中濃度を図 2.7.2.2-13 に示す．また，C_{24} の要約を表 2.7.2.2-13 に示す．Phase 2a Part 及び Phase 2b Part と同様に，採血時間にばらつきがあるものの，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であった．

表 2.7.2.2-13 T1221 試験 Phase 3 Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値

		C_{24} (µg/mL)								
Study Intervention	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
375/125 mg	12-17	1	---	---	---	---	---	---	---	---
	18-64	230	17.1	5.28	30.8	16.9	25.9	0.0	16.5	43.8
	over 65	2	---	---	---	---	---	---	---	---
	all	233	17.1	5.25	30.6	17.0	25.8	0.0	16.5	43.8
750/250 mg	12-17	3	39.7	8.66	21.8	39.0	22.7	30.8	40.1	48.1
	18-64	227	36.0	11.4	31.5	35.6	27.3	0.0	34.6	78.2
	over 65	4	34.5	8.11	23.5	33.9	23.0	26.5	33.0	45.7
	all	234	36.1	11.3	31.2	35.6	27.2	0.0	34.6	78.2

CV% = Percent Coefficient of Variation; CV% GM = CV% Geometric Mean; GM = Geometric Mean; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Table 14.4.2

図 2.7.2.2-13 T1221 試験 Phase 3 Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6])



S-217622 125 mg = 375/125 mg 群，S-217622 250 mg = 750/250 mg 群，S-217622= エンシトレルビル
初回投与後 (Day 2) : 375/125 mg 群 479 例及び 750/250 mg 群 478 例，最終投与後 (Day 6) : 375/125 mg 群 479 例及び 750/250 mg 群 478 例
出典：5.3.5.1-01_T1221 CSR (Phase 3 Part)_Figure 14.4.2.1

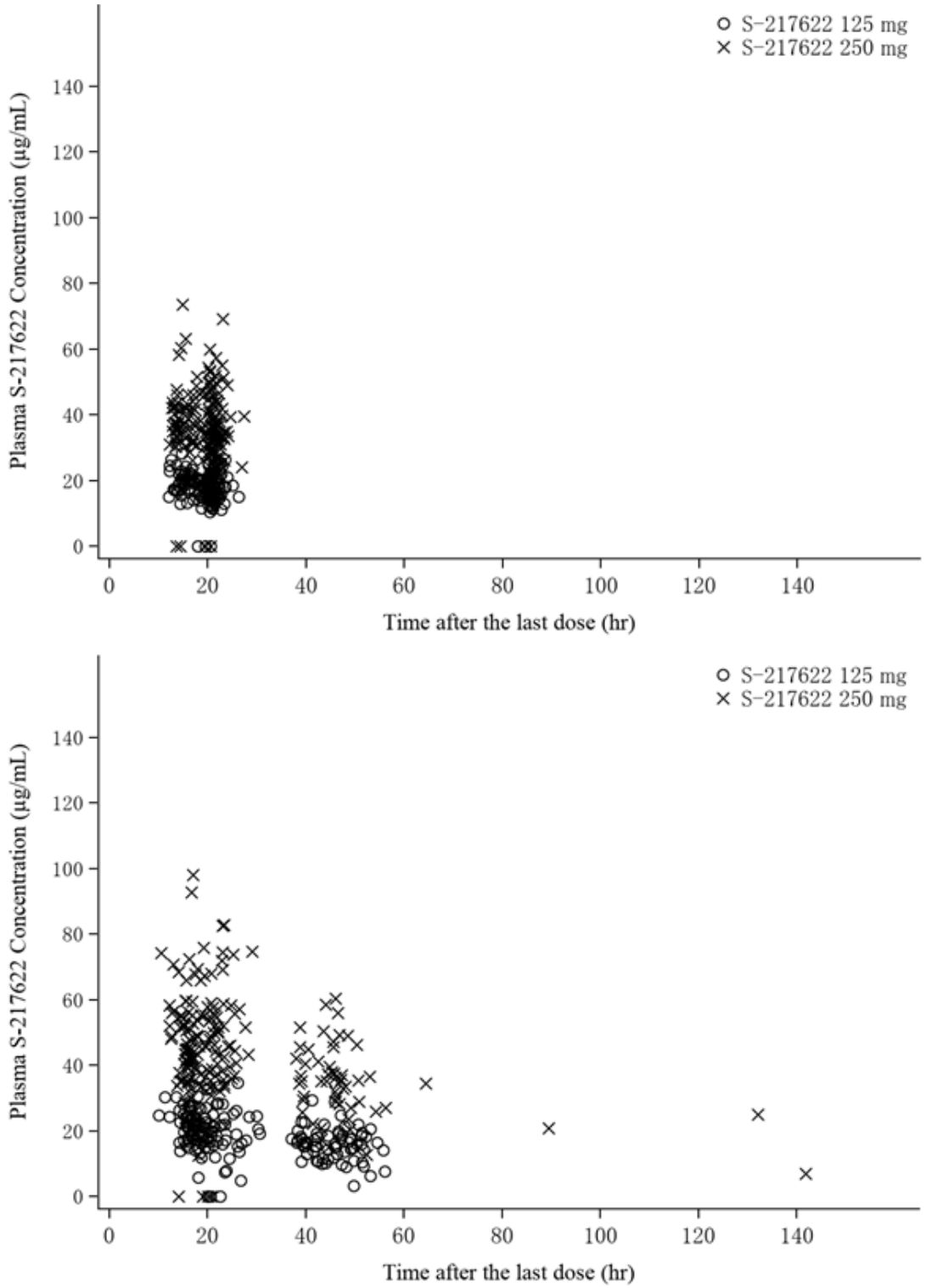
T1221 試験 Phase 2b/3 Part において SARS-CoV-2 感染者に，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの，Day 2 及び Day 6 での血漿中エンシトレルビル濃度を評価した．初回投与後 (Day 2，375/125 mg 群は 142 例，750/250 mg 群は 168 例) 及び最終投与後 (Day 6，375/125 mg 群は 123 例，750/250 mg 群は 144 例) の血漿中濃度を図 2.7.2.2-14 に示す．また，C_{24} の要約を表 2.7.2.2-14 に示す．他の Part と同様に，採血時間にばらつきがあるものの，375/125 mg 群及び 750/250 mg 群それぞれの Day 2 及び Day 6 の血漿中濃度は同程度であった．

表 2.7.2.2-14 T1221 試験 Phase 2b/3 Part の SARS-CoV-2 感染者における各年齢カテゴリーにおける C_{24} の要約値

		C_{24} (µg/mL)								
Study Intervention	Age group	N	Mean	SD	CV%	GM	CV% GM	Min	Median	Max
375/125 mg	12-17	3	20.0	7.03	35.1	19.1	41.6	12.1	22.5	25.5
	18-64	76	17.6	4.32	24.6	17.4	22.0	0.0	17.4	26.4
	over 65	0	---	---	---	---	---	---	---	---
	all	79	17.7	4.41	24.9	17.5	22.6	0.0	17.4	26.4
750/250 mg	12-17	1	---	---	---	---	---	---	---	---
	18-64	85	37.7	10.4	27.7	37.0	25.2	0.0	36.1	69.3
	over 65	3	42.2	7.05	16.7	41.8	17.1	35.0	42.5	49.1
	all	89	37.9	10.3	27.2	37.2	24.8	0.0	36.4	69.3

CV% = Percent Coefficient of Variation; CV% GM = CV% Geometric Mean; GM = Geometric Mean; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standard Deviation
出典：5.3.5.4-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Table 14.4.3

図 2.7.2.2-14 T1221 試験 Phase 2b/3 Part の SARS-CoV-2 感染者におけるエンシトレルビル投与後の血漿中濃度 (上：初回投与後 [Day 2]，下：最終投与後 [Day 6])



S-217622 125 mg = 375/125 mg 群，S-217622 250 mg = 750/250 mg 群，S-217622 = エンシトレルビル
初回投与後 (Day 2) : 375/125 mg 群 142 例及び 750/250 mg 群 168 例，最終投与後 (Day 6) : 375/125 mg 群 123 例及び 750/250 mg 群 144 例
出典：5.3.5.4-01_T1221 CSR (Phase 2b/3 Part)_Figure 14.4.3.1

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 肝機能障害患者薬物動態試験 (T1213 試験)

添付資料 5.3.3.3-01

T1213 試験において，外国人の軽度 (Child-Pugh 分類 A，Group A) 肝機能障害患者 9 例，中等度 (Child-Pugh 分類 B，Group B) 肝機能障害患者 8 例，及び肝機能正常被験者 (Group C) 8 例を対象に，肝機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した．このとき，肝機能正常被験者は，軽度及び中等度肝機能障害患者の性別，年齢 (± 5 歳) 及び BMI (± 10%) と一致させるように選択した．

エンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの，肝機能障害の重症度ごとのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に，肝機能正常被験者に対する肝機能障害の重症度ごとの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-16 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-15 に示す．肝機能正常被験者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する肝機能障害患者の各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，軽度肝機能障害患者でそれぞれ 0.8856 (0.7724～1.0153)，1.0059 (0.7923～1.2771) 及び 1.0263 (0.8149～1.2925)，中等度肝機能障害患者でそれぞれ 0.7425 (0.6036～0.9134)，0.8665 (0.6977～1.0760) 及び 0.8724 (0.7053～1.0792) であり，肝機能の低下に伴いエンシトレルビルの曝露量が減少することが示唆された．一方，中等度肝機能障害患者の C_{max} において 90%信頼区間の上限がわずかに 1 を下回るものの，それ以外の薬物動態パラメータの 90%信頼区間は 1 を含むことから，肝機能正常被験者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者のエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は臨床的に意味のあるものではなかった．

なお，軽度肝機能障害患者での血漿タンパク非結合率は投与 3 時間後及び 24 時間後でそれぞれ 1.38%及び 1.33%，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.59%及び 1.61%，肝機能正常被験者ではそれぞれ 1.47%及び 1.14%であり，肝機能の程度による大きな差は認められなかった．

表 2.7.2.2-15 肝機能障害患者及び肝機能正常被験者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Group C Normal hepatic function (N = 8)	Group A Mild hepatic impairment (N = 9)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8)
T_{max} [h]			
Median	2.00	2.00	3.00
Range	1.00-8.00	1.50-6.00	2.00-6.00
C_{max} [µg/mL]			
Geometric mean	20.5	18.2	15.3
Geometric CV%	15.1	17.0	30.4
$AUC_{0\text{-}last}$ [µg·h/mL]			
Geometric mean	1130	1137	979.4
Geometric CV%	24.7	31.6	25.2
$AUC_{0\text{-}inf}$ [µg·h/mL]			
Geometric mean	1150	1180	1003
Geometric CV%	24.4	30.1	24.6

	Group C Normal hepatic function (N = 8)	Group A Mild hepatic impairment (N = 9)	Group B Moderate hepatic impairment (N = 8)
λ_z [1/h]			
Geometric mean	0.0158	0.0146	0.0146
Geometric CV%	16.9	19.6	23.0
$t_{1/2,z}$ [h]			
Geometric mean	43.9	47.6	47.5
Geometric CV%	16.9	19.6	23.0
CL/F [L/h]			
Geometric mean	0.326	0.318	0.374
Geometric CV%	24.4	30.1	24.6
Fu at 3 h			
Geometric mean	0.0147	0.0138	0.0159
Geometric CV%	109.5	18.8	16.6
Fu at 24 h			
Geometric mean	0.0114	0.0133	0.0161
Geometric CV%	14.2	25.1	53.0
V_z/F [L]			
Geometric mean	20.7	21.8	25.6
Geometric CV%	12.8	32.7	29.6
MRT [h]			
Geometric mean	67.4	75.1	74.3
Geometric CV%	20.9	20.1	22.2
Total cumulative A_{eu} [mg]			
Geometric mean	59.3	60.8	61.0
Geometric CV%	38.4	35.9	50.8
Total cumulative F_{eu} [%]			
Geometric mean	15.8	16.2	16.3
Geometric CV%	38.4	35.9	50.8

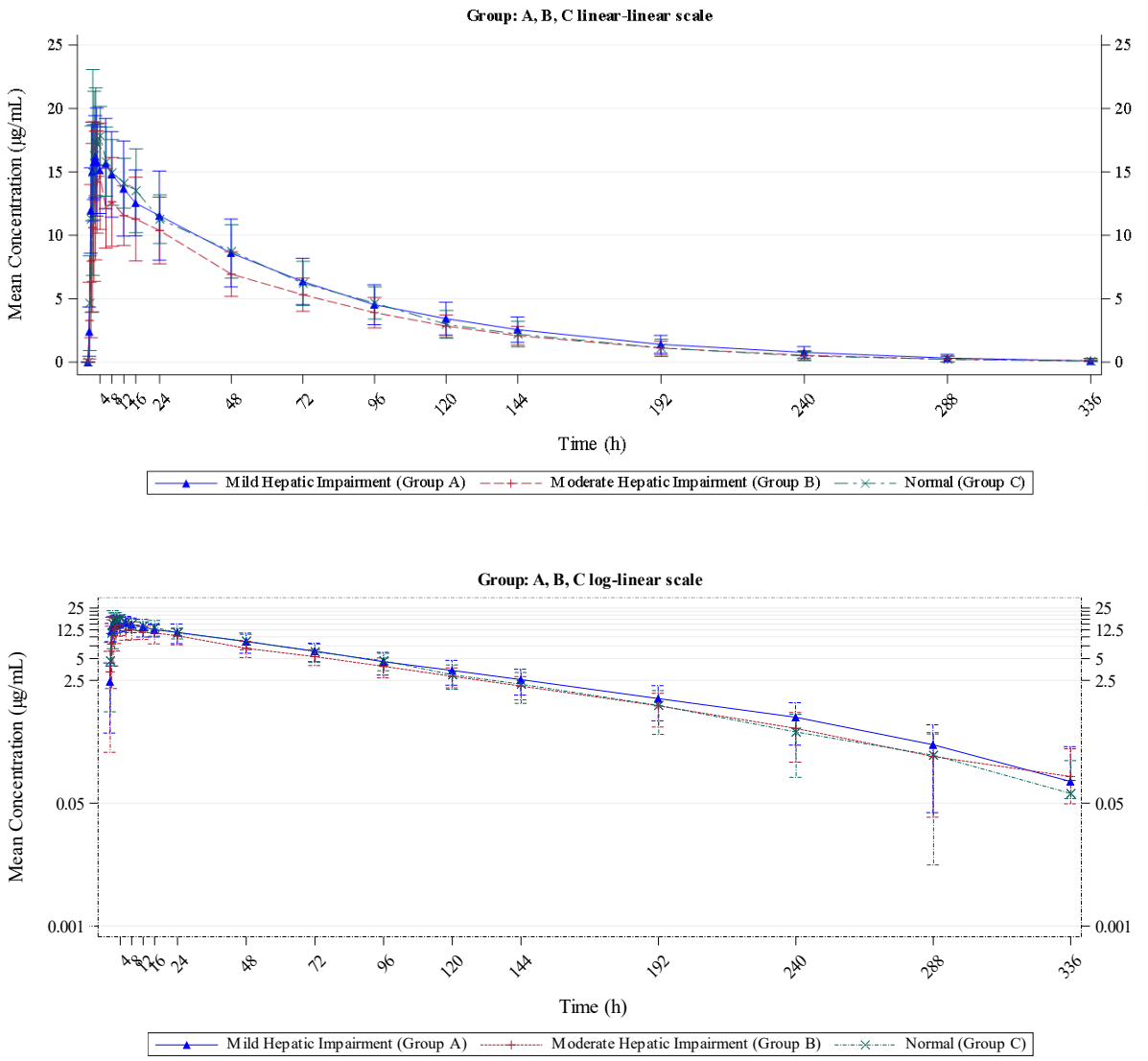
出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 11.4-1

表 2.7.2.2-16 肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者のエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間	
		下限	上限
Group A (mild hepatic impairment) versus Group C (normal hepatic function)			
C_{max}	0.8856	0.7724	1.0153
$AUC_{0\text{-last}}$	1.0059	0.7923	1.2771
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.0263	0.8149	1.2925
$t_{1/2,z}$	1.0833	0.9274	1.2655
Group B (moderate hepatic impairment) versus Group C (normal hepatic function)			
C_{max}	0.7425	0.6036	0.9134
$AUC_{0\text{-last}}$	0.8665	0.6977	1.0760
$AUC_{0\text{-inf}}$	0.8724	0.7053	1.0792
$t_{1/2,z}$	1.0811	0.9069	1.2888

出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Table 14.2.8

図 2.7.2.2-15　　肝機能障害患者及び肝機能正常被験者における平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．軽度肝機能障害患者 9 例 (1 例は 144 時間まで)，中等度肝機能障害患者 8 例及び肝機能正常被験者 8 例．
出典：5.3.3.3-01_T1213 CSR_Figure 14.2.1

2.7.2.2.3.2　　腎機能障害患者薬物動態試験 (T1214 試験)

添付資料 5.3.3.3-02

T1214 試験において，外国人の軽度 (60 ≤ 推定糸球体濾過量 [eGFR] < 90 mL/min，Group A)，中等度 (30 ≤ eGFR < 60 mL/min, Group B)，重度 (eGFR < 30 mL/min, Group C) 腎機能障害患者，及び腎機能正常被験者 (90 ≤ eGFR，Group D) 各 8 例を対象に，腎機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を評価した．このとき，腎機能正常被験者は軽度及び中等度腎機能障害患者の性別，年齢 (± 5 歳) 及び BMI (± 10%) と一致させるように選択した．

エンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの，腎機能障害の重症度ごとのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に，腎機能正常被験者に対する腎機能障害の重症

度毎の薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-18 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-16 に示す.

腎機能正常被験者の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する腎機能障害患者の各薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，軽度腎機能障害患者でそれぞれ 1.3239 (1.0409～1.6837)，1.4303 (1.1668～1.7532) 及び 1.4374 (1.1716～1.7636)，中等度腎機能障害患者でそれぞれ 1.3274 (1.0608～1.6611)，1.4780 (1.1882～1.8385) 及び 1.4885 (1.1883～1.8646)，重度腎機能障害患者でそれぞれ 1.1141 (0.8737～1.4206)，1.5475 (1.2494～1.9167) 及び 1.6021 (1.2782～2.0080) であり，腎機能の低下に応じて $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ が増加する傾向が認められた. 一方，申請用法用量 (375/125 mg) の 2 倍量 (750/250 mg) において忍容性が確認されており (2.5.5.7 項参照)，本剤の曝露における用量線形性も確認できていることから，T1214 試験で確認された曝露の増加は臨床的に意味のある変化ではないと考えられた.

なお，軽度腎機能障害患者での血漿タンパク非結合率は投与 3 時間後及び 24 時間後でそれぞれ 1.43%及び 1.28%，中等度腎機能障害患者ではそれぞれ 1.25%及び 1.41%，重度腎機能障害患者ではそれぞれ 1.72%及び 1.65%，腎機能正常被験者ではそれぞれ 1.30%及び 1.18%であり，腎機能の程度による大きな差は認められなかった.

表 2.7.2.2-17　腎機能障害患者及び腎機能正常被験者にエンシトレルビル 375 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)
T_{max} [h]				
Median	4.25	2.25	2.50	2.75
Range	2.00-8.00	1.50-8.00	1.00-12.0	2.00-6.00
C_{max} [µg/mL]				
Geometric mean	15.5	20.5	20.5	17.2
Geometric CV%	34.7	18.9	12.6	19.8
$AUC_{0\text{-}last}$ [µg·h/mL]				
Geometric mean	977.3	1398	1445	1512
Geometric CV%	25.9	20.7	24.5	23.4
$AUC_{0\text{-}inf}$ [µg·h/mL]				
Geometric mean	996.0	1432	1483	1596
Geometric CV%	26.0	20.8	26.0	26.1
λ_z [1/h]				
Geometric mean	0.0158	0.0133	0.0127	0.0098
Geometric CV%	27.3	30.1	25.9	28.5
$t_{1/2,z}$ [h]				
Geometric mean	44.0	52.1	54.7	70.7
Geometric CV%	27.3	30.1	25.9	28.5
CL/F [L/h]				
Geometric mean	0.376	0.262	0.253	0.235
Geometric CV%	26.0	20.8	26.0	26.1
Fu at 3 h				
Geometric mean	0.0130	0.0143	0.0125	0.0172
Geometric CV%	12.7	41.0	26.4	21.8
Fu at 24 h				

	Group D Normal renal function (N = 8)	Group A Mild renal impairment (N = 8)	Group B Moderate renal impairment (N = 8)	Group C Severe renal impairment (N = 8)
Geometric mean	0.0118	0.0128	0.0141	0.0165
Geometric CV%	10.1	15.8	53.1	25.7
V_z/F [L]				
Geometric mean	23.9	19.7	19.9	24.0
Geometric CV%	27.6	35.7	22.7	22.7
MRT [h]				
Geometric mean	69.0	80.8	87.5	105
Geometric CV%	20.7	21.8	21.7	27.5
Total cumulative A_{eu} [mg]				
Geometric mean	54.8	45.7	58.6	49.2
Geometric CV%	29.5	44.7	20.6	26.5
Total cumulative F_{eu} [%]				
Geometric mean	14.6	12.2	15.6	13.1
Geometric CV%	29.5	44.7	20.6	26.5

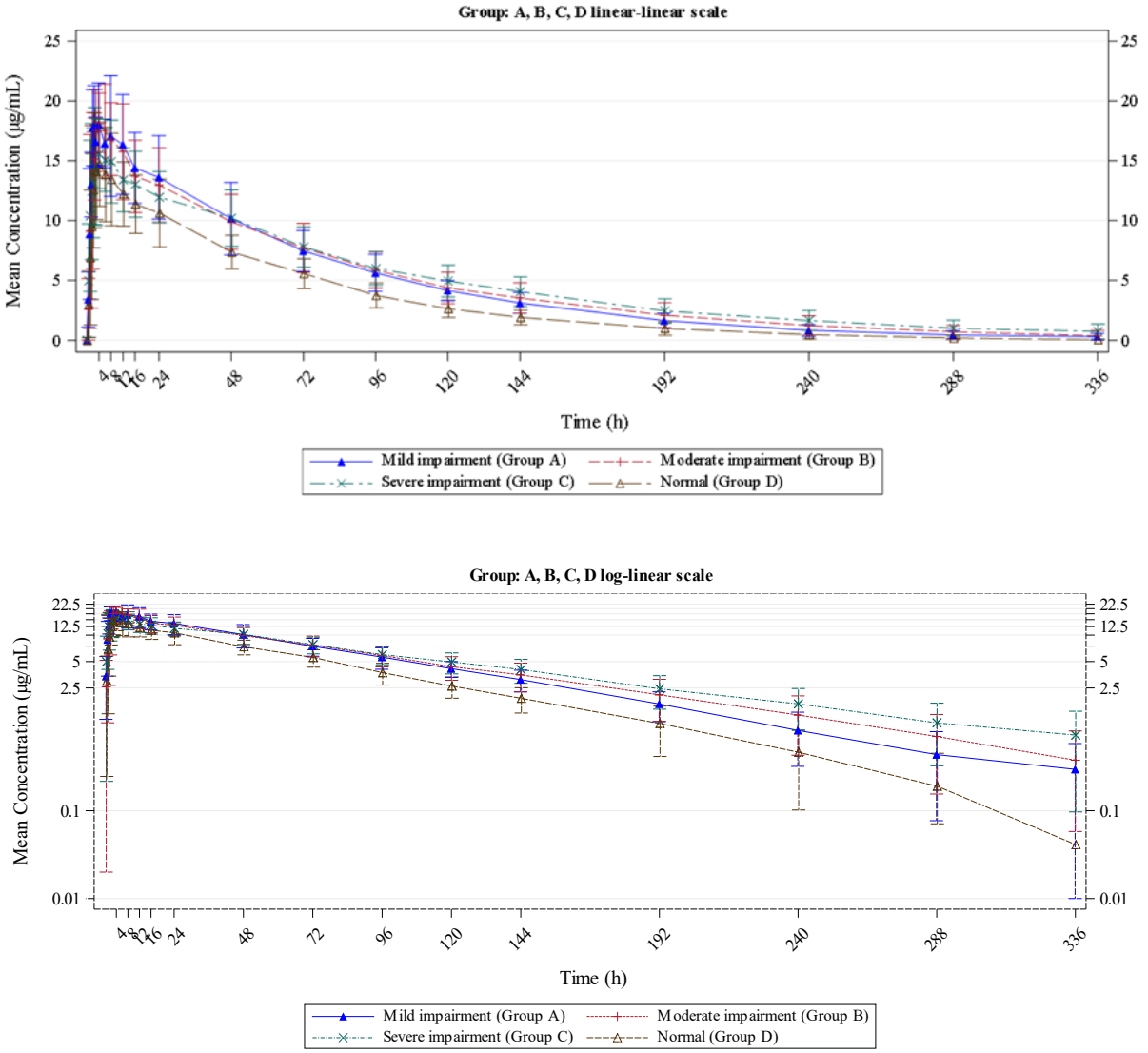
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 14.2.3, Table 14.2.4, Table 14.2.5, Table 14.2.7

表 2.7.2.2-18 腎機能正常患者に対する腎機能障害被験者のエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何最小二乗平均の比	比の 90%信頼区間	
		下限	上限
Group A (mild renal impairment) versus Group D (normal renal function)			
C_{max}	1.3239	1.0409	1.6837
$AUC_{0\text{-last}}$	1.4303	1.1668	1.7532
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.4374	1.1716	1.7636
$t_{1/2,z}$	1.1855	0.9252	1.5190
Group B (moderate renal impairment) versus Group D (normal renal function)			
C_{max}	1.3274	1.0608	1.6611
$AUC_{0\text{-last}}$	1.4780	1.1882	1.8385
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.4885	1.1883	1.8646
$t_{1/2,z}$	1.2434	0.9874	1.5658
Group C (severe renal impairment) versus Group D (normal renal function)			
C_{max}	1.1141	0.8737	1.4206
$AUC_{0\text{-last}}$	1.5475	1.2494	1.9167
$AUC_{0\text{-inf}}$	1.6021	1.2782	2.0080
$t_{1/2,z}$	1.6072	1.2627	2.0457

出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Table 14.2.8

図 2.7.2.2-16 腎機能障害患者及び腎機能正常被験者における平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



算術平均値±標準偏差．8 例/群．
出典：5.3.3.3-02_T1214 CSR_Figure 14.2.1

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 ミダゾラム (CYP3A 基質) との薬物相互作用 (T1211 試験)

添付資料：5.3.3.1-01

T1211 試験 Part 2 (コホート G) 及び Part 7 において，CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響を検討した．

Part 2 (コホート G) では，日本人健康成人 8 例を対象に評価した．Day −2 にミダゾラムを空腹時単回経口投与後，エンシトレルビル (懸濁剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与し，エンシトレルビル反復投与 6 日目 (Day 6) にエンシトレルビル 250 mg とミダゾラム 2 mg を空腹時経口併用投与した．ミダゾラムの血漿中濃度は投与後 24 時間まで測定した．

ミダゾラムの単独投与時とエンシトレルビル併用投与時のミダゾラム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，血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2.2-17 に示す．ミダゾラムとエンシトレルビルとの併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度は，ミダゾラム単独投与時と比べて高く，消失も遅延した．また，ミダゾラム単独投与時とエンシトレルビルとの併用投与時で，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 2.7763 (2.3341～3.3022)，7.2293 (5.5817～9.3632) 及び 8.8002 (6.7061～11.5484) であり，エンシトレルビル併用投与でミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 5 倍以上に増大した．

以上の結果から，エンシトレルビルは 750/250 mg で CYP3A を強く阻害することが示された．

表 2.7.2.2-19　ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (懸濁剤，750/250 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	ミダゾラム単独投与	ミダゾラムとエンシトレルビル併用投与
N	8	7
C_{max} (ng/mL)	16.2 (19.8)	44.6 (35.9)
T_{max} (hr)[a]	0.50 (0.50, 0.50)	0.50 (0.50, 2.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	34.70 (39.9)	250.8 (19.1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	35.69 (40.0)	290.1 (21.7)[b]
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.36 (28.8)	8.83 (21.5)
λ_z (1/hr)	0.1590 (28.8)	0.0785 (21.5)
MRT (hr)	4.11 (29.0)	10.0 (10.6)[b]
CL/F (L/hr)	56.0 (40.0)	6.89 (21.7)[b]
V_z/F (L)	352 (38.0)	78.7 (28.4)[b]

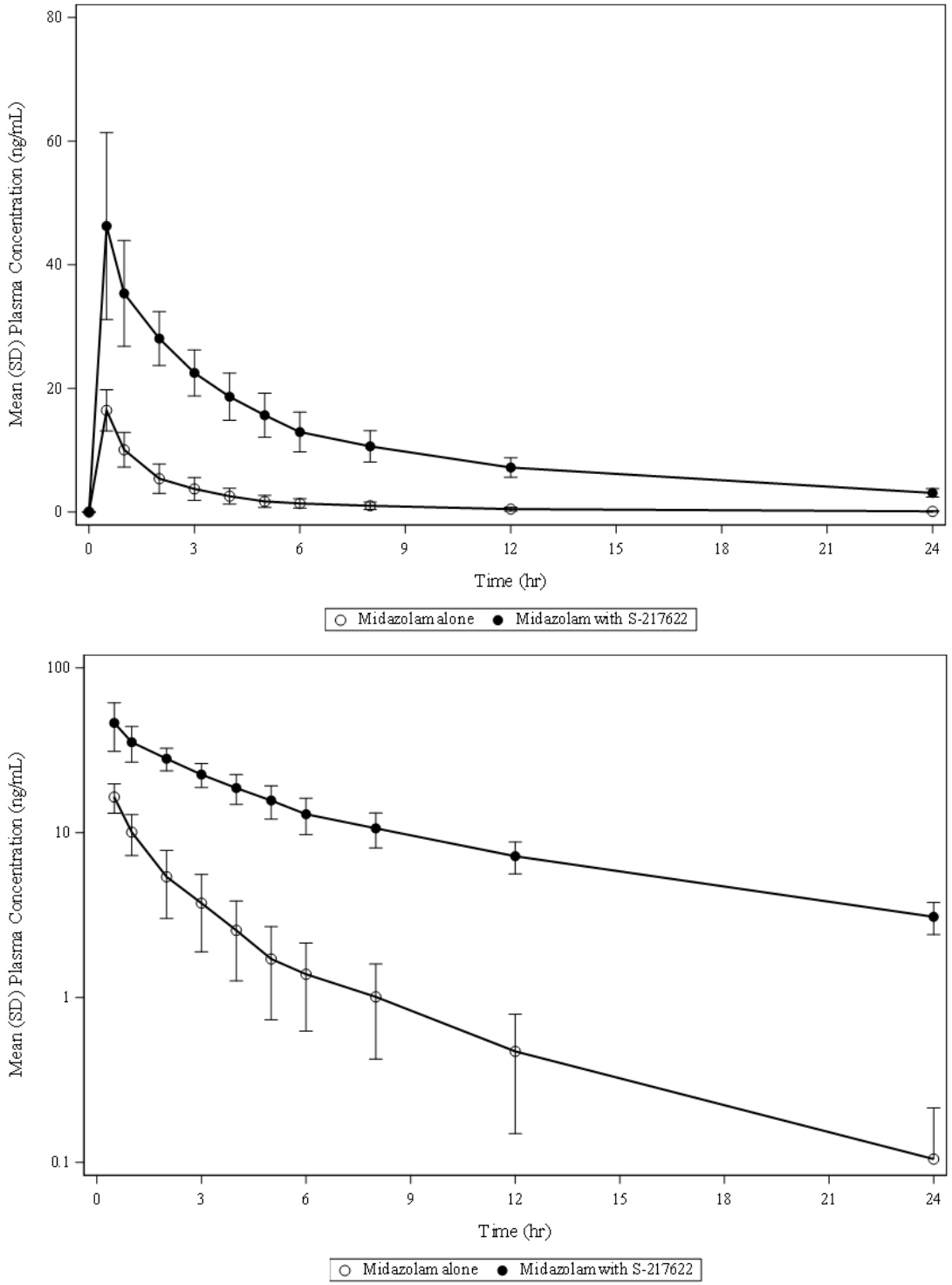
a 中央値 (最小値，最大値), b N = 5
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-4

表 2.7.2.2-20　ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (懸濁剤，750/250 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態の比較

パラメータ	ミダゾラム単独投与		ミダゾラムとエンシトレルビル併用		ミダゾラムとエンシトレルビル併用/ミダゾラム単独投与		
	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} (ng/mL)	8	16.2	7	44.9	2.7763	2.3341	3.3022
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	8	34.70	7	250.8	7.2293	5.5817	9.3632
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	8	35.69	5	314.1	8.8002	6.7061	11.5484
λ_z (1/hr)	8	0.1590	7	0.0759	0.4772	0.4439	0.5131
$t_{1/2,z}$ (hr)	8	4.36	7	9.13	2.0954	1.9490	2.2529
MRT (hr)	8	4.11	5	11.8	2.8734	2.5380	3.2530

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-26

図 2.7.2.2-17 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (懸濁剤，750/250 mg) 併用投与時の平均血漿中ミダゾラム濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



S-217622 = エンシトレルビル
算術平均値 ± 標準偏差．ミダゾラム単独投与時は 8 例，エンシトレルビル併用投与時は 7 例．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-001-A_Figure 10

さらに，Part 7 では，日本人健康成人 14 例を対象に，エンシトレルビルが申請用法用量である 375/125 mg 投与でミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した．Day −2 にミダゾラムを空腹時単回経口投与後，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与し，エンシトレルビル反復投与 5 日目 (Day 5) にエンシトレルビル 125 mg とミダゾラム 2 mg を空腹時経口併用投与した．ミダゾラムの血漿中濃度は，ミダゾラム単独投与時は投与後 24 時間まで，エンシトレルビルと併用投与時は投与後 48 時間まで測定した．

ミダゾラムの単独投与時とエンシトレルビル併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-21 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-22 に，血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.2.2-18 に示す．ミダゾラムとエンシトレルビル 375/125 mg との併用投与時の血漿中ミダゾラム濃度も，ミダゾラム単独投与時と比べて高く，消失も遅延した．また，ミダゾラム単独投与時とエンシトレルビルとの併用投与時で，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 2.8012 (2.3798～3.2971)，6.9011 (6.2722～7.5931) 及び 6.7685 (6.1572～7.4404) であり，エンシトレルビルは 375/125 mg 併用投与でもミダゾラムの $AUC_{0\text{-}inf}$ が 5 倍以上に増大した．

以上の結果から，エンシトレルビルは 375/125 mg でも CYP3A を強く阻害することが示された．

表 2.7.2.2-21　　ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (錠剤，375/125 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	ミダゾラム単独投与	ミダゾラムとエンシトレルビル併用投与
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	12.6 (30.7)	35.2 (26.6)
T_{max} (hr)[a]	0.50 (0.25, 1.00)	0.50 (0.50, 3.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	23.35 (29.8)	161.1 (22.7)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	24.08 (30.1)	163.0 (23.1)
$t_{1/2,z}$ (hr)	3.24 (35.7)	7.37 (19.2)
λ_z (1/hr)	0.2139 (35.7)	0.0940 (19.2)
MRT (hr)	3.18 (25.9)	8.44 (20.5)
CL/F (L/hr)	83.1 (30.1)	12.3 (23.1)
V_z/F (L)	388 (34.5)	131 (18.7)

a　中央値 (最小値，最大値)

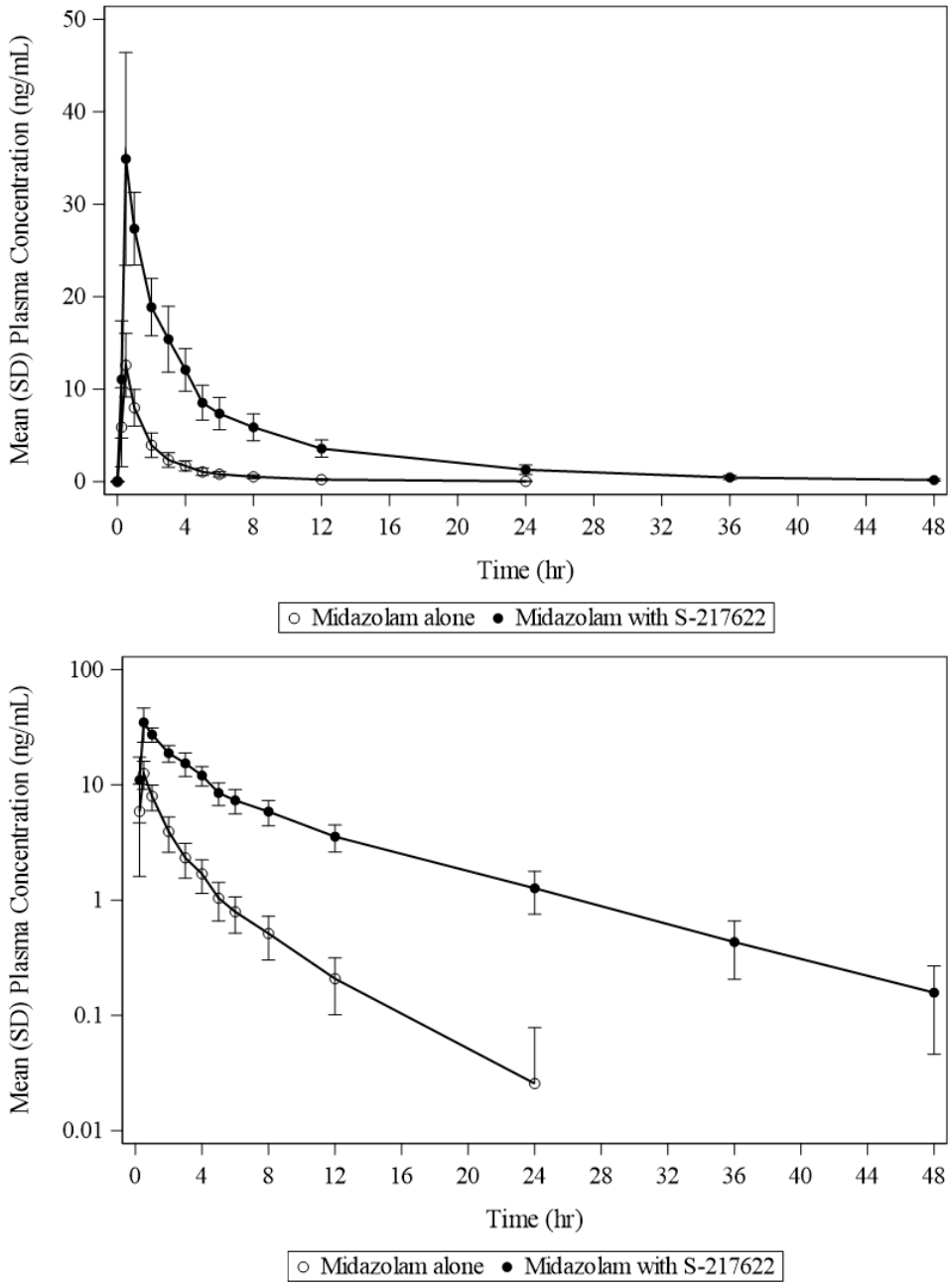
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-13

表 2.7.2.2-22 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (錠剤，375/125 mg) 併用投与時のミダゾラムの薬物動態の比較

パラメータ	ミダゾラム単独投与		ミダゾラムとエンシトレルビル併用		ミダゾラムとエンシトレルビル併用/ミダゾラム単独投与		
	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} (ng/mL)	14	12.6	14	35.2	2.8012	2.3798	3.2971
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14	23.35	14	161.1	6.9011	6.2722	7.5931
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	14	24.08	14	163.0	6.7685	6.1572	7.4404
λ_z (1/hr)	14	0.2139	14	0.0940	0.4396	0.3936	0.4909
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	3.24	14	7.37	2.2750	2.0373	2.5406
MRT (hr)	14	3.18	14	8.44	2.6506	2.4623	2.8532

出典：5.3.3.1-01 T1211 CSR_Table 11-27

図 2.7.2.2-18 ミダゾラム単独投与時及びエンシトレルビル (錠剤，375/125 mg) 併用投与時の平均血漿中ミダゾラム濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



S-217622 = エンシトレルビル．算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例.
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-017-A_Figure 4

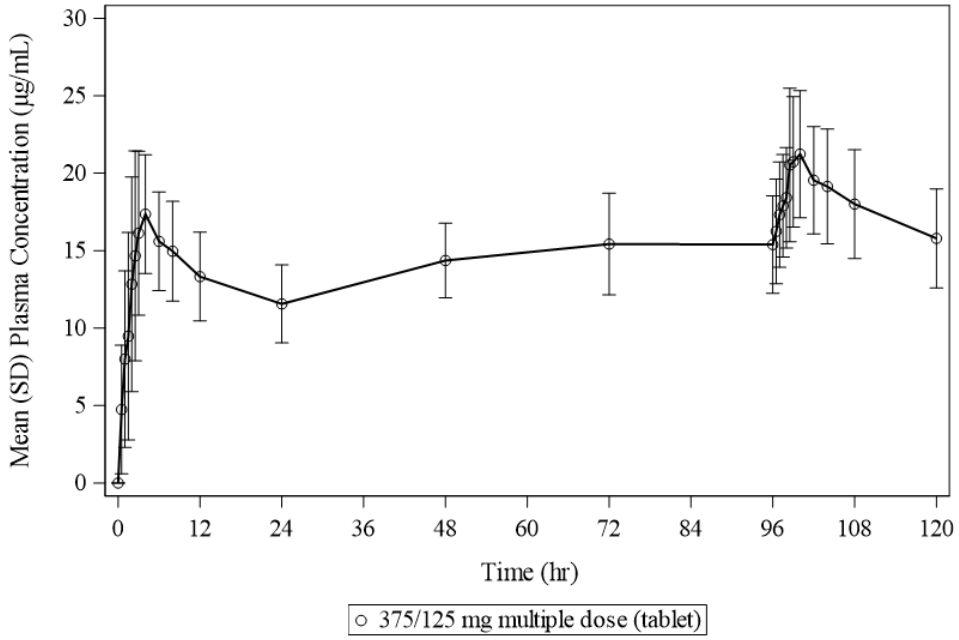
このときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-19 に示す．エンシトレルビルの曝露は T1211 試験で実施した他の試験の曝露と同程度であった.

表 2.7.2.2-23　エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復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

	幾何平均値（%変動係数）	
パラメータ	Day 1	Day 5
N	14	14
C_{max} (μg/mL)	18.1 (24.7)	21.9 (17.4)
T_{max} (hr)[a]	4.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 12.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	306.3 (25.2)	424.5 (18.8)
C_{24} (μg/mL)	11.3 (23.2)	15.5 (20.3)

a　中央値 (最小値，最大値)
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-12

図 2.7.2.2-19　エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復投与したときの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差．14 例．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-017-A_Figure 2

2.7.2.2.4.2　合成副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用 (T1211 試験)

添付資料：5.3.3.1-01

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療に使用される合成副腎皮質ホルモン剤は CYP3A 基質が多いことから，T1211 試験 Part 3 において，日本人健康成人各 14 例を対象に，エンシトレルビルがデキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した．エンシトレルビル (錠剤) を日本人健康成人男性に 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与し，デキサメタゾン 1 mg 又はプレドニゾロン 10 mg をエンシトレルビル反復投与開始前に空腹時単独投与 (Day −2)，エンシトレルビル反復投与 5 日目 (Day 5) に空腹時併用投与，エンシトレルビルの投与終了後 5 日目 (Day 9) 及び 10 日目 (Day 14) に空腹時単独投与した．デキサメタ

ゾン及びプレドニゾロンの血漿中濃度は投与後 24 時間まで測定した.

デキサメタゾンの単独投与時とエンシトレルビル併用投与時のデキサメタゾンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-24 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-25 に，血漿中デキサメタゾン濃度推移を図 2.7.2.2-20 に示す. エンシトレルビル併用投与時におけるデキサメタゾンの C_{max}, $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は，単独投与時 (Day −2) と比較して，併用投与時 (Day 5) ではそれぞれ 1.47，3.18 及び 3.47 倍，エンシトレルビル反復投与終了後 5 日目 (Day 9) ではそれぞれ 1.24，2.45 及び 2.38 倍，エンシトレルビル反復投与終了後 10 日目 (Day 14) ではそれぞれ 1.17，1.56 及び 1.58 倍に増大した．エンシトレルビルとの併用投与によってデキサメタゾンの薬物曝露は増大したものの，その影響はエンシトレルビルの投与終了から時間の経過とともに低下した.

表 2.7.2.2-24 デキサメタゾン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のデキサメタゾンの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)			
	デキサメタゾン単独投与 (Day −2)	デキサメタゾンとエンシトレルビル併用投与 (Day 5)	エンシトレルビル最終投与から 5 日目 (Day 9)	エンシトレルビル最終投与から 10 日目 (Day 14)
N	14	14	14	14
C_{max} (ng/mL)	11.44 (28.6)	16.85 (30.5)	14.15 (25.7)	13.41 (26.1)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 4.00)	1.00 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 2.05)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	45.21 (22.3)	143.9 (13.9)	110.7 (16.7)	70.56 (32.1)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	50.72 (24.9)[b]	173.1 (15.1)[c]	123.0 (19.2)	84.85 (28.2)[c]
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.04 (15.3)	9.39 (9.0)	6.93 (14.7)	5.38 (17.0)
λ_z (1/hr)	0.1716 (15.3)	0.0738 (9.0)	0.1000 (14.7)	0.1289 (17.0)
MRT (hr)	5.68 (14.5)[b]	13.4 (8.2)[c]	10.4 (14.0)	7.72 (18.9)[c]
CL/F (L/hr)	19.7 (24.9)[b]	5.78 (15.1)[c]	8.13 (19.2)	11.8 (28.2)[c]
V_z/F (L)	112 (17.9)[b]	75.6 (12.6)[c]	81.3 (12.3)	90.4 (13.9)[c]

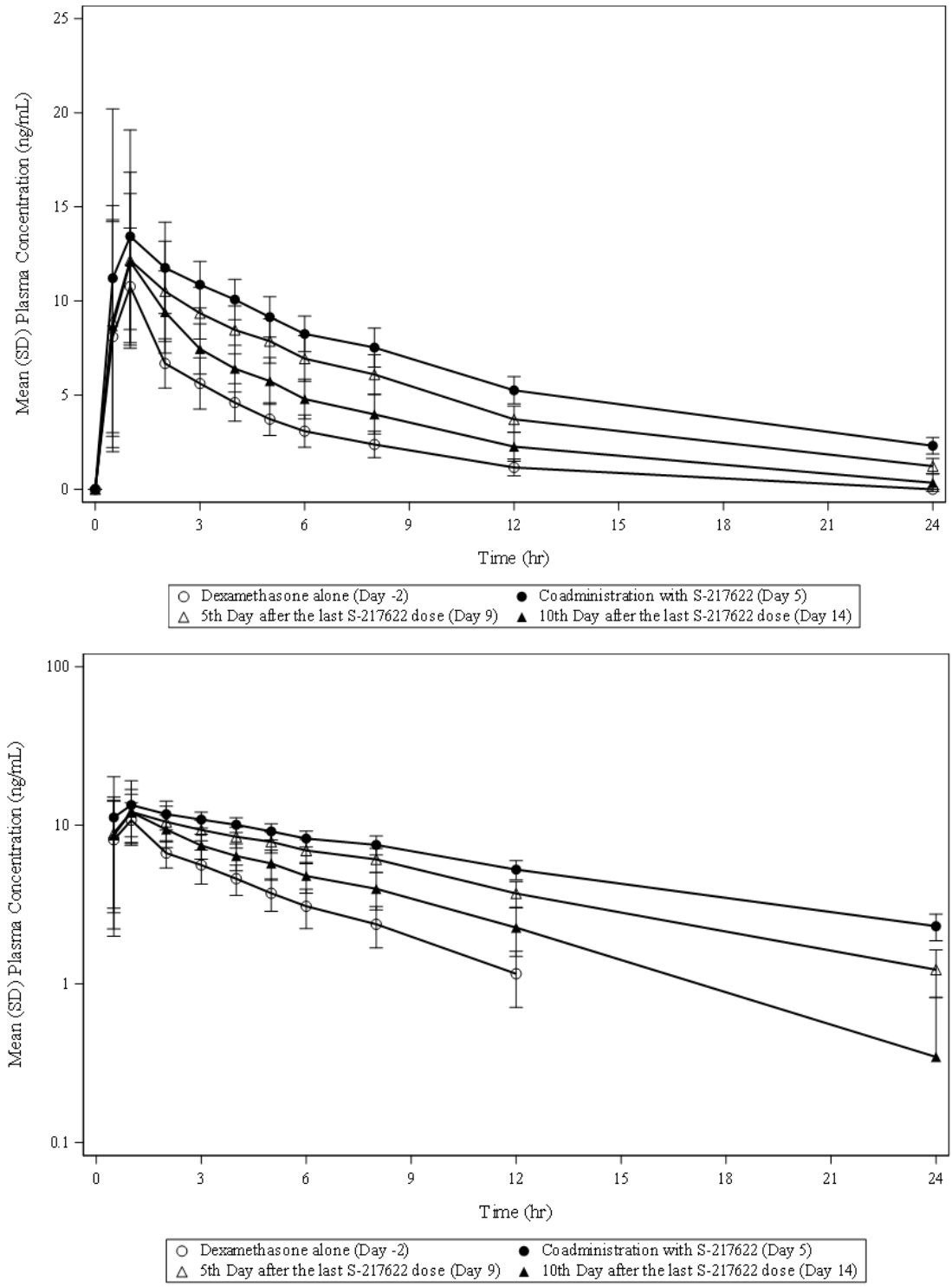
a 中央値 (最小値，最大値), b N = 13, c N = 11
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-5

表 2.7.2.2-25 デキサメタゾン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のデキサメタゾンの薬物動態の比較

パラメータ	エンシトレルビルと併用投与 (Day 5)/デキサメタゾン単独投与 (Day −2)			エンシトレルビルの最終投与から 5 日目 (Day 9)/デキサメタゾン単独投与 (Day −2)			エンシトレルビルの最終投与から 10 日目 (Day 14)/デキサメタゾン単独投与 (Day −2)		
	幾何最小二乗平均値の比	比の 90%信頼区間		幾何最小二乗平均値の比	比の 90%信頼区間		幾何最小二乗平均値の比	比の 90%信頼区間	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
C_{max} (ng/mL)	1.4737	1.3037	1.6660	1.2376	1.0948	1.3991	1.1725	1.0372	1.3255
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	3.1840	2.9607	3.4240	2.4480	2.2764	2.6326	1.5608	1.4514	1.6785
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	3.4666	3.2318	3.7184	2.3769	2.2263	2.5377	1.5792	1.4704	1.6960

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-28

図 2.7.2.2-20 デキサメタゾン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) の平均血漿中デキサメタゾン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



S-217622 = エンシトレルビル．算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-005-A_Figure 2

また，プレドニゾロンの単独投与時とエンシトレルビル併用投与時のプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-26 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-27 に，血漿中プレドニゾロン濃度推移を図 2.7.2.2-21 に示す．エンシトレルビル併用投与時におけるプレドニゾロンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，単独投与時 (Day −2) と比較して，併用投与時 (Day 5) ではそれぞれ 1.11，1.24 及び 1.25 倍，エンシトレルビル反復投与終了後 5 日目 (Day 9) ではそれぞれ 1.10，1.11 及び 1.12 倍，エンシトレルビル反復投与終了後 10 日目 (Day 14) ではそれぞれ 0.99，1.03 及び 1.04 倍に増大した．プレドニゾロンの AUC のみエンシトレルビルと併用投与時 (Day 5) に若干増大したものの，それ以降はほとんど影響がみられず，エンシトレルビル反復投与によるプレドニゾロンの薬物曝露への臨床的に意味のある影響はないことが示唆された．

表 2.7.2.2-26 プレドニゾロン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のプレドニゾロンの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)			
	プレドニゾロン単独投与 (Day −2)	プレドニゾロンとエンシトレルビル併用投与 (Day 5)	エンシトレルビル最終投与から 5 日目 (Day 9)	エンシトレルビル最終投与から 10 日目 (Day 14)
N	14	14	14	14
C_{max} (ng/mL)	243 (19.1)	270 (20.8)	266 (19.9)	241 (18.0)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.50, 4.00)	1.00 (0.50, 3.00)	0.50 (0.50, 3.00)	1.00 (0.50, 3.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	1042 (16.7)	1293 (13.3)	1161 (11.8)	1070 (11.8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1088 (17.4)	1358 (13.2)	1223 (12.3)	1131 (12.9)
$t_{1/2,z}$ (hr)	2.55 (14.0)	2.84 (13.3)	2.71 (11.5)	2.67 (10.6)
λ_z (1/hr)	0.2722 (14.0)	0.2439 (13.3)	0.2553 (11.5)	0.2598 (10.6)
MRT (hr)	4.26 (17.0)	4.71 (12.7)	4.50 (12.2)	4.44 (11.6)
CL/F (L/hr)	9.19 (17.4)	7.37 (13.2)	8.17 (12.3)	8.84 (12.9)
V_z/F (L)	33.8 (11.1)	30.2 (8.1)	32.0 (9.7)	34.0 (9.6)

a 中央値 (最小値，最大値)

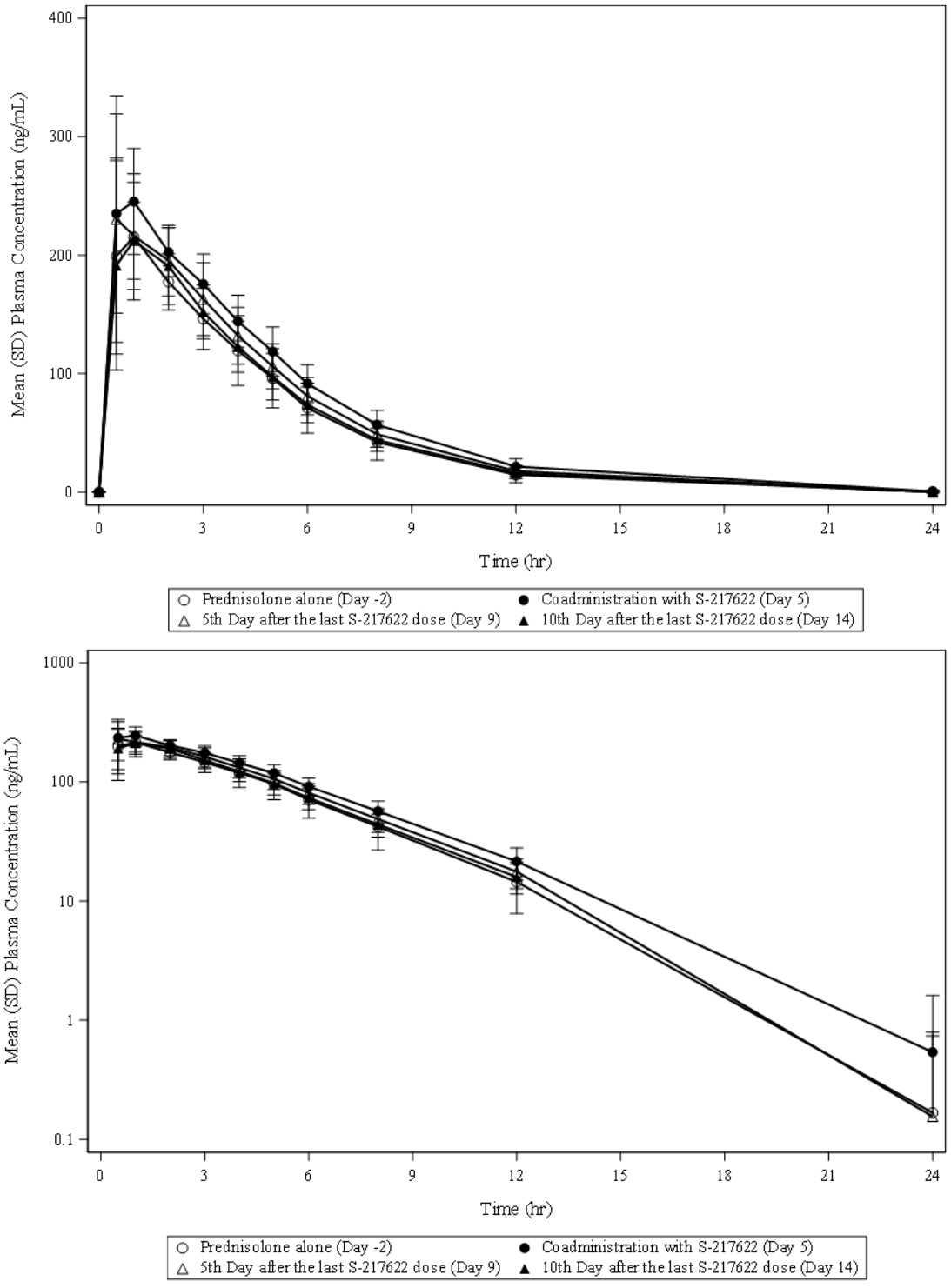
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-005-A_Table 8

表 2.7.2.2-27 プレドニゾロン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) のプレドニゾロンの薬物動態の比較

パラメータ	エンシトレルビルと併用投与 (Day 5)/プレドニゾロン単独投与 (Day −2)			エンシトレルビルの最終投与から 5 日目 (Day 9)/プレドニゾロン単独投与 (Day −2)			エンシトレルビルの最終投与から 10 日目 (Day 14)/プレドニゾロン単独投与 (Day −2)		
	幾何最小二乗平均値の比	比の 90%信頼区間		幾何最小二乗平均値の比	比の 90%信頼区間		幾何最小二乗平均値の比	比の 90%信頼区間	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
C_{max} (ng/mL)	1.1141	1.0035	1.2369	1.0953	0.9865	1.2160	0.9927	0.8941	1.1021
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	1.2408	1.2073	1.2752	1.1142	1.0842	1.1451	1.0267	0.9990	1.0552
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	1.2476	1.2176	1.2784	1.1243	1.0973	1.1521	1.0396	1.0146	1.0653

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-29

図 2.7.2.2-21 プレドニゾロン単独投与時 (Day −2，9 及び 14) 及びエンシトレルビル併用投与時 (Day 5) の平均血漿中プレドニゾロン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例．S-217622 = エンシトレルビル．
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-005-A_Figure 7

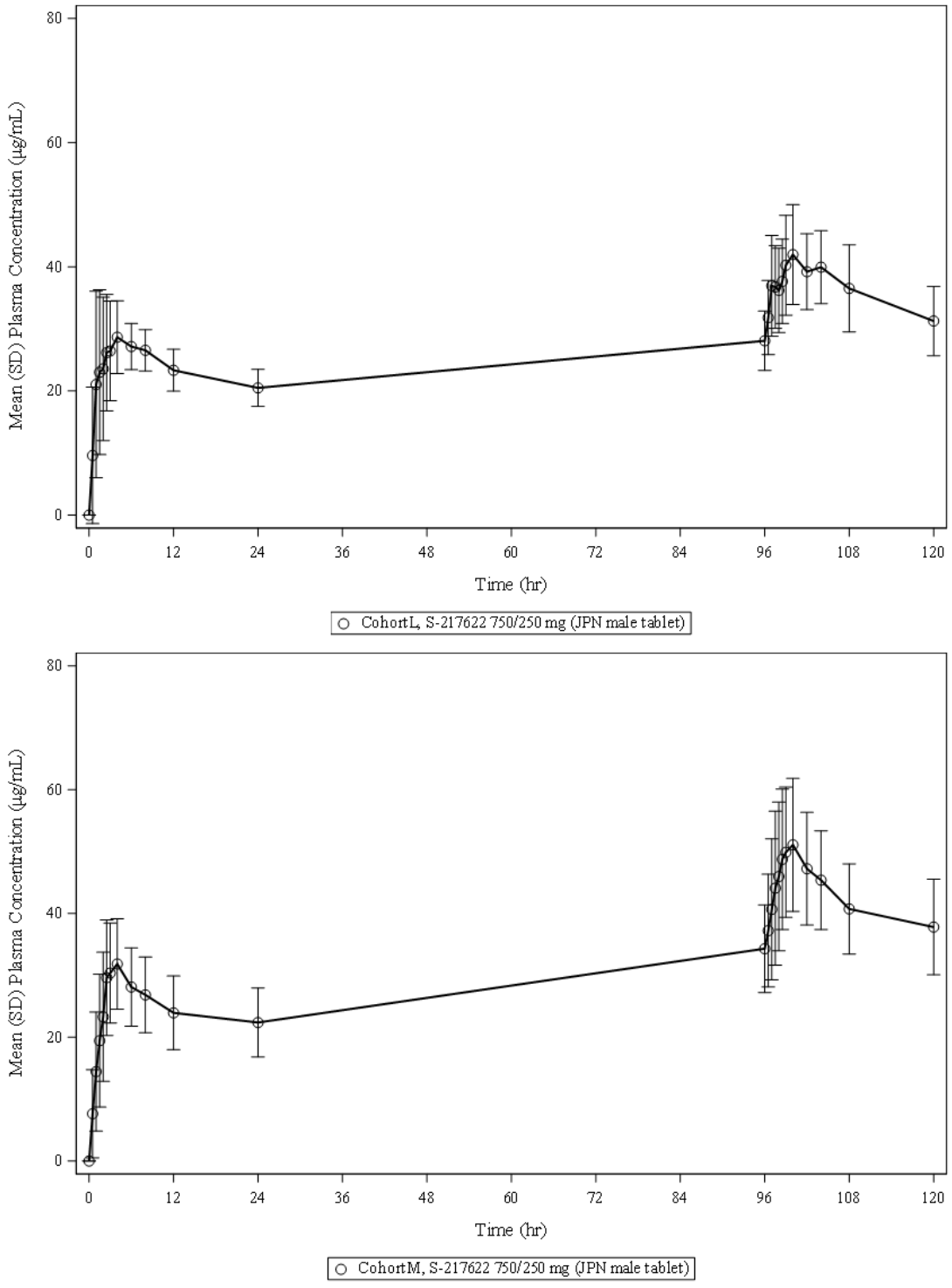
このときのエンシトレルビルの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-28 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-22 に示す．各評価時間でエンシトレルビルの曝露は同程度であった．

表 2.7.2.2-28　エンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復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

	幾何平均値 (%変動係数)			
	デキサメタゾン評価時		プレドニゾロン評価時	
Parameters	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
N	14	14	14	14
C_{max} (μg/mL)	32.4 (20.0)	43.9 (14.7)	33.1 (21.8)	52.3 (20.2)
T_{max} (hr)[a]	2.50 (1.00, 8.00)	4.00 (1.00, 8.00)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (1.50, 6.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	545.2 (16.3)	852.8 (16.6)	553.7 (23.6)	997.3 (18.4)

NC = Not Calculated
a 中央値 (最小値，最大値)
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-6, 11-8

図 2.7.2.2-22 エンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時経口反復投与したときの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移 (上：デキサメタゾン評価時, 下：プレドニゾロン評価時)



算術平均値 ± 標準偏差. 各 14 例.
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Appendix 16.1.9_S-217622-CPK-005-A_Figure 4, 9

以上の結果から，エンシトレルビルはデキサメタゾンの曝露を増大させるものの，その影響はエンシトレルビル投与終了からの時間の経過とともに減少した．また，プレドニゾロンへの薬物動態に臨床的に意味のある影響がないことが示された．デキサメタゾンの代謝における CYP3A 基質の経口クリアランスに占める CYP3A 代謝寄与率 (CR_{CYP3A}) は強い CYP3A 阻害剤との臨床薬物相互作用試験結果から算出した値である 0.77 であること，及びプレドニゾロンの代謝における CR_{CYP3A} は文献 [2] から 0.18 であること (表 2.7.2.2-36 参照) から，エンシトレルビルの CYP3A 阻害作用の影響は，CYP3A 代謝の寄与率が低い薬物に対しては限定的であることが示唆された．なお，デキサメタゾン又はプレドニゾロンとの薬物相互作用試験時のエンシトレルビルの投与量 (750/250 mg) は申請用法用量 (375/125 mg) と異なるが，評価に使用した用法用量と申請用法用量でミダゾラムに及ぼす影響は同程度であったことから，エンシトレルビルのこれらの薬剤に及ぼす影響は申請用法用量でも同程度と考えられた．

2.7.2.2.4.3 トランスポーター基質との薬物相互作用試験 (T1215 試験)

添付資料：5.3.3.4-04，5.3.2.3-05，5.3.2.3-06

T1215 試験において，P-gp 基質であるジゴキシン，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 基質であるロスバスタチン及び OCT1 及び MATE1 基質であるメトホルミンの薬物動態に及ぼすエンシトレルビルの影響を検討した．本試験ではジゴキシン (0.25 mg)，ロスバスタチン (2.5 mg) 及びメトホルミン (500 mg，塩酸塩として) の 3 剤をカクテル基質として投与した．また，本試験で得られた血漿試料の一部を用いて，OATP1B 介在性の薬物間相互作用リスクを評価できる内在性バイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を測定した．

日本人健康成人 14 例を対象に，Day 1 にカクテル基質を単回経口投与，Day 11 にカクテル基質とエンシトレルビル 500 mg を単回経口併用投与した．血漿中ジゴキシン，ロスバスタチン及びメトホルミン濃度は投与後 96 時間まで測定した．エンシトレルビルは，375/125 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 5 日目と同程度の曝露を示すと考えられる投与量として 500 mg を投与した．

ジゴキシン単独投与時及びジゴキシンとエンシトレルビルとの併用投与後のジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-29 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-30 に，血漿中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.2.2-23 に示す．

ジゴキシン単独投与時とエンシトレルビルとの併用投与時で，ジゴキシンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $t_{1/2,z}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 2.1682 (1.7212～2.7313)，1.3038 (1.1482～1.4804)，1.3110 (1.1314～1.5190) 及び 1.0756 (1.0309～1.1222) であった．エンシトレルビル併用投与によってジゴキシンの C_{max} は 2.17 倍に増大した一方，$AUC_{0\text{-inf}}$ の増大は 1.31 倍であり，$t_{1/2,z}$ は変化しなかった．これらの結果から，エンシトレルビルはジゴキシンの吸収過程に影響を及ぼすことが示唆された．

表 2.7.2.2-29 ジゴキシン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数) ジゴキシン単独投与	 ジゴキシン＋エンシトレルビル併用
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	1.09 (31.1)	2.37 (42.2)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.50, 1.50)	1.00 (0.50, 1.50)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14.23 (26.9)	18.56 (21.5)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	16.85 (29.3)[b]	22.30 (23.4)[c]
$t_{1/2,z}$ (hr)	38.7 (9.9)	41.6 (11.8)
λ_z (1/hr)	0.0179 (9.9)	0.0166 (11.8)
MRT (hr)	51.2 (8.4)[b]	51.8 (8.7)[c]
CL/F (L/hr)	14.8 (29.3)[b]	11.2 (23.4)[c]
V_z/F (L)	819 (25.3)[b]	646 (24.5)[c]

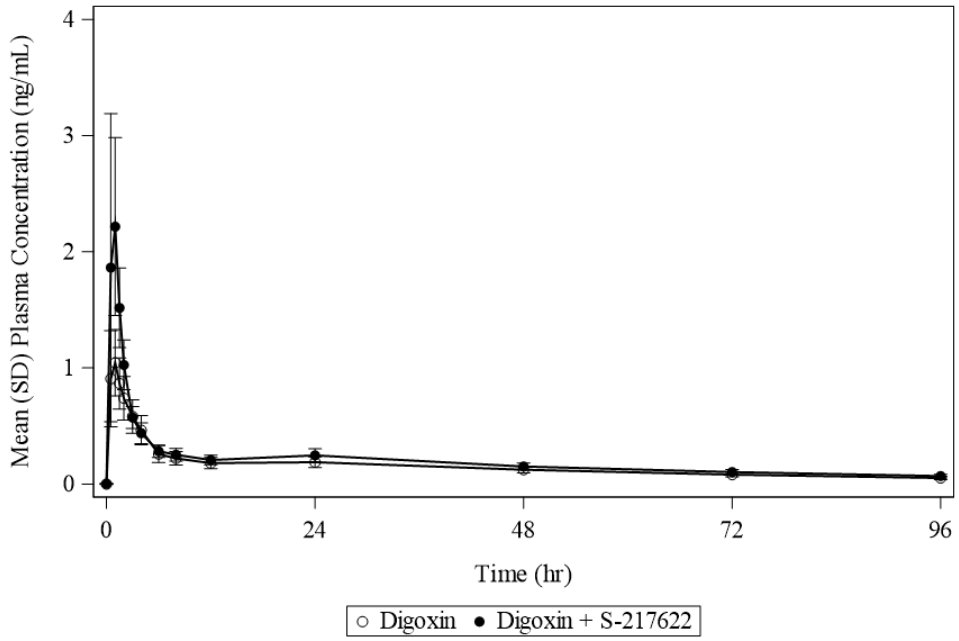
a 中央値 (最小値，最大値), b N = 13, c N = 11
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-1

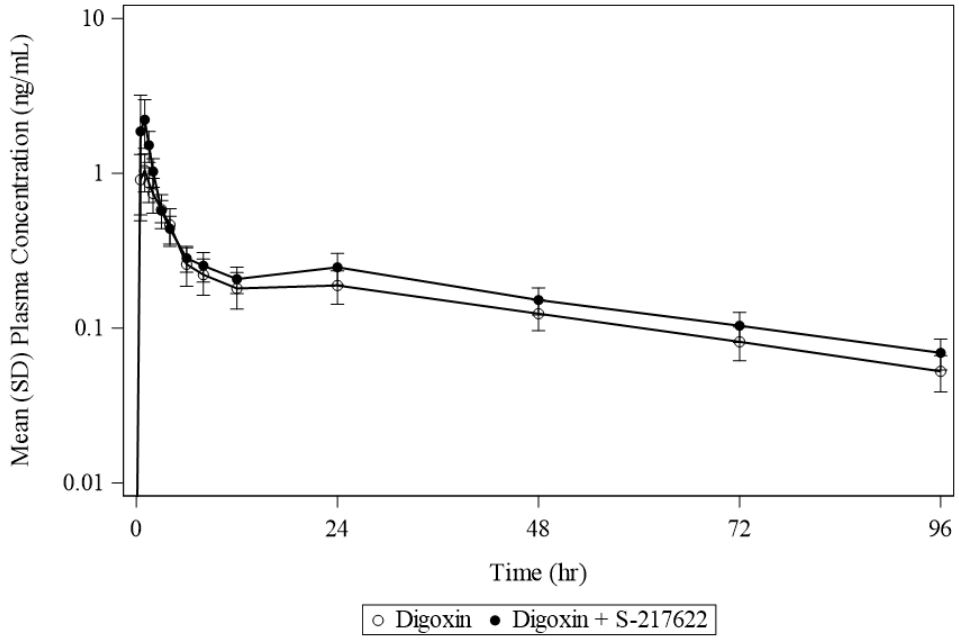
表 2.7.2.2-30 ジゴキシン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のジゴキシンの薬物動態の比較

パラメータ	ジゴキシン単独投与		ジゴキシンとエンシトレルビル併用		ジゴキシンとエンシトレルビル併用/ジゴキシン単独投与		
	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} (ng/mL)	14	1.09	14	2.37	2.1682	1.7212	2.7313
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14	14.23	14	18.56	1.3038	1.1482	1.4804
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	13	16.85	11	22.09	1.3110	1.1314	1.5190
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	38.7	14	41.6	1.0756	1.0309	1.1222
λ_z (1/hr)	14	0.0179	14	0.0166	0.9297	0.8911	0.9700
MRT (hr)	13	51.2	11	52.2	1.0193	0.9939	1.0453

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-5

図 2.7.2.2-23 ジゴキシン単回投与時及びエンシトレルビル併用投与時の平均血漿中ジゴキシン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)





算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例．S-217622 = エンシトレルビル．
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-1

次に，ロスバスタチン単独投与時及びロスバスタチンとエンシトレルビルとの併用投与後のロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-31 に，薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-32 に，血漿中ロスバスタチン濃度推移を図 2.7.2.2-24 に示す.

ロスバスタチン単独投与時とエンシトレルビルとの併用投与時で，ロスバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$, $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び $t_{1/2,z}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 1.9729 (1.7269～2.2538)，1.6443 (1.4686～1.8411)，1.6460 (1.4709～1.8418) 及び 1.1964 (1.0588～1.3520) であった．エンシトレルビル併用投与によってロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ はそれぞれ 1.97 倍及び 1.65 倍に増大した一方，$t_{1/2,z}$ の増大は 1.20 倍程度であった．これらの結果から，エンシトレルビルは主にロスバスタチンの吸収過程に影響を及ぼすことが示唆された.

表 2.7.2.2-31　ロスバスタチン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のロスバスタチンの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)	
	ロスバスタチン単独投与	ロスバスタチン＋エンシトレルビル併用
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	4.09 (38.0)	8.07 (37.7)
T_{max} (hr)[a]	4.00 (3.00, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	37.28 (29.0)	61.30 (30.0)
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	37.92 (28.9)	62.41 (30.0)
$t_{1/2,z}$ (hr)	16.4 (28.3)	19.6 (16.2)
λ_z (1/hr)	0.0422 (28.3)	0.0353 (16.2)
MRT (hr)	15.1 (28.6)	15.2 (20.9)
CL/F (L/hr)	65.9 (28.9)	40.1 (30.0)
V_z/F (L)	1560 (43.4)	1140 (33.8)

a 中央値 (最小値，最大値)

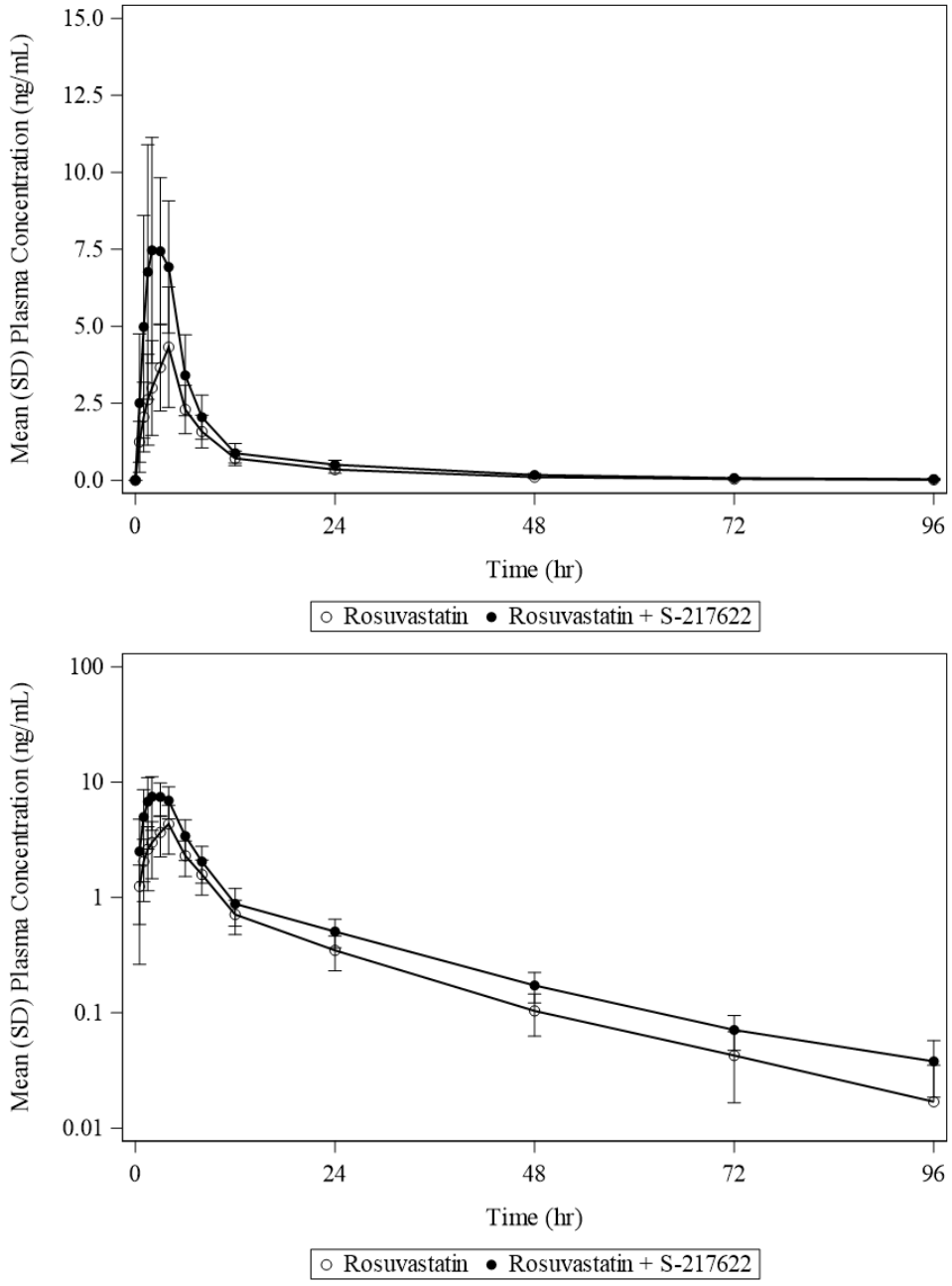
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-2

表 2.7.2.2-32　ロスバスタチン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のロスバスタチンの薬物動態の比較

パラメータ	ロスバスタチン単独投与		ロスバスタチンとエンシトレルビル併用		ロスバスタチンとエンシトレルビル併用/ロスバスタチン単独投与		
	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} (ng/mL)	14	4.09	14	8.07	1.9729	1.7269	2.2538
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	14	37.28	14	61.30	1.6443	1.4686	1.8411
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·hr/mL)	14	37.92	14	62.41	1.6460	1.4709	1.8418
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	16.4	14	19.6	1.1964	1.0588	1.3520
λ_z (1/hr)	14	0.0422	14	0.0353	0.8358	0.7396	0.9445
MRT (hr)	14	15.1	14	15.2	1.0095	0.9100	1.1199

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-6

図 2.7.2.2-24 ロスバスタチン単回投与時及びエンシトレルビル併用投与時の平均血漿中ロスバスタチン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例．S-217622 = エンシトレルビル．
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-2

また，T1215 試験の血漿試料の一部を用い，OATP1B のバイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を測定した (5.3.2.3-05，5.3.2.3-06 参照)．Coproporphyrin-I の投与後 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) 及び投与後 96 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積 (AUC_{0-96}) について，Day 1 (エンシトレルビル投与なし) に対する Day 11 (エンシトレルビル投与) の比の幾何平均 (90%信頼区間) は，それぞれ，1.14 (1.09～1.18)，1.11 (1.07

～1.16) であり (5.3.2.3-06 参照), coproporphyrin-I の血漿中濃度は，エンシトレルビルの投与によって影響を受けなかった.

また，メトホルミン単独投与時及びメトホルミンとエンシトレルビルとの併用投与後のメトホルミンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-33 に, 薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-34 に, 血漿中メトホルミン濃度推移を図 2.7.2.2-25 に示す.

メトホルミン単独投与時とエンシトレルビルとの併用投与時で，メトホルミンの C_{max}, $AUC_{0\text{-}last}$, $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び $t_{1/2,z}$ の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 1.0291 (0.9143～1.1583), 1.0240 (0.9386～1.1171), 1.0206 (0.9363～1.1124) 及び 0.9466 (0.8242～1.0872) であった．よって，エンシトレルビル併用投与によってメトホルミンの曝露は変化しなかった.

表 2.7.2.2-33 メトホルミン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータ

	幾何平均値 (%変動係数)	
パラメータ	メトホルミン単独投与	メトホルミン＋エンシトレルビル併用
N	14	14
C_{max} (ng/mL)	1040 (24.6)	1070 (32.0)
T_{max} (hr)[a]	2.00 (1.50, 4.00)	2.00 (1.50, 4.00)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	6504 (27.0)	6660 (29.9)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	6672 (26.0)	6809 (29.5)
$t_{1/2,z}$ (hr)	4.54 (40.3)	4.29 (32.3)
λ_z (1/hr)	0.1528 (40.3)	0.1615 (32.3)
MRT (hr)	6.36 (22.9)	6.36 (20.8)
CL/F (L/hr)	74.9 (26.0)	73.4 (29.5)
V_z/F (L)	490 (37.9)	455 (39.8)

a 中央値 (最小値，最大値)

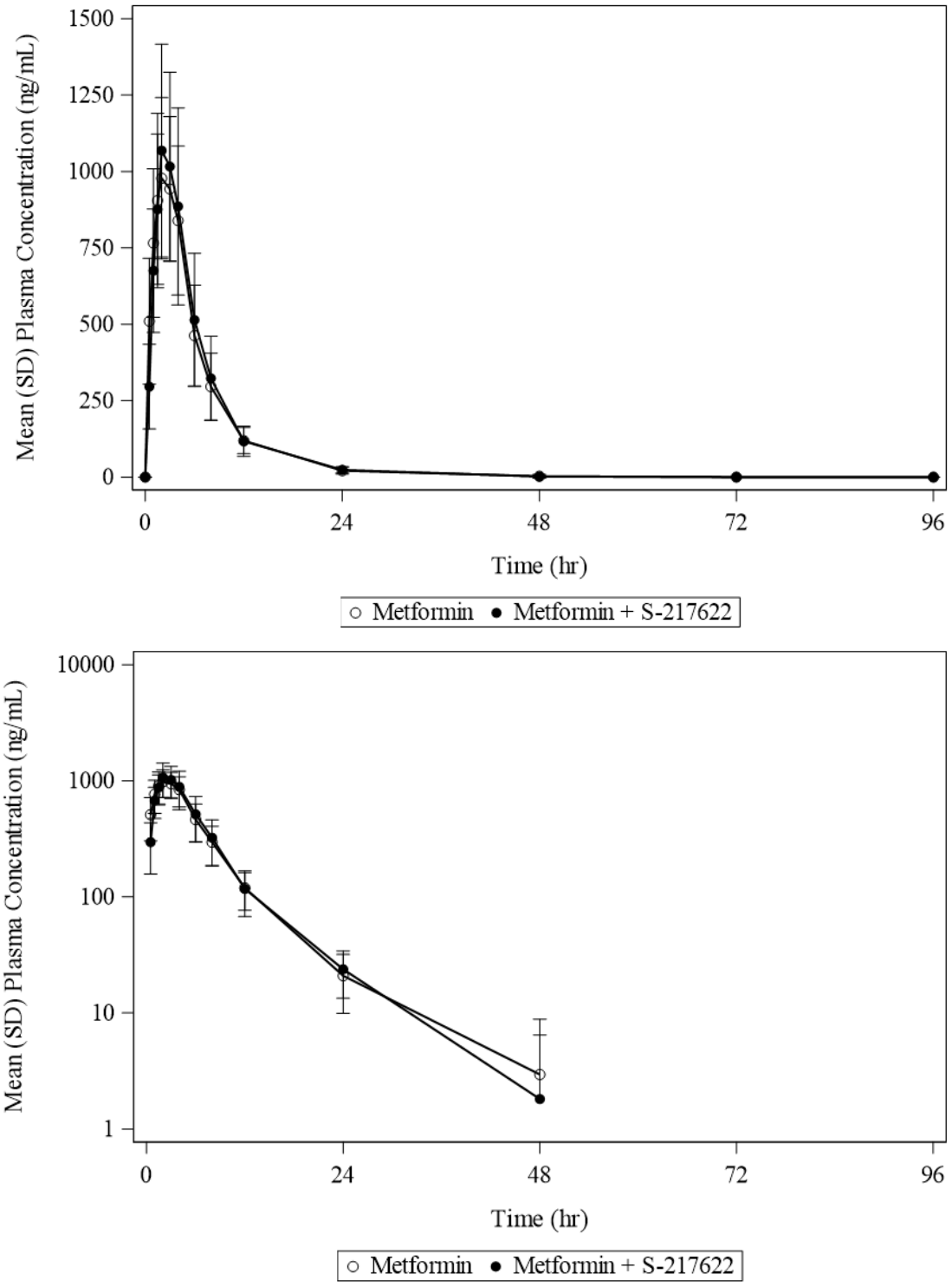
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-3

表 2.7.2.2-34 メトホルミン単独投与時及びエンシトレルビル併用投与時のメトホルミンの薬物動態の比較

パラメータ	メトホルミン単独投与		メトホルミンとエンシトレルビル併用		メトホルミンとエンシトレルビル併用/メトホルミン単独投与		
	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} (ng/mL)	14	1040	14	1070	1.0291	0.9143	1.1583
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	14	6504	14	6660	1.0240	0.9386	1.1171
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	14	6672	14	6809	1.0206	0.9363	1.1124
$t_{1/2,z}$ (hr)	14	4.54	14	4.29	0.9466	0.8242	1.0872
λ_z (1/hr)	14	0.1528	14	0.1615	1.0564	0.9198	1.2133
MRT (hr)	14	6.36	14	6.36	0.9995	0.9085	1.0997

出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-7

図 2.7.2.2-25 メトホルミン単回投与時及びエンシトレルビル併用投与時の平均血漿中メトホルミン濃度推移 (上：普通軸，下：片対数軸)



算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例．S-217622 = エンシトレルビル．
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-3

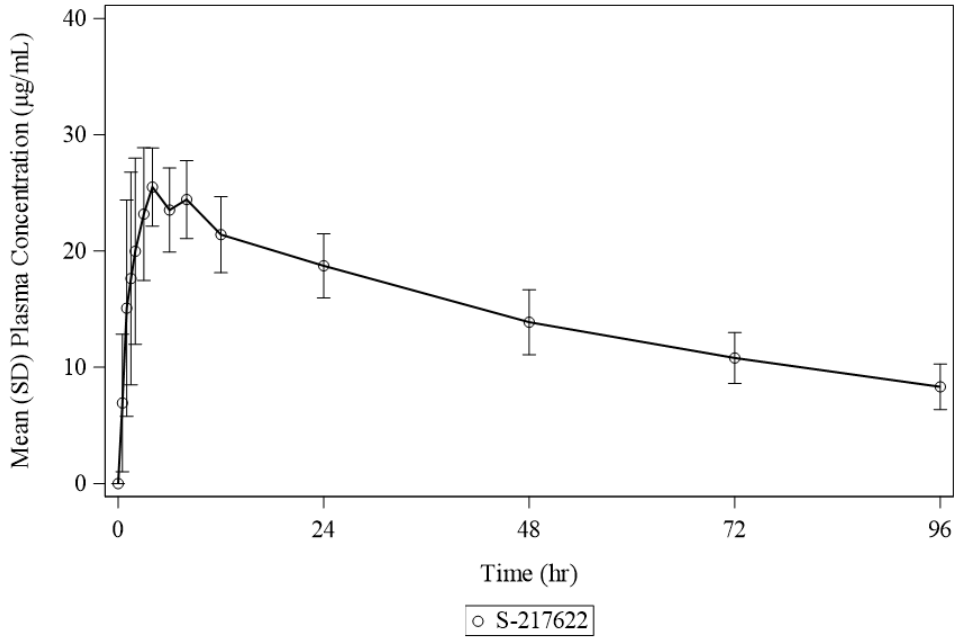
エンシトレルビル 500 mg 単回経口投与時のエンシトレルビルの薬物動態パラメータ及び T1211 試験においてエンシトレルビル 375/125 mg を 1 日 1 回反復経口投与時の 5 日目との比較結果を表 2.7.2.2-35 に，平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-26 に示す．本試験の投与量であるエンシトレルビル 500 mg 単回経口投与は 375/125 mg を 1 日 1 回反復経口投与時の 5 日目の曝露と同程度であった．

表 2.7.2.2-35 エンシトレルビルの薬物動態パラメータ及び T1211 試験においてエンシトレルビル 375/125 mg を 1 日 1 回反復投与時の 5 日目との比較

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)		幾何平均値の比
	T1211 試験 (コホート N) 375/125 mg 反復投与	T1215 試験 500 mg 単回投与	T1215 / T1211 (コホート N)
Day	5	11	-
例数	7	14	-
C_{max} (μg/mL)	28.1 (15.6)	26.5 (11.7)	0.943
$AUC_{0-\tau}$ or AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	518.3 (13.0) [a]	495.0 (14.2) [b]	0.955
T_{max} (hr)[c]	2.00 (1.00, 8.00)	3.00 (1.50, 8.00)	-
C_{24} (μg/mL)	17.7 (10.7)	18.5 (15.5)	1.045

a $AUC_{0-\tau}$; b AUC_{0-24}; c 中央値 (最小値，最大値)
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Table 11.4-4

図 2.7.2.2-26 エンシトレルビル (錠剤) を 500 mg で単回経口投与したときの平均血漿中エンシトレルビル濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差．各 14 例．
出典：5.3.3.4-04_T1215 CSR_Figure 11.4-4

2.7.2.2.4.4 静的薬物速度論モデルを用いた薬物相互作用の検討

添付資料：5.3.3.4-01

参考資料：5.3.3.4-02

T1211 試験 Part 7 で評価した，エンシトレルビルの申請用法用量 (投与 1 日目のみ負荷用量 375 mg，その後投与 2～5 日目に維持用量 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与) で反復投与したときのミダゾラムとの薬物相互作用試験の結果 (2.7.2.2.4.1 項参照) を基に，静的薬物速度論に基づく薬物相互作用の予測モデル (CR-IR 法) [2-5] を用いてエンシトレルビルの申請用法用量における CYP3A 阻害作用が様々な CYP3A 基質の血漿中濃度に与える影響について検討した．検討には，多様な CR_{CYP3A} を示す 25 の CYP3A 基質を選択し，各 CYP3A 基質の CR_{CYP3A} 値は文献値 [2, 6] もしくは強い CYP3A 阻害剤 ([redacted]) との臨床薬物相互作用試験結果から算出した CR_{CYP3A} 値を用いた．また，エンシトレルビルによる CYP3A 阻害率 (IR_{CYP3A}) は，T1211 試験 Part 7 で得たミダゾラム単独投与時に対するエンシトレルビル併用時の $AUC_{0\text{-}inf}$ 変動比 (表 2.7.2.2-22 参照) から CR-IR 法により算出した．得られたエンシトレルビルの IR_{CYP3A} を用いて，エンシトレルビルを申請用法用量で併用したときの各 CYP3A 基質の AUC 比を算出した (表 2.7.2.2-36 参照).

エンシトレルビルを申請用法用量で反復投与したときの投与 5 日目 (Day 5) において，CR_{CYP3A} が 0.85 を超えた基質では，基質単独投与時と比べ AUC が 5 倍以上の変動と予測された．また，CR_{CYP3A} が 0.5 未満の基質では，基質単独投与時と比べ AUC が 2 倍未満の変動と予測された.

表 2.7.2.2-36 エンシトレルビル (投与 1 日目のみ 375 mg，その後投与 2～5 日目に 125 mg) 1 日 1 回反復経口投与 5 日目での CYP3A 基質の AUC 変動予測

CYP3A Substrate	CR_{CYP3A}	Calculated AUC Ratio of CYP3A Substrate (Day 5)
Lovastatin	1.00	13.5
Simvastatin	1.00	13.5
Buspirone	0.99	12.0
Nisoldipine	0.96	9.01
Triazolam	0.93	7.20
Felodipine	0.89	5.69
Quetiapine	0.85	4.70
Cyclosporine	0.80	3.86
Tacrolimus	0.80	3.86
Nifedipine	0.78	3.60
Methylprednisolone	0.78	3.60
Dexamethasone	0.77	3.48
Alprazolam	0.75	3.27
Atorvastatin	0.68	2.70
Telithromycin	0.49	1.83
Mefloquine	0.44	1.69
Zopiclone	0.44	1.69
Zolpidem	0.40	1.59
Gefitinib	0.39	1.57
Ethinylestradiol	0.38	1.54
Etizolam	0.36	1.50
Imatinib	0.28	1.35
Amitriptyline	0.25	1.30
Ziprasidone	0.25	1.30
Prednisolone	0.18	1.20

CR_{CYP3A} = apparent contribution ratio of CYP3A to oral clearance of the substrate drug
Dosing regimen: 375 mg of ensitrelvir tablet on Day 1 followed by 125 mg once daily on Days 2 to 5.
The CR_{CYP3A} values were obtained from a study report (5.3.3.4-02) and literatures (Ohno et al, 2008 [2], Oda et al, 2015 [6]).
出典：5.3.3.4-01_S-217622-PB-176-N_Table 2

2.7.2.2.4.5 CYP3A 阻害薬又は誘導薬との薬物相互作用 (T1218 試験)

添付資料 5.3.3.4-05

T1218 試験において，強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール (コホート A) 又は強い CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピン (コホート B) がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を検討した．

コホート A では，日本人健康成人 14 例を対象に，エンシトレルビルを Day 1 及び Day 30 から 375/125 mg で 1 日 1 回反復経口投与した．また，イトラコナゾールは Day 26 では 200 mg を 1 日 2 回 (400 mg/日)，Day 27～34 では 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した．Day 30～34 でエンシトレルビルとイトラコナゾールを併用投与した．血漿中エンシトレルビル濃度は Day 1 及び Day 30 の投与から 120 時間後まで測定し，イトラコナゾールは Day 30 の投与後 24 時間まで測定した．

コホート B では，日本人健康成人 14 例を対象に，エンシトレルビルを Day 1 及び Day 39 から 375/125 mg で 1 日 1 回反復経口投与した．また，カルバマゼピンは Day 26～28 では 100 mg を 1 日 2 回 (200 mg/日)，Day 29～32 では 200 mg を 1 日 2 回 (400 mg/日)，Day 33～43 では 300 mg を 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復経口投与した．Day 39～43 でエンシトレルビルとカルバマゼピンを併用投与した．血漿中エンシトレルビル濃度は Day 1 及び Day 39 の投与から 120 時間

後まで測定し，カルバマゼピンは Day 39 の投与後 24 時間まで測定した．なお，コホート B は，カルバマゼピンに起因した有害事象の発現等によりカルバマゼピンを減量又は投与中止したため，エンシトレルビルと併用投与した時のカルバマゼピンの用法用量における例数は，300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 投与が 3 例，200 mg 1 日 2 回 (400 mg/日) 投与が 2 例，100 mg 1 日 2 回 (200 mg/日) 投与が 3 例であった．

コホート A におけるエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-37 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-27 に示す．また，エンシトレルビル併用投与初日 (Day 30) のイトラコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-38 に，平均血漿中イトラコナゾール濃度推移を図 2.7.2.2-28 に示す．

エンシトレルビル単独投与時とイトラコナゾール併用投与時で，エンシトレルビルの C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，初回投与時 (併用投与 1 日目) ではそれぞれ 1.0530 (0.9763～1.1358)，1.1006 (1.0278～1.1785) 及び 1.2657 (1.1523～1.3902)，最終投与時 (併用投与 5 日目) ではそれぞれ 1.2366 (1.1805～1.2953)，1.3143 (1.2563～1.3750) 及び 1.4035 (1.3320～1.4788) であった．イトラコナゾール併用投与によるエンシトレルビルの $AUC_{0-\tau}$ の増加は最大で 1.31 倍であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた．

表 2.7.2.2-37　エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時に対するイトラコナゾール 200 mg/日併用投与時の血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較

(a) エンシトレルビル初回投与時 (反復投与 1 日目)

パラメータ	エンシトレルビル単独投与		エンシトレルビルとイトラコナゾール併用		エンシトレルビルとイトラコナゾール併用/エンシトレルビル単独		
	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)	14	20.1	13	21.2	1.0530	0.9763	1.1358
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	337.5	13	371.4	1.1006	1.0278	1.1785
C_{24} (μg/mL)	14	12.6	13	15.9	1.2657	1.1523	1.3902

(b) エンシトレルビル最終投与時 (反復投与 5 日目)

パラメータ	エンシトレルビル単独投与		エンシトレルビルとイトラコナゾール併用		エンシトレルビルとイトラコナゾール併用/エンシトレルビル単独		
	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)	14	27.6	13	34.1	1.2366	1.1805	1.2953
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	545.4	13	716.8	1.3143	1.2563	1.3750
C_{24} (μg/mL)	14	20.5	13	28.7	1.4035	1.3320	1.4788

出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR_Table 11.4-2

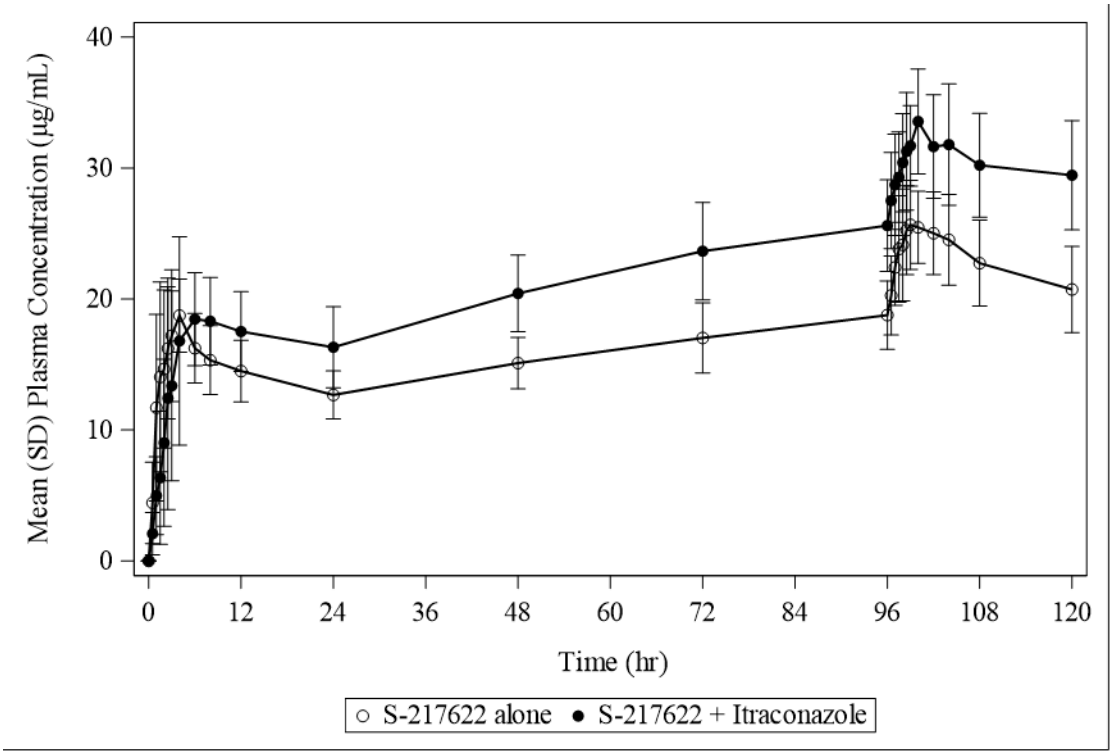
表 2.7.2.2-38 イトラコナゾール 200mg/日反復投与時におけるエンシトレルビル投与初日のイトラコナゾールの薬物動態パラメータ

	幾何平均値 (%変動係数)
パラメータ	**イトラコナゾール**
N	13
C_{max} (ng/mL)	2090 (16.0)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (1.00, 3.00)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	19300 (29.2)

a **中央値 (最小値，最大値)**

出典：5.3.3.4-05_S-217622-CPK-021-A_Table 4

図 2.7.2.2-27 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時及びイトラコナゾール 200 mg/日併用投与時の平均血漿中エンシトレルビル濃度推移

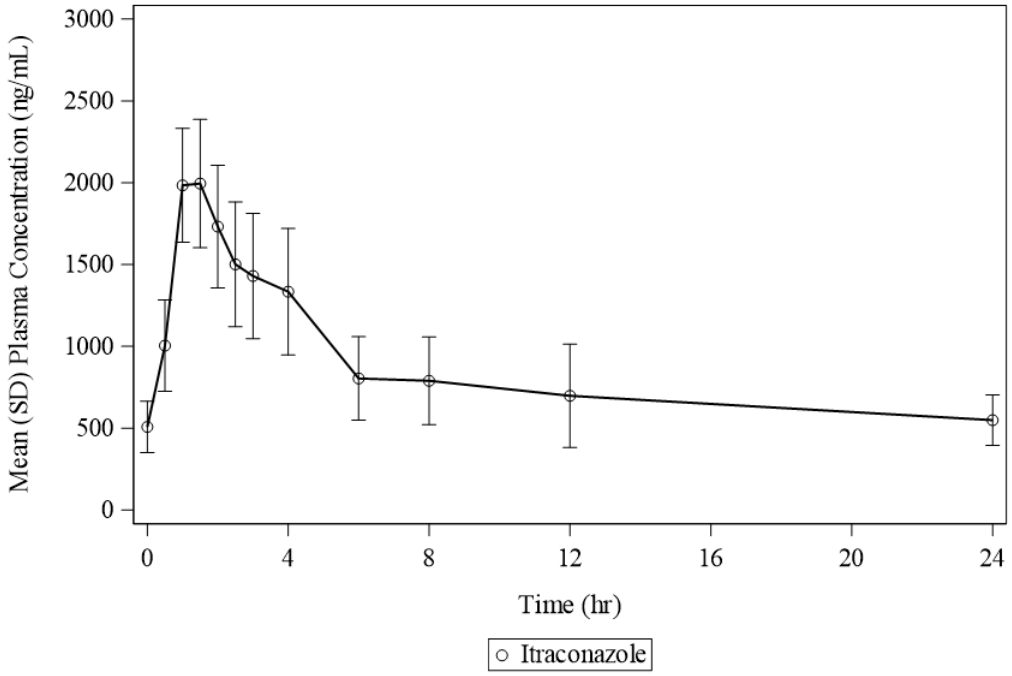


算術平均値 ± 標準偏差．S-217622 = エンシトレルビル．

S-217622 単独投与 (第 1 期)：14 例，イトラコナゾール併用投与：13 例．

出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR_Figure 11.4-1

図 2.7.2.2-28 イトラコナゾール 200 mg/日反復投与時におけるエンシトレルビル投与初日の平均血漿中イトラコナゾール濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. 13 例.
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR_Figure 11.4-2

次に, コホート B において, エンシトレルビルとの併用時のカルバマゼピンの投与量が 300 mg 1 日 2 回投与 (600 mg/日) 例におけるエンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.2.2-39 に，平均血漿中エンシトレルビル濃度推移を図 2.7.2.2-29 に示す．また，エンシトレルビル併用投与初日 (Day 39) のカルバマゼピンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-40 に，平均血漿中カルバマゼピン濃度推移を図 2.7.2.2-30 に示す.

エンシトレルビル単独投与時とカルバマゼピン併用投与時で，エンシトレルビルの C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} の幾何最小二乗平均の比 (90%信頼区間) は，初回投与時 (併用投与 1 日目) ではそれぞれ 0.9194 (0.6596～1.2816)，0.7877 (0.6259～0.9914) 及び 0.6531 (0.5267～0.8098)，最終投与時 (併用投与 5 日目) ではそれぞれ 0.6160 (0.5533～0.6858)，0.5439 (0.4990～0.5929) 及び 0.4783 (0.4163～0.5494) であった．カルバマゼピン併用投与によるエンシトレルビルの $AUC_{0-\tau}$ は 46%低下し，カルバマゼピンはエンシトレルビルの薬物動態に影響を及ぼすことが明らかとなった.

表 2.7.2.2-39 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時に対するカルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 併用投与時の血漿中エンシトレルビルの薬物動態パラメータの比較

(a) エンシトレルビル初回投与時 (反復投与 1 日目)

パラメータ	エンシトレルビル単独投与		エンシトレルビルとカルバマゼピン併用[a]		エンシトレルビルとカルバマゼピン併用[a] / エンシトレルビル単独		
	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	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	19.9	3	18.3	0.9194	0.6596	1.2816
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	329.6	3	259.6	0.7877	0.6259	0.9914
C_{24} (μg/mL)	14	12.1	3	7.88	0.6531	0.5267	0.8098

a エンシトレルビルとの併用投与時の投与量が 300 mg 1 日 2 回投与 (600 mg/日)

(b) エンシトレルビル最終投与時 (反復投与 5 日目)

パラメータ	エンシトレルビル単独投与		エンシトレルビルとカルバマゼピン併用[a]		エンシトレルビルとカルバマゼピン併用[a] / エンシトレルビル単独		
	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	Upper
C_{max} (μg/mL)	14	24.8	3	15.3	0.6160	0.5533	0.6858
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	14	475.9	3	258.9	0.5439	0.4990	0.5929
C_{24} (μg/mL)	14	17.3	3	8.26	0.4783	0.4163	0.5494

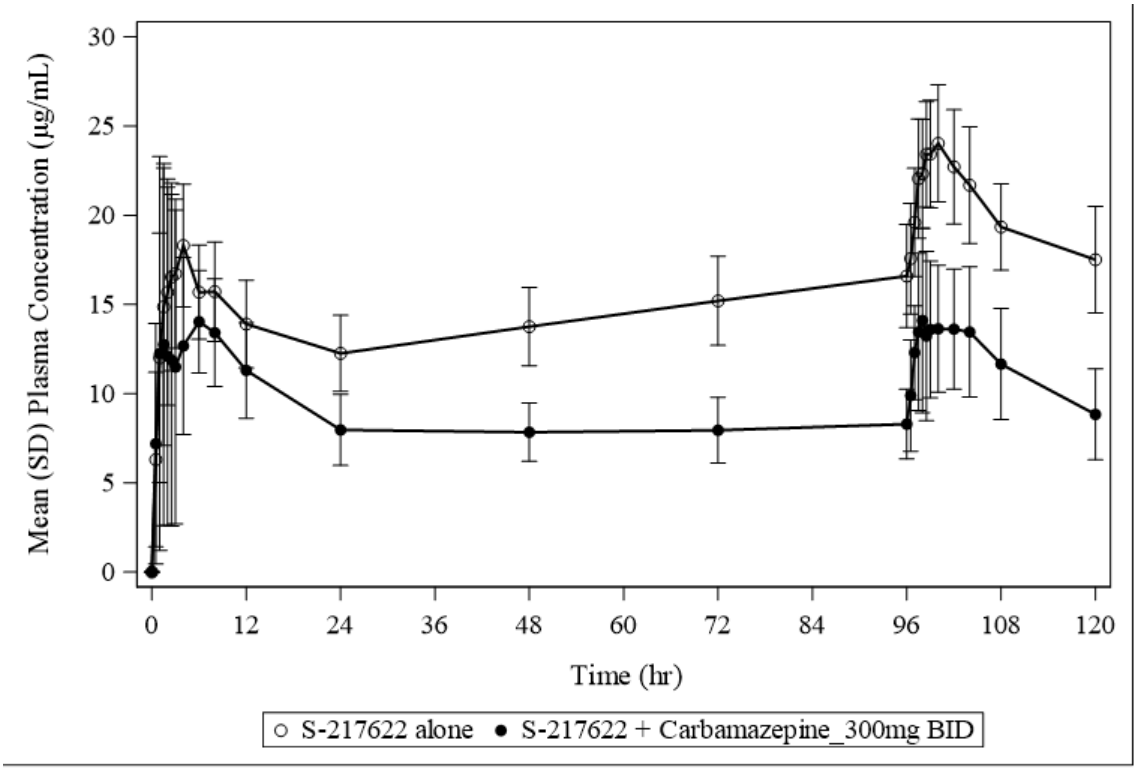
a エンシトレルビルとの併用投与時の投与量が 300 mg 1 日 2 回投与 (600 mg/日)
出典：5.3.3.4-05_T1218 CSR_Table 11.4-4

表 2.7.2.2-40 カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復経口時におけるエンシトレルビル投与初日のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)
	カルバマゼピン
N	3
C_{max} (μg/mL)	10.9 (13.5)
T_{max} (hr)[a]	4.00 (1.50, 12.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	112.8 (16.8)

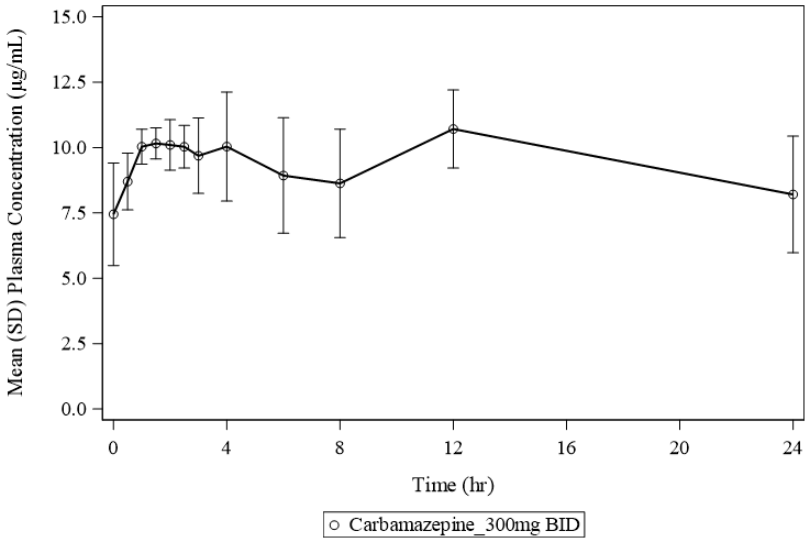
a 中央値（最小値，最大値）
出典：5.3.3.4-05_S-217622-CPK-021-A_Table 10 (iii)

図 2.7.2.2-29 エンシトレルビル 375/125 mg 単独投与時及びカルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 併用投与時の平均血漿中エンシトレルビル濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. S-217622 = エンシトレルビル.
エンシトレルビル単独投与 (第 1 期) : 14 例, カルバマゼピン 600 mg/日 (300 mg 1 日 2 回) 併用投与 : 3 例.
出典 : 5.3.3.4-05_T1218 CSR_Figure 11.4-3

図 2.7.2.2-30 カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復投与時におけるエンシトレルビル投与初日の平均血漿中カルバマゼピン濃度推移



算術平均値 ± 標準偏差. 3 例.
出典 : 5.3.3.4-05_T1218 CSR_Figure 11.4-4

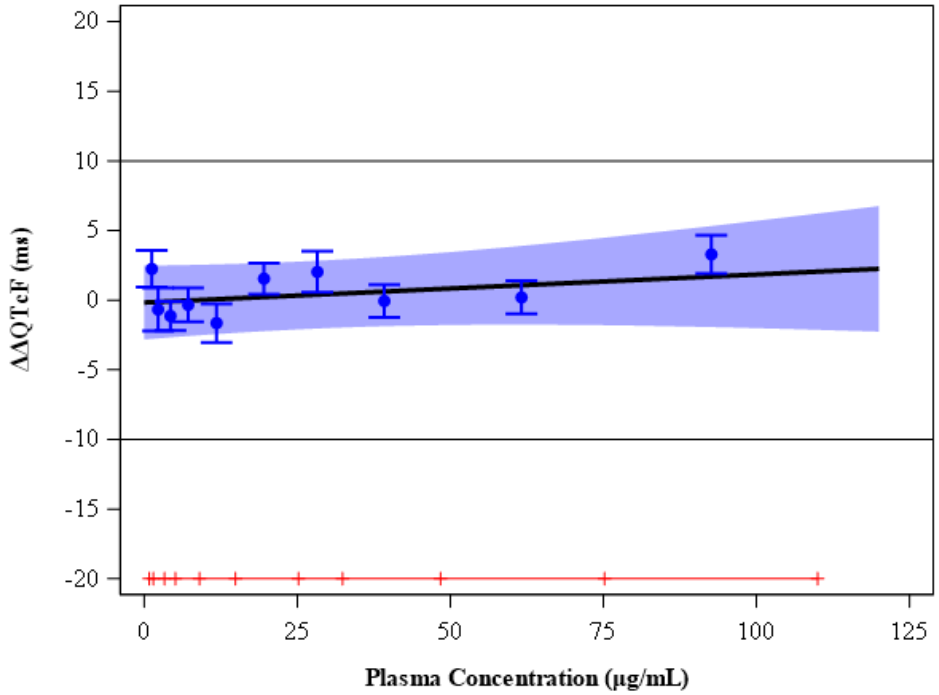
2.7.2.2.5 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験

2.7.2.2.5.1 Concentration-QTc 解析 (T1211 試験)

添付資料：5.3.4.1-01

エンシトレルビルが QTc 間隔に及ぼす影響について，日本人健康成人にエンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg を空腹時単回経口投与時の血漿中濃度及び心電図データに基づき，Concentration-QTc 解析 [7, 8] を用いて評価した (T1211 試験)．線形混合効果モデルを用いて，Fridericia 補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) と血漿中エンシトレルビル濃度との関係についてモデル化した．また，血漿中エンシトレルビル濃度とプラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QT 間隔 (ΔΔQTcF) の関係を図 2.7.2.2-31 に，モデルから予測された T1211 試験における各投与量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF のモデル予測値を表 2.7.2.2-41 に示す. エンシトレルビル (懸濁剤) を 20～2000 mg で単回経口投与したときの曝露範囲において，ΔΔQTcF は血漿中濃度に関わらず 0 msec 付近であった．また，全ての用量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF のモデル予測値の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec を下回った．以上の結果から，エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値の曝露範囲 (1.70～96.9 µg/mL) において，エンシトレルビルは QT 間隔に影響を及ぼさないと判断した．エンシトレルビル (錠剤) を日本人健康成人女性に Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの Day 5 の C_{max} の幾何平均値は，28.1 µg/mL (表 2.7.2.2-4 参照) であり，2000 mg 単回投与での C_{max} の幾何平均値 96.9 µg/mL (表 2.7.2.2-1 参照) はこの約 3.4 倍であった．本検討から，エンシトレルビルは，375/125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したとき，QT 延長リスクはないと考えられた．

図 2.7.2.2-31 エンシトレルビル (懸濁剤) 20～2000 mg 単回経口投与後の血漿中エンシトレルビル濃度の各分位における平均 ΔΔQTcF 及びモデルで予測された平均 ΔΔQTcF の結果



黒実線及び青い影付き領域＝ΔΔQTcF のモデル予測値及びその 90%信頼区間.
標準偏差を含む円 ＝ 血漿中エンシトレルビル濃度を 10 分位した際の各分位における ΔΔQTcF の平均値及びその 90%信頼区間.
赤線 ＝ 血漿中濃度を 10 分位した際の各分位ごとの範囲.
出典：5.3.4.1-01_S-217622-CPK-002-A_Figure 1.1.1

表 2.7.2.2-41 モデルから予測された各投与量の C_{max} の幾何平均値における ΔΔQTcF

用量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	ΔΔQTcF (ms)	90%信頼区間	
			下限	上限
20	1.70	-0.13	-2.76	2.49
70	5.20	-0.06	-2.64	2.51
250	15.2	0.14	-2.34	2.61
500	32.6	0.49	-1.96	2.94
1000	63.8	1.12	-1.75	3.99
2000	96.9	1.79	-1.97	5.54

ΔΔQTcF＝ プラセボ及びベースライン補正後の Fridericia 補正 QT 間隔
出典：5.3.4.1-01_S-217622-CPK-002-A_Table 2.1.1

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 血漿中薬物曝露

エンシトレルビル 20～2000 mg を日本人健康成人各 6 例 (250 mg のみ 8 例) に単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に示す．エンシトレルビルの C_{max} 及び AUC は，概ね用量に比例して増大した (2.7.2.2.1.1 項参照)．また，エンシトレルビルを 375/125 mg 又は 750/250 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することにより，初回投与時と比べて 5 日目投与時のほうが血漿中濃度は高くなる傾向は認められるものの，初回投与時に負荷用量，その後負荷用量の 3 分の 1 の量を維持用量として投与することにより，投与初日から投与終了まで同程度の曝露が認められた．

2.7.2.3.2 吸収，分布，代謝及び排泄

2.7.2.3.2.1 吸収

エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人男性に 20～2000 mg で空腹時に単回経口投与したとき，T_{max} の中央値は 1.50～4.00 時間であった．

2.7.2.3.2.2 分布

[^{14}C]-エンシトレルビルの血清タンパク結合率は，ヒトで 97.7%～98.7%であった (2.6.4.4.1.1 項参照)．また，ヒトにおける [^{14}C]-エンシトレルビルの in vitro 血球移行率は 5.2%～8.0%であった (2.6.4.4.1.2 項参照)．また，マスバランス試験において，全血中総放射能の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対する血漿中総放射能の比はそれぞれ 0.522，0.532 及び 0.538 であり，血球成分への選択的な分布はない，又はほとんどないことが示された (2.7.2.2.1.2 項参照)．

エンシトレルビル (懸濁剤) を健康成人男性に 20～2000 mg で空腹時に単回経口投与したときの V_z/F の幾何平均値は 13.5～20.6 L であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．

2.7.2.3.2.3 代謝及び排泄

推定されたエンシトレルビルの代謝経路を図 2.7.2.3-1 に示す．

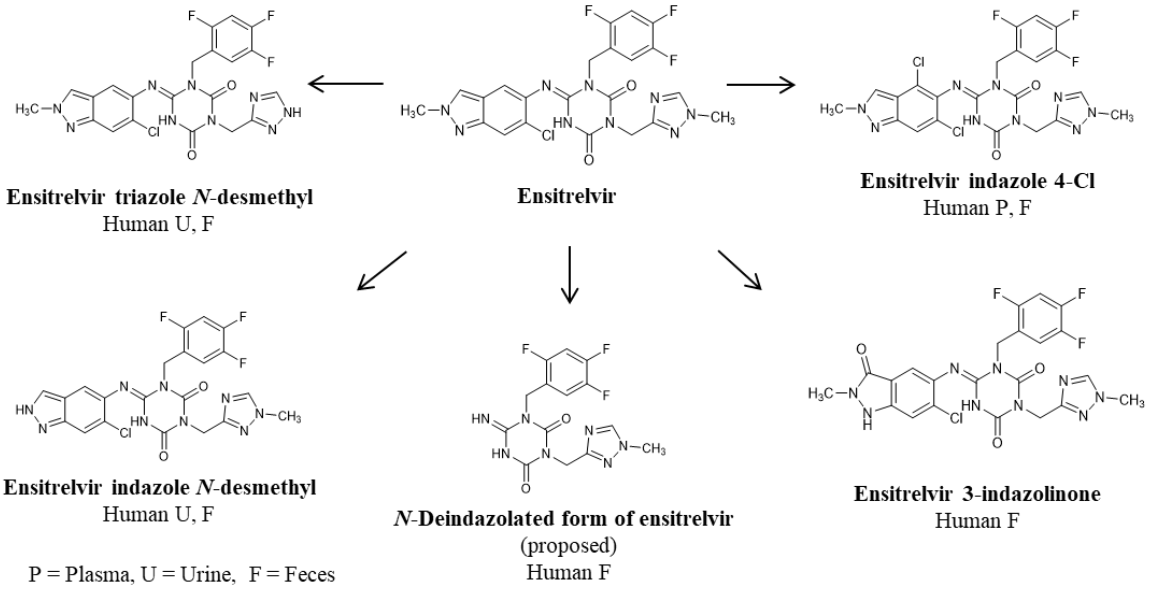
In vitro 試験の結果，エンシトレルビルは代謝を受けにくく，代謝物の生成は微量であったものの，CYP3A4/5 を含む複数の CYP 分子種により，ヒト肝細胞を用いて得られた代謝物である ensitrelvir triazole *N*-desmethyl 及び ensitrelvir indazole *N*-desmethyl が生成することが確認された (2.6.4.5.1.2 項参照)．

日本人健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの $t_{1/2,z}$ は 51.4 時間であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．T1211 試験において，日本人健康成人男性にエンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときの，エンシトレルビルに対する主代謝物である ensitrelvir indazole 4-Cl の Day 1 及び Day 5 における $AUC_{0\text{-}\tau}$ 比並びに Day 5 投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ 比はいずれも 5%未満であった (2.7.2.2.1.1 項参照)．また，外国人健康成人を対象に [^{14}C]-エンシトレルビル (懸濁剤) を 375 mg で空腹時単回経口投与したとき，血漿中には主にエンシトレルビルが検出され，血漿中総放射能の 95.6%であった．[^{14}C]-エンシトレルビルは投与後，投与量の 64.8%が糞便中に，25.8%が尿中に排泄された．未変

化体のエンシトレルビルの糞便中排泄率は投与量の 50.7%，尿中排泄率は投与量の 19.0%であり，投与量の 18.7% (糞便中に投与量の 12.0%，尿中に投与量の 6.8%) が代謝物として排泄された.

以上より, エンシトレルビル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く，エンシトレルビルは主に未変化体として胆汁排泄又は尿中排泄されると考えられた (2.7.2.2.1.2 項参照).

図 2.7.2.3-1 エンシトレルビルの推定代謝経路



2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析

添付資料：5.3.3.5-02

T1211 試験，T1215 試験及び T1221 試験から得られた 12 歳以上の被験者の血漿中濃度 (2060 例，8034 点) に対し母集団薬物動態解析を実施した．解析対象集団の背景情報を表 2.7.2.3-1 に示す.

表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景の概要

Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
Body weight (kg)	63.8 (13.6)	62.6 (35.0 - 156.0)
BMI (kg/m^2)	23.0 (3.8)	22.5 (7.0 - 49.8)
Age (years)	36.5 (12.8)	35 (12 - 76)
ALT (U/L)	26.3 (23.4)	19 (0 - 349)
AST (U/L)	25.4 (13.7)	22 (10 - 272)
BIL (mg/dL)	0.5 (0.3)	0.5 (0.1 - 2.1)
ALB (g/dL)	4.4 (0.3)	4.4 (0.5 - 5.8)
CrCL (mL/min)	115.3 (30.7)	111.9 (46.0 - 354.6)
Scr (mg/dL)	0.76 (0.17)	0.76 (0.37 - 1.43)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	88.1 (19.8)	85.9 (36.4 - 242.9)
eGFRabs (mL/min)	84.3 (20.3)	82.5 (31.5 - 278.8)
Formulation (Suspension : Tablet)[a]	62 (3.0%) : 1998 (97.0%)	
Sex (Male : Female)[a]	1183 (57.4%) : 877 (42.6%)	
Adolescent (12 to < 18 years : >= 18 years)[a]	34 (1.7%) : 2026 (98.4%)	
Race (Asian : White : Others)[a]	2030 (98.5%) : 25 (1.2%) : 5 (0.2%)	
Country (Japan : Korea : Vietnam)[a]	1484 (72.0%) : 130 (6.3%) : 446 (21.7%)	
Health status (Healthy : Infected by SARS-CoV-2)[a]	175 (8.5%) : 1885 (91.5%)	

a Number of participants (percentage of all participants)
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-018-B_Table 2

母集団薬物動態モデルには，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，食事の影響 (食後 2 時間以内，その他)，製剤の影響 (懸濁剤，錠剤)，性別，人種 (アジア人，白人，その他)，試験実施国 (日本，韓国，ベトナム)，体重，体格指数 (BMI)，年齢，年齢区分 (12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上)，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), 総ビリルビン (BIL), アルブミン (ALB)，クレアチニンクリアランス (CrCL)，血清クレアチニン (Scr)，推定糸球体濾過量 (eGFR)，体表面積未補正推定糸球体濾過量 (eGFRabs) 及び健康状態 (健康被験者又は SARS-CoV-2 感染者) を候補として検討した．

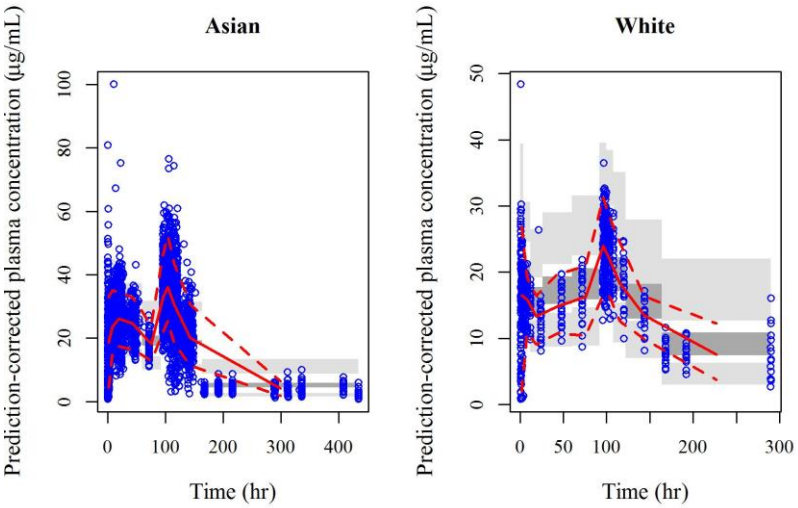
その結果，見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して体重が，見かけの中心コンパートメントの分布容積 (Vc/F) に対して体重が，吸収速度定数 (Ka) に対して食事の影響及び製剤の影響が共変量として選択された．構築した最終モデルの母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示す．母集団薬物動態解析に基づいた，エンシトレルビルを反復投与時のアジア人及び白人の血漿中エンシトレルビル濃度に対する prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) を図 2.7.2.3-2 に示す．

表 2.7.2.3-2 母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	Units	Estimates (95%信頼区間)	%RSE
Ka	(1/hr)	1.50 (1.25 - 1.75)	8.6
CL/F	(L/hr)	0.211 (0.208 - 0.214)	0.8
Vc/F	(L)	14.7 (13.9 - 15.5)	2.7
Q/F	(L/hr)	0.539 (0.321 - 0.757)	20.6
Vp/F	(L)	2.5 (1.8 - 3.2)	14.3
Effect of food on Ka		0.594 (0.398 - 0.790)	16.8
Effect of formulation on Ka		0.362 (0.262 - 0.462)	14.1
Effect of body weight on CL/F		0.521 (0.456 - 0.586)	6.4
Effect of body weight on Vc/F		1.04 (0.96 - 1.12)	3.9
Inter-individual variability			
Ka	%	72.9 (64.3 - 80.6)	11.3
CL/F	%	21.3 (19.7 - 22.8)	7.4
Covariance between CL/F and Vc/F		0.0216 (0.0173 - 0.0259) (R = 0.691)	10
Vc/F	%	14.7 (12.8 - 16.3)	12.3
Intra-individual variability			
Proportional residual error	%	19.9 (18.5 - 21.3)	3.6
Additive residual error	(μg/mL)	0.0317 (0.0224 - 0.0410)	14.9

R = coefficient of correlation; %RSE = relative standard error in percent
Ka = 1.50 × (0.594 for food) × (0.362 for formulation)
CL/F = 0.211 × (body weight/62.6) $^{0.521}$
Vc/F = 14.7 × (body weight/62.6) $^{1.04}$
Q/F = 0.539
Vp/F = 2.50
food: 1 = administration within 2 hours after a meal, 0 = other; formulation: 1 = tablet, 0 = suspension
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-018-B_Table 5

図 2.7.2.3-2 Prediction-corrected Visual Predictive Check (左：アジア人，右：白人)



○：予測値で補正した実測値 (375/125 及び 750/250 mg)．実線：予測値で補正した実測値の中央値 (375/125 及び 750/250 mg)．破線：予測値で補正した実測値 (375/125 及び 750/250 mg) の 5 及び 95 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 5 及び 95 パーセンタイルの 95%信頼区間．
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-018-B_Figure 13

同様に，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 T1221 試験における被験者ごとのエンシトレルビルの初回投与 (375 又は 750 mg) 及び最終投与後 24 時間の血漿中濃度, C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (それぞれ C_{24}_d1, C_{24}_d5, C_{max}_d1, C_{max}_d5, AUC_d1 及び AUC_d5) を推定し，表 2.7.2.3-3 に要約した．375/125 mg 投与群で推定された C_{24}_d1 及び C_{24}_d5 は，いずれもマウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 log_{10} ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 μg/mL，2.6.2.6.1.4 項参照) を上回った．

表 2.7.2.3-3 T1221 試験の被験者ごとの推定薬物動態パラメータの要約

用法用量	パラメータ	例数	Mean	SD	CV (%)	Min	Median	Mam
125 mg group	C_{max}_d1 (μg/mL)	943	23.4	5	21.3	10.3	22.9	41
	AUC_d1 (μg·hr/mL)	943	437.5	96.53	22.1	127	432	784.7
	C_{24}_d1 (μg/mL)	943	16.6	3.04	18.3	8.43	16.5	27.6
	C_{max}_d5 (μg/mL)	925	26.6	4.87	18.3	14.3	26.2	46.8
	AUC_d5 (μg·hr/mL)	925	578.5	116.7	20.2	224.5	568.3	1156
	C_{24}_d5 (μg/mL)	925	19.5	3.48	17.8	10.5	19.2	35.2
250 mg group	C_{max}_d1 (μg/mL)	942	48.9	10.7	21.9	24.9	47.7	86.9
	AUC_d1 (μg·hr/mL)	942	909.5	205.1	22.6	375	887.3	1617
	C_{24}_d1 (μg/mL)	942	34.8	6.7	19.2	19.4	34.2	61
	C_{max}_d5 (μg/mL)	920	56.4	11	19.6	31.9	55.1	104
	AUC_d5 (μg·hr/mL)	920	1233	269.5	21.9	615.4	1205	2502
	C_{24}_d5 (μg/mL)	920	41.8	8.05	19.3	24.3	40.8	80.9

125 mg group = エンシトレルビル 375/125 mg 投与群，250 mg group = エンシトレルビル 750/250mg 投与群
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-018-B_Table 6

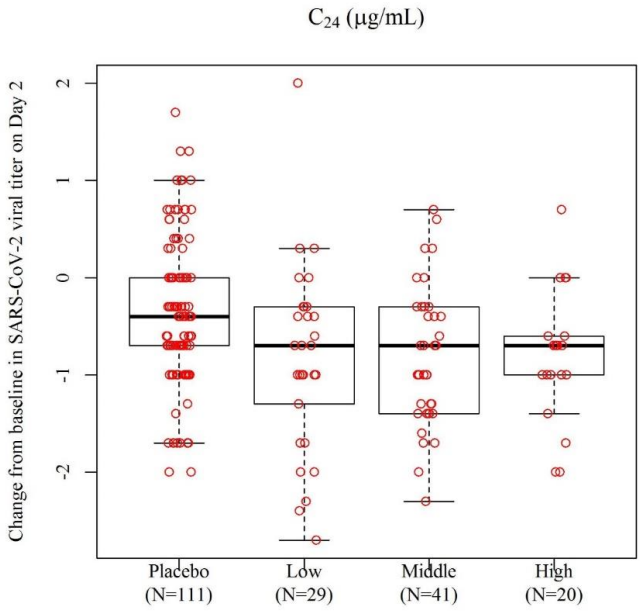
2.7.2.3.4 母集団薬物動態/薬力学解析

添付資料：5.3.3.5-01

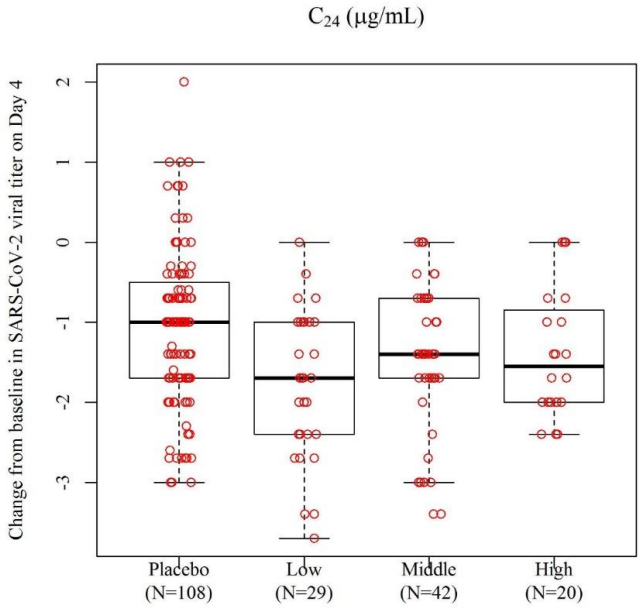
T1221 試験の Phase 2b Part のプラセボ群及び本剤投与群での，C_{24} とウイルス力価のベースラインからの変化量との関係及び投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量 (2.7.3.2.2 項参照) との関係を解析した．なお，本剤の申請用法用量 (375/125 mg) は Phase 2b Part までの有効性・安全性及び本解析結果に基づいて選択した. それぞれ図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4 に示す. このとき, 軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染者 (intention-to-treat [ITT] 1 集団，2.7.3.1.3.1 項参照) のうち，Day 2 及び Day 6 のウイルス力価評価例である 90 例又は Day 4 のウイルス力価評価例である 91 例から得られた C_{24} を 20 μg/mL 未満，20 以上 40 μg/mL 未満，40 μg/mL 以上の 3 つのカテゴリーに分類した．いずれの評価日においても，プラセボ群より本剤投与群においてウイルス力価がベースラインから低下する傾向が認められ，今回評価した曝露範囲では全てのカテゴリーで同程度のウイルス力価低下効果が認められた．また，投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアについても同様に，プラセボ群より本剤投与群においてベースラインからの単位時間あたりの変化量が大きくなる傾向が認められ, 今回評価した曝露範囲では全てのカテゴリーで同程度の 12 症状合計スコアに対する低下効果が認められた.

図 2.7.2.3-3 T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) とウイルス力価のベースラインからの変化量の関係

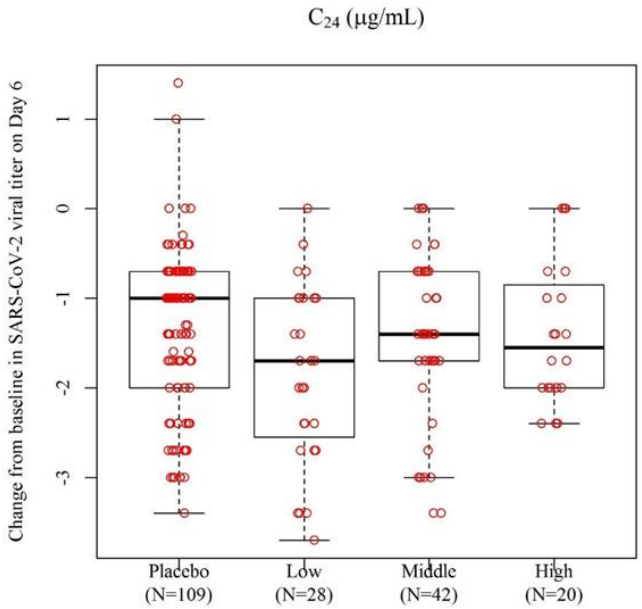
(a) Day 2



(b) Day 4

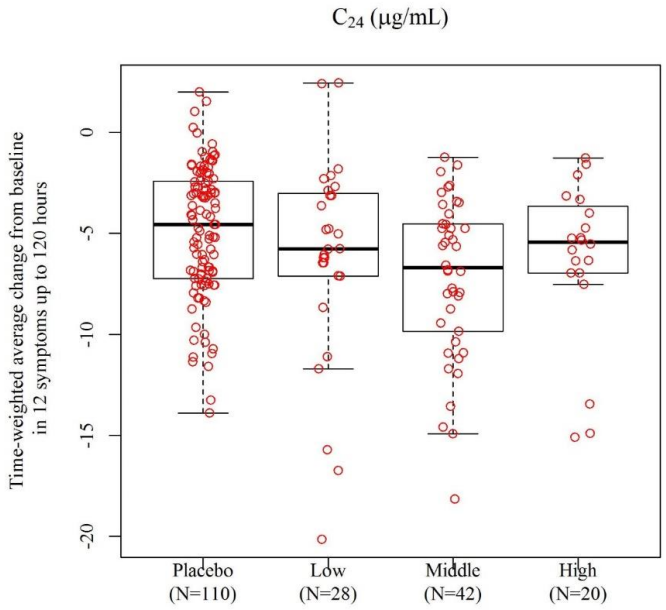


(c) Day 6



縦軸の単位: log_{10} ($TCID_{50}$/mL). Low: C_{24} < 20 μg/mL. Middle: C_{24} 20 - <40 μg/mL. High: C_{24} ≥ 40 μg/mL.
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Figure 14

図 2.7.2.3-4 T1221 試験 Phase 2b Part における初回投与後 20～28 時間の血漿中濃度 (C_{24}) と投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量の関係



Low: C_{24} < 20 μg/mL. Middle: C_{24} 20 - <40 μg/mL. High: C_{24} ≥ 40 μg/mL.
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-016-B_Figure 14

また，T1221 試験の Phase 2b Part により得られたデータを用いて，エンシトレルビルの C_{24} と各有効性の評価項目について線形モデルを用いて解析した結果，以下の項目については C_{24} と統計的に有意な相関関係が認められた (COVID-19 の 12 症状合計スコア及びサブ合計スコアの詳細は 2.7.3.1.3.3 項参照).

- Day 2 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
- Day 4 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
- Day 2 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
- Day 4 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
- Day 6 におけるウイルス RNA 量のベースラインからの変化量
- 投与開始後 120 時間までの COVID-19 の 12 症状合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
- 投与開始後 120 時間までの COVID-19 の呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
- 投与開始後 120 時間までの COVID-19 の呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの単位時間あたりの変化量
- 投与後 48 時間における呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与後 48 時間における呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量
- 投与後 120 時間における呼吸器症状に熱っぽさ又は発熱を加えた 5 症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量

一方，以下の項目については C_{24} と統計的に有意な相関関係が認められなかった.

- Day 6 におけるウイルス力価のベースラインからの変化量
- 投与開始 120 時間における呼吸器症状のサブ合計スコアのベースラインからの変化量

2.7.2.3.5 薬物動態に変動を及ぼす要因の検討

2.7.2.3.5.1 体重の影響

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，体重は CL/F 及び Vc/F の影響要因として選択された．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 T1221 試験の被験者ごとのエンシトレルビルの初回投与 (375 又は 750 mg) 後の C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ (それぞれ C_{24}_d1，C_{max}_d1 及び AUC_d1) を推定し，体重カテゴリーごとに表 2.7.2.3-4 に要約した.

推定された曝露は体重の増大に伴い低下する傾向が認められるものの，体重 100 kg 以上の被験者における初回投与後 (375 mg) の C_{24}_d1 の最小値 (8.43 μg/mL) は，目標血漿中濃度である，マウス感染モデルにおいて肺内ウイルス力価を 2 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL) 低下させるために必要な血漿中薬物濃度に相当するヒト血漿中薬物濃度 (6.09 μg/mL, 2.6.2.6.1.4 項参照) を上回った.

また, 体重 40 kg 未満の被験者への投与経験は限られているが, T1221 試験において体重 40 kg 未満の被験者 4 例 (375/125 mg 群 2 例及び 750/250 mg 群 2 例) に本剤が投与されており，各患

者のベイジアン法を用いた初回投与後の C_{24}_d1，C_{max}_d1 及び AUC_d1 は，375/125 mg 群でそれぞれ 22.2～23.3 µg/mL，36.8～37.9 µg/mL 及び 663.2～688.1 µg·hr/mL，750/250 mg 群でそれぞれ 47.1～56.4 µg/mL，75.3～79.8 µg/mL 及び 1133～1407 µg·hr/mL と推定され，各母集団平均値と比較し，大きな違いは認められなかった.

したがって, エンシトレルビル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, 体重による用量調節の必要はないと判断した.

表 2.7.2.3-4 T1221 試験における体重カテゴリーごとの推定された薬物動態パラメータの要約値

Treatment	パラメータ	Body weight group	N	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
125 mg group	C_{24}_d1 (µg/mL)	All	943	16.6	3.04	18.3	8.43	16.5	27.6
		< 40 kg	2	22.7	NA	NA	22.2	NA	23.3
		40 -< 60 kg	406	19.0	2.28	12.0	12.3	18.8	27.6
		60 -< 80 kg	429	15.3	1.75	11.4	10.2	15.1	23.6
		80 -< 100 kg	88	12.9	1.81	14.0	9.17	12.8	24.6
		≥ 100 kg	18	10.4	0.877	8.4	8.43	10.2	11.8
	C_{max}_d1 (µg/mL)	All	943	23.4	5.00	21.3	10.3	22.9	41.0
		< 40 kg	2	37.3	NA	NA	36.8	NA	37.9
		40 -< 60 kg	406	27.7	3.51	12.7	19.0	27.4	41.0
		60 -< 80 kg	429	21.1	2.34	11.1	15.2	21.0	32.4
		80 -< 100 kg	88	17.0	2.07	12.2	12.8	16.8	29.0
		≥ 100 kg	18	12.8	1.32	10.3	10.3	12.5	15.2
	AUC_d1 (µg·hr/mL)	All	943	437.5	96.53	22.1	127.0	432.0	784.7
		< 40 kg	2	675.7	NA	NA	663.2	NA	688.1
		40 -< 60 kg	406	506.5	80.54	15.9	246.7	509.5	784.7
		60 -< 80 kg	429	401.6	60.37	15.0	223.5	405.0	641.3
		80 -< 100 kg	88	331.4	43.26	13.1	192.2	332.8	423.8
		≥ 100 kg	18	229.7	59.28	25.8	127.0	228.0	327.6
250 mg group	C_{24}_d1 (µg/mL)	All	942	34.8	6.70	19.2	19.4	34.2	61.0
		< 40 kg	2	51.8	NA	NA	47.1	NA	56.4
		40 -< 60 kg	406	40.1	5.48	13.7	27.2	39.6	61.0
		60 -< 80 kg	428	31.9	3.50	11.0	22.1	31.7	43.4
		80 -< 100 kg	91	26.4	2.74	10.4	19.4	26.3	34.5
		≥ 100 kg	15	22.7	1.28	5.6	19.8	22.8	25.0
	C_{max}_d1 (µg/mL)	All	942	48.9	10.7	21.9	24.9	47.7	86.9
		< 40 kg	2	77.5	NA	NA	75.3	NA	79.8
		40 -< 60 kg	406	58.0	8.09	14.0	41.6	57.1	86.9
		60 -< 80 kg	428	43.7	4.77	10.9	31.1	43.2	62.0
		80 -< 100 kg	91	34.8	3.42	9.8	27.1	34.6	42.9
		≥ 100 kg	15	29.2	1.74	6.0	24.9	29.3	32.1
	AUC_d1 (µg·hr/mL)	All	942	909.5	205.1	22.6	375.0	887.3	1617
		< 40 kg	2	1270	NA	NA	1133	NA	1407
		40 -< 60 kg	406	1057	185.2	17.5	523.4	1046	1617
		60 -< 80 kg	428	827.8	123.7	14.9	422.4	829.5	1204
		80 -< 100 kg	91	677.9	99.30	14.6	375.0	683.8	877.3
		≥ 100 kg	15	607.3	50.43	8.3	533.7	611.3	720.4

NA = Not Applicable
125 mg group= エンシトレルビル 375/125 mg 投与群，250 mg group = エンシトレルビル 750/250 mg 投与群
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-018-B_Table 7 改変

2.7.2.3.5.2 性別の影響

T1211 試験において，日本人健康成人男性 (コホート L 及び M) 及び女性 (コホート O) に，エンシトレルビル (錠剤) を 750/250 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ及び幾何平均値の比を表 2.7.2.3-5 に示す．健康成人男性に対する健康成人女性の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の比は，Day 1 ではそれぞれ 1.22 及び 1.17 倍，Day 5 ではそれぞれ 1.16 及び 1.10 倍であり，男女間でエンシトレルビルの曝露に大きな差はなかった．

また，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果，性別は影響要因として選択されなかった．母集団薬物動態解析の結果，体重がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響要因として選択されたこと及び上述の T1211 試験におけるコホート L，M (日本人男性) 及び O (日本人女性) の平均体重がそれぞれ 68.01 kg，66.21 kg 及び 57.71 kg であったことから，上述の薬物動態の違いは性別ではなく，体重の違いによる影響である可能性が考えられた．

したがって，性別による用量調節の必要はないと判断した．

表 2.7.2.3-5 エンシトレルビルを日本人健康成人男性又は日本人健康成人女性に 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口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
		男性 (コホート L 及び M)	女性 (コホート O)	女性 (コホート O)/ 男性 (コホート L 及び M)
1	例数	28	8	-
	C_{max} (μg/mL)	32.8	39.9	1.22
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	549.4	644.4	1.17
5	例数	28	8	-
	C_{max} (μg/mL)	48.0	55.8	1.16
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	922.2	1019	1.10

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-3, 5.3.3.1-02_S-217622-CPK-012-C_Table S1 改変

2.7.2.3.5.3 人種の影響

T1211 試験において，日本人及び白人健康成人にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-6 に示す．いずれの薬物動態パラメータも日本人と白人で同程度であった．また，初回及び最終投与後の C_{24} はいずれも目標血漿中濃度 (6.09 μg/mL，2.6.2.6.1.4 項参照) を上回った．

また，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす人種 (アジア人，白人，その他) の影響を検討した結果，人種は影響要因として選択されなかった．母集団薬物動態解析に含まれた白人の例数は 25 例と少ないものの，pcVPC の結果 (図 2.7.2.3-2 参照) より，構築した母集団薬物動態モデルを用いて白人における血漿中濃度推移を適切に記述可能であったことから，本検討結果は適切であると考えられた．

したがって，人種による用量調節の必要はないと判断した．

表 2.7.2.3-6 エンシトレルビルを日本人健康成人及び白人健康成人に投与したときの 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

		日本人健康成人女性 (コホート N)		日本人健康成人 (コホート T)		白人健康成人 (コホート Q)	
投与日	パラメータ	例数	幾何平均値 (%変動係数)	例数	幾何平均値 (%変動係数)	例数	幾何平均値 (%変動係数)
1	C_{max} (μg/mL)	8	22.3 (14.8)	14	18.1 (24.7)	8	19.7 (21.1)
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	8	372.9 (12.0)	14	306.3 (25.2)	8	325.0 (15.7)
	C_{24} (μg/mL)	8	14.0 (11.3)	14	11.3 (23.2)	8	12.2 (16.8)
5	C_{max} (μg/mL)	7	28.1 (15.6)	14	21.9 (17.4)	8	24.8 (13.4)
	$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	7	518.3 (13.0)	14	424.5 (18.8)	8	475.5 (15.0)
	C_{24} (μg/mL)	7	17.7 (10.7)	14	15.5 (20.3)	8	16.9 (14.7)

出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-3, 10, 12

2.7.2.3.5.4 試験実施国の影響

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において, エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす試験実施国 (日本, 韓国, ベトナム) の影響を検討した結果, 試験実施国は影響因子として選択されなかった.

したがって，国ごとによる用量調節の必要はないと判断した.

2.7.2.3.5.5 肝機能の影響

T1213 試験において，外国人の軽度肝機能障害患者 9 例，中等度肝機能障害患者 8 例，及び肝機能正常被験者 8 例を対象に, エンシトレルビルを 375 mg で単回経口投与した時の肝障害がエンシトレルビル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各肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC の比を表 2.7.2.2-16 に示す．軽度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は肝機能正常被験者に対してそれぞれ 0.89 倍及び 1.03 倍，中等度肝機能障害患者では 0.74 倍及び 0.87 倍であり，臨床的に意味のある差は認められなかった (2.7.2.2.3.1 項参照).

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，エンシトレルビルの CL/F について肝機能臨床検査値である AST，ALT，ALB 及び BIL の影響を検討したところ，いずれの項目も CL/F の影響要因として選択されなかった.

以上の結果から，エンシトレルビルは肝臓で一部が代謝及び排泄されるものの (2.7.2.2.1.2 項参照), 肝機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は認められず，軽度及び中等度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，これまでに重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) におけるエンシトレルビルの薬物動態は評価していない.

2.7.2.3.5.6 腎機能の影響

T1214 試験において，外国人の軽度，中等度，重度腎機能障害患者，及び腎機能正常被験者各 8 例を対象に，エンシトレルビルを 375 mg で単回経口投与した時の腎機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を評価した．腎機能正常被験者に対する各腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC の比を表 2.7.2.2-18 に示す．軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は腎機能正常被験者

に対してそれぞれ 1.32 倍及び 1.44 倍，中等度腎機能障害患者では 1.33 倍及び 1.49 倍，重度腎機能障害患者では 1.11 倍及び 1.60 倍増加したことから，腎機能の低下に応じて $AUC_{0\text{-}inf}$ が増加する傾向が認められたものの，臨床的に意味のある変化ではなかった (2.7.2.2.3.2 項参照).

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，エンシトレルビルの CL/F について腎機能臨床検査値である CrCL，Scr，eGFR 及び eGFRabs の影響を検討したところ，いずれの項目も CL/F の影響要因として選択されなかった.

以上の結果から，エンシトレルビルは一部腎臓から排泄されるものの (2.7.2.2.1.2 項参照)，腎機能がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響は認められず，腎機能障害に対する用量調節の必要はないと判断した.

2.7.2.3.5.7 年齢の影響

母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討した結果，年齢及び年齢区分 (12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上) は影響要因として選択されなかった．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 T1221 試験における患者個人ごとエンシトレルビルの初回投与 (375 又は 750 mg) 後の C_{24}，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ (それぞれ C_{24}_d1，C_{max}_d1 及び AUC_d1) を推定し，各年齢カテゴリー (12～14 歳，15～17 歳，18～64 歳及び 65 歳以上) ごとに表 2.7.2.3-7 に要約した．各年齢カテゴリー間において大きな曝露の差は認められなかったことから，年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.

表 2.7.2.3-7 T1221 試験における年齢カテゴリーごとの推定された薬物動態パラメータの要約値

Treatment	PK parameter	Age group	N	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max
125 mg group	C_{24}_d1 (μg/mL)	all	943	16.6	3.04	18.3	8.43	16.5	27.6
		12-14	4	18.4	3.43	18.6	14.9	17.9	23.0
		15-17	11	17.0	4.10	24.1	11.1	18.1	22.2
		18-64	920	16.6	3.01	18.2	8.43	16.4	26.0
		Over 65	8	17.5	4.79	27.3	12.7	16.9	27.6
	C_{max}_d1 (μg/mL)	all	943	23.4	5.00	21.3	10.3	22.9	41.0
		12-14	4	27.6	6.06	22.0	22.0	26.3	35.7
		15-17	11	24.3	6.57	27.0	15.3	26.0	33.4
		18-64	920	23.4	4.95	21.1	10.3	22.9	39.6
		Over 65	8	25.3	7.64	30.2	17.4	25.3	41.0
	AUC_d1 (μg·hr/mL)	all	943	437.5	96.53	22.1	127.0	432.0	784.7
		12-14	4	524.6	110.3	21.0	425.1	501.4	670.7
		15-17	11	452.1	126.2	27.9	281.0	464.7	660.3
		18-64	920	436.5	95.50	21.9	127.0	431.6	738.8
		Over 65	8	493.2	143.0	29.0	328.5	494.8	784.7
250 mg group	C_{24}_d1 (μg/mL)	all	942	34.8	6.70	19.2	19.4	34.2	61.0
		12-14	9	39.0	5.96	15.3	30.6	37.4	48.3
		15-17	10	36.0	5.23	14.5	24.9	36.0	43.3
		18-64	910	34.8	6.75	19.4	19.4	34.1	61.0
		Over 65	13	35.1	3.24	9.2	28.8	35.1	39.7
	C_{max}_d1 (μg/mL)	all	942	48.9	10.7	21.9	24.9	47.7	86.9
		12-14	9	57.5	10.1	17.6	42.5	54.3	74.0
		15-17	10	49.8	8.14	16.3	33.4	50.6	63.6

	18-64	910	48.8	10.8	22.1	24.9	47.5	86.9
	Over 65	13	49.6	4.92	9.9	44.0	49.4	58.9
AUC_d1 (μg·hr/mL)	all	942	909.5	205.1	22.6	375.0	887.3	1617
	12-14	9	1049	222.4	21.2	666.7	1051	1402
	15-17	10	894.9	176.3	19.7	593.9	930.3	1179
	18-64	910	908.1	205.9	22.7	375.0	885.6	1617
	Over 65	13	927.1	122.1	13.2	675.9	916.9	1127

125 mg group= エンシトレルビル 375/125 mg 投与群，250 mg group = エンシトレルビル 750/250 mg 投与群
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-018-B_Table 6 改変

また，日本人健康成人及び日本人高齢者に 375/125 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-8 に示す．65 歳以上の高齢者の曝露は非高齢者と同程度であり，初回及び最終投与後の C_{24} はいずれも目標血漿中濃度 (6.09 μg/mL，2.6.2.6.1.4 項参照) を上回った．そのため，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 歳以上において，年齢による用量調節の必要はないと判断した．

表 2.7.2.3-8 日本人健康成人及び日本人高齢者に 375/125 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何平均値 (%変動係数)			
	日本人高齢者		日本人健康成人	
	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5
例数	11	11	14	14
C_{max} (μg/mL)	19.7 (24.0)	23.8 (17.1)	18.1 (24.7)	21.9 (17.4)
T_{max} (hr)[a]	2.00 (1.00, 4.00)	3.00 (1.00, 4.00)	4.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 12.00)
C_{24} (μg/mL)	11.5 (23.4)	17.1 (19.7)	11.3 (23.2)	15.5 (20.3)
$AUC_{0-\tau}$ (μg·hr/mL)	319.2 (22.7)	446.1 (17.4)	306.3 (25.2)	424.5 (18.8)

C_{24} = 投与後 24 時間の血漿中エンシトレルビル濃度
a 中央値 (最小値，最大値)
出典：5.3.3.1-01_T1211 CSR_Table 11-11, 11-12 改変

2.7.2.3.5.8 健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響

T1221 試験 Phase 3 Part においてエンシトレルビルを 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの，18～64 歳の SARS-CoV-2 感染者における C_{24} の幾何平均値はそれぞれ 16.9 及び 35.6 μg/mL であり，健康成人女性にエンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg 又は 750/250 mg で 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したときの初回投与後 24 時間時点の濃度 (375/125 mg：14.0 μg/mL，750/250 mg：23.6 μg/mL) と比べてやや高い傾向を示した．

一方，母集団薬物動態解析 (2.7.2.3.3 項参照) において，エンシトレルビルの薬物動態に及ぼす健康状態 (健康又は SARS-CoV-2 感染) の影響を検討した結果，健康状態は影響要因として選択されなかった．

したがって，健康状態による用量調節の必要はないと判断した．

2.7.2.3.6 薬物相互作用

2.7.2.3.6.1 本剤が他剤の薬物動態に及ぼす影響

In vitro 薬物相互作用試験の結果，エンシトレルビルは CYP2C8 に対する可逆的阻害及び CYP3A に対する時間依存的阻害作用，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A に対する誘導作用を持つことが示された (2.7.2.1.1 項参照). 非臨床試験の結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [9]，FDA ガイダンス [10] 及び EMA ガイドライン [11] に従い，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回反復投与したときの Day 5 における 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の薬物動態に及ぼす影響をメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いて考察した．その結果，エンシトレルビルは CYP3A 阻害作用，CYP2B6 及び CYP3A 誘導作用を示し，これらの基質の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された (2.6.4.8 項参照).

エンシトレルビルの CYP3A に及ぼす影響を評価するため，T1211 試験における CYP3A の選択的基質であるミダゾラムとの薬物相互作用を評価した．エンシトレルビル (懸濁剤) を Day 1 のみ負荷用量 750 mg，その後 Day 2～6 に維持用量 250 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を，単独投与時と比較してそれぞれ 2.78，7.23 及び 8.80 倍に増大した．また，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回空腹時 5 日間反復経口投与したとき，ミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ を，単独投与時と比較してそれぞれ 2.80，6.90 及び 6.77 倍に増大した．したがって，エンシトレルビルは CYP3A の強い阻害剤であることが示された (2.7.2.2.4.1 参照).

COVID-19 の治療に使用される合成副腎皮質ホルモン剤は CYP3A の基質が多いことから，エンシトレルビルがデキサメタゾン及びプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価した (T1211 試験). エンシトレルビル (錠剤) を日本人健康成人男性に 750/250 mg で 1 日 1 回空腹時 5 日間反復経口投与し，デキサメタゾン 1 mg 又はプレドニゾロン 10 mg をエンシトレルビル反復投与開始前に空腹時単独投与 (Day −2)，エンシトレルビル反復投与 5 日目 (Day 5) に空腹時併用投与，エンシトレルビルの投与終了後 5 日目 (Day 9) 及び 10 日目 (Day 14) に空腹時単独投与した．エンシトレルビル併用投与時におけるデキサメタゾンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，エンシトレルビルとの併用投与 (Day 5) によってそれぞれ 1.47，3.18 及び 3.47 倍に増大したものの，その影響はエンシトレルビルの投与終了から時間の経過とともに低下した (2.7.2.2.4.2 項参照)．また，エンシトレルビル併用投与時におけるプレドニゾロンの AUC のみエンシトレルビルと併用投与時 (Day 5) に若干増大 (1.25 倍) したものの，それ以降はほとんど影響がみられず，エンシトレルビル反復投与によるプレドニゾロンの薬物曝露への臨床的に意味のある影響はないことが示唆された (2.7.2.2.4.2 項参照)．エンシトレルビルのミダゾラムに及ぼす影響が T1211 試験の用法用量 (750/250 mg) と申請用法用量 (375/125 mg) の間で同程度であったことから，申請用法用量のエンシトレルビルが合成副腎皮質ホルモン剤に及ぼす影響は T1211 試験結果と同程度と考えられた.

また，非臨床試験で確認されたエンシトレルビルの CYP2B6 誘導作用について，エンシトレルビルの血漿中濃度が C_{max} のまま継続する状態を仮定したメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルを用いて評価した. その結果 CYP2B6 基質の AUC 比は 0.700～0.922 と予測され, CYP2B6

基質の血漿中濃度を減少させる可能性があるものの，その程度は軽微であると予測される(表 2.6.4.8-2 参照)．このことから，エンシトレルビルの申請用法用量において，CYP2B6 基質の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた．

これらのことから，エンシトレルビルは CYP3A 阻害作用により，CYP3A 基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられるものの，その他の 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 薬物相互作用試験の結果，P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用を持つことが示された (2.6.4.7.2 項参照)．非臨床試験の結果を踏まえ，本邦の薬物相互作用ガイドライン [9]，FDA ガイダンス [10] 及び EMA ガイドライン [11] に従い，エンシトレルビル (錠剤) を 375/125 mg で 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの Day 5 における 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の薬物動態に及ぼす影響を各ガイドラインに記載の推奨比に対するカットオフ値を基に考察した．その結果，エンシトレルビルは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT3 阻害作用を示し，これらの基質の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性が示された (2.6.4.8 項参照)．

エンシトレルビルがトランスポーターに及ぼす影響を評価するため，T1215 試験において，ジゴキシン (P-gp 基質)，ロスバスタチン (BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 基質) 及びメトホルミン (OCT1 及び MATE1 基質) との薬物相互作用を評価した．また，本試験で得られた血漿試料の一部を用いて，OATP1B 介在性の薬物間相互作用リスクを評価できる内在性バイオマーカーとして知られる coproporphyrin-I の血漿中濃度を測定した．エンシトレルビル (錠剤) を申請用法用量 (375/125 mg の 1 日 1 回反復経口投与) で投与した 5 日目と同程度の曝露を示したエンシトレルビル (錠剤) 500 mg を単回空腹時経口投与したとき，ジゴキシンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ 2.17，1.30 及び 1.31 倍，ロスバスタチンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ をそれぞれ 1.97, 1.64 及び 1.65 倍に増大した．一方，メトホルミンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.03, 1.02 及び 1.02 倍であり，エンシトレルビルの影響はみられなかった (2.7.2.2.4.3 項参照)．Coproporphyrin-I の Day 1 (エンシトレルビル投与なし) に対する Day 11 (エンシトレルビル投与) の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}96}$ 比は，それぞれ 1.14 及び 1.11 であり，coproporphyrin-I の血漿中濃度にエンシトレルビル併用の影響はみられなかった (2.7.2.2.4.3 項参照)．したがって，エンシトレルビルは申請用法用量において，OCT1 及び MATE1 基質の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考えられた．

非臨床試験で確認されたエンシトレルビルの OAT3 阻害作用については，本邦の薬物相互作用ガイドラインに記載の推奨比に対するカットオフ値 [9] に基づくと OAT3 基質との臨床 DDI 試験が必要と判断されるものの，申請用法用量 (375/125 mg の 1 日 1 回反復投与) 投与 5 日目の非結合型 C_{max} (1.21 μmol/L) と OAT3 に対する 50%阻害濃度 (IC_{50}) (8.37 μmol/L) には約 7 倍乖離があり，影響は軽微であると考えられた．そのため，エンシトレルビルは申請用法用量において，OAT3 基質の薬物動態に臨床的に有意な影響を与える可能性は低いと考える．

これらのことから，エンシトレルビルは P-gp，BCRP，OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用により，これらの基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性が考えられるものの，その他の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.

2.7.2.3.6.2 他剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響

エンシトレルビルの代謝には複数の代謝酵素が関与しており，その中では CYP3A の寄与が比較的大きいと考えられた．そのため，T1218 試験において，CYP3A 阻害薬又は誘導薬がエンシトレルビルの薬物動態に及ぼす影響を評価した．イトラコナゾールを初日は 200 mg を 1 日 2 回 (400 mg/日)，それ以降は 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき，エンシトレルビル 375/125 mg 投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は単独投与時と比べて，初回投与時 (併用投与 1 日目) ではそれぞれ 1.05 倍，1.10 倍及び 1.27 倍増加し，最終投与時 (併用投与 5 日目) ではそれぞれ 1.24 倍，1.31 倍及び 1.40 倍増加した．また，カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (600 mg/日) 反復投与と併用投与したとき，有害事象発現のため 3 例の結果ではあるものの，エンシトレルビル 375/125 mg 投与時の C_{max}，$AUC_{0-\tau}$ 及び C_{24} は単独投与時と比べて，初回投与時 (併用投与 1 日目) ではそれぞれ 8%，21%及び 35%低下し，最終投与時 (併用投与 5 日目) ではそれぞれ 38%，46%及び 52%低下した.

これらのことから，CYP3A 阻害薬はエンシトレルビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないものの，強い CYP3A 誘導薬はエンシトレルビルの曝露を低下させると考えられた.

In vitro 試験の結果, エンシトレルビルは P-gp 及び BCRP の基質であり, OATP1B1, OATP1B3, OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，MATE1，及び MATE2-K の基質ではなかった (2.6.4.7.1 項参照). エンシトレルビルは高い経口吸収性 (2.7.2.2.1.2 項参照) を示すと考えられることから，エンシトレルビルの消化管吸収に対する P-gp 及び BCRP の影響は軽微と推察され, P-gp 及び BCRP 阻害剤の併用がエンシトレルビルの血漿中濃度に及ぼす影響の程度は小さいと推察される.

これらのことから，他剤がトランスポーターを介してエンシトレルビルの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと判断した.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 3C-like プロテアーゼにおけるアミノ酸置換の解析

SARS-CoV-2 感染者を対象とした T1221 試験 Phase 2a Part 及び Phase 3 Part において，エンシトレルビルを投与された被験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 3C-like (3CL) プロテアーゼ領域の塩基配列を解析し，エンシトレルビル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．また，Phase 3 Part では，認められたアミノ酸置換のうち，本剤投与群で 3 例以上かつプラセボ群に比べて 2.5 倍以上の頻度で認められたアミノ酸置換であった M49L 又は M49I の有無別の臨床症状，ウイルス RNA 及びウイルス力価に与えた影響を評価した.

2.7.2.4.1.1 T1221 試験 Phase 2a Part

T1221 試験 Phase 2a Part において，本剤投与前後の塩基配列解析が可能であった被験者 34 例のうち 10 例で，本剤投与後に SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域にアミノ酸変異が認められた．そのうち，4 例で 1 種のアミノ酸変異 (A234S，L87F，H246Y，T198I：各 1 例) が認められ，6 例で本剤投与前に認められたアミノ酸残基とアミノ酸変異の混在 (A94A/V，L272L/P，T45T/S，M130M/V，K100K/Stop と M130M/I，D263D/E：各 1 例) が認められた．

このうち，4 例で認められた 1 種のアミノ酸変異 (A234S，L87F，H246Y，T198I：各 1 例) については，リバースジェネティクス法により各変異アミノ酸を導入した SARS-CoV-2 変異株を作製し，これらの SARS-CoV-2 変異株に対するエンシトレルビルの感受性を評価した．この結果は 2.6.2.2.1.6 項に示す.

2.7.2.4.1.2 T1221 試験 Phase 3 Part

T1221 試験 Phase 3 Part において，COVID-19 発症から無作為割付までの時間が 72 時間未満である本剤群 345 例中，本剤投与前後の塩基配列解析が可能であった被験者 204 例のうち 19 例で，本剤投与後のいずれかの時点において SARS-CoV-2 3CL プロテアーゼ領域のアミノ酸置換が認められた．本剤投与群で検出されたアミノ酸置換は，M49L が 12 例，M49I が 3 例，S144A が 2 例，T25A，T25I，D48Y，S123Y，D216H が各 1 例であった (表 2.7.2.4-1)．なお，同時あるいは異なる採取日で複数のアミノ酸置換が認められた被験者として，Day 6 で T25A 及び M49L，Day 9 で M49I が認められた被験者が 1 例，Day 14 で T25I 及び S144A が認められた被験者が 1 例であった.

このうち，本剤投与群で 3 例以上かつプラセボ群に比べて 2.5 倍以上の頻度で認められた本剤投与後のアミノ酸置換 (Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution) は M49L (本剤投与群：12 例，プラセボ群：0 例) 及び M49I (本剤投与群：3 例，プラセボ群：0 例) であったことから，M49 におけるアミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別の臨床症状，ウイルス RNA 量及びウイルス力価への影響を評価した．なお，M49L は本剤耐性ウイルス分離試験にて分離された変異であり，リバースジェネティクス法により作出した遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価では，17 倍の感受性低下が認められた (2.6.2.2.1.6 項参照).

臨床症状について，本剤投与群の M49L 又は M49I の有無間で，Phase 3 Part の主要評価項目である COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間の中央値に明らかな違いは認められなかった (表 2.7.2.4-2). ウイルス RNA 量においては，本剤投与群の M49L 又は M49I を有する被験者で，ウイルス RNA 量のクリアランススピードの低下が認められたものの，再上昇の傾向は認められず，経時的に減少した (表 2.7.2.4-3). ウイルス力価においては，本剤投与群の M49L 又は M49I の有無間で，ウイルス力価のクリアランススピードは同程度であり，再上昇の傾向は認められず，速やかに減少した (表 2.7.2.4-4)．したがって，M49L 及び M49I のアミノ酸置換がエンシトレルビルの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた.

なお，本剤投与群で認められたアミノ酸置換のうち，本剤投与群で 3 例以上かつプラセボ群に比べて 2.5 倍以上の頻度には満たなかったものの，リバースジェネティクス法により作出した遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価でエンシトレルビルに対する感受性が低下するこ

とが明らかとなっている S144A (9.2 倍の感受性低下) (2.6.2.2.1.6 項参照) は 2 例で認められた．これらの被験者では，投与後 1 時点でウイルス RNA 量が塩基配列解析実施基準であるウイルス RNA 量の 4.0 log_{10} copies/mL 以上となったものの，臨床症状及びウイルス力価への明確な影響は認められなかった．

表 2.7.2.4-1 治験薬投与後いずれかの時点でアミノ酸置換が認められた被験者の例数

Statistics	Treatment-emergent amino acid substitution	375/125 mg N = 345	Placebo N = 341
n		204	137
Proportion of participants with any amino acid substitutions		19	3
Proportion of participants with each amino acid substitution	T25A	1	0
	T25I	1	0
	D48Y	1	0
	M49I	3	0
	M49L	12	0
	S123Y	1	1
	S144A	2	0
	V212I	0	1
	D216H	1	0
	P252L	0	1

'N' means the number of randomized and treated participants.
'n' means the number of randomized and treated participants with paired nsp5 sequence data available at pre- and post-dose. Only participants with 15% or more variant frequency were included in this analysis.
If a participant had experienced the same substitution at same position more than once, the participant was counted once in the substitution. If a participant had experienced the different substitutions, the participant was counted once in each substitution respectively.

表 2.7.2.4-2 本剤投与後アミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別の COVID-19 の 5 症状が快復するまでの時間

	With the Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution N = 14	Without the Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution N = 190	Overall Population N = 204
n	13	184	197
Number of events	9 (69.2)	140 (76.1)	149 (75.6)
Number of censored	4 (30.8)	44 (23.9)	48 (24.4)
Kaplan-Meier estimator (hours)			
Median [95% CI]	158.8 [112.1, ---]	189.7 [151.4, 218.1]	188.7 [151.4, 217.7]
25th percentile, 75th percentile	119.9, ---	99.5, 433.2	100.5, 446.7
Min, Max [a]	39.7, 486.3 +	2.4, 488.7 +	2.4, 488.7 +

Min = Minimum; Max = Maximum
5 symptoms (stuffy or runny nose, sore throat, cough, feeling hot or feverish, and low energy or tiredness)
[a] +: Max includes censored data.

表 2.7.2.4-3 本剤投与後アミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別のウイルス RNA 量

Time Point	Statistics	With the Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution N = 14	Without the Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution N = 190
Baseline	n	14	190
	Mean (SD)	6.896 (0.969)	7.296 (0.680)
	Min	4.81	5.30
	Median	7.105	7.420
	Max	7.80	8.63
Day 2	n	13	190
	Mean (SD)	6.858 (0.937)	6.668 (0.878)
	Min	4.63	3.00
	Median	7.110	6.700
	Max	7.80	8.24
Day 3	n	1	41
	Mean (SD)	6.640 (---)	5.867 (0.700)
	Min	6.64	3.93
	Median	6.640	5.810
	Max	6.64	7.08
Day 4	n	13	190
	Mean (SD)	5.122 (0.819)	4.837 (0.858)
	Min	3.30	2.37
	Median	5.130	4.810
	Max	6.41	8.07
Day 5	n	1	41
	Mean (SD)	5.050 (---)	4.136 (0.702)
	Min	5.05	3.10
	Median	5.050	3.950
	Max	5.05	5.67
Day 6	n	14	189
	Mean (SD)	4.669 (1.420)	3.509 (0.923)
	Min	2.85	2.08
	Median	4.095	3.390
	Max	6.97	6.10
Day 9	n	14	178
	Mean (SD)	4.068 (1.704)	2.873 (0.781)
	Min	2.08	2.08
	Median	4.245	2.685
	Max	7.12	6.01
Day 14	n	14	168
	Mean (SD)	3.304 (1.222)	2.496 (0.576)
	Min	2.24	2.08
	Median	2.925	2.270
	Max	6.12	5.34
Day 21	n	14	171
	Mean (SD)	2.518 (0.694)	2.422 (0.581)
	Min	2.08	2.08
	Median	2.270	2.270
	Max	4.55	6.05

UNIT: $\log_{10}$ copies/mL
SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of quantification of viral RNA is 2.08 $\log_{10}$ copies/mL.
If viral RNA is negative and less than the lower limit of quantification, the viral RNA was imputed 2.27 and 2.08 $\log_{10}$ copies/mL, respectively.

表 2.7.2.4-4 本剤投与後アミノ酸置換 (M49L 又は M49I) の有無別のウイルス力価

Time Point	Statistics	With the Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution N = 10	Without the Ensitrelvir Treatment-emergent Amino Acid Substitution N = 121
Baseline	n	10	121
	Mean (SD)	1.550 (0.550)	1.969 (1.000)
	Min	1.00	1.00
	Median	1.375	1.750
	Max	2.50	4.75
Day 2	n	9	118
	Mean (SD)	1.111 (0.435)	1.144 (0.713)
	Min	0.75	0.75
	Median	1.000	0.750
	Max	1.75	4.25
Day 3	n	1	32
	Mean (SD)	0.750 (---)	0.836 (0.259)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	0.75	2.00
Day 4	n	10	120
	Mean (SD)	0.750 (0.000)	0.765 (0.099)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	0.75	1.75
Day 5	n	1	32
	Mean (SD)	0.750 (---)	0.852 (0.304)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	0.75	2.25
Day 6	n	9	118
	Mean (SD)	0.778 (0.083)	0.754 (0.032)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	1.00	1.00
Day 9	n	9	119
	Mean (SD)	0.778 (0.083)	0.750 (0.000)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	1.00	0.75
Day 14	n	10	103
	Mean (SD)	0.775 (0.079)	0.750 (0.000)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	1.00	0.75
Day 21	n	10	103
	Mean (SD)	0.750 (0.000)	0.750 (0.000)
	Min	0.75	0.75
	Median	0.750	0.750
	Max	0.75	0.75

SD = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum
Day 3 and Day 5 were optional visit in all countries. Day 9 was optional visit in countries other than Japan.
Lower limit of detection (LLOD) for virus titer is 0.75 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
Lower limit of quantification (LLOQ) for virus titer is 1.0 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
Upper limit of quantification (ULOQ) for virus titer is 5.4 $\log_{10}$ ($TCID_{50}$/mL).
If virus titer is less than the LLOD, less than the LLOQ, or more than then ULOQ, the virus titer will be imputed the value of limit.

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約 (エンシトレルビルの薬物動態)

試験番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	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	用法用量	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	エンシトレルビルの薬物動態学的パラメータ 幾何平均値 (%幾何変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC (μg·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
T1211 (日本)	懸濁剤/ [redacted]	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) / 38 (日本人 健康成人男性)	20 mg	28.3 (20-36)	1.70 (15.0)	2.50 (1.00, 4.00)	91.44 (24.3)	42.6 (18.6)	0.219 (24.3)	5.3.3.1-01
					70 mg	24.0 (20-31)	5.20 (18.5)	1.50 (1.00, 4.00)	291.0 (15.7)	45.7 (11.9)	0.241 (15.7)	
					250 mg 空腹時	C1: (27.3 [22-31])	15.2 (23.6)	2.50 (1.00, 12.00)	913.7 (16.2)	43.1 (20.2)	0.274 (16.2)	
					250 mg 食後	C2: (27.5 [23-33])	13.0 (8.5)	8.00 (6.00, 12.00)	955.7 (16.6)	40.5 (23.4)	0.262 (16.6)	
					500 mg	22.3 (20-26)	32.6 (19.0)	2.00 (1.00, 4.00)	1987 (16.1)	42.2 (14.6)	0.252 (16.1)	
					1000 mg	32.8 (24-52)	63.8 (39.1)	2.75 (1.00, 6.00)	3370 (35.5)	48.1 (11.3)	0.297 (35.5)	
					2000 mg	29.8 (23-37)	96.9 (16.5)	4.00 (1.50, 8.00)	6346 (22.2)	43.1 (15.6)	0.315 (22.2)	
	懸濁剤/ [redacted]			22 (22/0) / 16 (日本人 健康成人男性)	375/125 mg (Day 1)	33.4 (25-39)	29.5 (18.6)	1.50 (1.50, 4.00)	484.5 (13.6)	-	-	
					375/125 mg (Day 5)		30.4 (8.0)	2.00 (1.00, 6.00)	597.4 (10.2)	-	-	
					750/250 mg (Day 1)	29.4 (20-40)	44.8 (21.4)	3.00 (2.00, 3.00)	818.4 (20.8)	-	-	
					750/250 mg (Day 5)		66.3 (16.0)	2.50 (0.50, 6.00)	1337 (15.0)	-	-	
				11 (11/0) / 8 (白人 健康成人男性)	375/125 mg (Day 1)	36.0 (26-45)	22.7 (10.9)	1.75 (0.50, 4.00)	350.8 (10.2)	-	-	
					375/125 mg (Day 5)		26.3 (15.3)	1.50 (0.50, 4.00)	516.5 (14.6)	-	-	

試験番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	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	用法用量	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	エンシトレルビルの薬物動態学的パラメータ 幾何平均値 (%幾何変動係数) C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC (μg·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	添付資料番号
	錠剤/ [redacted] 及び [redacted]			22 (0/22) / 16 (日本人 健康成人女性)	375/125 mg (Day 1)	31.8 (21-51)	22.3 (14.8)	2.50 (1.50, 8.00)	372.9 (12.0)	-	-	
					375/125 mg (Day 5)		28.1 (15.6)	2.00 (1.00, 8.00)	518.3 (13.0)	51.4 (19.0)	-	
					750/250 mg (Day 1)	35.0 (20-52)	39.9 (18.3)	3.50 (2.00, 8.00)	644.4 (21.0)	-	-	
					750/250 mg (Day 5)		55.8 (15.2)	2.25 (1.50, 4.00)	1019 (16.3)	48.7 (18.6)	-	
	錠剤/ [redacted] 及び [redacted]			24 (12/12) / 16 (白人 健康成人)	375/125 mg (Day 1)	33.8 (30-38)	19.7 (21.1)	3.25 (1.50, 6.00)	325.0 (15.7)	-	-	
					375/125 mg (Day 5)		24.8 (13.4)	2.75 (1.50, 12.00)	475.5 (15.0)	57.6 (26.2)	-	
					750/250 mg (Day 1)	38.1 (30-52)	28.9 (21.5)	2.25 (1.00, 12.00)	496.0 (21.3)	-	-	
					750/250 mg (Day 5)		42.1 (17.5)	2.75 (1.00, 4.00)	798.3 (16.6)	53.2 (25.6)	-	
	錠剤/ [redacted]			16 (16/0) / 11 (日本人 健康高齢者)	375/125 mg (Day 1)	71.5 (66-76)	19.7 (24.0)	2.00 (1.00, 4.00)	319.2 (22.7)	-	-	
					375/125 mg (Day 5)		23.8 (17.1)	3.00 (1.00, 4.00)	446.1 (17.4)	58.9 (16.9)	-	
T1213 (米国)	錠剤 [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	25 (15/10) / 25	375 mg	軽度肝機能障害患者 (53.7 [33-67])	18.2 (17.0)	2.00 (1.50, 6.00)	1180 (30.1)	47.6 (19.6)	0.318 (30.1)	5.3.3.3-01
						中等度肝機能障害患者 (58.4 [41-66])	15.3 (30.4)	3.00 (2.00, 6.00)	1003 (24.6)	47.5 (23.0)	0.374 (24.6)	
						肝機能正常被験者 (59.3 [39-70])	20.5 (15.1)	2.00 (1.00, 8.00)	1150 (24.4)	43.9 (16.9)	0.326 (24.4)	

試験番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	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	用法用量	被験者 (平均年齢, 年齢範囲)	エンシトレルビルの薬物動態学的パラメータ 幾何平均値 (%幾何変動係数)					添付資料番号
							C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)[a]	AUC (μg·hr/mL)[b]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
T1214 (米国)	錠剤 [redacted]	安全性, 忍容性, 薬物動態	非盲検	32 (21/11) / 32	375 mg	軽度腎機能障害患者 (64.3 [42-79])	20.5 (18.9)	2.25 (1.50, 8.00)	1432 (20.8)	52.1 (30.1)	0.262 (20.8)	5.3.3.3-02
						中等度腎機能障害患者 (66.1 [51-77])	20.5 (12.6)	2.50 (1.00, 12.0)	1483 (26.0)	54.7 (25.9)	0.253 (26.0)	
						重度腎機能障害患者 (59.9 [38-76])	17.2 (19.8)	2.75 (2.00, 6.00)	1596 (26.1)	70.7 (28.5)	0.235 (26.1)	
						腎機能正常被験者 (66.4 [56-75])	15.5 (34.7)	4.25 (2.00, 8.00)	996.0 (26.0)	44.0 (27.3)	0.376 (26.0)	
T1216 (英国)	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	375 mg	43.3 (32-55)	19.3 (9.0%)	2.033 (1.00 - 3.00)	1034 (27.4%)	39.7 (17.9%)	0.363 (27.4%)	5.3.3.1-03

a　中央値 (最小値 - 最大値)
b　$AUC_{0\text{-}inf}$ 又は $AUC_{0\text{-}\tau}$
375/125 mg = Day 1 のみ 375 mg，その後 Day 2～5 に 125 mg を 1 日 1 回反復経口投与
750/250 mg = Day 1 のみ 750 mg，その後 Day 2～5 に 250 mg を 1 日 1 回反復経口投与

表 2.7.2.5-2　　薬物相互作用試験の要約

試験番号(国)	製品 ID/バッチ番号	試験の目的	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		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値 (%変動係数)					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)[c]	T_{max}[a] (hr)	AUC[b] (ng·hr/mL)[c]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[d]	
T1211 (日本)	懸濁剤/[redacted]	安全性，忍容性，薬物動態，薬物相互作用	12 (12/0) / 8	日本人健康成人男性 29.4 (20-40)	ミダゾラム 2 mg (経口) (Day −2)	-	16.2 (19.8)	0.50 (0.50, 0.50)	35.69 (40.0)	4.36 (28.8)	56.0 (40.0)	-	-	5.3.3.1-01
					ミダゾラム 2 mg (経口) (Day 6)	エンシトレルビル 250 mg	44.6 (35.9)	0.50 (0.50, 2.00)	290.1 (21.7)	8.83 (21.5)	6.89 (21.7)	2.7763 (2.3341, 3.3022)	8.8002 (6.7061, 11.5484)	
					エンシトレルビル 750/250 mg (Day 5)	-	66.3 (16.0)	2.50 (0.50, 6.00)	1337 (15.0)	NA	-	-	-	
	錠剤/[redacted]	薬物相互作用	28 (28/0) /28	日本人健康成人男性 35.0 (27-45)	デキサメタゾン 1 mg (Day −2)	-	11.44 (28.6)	1.00 (0.50, 3.00)	50.72 (24.9)	4.04 (15.3)	19.7 (24.9)	-	-	
					デキサメタゾン 1 mg (Day 5)	エンシトレルビル 250 mg	16.85 (30.5)	1.00 (0.50, 4.00)	173.1 (15.1)	9.39 (9.0)	5.78 (15.1)	1.4737 (1.3037, 1.6660)	3.4666 (3.2318, 3.7184)	
					デキサメタゾン 1 mg (Day 9)	-	14.15 (25.7)	1.00 (0.50, 3.00)	123.0 (19.2)	6.93 (14.7)	8.13 (19.2)	1.2376 (1.0948, 1.3991)	2.3769 (2.2263, 2.5377)	
					デキサメタゾン 1 mg (Day 14)	-	13.41 (26.1)	1.00 (0.50, 2.05)	84.85 (28.2)	5.38 (17.0)	11.8 (28.2)	1.1725 (1.0372, 1.3255)	1.5792 (1.4704, 1.6960)	
					エンシトレルビル 750/250 mg (Day 1)	-	32.4 (20.0)	2.50 (1.00, 8.00)	545.2 (16.3)	-	-	-	-	
					エンシトレルビル 750/250 mg (Day 5)	デキサメタゾン 1 mg	43.9 (14.7)	4.00 (1.00, 8.00)	852.8 (16.6)	-	-	-	-	

試験番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験の目的	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		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値 (%変動係数)					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)[c]	T_{max}[a] (hr)	AUC[b] (ng·hr/mL)[c]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$	
				日本人健康成人男性 31.9 (21-39)	プレドニゾロン 10 mg (Day −2)	-	243 (19.1)	1.00 (0.50, 4.00)	1088 (17.4)	2.55 (14.0)	9.19 (17.4)	-	-	
					プレドニゾロン 10 mg (Day 5)	エンシトレルビル 250 mg	270 (20.8)	1.00 (0.50, 3.00)	1358 (13.2)	2.84 (13.3)	7.37 (13.2)	1.1141 (1.0035, 1.2369)	1.2476 (1.2176, 1.2784)	
					プレドニゾロン 10 mg (Day 9)	-	266 (19.9)	0.50 (0.50, 3.00)	1223 (12.3)	2.71 (11.5)	8.17 (12.3)	1.0953 (0.9865, 1.2160)	1.1243 (1.0973, 1.1521)	
					プレドニゾロン 10 mg (Day 14)	-	241 (18.0)	1.00 (0.50, 3.00)	1131 (12.9)	2.67 (10.6)	8.84 (12.9)	0.9927 (0.8941, 1.1021)	1.0396 (1.0146, 1.0653)	
					エンシトレルビル 750/250 mg (Day 1)	-	33.1 (21.8)	3.00 (2.00, 4.00)	553.7 (23.6)	-	-	-	-	
					エンシトレルビル 750/250 mg (Day 5)	プレドニゾロン 10 mg	52.3 (20.2)	4.00 (1.50, 6.00)	997.3 (18.4)	-	-	-	-	

試験番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験の目的	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		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値 (%変動係数)					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)[c]	T_{max}[a] (hr)	AUC[b] (ng·hr/mL)[c]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}inf}$	
	錠剤/ [redacted]	薬物相互作用	14 (14/0) / 14	日本人健康成人 36.0 (23-47)	ミダゾラム 2 mg (経口) (Day −2)	-	12.6 (30.7)	0.50 (0.25, 1.00)	24.08 (30.1)	3.24 (35.7)	83.1 (30.1)	-	-	
					ミダゾラム 2 mg (経口) (Day 5)	エンシトレルビル 125 mg	35.2 (26.6)	0.50 (0.50, 3.00)	163.0 (23.1)	7.37 (19.2)	12.3 (23.1)	2.8012 (2.3798, 3.2971)	6.7685 (6.1572, 7.4404)	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 1)	-	18.1 (24.7)	4.00 (1.50, 4.00)	306.3 (25.2)	-	-	-	-	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 5)	ミダゾラム 2 mg (経口)	21.9 (17.4)	3.00 (2.00, 12.00)	424.5 (18.8)	-	-	-	-	

試験番号(国)	製品ID/バッチ番号	試験の目的	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		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値(%変動係数)					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)[c]	T_{max}[a] (hr)	AUC[b] (ng·hr/mL)[c]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[b]	
T1215 (日本)	錠剤/ [redacted]	薬物相互作用	14 (14/0) / 14	日本人健康成人 31.7 (20-51)	ジゴキシン 0.25 mg (Day 1)	-	1.09 (31.1)	1.00 (0.50, 1.50)	16.85 (29.3)	38.7 (9.9)	14.8 (29.3)	-	-	5.3.3.4-04
					ジゴキシン 0.25 mg (Day 11)	エンシトレルビル 500 mg	2.37 (42.2)	1.00 (0.50, 1.50)	22.30 (23.4)	41.6 (11.8)	11.2 (23.4)	2.1682 (1.7212, 2.7313)	1.3110 (1.1314, 1.5190)	
					ロスバスタチン 2.5 mg (Day 1)	-	4.09 (38.0)	4.00 (3.00, 4.00)	37.92 (28.9)	16.4 (28.3)	65.9 (28.9)	-	-	
					ロスバスタチン 2.5 mg (Day 11)	エンシトレルビル 500 mg	8.07 (37.7)	3.00 (1.50, 4.00)	62.41 (30.0)	19.6 (16.2)	40.1 (30.0)	1.9729 (1.7269, 2.2538)	1.6460 (1.4709, 1.8418)	
					メトホルミン 500 mg[e] (Day 1)	-	1040 (24.6)	2.00 (1.50, 4.00)	6672 (26.0)	4.54 (40.3)	74.9 (26.0)	-	-	
					メトホルミン 500 mg[e] (Day 11)	エンシトレルビル 500 mg	1070 (32.0)	2.00 (1.50, 4.00)	6809 (29.5)	4.29 (32.3)	73.4 (29.5)	1.0291 (0.9143, 1.1583)	1.0206 (0.9363, 1.1124)	
					エンシトレルビル 500 mg	-	26.5 (11.7)	3.00 (1.50, 8.00)	1392 (17.0)	-	-	-	-	
T1218 (日本)	錠剤/ [redacted]	薬物相互作用	14 (14/0) / 14	日本人健康成人 29.7 (19-53)	エンシトレルビル 375/125 mg (Day 1)	-	20.1 (17.4)	2.50 (1.00, 4.00)	337.5 (16.6)	-	-	-	-	5.3.3.4-05
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 5)	-	27.6 (10.8)	2.75 (1.00, 6.00)	545.4 (12.9)	-	-	-	-	

試験番号 (国)	製品 ID/ バッチ番号	試験の目的	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		試験薬の薬物動態学的パラメータ，幾何平均値 (%変動係数)					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)[c]	T_{max}[a] (hr)	AUC[b] (ng·hr/mL)[c]	$t_{1/2,z}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}	AUC[b]	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 30)	イトラコナゾール 200 mg (Day 30)	21.6 (18.5)	4.00 (2.00, 12.00)	378.4 (15.3)	-	-	1.0530 (0.9763, 1.1358)	1.1006 (1.0278, 1.1785)	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 34)	イトラコナゾール 200 mg (Day 34)	34.4 (11.1)	4.00 (2.00, 8.00)	725.5 (13.0)	-	-	1.2366 (1.1805, 1.2953)	1.3143 (1.2563, 1.3750)	
					イトラコナゾール 200 mg (Day 30)	エンシトレルビル 375/125 mg (Day 30)	2090 (16.0)	1.00 (1.00, 3.00)	19300 (29.2)	-	-	-	-	
			14 (14/0) / 14	日本人健康成人 26.9 (19-36)	エンシトレルビル 375/125 mg (Day 1)	-	19.9 (23.5)	2.00 (1.00, 4.00)	329.6 (21.2)	-	-	-	-	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 5)	-	24.8 (10.6)	4.00 (1.50, 8.00)	475.9 (13.8)	-	-	-	-	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 39)	カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (Day 39)	18.2 (20.7)	1.50 (1.00, 6.00)	257.4 (20.1)	-	-	0.9194 (0.6596, 1.2816)	0.7877 (0.6259, 0.9914)	
					エンシトレルビル 375/125 mg (Day 43)	カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (Day 43)	15.8 (24.3)	2.00 (1.50, 8.00)	271.5 (25.9)	-	-	0.6160 (0.5533, 0.6858)	0.5439 (0.4990, 0.5929)	
					カルバマゼピン 300 mg 1 日 2 回 (Day 39)	エンシトレルビル 375/125 mg (Day 39)	10.9 (13.5)	4.00 (1.50, 12.00)	112.8 (16.8)	-	-	-	-	

NA = Not Applicable
a 中央値 (最小値 - 最大値)
b $AUC_{0\text{-}inf}$, $AUC_{0\text{-}\tau}$ 又は $AUC_{0\text{-}96}$
c エンシトレルビル又はカルバマゼピンは μg/mL (C_{max}) 又は μg·hr/mL (AUC)
d $AUC_{0\text{-}inf}$ 又は $AUC_{0\text{-}\tau}$
e 塩酸塩として