ゾコーバ錠 125mg，同錠 25mg

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 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者対象国内第 3 相試験 (T1231 試験) 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.2.3.1 小児集団に対する母集団薬物動態解析 (S-217622-CPK-025-B 試験，小児集団 PPK) 6
2.7.2.3.2 参照集団に対する母集団薬物動態解析 (S-217622-CPK-022-B 試験，参照集団 PPK) 8
2.7.2.3.3 小児集団と参照集団の薬物動態の比較 10
2.7.2.4 特別な試験 13
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 13

表

表 2.7.2.1-1 T1231 試験の概要 4
表 2.7.2.1-2 母集団薬物動態解析一覧 4
表 2.7.2.2-1 小児集団での体重別及び年齢別の C_{24} の要約値 (T1231 試験) 5
表 2.7.2.3-1 小児集団 PPK の解析対象集団の被験者背景 7
表 2.7.2.3-2 小児集団 PPK の PPK パラメータの推定値 7
表 2.7.2.3-3 T1231 試験の被験者ごとの推定薬物動態パラメータの要約 8
表 2.7.2.3-4 参照集団 PPK の解析対象集団の被験者背景 8
表 2.7.2.3-5 参照集団 PPK の PPK パラメータの推定値 9

図

図 2.7.2.2-1 小児集団での本剤投与後の血漿中濃度 (T1231 試験) 6
図 2.7.2.3-1 T1231 試験の小児集団の血漿中濃度の実測値及び参照集団 PPK からシミュレーションした参照集団の血漿中濃度の分布 11
図 2.7.2.3-2 小児集団 PPK からシミュレーションした小児集団の曝露量と参照集団 PPK に基づく T1221 試験の推定曝露量の比較 12

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ALB	albumin	アルブミン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
BIL	total bilirubin	総ビリルビン
C_{24}	plasma concentration at 24 hours postdose	投与後 24 時間の血漿中濃度
3CL	3C-like	3C 様
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{trough}	plasma trough concentration	血漿中トラフ濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
eGFRabs	absolute estimated glomerular filtration rate	体表面積未補正推定糸球体ろ過量
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Vd/F	apparent volume of distribution	みかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

6 歳以上 12 歳未満の小児患者 (以下，小児集団) に対するエンシトレルビル (以下，本剤) の薬物動態は，6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者対象国内第 3 相試験 (T1231 試験) で評価した．また，T1231 試験及びこれまでに得られた臨床試験 (T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験) の結果を用いて，小児集団，並びに 12 歳以上の小児及び成人 (以下，参照集団) に対する母集団薬物動態 (PPK) モデルをそれぞれ構築し，小児集団と参照集団に対する本剤の薬物動態を比較して考察した (S-217622-CPK-025-B 試験 [以下，小児集団 PPK] 及び S-217622-CPK-022-B 試験 [以下，参照集団 PPK])．T1231 試験の概要を表 2.7.2.1-1 に，PPK 解析の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す．

表 2.7.2.1-1 T1231 試験の概要

試験番号 (添付資料番号)	試験デザイン	目的	治験薬，投与方法	無作為割付け例数/ 治験完了例数	実施国
T1231 試験 (5.3.5.1-01)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	6 歳以上 12 歳未満の軽症/中等症の SARS-CoV-2 感染症患者を対象に本剤を投与した時の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性の評価	本剤 (体重に応じた用量) 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間 体重 40 kg 以上：375/125 mg[a] 体重 30 kg 以上 40 kg 未満：250/125 mg[b] 体重 20 kg 以上 30 kg 未満：150/75 mg[c]	本剤群: 78/77 プラセボ群: 39/38	日本

a 本剤 375 mg (1 日目，125 mg 錠 × 3)，125 mg (2～5 日目，125 mg 錠 × 1)．
b 本剤 250 mg (1 日目，125 mg 錠 × 2)，125 mg (2～5 日目，125 mg 錠 × 1)．
c 本剤 150 mg (1 日目，25 mg 錠 × 6)，75 mg (2～5 日目，25 mg 錠 × 3)．

表 2.7.2.1-2 母集団薬物動態解析一覧

試験番号 (添付資料番号)	目的	モデル構築に用いた被験者数	モデル構築に用いた血漿中濃度数	モデル構築に用いた臨床試験
S-217622-CPK-025-B 試験 (小児集団 PPK) (5.3.3.5-01)	小児集団に対する本剤投与後の PPK モデルの構築	73 例	228 点	T1231 試験
S-217622-CPK-022-B 試験 (参照集団 PPK) (5.3.3.5-02)	参照集団に対する本剤投与後の PPK モデルの構築	2320 例	10449 点	T1211 試験 [a] T1213 試験 [a] T1214 試験 [a] T1215 試験 [a] T1218 試験 [a] T1221 試験 T1224 試験 (ACTIV-2d/A5407 試験)[b]

PPK = 母集団薬物動態，小児集団 = 6 歳以上 12 歳未満の小児患者，参照集団 = 12 歳以上の小児及び成人．
a T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験は 1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (通常承認) 参照．
b T1224 試験は 1.13 項 既承認医薬品に係る資料 (予防承認) 参照．

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 6 歳以上 12 歳未満の小児 SARS-CoV-2 感染症患者対象国内第 3 相試験 (T1231 試験)

添付資料：5.3.5.1-01

小児集団に本剤を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の，初回投与からの経過時間に対する血漿中濃度を図 2.7.2.2-1 に示す．このうち，day 2 及び day 6 の投与後 24 時間 (投与後 20～28 時間) の血漿中濃度 (C_{24}) を評価した．C_{24} の要約を体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) 及び年齢別 (6 歳以上 9 歳未満，9 歳以上 12 歳未満) に表 2.7.2.2-1 に示す．なお，初回投与時 (day 1) に規定量を未服薬であった 5 例は，本剤の曝露を適切に評価できないため，プロット及び要約から除外した．

体重別の C_{24} は，day 2 では 20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上 (以下同順) でそれぞれ 14.1 µg/mL, 17.7 µg/mL, 18.8 µg/mL, day 6 ではそれぞれ 21.8 µg/mL, 27.2 µg/mL, 25.1 µg/mL であり，体重間で大きな違いはなかった．また，年齢別の C_{24} は，day 2 では 6 歳以上 9 歳未満，9 歳以上 12 歳未満 (以下同順) でそれぞれ 17.0 µg/mL，16.6 µg/mL，day 6 ではそれぞれ 23.3 µg/mL，25.0 µg/mL であり，年齢間で大きな違いはなかった．

表 2.7.2.2-1 小児集団での体重別及び年齢別の C_{24} の要約値 (T1231 試験)

(a) 体重別

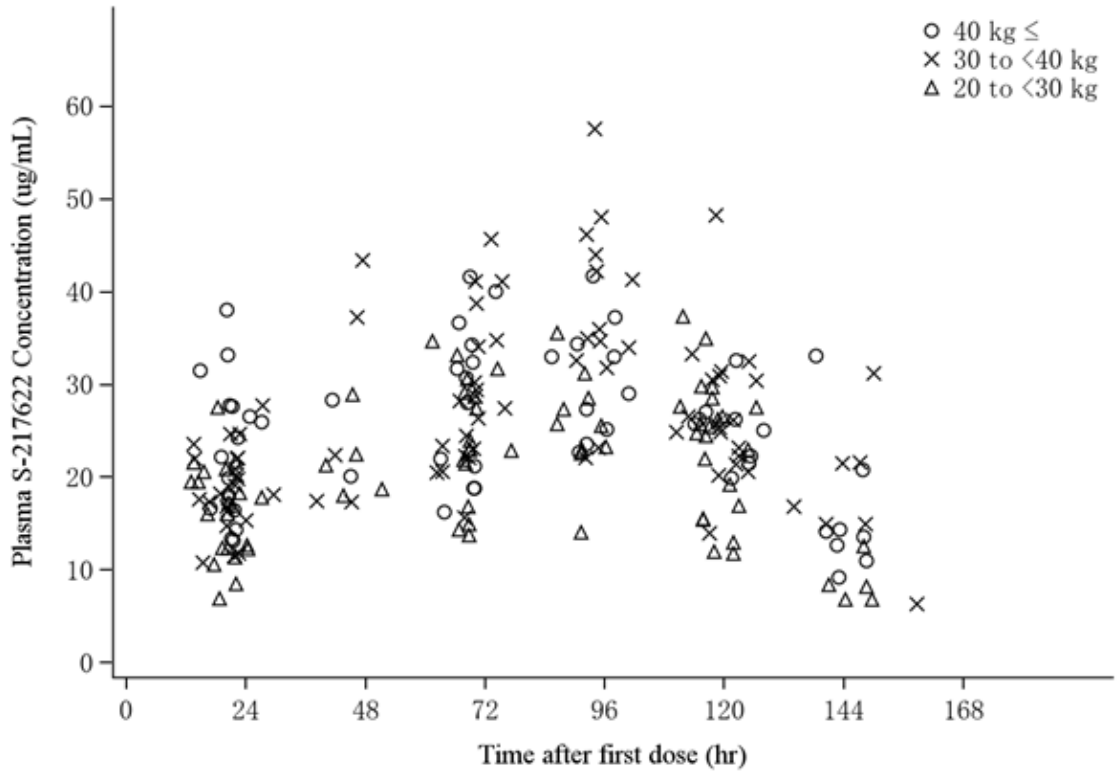
評価時点	体重区分	C_{24} (µg/mL) 例数	幾何平均値	CV%
Day 2	20 kg以上30 kg未満	10	14.1	25.8
	30 kg以上40 kg未満	13	17.7	24.1
	40 kg以上	8	18.8	32.4
Day 6	20 kg以上30 kg未満	12	21.8	41.2
	30 kg以上40 kg未満	13	27.2	29.1
	40 kg以上	4	25.1	10.5

(b) 年齢別

評価時点	年齢区分	C_{24} (µg/mL) 例数	幾何平均値	CV%
Day 2	6歳以上9歳未満	6	17.0	15.1
	9歳以上12歳未満	25	16.6	31.7
Day 6	6歳以上9歳未満	8	23.3	37.3
	9歳以上12歳未満	21	25.0	33.3

C_{24} = plasma concentration at 24 hours postdose; CV = coefficient of variation
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Add table 14.4.1.1.1

図 2.7.2.2-1 小児集団での本剤投与後の血漿中濃度 (T1231 試験)



S-217622 = Ensitrelvir
20 kg 以上 30 kg 未満：28 例，30 kg 以上 40 kg 未満：27 例，40 kg 以上：18 例.
出典：5.3.5.1-01_T1231 CSR_Add figure 14.4.2.1.1

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 小児集団に対する母集団薬物動態解析 (S-217622-CPK-025-B 試験，小児集団 PPK)

添付資料：5.3.3.5-01

T1231 試験から得られた小児集団の血漿中濃度 (73 例，228 点) に対して PPK 解析を実施した．なお，初回投与時 (day 1) に規定量を未服薬であった 5 例は解析から除外した．小児集団 PPK の解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3-1 に示す.

表 2.7.2.3-1 小児集団 PPK の解析対象集団の被験者背景

Background characteristics	Mean (SD)	Median (Range)
Body weight (kg)	34.1 (9.8)	32.9 (20.1 - 61.0)
BMI (kg/m^2)	17.8 (2.6)	17.0 (13.6 - 25.8)
Height (cm)	137 (11.8)	137.5 (111.9 - 161.8)
BSA (m^2)	1.13 (0.21)	1.12 (0.81 - 1.66)
Age (years)	9.4 (1.6)	10 (6 - 11)
ALT (U/L)	17.3 (11.6)	15 (6 - 78)
AST (U/L)	27.6 (6.9)	26 (19 - 62)
BIL (mg/dL)	0.5 (0.3)	0.4 (0.2 - 1.7)
ALB (g/dL)	4.8 (0.3)	4.8 (4.1 - 5.2)
CrCL (mL/min)	87.2 (21.5)	86.2 (49.7 - 145.3)
Scr (mg/dL)	0.44 (0.09)	0.43 (0.25 - 0.62)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	133.4 (23.7)	134.8 (87.6 - 206.8)
eGFRabs (mL/min)	87.2 (21.5)	86.2 (49.7 - 145.3)
Food condition [a] (Other : Administration within 2 hours after a meal) [b]	64 (87.7%) : 9 (12.3%)	
Sex (Male : Female) [b]	40 (54.8%) : 33 (45.2%)	
Age 6 to < 9 years :9 to <12 years) [b]	17 (23.3%) : 56 (76.7%)	

ALB = albumin; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BIL = total bilirubin; BMI = body mass index; BSA = body surface area; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; eGFRabs = absolute estimated glomerular filtration rate; Scr = serum creatinine; SD = standard deviation

a The summary of food condition in Phase 1 study and drug-drug interaction study included multiple counts per participant in Cohort P due to the crossover design with different food conditions.

b Number of participants (percentage of all participants).

出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-025-B_Table 1

PPK モデルには 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルを選択し，小児では体重の範囲が広いこと及びみかけの全身クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (Vd/F) には体重が影響すると知られているため，CL/F 及び Vd/F に対して体重の影響を設定した．個体間変動は比例誤差モデル，個体内変動は絶対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)，年齢，性別，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)，アルブミン (ALB)，クレアチニンクリアランス (CrCL)，推定糸球体ろ過量 (eGFR)，総ビリルビン (BIL) 及び体表面積未補正推定糸球体ろ過量 (eGFRabs) を候補として検討した．その結果，これらの共変量は選択されず，CL/F 及び Vd/F に対して体重が共変量として選択された．小児集団 PPK の PPK パラメータの推定値を表 2.7.2.3-2 に示す．

表 2.7.2.3-2 小児集団 PPK の PPK パラメータの推定値

パラメータ	Units	Estimates (95% CI)	%RSE
Ka	(1/hr)	1.34 (-0.183 – 2.86)	58.0
CL/F	(L/hr)	0.136 (0.126 - 0.146)	3.6
Vd/F	(L)	9.83 (9.27 – 10.4)	2.9
Effect of body weight on CL/F		0.732 (0.450 – 1.01)	19.7
Effect of body weight on Vd/F		0.920 (0.727 - 1.11)	10.7
Inter-individual variability			
Ka	%	112.2 (NC - 164.2)	58.2
CL/F	%	27.2 (19.7 – 33.1)	24.4
Vd/F	%	13.7 (7.7 – 17.8)	35.1
Intra-individual variability			
Additive residual error	(mg/mL)	2.78 (2.26 – 3.30)	9.5

CI = confidence interval; CL/F = apparent total clearance; Ka = absorption rate constant; NC = not calculated; R = coefficient of correlation; %RSE = relative standard error in percent; Vd/F = apparent volume of distribution

Ka = 1.34
CL/F = 0.136 × (body weight/32.9) $^{0.732}$
Vd/F = 9.83 × (body weight/32.9) $^{0.920}$
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-025-B_Table 3

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 T1231 試験における被験者ごとの初回投与 (day 1) 及び最終投与 (day 5) 後の最高血漿中濃度 (C_{max})，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積及び C_{24} (それぞれ C_{max}_d1，C_{max}_d5，AUC_d1，AUC_d5，C_{24}_d1 及び C_{24}_d5) を推定した．T1231 試験の被験者ごとの推定薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.3-3 に示す．

表 2.7.2.3-3 T1231 試験の被験者ごとの推定薬物動態パラメータの要約

体重区分 Dose	Day	Parameter	N	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max
40 kg 以上 375/125 mg	Day 1	C_{max}_d1 (μg/mL)	18	26.7	3.86	14.5	20.4	26.3	33.7
		AUC_d1 (μg*hr/mL)	18	513.9	83.28	16.2	354.8	512.6	697.2
		C_{24}_d1 (μg/mL)	18	21.4	3.20	14.9	15.6	21.8	26.6
	Day 5	C_{max}_d5 (μg/mL)	17	32.1	5.73	17.8	21.9	32.4	41.0
		AUC_d5 (μg*hr/mL)	17	754.6	189.7	25.1	446.5	707.8	1066
		C_{24}_d5 (μg/mL)	17	23.9	5.21	21.8	14.9	23.1	35.6
30 kg 以上 250/125 mg 40 kg 未満	Day 1	C_{max}_d1 (μg/mL)	27	23.4	3.35	14.3	18.4	22.5	30.9
		AUC_d1 (μg*hr/mL)	27	447.5	113.4	25.3	200.0	449.5	668.6
		C_{24}_d1 (μg/mL)	27	18.4	2.69	14.6	13.0	18.0	23.8
	Day 5	C_{max}_d5 (μg/mL)	27	37.2	7.19	19.3	26.7	36.8	56.4
		AUC_d5 (μg*hr/mL)	27	853.5	207.4	24.3	421.5	837.9	1371
		C_{24}_d5 (μg/mL)	27	27.1	7.11	26.2	15.2	26.2	46.1
20 kg 以上 150/75 mg 30 kg 未満	Day 1	C_{max}_d1 (μg/mL)	28	19.2	2.55	13.3	15.6	18.2	24.1
		AUC_d1 (μg*hr/mL)	28	371.3	77.20	20.8	251.6	369.7	513.9
		C_{24}_d1 (μg/mL)	28	14.8	2.54	17.2	10.6	14.5	19.4
	Day 5	C_{max}_d5 (μg/mL)	27	29.9	5.95	19.9	20.4	29.2	42.1
		AUC_d5 (μg*hr/mL)	27	666.0	150.3	22.6	422.9	674.9	925.9
		C_{24}_d5 (μg/mL)	27	21.7	5.95	27.5	13.3	22.7	33.4

AUC_d1 = area under the plasma concentration-time curve on day 1; AUC_d5 = area under the plasma concentration-time curve on day 5; C_{max}_d1 = maximum plasma concentration on day 1; C_{max}_d5 = maximum plasma concentration on day 5; C_{24}_d1 = plasma concentration at 24 hours on day 1; C_{24}_d5 = plasma concentration at 24 hours on day 5
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-025-B_Table 4

2.7.2.3.2 参照集団に対する母集団薬物動態解析 (S-217622-CPK-022-B 試験，参照集団 PPK)

添付資料：5.3.3.5-02

T1211 試験，T1213 試験，T1214 試験，T1215 試験，T1218 試験，T1221 試験及び T1224 試験から得られた参照集団の血漿中濃度 (2320 例，10449 点) に対して PPK 解析を実施した．参照集団 PPK の解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3-4 に示す．

表 2.7.2.3-4 参照集団 PPK の解析対象集団の被験者背景

Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
Body weight (kg)	64.9 (15.1)	63.5 (35.0 - 190)
BMI (kg/m^2)	23.3 (3.9)	22.8 (7.0 - 49.8)
Age (years)	37.3 (13.4)	36 (12 - 85)
ALT (U/L)	26.4 (30.3)	19 (0 - 893)
AST (U/L)	26.0 (34.8)	22 (10 - 1530)
BIL (mg/dL)	0.5 (0.3)	0.5 (0.1 - 4.5)

Background characteristics	Mean (SD)	Median (range)
ALB (g/dL)	4.5 (0.3)	4.4 (0.5 - 5.8)
CrCL (mL/min)	114.6 (32.4)	111.0 (14.2 – 354.6)
Scr (mg/dL)	0.79 (0.28)	0.77 (0.37 – 7.14)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	87.6 (20.6)	85.8 (9.7 – 242.9)
eGFRabs (mL/min)	84.3 (21.4)	82.6 (10.6 – 278.8)
Formulation (Suspension : Tablet) [a]	62 (2.7%) : 2258 (97.3%)	
Sex (Male : Female) [a]	1359 (58.6%) : 961 (41.4%)	
Adolescent (12 to < 18 years : ≥ 18 years) [a]	34 (1.5%) : 2286 (98.5%)	
Race (Asian : White : Others) [a]	2183 (94.1%) : 104 (4.5%) : 33 (1.4%)	
Country (Japan : Korea : Vietnam : World) [a]	1512 (65.2%):130 (5.6%):446 (19.2%): 232 (10.0%)	
Health status (Healthy : Standard Risk : High Risk) [a]	260 (11.2%) : 2017 (86.9%) : 43 (1.9%)	

ALB = albumin; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BIL = total bilirubin; BMI = body mass index; CrCL = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; eGFRabs = absolute estimated glomerular filtration rate; Scr = serum creatinine; SD = standard deviation

a Number of participants (percentage of all participants).

出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-022-B_Table 1

PPK 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)，体重，年齢，AST，ALT，BIL，ALB，CrCL，eGFR，eGFRabs 及び健康状態 (健康被験者，標準リスク患者及びハイリスク患者) を候補として検討した．その結果，CL/F 及びみかけの中心コンパートメントの分布容積に対して体重が，吸収速度定数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，その他の項目は共変量として選択されなかった．参照集団 PPK の PPK パラメータの推定値を表 2.7.2.3-5 に示す．

表 2.7.2.3-5 参照集団 PPK の PPK パラメータの推定値

パラメータ	Units	Estimates (95% CI)	%RSE
Ka	(1/hr)	1.53 (1.29 – 1.77)	8.0
CL/F	(L/hr)	0.218 (0.215 – 0.221)	0.8
Vc/F	(L)	15.1 (14.5 – 15.7)	2.2
Q/F	(L/hr)	0.519 (0.356 – 0.682)	16.0
Vp/F	(L)	2.52 (1.93 – 3.11)	11.9
Effect of food on Ka		0.642 (0.451 – 0.833)	15.2
Effect of formulation on Ka		0.356 (0.294 – 0.418)	8.9
Effect of body weight on CL/F		0.571 (0.499 – 0.643)	6.4
Effect of body weight on Vc/F		0.948 (0.863 – 1.03)	4.6
Inter-individual variability			
Ka	%	99.8 (91.8 – 107.2)	7.9
CL/F	%	26.4 (24.2 – 28.4)	8.1
Covariance between CL/F and Vc/F		0.0237 (0.0186 – 0.0288) (R = 0.566)	11.1
Vc/F	%	15.9 (14.0 – 17.5)	11.2
Intra-individual variability			
Proportional residual error	%	20.4 (19.2 – 21.6)	2.9

CI = confidence interval; CL/F = apparent total clearance; Ka = absorption rate constant; Q/F = apparent intercompartmental clearance; R = coefficient of correlation; %RSE = relative standard error in percent; Vc/F = apparent central volume; Vp/F = apparent peripheral volume

Ka = 1.53 × (0.642 for food) × (0.356 for formulation)

CL/F = 0.218 × (body weight/63.5) $^{0.571}$

Vc/F = 15.1 × (body weight/63.5) $^{0.948}$

Q/F = 0.519

Vp/F = 2.52

food: administration within 2 hours after a meal (1 for other)
formulation: tablet (1 for suspension).
出典：5.3.3.5-02_S-217622-CPK-022-B_Table 4

2.7.2.3.3 小児集団と参照集団の薬物動態の比較

T1231 試験の小児集団の血漿中濃度の実測値と参照集団 PPK からシミュレーションした参照集団の血漿中濃度の分布を比較し，小児集団 PPK からシミュレーションした小児集団の曝露量と参照集団 PPK に基づく T1221 試験の推定曝露量を比較し，本剤投与後の小児集団の薬物動態を考察した．

T1231 試験の小児集団の血漿中濃度の実測値及び参照集団 PPK からシミュレーションした参照集団の血漿中濃度の分布を T1231 試験の体重別に図 2.7.2.3-1 に示す．T1231 試験の血漿中濃度の実測値のうち，参照集団 PPK からシミュレーションした血漿中濃度の分布を下回ったのはわずかであり，大部分は参照集団 PPK からのシミュレーションの 90%予測区間内又は上限を超えていたことから，小児集団で設定した体重ごとの用法用量 (表 2.7.2.1-1 参照) で本剤を投与した時の血漿中濃度は参照集団と同程度以上であることが確認された．

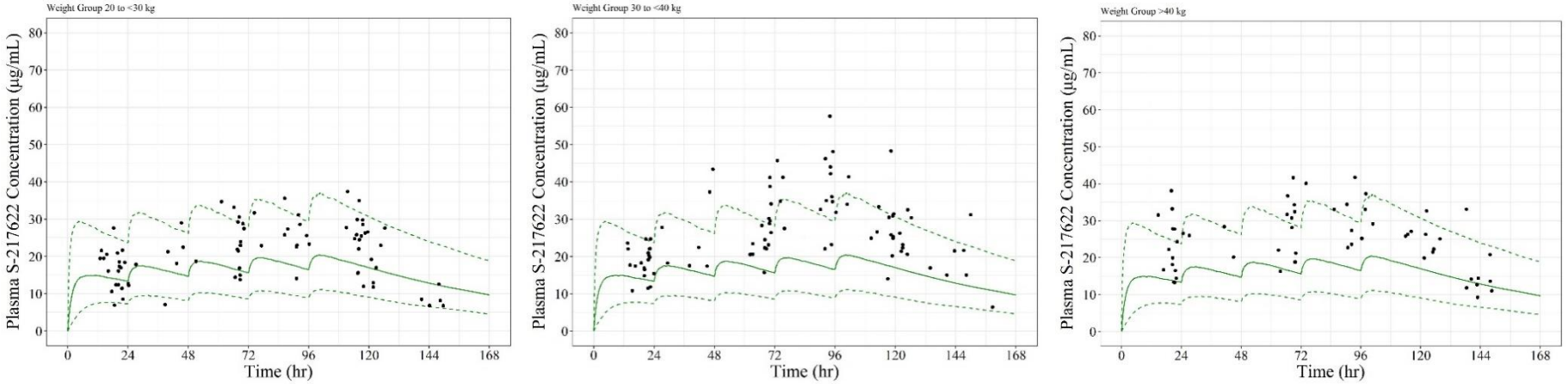
次に，体重ごとの用法用量で小児集団に投与した時の曝露を比較するため，小児集団 PPK を用いてシミュレーションを行い，以下のパラメータを体重別 (20 kg 以上 30 kg 未満，30 kg 以上 40 kg 未満，40 kg 以上) に算出した．

- Day 1 及び day 5 の C_{max} として，初回投与後 4 時間の血漿中濃度及び初回投与後 100 時間の血漿中濃度
- Day 1 及び day 5 の血漿中トラフ濃度 (C_{trough}) として，C_{24} 及び初回投与後 120 時間の血漿中濃度
- Day 1 及び day 5 の 1 日当たりの血漿中濃度–時間曲線下面積 (AUC) として，初回投与後 24 時間までの AUC 及び初回投与後 96 時間から 120 時間までの AUC

これらの推定曝露量を参照集団 PPK に基づく T1221 試験の参照集団の推定曝露量と比較した結果を図 2.7.2.3-2 に示す．小児集団 PPK のいずれの体重別のいずれの時点の C_{max}，C_{trough} 及び AUC も，T1221 試験の 375/125 mg (既承認用法用量) 投与時と同程度であり，その 2 倍の用法用量であり忍容性が確認されている 750/250 mg 投与時を上回らなかった．また，小児集団 PPK のいずれの体重別のいずれの時点の C_{trough} 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濃度に相当するヒト血漿中濃度 (6.09 μg/mL) [1] を大部分で上回った．

このことから，T1231 試験で設定した体重ごとの用法用量を小児集団に投与した時の本剤の曝露は，T1221 試験 Phase 3 Part の 375/125 mg で有効性が確認された参照集団での曝露と類似していると考えられた．

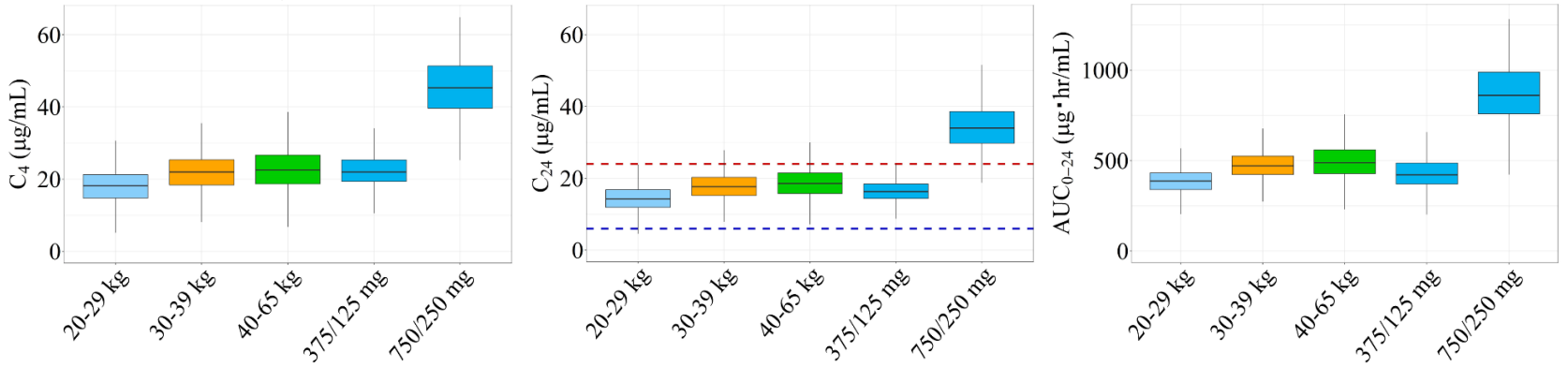
図 2.7.2.3-1 T1231 試験の小児集団の血漿中濃度の実測値及び参照集団 PPK からシミュレーションした参照集団の血漿中濃度の分布



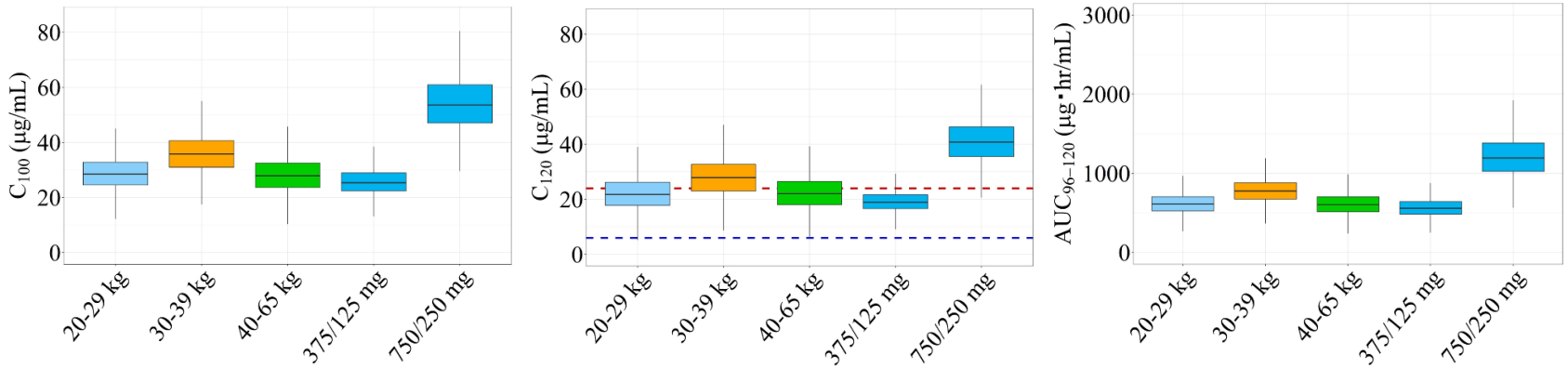
S-217622 = Ensitrelvir
左図：20 kg 以上 30 kg 未満，中央図：30 kg 以上 40 kg 未満，右図：40 kg 以上.
プロット：実測値 (初回投与時からの経過時間でプロット).
緑実線：PPK パラメータ (参照集団 PPK) による中央値の推移.
緑点線の範囲：PPK パラメータ (参照集団 PPK) による 90%予測区間.
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-025-B_Figure 11

図 2.7.2.3-2 小児集団 PPK からシミュレーションした小児集団の曝露量と参照集団 PPK に基づく T1221 試験の推定曝露量の比較

(a) Day 1 の C_{max} (C_4)，C_{trough} (C_{24}) 及び AUC (AUC_{0-24})



(b) Day 5 の C_{max} (C_{100})，C_{trough} (C_{120}) 及び AUC (AUC_{96-120})



AUC = area under the plasma concentration-time curve; $AUC_{0-24\ (96-120)}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 (96 to 120) hours post first dose;
$C_{4\ (24,100,120)}$ = plasma concentration at 4 (24, 100, 120) hours post first dose; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{trough} = plasma trough concentrations
20-29 kg = 20 kg 以上 30 kg 未満，30-39 kg = 30 kg 以上 40 kg 未満，40-65 kg = 40 kg 以上.
箱中央線：中央値，箱の下端：第 1 四分位点，箱の上端：第 3 四分位点，ひげの下端：第 1 四分位点 − 1.5 × 四分位範囲，ひげの上端：第 3 四分位点 + 1.5 × 四分位範囲.
青点線：6.09 µg/mL (マウス感染モデルで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濃度に相当するヒト血漿中濃度) [1]
赤点線：23.7 µg/mL (マウス感染モデルで肺内ウイルス力価を 3 log_{10} [$TCID_{50}$/mL] 低下させるために必要な血漿中濃度に相当するヒト血漿中濃度) [1]
出典：5.3.3.5-01_S-217622-CPK-025-B_Figure 12

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

T1231 試験で本剤を投与された被験者の鼻咽頭又は鼻腔ぬぐい液から採取した投与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，本剤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．

T1231 試験の ITT 集団の本剤群 77 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 27 例のうち 3 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．本剤群で検出されたアミノ酸置換は，M49L，P96H，C128R が各 1 例であった．

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，M49L のアミノ酸置換を有する変異体に対する本剤の 50%有効濃度 (EC_{50}) は野生型と比較して 17 倍高く，感受性低下が認められた．なお，P96H 及び C128R は本剤の結合部位から 5 Å 以上離れている位置のアミノ酸変異であり，それぞれ 1 例しか認められていないため，遺伝子組換えウイルスを用いた感受性評価は実施しなかった．