

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第2部 (モジュール2): CTDの概要 (サマリー)

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

2.7.5 目次

2.7.5 参考文献	2.7.5-3
------------------	---------

2.7.5 参考文献

(1) 生物薬剤学及び関連する分析法

参考文献なし

(2) 臨床薬理

- 1) Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 4515-20.
- 2) 2008/09 インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ (A/H1N1) オセルタミビル耐性株 (H275Y*) の国内発生状況 [第2報]. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 IASR 2009; 30: 101-6.
- 3) Johnston SL. 2002. Anti-influenza therapies. *Virus Res.* 82, 147-52

(3) 有効性

参考文献なし

(4) 安全性

参考文献なし

ラピアクタ点滴用バッグ 300mg
ラピアクタ点滴用バイアル 150mg

第2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

2.7.6 目次

2.7.6 個々の試験のまとめ.....	2.7.6-6
2.7.6.1 健康成人におけるPK試験.....	2.7.6-7
2.7.6.1.1 国内第1相 静脈内反復投与試験	2.7.6-7
2.7.6.1.2 国内第1相 静脈内高用量試験	2.7.6-20
2.7.6.1.3 海外第1相 静脈内単回投与試験 (Hi-05-101).....	2.7.6-31
2.7.6.1.4 海外第1相 静脈内反復投与試験 (Hi-06-102).....	2.7.6-38
2.7.6.1.5 海外第1相 静脈内単回/反復投与試験 (Hi-06-103)	2.7.6-46
2.7.6.2 内因性要因を検討したPK試験	2.7.6-61
2.7.6.2.1 海外第1相腎障害患者に対する静脈内PK試験 (Hi-06-105)	2.7.6-61
2.7.6.2.2 海外第1相 高齢者に対する静脈内PK試験 (Hi-06-104)	2.7.6-70
2.7.6.3 外因性要因を検討したPK試験	2.7.6-80
2.7.6.3.1 海外第1相 筋肉内投与漸増3期クロスオーバーBA試験 (Him-06-111)	2.7.6-80
2.7.6.4 健康成人でのPD試験及びPK/PD試験	2.7.6-94
2.7.6.4.1 海外第1相 静脈内単回投与Thorough QT試験 (BCX1812-106).....	2.7.6-94
2.7.6.5 有効性及び安全性試験.....	2.7.6-107
2.7.6.5.1 第2相 静脈内単回投与試験	2.7.6-107
2.7.6.5.2 第3相 静脈内単回投与試験	2.7.6-136
2.7.6.5.3 第2相 重篤なインフルエンザ患者に対する静脈内投与試験.....	2.7.6-187
2.7.6.6 非対照試験	2.7.6-210
2.7.6.6.1 第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験	2.7.6-210

2.7.6 略号一覧表

略号	略号内容
Ae	尿中排泄量
Age	年齢
BID	1日2回投与
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後0から濃度測定可能最終時点までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	投与後0から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	投与後0から投与間隔経過後までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-12hr}	投与後0から12時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-48hr}	投与後0から48時間までの濃度-時間曲線下面積
BMI	肥満度の尺度 = 体重 (kg) / {身長 (m)} ²
BWT	体重
CK	クレアチンキナーゼ
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CL	全身クリアランス
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL _R	腎クリアランス
C _{max}	最高濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
ΔQTc	ベースライン補正した QTc 間隔平均値の差
ΔΔQTc	ペラミビルあるいはモキシフロキサシン投与後とプラセボ投与後の時間対応、ベースライン補正した QTc 間隔平均値の差
ER	透析による除去率
ESRD	末期腎障害患者 (end-stage renal disease)
Gender	性別
HED	ヒト相当量
IC ₅₀	50%阻害濃度

IIWS	インフルエンザが健康に及ぼす影響の基準 (活動の評価)
inf	無限大 (infinity)
ITTI	Intent-To-Treat-Infected
LDH	乳酸脱水素酵素
LC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
λ_z	消失速度定数
MFLX	モキシフロキサシン
MG	ミクログロブリン
MRSD	推奨最大開始用量
MRT	平均滞留時間
MTD	最大耐容量
NA	ノイラミニダーゼ
NAG	N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ
ω	個体間変動
OP	オセルタミビルリン酸塩
PBO	プラセボ
PK	薬物動態
PPK	ポピュレーション薬物動態
PPS	Per Protocol Set
Q_1	コンパートメント1と2の間のクリアランス
Q_2	コンパートメント1と3の間のクリアランス
QD	1日1回投与
QT	QT 間隔
QTc	QT 間隔の補正值
QTcB	QT 間隔の Bazett 式による補正值
QTcF	QT 間隔の Fridericia 式による補正值
QTcI	QT 間隔の個人ごとの補正值
RAT	迅速抗原検査 (Rapid Antigen Test)
Region	地域 (日本, 韓国及び台湾の東アジア地域)
Scr	血清中クレアチニン濃度
σ	個体内変動
$t_{1/2,z}$	終末相半減期
TCID ₅₀	50%組織培養感染価
Tmax	最高濃度到達時間
Total Ae	単位時間後までの累積尿中排泄量
Ur	尿中排泄率
Ur,total	総投与量に対する最終測定時間までの累積尿中排泄率

V_1	セントラルコンパートメント (コンパートメント 1) の分布容積
V_2	末梢コンパートメント (コンパートメント 2) の分布容積
V_3	末梢コンパートメント (コンパートメント 3) の分布容積
V_d	分布容積
V_{ss}	定常状態の分布容積
V_z	終末相分布容積
V_z/F	見かけの終末相分布容積

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験のまとめの一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

臨床試験一覧表と個々の試験の概要を、第 5 部の試験報告書の添付順序と同じ順序で記載した。なお、有害事象名は MedDRA 用語 (Ver. 11.1) に読み替えたものではなく、治験総括報告書に記載されたものを優先した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
臨床薬物動態 (PK) 試験						
健康成人における PK 試験	12T0611	2.7.6.1.1	国内第 1 相 静脈内反復投与試験	国内	評価	5.3.3.1-01
	14T0612	2.7.6.1.2	国内第 1 相 静脈内高用量試験	国内	評価	5.3.3.1-02
	Hi-101	2.7.6.1.3	海外第 1 相 静脈内単回投与試験	海外	参考	5.3.3.1-03
	Hi-102	2.7.6.1.4	海外第 1 相 静脈内反復投与試験	海外	参考	5.3.3.1-04
	Hi-103	2.7.6.1.5	海外第 1 相 静脈内単回/反復投与試験	海外	参考	5.3.3.1-05
内因性要因を検討した PK 試験	Hi-105	2.7.6.2.1	第 1 相 腎障害患者に対する静脈内 PK 試験	海外	評価	5.3.3.3-01
	Hi-104	2.7.6.2.2	第 1 相 高齢者に対する静脈内 PK 試験	海外	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した PK 試験	Him-111	2.7.6.3.1	第 1 相 筋肉内投与での漸増 3 期クロスオーバー BA 試験 (プロベネシドとの薬物相互作用試験)	海外	評価	5.3.3.4-01
臨床薬力学 (PD) 試験						
健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験	BCX1812-106	2.7.6.4.1	第 1 相 静脈内投与での Thorough QT/QTc 試験	海外	評価	5.3.4.1-01
有効性及び安全性試験						
申請適応症に関する比較対照試験	22T0621	2.7.6.5.1	第 2 相 静脈内単回投与試験	国内	評価	5.3.5.1-01
	15T0631	2.7.6.5.2	第 3 相 静脈内単回投与試験	国内及び東アジア	評価	5.3.5.1-02
	BCX1812-201	2.7.6.5.3	第 2 相 重篤なインフルエンザ患者に対する静脈内投与試験	海外 (米国他)	参考	5.3.5.1-03
非対照試験						
非対照試験	16T0632	2.7.6.6.1	第 3 相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験	国内	評価	5.3.5.2-01

2.7.6.1 健康成人における PK 試験

2.7.6.1.1 国内第 1 相 静脈内反復投与試験

添付資料 5.3.3.1-01

2.7.6.1.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1 国内第 1 相 静脈内反復投与試験の試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	12T0611
目的	日本人健康成人男性にペラミビルを反復静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。
治験デザイン	単一施設プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	日本人健康成人男性 (20 歳以上 40 歳未満)
投与量	Step I-1: ペラミビルを 100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間 (2 日目は休薬) Step I-2: ペラミビルを 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間 (2 日目は休薬) Step I-3: ペラミビルを 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 8 日間 (2 日目は休薬) Step II: ペラミビルを 400 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 8 日間 (1 日目と 8 日目は 1 日 1 回, 2 日目は休薬)
投与方法	15 分間で点滴静注 (投与 1 日目と 8 日目は絶食下)
症例数	Step I, II とも各群 8 例 [実薬 6 例, プラセボ (生理食塩液) 2 例] 合計 32 例 (実薬 24 例, プラセボ 8 例)
観察・検査項目及び実施時期	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状・他覚所見 ・バイタルサイン [血圧 (臥位), 脈拍数 (臥位), 呼吸数 (臥位), 体温], 体重 ・12 誘導心電図 ・脳波検査 ・臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査) ・薬物動態: 血漿, 咽頭うがい液, 鼻腔洗浄液及び尿中の薬物濃度測定 観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.1.1-2 を参照。
評価方法 (項目) 及び評価基準	【薬物動態の評価基準】 ペラミビル投与後の血漿中及び尿中未変化体濃度, 並びに尿量を測定し, 本剤 100 mg, 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回投与時, 並びに 400 mg 1 日 2 回投与時の初回及び最終回投与時の薬物動態パラメータを比較し, 各投与群間で検討した。また, 咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中の薬物濃度より, 上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中濃度を算出し, 薬物移行を検討した。Step I-3 では血漿中及び尿中代謝物の検索を行った。 薬物動態パラメータとして血漿中, 咽頭分泌液中及び鼻腔分泌液中それぞれの最高濃度 (C _{max}), 最高濃度到達時間 (T _{max}), 消失速度定数 (λ_z), 消失相半減期 ($t_{1/2,z}$), 投与後 0 から濃度測定可能最終時点までの濃度時間曲線下面積 (AUC _{0-t}), 投与後 0 から投与間隔時間までの濃度時間曲線下面積 (AUC ₀₋), 投与後 0 から無限大時間までの濃度時間曲線下面積 (AUC _∞), 全身クリアランス (CL), 平均滞留時間 (MRT), 定常状態の分布容積 (V _{ss}), 尿中排泄率 [Ur (%)] 及び総投与量に対する最終測定時間までの累積尿中排泄率 [Ur _{total} (%)] を算出した。
検定・解析方法	血漿中, 尿中及び上気道分泌液中のペラミビルの薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法にて算出した。用量比例性について回帰分析を用い検討した。各種薬物動態パラメータについて分散分析 (ANOVA) を行い, 反復投与時の薬物動態より, 蓄積性, 時間不変性及び用量非依存性を評価した。上気道分泌液中の薬物動態パラメータ C _{max} , T _{max} 及び AUC について, 血漿中薬物動態パラメータに対する比の算出並びに反復投与による影響を検討した。
治験実施施設	
治験期間	20 年 月 月

表 2.7.6.1.1-2 観察・検査項目及び実施時期 (Step I, II 共通)

調査・観察・検査項目	実施時期 (日)	スクリーニング	入院 -2	入院 -1	入院 (投与2日前から投与12日目)												退院 12	事後 検査 15	
					1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
					投与前	投与後													
説明・同意取得		●																	
被験者特性の調査		●	●	●															
治験薬投薬 ^{a)}				●		●	●	●	●	●	●	●							
観察	自覚症状・他覚所見 ^{b)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	有害症状発現の有無					● (随時)													
検査	バイタルサイン ^{c)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	12誘導心電図 ^{d)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	脳波検査 ^{e)}	●	●			←			●			→						●	
	尿中乱用薬物検査	●	●																
	免疫学的検査等 (TPEIA 法, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗体)	●																	
臨床検査 ^{f)}	血液学的検査	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	凝固線溶系検査	●		●															
	血液生化学的検査	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	CRP	●		●															
	電解質	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	尿検査 (スポット尿)	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	尿検査 (蓄尿) ^{g)}			←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←		
蓄尿			投与前日朝 9:00~11 日目朝 9:00 まで 12 時間ごとに蓄尿																
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{h)}			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	血漿中薬物代謝物検索用採血 ⁱ⁾			●	●	●						●	●						
	咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中薬物濃度測定用検体採取 ^{j)}			●	●	●	●					●	●	●					
	尿中薬物濃度測定用検体採取 ^{k)}			←													→		
	尿中薬物代謝物検索用検体採取 ^{l)}			←									←				→		

- : 実施
- a) 治験薬投薬 (投与開始時刻は 1 人目の被験者の投与開始時刻, 以降順次投与を開始する)
 - Step I : 1 日目 1 回投与 (投与開始時刻は 9:00)
 - 3~8 日目 1 日 1 回 6 日間投与 (投与開始時刻は 9:00, 2 日目は投与なし)
 - Step II : 1 日目, 8 日目 1 回投与 (投与開始時刻は 9:00)
 - 3~7 日目 1 日 2 回 5 日間投与 (投与開始時刻は 9:00 及び 21:00, 2 日目は投与なし)
- b) 自覚症状及び他覚所見
 - スクリーニング時, 投与前日, 事後検査: 随時
 - 1, 8 日目 : 投与 1 時間前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目
 - 2 日目 : 初回投与開始後 24, 36 時間目
 - 3~7 日目 : 朝投与 1 時間前, 朝投与開始後 0.25, 4, 8, 12 時間目 (Step II では夕投与前)
 - 9~12 日目 : 最終投与開始後 24, 36, 48, 72, 100 時間目
- c) バイタルサイン[血圧 (臥位), 脈拍数 (臥位), 呼吸数 (臥位), 体温, 体重*]
 - スクリーニング時, 投与前日, 事後検査: 随時
 - 1, 8 日目 : 投与 1 時間前, 投与開始後 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目
 - 2 日目 : 初回投与開始後 24, 36 時間目
 - 3~7 日目 : 朝投与 1 時間前, 朝投与開始後 0.25, 4, 8, 12 時間目 (Step II では夕投与前)
 - 9~12 日目 : 最終投与開始後 24, 36, 48, 72, 100 時間目

- * 体重は1日1回測定 (スクリーニング時, 投与前日, 事後検査: 随時, 1~8日目: 8:00, 9~12日目: 最終投与開始後 24, 48, 72, 100 時間目)
- d) 心電図 (安静時 12 誘導心電図)
スクリーニング時, 事後検査: 随時
投与前日 : 投与1日目と同一時刻
1, 8日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.25, 1, 2, 3, 6, 12 時間目
2日目 : 初回投与開始後 24, 36 時間目
3~7日目 : 朝投与1時間前, 朝投与開始後 0.25 時間目
9~12日目 : 最終投与開始後 24, 48, 72, 100 時間目
- e) 脳波検査 (標準脳波)
スクリーニング時, 投与前日及び事後検査: 随時
3~7日目のいずれか: 朝投与開始後 0.25~1 時間目及び3~5 時間目に1回 (計2回測定)
- f) 臨床検査
実施時期
血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査:
スクリーニング時, 事後検査: 随時
1, 3, 5, 8日目: 朝投与2時間前
2日目 : 初回投与開始後 24 時間目
9日目 : 最終投与開始後 24 時間目
10日目 : 最終投与開始後 48 時間目
11日目 : 最終投与開始後 72 時間目
LDH 又は CK が施設基準値の2倍以上を示した場合, 残余検体を用いて当該項目のアイソザイムを測定 (スクリーニング時以外).
凝固線溶系検査 : スクリーニング時, 1日目投与2時間前
AST, ALT が施設基準値を上回った場合, 次の検査時からは AST, ALT が正常に戻るまで PT も血液検査に併せて測定.
CRP : スクリーニング時, 1日目投与2時間前
- g) 尿検査 (蓄尿)
実施時期: 初回投与開始 24 時間前~初回投与前, 1~2日目, 2~3日目, 4~5日目, 7~8日目, 8~9日目, 9~10日目, 10~11日目 (最終投与開始後 72 時間目). 24 時間蓄尿から採取. クレアチニンクリアランスは 24 時間法にて算出. 尿中蛋白は 1日 (24 時間) 量として算出.
- h) 血漿中薬物濃度測定用採血
1, 8日目 : 投与直前, 投与開始後 0.25 (点滴終了直前), 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目
2日目 : 初回投与開始後 24, 36 時間目
3~7日目 : 朝投与直前
9~11日目 : 最終投与開始後 24, 36, 48, 72 時間目
- i) 血漿中薬物代謝物検索用採血 (Step I-3 群のみ実施)
1日目 : 初回投与直前, 投与開始後 0.25 (点滴終了直前), 1, 4 時間目
8日目 : 投与開始後 0.25 (点滴終了直前), 1, 4 時間目
2, 9日目 : 初回及び最終投与開始後 24 時間目
- j) 咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中薬物濃度測定用検体採取 (BUN 測定用採血を同一時刻に実施)
1, 8日目 : 投与直前, 投与開始後 0.5, 2, 6, 12 時間目
2日目 : 初回投与開始後 24 時間目
3日目 : 朝投与直前
9~10日目 : 最終投与開始後 24, 48 時間目
- k) 尿中薬物濃度測定用検体採取
投与前日~11日目: 初回投与開始 12 時間前から最終投与開始後 72 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿
- l) 尿中薬物代謝物検索用検体採取 (Step I-3 群のみ実施)
投与前日~2日目: 初回投与開始 12 時間前~投与開始, 投与開始~12 時間目, 12~24 時間目
8~9日目 : 最終投与開始~12 時間目, 12~24 時間目

【用法・用量の設定根拠】

米国の静脈内投与第2相臨床試験において200及び400 mg 1日1回5日間での用法が検討されており、本邦における臨床推奨用量も海外試験と同一用量で1日1回投与の可能性が高いと考えた。

Step Iでは本剤100, 200及び400 mg又はプラセボを1日1回8日間(2日目休薬)投与とした。米国の第1相臨床試験では8 mg/kg/日(日本人平均体重を60 kgとすると480 mg/日に相当)10日間までの範囲で高い忍容性が確認されている。ペラミビルは大部分が尿中へ未変化体として排泄される腎排泄型の化合物であることを考えると代謝の人種差に起因した薬物動態差は考えにくいことから、海外試験と同様に用量線形性が確認できると推察し、本治験での最大投与量(400 mg 1日1回)でも、日本人健康成人での安全性に問題はないと判断した。ただし、日本人における初めての第1相臨床試験であることから低用量群から投与を開始し、順次増量することとした。

海外の第1相臨床試験では1日2回反復投与の用法で8 mg/kg/日まで忍容性、薬物動態が評価されているため、Step IIでは同様の用法で検討を行うこととした。静脈内反復投与の治療対象となる入院管理が必要な重症患者や易感染性患者に対しては、有効性を確保するため、トラフ濃度を高くする必要性が想定された。また、市販後、種々の背景を有する患者に広く使用されることを考慮すると、想定される臨床推奨用量より更に高用量での忍容性を確認しておく必要があると考えた。そのため、Step IIの用量はStep Iの最大用量400 mg 1日1回に対し、400 mg 1日2回投与(1日量800 mg)に設定した。本用量での忍容性はこれまでに未確認であることから、Step Iで400 mgまでの1日1回反復投与時の安全性・忍容性確認後にStep IIに移行することとした。

【症例数の設定根拠】

本治験の目的はペラミビルの安全性、忍容性及び薬物動態の検討であり、第1相臨床試験として一般的な例数と考えられる1群あたりペラミビル群6例、プラセボ群2例の合計8例とした。また、治験薬投与開始前のスクリーニング検査等で不適格になる被験者を想定し、各群3例程度の予備被験者を選定した。

2.7.6.1.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

スクリーニングの結果から治験責任医師が、被験者として適格と判断した症例 11 例×4 群、計 44 例を投与前々日に入院させた。そのうち各群 3 例は補欠とし、治験薬投与候補者 32 例を投与日に決定した。

本治験の収集症例 32 例において、未完了例はなく、全ての症例が完了例であった。

(2) 被験者背景

全被験者 32 例の人口統計学的特性について、Step ごと、投与量群別に表 2.7.6.1.1-3 に示した (Step ごとにプラセボを投与した被験者をまとめてプラセボ投与群とした)。各投与群において被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.1-3 被験者の背景

		【Step I】			
投与群		ペラミビル 100 mg	ペラミビル 200 mg	ペラミビル 400 mg	プラセボ
被験者数		6	6	6	6
年齢 (歳)	平均値	26.2	24.0	23.8	23.5
	標準偏差	6.6	3.5	3.5	2.4
	最小値	21.0	20.0	20.0	21.0
	中央値	24.0	24.5	23.0	22.5
	最大値	39.0	28.0	29.0	27.0
身長 (cm)	平均値	168.63	172.52	173.47	172.73
	標準偏差	5.12	3.38	5.80	5.93
	最小値	163.40	168.40	164.60	165.00
	中央値	167.90	172.40	174.25	173.70
	最大値	178.40	176.40	181.10	179.20
体重 (kg)	平均値	61.65	65.92	63.05	62.43
	標準偏差	8.32	5.68	5.98	7.82
	最小値	54.70	59.90	53.30	50.40
	中央値	59.25	64.45	63.60	62.40
	最大値	76.80	74.70	68.80	73.60
BMI (kg/m ²)	平均値	21.62	22.13	20.95	20.88
	標準偏差	2.08	1.44	1.53	1.82
	最小値	19.40	19.90	18.60	18.50
	中央値	21.00	22.25	21.00	20.85
	最大値	24.10	24.00	22.80	23.20

【Step II】		
投与群	ペラミビル 400 mg 1日2回	プラセボ
被験者数	6	2
年齢 (歳)	平均値	22.0
	標準偏差	2.0
	最小値	21.0
	中央値	21.0
	最大値	26.0
身長 (cm)	平均値	171.18
	標準偏差	4.78
	最小値	165.60
	中央値	171.50
	最大値	177.00
体重 (kg)	平均値	65.63
	標準偏差	4.36
	最小値	59.90
	中央値	65.75
	最大値	71.80
BMI (kg/m ²)	平均値	22.42
	標準偏差	1.50
	最小値	20.70
	中央値	22.60
	最大値	24.20

(3) 有効性

本試験は健康成人男性を対象とした第1相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビル投与後の血漿中及び尿中ペラミビル未変化体濃度並びに尿量より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出し、初回及び最終投与間で、また各投与量群間で比較した。用量比例性について回帰分析によって評価した。また、投与1日目及び投与8日目のC_{max}及びAUCの比を用い薬物動態の蓄積性、時間不変性を評価した。更に、上気道分泌液（咽頭分泌液及び鼻腔分泌液）中への薬物移行性の検討のため、各被験者から得られた咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中の薬物濃度を測定した。咽頭うがい液中、鼻腔洗浄液中及び血清中尿素窒素濃度により補正した上で、咽頭分泌液中及び鼻腔分泌液中の薬物濃度を算出し、薬物動態パラメータを算出した。Step I-3において血漿中及び尿中代謝物の検索を行った。

(A) 血漿中薬物動態

各投与群における血漿中ペラミビル濃度についての薬物動態パラメータ要約統計量を表2.7.6.1.1-4に示した。ペラミビルの100~400 mg単回投与（Step I）でのC_{max}及びAUC_{inf}は投与量に比例して増加した。投与1日目から8日目における血漿中トラフ濃度推移から、反復投与開始後3日以内に定常状態に達することが示唆された。

Step I及びStep IIにおける反復投与時の初回投与時及び最終投与時のCLの幾何平均値は、それぞれ5.74~6.36 L/hr及び6.06~6.61 L/hrとほぼ同程度であった。また、最終投与時のt_{1/2,z}

の幾何平均値は 20.7~30.1 時間であった。

表 2.7.6.1.1-4 血漿中ペラミビル濃度の薬物動態パラメータ要約統計量

Step		Step-I						Step-II	
1回の投与量 (mg)		100		200		400		400	
1日の投与回数		1						2 ^{a)}	
評価対象例数		6		6		6		6	
投与日		1	8	1	8	1	8	1	8
C _{max} (ng/mL)	平均値	11200	10900	21100	19800	46800	45300	50500	45800
	標準偏差	2900	2000	1600	2300	7000	8000	3800	5800
	幾何平均値	10800	10800	21000	19600	46300	44700	50400	45400
AUC ^{b)} (ng hr/mL)	平均値	17513	16436	33695	30358	63403	65409	68784	66182
	標準偏差	2001	1540	3622	2980	8620	9498	6187	5169
	幾何平均値	17423	16377	33532	30231	62904	64825	68547	66017
t _{1/2,z} (hr)	平均値	6.7	23.6	4.0	28.4	5.4	29.3	3.8	30.1
	標準偏差	4.6	9.1	0.2	3.3	3.8	0.9	0.1	1.4
	幾何平均値	5.6	20.7	4.0	28.2	4.7	29.3	3.8	30.1
CL (L/hr)	平均値	5.77	6.13	5.99	6.64	6.41	6.23	5.86	6.07
	標準偏差	0.61	0.56	0.65	0.69	0.90	0.93	0.55	0.46
	幾何平均値	5.74	6.11	5.96	6.61	6.36	6.17	5.84	6.06
MRT (hr)	平均値	2.64	-	2.65	-	2.44	-	2.58	-
	標準偏差	0.33	-	0.27	-	0.28	-	0.23	-
	幾何平均値	2.62	-	2.63	-	2.43	-	2.57	-

a) 投与1及び8日目は1回投与

b) 初回投与時は AUC_{inf}, 最終回投与時は AUC_r

(a) 蓄積性

ペラミビル 100~400 mg を 1 日 1 回あるいは 2 回反復投与した際の血漿中濃度の蓄積性を分散分析により検討し、その結果を表 2.7.6.1.1-5 に示した。C_{max} 及び AUC の初回投与時と最終投与時の平均蓄積比は 1 に近く (C_{max} : 0.902~0.996, AUC : 0.907~1.036), 反復投与による蓄積性はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.1.1-5 反復投与による C_{max} 及び AUC への影響についての分散分析結果

Step	パラメータ	投与量 (mg)	比 (最終回/初回)	90%信頼区間	
				下限	上限
Step I	C _{max}	100	0.996	0.827	1.200
		200	0.934	0.860	1.013
		400	0.964	0.840	1.106
	AUC ^{a)}	100	0.945	0.919	0.971
		200	0.907	0.851	0.966
		400	1.036	1.003	1.070
Step II	C _{max}	400	0.902	0.829	0.982
	AUC ^{b)}	400	0.988	0.948	1.031

a) AUC_r / AUC_r (τ : 24 hr)

b) AUC_r / AUC_r (τ : 12 hr)

(b) 時間不変性

ペラミビル 100~400 mg を 1 日 1 回あるいは 2 回反復投与した際の反復投与による薬物動態への影響 (時間不変性) を、分散分析により検討し表 2.7.6.1.1-6 に示した。初回投与時の AUC_{inf} に対する最終投与時の AUC_T 比は 0.902~1.031 と 1 に近く、ペラミビルの反復投与による薬物動態への影響はないと考えた。

表 2.7.6.1.1-6 ペラミビルの時間不変性についての分散分析結果

Step	パラメータ ^{a)}	投与量 (mg)	比 (最終回/初回)	90%信頼区間	
				下限	上限
Step I	AUC	100	0.940	0.915	0.966
		200	0.902	0.847	0.960
		400	1.031	0.998	1.064
Step II	AUC	400	0.963	0.923	1.005

a) AUC_T / AUC_{inf}

(c) 用量比例性

ペラミビル 100~400 mg を 1 日 1 回あるいは 2 回反復投与した際の投与量比例性を検討し表 2.7.6.1.1-7 に示した。初回投与時の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} 、最終投与時の C_{max} 及び AUC_T の単回帰分析の結果より、傾きは 1 に近く、95%信頼区間は 0.8~1.25 に含まれていた。したがって、ペラミビル 400 mg 投与までの C_{max} 及び AUC に用量比例性が認められた。

表 2.7.6.1.1-7 C_{max} 及び AUC の用量比例性 (単回帰分析)

投与	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
初回	C_{max}	1.050	0.888	1.211
	AUC_{0-t}	0.926	0.824	1.029
	AUC_{inf}	0.926	0.824	1.029
最終回	C_{max}	1.026	0.878	1.174
	AUC_T	0.992	0.888	1.097

(d) 用量非依存性

Step I における初回投与時の $t_{1/2,z}$ 、CL、MRT 及び V_{ss} 、最終投与時の $t_{1/2,z}$ 及び CL の用量非依存性についての分散分析結果を表 2.7.6.1.1-8 に示した。分散分析によるこれらの薬物動態パラメータに対する p 値は 0.270 以上であり、用量に依存しないと考えられた。また、これらの薬物動態パラメータについて用量間の比はいずれも 1 に近く、90%信頼区間は 1 を含んでいた。これらの結果から、 $t_{1/2,z}$ 、CL、MRT 及び V_{ss} はいずれの用量間においても有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-8 Step Iにおける薬物動態パラメータの用量非依存性 (分散分析結果)

投与	パラメータ	p 値	投与量 (mg)	比	90%信頼区間	
			(A vs. B)	(A/B)	下限	下限
初回	$t_{1/2,z}$	0.465	100 vs. 200	1.408	0.878	2.259
			100 vs. 400	1.189	0.741	1.907
			200 vs. 400	0.844	0.526	1.354
	CL	0.351	100 vs. 200	0.962	0.852	1.086
			100 vs. 400	0.902	0.799	1.019
			200 vs. 400	0.938	0.831	1.059
	MRT	0.395	100 vs. 200	0.995	0.888	1.116
			100 vs. 400	1.080	0.963	1.210
			200 vs. 400	1.085	0.968	1.216
	V _{ss}	0.802	100 vs. 200	0.957	0.852	1.075
			100 vs. 400	0.974	0.867	1.094
			200 vs. 400	1.018	0.906	1.143
Ur ^{a)}	0.146	100 vs. 200	1.115	1.012	1.229	
		100 vs. 400	1.094	0.992	1.205	
		200 vs. 400	0.981	0.890	1.081	
最終回	$t_{1/2,z}$	0.270	100 vs. 200	0.735	0.495	1.089
			100 vs. 400	0.707	0.477	1.048
			200 vs. 400	0.963	0.649	1.427
	CL	0.450	100 vs. 200	0.923	0.821	1.038
			100 vs. 400	0.990	0.880	1.113
			200 vs. 400	1.072	0.954	1.206
	Ur ^{a)}	0.030	100 vs. 200	1.153	1.009	1.318
			100 vs. 400	0.920	0.805	1.052
			200 vs. 400	0.798	0.698	0.912

a) Ur: 0~48 hr (Day 1), 168~192 hr (Day 8).

有意水準: 両側 0.10

(B) 尿中排泄率

Step I 及び Step II における尿中排泄率の要約統計量を表 2.7.6.1.1-9 に示した。ペラミビルの Ur の平均値は、初回投与時が 86.25~95.36%、最終投与時が 80.59~99.07%であった。また、Ur, total の平均値は 77.17~92.60%であった。

被験者個々の Ur は Step I-1 では 81.18~100.03%であったが、Step I-2, I-3 及び Step II では、14.03~100.38%、29.20~104.61%及び 28.91~103.52%とばらつきが大きかった。

また、Ur, total は Step I-1, I-2, I-3 及び Step II でそれぞれ 86.98~95.26%、47.12~95.40%、77.84~97.90%及び 57.18~94.38%であった。Step I-2 (200 mg 投与) でばらつきが大きく尿中排泄率が低く見積もられたため、200 mg 投与時と他用量間の比較では有意な差が認められたものの、100 mg 投与と 400 mg 投与間で差はなかった (表 2.7.6.1.1-8)。

表 2.7.6.1.1-9 尿中排泄率 (%) の要約統計量

【Step I-1】

投与開始からの経過時間 (hr)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数	幾何平均値	幾何平均値 %変動係数
0-48	95.36	2.68	92.17	95.35	100.03	2.8	95.33	2.8
48-72	91.66	4.26	85.45	91.45	97.27	4.6	91.58	4.7
72-96	89.40	4.60	81.97	91.36	93.45	5.2	89.30	5.3
96-120	91.78	3.55	86.49	91.24	96.97	3.9	91.73	3.9
120-144	90.27	4.08	85.94	89.28	97.35	4.5	90.19	4.5
144-168	89.42	5.23	81.18	91.26	94.16	5.8	89.29	6.0
168-192	91.26	5.06	83.16	93.54	96.22	5.5	91.14	5.7
0-240	91.47	3.19	86.98	92.49	95.26	3.5	91.42	3.5

【Step I-2】

投与開始からの経過時間 (hr)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数	幾何平均値	幾何平均値 %変動係数
0-48	86.25	11.55	62.76	90.68	92.46	13.4	85.49	15.3
48-72	69.88	29.92	14.03	82.53	90.96	42.8	59.87	83.9
72-96	64.97	24.05	41.44	58.75	96.19	37.0	61.38	38.1
96-120	76.54	29.68	22.70	91.21	98.90	38.8	68.92	62.2
120-144	78.57	25.05	38.73	88.55	99.92	31.9	74.48	39.4
144-168	82.38	15.54	57.69	84.66	99.98	18.9	81.05	20.4
168-192	80.59	17.37	61.35	79.04	100.38	21.6	79.02	22.1
0-240	77.17	17.88	47.12	77.99	95.40	23.2	75.19	26.4

【Step I-3】

投与開始からの経過時間 (hr)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数	幾何平均値	幾何平均値 %変動係数
0-48	87.31	5.42	79.58	87.46	93.08	6.2	87.17	6.3
48-72	92.89	7.60	78.93	96.16	98.76	8.2	92.61	8.6
72-96	82.05	27.92	29.20	93.09	102.35	34.0	75.97	51.3
96-120	93.37	6.79	82.27	94.49	100.97	7.3	93.16	7.4
120-144	93.91	7.17	84.78	96.99	100.55	7.6	93.67	7.8
144-168	98.52	5.79	90.51	99.93	104.61	5.9	98.38	5.9
168-192	99.07	3.67	93.28	99.87	103.59	3.7	99.02	3.7
0-240	92.60	7.47	77.84	95.67	97.90	8.1	92.32	8.6

【Step II】

投与開始からの経過時間 (hr)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数	幾何平均値	幾何平均値 %変動係数
0-48	88.98	6.49	76.79	91.97	93.58	7.3	88.77	7.7
48-60	85.56	11.88	62.87	88.24	97.10	13.9	84.78	15.4
60-72	67.06	28.08	28.91	70.40	95.91	41.9	61.43	50.9
72-84	77.28	25.07	43.22	84.35	103.52	32.4	73.38	37.9
84-96	77.79	21.81	36.21	86.39	93.62	28.0	74.26	37.7
96-108	79.86	20.74	48.82	89.08	101.14	26.0	77.29	29.7
108-120	70.65	26.23	31.59	74.68	96.07	37.1	65.81	45.8
120-132	91.91	1.71	90.46	91.40	95.02	1.9	91.90	1.8
132-144	77.00	20.78	50.09	85.72	95.80	27.0	74.35	30.7
144-156	70.68	22.69	41.91	76.29	95.44	32.1	67.30	36.5
156-168	75.94	24.01	41.04	88.92	93.70	31.6	72.14	38.2
168-180	95.85	2.38	93.16	95.53	100.07	2.5	95.83	2.5
0-240	80.22	12.77	57.18	83.27	94.38	15.9	79.27	17.6

(C) 上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中への薬物移行性

Step I 及び Step II における上気道分泌液中ペラミビル濃度の薬物動態パラメータ要約統計量を表 2.7.6.1.1-10 に示した。ペラミビル 100~400 mg 初回投与時の咽頭分泌液中濃度の T_{max} は平均で 0.75~1.25 時間、鼻腔分泌液中濃度の T_{max} は平均で 0.75~1.75 時間であり、咽頭分泌液中には 200 mg 以上、鼻腔分泌液中には 100 mg 以上の投与で投与後 24 時間目まで平均値で A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼに対する IC₅₀ 値 [0.31~1.92 nmol/L (0.10~0.63 ng/mL)] は 2 ng/mL を超えて推移した。ペラミビル 100~400 mg 投与での上気道分泌液中の薬物濃度は投与量に依存して高くなった。初回投与時の血漿中に対する咽頭分泌液及び鼻腔分泌液の AUC の割合は、3.1~5.6%及び 6.9~9.4%であった。

表 2.7.6.1.1-10 上気道分泌液中の薬物動態パラメータ要約統計量

【咽頭分泌液】

Step 投与量	投与日	T _{max} ^{a)}	C _{max} ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-t} AUC _τ ^{b)} (ng·hr/mL)	比 (咽頭分泌液/血漿)	
					C _{max} 比 ^{b)}	AUC 比 ^{b)}
I-1 100 mg	1	1.00 ± 0.77	173 (50.5)	535 (33.9)	0.016 (76.0)	0.031 (33.8)
	8	1.00 ± 0.77	254 (46.2)	857 (38.7)	0.023 (44.0)	0.052 (40.9)
I-2 200 mg	1	1.25 ± 0.82	608 (61.2)	1893 (47.5)	0.029 (61.2)	0.056 (47.4)
	8	1.00 ± 0.77	553 (39.5)	1708 (37.4)	0.028 (39.9)	0.056 (33.9)
I-3 400 mg	1	0.75 ± 0.61	870 (45.3)	2909 (36.5)	0.019 (38.3)	0.046 (23.3)
	8	0.75 ± 0.61	1060 (49.9)	3386 (49.2)	0.024 (37.8)	0.052 (37.2)
II 400 mg	1	1.00 ± 0.77	1200 (54.3)	3543 (44.6)	0.024 (58.1)	0.052 (39.6)
	8	1.42 ± 0.92	1690 (45.8)	5452 (29.8)	0.037 (46.2)	0.083 (27.7)

a) 平均 ± SD, b) 幾何平均値 (%変動係数)

【鼻腔分泌液】

Step 投与量	投与日	Tmax ^{a)}	Cmax ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-t} AUC _τ ^{b)} (ng·hr/mL)	比 (鼻腔分泌液/血漿)	
					Cmax 比 ^{b)}	AUC 比 ^{b)}
I-1 100 mg	1	0.75 ± 0.61	305 (44.6)	1643 (33.1)	0.028 (47.2)	0.094 (31.3)
	8	1.25 ± 0.82	379 (68.7)	2184 (57.1)	0.037 (73.3)	0.133 (60.8)
I-2 200 mg	1	1.50 ± 0.77	455 (56.9)	2327 (56.7)	0.022 (56.6)	0.069 (47.1)
	8	1.00 ± 0.77	517 (45.1)	2388 (37.6)	0.026 (35.1)	0.079 (34.2)
I-3 400 mg	1	1.50 ± 0.77	1180 (21.9)	4809 (17.2)	0.026 (28.8)	0.076 (22.9)
	8	1.25 ± 0.82	944 (60.0)	4850 (36.2)	0.021 (62.7)	0.075 (39.9)
II 400 mg	1	1.75 ± 0.61	1270 (59.8)	6412 (32.3)	0.025 (58.3)	0.093 (30.9)
	8	1.00 ± 0.77	1340 (140)	5416 (80.1)	0.029 (148)	0.082 (85.7)

a) 平均 ± SD, b) 幾何平均値 (%変動係数)

(D) 血漿中及び尿中代謝物の検索

Step I-3 において、LC/MS/MS 法により血漿中及び尿中の代謝物検索を行った。血漿中及び尿中には、アシルグルクロン酸抱合体、鏡像異性体及びその他未知の代謝物は検出されず、ペラミビル未変化体のみが検出された。

(5) 安全性

(A) 有害事象

発現した有害事象の詳細を表 2.7.6.1.1-11 に示した。有害事象は Step I のみで発現し、Step II では発現しなかった。ペラミビル群では Step I-1 (100 mg 1 日 1 回投与) で軽度の「悪心」が 1 例 1 件、Step I-3 (400 mg 1 日 1 回投与) で中等度の「蕁麻疹」1 例 1 件、軽度の「歯痛」が 1 例 1 件に認められた。治験薬との因果関係は「悪心」が「関連あるかもしれない」、「蕁麻疹」及び「歯痛」が「関連なし」と判定された。いずれの有害事象も発現の翌日には回復した。また、プラセボ投与群で 1 例に治験薬との因果関係が否定されなかった「下痢」及び「口腔内不快感」が各 1 件認められた。程度は軽度であり、無処置で回復した。

表 2.7.6.1.1-11 有害事象の一覧表

群	薬剤 ^{a)}	1 回投与量 (mg)	被験者識別コード	年齢 (歳)	有害事象	程度	発現日 ^{b)}	治験薬の処置	治験薬以外の処置	転帰	持続日数 ^{c)}	因果関係 ^{d)}
I-1	S	100	111	24	悪心	軽度	1 日目	継続	無	回復	2	3
	P	-	118	21	下痢	軽度	3 日目	継続	無	回復	6	3
					口腔内不快感	軽度	1 日目	継続	無	回復	3	3
I-3	S	400	134	22	蕁麻疹	中等度	11 日目	該当せず	有	回復	2	4
			136	27	歯痛	軽度	6 日目	継続	無	回復	2	4

a) S : ペラミビル, P : プラセボ

b) 投与開始後からの日数

c) 転帰が回復又は軽快の場合、「転帰判定日」-「発現日」+1(日)として計算

d) 1:明らかに関連あり, 2:おそらく関連あり, 3:関連あるかもしれない, 4:関連なし

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例、重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.1.3 結論

ペラミビル 100 mg, 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回, 並びに 400 mg 1 日 2 回 8 日間静脈内反復投与した際, 血漿中ペラミビル濃度の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加し, 反復投与による蓄積性はほとんど認められなかった。また, 血漿中及び尿中に代謝物は検出されず, 主に未変化体として尿中に排泄された。上気道分泌液中には血漿中に対して AUC で 3.1~9.4%が移行することが確認された。400 mg までの 1 日 1 回, 並びに 400 mg 1 日 2 回 8 日間静脈内反復投与時の安全性に問題はなく, 忍容性は良好であることが確認された。

表 2.7.6.1.2-2 観察・検査項目及び実施時期

【Step I】

調査・観察・検査項目	実施時期 (日)	スクリーニング	入院		入院 (投与 2 日前から投与 5 日目)					退院	事後検査	
			-2	-1	1		2	3	4	5	8	15
					投与前	投与後						
説明・同意取得		●										
被験者特性の調査		●		●	●							
治験薬投薬 ^{a)}					●							
観察	自覚症状・他覚所見 ^{b)}	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
	有害症状発現の有無								● (随時)			
検査	バイタルサイン ^{c)}	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
	12 誘導心電図 ^{d)}	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●
	脳波検査 ^{e)}	●										
	尿中乱用薬物検査	●		●								
	免疫学的検査等 (TPEIA 法, HBs 抗原, HCV 抗体, HIV 抗体)	●										
臨床検査 ^{f)}	血液学的検査	●			●		●	●	●		●	●
	凝固線溶系検査	●			●							
	血液生化学的検査	●			●		●	●	●		●	●
	CRP	●			●							
	電解質	●			●		●	●	●		●	●
	尿検査 (スポット尿)	●			●		●	●	●		●	●
尿検査 (蓄尿) ^{g)}				←→								
蓄尿				投与前日朝 9:00～4 日目朝 9:00 まで 12 時間ごとに蓄尿								
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{h)}				●	●	●	●	●			
	咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中薬物濃度測定用検体採取 ⁱ⁾				●	●	●	●				
	尿中薬物濃度測定用検体採取 ^{j)}				←→							

● : 実施

a) 治験薬投薬 : 1 日目 1 回投与

b) 自覚症状及び他覚所見

スクリーニング時, 投与前日, 事後検査 : 随時

1 日目 : 投与 1 時間前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目

2~5 日目 : 投与開始後 24, 36, 48, 72, 100 時間目

c) バイタルサイン

スクリーニング時, 投与前日, 事後検査 : 随時

1 日目 : 投与 1 時間前, 投与開始後 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目

2~5 日目 : 投与開始後 24, 36, 48, 72, 100 時間目

体重は 1 日 1 回測定

d) 12 誘導心電図

スクリーニング時, 事後検査 : 随時

投与前日 : 投与 1 日目と同一時刻

1 日目 : 投与 1 時間前, 投与開始後 0.25, 1, 2, 3, 6, 12 時間目

2~5 日目 : 投与開始後 24, 48, 72, 100 時間目

e) 脳波 (標準脳波)

スクリーニング時 : 随時

f) 臨床検査

検査項目

血液学的検査	: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, Ret, MCV, MCH, MCHC, 白血球数, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, リンパ球, 単球, 好中球: 百分比), 血小板数
凝固線溶系検査	: PT, APTT
血液生化学的検査	: AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, 総コレステロール, トリグリセリド, 血糖, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸
CRP	
電解質	: Na, K, Cl, Mg, Ca, P
尿検査 (スポット尿)	: ビリルビン, 蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノゲン, 潜血, 沈渣 (赤血球, 白血球, 円柱), 比重, pH

実施時期

血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査:

スクリーニング時, 事後検査: 随時

1 日目 : 投与 2 時間前

2 日目 : 投与開始後 24 時間目

3 日目 : 投与開始後 48 時間目

4 日目 : 投与開始後 72 時間目

LDH 又は CK が施設基準値の 2 倍以上を示した場合, 残余検体を用いて当該項目のアイソザイムを測定 (スクリーニング時以外).

凝固線溶系検査 : スクリーニング時, 1 日目投与 2 時間前

AST, ALT が施設基準値を上回った場合, 次の検査時からは AST, ALT が正常に戻るまで PT も血液検査に併せて測定.

CRP : スクリーニング時, 1 日目投与 2 時間前

g) 尿検査 (蓄尿)

検査項目

尿中蛋白定量, 尿中クレアチニン, NAG, β 2 マイクログロブリン, α 1 マイクログロブリン, 尿中アルブミン

実施時期

投与開始 24 時間前~投与前, 1~2 日目, 2~3 日目, 3~4 日目(投与開始後 72 時間目)

h) 血漿中薬物濃度測定用採血

1 日目 : 投与直前, 投与開始後 0.25 (点滴終了直前), 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目

2~4 日目 : 投与開始後 24, 36, 48, 72 時間目

i) 咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中薬物濃度測定用検体採取

1 日目 : 投与直前, 投与開始後 0.5, 2, 6, 12 時間目

2~3 日目 : 投与開始後 24, 48 時間目

j) 尿中薬物濃度測定用検体採取

投与前日~4 日目: 投与開始 12 時間前から投与開始後 72 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿

【Step II】

調査・観察・検査項目	実施時期 日	スク リー ニン グ	入院		入院 (投与2日前から投与10日目)										退 院	事後 検査		
			-2	-1	1		2	3	4	5	6	7	8	9			10	15
					投与 前	投与 後												
説明・同意取得		●																
被験者特性の調査		●		●	●													
治験薬投薬 ^{a)}					●	●	●	●	●	●								
観察	自覚症状・他覚所見 ^{b)}	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	有害症状発現の有無																	● (随時)
検査	バイタルサイン ^{c)}	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	12誘導心電図 ^{d)}	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	脳波検査 ^{e)}	●		●			←	●	→									●
	尿中乱用薬物検査	●		●														
	免疫学的検査等 (TPEIA法, HBs抗原, HCV抗体, HIV抗体)	●																
臨床検査 ^{f)}	血液学的検査	●			●	●		●		●	●	●	●					●
	凝固線溶系検査	●			●													
	血液生化学的検査	●			●	●		●		●	●	●	●					●
	CRP	●			●													
	電解質	●			●	●		●		●	●	●	●					●
	尿検査 (スポット尿)	●			●	●		●		●	●	●	●					●
	尿検査 (蓄尿) ^{g)}				←	→	←	→	←	→	←	→						
蓄尿					投与前日朝9:00～9日目朝9:00まで12時間ごとに蓄尿													
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{h)}				●	●	●	●	●	●	●	●	●					
	咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中薬物濃度測定用検体採取 ⁱ⁾				●	●	●				●	●	●					
	尿中薬物濃度測定用検体採取 ^{j)}				←	→												→

● : 実施

a) 治験薬投薬 1～6日目 : 1日1回投与

b) 自覚症状及び他覚所見

スクリーニング時, 投与前日, 事後検査 : 随時

1, 6日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間目

2～5日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.25, 4, 8, 12時間目

7～10日目 : 最終投与開始後 24, 36, 48, 72, 100時間

c) バイタルサイン

スクリーニング時, 投与前日, 事後検査 : 随時

1, 6日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間目

2～5日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.25, 4, 8, 12時間目

7～10日目 : 最終投与開始後 24, 36, 48, 72, 100時間

体重は1日1回測定

d) 心電図 (安静時12誘導心電図)

スクリーニング時, 事後検査 : 随時

投与前日 : 投与1日目と同一時刻

1, 6日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.25, 1, 2, 3, 6, 12時間目

2～5日目 : 投与1時間前, 投与開始後 0.25時間目

7～10日目 : 最終投与開始後 24, 48, 72, 100時間目

e) 脳波 (標準脳波)

スクリーニング時, 投与前日及び事後検査 : 随時

2～5 日目のいずれか：投与開始後 0.25～1 時間目及び 3～5 時間目

f) 臨床検査

検査項目

血液学的検査	: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 網赤血球数 (Ret), 平均赤血球容積 (MCV), 平均赤血球色素量 (MCH), 平均赤血球色素濃度 (MCHC), 白血球数, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, リンパ球, 単球, 好中球: 百分比), 血小板数
凝固線溶系検査	: プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
血液生化学的検査	: AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, 総コレステロール, トリグリセリド, 血糖, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸
CRP	
電解質	: Na, K, Cl, Mg, Ca, P
尿検査 (スポット尿)	: ビリルビン, 蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノゲン, 潜血, 沈渣 (赤血球, 白血球, 円柱), 比重, pH

実施時期

血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査:	スクリーニング時, 事後検査: 随時 1, 2, 4, 6 日目: 投与 2 時間前 7 日目: 最終投与開始後 24 時間目 8 日目: 最終投与開始後 48 時間目 9 日目: 最終投与開始後 72 時間目 LDH 又は CK が施設基準値の 2 倍以上を示した場合, 残余検体を用いて当該項目のアイソザイムを測定 (スクリーニング時以外).
凝固線溶系検査	: スクリーニング時, 1 日目投与 2 時間前 AST, ALT が施設基準値を上回った場合, 次の検査時から AST, ALT が正常に戻るまで PT も血液検査に併せて測定.
CRP	: スクリーニング時, 1 日目投与 2 時間前

g) 尿検査 (蓄尿)

検査項目: 尿中蛋白定量, 尿中クレアチニン, NAG, β 2 マイクログロブリン, α 1 マイクログロブリン, 尿中アルブミン

実施時期: 初回投与開始 24 時間前～初回投与前, 1～2 日目, 3～4 日目, 5～9 日目(最終投与開始後 72 時間目)

h) 血漿中薬物濃度測定用採血

1, 6 日目: 投与直前, 投与開始後 0.25 (点滴終了直前), 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間目
2～5 日目: 投与直前
7～9 日目: 最終投与開始後 24, 36, 48, 72 時間目

i) 咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中薬物濃度測定用検体採取

1, 6 日目: 投与直前, 投与開始後 0.5, 2, 6, 12 時間目
2 日目: 投与直前
7～8 日目: 最終投与開始後 24, 48 時間目

j) 尿中薬物濃度測定用検体採取

投与前日～9 日目: 初回投与開始 12 時間前から最終投与開始後 72 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿

【用法・用量の設定根拠】

本剤の投与経路は静脈内投与、並びに筋肉内投与を予定しており、基礎的な薬物動態把握を目的とし、最初に静脈内投与での検討を行うこととした。

静脈内反復投与法の治療対象である入院管理が必要な重症患者及び易感染性患者は種々の臨床背景を持つ患者である。また、将来的に高齢者や腎機能障害患者、その他、臨床における様々な背景を持った患者に使用されることを考慮すると、想定される臨床用量より更に高用量の忍容性を確認しておく必要があると考えた。このため、想定される臨床用量の1回用量の上限 (400 mg/回) の2倍の用量である 800 mg/回の安全性、忍容性、並びに薬物動態を検討することとした。これまでに海外第1相 静脈内反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-04) では 8 mg/kg/日 (日本人平均体重を 60 kg とすると 480 mg/日に相当) 10 日間までの投与量範囲で高い忍容性が確認されている。しかしながら、今回検討する用量 (800 mg) はこれまでに海外で検討された用量を上回るため、Step I での単回投与時の安全性、忍容性を確認した後に反復投与 (Step II) に移行することとした。反復投与期間は想定される臨床投与期間である 5 日間以上の忍容性を確認する目的で反復投与期間を 6 日間と設定した。

【症例数の設定根拠】

本治験の目的はペラミビルの安全性、忍容性及び薬物動態の検討であり、第1相臨床試験として一般的な例数と考えられる1群あたりペラミビル群6例、プラセボ群2例の合計8例とした。また、治験薬投与開始前のスクリーニング検査等で不適格になる被験者を想定し、各群3例程度の予備被験者を選定した。

2.7.6.1.2.2 試験成績**(1) 症例の内訳**

本治験の収集症例、健康成人男性 16 例において未完了例はなく、全てが完了例であった。いずれの投与群も投与例数は 8 例 (ペラミビル群 6 例、プラセボ投与群 2 例) であった。

(2) 被験者背景

全被験者 16 例の人口統計学的特性について、表 2.7.6.1.2-3 に示した。各投与群において被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.2-3 被験者の背景

投与群	Step I		Step II		
	ペラミビル	プラセボ	ペラミビル	プラセボ	
被験者数	6	2	6	2	
年齢 (歳)	平均値	22.0	26.0	27.8	27.0
	標準偏差	2.3	1.4	4.8	4.2
	最小値	20.0	25.0	22.0	24.0
	中央値	21.5	26.0	28.5	27.0
	最大値	26.0	27.0	35.0	30.0
身長 (cm)	平均値	174.22	172.20	176.20	182.25
	標準偏差	2.01	2.26	4.75	1.06
	最小値	172.00	170.60	170.00	181.50
	中央値	173.55	172.20	175.85	182.25
	最大値	177.70	173.80	182.00	183.00
体重 (kg)	平均値	63.10	59.95	67.28	65.20
	標準偏差	5.89	1.63	4.88	1.70
	最小値	57.70	58.80	59.60	64.00
	中央値	61.80	59.95	68.10	65.20
	最大値	74.20	61.10	73.50	66.40
BMI (kg/m ²)	平均値	20.82	20.25	21.70	19.65
	標準偏差	2.16	1.06	1.57	0.78
	最小値	18.70	19.50	19.60	19.10
	中央値	20.70	20.25	21.50	19.65
	最大値	24.60	21.00	24.30	20.20

(3) 有効性

本試験は健康成人男性を対象とした第1相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビル投与後の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より、本剤 800 mg 単回投与時 (Step I)、並びに反復投与時 (Step II) の1及び6日目の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。反復投与時の薬物動態パラメータを初回及び最終投与間で比較した。用量相関性について、健康成人男子を対象とした第1相静脈内反復投与試験 (治験計画番号 ■12T0611) における 100 mg~400 mg 静脈内投与時の結果を併合して回帰分析を用い検討した。6日間反復投与においては、各種薬物動態パラメータについて分散分析を行い、初回投与時及び最終投与時の薬物濃度の蓄積性及び薬物動態の時間不変性を評価した。更に、上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中への薬物移行性の検討のため、咽頭うがい液中及び鼻腔洗浄液中の薬物濃度を測定した。咽頭うがい液中、鼻腔洗浄液中及び血清中尿素窒素濃度により補正することで咽頭分泌液中及び鼻腔分泌液中の薬物濃度を算出し、薬物動態パラメータを算出した。

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビルを健康成人男性に 800 mg 単回静脈内投与した時 (Step I) の血漿中薬物動態パラメータ及び 800 mg 反復静脈内投与した時 (Step II) の 1 及び 6 日目の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-4 に示した。ペラミビルを 800 mg 単回静脈内投与した結果、血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値 (%変動係数) はそれぞれ 85200 ng/mL (17.1%) 及び 132286 ng·hr/mL (15.5%) であった。投与 1 日目から投与 6 日目における血漿中トラフ濃度推移から、反復投与開始後 3 日以内に定常状態に達することが示唆された。

Step I での単回投与時及び Step II での初回投与時及び最終投与時での CL の幾何平均値はそれぞれ 6.04 L/hr, 5.90 L/hr 及び 6.11 L/hr と類似していた。また、Step I 及び Step II での最終投与時における t_{1/2,z} の幾何平均値はそれぞれ 23.7 時間及び 28.5 時間であり、ペラミビルは反復投与により消失過程が変化しないことが示唆された。

表 2.7.6.1.2-4 ペラミビルの薬物動態パラメータの要約

Step		Step I	Step II	
1 回の投与量 (mg)		800	800	
1 日の投与回数		1	1	
評価対象例数		6	6	6
投与日		1	1	6
C _{max} (ng/mL)	平均値	86200	90400	85500
	標準偏差	15400	9200	13100
	幾何平均値	85200	89900	84700
AUC _{inf} (ng hr/mL)	平均値	133795	136058	-
	標準偏差	19972	13248	-
	幾何平均値	132510	135518	-
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	平均値	133566	135775	-
	標準偏差	19914	13211	-
	幾何平均値	132286	135237	-
AUC _τ (ng hr/mL)	平均値	-	-	131385
	標準偏差	-	-	12871
	幾何平均値	-	-	130876
t _{1/2,z} (hr)	平均値	23.7	3.1	28.6
	標準偏差	1.5	0.2	1.9
	幾何平均値	23.7	3.0	28.5
CL (L/hr)	平均値	6.10	5.93	6.14
	標準偏差	0.96	0.59	0.58
	幾何平均値	6.04	5.90	6.11
MRT (hr)	平均値	2.83	2.60	-
	標準偏差	0.49	0.18	-
	幾何平均値	2.80	2.59	-

(a) 蓄積性

ペラミビル 800 mg を 1 日 1 回反復投与した際の影響を分散分析により検討し、その結果を表 2.7.6.1.2-5 に示した。C_{max} 及び AUC の初回投与時と最終投与時の平均蓄積比は 1 に近く (C_{max} : 0.942, AUC : 0.968), 反復投与による蓄積性はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.1.2-5 反復投与による C_{max} 及び AUC への影響についての分散分析結果

Step	パラメータ	投与量 (mg)	比 (最終回/初回)	90%信頼区間	
				下限	上限
Step II	C _{max}	800	0.942	0.882	1.005
	AUC ^{a)}		0.968	0.924	1.014

a) AUC_τ (最終投与時) / AUC_τ (初回投与時)

(b) 時間不変性

ペラミビル 800 mg を 1 日 1 回反復投与した際の時間不変性を分散分析により検討した結果を表 2.7.6.1.2-6 に示した。最終投与時の AUC_τ の初回投与時の AUC_{inf} に対する比の平均は 1 に近く (0.966), 反復投与によって薬物動態はほとんど変化しなかった。

表 2.7.6.1.2-6 反復投与による時間不変性についての分散分析結果

Step	パラメータ ^{a)}	投与量 (mg)	比 (最終回/初回)	90%信頼区間	
				下限	上限
Step II	AUC	800	0.966	0.922	1.012

a) AUC_τ (最終投与時) / AUC_{inf} (初回投与時)

(c) 用量比例性

ペラミビルの健康成人男子を対象とした第 1 相静脈内反復投与試験 (治験計画番号 ■12T0611) における 100 mg~400 mg 静脈内投与時の結果を併合して検討した用量比例性について、初回投与時の C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の単回帰分析の結果と最終投与時の C_{max} 及び AUC_τ の単回帰分析の結果を表 2.7.6.1.2-7 に示した。これらの結果から、ペラミビル静脈内投与では 800 mg 投与まで、C_{max} 及び AUC は用量比例性が認められた。

表 2.7.6.1.2-7 反復投与による C_{max} 及び AUC の用量比例性 (単回帰分析)

投与日	パラメータ	傾き	95%信頼区間	
			下限	上限
1 日目	C _{max}	1.007	0.910	1.104
	AUC _{0-t}	0.969	0.900	1.038
	AUC _{inf}	0.969	0.900	1.038
6 日目	C _{max}	1.011	0.924	1.098
	AUC _τ	1.010	0.949	1.070

(B) 尿中排泄率

Step I 及び Step II における尿中排泄率の要約統計量を表 2.7.6.1.2-8 に示した。ペラミビル 800 mg 単回静脈内投与時の Ur の平均は 94.43% であった。800 mg 1 日 1 回 6 日間反復静脈内投与において、Ur_{total} の平均は 85.09% であった。被験者個々の尿中排泄率 Ur は単回投与では 91.00%~97.16% であったが、反復投与時の投与ごとで 36.43%~94.22% とばらつきが大きかった。

表 2.7.6.1.2-8 ペラミビルの Ur (%) の要約統計量

【Step I】

投与開始からの経過時間 (hr)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数	幾何平均値	幾何平均値 %変動係数
0-24	93.80	2.31	90.47	94.33	96.35	2.5	93.78	2.5
24-48	0.47	0.17	0.30	0.44	0.70	35.7	0.45	36.8
48-72	0.16	0.02	0.13	0.16	0.19	13.8	0.16	13.7
0-72	94.43	2.30	91.00	94.87	97.16	2.4	94.40	2.4

【Step II】

投与開始からの経過時間 (hr)	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	%変動係数	幾何平均値	幾何平均値 %変動係数
0-24	86.76	3.27	81.28	87.58	89.87	3.8	86.70	3.8
24-48	84.17	8.07	69.82	87.14	92.27	9.6	83.82	10.1
48-72	88.67	3.27	82.37	89.42	91.38	3.7	88.62	3.8
72-96	83.88	12.24	65.82	89.52	94.22	14.6	83.08	15.5
96-120	76.88	21.43	36.43	86.98	92.12	27.9	73.48	37.1
120-144	89.12	4.91	80.18	90.89	93.51	5.5	89.00	5.7
0-192	85.09	5.32	76.65	87.16	89.83	6.2	84.94	6.4

(C) 上気道分泌液 (咽頭分泌液及び鼻腔分泌液) 中への薬物移行性

Step I 及び Step II における上気道分泌液中薬物濃度の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1.2-9 に示した。ペラミビル 800 mg 単回静脈内投与時の咽頭分泌液中濃度の Tmax は 0.75 ± 0.61 時間であり、投与後 24 時間目まで 10 ng/mL を超えて推移した。Cmax 及び AUC の幾何平均 (%変動係数) は 1590 ng/mL (53.9%), 5015 ng·hr/mL (57.5%), 血漿中に対する Cmax 及び AUC の比の幾何平均はそれぞれ 1.9% 及び 3.8% であった。鼻腔分泌液中濃度の Tmax は 1.75 ± 0.61 時間であり、投与後 24 時間目まで 10 ng/mL を超えて推移した。Cmax 及び AUC の幾何平均 (%変動係数) は 2920 ng/mL (56.3%), 11625 ng·hr/mL (52.2%), 血漿中に対する Cmax 及び AUC の割合の幾何平均はそれぞれ 3.4 及び 8.8% であった。反復投与によって、上気道分泌液中の薬物動態はほとんど変化しなかった。

表 2.7.6.1.2-9 上気道中の薬物動態パラメータの要約

【咽頭分泌液】

Step	投与日	Tmax ^{a)}	Cmax ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-t} AUC _τ ^{b)} (ng·hr/mL)	比 (咽頭分泌液/血漿)	
					Cmax 比 ^{b)}	AUC 比 ^{b)}
I	1	0.75 ± 0.61	1590 (53.9)	5015 (57.5)	0.019 (55.2)	0.038 (50.6)
II	1	1.75 ± 0.61	2560 (71.9)	8984 (73.6)	0.029 (71.1)	0.067 (66.4)
	6	0.75 ± 0.61	2050 (66.0)	7990 (43.4)	0.024 (60.1)	0.061 (39.4)

a) 平均 ± SD, b) 幾何平均値 (%変動係数)

【鼻腔分泌液】

Step	投与日	Tmax ^{a)}	Cmax ^{b)} (ng/mL)	AUC _{0-t} AUC _τ ^{b)} (ng·hr/mL)	比 (鼻腔分泌液/血漿)	
					Cmax 比 ^{b)}	AUC 比 ^{b)}
I	1	1.75 ± 0.61	2920 (56.3)	11625 (52.2)	0.034 (50.1)	0.088 (41.5)
II	1	1.75 ± 0.61	2070 (25.6)	8835 (21.1)	0.023 (25.3)	0.065 (21.7)
	6	1.25 ± 0.82	1580 (41.3)	9668 (30.7)	0.019 (40.1)	0.074 (31.5)

a) 平均 ± SD, b) 幾何平均値 (%変動係数)

(5) 安全性

(A) 有害事象

有害事象は、Step I 及び Step II 共に発現しなかった。

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.2.3 結論

ペラミビルを 800 mg 単回並びに 1 日 1 回 6 日間反復静脈内投与した。これまでの第 1 相臨床試験結果と併せて検討した結果から、血漿中薬物濃度は 800 mg まで投与量に依存して高くなり、Cmax 及び AUC_{inf} は線形性が認められた。反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。尿中には約 90% が排泄された。上気道分泌液中には血漿に対し 3.8%~8.8% が移行し、反復投与によって、上気道分泌液中の薬物動態はほとんど変化しないことが確認された。なお、本試験において有害事象は発現せず、安全性に問題はなく、忍容性は良好であることが確認された。

2.7.6.1.3 海外第1相 静脈内単回投与試験 (Hi-101)

添付資料 5.3.3.1-03

2.7.6.1.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1.3-1 に示した。

表 2.7.6.1.3-1 海外第1相 静脈内単回投与試験の試験方法の概略

項目	内容																																
治験計画書番号	Hi-101																																
目的	健康成人を対象にペラミビルの漸増法による単回又は反復静脈内投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。																																
治験デザイン	単一施設プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増法																																
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18歳以上40歳以下の健康成人																																
投与量	<p>Part 1 (単回投与) 全ての後続コホートは、前コホートにおける安全性及び忍容性が確認され次第開始する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>コホート</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>用量</td> <td>0.5 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> <td>3.5 mg/kg</td> <td>5.0 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Part 2 (反復投与) Part 1 で安全性と忍容性が許容できる最終コホートにおける用量を最大耐容量 (MTD) と定義し、MTD に基づき用量を設定した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MTD (Part 1 で決定)</th> <th>用量 A</th> <th>用量 B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.0 mg/kg</td> <td>0.5 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>3.5 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> <td>3.5 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>5 mg/kg</td> <td>3.5 mg/kg</td> <td>5 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>コホート 6：ペラミビルを用量 A 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間 コホート 7：ペラミビルを用量 B 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間</p>						コホート	1	2	3	4	5	用量	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	3.5 mg/kg	5.0 mg/kg	MTD (Part 1 で決定)	用量 A	用量 B	1.0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	3.5 mg/kg	2 mg/kg	3.5 mg/kg	5 mg/kg	3.5 mg/kg	5 mg/kg
コホート	1	2	3	4	5																												
用量	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	3.5 mg/kg	5.0 mg/kg																												
MTD (Part 1 で決定)	用量 A	用量 B																															
1.0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg																															
2 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg																															
3.5 mg/kg	2 mg/kg	3.5 mg/kg																															
5 mg/kg	3.5 mg/kg	5 mg/kg																															
投与方法	15分以上かけて点滴静注した (投与前8時間から投与後2時間は絶食)																																
症例数	Part 1：各コホート 8 例 (実薬 6 例, プラセボ 2 例) Part 2：各コホート 16 例 (実薬 12 例, プラセボ 4 例)																																
観察・検査項目及び実施時期	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状, 他覚所見 ・バイタルサイン：(血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温), 体重 ・12誘導心電図 ・臨床検査 <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査：白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, MCV, RDW, 血小板数, 白血球分画 生化学的検査：Na, K, Cl, 総 CO₂, クレアチニン, 血糖, BUN, アルブミン, Ca, Mg, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, LDH, 総蛋白, CK, 尿酸 尿検査：蛋白, 糖, ケトン体, ヘモグロビン, ウロビリノーゲン, 白血球エステラーゼ, 亜硝酸塩, pH, 比重, 赤血球, 白血球 ・薬物動態： 血漿, 尿 ・妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者のみ) <p>観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.1.3-2 を参照。なお、BioCryst 社の第1相開発戦略の見直しにより、試験はコホート1の完了後に中止された。したがって、Part 1 のみの実施時期を表示した。</p>																																
評価方法 (項目) 及び評価基準	【薬物動態の評価基準】 血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より, C _{max} , T _{max} , AUC _{inf} , 投与開始から 48 hr																																

	までの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-48hr}), $t_{1/2,z}$, 終末相分布容積 (V_z) 及び CL, 投与後 24 時間ごとの尿中排泄量 (Ae), 48 時間後までの累積尿中排泄量 (Total Ae) 及び Ur を算出した. 【安全性の評価項目】 有害事象, 副作用, 臨床検査値, 心電図検査及びバイタルサイン
検定・解析方法	ペラミビル 0.5 mg/kg 静脈内単回投与時の薬物動態パラメータについてノンコンパートメント解析法を用い算出した.
治験実施施設	
治験期間	20 年 月 ~ 月

表 2.7.6.1.3-2 観察・検査項目及び実施時期 (Part 1)

調査・観察・検査項目	実施時期 (日)	スクリーニング	入院				事後検査			
			-1	1		2	3	7	14	28
				投与前	投与後					
同意取得			●							
治験薬投薬				●						
観察	被験者特性調査・診察	●			●		●	●	●	
	症状の所見	●	●		●	●	●	●	●	
	有害症状発現の有無				● (随時)					
検査	バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	
	12 誘導心電図	●	●		●					
	尿中乱用薬物検査	●								
	免疫学的検査等 (HIV-1 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体)	●								
	妊娠検査	●	●							
臨床検査	血液学的検査	●	●		●		●	●	●	
	生化学的検査	●	●		●		●	●	●	
	尿検査	●	●		●		●	●	●	
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{a)}			●	●	●	●			
	尿中薬物濃度測定用蓄尿 ^{b)}				←—————→					

● : 実施

a) 血漿中薬物濃度測定用採血

1 日目 : 投与 1 時間前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 時間目

2 日目 : 初回投与開始後 24 時間目

b) 尿中薬物濃度測定用蓄尿

投与前日~3 日目 : 投与開始後から 48 時間目まで 24 時間ごとに蓄尿

【用法・用量の設定根拠】

これまでに実施されたペラミビル経口投与での第 1～3 相臨床試験において、汎用された用法・用量は 1 日 1 回 800 mg 単回投与であった。この用量は体重 70 kg の成人に換算すると 11.4 mg/kg に相当し、これを超える用量は実用的ではないと考えられた。ペラミビル経口投与時のバイオアベイラビリティは 2.3% と低く、バイオアベイラビリティを考慮した場合、経口投与 800 mg と同等な静脈内投与量は体重 70 kg の成人に換算すると 0.26 mg/kg と算出された。一方、非臨床試験ではペラミビル静脈内投与の無毒性量がウサギで 100 mg/kg、霊長類で 10 mg/kg であった。

本試験で設定した開始用量 0.5 mg/kg は、中規模の安全性情報が存在する前述の経口投与 800 mg を換算したときの 2 倍量に相当し、また、非臨床試験での無毒性量の 1/20 から 1/200 に該当する。

したがって、0.5 mg/kg を安全性及び忍容性を検討する単回静脈内投与の用量漸増試験の初回投与量として設定した。

【症例数の設定根拠】

本治験の有害事象発現率は低いと考え、重篤な有害事象発現率は 1% 以下、グレード 2 以上の有害事象発現率は 20% 以下であると仮定した。二項分布関数を用い、1 例若しくは 2 例以上の被験者が有害事象を経験する確率を表 2.7.6.1.3-3 に示した。重篤な有害事象の発現率が 1% 以下の場合、本治験で設定した症例数において被験者 1 例以上が重篤な有害事象を経験する確率は Part 1 及び Part 2 でそれぞれ 0.06 及び 0.11 であった。同様に、有害事象発現率が 20% であると仮定した場合、被験者 1 例以上が有害事象を経験する確率は Part 1 及び Part 2 でそれぞれ 0.74 及び 0.93 であった。

表 2.7.6.1.3-3 各コホートで 1 例若しくは 2 例以上の被験者が有害事象を経験する確率

有害事象発現率	Part 1 (単回投与) 各コホート実薬 6 例		Part 2 (反復投与) 各コホート実薬 12 例	
	≥1 Subject	≥2 Subjects	≥1 Subject	≥2 Subjects
1%	0.06	0.001	0.11	0.001
5%	0.26	0.03	0.46	0.12
10%	0.47	0.11	0.72	0.34
15%	0.62	0.22	0.8	0.56
20%	0.74	0.34	0.93	0.7

2.7.6.1.3.2 試験成績

(1) 症例の内訳

BioCryst 社の第 1 相開発戦略の見直しにより、試験はコホート 1 の完了後に中止された。

治験責任医師が適格と判断した被験者 8 例が投与前々日に試験のために入院した。

本治験の登録症例 8 例 (ペラミビル群 6 例, プラセボ投与群 2 例) において、未完了例はなく、全ての症例が完了例であった。

(2) 被験者背景

全被験者 8 例の人口統計学的特性について表 2.7.6.1.3-4 に示した。全被験者 8 例の年齢の平均は 28.6 歳，年齢範囲は 22~40 歳であった。主な人種は白色人種 (75%) であり，性別は男性が 5 人，女性が 3 人であった。被験者の体重の平均は 73.1 kg，BMI は 23.79 であった。

表 2.7.6.1.3-4 被験者背景

投与群		ペラミビル 0.5 mg/kg	プラセボ
被験者数		6	2
性別	男	4	1
	女	2	1
人種	白人	5	1
	黒人	1	0
	アジア人及び太	1	0
	平洋諸島人		
年齢 (歳)	平均値	30.0	24.5
	標準偏差	6.8	2.1
	最小値	22.0	23.0
	中央値	28.0	24.5
	最大値	40.0	26.0
身長 (cm)	平均値	175.0	174.7
	標準偏差	9.4	8.7
	最小値	166.1	168.5
	中央値	172.4	174.7
	最大値	192.3	180.8
体重 (kg)	平均値	74.7	68.5
	標準偏差	15.2	9.8
	最小値	52.5	61.6
	中央値	75.6	68.5
	最大値	90.1	75.4
BMI (kg/m ²)	平均値	24.3	22.4
	標準偏差	4.2	1.0
	最小値	19.0	21.7
	中央値	22.9	22.4
	最大値	30.2	23.1

(3) 有効性

本試験は健康成人を対象とした第 1 相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビル 0.5 mg/kg 静脈内単回投与後 (点滴時間 15 分) の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビル 0.5 mg/kg を健康成人に点滴時間 15 分で単回静脈内投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-5 に示した。血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均はそれぞれ 1925.8 ng/mL 及び 4975.2 ng·hr/mL であった。t_{1/2,z} の平均は 2.9 時間であった。また、V_z の平均は 426.6 mL/kg、CL の平均は 101.7 mL/hr/kg であった。

表 2.7.6.1.3-5 ペラミビルの薬物動態パラメータの要約

	t _{1/2,z} (hr)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-48hr} (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	V _z (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)
平均値	2.9	1.00	1925.8	4993.8	4975.2	426.6	101.7
標準偏差	0.53	0.0	521.1	593.4	593.4	56.8	12.0
変動係数 (%)	18	0	27	12	12	13	12
評価対象例数	6	6	6	6	6	6	6

(B) 尿中排泄量

ペラミビルの尿中排泄量を個々の被験者から得られた尿サンプルから算出し、結果を表 2.7.6.1.3-6 に示した。0.5 mg/kg 単回静脈内投与後 48 時間までの 6 例における Total Ae の範囲は、1.6~69.3 mg であった。ペラミビルの Total Ae (標準偏差) 及び中央値は、それぞれ 24.9 (23.81) 及び 20.7 mg であった。

表 2.7.6.1.3-6 ペラミビルの尿中排泄量

被験者番号	投与	投与からの 経過時間(hr)	Ae (mg)	Total Ae (mg)	U _r ^{a)} (%)
1001	ペラミビル 0.5 mg/kg	0-24	28.5	28.5	67.7
		24-48	0.0		
1002	プラセボ	0-24	0.1	0.1	-
		24-48	0.0		
1003	ペラミビル 0.5 mg/kg	0-24	18.7	18.8	57.3
		24-48	0.1		
1004	ペラミビル 0.5 mg/kg	0-24	1.4	1.6	3.6
		24-48	0.1		
1005	ペラミビル 0.5 mg/kg	0-24	22.5	22.6	85.9
		24-48	0.1		
1006	ペラミビル 0.5 mg/kg	0-24	69.3	69.3	153.7
		24-48	欠測		
1007	ペラミビル 0.5 mg/kg	0-24	8.4	8.6	25.6
		24-48	0.2		
1008	プラセボ	0-24	0.0	0.0	-
		24-48	0.0		

- : 算出せず。 a) 投与後 48 時間までの累積尿中排泄率。

(5) 安全性

(A) 有害事象

発現した有害事象の一覧表を表 2.7.6.1.3-7 に示した。ペラミビル 0.5 mg/kg を単回点滴静注した被験者 6 例中 6 例 (100%) 及びプラセボを投与した 2 例中 1 例 (50%) に 14 件の有害事象が発現した。ペラミビル群で認められた有害事象は「抱合ビリルビン増加」(4 例 4 件), 「季節性鼻炎」(2 例 2 件), 「上気道感染」, 「血圧上昇」, 「血中クレアチンキナーゼ増加」, 「疲労」, 「低ナトリウム血症」, 「高血糖」及び「咽喉刺激感」(各 1 例 1 件) であった。プラセボ投与群では 1 例に高血糖がみられた。有害事象の程度は, 中等度と判断された「咽頭炎」を除き, 軽度であった。

表 2.7.6.1.3-7 有害事象一覧表

器官別大分類	基本語	プラセボ (N = 2)	ペラミビル0.5 mg/kg (N = 6)
全体		1 (50%)	6 (100%)
心臓障害	血圧上昇	0	1 (16.7%)
全身障害および投与局所様態	疲労	0	1 (16.7%)
臨床検査	血中CK増加	0	1 (16.7%)
	抱合ビリルビン増加	0	4 (66.7%)
	高血糖	1 (50%)	1 (16.7%)
	低ナトリウム血症	0	1 (16.7%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	咽喉刺激感	0	1 (16.7%)
	季節性鼻炎	0	2 (33.3%)
	上気道感染	0	1 (16.7%)

「抱合ビリルビン増加」が発現した 4 例 (平均値 \geq 1.1 mg/dL, 最高値 1.3 mg/dL) では, AST 又は ALT の同時増加は認められず, いずれも臨床的意義はないと判断された。

「血圧上昇」について, 投与前の収縮期血圧/拡張期血圧が 113/65 であったのに対し, 1 日目の投与 5 分後及び 3 時間後ではそれぞれ 144/84 及び 143/65 と収縮期血圧の上昇が認められた。なお, 投与 24 時間後の血圧は 122/66 であった。本有害事象と治験薬投与との因果関係は否定されず, 副作用と判定された。この他, 「上気道感染」, 「疲労」及び「低ナトリウム血症」についても治験薬との因果関係が否定されなかった。

全ての有害事象は速やかに回復し, 追跡調査を必要とする有害事象はなかった。

その他, バイタルサイン, 心電図検査において, 臨床的意義のある変化は認められなかった。

ペラミビル 0.5 mg/kg の単回静脈内投与を受けた被験者において, 臨床的に問題と考えられる安全性所見は認められなかった。

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例, 重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.3.3 結論

ペラミビル 0.5 mg/kg を単回点滴静注時の安全性に問題はなく、忍容性は良好であることが確認された。

2.7.6.1.4 海外第1相 静脈内反復投与試験 (Hi-102)

添付資料 5.3.3.1-04

2.7.6.1.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1.4-1 に示した。

表 2.7.6.1.4-1 海外第1相 静脈内反復投与試験の試験方法の概略

項目	内容																											
治験計画書番号	Hi-102																											
目的	健康成人を対象に漸増法によるペラミビルの1日2回静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。																											
治験デザイン	多施設プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増法																											
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18歳以上40歳以下の健康成人																											
投与量	<p>Part 1 (1日2回, 1日投与) ペラミビル又はプラセボを1日2回, 1日間点滴静注 (30分間以上) する。投与はコホート1から開始し, 安全性及び忍容性が確認され次第次のコホートへ移行する。</p> <table border="1"> <tr> <td>コホート</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>用量</td> <td>0.5 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> <td>8 mg/kg</td> </tr> </table> <p>Part 2 (1日2回, 10日間投与) Part 1において決定された最大耐容量 (MTD) に基づき, 以下の表に従って用量を設定した。ペラミビル又はプラセボを1日2回, 10日間点滴静注 (30分間以上) する。用量Aをコホート6, 用量Bをコホート7とする。</p> <table border="1"> <tr> <td>MTD (Part 1で決定)</td> <td>用量A</td> <td>用量B</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>0.5 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>2 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>4 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>8 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> <td>8 mg/kg</td> </tr> </table> <p>コホート6: ペラミビルを用量A又はプラセボを1日2回10日間 コホート7: ペラミビルを用量B又はプラセボを1日2回10日間</p>	コホート	1	2	3	4	5	用量	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	MTD (Part 1で決定)	用量A	用量B	1 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg
コホート	1	2	3	4	5																							
用量	0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg																							
MTD (Part 1で決定)	用量A	用量B																										
1 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg																										
2 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg																										
4 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg																										
8 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg																										
投与方法	30分間以上かけて点滴静注した																											
症例数	Part 1: 各コホート8例 (実薬6例, プラセボ2例) Part 2: 各コホート16例 (実薬12例, プラセボ4例)																											
観察・検査項目及び実施時期	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状, 他覚所見 ・バイタルサイン: 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 体重 ・12誘導心電図 ・臨床検査 <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 網赤血球数, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球数, 白血球分画 生化学的検査: Na, K, Cl, Mg, Ca, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, LDH, 総蛋白, CK, 総CO₂, 血糖, BUN, アルブミン, クレアチニン, 尿酸 尿検査: 蛋白, 糖, ケトン体, ヘモグロビン, ウロビリノーゲン, 白血球エステラーゼ, 亜硝酸塩, pH, 比重, 赤血球, 白血球 ・妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者のみ) ・尿中乱用薬物検査 ・免疫学的検査: HIV-1抗体, HB抗原, HCV抗体 ・薬物動態: 血漿, 尿 <p>観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.1.4-2 を参照。なお, BioCryst社の第1相開発戦略の見直しにより, 試験はコホート1の完了後に中止された。したがって, Part 1のみの実施時期を表示した。</p>																											

【用法・用量の設定根拠】

これまでに実施された経口投与での第1～3相臨床試験において、汎用された用量は1日1回800 mgであった。体重70 kgの成人に換算すると11.4 mg/kgに相当し、これを超える用量は実用的ではないと考えられた。ペラミビル経口投与時のバイオアベイラビリティは2.3%であり、静脈内投与での相当量は0.26 mg/kgである。この用量における5日間あるいはそれ以上の期間反復投与での安全性及び忍容性データが600人以上の被験者から集積されたが、本剤との因果関係が特定された重篤な毒性の報告はなかった。一方、非臨床試験における静脈内投与の無毒性量はウサギで100 mg/kg、霊長類で45 mg/kgであった（霊長類には45 mg/kg以上の用量での投与は行われていない）。FDAで承認されている算出方法でヒト相当量（HED）に換算すると、ウサギの無毒性量（ $\times 0.32$ ）に対応するヒト相当量は32 mg/kg/day、霊長類の無毒性量（ $\times 0.32$ ）に対応するHEDは14.4 mg/kg/dayである。基準では、最も感受性の高い種でのHEDの10分の1が最小であるため、推奨最大開始用量（MRSD）は1.4 mg/kg/day（ 14.4×0.1 ）と算出された。

本試験では、Part 1（安全性及び忍容性の検討）の開始用量として1日2回0.5 mg/kg（1 mg/kg/day）が選択され、漸増法による検討が実施された。

【症例数の設定根拠】

Part 1の症例数として1群あたりペラミビル6例、プラセボ2例の合計40例、Part 2では1群あたりペラミビル12例、プラセボ4例の合計32例を設定し、Part 1とPart 2合わせて72例の例数を設定した。この症例数において重篤な有害事象の発現確率を1%とした場合、1人以上の被験者に重篤な有害事象が認められる可能性はPart 1において0.06、Part 2で0.11であった。また、有害事象の発現確率が20%と仮定した場合、1人以上に有害事象が認められる確率はPart 1で0.74、Part 2で0.93と予測された。

なお、BioCryst社の開発戦略見直しにより試験はコホート1の完了後に中止され、ペラミビル6例、プラセボ2例の合計8例が本試験に登録された。

2.7.6.1.4.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本治験は、BioCryst社の開発戦略の見直しにより、コホート1（0.5 mg/kg、1日2回投与群）の完了後に中止された。

治験責任医師が被験者として適格であると判断した8例を投与前日に入院させた。

本治験の登録症例8例（ペラミビル投与群6例、プラセボ投与群2例）において、未完了例はなく、全てが完了例であった。

(2) 被験者背景

全被験者8例の人口統計学的特性について表2.7.6.1.4-3に示した。全被験者8例の年齢の平均は31.5歳、年齢範囲は22～40歳であった。主な人種は白色人種（87.5%）であり、次が黒色人種（12.5%）であった。性別は、男性が6人、女性が2人であった。

表 2.7.6.1.4-3 被験者の背景

		ペラミビル	プラセボ	合計
被験者数		6	2	8
年齢 (歳)	平均値	31.3	32.0	31.5
	標準偏差	6.80	5.66	6.14
	範囲	22~40	28~36	22~40
性別 [人数 (%)]	男性	5 (83.3)	1 (50.0)	6 (75.0)
	女性	1 (16.7)	1 (50.0)	2 (25.0)
人種 [人数 (%)]	白人あるいは白色人種	5 (83.3)	2 (100)	7 (87.5)
	黒人あるいは アフリカ系アメリカ人	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族 [人数 (%)]	スペイン系あるいは ラテン系	4 (66.7)	1 (50.0)	5 (62.5)
	その他	2 (33.3)	1 (50.0)	3 (37.5)

(3) 有効性

本試験は健康成人を対象とした第1相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビル 0.5 mg/kg 静脈内単回投与後 (点滴時間 30 分以上) の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビル 0.5 mg/kg を健康成人に、点滴時間 30 分で 1 日 2 回 1 日間、静脈内投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-4 に示した。初回及び 2 回目の投与後の血漿中濃度の C_{max} の平均は、2589.2 ng/mL 及び 2549.2 ng/mL であった。また AUC_{0-12hr} の平均は、それぞれ 5954.7 ng·hr/mL 及び 6035.9 ng·hr/mL であった。2 回目の投与後の血漿中濃度より算出した $t_{1/2,z}$ の平均は 4.2 時間、 V_z の平均は 335.1 mL/kg、 CL の平均は 81.2 mL/hr/kg であった。

表 2.7.6.1.4-4 ペラミビルの薬物動態パラメータの要約

投与回		1 回目	2 回目	
時間 (hr)		0-12	12-24	12-72
評価対象例数		6	6	6
T_{max} (hr)	平均値	0.508	-	-
	標準偏差	0.014	-	-
	範囲	0.500-0.533	-	-
$t_{1/2,z}$ (hr)	平均値	2.1	2.2	4.2
	標準偏差	0.2	0.193	2.1
	%変動係数	9.0	7.8	51.2
C_{max} (ng/mL)	平均値	2589.2	2549.2	2549.2
	標準偏差	381.5	362.3	362.3
	%変動係数	14.7	14.2	14.2
AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)	平均値	5954.7	6035.9	6318.1
	標準偏差	699.2	800.8	836.4
	%変動係数	11.7	13.3	13.2
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	平均値	6046.0	6160.9	6256.6
	標準偏差	704.8	810.1	837.6
	%変動係数	11.7	13.1	13.4
V_z (mL/kg)	平均値	251.1	263.5	335.1
	標準偏差	38.6	45.6	79.9
	%変動係数	15.4	17.3	23.9
CL (mL/hr/kg)	平均値	83.6	83.3	81.2
	標準偏差	8.8	10.7	11.2
	%変動係数	10.6	13.0	13.8

(B) 尿中排泄量

ペラミビルの Ae を個々の被験者から得られた尿サンプルから算出し、結果を表 2.7.6.1.4-5 に示した。ペラミビル 0.5 mg/kg, 1 日 2 回 1 日間, 静脈内投与後 48 時間までの 6 例における Total Ae の範囲は, 44.0~125.4 mg であった。また, Total Ae の平均 (標準偏差) 及び中央値は, それぞれ 72.3 (31.42) 及び 61.2 mg であった。

表 2.7.6.1.4-5 ペラミビルの尿中排泄量

被験者番号	経過時間 (hr)	Ae (mg)	累積尿中排泄量 (mg)	Ur,total ^{a)} (%)
1001	0-12	30.7	30.7	84.7
	12-24	25.3	56.1	
	24-36	2.4	58.5	
	36-48	0.1	58.6	
1003	0-12	32.3	32.3	86.6
	12-24	31.3	63.5	
	24-36	0.2	63.7	
	36-48	0.2	63.9	
1005	0-12	29.8	29.8	155.2
	12-24	94.2	124.0	
	24-36	1.2	125.1	
	36-48	0.2	125.4	
1006	0-12	27.2	27.2	133.9
	12-24	65.6	92.8	
	24-36	1.0	93.8	
	36-48	0.2	94.0	
1009	0-12	38.7	38.7	55.2
	12-24	7.8	46.5	
	24-36	1.3	47.8	
	36-48	0.3	48.1	
1010	0-12	29.8	29.8	64.5
	12-24	12.8	42.6	
	24-36	1.3	43.9	
	36-48	0.2	44.0	

a) 初回投与後 48 時間までの総投与量に対する累積尿中排泄率

(5) 安全性

(A) 有害事象

発現した有害事象の一覧表を表 2.7.6.1.4-6 に示した。ペラミビル 0.5 mg/kg を単回点滴静注した被験者 6 例中 4 例 (67%) 及びプラセボを投与した 2 例中 2 例 (100%) に 14 件の有害事象が発現した。有害事象のうち、ペラミビル投与群の「下痢」のみ治験薬との因果関係が否定されず副作用となった。

ペラミビル投与群に 1 例 (17%), 投与後 15 日目の来診時に Grade 3 の「AST 増加」、Grade 4 の「血中 CPK 増加」、「ALT 増加」及び「血中 LDH 増加」が認められたが、28 日目には正常な範囲内に回復した。投与後 2, 4, 8 日目における測定値はそれぞれ正常範囲内にあったため、これら異常値は本剤と関連していないと考えられた。

有害事象による中止例はなかった。また、いずれの事象も発現回数は 1 回のみであった。

表 2.7.6.1.4-6 有害事象の一覧表

器官別大分類と MedDRA 基本語	プラセボ投与群 (n=2)		ペラミビル投与群 (n=6)	
	n	%	n	%
いずれかの器官別 大分類	2	100	4	67
胃腸障害				
腹部膨満	0	0	1	17
下痢	0	0	1*	17
全身障害および投与局所様態				
注入部位疼痛	1	50	0	0
感染症および寄生虫症				
麦粒腫	1	50	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
熱傷	1	50	0	0
節足動物咬傷	1	50	0	0
創傷	0	0	1	17
臨床検査				
ALT 増加	0	0	1	17
AST 増加	0	0	1	17
血中 LDH 増加	0	0	1	17
血中 CPK 増加	0	0	1	17
神経系障害				
頭痛	0	0	1	17
味覚異常	0	0	1	17
腎および尿路障害				
蛋白尿	0	0	1	17

*: 副作用

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例、重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.1.4.3 結論

ペラミビル 0.5 mg/kg を 1 日 2 回 1 日間静脈内投与した結果, 安全性に問題はなく, 忍容性は良好であることが確認された.

2.7.6.1.5 海外第1相 静脈内単回/反復投与試験 (Hi-103)

添付資料 5.3.3.1-05

2.7.6.1.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1.5-1 に示した。

表 2.7.6.1.5-1 海外第1相 静脈内反復投与試験の試験方法の概略

項目	内容																						
治験計画書番号	Hi-103																						
目的	健康成人を対象に漸増法によるペラミビルの単回静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態、並びに最高許容用量 (MTD) における1日2回、1日又は10日間の反復静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。																						
治験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、用量漸増法																						
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18歳以上50歳以下の健康成人																						
投与量	<p>Part 1 (1日1回, 1日投与) ペラミビル又はプラセボを単回点滴静注 (15分間以上) した。投与は Cohort 1 から開始し、安全性及び忍容性を確認後、次の Cohort へ移行した。</p> <table border="1"> <tr> <td>コホート</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>用量</td> <td>1 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> <td>8 mg/kg</td> </tr> </table> <p>Part 2 (1日2回, 1日又は10日間投与) Part 1 において決定された最大許容用量 (MTD) に基づき、以下の表に従って用量を設定した。ペラミビル又はプラセボを12時間間隔で1日2回、1日又は10日間点滴静注 (15分間以上) した。</p> <table border="1"> <tr> <td>MTD (Part 1 で決定)</td> <td>用量 A</td> <td>用量 B</td> </tr> <tr> <td>2 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>4 mg/kg</td> <td>2 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>8 mg/kg</td> <td>4 mg/kg</td> <td>8 mg/kg</td> </tr> </table> <p>コホート 5: ペラミビル (MTD) 又はプラセボを1日2回1日間 コホート 6: ペラミビル (用量 A, B) 又はプラセボを1日2回10日間</p> <p>実際には、Part 1 の結果から、8 mg/kg でも MTD に達しなかったため、コホート 5: ペラミビル 4 mg/kg 又はプラセボを1日2回1日間 コホート 6: ペラミビル (2, 4 mg/kg) 又はプラセボを1日2回10日間の投与で実施した。</p>	コホート	1	2	3	4	用量	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	MTD (Part 1 で決定)	用量 A	用量 B	2 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg
コホート	1	2	3	4																			
用量	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg																			
MTD (Part 1 で決定)	用量 A	用量 B																					
2 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg																					
4 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg																					
8 mg/kg	4 mg/kg	8 mg/kg																					
投与方法	15分間以上かけて点滴静注した																						
症例数	<p>合計 68 例</p> <p>Part 1: 32 例 ・コホート 1~4 各コホート 8 例 (実薬 6 例, プラセボ 2 例)</p> <p>Part 2: 36 例 ・コホート 5 9 例 (実薬 4 mg/kg 7 例, プラセボ 2 例) ・コホート 6 27 例 (実薬 2 mg/kg 9 例, 実薬 4 mg/kg 9 例, プラセボ 9 例)</p>																						
観察・検査項目及び実施時期	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状, 他覚所見 ・バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), 体重 ・12誘導心電図 ・臨床検査 <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 網赤血球数, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球数, 白血球分画, 好中球数 生化学的検査: Na, K, Cl, Mg, Ca, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, LDH, 総蛋白, CK, 総CO₂, 血糖, BUN, アルブミン, クレアチニン, 尿酸 尿検査: 蛋白, 糖, ケトン体, ヘモグロビン, ウロビリノーゲン, 白血球エステラーゼ, 亜硝酸塩, pH, 比重, 赤血球, 白血球 																						

表 2.7.6.1.5-4 観察・検査項目及び実施時期 (Part 2, コホート 6)

調査・観察・検査項目	実施時期 (日) 時間	治験薬 投与前	治験薬 投与										治験薬 投与後				事後 検査				
		スクリーニング	入院													15 8:00	28 8:00				
			-1	1	2-4	5	6-9	10			11		12	13							
ベースライン	8:20	8:20	8:20	8:20	8:00	20:00	20:15	21:00	22:00	23:00	2:00	8:00	14:00	20:00	20:00	20:00					
説明・同意取得		●																			
被験者特性の調査		●																			
治験薬投与 ^{a)}			●	●	●	●	●	●													
観察	自覚症状・他覚所見	●	●				●											●	●		
	有害症状発現の有無		● (随時)																		
検査	バイタルサイン ^{b)}	●	●	●	●	●	●								●		●	●		●	●
	12誘導心電図 ^{c)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●		●	●		●	●	
	尿中乱用薬物検査	●																			
	免疫学的検査等 (HIV-1抗体, HBs抗原, HCV抗体)	●																			
	妊娠検査	●	●																		
臨床検査	血液学的検査	●	●			●	●												●	●	
	生化学的検査	●	●	○	○	●	●									○	○	○	●	●	
	尿検査	●	●			●	●												●	●	
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{d)}			●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
	尿中薬物濃度測定用蓄尿 ^{e)}		●	←→					←→												

- : 実施
- : 血清クレアチニンのみ実施
- a) 治験薬投与 : 1日2回12時間ごとの投与を10日間反復した。
- b) バイタルサイン : 治験薬投与開始時及び投与中のバイタルサイン(血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温)は, 投与開始直前及び投与開始10, 30分後に測定した。体重は1日1回測定した。
- c) 12誘導心電図 : 各実施ポイントにおいて5分間隔で3回測定した。10日目は投与前と投与後30分に測定した。
- d) 血漿中薬物濃度測定用採血 : 1日目及び2日目は午前の投与前, 投与後30分, 2時間, 6時間, 午後の投与前, 投与後30分, 2時間, 3日目は午前の投与前のみ, 5日目は午前の投与前, 投与後30分, 2時間, 6時間, 午後の投与前, 投与後30分, 2時間, 6日目は午前の投与前のみ, 10日目は午前の投与前, 投与後30分, 2時間, 6時間, 午後の投与前, 投与後30分, 2時間, 11日目は10日目午後の投与の12時間後及び24時間後, 12日目は10日目の午後の投与の48時間後, 15日目及び28日目は午前8時に実施した。
- e) 尿中薬物濃度測定用蓄尿 : 治験薬投与前日から投与直前までの24時間, 投与開始から2回目の投与60時間後までの72時間(12時間間隔を6回)に蓄尿を実施した。

【用法・用量の設定根拠】

これまでに実施された経口投与での第1～3相臨床試験において、汎用された用量は1日1回800 mgであった。体重70 kgの成人に換算すると11.4 mg/kgに相当し、これを超える用量は実用的ではないと考えられた。ペラミビル経口投与時のバイオアベイラビリティは2.3%であり、静脈内投与での相当量は0.26 mg/kgである。この用量における5日間又はそれ以上の期間反復投与での安全性及び忍容性データが600人以上の被験者から集積されたが、本剤との因果関係が確認された重篤な毒性の報告はなかった。一方、非臨床試験における静脈内投与の無毒性量はウサギで100 mg/kg、霊長類で45 mg/kgであった（霊長類には45 mg/kg以上の用量での投与は行われていない）。これをFDAで承認されている算出方法でヒト相当量（HED）に換算すると、ウサギの無毒性量（ $\times 0.32$ ）に対応するヒト相当量は32 mg/kg/day、霊長類の無毒性量（ $\times 0.32$ ）に対応するHEDは14.4 mg/kg/dayである。基準では、最も感受性の高い種でのHEDの1/10がヒトでの開始用量として推奨されているので、推奨最大開始用量（MRSD）は1.4 mg/kg/day（ 14.4×0.1 ）と算出された。

本試験では、Part 1（安全性及び忍容性の検討）の開始用量として1日1回1 mg/kgが選択され、漸増法による検討が実施された。

【症例数の設定根拠】

Part 1の症例数として1群あたりペラミビル6例、プラセボ2例の合計32例、Part 2ではコホート5としてペラミビル6例、プラセボ2例、コホート6としてペラミビル18例、プラセボ9例の合計35例を設定し、Part 1とPart 2合わせて67例の例数を設定した。

グレード2以上の有害事象の発現率が20%以下で、それ以上に重症な有害事象の発現可能性は更に低いとすると、重篤な有害事象の発現率は1%以下であると決定された。治験実施計画書に予め規定されているとおり、1群あたり1人又は2人の被験者に有害事象が発現する可能性について、層別に二項分布関数を用いて予測したところ、計画症例数において、重篤な有害事象の発現確率を1%とした場合、1人以上の被験者に重篤な有害事象が認められる可能性はPart 1において0.06、Part 2で0.17であった。更に、有害事象の発現確率が20%と仮定した場合、1人以上に有害事象が認められる確率はPart 1で0.74、Part 2で0.98と予測された。

2.7.6.1.5.2 試験成績

(1) 症例の内訳

治験責任医師が被験者として適格であると判断した 68 例を投与前日に入院させた。

未完了であった 4 例の内訳は、Part 1 において選択除外基準違反が 2 例、Part 2 において有害事象発現による中止が 1 例、治験薬投与中の注射液の血管外漏出による中止が 1 例であった (図 2.7.6.1.5-1)。

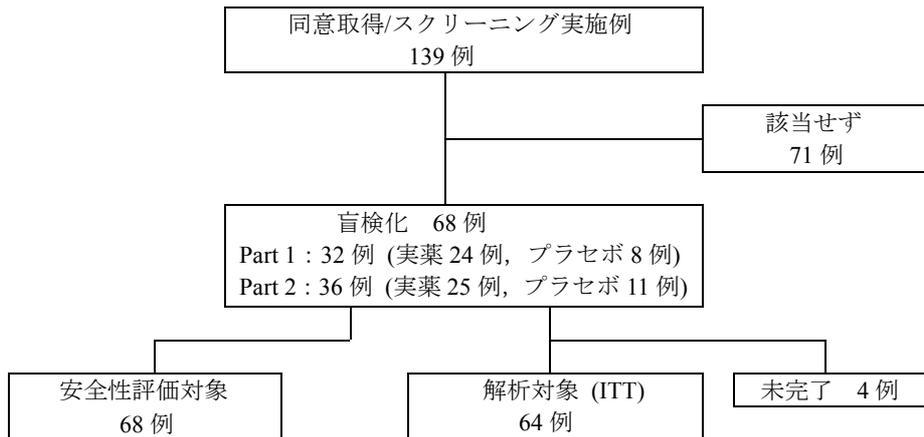


図 2.7.6.1.5-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

被験者の人口統計学的特性について、Part 1 を表 2.7.6.1.5-5 に、Part 2 を表 2.7.6.1.5-6 及び表 2.7.6.1.5-7 に示した。Part 1 の全被験者 32 例の年齢の平均は 33.1 歳、年齢範囲は 18～47 歳であった。主な人種は白色人種 (75.0%) であり、次が黒色人種 (21.9%) であった。性別は、男性が 20 人、女性が 12 人であった。Part 2 のうちコホート 5 における全被験者 9 例の年齢の平均は 28.7 歳、年齢範囲は 18～47 歳であった。コホート 6 における全被験者 27 例の年齢の平均は 28.2 歳、年齢範囲は 20～46 歳であった。

表 2.7.6.1.5-5 被験者の背景 (Part 1)

		ベラミビル	プラセボ	合計
被験者数		24	8	32
年齢 (歳)	平均値	32.6	34.6	33.1
	標準偏差	8.67	9.18	8.70
	範囲	18～46	19～47	18～47
性別 [例数 (%)]	男性	15 (62.5)	5 (62.5)	20 (62.5)
	女性	9 (37.5)	3 (37.5)	12 (37.5)
人種 [例数 (%)]	白人又は白色人種	18 (75.0)	6 (75.0)	24 (75.0)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	5 (20.8)	2 (25.0)	7 (21.9)
	その他	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.1)
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック	11 (45.8)	4 (50.0)	15 (46.9)
	非ヒスパニック	13 (54.2)	4 (50.0)	17 (53.1)

表 2.7.6.1.5-6 被験者の背景 (Part 2-コホート 5)

		ベラミビル	プラセボ	合計
被験者数		7	2	9
年齢 (歳)	平均値	28.9	28.0	28.7
	標準偏差	10.8	1.4	9.4
	範囲	18～47	27～29	18～47
性別 [例数 (%)]	男性	7 (100.0)	1 (50.0)	8 (88.9)
	女性	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (11.1)
人種 [例数 (%)]	白人又は白色人種	4 (57.1)	2 (100.0)	6 (66.7)
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	3 (42.9)	0 (0.0)	3 (33.3)
民族 [例数 (%)]	ヒスパニック	3 (42.9)	1 (50.0)	4 (44.4)
	非ヒスパニック	4 (57.1)	1 (50.0)	5 (55.6)

表 2.7.6.1.5-7 被験者の背景 (Part 2-コホート 6)

		ペラミビル			プラセボ	合計
		2 mg/kg	4 mg/kg	全体		
被験者数		9	9	18	9	27
年齢 (歳)	平均値	27.8	27.0	27.4	29.9	28.2
	標準偏差	4.4	9.1	7.0	8.5	7.4
	範囲	22~36	20~46	20~46	20~41	20~46
性別	男性	6 (66.7)	5 (55.6)	11 (61.1)	8 (88.9)	19 (70.4)
	[例数 (%)] 女性	3 (33.3)	4 (44.4)	7 (38.9)	1 (11.1)	8 (29.6)
人種	白人又は白色人種	7 (77.8)	8 (88.9)	15 (83.3)	8 (88.9)	23 (85.2)
	[例数 (%)] 黒人又はアフリカ系アメリカ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.7)
	その他	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (11.1)
民族	ヒスパニック	4 (44.4)	5 (55.6)	9 (50.0)	5 (55.6)	14 (51.9)
	[例数 (%)] 非ヒスパニック	5 (55.6)	4 (44.4)	9 (50.0)	4 (44.4)	13 (48.1)

(3) 有効性

本試験は健康成人を対象とした第1相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビルを健康成人に単回 (Part 1) 及び反復 (Part 2) で静脈内投与 (点滴時間 15 分) した時の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビルを健康成人に、点滴時間 15 分で単回静脈内投与 (Part 1) した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-8 に示した。1, 2, 4 及び 8 mg/kg の用量で単回点滴静脈内投与した時、ペラミビルの血漿中濃度は、15 分の点滴静脈内投与終了時に C_{max} に到達し、その後多相性の減衰を示した。ペラミビルの曝露は、1~8 mg/kg の用量範囲で用量の増加にともない増大した。単回投与後の血漿中濃度は、1 及び 2 mg/kg の用量ではそれぞれ投与後 36 及び 48 時間まで、4 及び 8 mg/kg では最終測定時間である 72 時間まで検出された (定量限界: > 1 ng/mL)。

C_{max} 及び AUC (AUC_{0-12hr} , AUC_{0-t} 及び AUC_{inf}) は、1~8 mg/kg の用量範囲で用量に比例して増大した。

$t_{1/2,z}$ は、全ての用量範囲の平均値として 7.94~20.7 時間の範囲であり、低用量 (1 及び 2 mg/kg) での $t_{1/2,z}$ の推定値が短い理由は、低用量投与群の大部分の被験者において、48 時間から 72 時間の血漿中濃度が定量下限未満であったためである。 CL (106~122 mL/min) は、健康成人で予測されるクレアチニンクリアランスとよく一致し、用量に非依存的であった。

表 2.7.6.1.5-8 ペラミビルの静脈内単回投与 (Part 1) における薬物動態パラメータの要約

パラメータ	コホート 1 1 mg/kg	コホート 2 2 mg/kg	コホート 3 4 mg/kg	コホート 4 8 mg/kg
C _{max} (ng/mL)	5552 (1324)	11350 (1121)	20490 (3908)	44910 (10750)
T _{max} ^{a)} (hr)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.25-0.25)	0.25 (0.23-0.30)
AUC _{0-12hr} (ng hr/mL)	11400 (1660)	21000 (2870)	46200 (4460)	84500 (21600)
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	11700 (1730)	21600 (3030)	47700 (4720)	86900 (22100)
AUC _{inf} (ng hr/mL)	11700 (1720)	21600 (3020)	47800 (4690)	87000 (22100)
t _{1/2,z} (hr)	7.94 (2.64)	15.5 (6.68)	19.9 (6.81)	20.7 (2.62)
CL (mL/min)	107 (24.2)	118 (9.37)	106 (6.77)	122 (18.0)
V _{ss} (L)	17.0 (3.77)	20.1 (1.29)	20.9 (2.88)	21.7 (5.62)
CL _R ^{a)} (mL/min)	87.7 (72.5-110)	93.7 (35.5-115)	88.5 (59.5-104)	102 (36.3-122)
U _r ^{a)} (%)	90.6 (58.5-97.0)	82.7 (30.4-86.5)	88.2 (59.1-93.3)	90.6 (24.9-94.9)

平均値 (標準偏差). 評価対象例数 各群 6 例. a) 中央値 (範囲).

ペラミビルを健康成人に、点滴時間 15 分で 1 日 2 回 10 日間反復静脈内投与 (Part 2) した時の最終投与後の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-9 に示した。ペラミビル 4 mg/kg, 1 日 2 回 1 日間投与後 (コホート 5) の血漿中濃度は、最終測定時間である 72 時間まで検出された (> 1 ng/mL)。また、ペラミビル 2 及び 4 mg/kg 1 日 2 回 10 日間反復投与 (コホート 6) での最終投与後の血漿中濃度は、全ての被験者で、最終測定時間である 72 時間まで検出された (> 1 ng/mL)。1 日 2 回 10 日間反復投与後のペラミビルの曝露は、2~4 mg/kg の用量範囲で用量の増加にともない増大した。

1 日 2 回 10 日間反復投与後のペラミビルの C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は、用量の 2 倍の増加にともない、C_{max}, AUC_{0-12hr} 共に 1.9 倍増大した。ペラミビル 1 日 2 回反復投与 10 日目の t_{1/2,z} は、両投与量群共に約 23 時間であった。また、V_{ss} も両投与量群で 20~21 L であり、用量に依存しなかった。定常状態での CL は約 110 mL/min であり、1~8 mg/kg の用量範囲の単回投与後の CL (106~122 mL/min) とよく一致しており、用量に依存しなかった。

ペラミビル 2, 4 mg/kg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中濃度の蓄積性を分散分析により検討し、その結果を表 2.7.6.1.5-10 に示した。1 日 2 回反復投与での 10 日目の薬物動態パラメータと、Part 1 での 2, 4 mg/kg 単回投与の結果を比較することで評価を行った。単回投与時と反復投与 10 日目の AUC を比較した結果、両投与量群共に、反復投与による蓄積がないことが示唆された。

1 日 2 回反復投与後のトラフ濃度推移及び統計解析結果より、3 日目の 1 回目投与 (初回投与後 48 時間) までに定常状態に到達することが示唆された。定常状態のトラフ濃度は、C_{max} の約 1% であり、2 及び 4 mg/kg 反復投与 10 日目の平均値としてそれぞれ 140 及び 270 ng/mL であった。また、朝と夜のトラフ濃度に有意な差はなかった。

1 日 2 回の反復投与により、10 日目の C_{max} は約 12~22% 増大した。しかし、反復投与後の AUC_{0-12hr} の単回投与での AUC_{inf} に対する幾何最小二乗平均の比の割合は 100% に近く、比の 90% 信頼区間も 80~125% の範囲内であったことから、ペラミビルの薬物動態は反復投与により変化しないことが示された。

表 2.7.6.1.5-9 ペラミビルの1日2回静脈内反復投与 (Part 2) での最終投与後 (10日目) の薬物動態パラメータの要約

パラメータ	コホート6	
	2 mg/kg	4 mg/kg
Cmax (ng/mL)	12960 (3121)	24750 (3742)
Tmax ^{a)} (hr)	0.24 (0.22-0.25)	0.25 (0.23-0.27)
AUC _{0-12hr} (ng hr/mL)	23100 (2550)	43600 (6390)
t _{1/2,z} (hr)	22.8 (2.12)	22.6 (1.91)
CL (mL/min)	108 (4.53)	109 (12.3)
Vss (L)	20.6 (2.64)	20.1 (3.08)
CL _R ^{a)} (mL/min)	81.3 (25.8-105)	90.3 (13.2-124)
Ur ^{a)} (%)	81.2 (22.2-98.2)	86.0 (12.8-103.3)

評価対象例数 各群9例. a) 中央値 (範囲).

表 2.7.6.1.5-10 ペラミビルの1日2回反復投与による Cmax 及び AUC への影響についての分散分析結果

パラメータ	用量 (mg/kg)	評価日	例数	幾何最小二乗平均	幾何平均値の比 (%) (10日目/1日目)	90%信頼区間 (%)
Cmax (ng/mL)	2	1 ^{a)}	6	11300	111.60	(91.96-135.42)
		10	9	12610		
Cmax (ng/mL)	4	1 ^{b)}	6	20140	121.50	(102.18-144.49)
		10	9	24470		
AUC _{0-12hr} (ng hr/mL)	2	1 ^{a)}	6	20900	109.98	(97.79-123.68)
		10	9	22900		
AUC _{0-12hr} (ng hr/mL)	4	1 ^{b)}	6	46000	93.77	(82.83-106.16)
		10	9	43100		

a) 2 mg/kg 単回投与 (Part 1, コホート2). b) 4 mg/kg 単回投与 (Part 1, コホート3).

(B) 尿中排泄率

Part 1 では、各投与群で単回投与後 12 時間ごとに 48 時間までの尿中排泄を、Part 2 では、1日2回1日間投与群 (コホート5) の初回投与後 12 時間まで、10日間投与群 (コホート6) の最終投与後 12 時間までの尿中排泄をそれぞれ評価した。尿中回収のデータに大きなバラツキが認められた (累積尿中排泄量に対して CV 70%)。そのため、はずれ値が全体の解釈に及ぼす影響を軽減するために、群の代表値として中央値を用いて評価した。

ペラミビルは、投与後 48 時間で投与されたペラミビルの 80%以上が尿中に未変化体として排泄された。回収されたペラミビルの大部分 (> 95%) が、単回静脈内投与後 12 時間以内に回収された。ペラミビル未変化体の尿中排泄量は、投与量の増加にともない増大し、単回及び反復投与で同様であった。

(5) 安全性

(A) 有害事象

【Part 1-コホート 1~4】 発現した有害事象の一覧表を表 2.7.6.1.5-11 に示した。

32 例の全被験者のうち 18 例 (56.3%) に 26 件の有害事象が発現した。ペラミビル群では 24 例中 15 例 (62.5%) に 23 件、プラセボ群では 8 例中 3 例 (37.5%) に 3 件発現した。2 件以上発現した有害事象は「頭痛」、「蛋白尿」及び「そう痒症」であった。「頭痛」はペラミビル群の 3 例 (12.5%) 及びプラセボ群 1 例 (12.5%) に各 1 件、計 4 件発現した。「蛋白尿」はペラミビル群の 1 例 (4.2%) に 2 件発現し、「そう痒症」はペラミビル群の 1 例 (4.2%) に 1 件、プラセボ群の 1 例 (12.5%) に 1 件発現した。重症度はペラミビル群の「体重減少」及び「蛋白尿」が中等度で、それら以外は全て軽度であった。

副作用はペラミビル群で 4 例 (16.7%) に 6 件、プラセボ群では 3 例 (37.5%) に 3 件発現した。最も多かったのは「頭痛」であり、ペラミビル群で 2 例 (8.3%) に 2 件、プラセボ群では 1 例 (12.5%) に 1 件発現し、いずれも関連あるかもしれないと判定された。

表 2.7.6.1.5-11 有害事象の一覧表 (Part 1-コホート 1~4)

器官別大分類 基本語	ペラミビル群 N=24		プラセボ群 N=8		合計 N=32	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	15 (62.5)	23	3 (37.5)	3	18 (56.3)	26
胃腸障害						
悪心	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
嘔吐	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
全身障害及び投与局所様態						
発熱	0 (0.0)	0	1 (12.5)	1*	1 (3.1)	1
感染症及び寄生虫症						
上気道感染	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
心臓障害						
上室性期外収縮	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
心室性期外収縮	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
臨床検査						
血中 CPK 増加	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
心電図 QT 補正間隔延長	1 (4.2)	1*	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
体重減少	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
代謝及び栄養障害						
高血糖	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
神経系障害						
頭痛	3 (12.5)	3*	1 (12.5)	1*	4 (12.5)	4
錯感覚	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
精神障害						
神経過敏	1 (4.2)	1*	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
腎及び尿路障害						
血尿	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1*
蛋白尿	1 (4.2)	2*	0 (0.0)	0	1 (3.1)	2
膿尿	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
生殖系及び乳房障害						
乳房圧痛	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	1 (4.2)	1	1 (12.5)	1	2 (6.3)	2
発疹	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1
蕁麻疹	1 (4.2)	1	0 (0.0)	0	1 (3.1)	1

*: 副作用 (件数の全てが副作用という訳ではない).

【Part 2-コホート 5】 発現した有害事象の一覧表を表 2.7.6.1.5-12 に示した.

9 例の全被験者のうち 3 例に 4 件の有害事象が発現した. このうちペラミビル 4 mg/kg, 1 日 2 回 1 日間投与被験者の「血中 CPK 増加」が高度な有害事象であったが, 投与 28 日目での検査値であり治験薬と関連なしと判定された. それ以外は軽度であった.

副作用はペラミビル群の「膀胱炎」と「血尿」の各 1 件, プラセボ群の「高血糖」1 件であり, いずれも関連あるかもしれないと判定された.

表 2.7.6.1.5-12 有害事象の一覧表 (Part 2-コホート 5)

器官別大分類 基本語	ペラミビル群 4 mg/kg 1日2回1日間 N=7		プラセボ群 1日2回1日間 N=2		合計 N=9	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	2 (28.6)	3	1 (50.0)	1	3 (33.3)	4
感染症及び寄生虫症						
膀胱炎	1 (14.3)	1*	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
臨床検査						
血中 CPK 増加	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
代謝及び栄養障害						
高血糖	0 (0.0)	0	1 (50.0)	1*	1 (11.1)	1
腎及び尿路障害						
血尿	1 (14.3)	1*	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1

*: 副作用

【Part 2-コホート 6】 発現した有害事象の一覧表を表 2.7.6.1.5-13 に示した。

27 例の全被験者のうち 23 例 (85.2%) に 66 件の有害事象が発現した。ペラミビルの投与を受けた 18 例のうち 15 例 (83.3%) に 39 件、プラセボの投与を受けた 9 例のうち 8 例 (88.9%) に 27 件の有害事象を認めた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、試験期間終了までに消失した。プラセボ群の 1 例で生命を脅かす「AST 増加」及び「血中 CPK 増加」が報告され Day 28 の検査まで継続した。別のプラセボ群の 1 例で高度な「頭痛」が発現し、プラセボの投与を中止したが、被験者はこの事象から回復してその後の検査を完了した。

最も頻度が高かった有害事象は「頭痛」や「傾眠」等の神経系障害であった。報告数が最多であった「頭痛」は、ペラミビル群の 3 例 (16.7%) に 5 件、並びにプラセボ群の 4 例 (44.4%) に 9 件発現した。次いで多かった「傾眠」はペラミビル群の 4 例 (22.2%) に 4 件発現した。

副作用はペラミビル群で 8 例 (44.4%) に 12 件、プラセボ群では 4 例 (44.4%) に 10 件発現した。最も多かったのは「傾眠」であり、ペラミビル 2 mg/kg 投与群で 3 例 (33.3%) に 3 件、4 mg/kg 投与群では 1 例 (11.1%) に 1 件発現した。次に多かったのが、「血尿」でありプラセボ群の 2 例 (22.2%) に 2 件発現した。その他、「頭痛」がプラセボ群の 1 例 (11.1%) で 3 件発現した。

表 2.7.6.1.5-13 有害事象の一覧表 (Part 2-コホート 6)

器官別大分類 基本語	ペラミビル 2 mg/kg N=9		ペラミビル 4 mg/kg N=9		ペラミビル 投与群合計 N=18		プラセボ 投与群 N=9		合計 N=27	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	7 (77.8)	16	8 (88.9)	23	15 (83.3)	39	8 (88.9)	27	23 (85.2)	66
心臓障害										
第一度房室ブ ロック	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2*	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (7.4)	2
耳及び迷路障害										
聴覚過敏	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (3.7)	1
回転性めまい	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
眼障害										
羞明	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (3.7)	1
胃腸障害										
便秘	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	1 (11.1)	1	2 (7.4)	2
下痢	1 (11.1)	1	1 (11.1)	1	2 (11.1)	2	0 (0.0)	0	2 (7.4)	2
おくび	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
悪心	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (5.6)	1	1 (11.1)	1	2 (7.4)	2
胃部不快感	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
嘔吐	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (3.7)	1
全身障害及び投与局所様態										
注射部位刺激感	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
倦怠感	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
感染症及び寄生虫症										
単純ヘルペス	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
上気道感染	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2	2 (11.1)	2	1 (11.1)	1	3 (11.1)	3
外陰膺真菌感染	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
傷害、中毒及び処置合併症										
第1度熱傷	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (3.7)	1
臨床検査										
ALT 増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (3.7)	1
AST 増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2	1 (3.7)	2
血中 CPK 増加	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (3.7)	1
血中 LDH 上昇	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (3.7)	1
筋骨格系及び結合組織障害										
筋痙縮	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
神経系障害										
浮動性めまい	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (3.7)	1
頭痛	0 (0.0)	0	3 (33.3)	5	3 (16.7)	5	4 (44.4)	9*	7 (25.9)	14
錯感覚	1 (11.1)	2	0 (0.0)	0	1 (5.6)	2	0 (0.0)	0	1 (3.7)	2
傾眠	3 (33.3)	3*	1 (11.1)	1*	4 (22.2)	4	0 (0.0)	0	4 (14.8)	4
精神障害										
激越	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
不眠症	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
悪夢	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
腎及び尿路障害										
血尿	2 (22.2)	2*	0 (0.0)	0	2 (11.1)	2	2 (22.2)	2*	4 (14.8)	4

表 2.7.6.1.5-13 有害事象の一覧表 (Part 2-コホート 6) (続き)

器官別大分類 基本語	ペラミビル 2 mg/kg N=9		ペラミビル 4 mg/kg N=9		ペラミビル 投与群合計 N=18		プラセボ 投与群 N=9		合計 N=27	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
生殖系及び乳房障害										
器質的勃起傷害	1 (11.1)	1*	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害										
咳嗽	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
咽喉絞扼感	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
皮膚及び皮下組織障害										
そう痒症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1*	1 (3.7)	1
発疹	1 (11.1)	1	0 (0.0)	0	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1
皮膚刺激	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2	2 (11.1)	2	2 (22.2)	2	4 (14.8)	4
血管障害										
静脈炎	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1	1 (5.6)	1	0 (0.0)	0	1 (3.7)	1

注) 例数: 同じ事象を2回以上発現した被験者数は1例とカウントした。

*: 副作用 (件数の全てが副作用という訳ではない)。

(B) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象は本治験では発現しなかった。プラセボ群の1例に2件(血中AST増加及び血中CPK増加), Grade 4を示す有害事象が発現したものの, これらは重篤とは判断されなかった。

(C) 有害事象による中止例

Part 1(コホート1~4)及びPart 2-コホート5では有害事象による中止例はなかった。Part 2-コホート6(1日2回10日間反復投与)では, 下記の1例の被験者が有害事象により試験を中止した。

被験者2129621(プラセボ群)は試験参加3日後に「頭痛」により試験を中止した。この事象は治験責任医師により高度と判定され, 治験薬とおそらく関連ありと判断された。

2.7.6.1.5.3 結論

ペラミビルの薬物動態には, 1~8 mg/kgの単回投与及び2, 4 mg/kgの1日2回反復投与において, 用量比例性が認められた。単回及び反復点滴静脈内投与後, ペラミビルの血漿中濃度は, 15分の点滴静脈内投与終了時にC_{max}に到達し, その後多相性の減衰を示し, 定常状態での終末相消失半減期は約23時間であった。ペラミビルは, 2及び4 mg/kg, 1日2回反復投与において, 48時間以内に定常状態に到達した。また, ペラミビル1日2回10日間反復投与による蓄積はなく, ペラミビルの薬物動態は反復投与により変化しないことが示唆された。投与されたペラミビルの80%以上が尿中に未変化体として排泄された。

安全性に関しては, ペラミビルの1~8 mg/kg 単回投与(総投与量56~782.2 mg/人), 及び2 mg又は4 mg/kgを1日2回10日間まで(1日最大投与量256~694.0 mg/人)静脈内投与のいずれも安全性に問題はなく, 忍容性は良好であることが確認された。

2.7.6.2 内因性要因を検討した PK 試験

2.7.6.2.1 海外第 1 相腎障害患者に対する静脈内 PK 試験 (Hi-105)

添付資料 5.3.3.3-01

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 腎障害患者に対する静脈内 PK 試験の試験方法の概略

項目	内容																		
治験計画書番号	Hi-105																		
目的	腎障害患者におけるペラミビル静脈内投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する																		
治験デザイン	多施設オープン試験																		
対象疾患及び 主要な組み入れ基準	<p>下表の基準に該当する腎障害を有する、又は腎障害のない 18 歳以上の外国人男女</p> <table border="1"> <tr> <td>腎障害の程度</td> <td>正常</td> <td>軽度</td> <td>中等度</td> <td>高度</td> <td>末期 (ESRD*)</td> </tr> <tr> <td>CLcr (mL/min)</td> <td>>80</td> <td>50-80</td> <td>30-49</td> <td><30</td> <td>長期血液透析を要する</td> </tr> </table> <p>*ESRD : end-stage renal disease</p>	腎障害の程度	正常	軽度	中等度	高度	末期 (ESRD*)	CLcr (mL/min)	>80	50-80	30-49	<30	長期血液透析を要する						
腎障害の程度	正常	軽度	中等度	高度	末期 (ESRD*)														
CLcr (mL/min)	>80	50-80	30-49	<30	長期血液透析を要する														
症例数	計画数：30 例 (各群 6 例)																		
使用薬剤	ペラミビル点滴静注用注射液																		
用法・用量	<p>ペラミビル 2 mg/kg を 15 分間以上かけて点滴静注する</p> <table border="1"> <tr> <td>群</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>腎障害の程度</td> <td>正常</td> <td>軽度</td> <td>中等度</td> <td>高度</td> <td>末期</td> </tr> <tr> <td>投与回数</td> <td>単回</td> <td>単回</td> <td>単回</td> <td>単回</td> <td>2 回 (透析前, 透析後)</td> </tr> </table>	群	1	2	3	4	5	腎障害の程度	正常	軽度	中等度	高度	末期	投与回数	単回	単回	単回	単回	2 回 (透析前, 透析後)
群	1	2	3	4	5														
腎障害の程度	正常	軽度	中等度	高度	末期														
投与回数	単回	単回	単回	単回	2 回 (透析前, 透析後)														
観察・検査項目	<p>実施時期は表 2.7.6.2.1-2 (1~4 群) 及び表 2.7.6.2.1-3 (5 群) を参照</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状・他覚所見 ・バイタルサイン：血圧 (収縮期, 拡張期), 心拍数, 呼吸数, 体温, 体重 ・12 誘導心電図 ・臨床検査 <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査：ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球数, 白血球分画 凝固線溶系検査：プロトロンビン時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間 生化学的検査：Na, K, Cl, Mg, Ca, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, LDH, 総蛋白, CK, 総 CO₂, 血糖, BUN, アルブミン, クレアチニン, 尿酸 尿検査：蛋白, 糖, ケトン体, ヘモグロビン, ウロビリノゲン, 白血球エステラーゼ, 亜硝酸塩, pH, 比重, 赤血球, 白血球 ・薬物動態：血漿, 尿 <p>観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.2.1-2 及び表 2.7.6.2.1-3 参照。</p>																		
検定・解析方法	<p>【薬物動態の評価基準】</p> <p>ペラミビル投与後の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{inf}, t_{1/2,z}, CL, V_{ss}, 透析による除去率 (ER), Ae, Ur 及び CL_R を算出した。投与前に採取された血漿にペラミビルを添加し, <i>in vitro</i> における血漿蛋白結合率を測定した。</p> <p>【安全性の評価項目】</p> <p>有害事象, 副作用, 臨床検査値, 心電図検査, バイタルサイン</p>																		
検定・解析方法	<p>ペラミビル単回静脈内投与時の薬物動態パラメータを, ノンコンパートメント解析法を用い算出した。薬物動態パラメータを腎機能群別に比較し, 薬物動態への腎機能の影響を評価した。CL 及び CL_R について CLcr との間の線形回帰分析を行った。末期腎障害者に, 透析前及び透析後にペラミビルを投与した時の薬物動態パラメータを算出し, 透析によるペラミビルの CL への影響及び末期腎障害者での薬物動態を評価した。</p>																		
治験実施施設																			
治験期間	20 年 月 ~ 20 年 月																		

表 2.7.6.2.1-3 観察・検査項目及び実施時期 (5群)

調査・観察・検査項目	実施時期 (日)	スクリーニング	入院														通院	入院					事後検査						
		ベースライン	投与開始直前	投与開始	投与中	1							2	3	4	5~10	11	12 ^{e)}	13 ^{e)}	14 ^{e)}	15 ^{e)}	18							
						1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr	36 hr								48 hr	72 hr					
説明・同意取得		●																											
被験者特性の調査		●																											
治験薬投与 ^{a)}					●																								
観察	自覚症状・他覚所見	●	●																										
	有害症状発現の有無	● (随時)																											
検査	バイタルサイン ^{b)}	●	●	●	●	●																							
	12誘導心電図 ^{c)}	●	●		●	●																							
	尿中乱用薬物検査	●																											
	免疫学的検査等 (HIV-1抗体, HB抗原, HCV抗体)	●																											
	妊娠検査	●																											
臨床検査	血液学的検査	●	●																										
	生化学的検査	●	●																										
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{d)}			●	●	●	●	○	○	○	○	●	●	●	●	●	●												

- : 実施
- : 動脈血及び静脈血の採取を実施
- a) 治験薬投与
 - 午前中の投与とする。1回目の投与(1日目)は血液透析の2時間前に実施する。
 - 2回目の投与(12日目)は直前の血液透析後すぐに実施する。
- b) バイタルサイン
 - 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温について投与初日は投与開始10分後, 30分後, Day 1及びDay 12は2, 6, 12時間後に測定する。2~11日目と13~18日目は1日1回測定する。
 - 2~8日目と11日目は1日1回測定する。なお, 体重は1日1回測定する。
- c) 12誘導心電図
 - 治験薬投与中の心電図は投与開始15分後に測定する。
- d) 血漿中薬物動態測定用採血
 - 治験薬投与中の採血は投与開始15分後とする。
 - 1回目の投与3, 4, 5, 6時間後の採血は, 血液透析中の薬物クリアランスを評価するため, 動脈血(透析前血液)及び静脈血(透析後血液)の両方で実施する。
- e) 12日目から15日目の評価は1日目から4日目のスケジュールに準ずる。ただし, 投与3, 4, 5, 6時間後の動脈血及び静脈血の採取は, 2回目の投与時には実施しない。

【用法・用量の設定根拠】

BioCryst 社の 103 試験 (添付資料 5.3.3.1-05) において, 2 mg/kg 又は 4 mg/kg を 1 日 2 回, 10 日間投与した被験者 6 人から得られたデータが研究会 (the Data and Safety Monitoring Board) にて検討され, 許容し難い毒性リスクは認められないと判断された. この評価を裏付けるため, 本試験の開始に先立ち更に 12 人の被験者のデータが検討された. しかしながら, 腎機能が大きく低下した患者においては血漿中薬物濃度が大きく上昇することが予想されるため, 腎障害患者では更にセーフティマージンを追加して実施した. 本試験の被験者は 2 mg/kg の単回静脈内投与を受けた.

【症例数の設定根拠】

本試験は FDA の腎機能障害患者での薬物動態及び安全性評価のガイダンス (1998 年 5 月) に従い, 腎機能正常者及を対照群に設定し, 長期血液透析を受けている末期腎障害患者を含めた様々な腎機能障害の程度の患者を, 十分数の被験者を設定した.

2.7.6.2.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

39 例がスクリーニングを受け, 30 例が登録された. 未投薬例, 中止例, 未完了例はなかった.

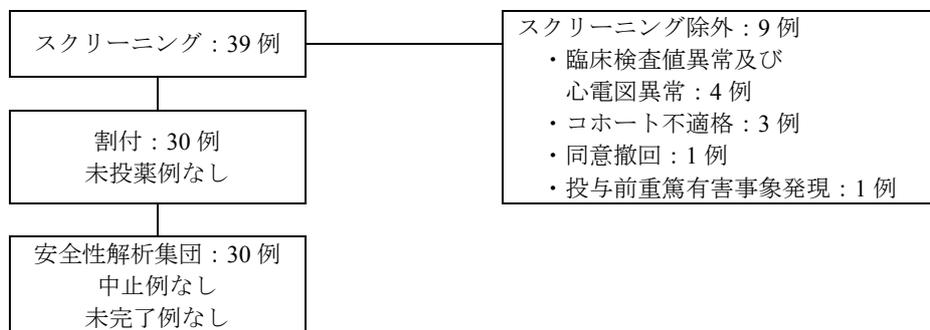


図 2.7.6.2.1-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

全被験者 30 例の人口統計学的特性について表 2.7.6.2.1-4 に示した. 年齢は 28~76 歳に分布し, 平均値は 56.1 歳であった. 1~3 群及び 5 群の年齢の中央値は概ね同程度 (51.5~56.0 歳) であったが, 4 群のみ 63.5 歳と高かった. 一方, 体重の中央値は 1 群及び 3~5 群では概ね同程度 (82.6~89.9 kg) であったが, 2 群のみ 69.9 kg と低かった. クレアチンクリアランス値はベースラインでは Cockcroft-Gault の式を用いて推定値を算出し, 試験中は蓄尿により求めた. 被験者番号 2013 (46 歳男性) はベースラインにおける推定値が 78 mL/min であり 2 群に登録されたが, 試験中の蓄尿により算出された値は 85.9 mL/min であった.

表 2.7.6.2.1-4 被験者背景

		正常	腎障害患者			
		1 群	2 群 (軽度)	3 群 (中等度)	4 群 (高度)	5 群 (末期)
	被験者数	6	6	6	6	6
年齢 (歳)	平均値 (SD)	52.0 (9.9)	56.3 (11.9)	56.8 (17.6)	64.0 (8.7)	51.5 (8.8)
	中央値	51.5	55.0	56.0	63.5	54.5
	最小値, 最大値	41.0, 64.0	44.0, 70.0	28.0, 76.0	54.0, 75.0	37.0, 60.0
性別 (%)	男性	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
	女性	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
体重 (kg)	平均値	83.7	71.9	83.7	77.7	90.8
	中央値	82.6	69.9	83.8	85.3	89.9
	最小値, 最大値	72.4, 97.1	51.3, 89.9	67.1, 103.1	53.1, 89.2	64.5, 108.1
人種 (%)	白人	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)
	アジア人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヒスパニック	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
民族 (%)	アメリカ先住民	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヒスパニック	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	非ヒスパニック	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)
腎機能 (mL/min)	群ごとに規定した 推定 CLcr 値の範囲	>80	50-80	30-49	<30	(透析実施)
	被験者の CLcr 値	80.7-150.9	56.5-85.9*	32.3-43.5	12.7-26.8	-

*: 症例番号 2013 (46 歳, 男性) 投与前の推定 CLcr 値は 78 mL/min であり, Cohort 2 に登録された. 治験中の計算値では 85.9 mL/min の結果であった.

(3) 有効性

本試験はペラミビルの薬物動態に対する腎機能の影響を評価することを目的とした第 1 相試験であるため, 有効性の評価は行っていない.

(4) 薬物動態

ペラミビルを腎機能正常者及び腎機能障害者に 2 mg/kg で静脈内投与 (点滴時間 15 分) した時の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。算出したパラメータを各腎機能群間で比較し、薬物動態への腎機能の影響を評価した。末期腎障害者 (ESRD) に、透析前及び透析後にペラミビルを静脈内投与した時の薬物動態パラメータを算出し、透析によるペラミビルの CL への影響及び ESRD 群での薬物動態を評価した。また、投与前の血漿を採取し、ペラミビルを添加することにより、*in vitro* における血漿蛋白結合率を評価した。

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビル 2 mg/kg を各腎機能群に点滴時間 15 分で単回静脈内投与を行い、168 時間後までの血漿中濃度を測定した。また、ESRD 群については、透析開始 2 時間前に静脈内投与を行い、休薬期間を経て、透析終了後に静脈内投与したときの薬物動態の検討を行った。それぞれ投与後 72 時間まで採血し、透析開始 2 時間前投与での透析期間中は、動脈及び静脈からの採血を行い、透析による除去率を評価した。また透析前投与時の投与後 48 時間から 72 時間までの血漿中濃度推移は透析の影響をうけているため、透析前投与時は 48 時間までの血漿中濃度を用い、透析後投与時は 72 時間までの血漿中濃度から薬物動態パラメータを算出した。

ペラミビルの血漿中濃度は、ほとんどの被験者で、15 分の点滴終了後に C_{max} に到達し、その後、多相性の減衰を示した。ペラミビルの血漿中濃度は、腎機能正常群では点滴終了後 48 時間まですべての被験者で検出された (定量下限; 1 ng/mL)。腎機能障害により曝露は増大し、軽度腎障害群では 72 時間まで、中等度及び重度腎障害群では最終濃度測定時間の 168 時間まで、すべての被験者で血漿中濃度が検出された。また、ESRD 群においても、最終採血時間である 72 時間まで血漿中濃度が検出された。

平均血漿中濃度推移より、ペラミビルの曝露は腎機能障害の重症化にともない増大することが示された。ESRD 群における透析での除去率の範囲は 73.3% から 81.3% であった。透析終了後のペラミビルの血漿中濃度は、点滴終了 6 時間後では 1595 ng/mL、9 時間後では 2096 ng/mL であり、一時的な増加がみられた。この 30% の上昇の後、ペラミビルは緩やかに消失した。

ペラミビル 2 mg/kg を各腎機能群に点滴時間 15 分で単回静脈内投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-5 に示した。ペラミビル 2 mg/kg 単回静脈内投与での C_{max} 及び T_{max} は腎機能の影響をうけず、すべての群でほぼ同じであった。AUC_{inf} は腎機能正常群に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害群でそれぞれ、28、302 及び 412% 増大した。ESRD 群では透析後投与の場合の AUC は腎機能正常群に比べ 10 倍以上増大した。t_{1/2,z} も腎機能の重症度に依存して、延長する傾向が認められた。CL は腎障害の重症度にともない減少し、CL 及び CL_R は CL_{cr} との間に良好な正の相関関係を示した。相関係数はそれぞれ 0.877 及び 0.912 であった。回帰直線の傾きは 1 に近く (1.15)、傾きの 90% 信頼区間は 1 を含んでいた (0.982, 1.31) ことから、ペラミビルの腎からの排泄は主に糸球体ろ過が関与し、尿細管からの分泌や再吸収の寄与は小さいことが示唆された。

表 2.7.6.2.1-5 ペラミビル 2 mg/kg 単回静脈内投与時の各腎機能群における
薬物動態パラメータの要約

薬物動態 パラメータ	正常 N=6	軽度腎障害 N=5 ^{d)}	中等度腎障害 N=6	重度腎障害 N=5 ^{d)}	ESRD	
					透析前 N=6	透析後 N=6
C _{max} (ng/mL)	12800 (2860)	12500 (3590)	13700 (3780)	13200 (2910)	11000 (3000)	15500 (3610)
T _{max} ^{a)} (hr)	0.25 (0.25-0.30)	0.25 (0.23-1.00)	0.25 (0.23-0.32)	0.25 (0.25-0.28)	0.25 (0.25-2.25)	0.25 (0.25-1.25)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	26000 (3200)	33900 (7870)	108000 (31200)	136000 (40600)	107000 ^{b)} (20300)	470000 ^{c)} (81200)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	26000 (3180)	33900 (7880)	108000 (31200)	137000 (41100)	ND	ND
t _{1/2,z} (hr)	20.7 (4.78)	23.7 (2.84)	28.7 (3.21)	30.7 (2.75)	70.6 ^{b)} (33.9)	93.1 ^{c)} (53.3)
CL (mL/min)	108 (9.90)	77.9 (21.4)	26.8 (5.35)	21.1 (4.68)	ND	ND
V _{ss} (L)	22.0 (4.35)	20.6 (6.07)	21.9 (3.40)	23.5 (2.80)	ND	ND
CL _R (mL/min)	97.1 (9.23)	66.3 (15.8)	23.2 (5.59)	14.7 (3.27)	ND	ND
Ur ^{e)} (%)	90.4 (7.5)	86.0 (8.5)	85.9 (5.5)	71.6 (16.4)	ND	ND

算術平均値 (標準偏差), ND = Not Done (評価期間が十分でなかったため)

a) 中央値 (範囲), b) 点滴終了後 48 時間までで算出, c) 点滴終了後 72 時間までで算出,

d) 軽度及び中等度障害者のそれぞれ 1 例は, ポンプの不調により点滴時間が 15 分以上であったため除外した.

e) 投与後 168 時間までの累積尿中排泄率

(B) 尿中排泄率

ペラミビルは尿中に未変化体のまま排泄され, 腎機能正常群及び軽度腎障害群では投与後 12 時間までに, 中等度及び重度腎障害群では 24 時間から 36 時間までにほぼ完全に排泄された. ESRD 群では尿中排泄はわずかであると考えられるため, 尿サンプルの採取は行わなかった.

ペラミビルは腎排泄され, 腎機能正常群では, 投与後 168 時間までに投与量の 90%が未変化体のまま尿中に排泄される. 軽度及び中等度腎障害群においても Ur は 86%であり, 同等の尿中排泄率を示した. 重度腎機能障害群では, Ur (72%) が低下しているようにみえるが, この群では投与後 168 時間後でも無視できない血漿中の曝露が認められていることから, 採尿期間が十分でなかったために CL_R が過小評価されている可能性が示唆された.

(C) 蛋白結合率

投与前に採取した血漿にペラミビルを添加することにより, *in vitro* における血漿蛋白結合率を評価した. ペラミビルの血漿蛋白への結合率は低く, 平均値で 0%から 4.9%の範囲であり, 測定範囲では添加濃度に依存しなかった (4.5~4500 ng/mL).

(5) 安全性

(A) 有害事象

試験中に発現した全ての有害事象について表 2.7.6.2.1-6 に示した。発現した有害事象及びその頻度は5つの群において類似していた。最もよく認められた有害事象は頭痛及び下痢 (各10%) であった。臨床検査値、心電図、24 時間蓄尿は全ての群において重要な変化を認めなかった。また、慢性腎障害に伴うことが予想できる臨床検査値異常を除くと、ペラミビルの曝露に関連した有害な臨床検査所見は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-6 有害事象一覧

群	1 群	2 群	3 群	4 群	5 群		合計*
	正常	軽度	中等度	高度	末期 (透析前)	末期 (透析後)	
症例数	6	6	6	6	6		30
全ての有害事象							
発現件数	5	7	4	8	1	1	25
発現例数(%)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	15 (50.0)
眼障害							
網膜剥離	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	0 (0) 0.0	1 (1) 3.3
胃腸障害							
下痢	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	2 (3) 33.3	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	3 (4) 10.0
悪心	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
嘔吐	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
全身障害および投与局所様態							
疲労	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
注射部位反応	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
歯膿瘍	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
臨床検査							
心雑音	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
尿沈渣陽性	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
代謝および栄養障害							
痛風	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
低血糖症	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
筋骨格系および結合組織障害							
四肢痛	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
神経系障害							
浮動性めまい	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
顔面部神経痛	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
頭痛	1 (1) 16.7	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	3 (3) 10.0
傾眠	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
生殖系および乳房障害							
月経困難症	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
皮膚および皮下組織障害							
皮膚病変	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	1 (1) 3.3
血管障害							
高血圧	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 3.3
低血圧	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00	1 (1) 16.7	0 (0) 0.00	0 (0) 0.00

注) 各事象に関する表中の数字は「例数 (件数) 発現率」を示す。

*: 5 群 (透析前) の発現数は合計数に含まない。

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例は発現しなかった。1件の重篤有害事象が発生した。被験者番号2001は同意及び治験登録後の同日に交通事故に遭い、左臀部脱臼骨折及び多数の打撲傷を負って入院した。治験薬の投与を受けていないため因果関係は否定された。

2.7.6.2.1.3 結論

ペラミビル2 mg/kg 単回静脈内投与の忍容性は良好であることが確認された。腎機能正常群、軽度、中等度、重度腎障害及び ESRD 群においても副作用は認められなかった。腎機能正常群と比べ腎機能障害群での有害事象の発現率の増加は認められなかった。

ペラミビルの C_{max} 及び T_{max} は腎機能障害による影響は受けないことが示唆されたが、 AUC_{inf} は腎機能正常群に比べ、軽度、中等度及び重度腎機能障害群でそれぞれ、28、302 及び 412%増大した。 $t_{1/2,z}$ もまた腎機能の影響を受け、その影響は、重度及び ESRD 群で顕著であった。 CL と CL_R は腎機能の低下に伴い減少した。 CL 及び CL_R には CL_{Cr} との間に正の比例関係が認められた。これらの評価は ESRD 群では行われなかったが、ESRD 群に透析を行うことにより、ペラミビルの曝露は、73%から 81%減少することが示された。

安全性と薬物動態の情報より下記に示した腎機能による投与量が提案される。

腎機能	推奨処方用量
正常 ($CL_{Cr} > 80$ mL/min)	600 mg QD 又は 300 mg BID
軽度腎障害 ($CL_{Cr} 50-80$ mL/min)	600 mg QD 又は 300 mg BID
中等度腎障害 ($CL_{Cr} 30-49$ mL/min)	150 mg QD 又は 75 mg BID
高度腎障害 ($CL_{Cr} < 30$ mL/min)	100 mg QD 又は 50 mg BID
ESRD (血液透析実施)	15 mg QD

2.7.6.2.2 海外第1相 高齢者に対する静脈内 PK 試験 (Hi-104)

添付資料 5.3.3.3-02

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1 海外第1相 高齢者に対する静脈内 PK 試験の試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	Hi-104
目的	健康高齢者を対象に、ペラミビル1日2回、1、5及び10日間反復静脈内投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象疾患及び主要な組み入れ基準	65歳以上の健康高齢者 Day 1でペラミビル4 mg/kgを投与した被験者の内、尿蛋白が投与前あるいは投与後24時間の蓄尿で>150 mg/24 hr、もしくはDay 2の尿検査で $\geq 1+$ となった被験者はPart 2(5日間もしくは10日間反復投与)に参加しなかった。
投与量	Group A Part 1 (Day 1) : ペラミビル 4 mg/kg を 2 回、1 日投与 Part 2: Day 1 で eligibility が確認された 8 名にペラミビル 4 mg/kg 又はプラセボを 1 日 2 回、5 日間投与 Group B Part 1 (Day 1) : ペラミビルを 4 mg/kg を 2 回、1 日投与 Day 3 : Day 1 で eligibility が確認された 8 名にペラミビルを 4 mg/kg 又はプラセボを 1 日 2 回、10 日間投与 (10 日目は 1 回)
投与方法	15分以上かけて点滴静注した(投与前10時間から投与後2時間は絶食)
症例数	20例が1日2回1日投与を受けた後、各Group 8例(計16例)が反復投与を受けた。 Group A : 8例(実薬6例, プラセボ2例) Group B : 8例(実薬6例, プラセボ2例)
観察・検査項目及び実施時期	・自覚症状, 他覚所見 ・バイタルサイン: 血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 体重 ・12誘導心電図 ・臨床検査 血液学的検査: 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画(好中球, リンパ球, 好酸球), プロトロンビン時間, 活性化トロンボプラスチン時間 生化学的検査: Na, K, Cl, 総CO ₂ , クレアチニン, 血糖, BUN, アルブミン, Ca, Mg, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, LDH, 総蛋白, CK, 尿酸 尿検査: 蛋白, 糖, ケトン体, ヘモグロビン, ウロビリノーゲン, 潜血, 亜硝酸塩, pH, 比重, 赤血球, 白血球 ・薬物動態: 血漿, 尿 観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.2.2-2 及び表 2.7.6.2.2-3 参照。
評価方法(項目)及び評価基準	【薬物動態の評価基準】 ペラミビル投与後の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より, C _{max} , T _{max} , AUC _{0-12hr} , AUC _{0-48hr} , AUC _{inf} , t _{1/2,z} , CL, CL _{cr} , λ _z , V _z , V _{ss} , MRT _{inf} , Ae 及び Ur を算出した。尿中クレアチニン濃度並びに尿量より CL _{cr} を算出した。 【安全性の評価項目】 有害事象, 副作用, 臨床検査値, 心電図検査及びバイタルサイン
検定・解析方法	ペラミビル1日2回静脈内投与時の薬物動態パラメータについて、ノンコンパートメント解析法を用いて算出した。また、健康成人非高齢者での試験結果と、本試験での高齢者の薬物動態パラメータを比較した。
治験実施施設	
治験期間	20 年 月 ~ 月

表 2.7.6.2.2-2 観察・検査項目及び実施時期 (Group A)

調査・観察・検査項目	実施時期 (日) (時間)	スクリーニング	入院															事後 検査							
			投 与 前	Part 1 (1日投与)												Part 2 (5日間反復投与)					事後 検査				
				1						2						3	4		5	6	7	8,9	10	15	
				-1	0	1	2	3	6	9	12	18	24	36											
同意取得		●																							
治験薬投薬			●															●	●	●	●	●			
観 察	被験者特性調査・診察	●	●																			●		●	●
	有害症状発現の有無	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
検 査	バイタルサイン ^{a)}	●	●	●		●				●			●					●	●	●	●	●	●	●	●
	12誘導心電図 ^{b)}	●	●	●		●							●					●				●			●
	尿中乱用薬物検査	●																							
	免疫学的検査等 (HIV-1抗体, HBs抗原, HCV抗体)	●																							
臨 床 検 査	血液学的検査	●	●													●				●				●	●
	生化学的検査	●	●	●												●			●	●	●		●	●	●
	尿検査	●	●													●			●		●			●	●
薬 物 動 態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{c)}			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	尿中薬物濃度測定用蓄尿 ^{d)}																								

●: 実施

a) バイタルサイン {体温, 心拍数, 呼吸数, 血圧 (収縮期及び拡張期)} は, Day 1 朝投与直前, 投与 10 分, 30 分, 2 時間, 12 時間目に測定を行い, Day 2 以降は 1 日 1 回実施した. 体重は 1 日 1 回実施した.

b) ECG は 5 分間隔で 2 回実施した. 1 日目, 3 日目, 7 日目: 朝投与後 15 分, 2 時間
その他は 1 日 1 回測定日に実施した.

c) 血漿中薬物濃度測定用採血

1 日目: 投与開始前, 投与開始後 0.25, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 時間目

2 日目: 投与開始後 24 時間目, 36 時間目

3 日目, 4 日目, 5 日目, 6 日目: 朝投与前

7 日目: 最終投与前, 最終投与後 0.25, 1, 2, 3 時間目

8 日目: 最終投与後 6 時間目, 12 時間目, 18 時間目, 24 時間目

9 日目: 最終投与後 36 時間目, 48 時間目

b) 尿中薬物濃度測定用蓄尿

投与前日: 24 時間蓄尿

投与 1 日目~3 日目: 投与開始後から 72 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿

投与 7 日目~9 日目: 投与開始後 144 時間目~216 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿

表 2.7.6.2.2-3 観察・検査項目及び実施時期 (Group B)

調査・観察・検査項目	実施時期 (日)	スクリーニング	入院															事後 検査		
			投 与 前	Part 1 (1日投与)		Part 2 (10日間反復投与)										事後 検査				
				-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14	15
同意取得		●																		
治験薬投薬			●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●						
観 察	被験者特性調査・診察	●	●											●				●	●	
	有害症状発現の有無	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
検 査	バイタルサイン ^{a)}	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
	12誘導心電図 ^{b)}	●	●	●	●									●				●	●	
	尿中乱用薬物検査	●																		
	免疫学的検査等 (HIV-1抗体, HBs抗原, HCV抗体)	●																		
臨 床 検 査	血液学的検査	●	●		●			●		●			●		●			●	●	
	生化学的検査	●	●	●	●	●	●	●	●			●		●	●	●	●	●	●	
	尿検査	●	●		●			●		●			●		●			●	●	
薬 物 動 態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{c)}			●	●	●	●	●	●	●										
	尿中薬物濃度測定用蓄尿 ^{d)}		←————→											←————→						

● : 実施

a) バイタルサイン {体温, 心拍数, 呼吸数, 血圧 (収縮期及び拡張期)} は, Day 1 朝投与直前, 投与 15 分, 30 分, 2 時間, 12 時間目に測定を行い, Day 2 以降は 1 日 1 回実施した. 体重は 1 日 1 回実施した.

b) ECG は 5 分間隔で 2 回実施した. 1 日目, 3 日目, 12 日目: 朝投与後 15 分, 2 時間
その他は 1 日 1 回測定日に実施した.

c) 血漿中薬物濃度測定用採血

1 日目: 投与開始前, 投与開始後 0.25, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 時間目

2 日目: 投与開始後 24 時間目, 36 時間目

3 日目, 4 日目, 5 日目, 6 日目, 7 日目, 8 日目, 9 日目, 10 日目, 11 日目: 朝投与前

12 日目: 投与前, 投与後 0.25, 1, 2, 3, 6, 12 時間目

13 日目: 最終投与後 18 時間目, 24 時間目, 36 時間目

14 日目: 48 時間目

b) 尿中薬物濃度測定用蓄尿

投与前日: 24 時間蓄尿

投与 1 日目~3 日目: 投与開始後から 72 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿

投与 12 日目~14 日目: 投与開始後 264 時間目~336 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿

【用法・用量の設定根拠】

本試験実施前、健康成人を対象とした漸増法によるペラミビルの単回及び反復静脈内投与第1相試験を実施した。当該試験の Part 1・コホート 4 (8 mg/kg 単回静脈内投与) の15日目の観察が終了した後、中間解析を行った。本データを the Data and Safety Monitoring Board にて確認・レビューしたところ、8 mg/kg 単回静脈内投与の安全性・忍容性が認められた。当該試験の Part 2・コホート 6 では1日2回静脈内投与を行うため、より安全性マージンを広げる意味で4 mg/kg を最高用量とした。その結果、4 mg/kg 1日2回反復投与 (10日間) の安全性・忍容性が認められた。

【症例数の設定根拠】

Part 2 で1日2回、5日間もしくは10日間投与する被験者が16名となるよう、Part 1 で20名の健康高齢者を登録する計画とした。

2.7.6.2.2.2 試験成績

(1) 症例の内訳

登録症例は20例であり、Part 1 にて20例全症例 (100%) が Day 1 に2回ペラミビルを投与した。その後、4例の被験者が試験を中止した。中止した4例の内、3例は24時間蓄尿の尿蛋白が >150 mg/24 hr で中止基準に該当しており、残りの1例は、Part 2 に参加する16例に選ばれなかったため中止となった。この16例が8例ずつ Group A 及び Group B に割り付けられ、いずれも投与完了した (図 2.7.6.2.2-1)。

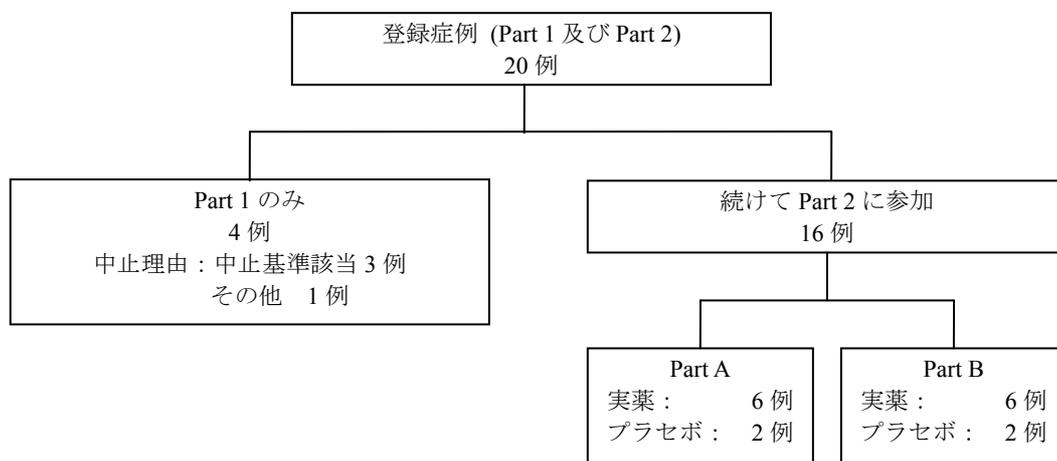


図 2.7.6.2.2-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

本試験は 65 歳以上の健康高齢者を対象に実施した。全被験者 20 例の人口統計学的特性について表 2.7.6.2.2-4 に示した。全被験者 20 例の平均年齢は 70.1 歳，年齢範囲は 65～79 歳であった。Part 2 に参加した被験者 16 例の平均年齢は 70.2 歳，年齢範囲は 66～78 歳であった。Part 1 の男女内訳は男性 10 例 (50%) 女性 10 例 (50%)，Part 2 の男女内訳は男性 6 例 (37.5%) 女性 10 例 (62.5%) であった。20 例中 19 例 (95%) が白人であり，1 例 (5%) はアメリカ先住民であった。被験者の民族性はヒスパニック/ラテン民族 (9 例) もしくは非ヒスパニック/ラテン民族 (11 例) であった。被験者の体重は 52.9 kg～105.3 kg であり，被験者の病歴は一般的な 65 歳以上の健康成人のものと違いはなかった

表 2.7.6.2.2-4 被験者の背景

	Part 1 (N=20)	Part 2			
		Group A (N=8)		Group B (N=8)	
		ペラミビル群 (N=6)	プラセボ群 (N=2)	ペラミビル群 (N=6)	プラセボ群 (N=2)
平均年齢 ^{a)} (歳), (範囲)	70.1 (65-79)	68.0 (66-72)	69.5 (68-71)	71.2 (66-76)	74.5 (71-78)
性別 [N (%)]					
男性	10 (50%)	2 (33%)	1 (50%)	2 (33%)	1 (50%)
女性	10 (50%)	4 (67%)	1 (50%)	4 (67%)	1 (50%)
人種 [N (%)]					
白人	19 (95%)	6 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	2 (100%)
その他	1 (5%)	0	0	0	0
民族 [N (%)]					
ヒスパニック/ラテン	9 (45%)	2 (33%)	0	5 (83%)	0
非ヒスパニック/ラテン	11 (55%)	4 (67%)	2 (100%)	1 (17%)	2 (100%)

a) 年齢は同意取得時の年齢

被験者の腎機能について 24 時間蓄尿を用いて測定した (表 2.7.6.2.2-5)。

ベースラインのクレアチンクリアランスは 82.8～197.9 mL/min であった。腎疾患の既往歴のある被験者はいなかった。また，クレアチンクリアランスの実際の計算値が 80 mL/min 未満の被験者はおらず，腎障害を有すると考えられる被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.2-5 被験者の腎機能

被験者番号	性別	年齢 ^{a)} (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)	ベースライン時 SCr (mg/dL)	ベースライン時 CLcr (mL/min)
4013	M	65	74.6	178	0.9	119.2
4045	M	79	90.2	172	1.0	116.1
4003	M	75	92.5	182	1.0	108.3
4015	M	66	105.3	177	0.7	197.9
4026006	F	68	52.9	153	0.6	95.7
4043016	M	71	72.3	177	1.0	106.9
4017012	F	71	76.6	167	0.6	113.0
4001003	M	77	98.9	188	1.0	131.1
4037013	F	68	66.4	160	1.0	89.3
4024002	F	68	68.0	158	0.8	83.3
4027011	F	65	78.1	161	0.7	108.3
4025004	M	65	78.7	173	1.0	101.2
4038015	F	67	83.2	160	0.8	132.6
4021001	M	71	102.7	186	1.2	100.4
4008008	F	74	54.7	151	0.6	82.8
4019014	F	66	65.7	150	0.7	89.8
4005007	F	75	66.4	151	0.7	90.2
4014010	F	67	67.2	156	0.7	98.2
4011009	M	74	81.4	175	1.0	114.2
4004005	M	68	89.5	178	0.9	134.5

a) 年齢は同意取得時の年齢

(3) 有効性

本試験は健康高齢者を対象とした第1相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビルを健康な高齢者 (65 歳以上) に静脈内投与 (点滴時間 15 分) した時の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より、薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した。

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビル 4 mg/kg を健康な 20 例の高齢者全てに、点滴時間 15 分で 1 日 2 回 1 日間静脈内投与 (Part 1) し、そのうち 16 例にその 48 時間後からそれぞれ 5 (Part 2, Group A) あるいは 10 日間 (Part 2, Group B), 1 日 2 回静脈内反復投与 (各グループ ペラミビル投与 6 例, プラセボ投与 2 例) した。1 日間投与での初回投与時, 5 及び 10 日間反復投与での最終投与時の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-6 に示した。ペラミビルの C_{max} は、測定時期に関わらず一定であった。5 日間反復投与群での最終投与時の C_{max} の平均は 23608.3 ± 4910.7 ng/mL, AUC_{0-12hr} の平均は 70465.4 ± 12236.4 ng·hr/mL であった。10 日間反復投与群での最終投与時の C_{max} の平均は 22933.3 ± 2951.2 ng/mL, AUC_{0-12hr} の平均は 61572.3 ± 8564.4 ng·hr/mL であった。

表 2.7.6.2.2-6 ペラミビルの薬物動態パラメータの要約

投与量, 投与回数		4 mg/kg, 1 日 2 回		
投与日数 測定時期 (群名)		1 日間投与 初回投与 (Part 1)	5 日間反復投与 最終投与 (Part 2, Group A)	10 日間反復投与 最終投与 (Part 2, Group B)
C _{max} (ng/mL)	平均値	22647.5	23608.3	22933.3
	標準偏差	4823.7	4910.7	2951.2
	%変動係数	21.3	21.7	12.9
	範囲	12050-31200	15400-30250	17600-25850
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	平均値	61334.0	70465.4	61572.3
	標準偏差	8793.4	12236.4	8564.4
	%変動係数	14.3	17.4	13.9
	範囲	44609-76978.8	57322.6-82950.0	44754.0-67885.4
CL (mL/hr/kg)	平均値	ND	58.2	66.3
	標準偏差		10.2	11.5
	%変動係数		17.6	17.4
	範囲		48.2-69.8	58.9-89.4
CL (mL/min)	平均値	ND	79.5	77.7
	標準偏差		13.1	15.4
	%変動係数		16.5	19.8
	範囲		56.4-91.6	59.5-98.9
V _{ss} (mL/kg)	平均値	ND	267.7	270.2
	標準偏差		28.6	31.7
	%変動係数		10.7	11.7
	範囲		233.1-304.0	241.0-329.8

ND : 算出せず

評価対象例数 Part 1 : 20 例, Part 2 : 各群 6 例

ペラミビル 4 mg/kg, 1日2回5及び10日目反復投与での各被験者の初回投与及び最終投与時の AUC_{0-12hr} 並びにその変化率を表 2.7.6.2.2-7 及び表 2.7.6.2.2-8 に示した。両投与群で、初回投与と最終回投与時の AUC_{0-12hr} に大きな差はないことから、5 及び 10 日間反復投与において蓄積はみられないことが示された。

表 2.7.6.2.2-7 5日間反復投与時のペラミビルの AUC_{0-12hr}

被験者番号	年齢 (歳)	性別	開始時 CL _{cr} (mL/min)	初回投与時 AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	最終投与時 AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-12hr} 変化率 (%)
4021001	71	男性	100.4	72047.5	82950.0	15.1
4024002	68	女性	83.3	60148.3	57954.5	-3.6
4025004	65	男性	101.2	59260.8	57322.6	-3.3
4027011	65	女性	108.3	76207.5	82701.3	8.5
4037013	68	女性	89.3	65680.8	78461.3	19.5
4038015	67	女性	132.6	66087.3	63403.1	-4.1
平均値				66572.0	70465.5	5.35

表 2.7.6.2.2-8 10日間反復投与時のペラミビルの AUC_{0-12hr}

被験者番号	年齢 (歳)	性別	開始時 CL _{cr} (mL/min)	初回投与時 AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	最終投与時 AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-12hr} 変化率 (%)
4004005	68	男性	134.5	61458.8	65630.9	6.8
4005007	75	女性	90.2	48925.0	44754.0	-8.5
4008008	74	女性	82.8	53684.5	61229.8	14.1
4011009	74	男性	114.2	61084.0	66450.0	8.8
4014010	67	女性	98.2	66134.8	67885.4	2.6
4019014	66	女性	89.8	65103.3	63483.7	-2.5
平均値				59398.4	61572.3	3.55

(B) 尿中排泄率

ペラミビル 4 mg/kg, 1日2回1日間投与 (Part 1, 20例) での初回投与後 48 時間までの尿中排泄率の平均は 81.2%であった。1 日の総投与量の平均値は 626.6 mg であり、初回投与後 48 時間までの尿中排泄量の平均値は 494.2 mg であった。

(5) 安全性

(A) 有害事象

Part 1 でペラミビル 4 mg/kg を 2 回 Day 1 に点滴静注した被験者 20 例中 5 例 (25%) で 5 件の有害事象が発現した。認められた有害事象は「血圧上昇」(2 例 2 件), 「心電図 QT 補正間隔延長」, 「下痢」, 「傾眠」(各 1 例 1 件) であり, いずれも軽度であった。「傾眠」について, 本有害事象と治験薬投与との因果関係は否定されず, 副作用と判定された。「心電図 QT 補正間隔延長」について, 投与 15 分後の QTcB が 462 msec であり, 治験薬投与との因果関係は「関連ないらしい」と判断された。Part 1 後に試験を中止した 4 例の内, 3 例は 24 時間蓄尿の尿蛋白が >150 mg/24 hr で中止基準に該当したため, 中止となった。4 例の内, 「咽喉頭疼痛」「血尿」(各 1 例 1 件) が認められ, この内未回復として報告された副作用は「血尿」1 件(尿中 RBC 数は開始前値に回復している)であった。

Part 2 Group A では, ペラミビル 4 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復点滴静注した被験者 6 例中 5 例 (83%) 及びプラセボ投与した 2 例中 1 例 (50%) に 11 件の有害事象が発現した。ペラミビル群で認められた有害事象は「下痢」(3 例 3 件), 「便秘」(2 例 2 件), 「血管穿刺部位内出血」, 「血圧上昇」, 「心電図 QT 補正間隔延長」, 「頭痛」(各 1 例 1 件) であった。プラセボ投与群では「便秘」及び「排尿困難」が各 1 例 1 件みられた。「心電図 QT 補正間隔延長」について, 反復投与 5 日目の投与 2 時間後の QTcB が 458 msec であった。「便秘」が発現した 1 例については, 有害事象に対する薬物治療が行われた。有害事象の程度はいずれも軽度であり, 治験薬との関連性は「関連なし」あるいは「関連ないらしい」と判断された。その他一部の被験者で臨床検査値の変動がみられたが, いずれも臨床的意義はないと判断された。

Part 2 Group B では, ペラミビル 4 mg/kg を 1 日 2 回 10 日間反復点滴静注した被験者 6 例中 4 例 (67%) 及びプラセボ投与した 2 例中 2 例 (100%) に 14 件の有害事象が発現した。ペラミビル群で認められた有害事象は「心電図 QT 補正間隔延長」(2 例 2 件), 「頭痛」(1 例 2 件), 「左脚ブロック」, 「鼓腸」, 「空腹」, 「上気道感染」, 「肩部痛」, 「傾眠」(各 1 例 1 件) であった。被験者 4014010 番でみられた「心電図 QT 補正間隔延長」(反復投与 10 日目の投与 15 分後及び 2 時間後の QTcB がそれぞれ 470 及び 471 msec) 及び「左脚ブロック」は何れも中等度であり, 治験薬との因果関係は「関連ないらしい」と判断された。「傾眠」については, 治験薬投与との因果関係は否定されず, 副作用と判定された。「上気道感染」が発現した 1 例については, 有害事象に対する薬物治療が行われた。それ以外の有害事象については治験薬と関連ないと判断された。プラセボ投与群では「第 1 度房室ブロック」, 「上気道感染」, 「血圧上昇」, 「筋痛」が各 1 例 1 件みられた。この内, 「筋痛」は治験薬との関連性が否定されなかった。その他一部の被験者で臨床検査値の変動がみられたが, いずれも臨床的意義はないと判断された。

ほとんどの有害事象は速やかに回復し, 追跡調査を必要とする有害事象はなかった。

高齢者におけるペラミビル 4 mg/kg の 1 日 2 回 1 日間, 並びに 5 日及び 10 日間反復静脈内投与を受けた被験者において, 臨床的に問題と考えられる安全性所見は認められなかった。

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例，重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

高齢者におけるペラミビル 4 mg/kg の 1 日 2 回並びに 5 日間及び 10 日間反復静脈内投与の安全性に問題はなく，忍容性は良好であることが確認された。

2.7.6.3 外因性要因を検討した PK 試験

2.7.6.3.1 海外第 1 相 筋肉内投与漸増 3 期クロスオーバーBA 試験 (Him-111)

添付資料 5.3.3.4-01

2.7.6.3.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1 海外第 1 相 筋肉内投与漸増 3 期クロスオーバーBA 試験方法の概略

項目	内容																																						
治験計画書番号	Him-111																																						
目的	健康成人を対象にペラミビル漸増法による単回筋肉内投与後の安全性、忍容性、薬物動態及びバイオアベイラビリティを評価する。ペラミビル単回筋肉内投与時の薬物動態に対するプロベネシド併用の影響を評価する。単回静脈内投与の薬物動態と安全性の評価する。																																						
治験デザイン	単施設、投与量毎割付、オープンラベル、非対照、用量漸増法																																						
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18 歳以上 64 歳以下の健康成人男女																																						
投与量	<p>コホート 1：ペラミビル 75 mg を単回投与 (投与回数：3 回) コホート 2：ペラミビル 150 mg を単回投与 (投与回数：3 回) コホート 3：ペラミビル 300 mg を単回投与 (投与回数：3 回)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>コホート</th> <th>投与量</th> <th>処方 (1 日目)</th> <th>処方 (8 日目)</th> <th>処方 (15 日目)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">コホート 1</td> <td rowspan="3">75 mg</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">コホート 2</td> <td rowspan="3">150 mg</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">コホート 3</td> <td rowspan="3">300 mg</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>C</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p>処方 A：単回静脈内投与 B：単回筋肉内投与 C：単回筋肉内投与，プロベネシド 1 g (経口投与) を併用</p> <p>各コホートの被験者は，無作為に ABC, BCA, あるいは CAB のいずれかの順番を割り付けられ，1 日目，8 日目，15 日目に投与。</p>	コホート	投与量	処方 (1 日目)	処方 (8 日目)	処方 (15 日目)	コホート 1	75 mg	A	B	C	B	C	A	C	A	B	コホート 2	150 mg	A	B	C	B	C	A	C	A	B	コホート 3	300 mg	A	B	C	B	C	A	C	A	B
コホート	投与量	処方 (1 日目)	処方 (8 日目)	処方 (15 日目)																																			
コホート 1	75 mg	A	B	C																																			
		B	C	A																																			
		C	A	B																																			
コホート 2	150 mg	A	B	C																																			
		B	C	A																																			
		C	A	B																																			
コホート 3	300 mg	A	B	C																																			
		B	C	A																																			
		C	A	B																																			
投与方法	<p>A：15 分以上かけて上腕部に点滴静注する。 B：左臀部に筋肉内投与する。 C：右臀部に筋肉内投与する。なお，プロベネシド 1 g (500 mg 錠×2 錠) は筋肉内投与 5 分後に約 300 mL の水と服用する。 ABC 共通して，10 時間の絶食下で投与を行う。</p>																																						
症例数	各コホート 9 例 合計 27 例																																						
観察・検査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状，他覚所見 ・バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，体重 ・12 誘導心電図 ・臨床検査 <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板数，白血球数，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，白血球分画 (好中球%，リンパ球%，好酸球%) 生化学的検査：Na, K, Cl, 総 CO₂, クレアチニン，血糖，BUN，アルブミン，Ca, Mg, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン，直接ビリルビン，LDH, 総蛋白，CK, 尿酸 																																						

	<p>尿検査： 蛋白, 糖, ケトン体, 血液, ウロビリノゲン, 白血球, 亜硝酸塩, pH, 比重, 赤血球, 白血球</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者のみ) ・24 時間蓄尿 : 蛋白, クレアチニンクリアランス ・薬物動態 : 血漿, 鼻腔洗浄液, 咽頭うがい液及び尿中の薬物濃度測定 <p>観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.3.1-2 を参照.</p>
評価方法 (項目) 及び 評価基準	<p>【薬物動態の評価基準】 ペラミビル投与後の血漿中及び尿中未変化体濃度並びに尿量より, C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{inf}, λ_z, $t_{1/2z}$, 静脈内投与後の CL 及び V_{ss}, 筋肉内投与時の絶対バイオアベイラビリティ (F), 筋肉内投与後の CL/F 及び V_z/F, Ae, Ur 及び CL_R を算出した. 鼻腔分泌液及び咽頭分泌液中濃度を算出し, 各時点での血漿中濃度に対する割合を算出した.</p> <p>【安全性の評価項目】 有害事象, 副作用, 臨床検査値, 心電図検査及びバイタルサイン</p>
検定・解析方法	<p>【薬物動態】 薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出し, 各投与群で集計した. 静脈内投与時と筋肉内投与時の AUC_{inf} について分散分析を行い, ペラミビル筋肉内投与時の絶対バイオアベイラビリティを評価した. ペラミビル単独投与時とプロベネシド併用時の C_{max} 及び AUC_{inf} について分散分析を行い, ペラミビルの薬物動態へのプロベネシドの影響を評価した. ペラミビル筋肉内及び静脈内投与時の C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の用量比例性について, 回帰分析を用い検討した.</p>
治験実施施設	
治験期間	20 年 月 月

表 2.7.6.3.1-2 観察・検査項目及び実施時期

実施時期 (日)	スクリーニング	入院				外来	入院					外来	入院				事後検査		
		0	1	2	3	4	5/6	7	8	9	10	11	12/13	14	15	16	17	18	21
調査・観察・検査項目																			
説明・同意取得	●																		
治験薬投薬 ^{a)}			●						●						●				
観察	被験者特性調査・診察 ^{b)}	●	●						●					●					●
	症状の所見 ^{c)}	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●
	有害症状発現の有無	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●
検査	バイタルサイン ^{d)}	●	●	●	●			●	●	●				●	●	●			●
	12誘導心電図 ^{e)}	●	●	●	●			●	●	●				●	●	●			
	尿中乱用薬物検査	●																	
	免疫学的検査等 (HIV-1抗体, HBs抗原, HCV抗体)	●																	
	BUN測定用採血 ^{f)}			●	●					●	●					●	●		
	咽頭うがい液・鼻腔洗浄液採取 ^{f)}			●	●					●	●					●	●		
	妊娠検査	●	●																
臨床検査 ^{g)}	血液学的検査	●	●		●				●		●			●		●			●
	生化学的検査	●	●		●				●		●			●		●			●
	血清クレアチニン			●		●				●		●			●		●		
	尿検査	●	●		●				●		●			●		●			●
薬物動態	血漿中薬物濃度測定用採血 ^{h)}			●	●	●	●			●	●	●	●			●	●	●	●
	尿中薬物濃度測定用蓄尿 ⁱ⁾		←	→					←	→				←	→				

●：実施

a) 治験薬投薬

1日目, 8日目, 15日目: 割り付けられた処方 A, B, C のいずれかを単回投与 (投与開始時刻は 8:00)

b) 被験者特性調査・診察

スクリーニング時, 初回投与前日, 7日目, 14日目, 21日目: 随時

c) 症状の所見

スクリーニング時, 初回投与前日, 1日目, 2日目, 3日目, 4日目, 7日目, 8日目, 9日目, 10日目, 11日目, 14日目, 15日目, 16日目, 17日目, 18日目, 21日目: 随時

d) バイタルサイン [血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温, 体重*]

スクリーニング時, 初回投与前日, 7日目, 14日目, 21日目: 随時

1日目, 8日目, 15日目: 投与直前, 投与開始後 0.17, 0.5, 6, 12時間目

2日目, 9日目, 16日目: 投与開始後 24時間目

* 体重は 1日1回測定 (スクリーニング時, 初回投与前日, 1日目, 2日目, 7日目, 8日目, 9日目, 14日目, 15日目, 16日目, 21日目: 随時)

e) 心電図 (安静時 12誘導心電図)

スクリーニング時, 初回投与前日, 7日目, 14日目: 随時

1日目, 8日目, 15日目: 投与開始後 2時間目

2日目, 9日目, 16日目: 投与開始後 24時間目

f) 咽頭うがい液・鼻腔洗浄液採取, BUN測定用採血

1日目, 8日目, 15日目: 投与開始後 2, 12時間目

2日目, 9日目, 16日目: 投与開始後 24時間目

g) 臨床検査 (血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査)

スクリーニング時, 初回投与前日, 7日目, 14日目, 21日目: 随時

2日目, 9日目, 16日目: 投与開始後 24時間目

h) 血漿中薬物濃度測定用採血

1日目, 8日目, 15日目: 投与開始直前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 6, 9, 12時間目

2日目, 9日目, 16日目: 投与開始後 24, 36時間目

3日目, 10日目, 17日目: 投与開始後 48時間目

- 4日目, 11日目, 18日目: 投与開始後 72 時間目
- i) 尿中薬物濃度測定用蓄尿
 初回投与前日, 7日目, 14日目: 投与開始前まで 24 時間蓄尿
 1日目~2日目, 8日目~9日目, 15日目~16日目: 投与開始後から 48 時間目まで 12 時間ごとに蓄尿
 2日目~3日目, 9日目~10日目, 16日目~17日目: 投与開始後 48 時間目から 72 時間目まで 24 時間蓄尿

【用法・用量の設定根拠】

ノイラミニダーゼ阻害剤の抗ウイルス活性は、薬剤の曝露量と相関性があることが過去の臨床・非臨床試験結果より強く示唆されている。致死量の A/H3N2 インフルエンザウイルスを接種したマウスモデルにおいて、ペラミビル 10 mg/kg 単回筋肉内投与の有効性は確認できたが、1 mg/kg の有効性は確認できなかった。A/H5N1 インフルエンザウイルスを接種したマウスでは、ペラミビル 20 及び 30 mg/kg 筋肉内投与の有効性が確認できた。

ペラミビル 10 mg/kg をマウスに筋肉内投与した場合、Cmax は約 20000 ng/mL に達する。このため、ヒトでの有効性を確認するためには同程度以上の曝露が必要と考えられる。動物モデルを用いたシミュレーションを行った結果、ヒトでは 1 mg/kg (75 mg) で Cmax 20000 ng/mL に達することが分かった。2 mg/kg (150 mg) では更に高い Cmax が得られる可能性がある。ヒトインフルエンザ感染における PK/PD 理論は未だ確立していないが、マウスにペラミビルを経口投与した試験 (██████, 20████) 及びヒトインフルエンザチャレンジ試験 (██████, 20████) の報告によると、全身的な曝露 (AUC) が重要であることが示唆されている。非経口投与により、更に高い AUC が得られることが考えられる。

プロトコール BCX1812-103 (添付資料 5.3.3.1-05) では、健康成人にペラミビルを単回静脈内投与もしくは 10 日間反復静脈内投与した。その結果、1~8 mg/kg の単回静脈内投与及び 2, 4 mg/kg 1 日 2 回, 10 日間反復静脈内投与での忍容性が確認できた。

本試験では、3 週間の期間内で 3 つのコホートの被験者にペラミビルを各用量 3 回単回投与 (静脈内投与, 筋肉内投与, プロベネシド併用時の筋肉内投与) した際の薬物動態を確認した。各用量はそれぞれ 75 mg (コホート 1), 150 mg (コホート 2) 及び 300 mg (コホート 3) であった。試験開始時における製剤では、300 mg 投与が限度であったため、これ以上高い用量での検討はできなかった。

プロベネシドとオセルタミビルリン酸塩を併用すると、オセルタミビルカルボン酸の曝露量が増大することが報告されている。このため、処方 C ではペラミビル筋肉内投与とプロベネシド 1 g 経口投与を併用し、プロベネシド併用時のペラミビルに対する影響を検討することとした。

【症例数の設定根拠】

本試験では、統計的計算を用いた症例数設定は行っていない。このような試験デザインにおいて、各コホート 9 例という症例数で十分であると判断した。

2.7.6.3.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

本試験で 27 例の健康成人が 3 つのコホートに割り付けられ、登録された。中止例は合計 3 例であり、残りの 24 例が試験を完了した。中止例 3 例の内訳は、コホート 1 (75 mg) において 1 回筋肉内投与後、家庭の事情による中止が 1 例、コホート 2 (150 mg) において 1 回静脈内投与後、家庭の事情による中止が 1 例、コホート 3 (300 mg) において静脈内、筋肉内各 1 回ずつ投与後、被験者の意志による中止が 1 例であった (図 2.7.6.3.1-1)。

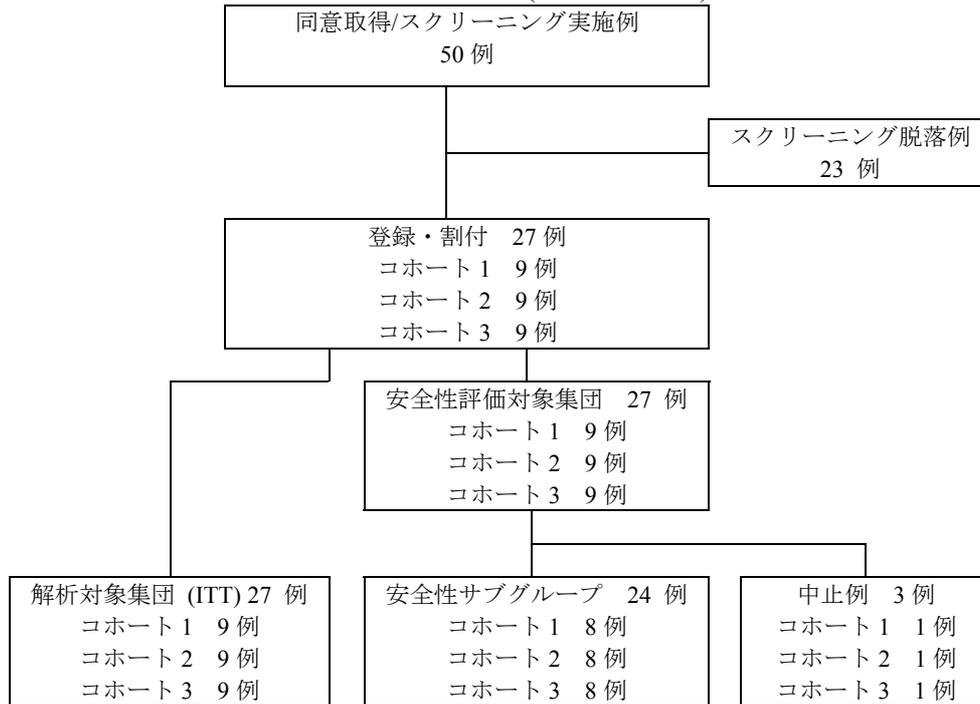


図 2.7.6.3.1-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

被験者の人口統計学的特性について、表 2.7.6.3.1-3 に示した。登録された全被験者 27 例の平均年齢は 34.1 歳で、年齢範囲は 19 歳～57 歳であった。被験者は主に男性 (23 例 ; 85.2%) であり、女性は 4 例 (14.8%) であった。なお、コホート 3 (300 mg) に割り付けられた女性はいなかった。ほとんどの被験者の BMI は正常範囲内であり、女性は 4 例とも正常範囲内 (24.9 kg/m^2 以下) であった。主な人種は白色人種 (23 例, 85.2%) であり、続いて黒人あるいはアフリカ系アメリカ人 (4 例, 14.8%) であった。主な民族はヒスパニックあるいはラテン系 (17 例, 63%) であった。

表 2.7.6.3.1-3 被験者の背景

パラメータ		75 mg	150 mg	300 mg	合計
年齢 (歳)	N	9	9	9	27
	平均値 (SD)	33.2 (10.0)	30.8 (10.9)	38.2 (11.2)	34.1 (10.8)
	中央値	33	27	35	33
	最小値, 最大値	19, 47	22, 57	21, 55	19, 57
性別 [N (%)]	男性	8 (88.9)	6 (66.7)	9 (100.0)	23 (85.2)
	女性	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)	4 (14.8)
人種 [N (%)]	白人あるいは白色人種	8 (88.9)	7 (77.8)	8 (88.9)	23 (85.2)
	黒人あるいは アフリカ系アメリカ人	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (14.8)
	アジア系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヒスパニックあるいは ラテン系	8 (88.9)	4 (44.4)	5 (55.6)	17 (63.0)
民族 [N (%)]	ヒスパニックあるいは ラテン系以外	1 (11.1)	5 (55.6)	4 (44.4)	10 (37.0)

各被験者において、合併症の継続と診断された被験者の病歴を表 2.7.6.3.1-4 に示した。

表 2.7.6.3.1-4 治験開始時に継続と診断された合併症

被験者番号	病歴
1117109	季節性アレルギー
1119201	更年期障害
1127206	扁桃腺肥大
1149308	胸焼け
1149308	不安神経症
1150309	季節性アレルギー
1150309	バナナ, アボカド, 蕁アレルギー

(3) 有効性

本試験は健康成人を対象とした第 1 相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) 薬物動態

ペラミビルを 75, 150 及び 300 mg の 3 用量で, それぞれ単回静脈内投与 (15 分点滴), 単回筋肉内投与及びプロベネシド (1 g 経口投与) 併用での単回筋肉内投与した時の血漿中及び尿中ペラミビル未変化体濃度並びに尿量より, 薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法により算出した. また, 鼻腔洗浄液中及び咽頭うがい液中の薬物濃度を測定し, 鼻腔洗浄液中, 咽頭うがい液中及び血清中尿素窒素濃度により補正することで, 鼻腔分泌液中及び咽頭分泌液中の薬物濃度を算出した.

(A) 血漿中薬物動態

ペラミビルの静脈内投与時の血漿中濃度推移は点滴終了後多相性の消失を示した. ペラミビルの筋肉内投与後の血漿中濃度推移は, 最初の採血時間である 30 分で最高濃度に到達し, その後多相性の消失を示した. 静脈内投与時の点滴終了時の血漿中濃度は測定されなかったため, 消失相の血漿中濃度からの外挿によって推定し, C_{max} とした. 筋肉内投与での C_{max} は, 静脈内投与時の外挿によって推定した C_{max} に比べてわずかに低かった. ペラミビルの静脈内及び筋肉内投与での血漿中濃度は, 75 mg 投与では投与後 48 時間まで, 150 及び 300 mg 投与では 72 時間まで, 全ての被験者で検出された (定量下限; 1 ng/mL). ペラミビル単独筋肉内投与時とプロベネシド 1 g 併用時の血漿中濃度はほぼ同様の推移を示した.

各投与群における血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3.1-5 に示した. ペラミビル 75 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} は, 投与経路に関わらず, それぞれ 4300~5740 ng/mL 及び 10800~11000 ng·hr/mL の範囲であった. ペラミビル 150 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の範囲は, それぞれ 7530~11100 ng/mL 及び 21500~24700 ng·hr/mL, 300 mg 投与では, それぞれ 15200~20400 ng/mL 及び 47300~50100 ng·hr/mL の範囲であった. ペラミビルの C_{max} 及び AUC_{inf} は 75~300 mg の投与量範囲で, 投与経路に関わらず, 用量に依存して増大した.

表 2.7.6.3.1-5 ペラミビルの薬物動態パラメータ要約統計量

パラメータ	投与量 (mg)	A：単回静脈内投与	B：単回筋肉内投与	C：単回筋肉内投与 プロベネシド併用
		平均値 (標準偏差) N=9	平均値 (標準偏差) N=9	平均値 (標準偏差) N=8
C _{max} ^{a)} (ng/mL)	75	5740 (817) ^{e)}	4300 (760)	4550 (975)
	150	11100 (2680)	7610 (884) ^{e)}	7530 (1420)
	300	20400 (1730)	15200 (2370)	15600 (2210)
T _{max} ^{b)} (hr)	75	0.25 (0.25-0.27) ^{e)}	0.50 (0.50-0.50)	0.50 (0.50-1.00)
	150	0.25 (0.23-0.28)	0.56 (0.50-1.00) ^{e)}	0.50 (0.50-0.50)
	300	0.25 (0.23-0.28)	0.50 (0.50-0.50)	0.50 (0.50-1.00)
AUC _{0-t} (ng hr/mL)	75	11000 (1650) ^{e)}	10800 (1190)	11100 (1350)
	150	24600 (4000)	22700 (3600) ^{e)}	21400 (2480)
	300	47900 (5100)	47200 (5370)	50000 (6310)
AUC _{inf} (ng hr/mL)	75	11000 (1750) ^{f)}	10800 (1170)	11000 (1380)
	150	24700 (4010)	22800 (3610) ^{e)}	21500 (2460)
	300	48000 (5130)	47300 (5390)	50100 (6370)
t _{1/2, z} (hr)	75	13.8 (2.52) ^{f)}	25.2 (19.9)	16.5 (5.45) ^{f)}
	150	26.0 (6.33)	24.8 (3.07) ^{e)}	25.2 (3.32)
	300	21.7 (2.12)	22.8 (2.45)	21.5 (1.98)
CL ^{c)} (mL/min)	75	116 (18.1) ^{f)}	117 (12.5)	115 (14.5) ^{f)}
	150	104 (15.6)	112 (17.2) ^{e)}	118 (11.9)
	300	105 (11.3)	107 (11.3)	101 (12.3)
V _d ^{d)} (L)	75	20.0 (2.59) ^{f)}	265 (247)	160 (36.1) ^{f)}
	150	20.2 (3.78)	242 (53.6) ^{e)}	257 (45.8)
	300	22.4 (2.21)	211 (36.6)	187 (11.7)
CL _R (mL/min)	75	105 (20.6) ^{g)}	111 (14.1) ^{e)}	107 (13.9) ^{f)}
	150	98.4 (29.6) ^{e)}	101 (13.1) ^{e)}	105 (10.4)
	300	94.9 (23.5) ^{f)}	96.5 (12.0)	93.7 (12.4) ^{g)}
U _r (%)	75	89.5 (5.7) ^{f)}	94.9 (6.8) ^{e)}	91.4 (6.6)
	150	94.1 (18.8) ^{e)}	90.7 (6.1) ^{e)}	89.7 (8.0)
	300	91.4 (17.3) ^{f)}	90.4 (7.2)	94.5 (2.9) ^{g)}

a) 静脈内投与群では点滴終了時間での濃度を実測値から外挿した。 b) 中央値 (範囲)。 c) B 及び C 群； CL/F。 d) A 群； V_{ss}, B 及び C 群； V_z/F。 e) 8 例。 f) 7 例。 g) 6 例。

(B) 薬物動態の統計解析

ペラミビルの筋肉内投与製剤の絶対バイオアベイラビリティは、それぞれの投与量群で、単回静脈内投与群 (A) に対して単回筋肉内投与群 (B) を比較することで評価した。 AUC_{inf} に対する分散分析の結果を表 2.7.6.3.1-6 に示した。ペラミビルの筋肉内投与における絶対バイオアベイラビリティは、幾何平均値の比として 92~99%の範囲と高く、75~300 mg の用量範囲で投与量に関わらず一定であった。

表 2.7.6.3.1-6 ペラミビルの筋肉内投与における絶対バイオアベイラビリティの統計解析

パラメータ	用量 (mg)	投与群	例数	幾何平均値	幾何平均値の比 (B/A [%])	比の 90%信頼区間 (%)
AUC _{inf} (ng hr/mL)	75	A：静脈内投与	7	10900	98.6	(95.6-101.6)
		B：筋肉内投与	9	10800		
	150	A：静脈内投与	9	24400	92.3	(85.1-100.1)
		B：筋肉内投与	8	22500		
	300	A：静脈内投与	9	47800	98.5	(94.9-102.2)
		B：筋肉内投与	9	47100		

ペラミビルの各投与群における 75~300 mg の投与量範囲での用量依存性について、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} に対する単回帰分析により検討した。筋肉内及び静脈内の両投与群で、AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の回帰直線の傾きは 1 に近く、その 90%信頼区間は 0.84~1.16 に含まれていたことから、ペラミビル 75~300 mg 投与での AUC には用量比例性が認められた。C_{max} の傾きの 90%信頼区間は、完全には 0.84~1.16 の範囲内ではなかったが、傾きの推定値は両投与群共に 1 に近く (筋肉内投与 ; 0.919, 静脈内投与 ; 0.912), C_{max} に関しても、75~300 mg の範囲でほぼ用量比例性が認められることが示唆された。

(C) プロベネシド併用による影響

プロベネシド 1 g 単回経口投与によるペラミビル 75, 150 及び 300 mg 筋肉内投与での曝露量への影響は、それぞれの投与量群で、単回筋肉内単独投与群 (B) に対してプロベネシド 1 g 併用群 (C) を比較することで評価した。C_{max} 及び AUC_{inf} に対する分散分析の結果を表 2.7.6.3.1-7 に示した。全ての群で、C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は 100% に近く (範囲 ; 95~106%), その 90%信頼区間は 80~125% の範囲内であり、ペラミビル 75, 150 及び 300 mg 筋肉内投与時の薬物動態へのプロベネシド 1 g 単回経口投与による有意な影響は認められなかった。

プロベネシドの影響が認められないこと、静脈内投与群の CL は 104~116 mL/min であり、健康成人でのクレアチニンクリアランスと類似し、CL_R は CL の 90%以上の値であったこと、ペラミビルの蛋白結合率が無視できること (添付資料 5.3.3.3-01) から、投与されたペラミビルはほとんどが腎において排泄されるが、その排泄過程は糸球体濾過により排泄された後、尿細管での能動的な分泌あるいは再吸収を受けないことが示唆された。

表 2.7.6.3.1-7 ペラミビルの薬物動態に対するプロベネシド併用の影響

パラメータ	用量 (mg)	投与群	例数	幾何平均値	幾何平均値の比 (C/B [%])	比の 90%信頼区間 (%)
C _{max} (ng/mL)	75	B: 筋肉内投与 C: 筋肉内投与 プロベネシド併用	9	4230	106.3	(97.0-116.6)
			8	4500		
	150	B: 筋肉内投与 C: 筋肉内投与 プロベネシド併用	8	7550	97.6	(87.2-109.3)
			8	7360		
	300	B: 筋肉内投与 C: 筋肉内投与 プロベネシド併用	9	15000	104.6	(97.6-112.2)
			8	15700		
AUC _{inf} (ng hr/mL)	75	B: 筋肉内投与 C: 筋肉内投与 プロベネシド併用	9	10800	101.5	(98.4- 104.6)
			7	10900		
	150	B: 筋肉内投与 C: 筋肉内投与 プロベネシド併用	8	22500	94.9	(87.4-103.0)
			8	21400		
	300	B: 筋肉内投与 C: 筋肉内投与 プロベネシド併用	9	47100	105.0	(101.0-109.2)
			8	49400		

(D) 尿中排泄

ペラミビルの投与 72 時間後までの各時間での累積尿中排泄量の要約統計量を表 2.7.6.3.1-8 に示した。ペラミビルは、筋肉内及び静脈内投与後共に、12 時間以内に未変化体で大部分が尿中に排泄され、投与後 72 時間までに投与量の約 90~95%が尿中に回収された。ペラミビル未変化体の尿中排泄量は、それぞれの投与量群で投与経路に関わらず同様であり、プロベネシド 1 g 併用による影響も認められなかった。

表 2.7.6.3.1-8 累積尿中排泄量の要約統計量

投与量 (mg)	投与群		累積尿中排泄量 (Ae [mg])				
			0~12 hr	0~24 hr	0~36 hr	0~48 hr	0~72 hr
75	A：静脈内投与	例数	8	7	7	7	7
		平均値	64.18	66.39	66.69	66.96	67.11
		標準偏差	3.701	4.286	4.286	4.264	4.287
	B：筋肉内投与	例数 ^{a)}	8	8	8	8	8
		平均値	66.91	70.34	70.68	70.99	71.15
		標準偏差	4.129	4.950	4.965	5.070	5.086
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	例数	8	8	8	8	8
		平均値	62.89	67.80	68.11	68.40	68.55
		標準偏差	3.101	4.932	4.952	4.985	4.975
150	A：静脈内投与	例数	9	9	9	8	8
		平均値	124.6	140.5	141.0	140.9	141.1
		標準偏差	14.95	26.52	26.35	28.19	28.17
	B：筋肉内投与	例数	8	8	8	8	8
		平均値	128.8	134.9	135.3	135.8	136.0
		標準偏差	5.726	8.774	8.714	8.812	9.118
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	例数	8	8	8	8	8
		平均値	124.9	132.9	133.5	134.1	134.5
		標準偏差	10.20	11.73	11.80	12.05	12.00
300	A：静脈内投与	例数 ^{a)}	8	7	7	7	7
		平均値	246.9	270.6	272.3	273.4	274.1
		標準偏差	41.83	51.28	51.55	51.64	51.98
	B：筋肉内投与	例数	9	9	9	9	9
		平均値	252.6	268.0	269.4	270.9	271.1
		標準偏差	20.22	21.54	21.80	21.79	21.75
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	例数 ^{a)}	7	7	7	6	6
		平均値	257.4	279.3	280.6	282.5	283.3
		標準偏差	9.897	8.635	8.284	8.803	8.802

a) はずれ値は除外した。

(E) 鼻腔分泌液及び咽頭分泌液中濃度

ペラミビル投与後、2、12及び24時間での鼻腔分泌液及び咽頭分泌液中濃度、並びに各時点での分泌液中濃度の血漿中濃度に対する割合を算出し、要約統計量を表 2.7.6.3.1-9 に示した。ペラミビルの鼻腔洗浄液中及び咽頭うがい液中濃度が定量下限未満であった場合、定量下限の濃度 (0.2 ng/mL) を用いて解析を行った。定量下限未満であった被験者数は各表の脚注に記載した。各時間での咽頭分泌液及び鼻腔分泌液中の薬物濃度の血漿中濃度に対する割合は、時間の経過と共に増加する傾向がみられ、これらの組織中からのペラミビルの消失は、血漿中からの消失に比べてわずかに遅れることが示唆された。

表 2.7.6.3.1-9 上気道分泌液中薬物濃度の要約統計量

【鼻腔分泌液】

投与量 (mg)	投与群	投与 2 時間後		投与 12 時間後		投与 24 時間後	
		鼻腔分泌液濃度 (ng/mL)	血漿中濃度に 対する割合	鼻腔分泌液濃度 (ng/mL)	血漿中濃度に 対する割合	鼻腔分泌液濃度 (ng/mL)	血漿中濃度に 対する割合
75	A：静脈内投与	222.63 (136.59)	12.89 (8.59)	21.81 (16.66)	49.83 (42.82)	7.60 ^{a)} (4.25)	154.03 (103.93)
	B：筋肉内投与	223.94 (179.38)	10.78 (9.11)	30.16 (29.68)	59.86 (48.21)	8.89 ^{b)} (8.13)	162.76 (142.40)
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	148.73 (57.98)	7.04 (3.27)	14.62 (5.37)	32.40 (16.66)	5.36 ^{c)} (3.40)	89.41 (61.95)
150	A：静脈内投与	475.03 (368.06)	8.53 (4.78)	34.98 (17.18)	39.06 (28.41)	9.29 ^{d)} (5.63)	84.71 (74.74)
	B：筋肉内投与	602.07 (327.22)	13.34 (8.27)	38.76 (21.31)	42.34 (34.08)	8.57 ^{e)} (4.84)	84.04 (62.72)
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	558.93 (607.24)	12.20 (11.97)	60.69 (58.55)	55.19 (52.08)	12.40 ^{f)} (9.87)	89.50 (60.30)
300	A：静脈内投与	1139.13 (1106.55)	13.93 (12.69)	117.29 (80.10)	37.79 (25.18)	25.04 (19.74)	73.41 (54.39)
	B：筋肉内投与	787.31 (781.46)	8.87 (8.54)	110.42 (69.09)	38.58 (32.27)	32.10 (27.19)	92.10 (64.10)
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	1174.34 (589.01)	12.68 (5.73)	97.35 (59.54)	24.00 (13.17)	34.09 (20.32)	74.31 (38.72)

算術平均値 (標準偏差).

- a) 8 例中 5 例は定量下限未満. b) 9 例中 6 例は定量下限未満 (1 例については定量下限 0.4 ng/mL).
 c) 8 例中 4 例は定量下限未満. d) 9 例中 2 例は定量下限未満. e) 8 例中 2 例が定量下限未満.
 f) 8 例中 3 例は定量下限未満.

【咽頭分泌液】

投与量 (mg)	投与群	投与 2 時間後		投与 12 時間後		投与 24 時間後	
		咽頭分泌液濃度 (ng/mL)	血漿中濃度に 対する割合	咽頭分泌液濃度 (ng/mL)	血漿中濃度に 対する割合	咽頭分泌液濃度 (ng/mL)	血漿中濃度に 対する割合
75	A：静脈内投与	92.96 (107.69)	5.15 (5.42)	4.04 ^{a)} (2.18)	10.33 (7.22)	3.43 ^{b)} (2.04)	67.06 (46.53)
	B：筋肉内投与	86.55 (82.06)	4.10 (3.94)	26.61 ^{c)} (67.61)	32.14 (66.63)	3.57 ^{d)} (1.77)	65.95 (35.53)
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	68.54 (23.24)	3.15 (0.97)	5.41 ^{a)} (4.06)	13.39 (15.24)	3.38 ^{b)} (2.18)	57.03 (42.85)
150	A：静脈内投与	158.24 (85.88)	3.68 (1.90)	6.40 ^{e)} (2.19)	6.01 (2.62)	2.54 ^{c)} (1.87)	19.97 (15.23)
	B：筋肉内投与	210.07 (205.24)	4.77 (5.00)	7.25 ^{d)} (5.95)	6.30 (3.14)	2.84 ^{a)} (1.44)	25.72 (14.99)
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	169.62 (161.63)	3.81 (3.58)	8.09 (4.48)	8.80 (6.50)	6.75 ^{a)} (10.84)	44.89 (62.74)
300	A：静脈内投与	171.23 (99.97)	2.24 (1.43)	21.03 (32.45)	6.29 (9.92)	5.09 ^{e)} (3.99)	14.43 (10.85)
	B：筋肉内投与	191.38 (145.01)	2.23 (1.71)	40.95 (58.84)	16.53 (26.61)	4.62 (2.20)	14.17 (7.22)
	C：筋肉内投与 プロベネシド併用	251.25 (145.20)	2.76 (1.59)	8.99 (3.89)	2.33 (1.00)	3.71 ^{g)} (2.18)	8.46 (4.79)

算術平均値 (標準偏差).

- a) 8 例中 6 例は定量下限未満. b) 8 例中 8 例は定量下限未満. c) 9 例中 7 例は定量下限未満.
d) 9 例中 8 例は定量下限未満. e) 9 例中 3 例が定量下限未満. f) 8 例中 3 例は定量下限未満.
g) 8 例中 1 例は定量下限未満.

(5) 安全性

(A) 有害事象

筋肉内投与, 静脈内投与いずれかの用法で, 少なくとも治験薬を 1 回投与された 27 例が安全性評価対象に含まれた. 27 例中 24 例 (88.9%) が 1 件以上の有害事象を発現した. 57 件の有害事象が報告され, いずれも「軽度」(53 件, 93%) あるいは「中等度」(4 件, 7%) であった. 筋肉内投与で治験薬投与後当日あるいは翌日に発現した有害事象は 39 件であり, ほとんどが「軽度」(35 件, 89.7%) であった. 「中等度」と判断された 4 件の有害事象は「血中 CK 増加」(1 件) 及び「頭痛」(3 件) で, いずれも筋肉内投与後に発現した. 用量にかかわらず, 筋肉内投与後及び静脈内投与後における有害事象発現率と程度に差は認められなかった.

因果関係が「関連あるかもしれない」もしくは「おそらく関連あり」と判断された有害事象は 57 件中 15 件 (26.3%) であった. 15 件の内, 治験薬投与後当日あるいは翌日に発現した有害事象は 11 例で 14 件であった. 因果関係が「明らかに関連あり」と判断された有害事象はなかった. 因果関係が「関連あるかもしれない」もしくは「おそらく関連あり」と判断された有害事象は 150 mg 筋肉内投与後の 4 件が最も多かった. 150 mg 筋肉内投与後に「頭痛」が 2 件報告された以外は, 全て各用法・用量 1 件ずつのみの発現であった.

各投与量群における有害事象の発現頻度の差は認められなかった (75 mg, 15 件; 150 mg, 21 件; 300 mg, 21 件). 発現例数が多かった有害事象は「血中 CPK 増加」(13 件), 「頭痛」(9 件), 「浮動性めまい」(4 件) 及び「傾眠」(4 件) であった.

治験薬投与後当日あるいは翌日に発現した有害事象は 39 件の内, 筋肉内投与後に発現した

有害事象は27件(総投与回数;50)、静脈内投与後に発現した有害事象は12件(総投与回数;26)であった。筋肉内投与後に「血中CPK増加」が75 mg群で0件(0%)、150 mg群で1件(6%)、300 mg群で12件(71%)認められた。「血中CPK増加」以外で用量相関性が認められた有害事象はなかった。

(B) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例、重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.3.1.3 結論

ペラミビル75 mg、150 mg及び300 mg単回静脈内及び筋肉内投与、並びにプロベネシド併用での筋肉内投与時の安全性に問題はなく、忍容性は良好であることが確認された。

75~300 mgの用量範囲におけるペラミビルの単回静脈内及び筋肉内投与、並びにプロベネシド併用での筋肉内投与時の薬物動態を検討した結果、筋肉内投与製剤での絶対バイオアベイラビリティは92~99%の範囲であり高かった。ペラミビルの筋肉内及び静脈内投与時のAUC_{inf}の増大には用量比例性が認められ、C_{max}にもほぼ用量比例性が認められた。筋肉内投与のピーク濃度は、15分点滴静脈内投与に比べてわずかに低かった。腎クリアランスは全身クリアランスの90%以上であった。プロベネシド1 g単回投与によるペラミビルの筋肉内投与後の薬物動態への影響は認められず、ペラミビルが尿細管における能動的な分泌及び再吸収をうけないことが示唆された。ペラミビルの静脈内及び筋肉内単回投与において、ペラミビルの鼻腔洗浄液中及び咽頭うがい液中の薬物濃度は投与24時間後まで検出された。ペラミビルの鼻腔分泌液中及び咽頭分泌液中の薬物濃度の血漿中濃度に対する割合は、時間の経過と共に増加する傾向がみられ、これらの組織中からのペラミビルのクリアランスは、血漿中に比べて遅れることが示唆された。

2.7.6.4 健康成人での PD 試験及び PK/PD 試験

2.7.6.4.1 海外第 1 相 静脈内単回投与 Thorough QT 試験 (BCX1812-106)

添付資料 5.3.4.1-01

2.7.6.4.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.1-1 海外第 1 相 静脈内単回投与 Thorough QT 試験の試験方法の概略

項目	内容																																		
治験計画書番号	BCX1812-106																																		
目的	健康成人を対象にペラミビルの単回静脈内投与の QT/QTc 間隔に及ぼす影響をプラセボ、及び陽性対照薬モキシフロキサシン (MFLX) と比較検討する。																																		
治験デザイン	無作為化, 二重盲検, プラセボ及び陽性対照, 2 用量, 4 期クロスオーバー法																																		
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18 歳以上 55 歳以下の健康成人で非喫煙及び非肥満 (BMI=18 以上 30 以下) であること。 12 誘導心電図が正常で, 過去に心疾患の病歴が無く, 家族にも QT 延長の病歴が無いこと																																		
投与量	以下の 4 投与について 4 期クロスオーバー, ダブルダミー法で実施。 A: ペラミビル 600 mg 単回静注 + MFLX プラセボ経口 B: ペラミビル 1200 mg 単回静注 + MFLX プラセボ経口 C: ペラミビルプラセボ静注 + MFLX プラセボ経口 D: ペラミビルプラセボ静注 + MFLX 400 mg 錠単回経口 投与期間 1~4 のそれぞれは 1 週間で実施し, 4 週間で完了。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">段階</th> <th colspan="4">投与期間</th> <th rowspan="2">例数</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>C</td> <td>A</td> <td>D</td> <td>B</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>D</td> <td>C</td> <td>B</td> <td>A</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>B</td> <td>D</td> <td>A</td> <td>C</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>	段階	投与期間				例数	1	2	3	4	I	A	B	C	D	13	II	C	A	D	B	13	III	D	C	B	A	13	IV	B	D	A	C	13
段階	投与期間				例数																														
	1	2	3	4																															
I	A	B	C	D	13																														
II	C	A	D	B	13																														
III	D	C	B	A	13																														
IV	B	D	A	C	13																														
投与方法	ペラミビル及びプラセボ注射液 (注射用 0.9%生理食塩液) は 30 分間点滴静注した。 MFLX 400 mg 錠及びプラセボ錠は経口投与した。																																		
症例数	計画例数: 合計 52 例 (段階 I~IV: 各 13 例) 完了例数: 合計 49 例 (段階 III の投与期間 2, 3, 4 に各 1 例ずつ計 3 例中止)																																		
観察・検査項目及び実施時期	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状, 他覚所見 ・バイタルサイン (血圧, 心拍数, 呼吸数, 体温), 体重 ・12 誘導心電図 ・臨床検査 <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, MCV, MCH, MCHC, 血小板数, 白血球数, 白血球分画 生化学的検査: Na, K, Cl, Ca, P, ALP, ALT, AST, 総ビリルビン, LDH, 総蛋白, 総 CO₂, 血糖, BUN, アルブミン, クレアチニン 尿検査: 蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, 白血球エステラーゼ, pH, 比重, 潜血 ・妊娠検査 (妊娠可能な女性被験者のみ) ・尿中乱用薬物検査 (コチニン含む) ・免疫学的検査: HIV-1 抗体, HB 抗原, HCV 抗体 ・薬物動態: 血漿, 尿 ・飲酒呼気検査 観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.4.1-2 を参照。																																		
評価方法 (項目) 及び評価基準	【QT 間隔延長の評価基準】 各投与期間 (1~4) の投薬 1 日前からホルター心電計で測定した 12 誘導心電図をベースラインとしてペラミビル 600 mg 又は 1200 mg 投与後の QTc 間隔の延長の有無をプラセボ投																																		

	<p>与、及び陽性対照 (MFLX) 投与と比較した。</p> <p>主要評価項目:ペラミビル投与後とプラセボ投与後の時間対応、ベースライン補正した QTc 間隔平均値の差、即ち、$\Delta\Delta QTc = [\Delta QTc (\text{ペラミビル}) - \Delta QTc (\text{プラセボ})]$。 $\Delta\Delta QTc$ の最大値について片側 95%信頼区間の上限が 10 msec 以下のとき陰性と判定した。QT 補正值としては、個人ごとの補正值 (QTcI), Bazett の補正值 (QTcB), Fridericia の補正值 (QTcF) を算出した。実際の判定では QTcF を重視した。</p> <p>副次評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・陽性対照 (MFLX 400 mg 錠) により本試験系の分析感度を調べた。 即ち、$\Delta\Delta QTc = [\Delta QTc (\text{MFLX}) - \Delta QTc (\text{プラセボ})]$ の片側 95%信頼区間の下限がいずれかの測定点で 5 msec を超えるとき、本試験に分析感度ありと判定した。QTcI, QTcB, QTcF を算出し、実際の判定では QTcF を重視した。 ・QTc 間隔延長とペラミビル血中濃度との相関関係の有無を調べた。 <p>【薬物動態の評価基準】 ペラミビル及び陽性対照の血中濃度と QTc 間隔延長に相関関係があるか否かを検証するため治験薬注入開始後 40 分~1415 分の 13 ポイントで PK 用血液サンプルを採取した。陽性対照 (MFLX) はこのうちの 95 分~755 分の 5 ポイントについて血中濃度を測定。ペラミビルについては血漿中未変化体濃度より、C_{max}, T_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} を算出した。</p> <p>【安全性の評価項目】 有害事象, 副作用, 臨床検査値, 心電図検査及びバイタルサイン</p>
検定・解析方法	<p>各投与で Fridericia の補正済み QT 値 (QTcF) のベースラインからの変化 ($\Delta QTcF$) 及び $\Delta\Delta QTcF$ のペラミビル投与とプラセボ投与との差 ($\Delta\Delta QTcF$) を算出した。 $\Delta QTcF$ 及び $\Delta\Delta QTcF$ を混合効果モデルを用いた分散分析により評価した。副次項目として、個人ごとの補正 QT 値 (QTcI) 及び QTcB のベースラインからの変化量 ($\Delta QTcI$ 及び $\Delta QTcB$) に関して同様の統計解析を行った。また各投与での QTc 値及び ΔQTc 値及び心拍数のベースラインからの変化を評価した。ペラミビル投与が $\Delta QTcF$ に及ぼす影響の性差について、混合効果モデルを用いた分散分析により検討した。</p>
治験実施施設	
治験期間	20 年 月 ~ 月

表 2.7.6.4.1-2 観察・検査項目及び実施時期 (Part 1)

実施時期 (日)	スクリー ニング	投与期間 1					W	投与期間 2				W	投与期間 3				W	投与期間 4				完了 検査
		-21~ 入所	-2	-1	0	+1		-2	-1	0	+1		-2	-1	0	+1		-2	-1	0	+1	
調査・検査項目																						
説明・同意取得	●																					
被験者特性の調査	●																					
無作為化		●																				
入院		●	●	●	● ^{g)}		●	●	●	● ^{g)}		●	●	●	● ^{g)}		●	●	●	● ^{g)}		
組入れ・除外判定	●	●					●					●					●					
病歴	●																					
試験中の病歴		●					●					●					●					●
治験薬投与				●					●					●					●			
診察 ^{a)}	●	●					●					●					●					●
有害事象評価		●	●	●	●		●	●	●	●		●	●	●	●		●	●	●	●		●
バイタルサイン ^{b)}	●	●	●	●	●		●	●	●	●		●	●	●	●		●	●	●	●		●
ホルター心電図 ^{c)}			●	●	●			●	●	●			●	●	●			●	●	●		
12誘導心電図 ^{d)}	●	●		●	●		●		●	●		●		●	●		●		●	●		●
尿中乱用薬物検査 ^{e)}	●	●					●					●					●					
免疫学的検査等 (HIV-1, HB, HCV)	●																					
妊娠検査	●	●					●					●					●					●
血液学的検査	●	●			●		●			●		●			●		●					●
生化学的検査	●	●			●		●			●		●			●		●					●
尿検査	●	●																				
PK用血液採取 ^{f)}				●	●				●	●				●	●				●	●		

●：実施 W：ウォッシュアウト期間

a) フルセットの診察はスクリーニング、投与期間1の入所時及び完了検査で実施。その他は簡略化した診察を実施。

b) Day -1 及び Day 0 では血圧及び脈拍は複数回測定。

c) QTc 間隔評価の心電図は、投与期間1の Day -1 及び各投与期間の Day 0 にホルター心電計の記憶媒体から抽出した。各測定時点につき3回測定の平均値を使用。

d) 安全性評価のため通常の12誘導心電図をスクリーニング時、各投与期間の入所時 (Day -2)、投薬前、治験薬注入開始 2, 4, 24 時間後に治験責任医師が評価した。

e) 飲酒呼気検査はそれぞれの投与期間の入所時 (Day -2) に実施。

f) PK用血液採取時間：投薬前=30分、治験薬注入開始後=40, 50, 65, 80, 95, 155, 215, 275, 395, 515, 755, 995, 1415分 (MFLXは95, 215, 275, 395, 755分のみ測定)

g) それぞれの投与期間の検査終了後 Day +1 に退院

【用法・用量の設定根拠】

ペラミビルは *in vitro* 試験で薬物代謝酵素 (CYP) に有意な影響 (誘導及び阻害) を与えず、P 糖蛋白 (トランスポーター) の基質ではないことが分かっている。また代謝物も検出されていない。これらの事から本 Thorough QT 試験はペラミビルの単回点滴静脈注入で実施することとした。これまでの臨床試験からペラミビルは 600 mg (約 8 mg/kg) で単純性インフルエンザウイルス感染患者に対する有効性が検証されている。よって本試験では、臨床用量として 600 mg、通常を上回る用量 (supra-therapeutic dose) として 1200 mg の 2 用量を設定した。

陽性対照の MFLX は、400 mg 錠の経口投与により、12~14 msec の QT 間隔延長が Tmax (1~4 時間) 時に一貫して検出されている。更に安全域が広いことも知られており、重篤な不整脈である torsades de pointes は 2400 mg を超える用量でのみ報告されている。また PK パラメータが確立している市販の錠剤をカプセル化する事により容易にブラインドすることも可能である。よって本試験では市販の MFLX 400 mg 錠をカプセルに詰めて使用した。

【症例数の設定根拠】

心電図の解析対象例として 44 例を確保するために登録症例は 52 例とした。心電図の各測定時点で反復測定される 3 回の測定値について、投与前の個体内相関を 0.8、投与後の個体内相関を 0.8、投与前と投与後の個体内相関を 0.7 と仮定した。すべての心電図測定時点のうち、共通時点での群間差 $\Delta \Delta QTcIb$ (ベースライン調整したペラミビルの QTcIb とプラセボでの QTcIb の差として定義される) の最大として 10 msec 以上の延長を 90%以上の検出力で検出するために必要な症例数は、片側 0.05 の有意水準のもとで 44 例と算出された。本症例数の算出は Frison and Pococke の方法を用いた。

更に、真の治療間の差が 0 msec、個体内標準偏差が 12 msec 以下と仮定した場合、44 例では、 $\Delta \Delta QTcIb$ が 10 msec 以上となることを否定するために 90%以上の検出力を確保できる。

2.7.6.4.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

116 例についてスクリーニングを実施し、治験責任医師が被験者として適格であると判断した 52 例 (男性 26 例, 女性 26 例) を投与 2 日前に入院させ、被験者の投与順が異なる I~IV 段階の各段階に 13 例となるように無作為化割付けを行った。

割付けた 52 例のうち、段階 III の 3 例が試験から脱落した。被験者 01-023 は投与期 4 の投薬前 (-23.42 時間) に有害事象「貧血」のため中止した。被験者 01-037 は投与期 3 の入所時のコチニン (ニコチン代謝物) 検査陽性で中止となった。被験者 01-043 は投与期 2 の薬物検査陽性で中止となった (図 2.7.6.4.1-1)。

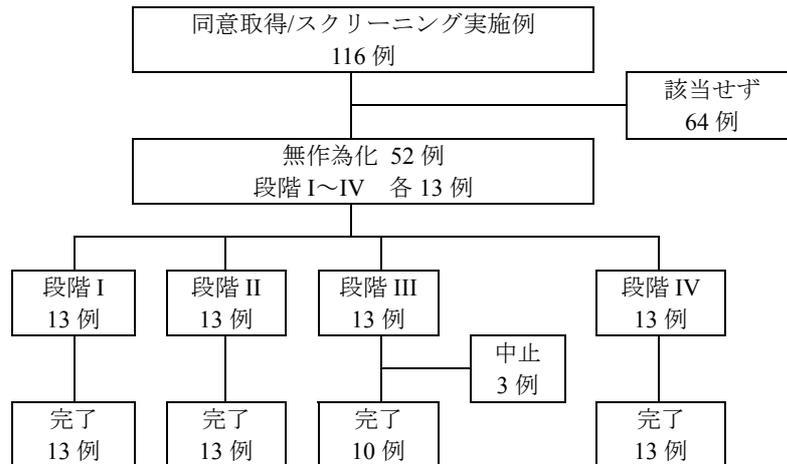


図 2.7.6.4.1-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3.1-3 に示した。全被験者 52 例の主な人種は白色人種 (88.5%) であり、次が黒色人種 (5.8%) であった。性別は、男性が 26 人、女性が 26 人であった。

表 2.7.6.4.1-3 被験者の背景

		段階 I	段階 II	段階 III	段階 IV	合計
被験者数		13	13	13	13	13
性別 [人数 (%)]	男性	7 (53.8)	8 (61.5)	6 (46.2)	5 (38.5)	26 (50.0)
	女性	6 (46.2)	5 (38.5)	7 (53.8)	8 (61.5)	26 (50.0)
人種 [人数 (%)]	白人	10 (76.9)	11 (84.6)	13 (100.0)	12 (92.3)	46 (88.5)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.8)
	アジア人	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	2 (3.8)
	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
民族 [人数 (%)]	ヒスパニック	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (9.6)
	非ヒスパニック	12 (92.3)	11 (84.6)	12 (92.3)	12 (92.3)	47 (90.4)
生殖状態 [人数 (%)]	妊娠可能女性	6 (100.0)	4 (80.0)	7 (100.0)	7 (87.5)	24 (92.3)

(3) 有効性

本試験は健康成人を対象とした第 1 相試験であるため有効性の評価は行っていない。

(4) QT 間隔及び薬物動態

(A) QT 間隔

プラセボ, ペラミビル 600 mg 及び 1200 mg, MFLX 400 mg 各投与におけるベースラインからの QTcF (Fridericia 法による補正 QT 間隔) の変化量 (Δ QTcF) の各測定点での平均値を表

2.7.6.4.1-4 に示す。陽性対照薬の MFLX 投与での QTcF は延長を示したのに対して、ペラミビル及びプラセボ投与では、投与後 60 分及び 990 分 (16.5 時間) を除く全ての測定点で、ベースラインと比べて減少した。ペラミビル投与時の値は、2 用量共に全ての測定点でプラセボ投与時と同程度であり、2 用量間で用量依存性は認められなかった。また個人ごとの補正值 QTcI 及び Bazett's 法により補正された QT 値 (Δ QTcB) の各投与におけるベースラインからの変化量は、QTcF とほぼ同様の値であった。

表 2.7.6.4.1-4 ペラミビル、プラセボ及び MFLX 各投与における
ベースラインからの QTcF の変化量 (Δ QTcF [msec])

測定時間 (分)	ペラミビル 600 mg 投与 Δ QTcF 平均値	ペラミビル 1200 mg 投与 Δ QTcF 平均値	プラセボ投与 Δ QTcF 平均値	MFLX 400 mg 投与 Δ QTcF 平均値
35	0.64	-0.10	-0.82	4.06
45	-0.85	-0.64	0.14	3.90
60	0.98	1.01	0.79	6.72
75	-0.87	-1.00	-0.66	7.48
90	-0.69	-0.71	-0.80	9.31
150	-0.66	-1.83	-2.11	9.96
210	-1.89	-2.74	-2.14	9.55
270	-3.09	-2.02	-2.23	8.35
390	-8.04	-8.85	-7.70	-0.57
510	-7.20	-9.46	-8.91	-0.85
750	-6.94	-6.56	-7.19	-0.38
990	0.45	0.47	2.18	7.01
1410	-4.56	-4.40	-4.70	2.50

ペラミビル 600 mg 及び 1200 mg 投与でのプラセボ投与との Δ QTcF の差 ($\Delta\Delta$ QTcF) の平均値及びその 95%信頼区間の上限値を表 2.7.6.4.1-5 に示す。 $\Delta\Delta$ QTcF の平均値は、両投与量共 (600 mg 及び 1200 mg) 全ての測定点で 2 msec 未満であり、最大値は 600 mg 投与の投与後 510 分 (8.5 時間) での 1.71 msec (95%信頼区間の上限値 3.94 msec) あった。全ての測定点の 95%信頼区間の上限値は 5 msec 未満であり、事前に設定した QT/QTc 間隔延長の negative 判断基準 (10 msec) よりも低く、これら 2 用量でのペラミビル静脈内投与では、QT/QTc 間隔延長に及ぼす影響は認められないことが示された。また、両投与量において QTcF への効果に経過時間の影響がないことが示された。また Δ QTcI 及び Δ QTcB で同様の解析を行ったところ、ペラミビル投与でのプラセボ投与に対する差の平均値の 95%信頼区間の上限値は、 Δ QTcF と同様に、全ての測定点で 10 msec よりも小さかった。

表 2.7.6.4.1-5 ペラミビル投与とプラセボ投与との $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$ [msec]) とその 95%信頼区間の上限値

測定時間 (分)	ペラミビル 600 mg 投与		ペラミビル 1200 mg 投与	
	$\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	95%信頼区間の上限値	$\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	95%信頼区間の上限値
35	1.46	3.69	0.72	2.94
45	-0.99	1.24	-0.79	1.43
60	0.19	2.41	0.21	2.42
75	-0.21	2.01	-0.34	1.86
90	0.11	2.33	0.09	2.30
150	1.45	3.66	0.28	2.48
210	0.25	2.47	-0.60	1.60
270	-0.85	1.37	0.22	2.44
390	-0.34	1.88	-1.15	1.05
510	1.71	3.94	-0.55	1.65
750	0.25	2.48	0.63	2.84
990	-1.73	0.50	-1.71	0.51
1410	0.14	2.37	0.30	2.51

(B) QT 間隔の外れ値

QTcF 及び QTcI の絶対値に重大な外れ値は認められなかった。QTcB についてはペラミビル投与とプラセボ投与で同じ傾向が認められた。QTcF の絶対値が 450 msec を超えた被験者は認められなかったが、QTcI では、1 測定点で 450 msec を超える値を示した被験者が、ペラミビル 1200 mg 投与とプラセボ投与で各 1 例認められた。QTcB が 1 測定点以上で 450 msec を超えた被験者は 10 例 (プラセボ投与 5 例, ペラミビル 600 mg 投与 1 例, 1200 mg 投与 4 例) 認められた。全ての補正方法で QTc が 480 msec を超えるポイントはなかった。

ΔQTcF 及び ΔQTcI においても重大な外れ値は認められなかった。 ΔQTcF では >30 msec が 600 mg 投与で 1 例認められたが、 ΔQTcI では >30 msec の症例はなかった。 ΔQTcB についてはペラミビル投与とプラセボ投与で同じ傾向がみられ、1 測定点以上で 30 msec を超えた被験者は 8 例 (プラセボ投与 3 例, ペラミビル 600 mg 投与 2 例, 1200 mg 投与 3 例) 認められた。全ての補正方法で ΔQTc が 60 msec を超えるポイントはなかった。

(C) 心拍数

各投与群での心拍数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-6 に示す。ペラミビル投与とプラセボ投与での心拍数の変化量はほぼ同じであった。それぞれの投与で、午後や夕方の典型的な心拍数の増加は認められたが、臨床的に問題となる変化はなかった。

表 2.7.6.4.1-6 心拍数のベースラインからの変化量 (bpm) の平均値

測定時間 (分)	ペラミビル 600 mg 投与	ペラミビル 1200 mg 投与	プラセボ投与	MFLX 400 mg 投与
35	1.2	1.7	2.1	2
45	1.7	1.9	0.9	2.9
60	-0.8	0.6	0.3	1.4
75	-0.2	0.6	-0.2	2
90	-0.4	0.7	0.4	2.8
150	-1.7	-0.9	-1.3	0.9
210	-0.9	-0.9	-1.3	0
270	-2.3	-1.4	-1.3	-1
390	8.6	9.2	10.2	9.7
510	3.2	4.2	4.4	4.9
750	7.7	8.4	8.7	8.3
990	1.1	2.7	3.1	2.3
1410	3.1	3.1	3	1.6

(D) その他の心電図パラメータ

QTc、 Δ QTc 及び $\Delta\Delta$ QTc に関する解析では明らかにできない異常を調べるため、再分極の変化に起因する心電図波形の形態的な所見の解析を行った。ペラミビル投与において、ST セグメント、T 波及び U 波を含む再分極に関連のある異常はみられなかった。また、他の形態学的な所見や同一の被験者でベースラインでは認められなかったような特徴的な不整脈に関連する所見は、投与期間中もみられなかった。

(E) QT 間隔に及ぼす性別の影響

性別でのペラミビル 600 mg 及び 1200 mg 投与におけるプラセボ投与との Δ QTcF の差 ($\Delta\Delta$ QTcF) の平均値を表 2.7.6.4.1-7 に示す。また、右端の欄には用量ごとに $\Delta\Delta$ QTcF の性差を統計解析した結果 (p 値) を示した。投与後 210 分のみ p 値が 0.05 未満であったが、 $\Delta\Delta$ QTcF の値が小さいため、性差はないと考えられた。

表 2.7.6.4.1-7 ペラミビル投与とプラセボ投与間の各性別での $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の差
($\Delta\Delta\text{QTcF}$ [msec])

測定時間 (分)	男性		女性		p 値
	ペラミビル 600 mg 投与 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	ペラミビル 1200 mg 投与 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	ペラミビル 600 mg 投与 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	ペラミビル 1200 mg 投与 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	
35	1.46	-0.53	1.21	1.97	0.362
45	0.91	1.40	-3.12	-3.06	0.146
60	2.57	0.68	-2.21	-0.19	0.098
75	2.18	2.53	-2.62	-3.15	0.080
90	0.97	1.12	-0.79	-0.85	0.652
150	2.09	0.84	0.91	-0.22	0.834
210	2.37	-2.04	-1.77	1.03	0.004
270	0.38	2.04	-1.92	-1.35	0.323
390	-0.08	-0.73	-0.58	-1.55	0.942
510	2.90	1.40	0.56	-2.39	0.329
750	0.17	1.40	0.21	0.01	0.844
990	-1.44	-0.81	-2.11	-2.25	0.908
1410	-8.74	-0.26	0.65	0.73	0.887

(F) ペラミビルの血漿中濃度と QTcF の関係

ペラミビルの血漿中濃度と QT の関係を調べるために $\Delta\Delta\text{QTcF}$ とペラミビルの血漿中濃度の対数値について回帰分析を行った結果、回帰直線の傾きは 0.130 (p 値, 0.617) あった。ペラミビルの最高, 最低, 20, 40, 60, 及び 80 パーセンタイル血漿中濃度に対する $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の推定値及びその 95%信頼区間の上限値を表 2.7.6.4.1-8 に示す。95%信頼区間の上限値は全て 1.5 msec 未満であり、ペラミビルの静脈内投与による血漿中濃度の増加と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の増加との間には明確な関係はみられないことが示された。これらの結果より、ペラミビルの静脈内投与による血漿中濃度の増加が QTc の延長を惹起しないことが示唆された。

表 2.7.6.4.1-8 各ペラミビルの血漿中濃度でのペラミビル投与とプラセボ投与との間の
 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$ [msec]) の推定値とその 95%信頼区間の上限値

	ペラミビル血漿中濃度 (ng/mL)	$\Delta\Delta\text{QTcF}$ 推定値	95%信頼区間の上限値
最低	30.8	-0.37	0.70
20 パーセンタイル	620	-0.20	0.68
40 パーセンタイル	6390	-0.06	0.89
60 パーセンタイル	21300	0.005	1.07
80 パーセンタイル	42200	0.04	1.19
最高	128000	0.11	1.39

(G) MFLX (陽性対照薬) での検出感度の確認

陽性対照の MFLX 400 mg 投与における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の平均値及びその 95%信頼区間の下限値を表 2.7.6.4.1-9 に示す。本評価系の感度を MFLX 投与後 90, 150 及び 210 分での $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 95%信頼区間の下限値で評価した。これらの 3 測定点での $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は 12.07 msec であり、その 95%信頼区間の下限値は 10.23 msec であった。3 測定点それぞれの 95%信頼区間の下限値は 5 msec を超えており、本剤で既に報告されているように $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は、2, 3 時間以内に速やかに増加しその後緩やかに減少した。これらの結果より本試験の QT/QTc 延長を検出できる感度が証明された。

表 2.7.6.4.1-9 MFLX 投与とプラセボ投与との間の ΔQTcF の差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$ [msec]) とその 95%信頼区間の下限値

測定時間 (分)	MFLX 400 mg 投与	
	$\Delta\Delta\text{QTcF}$ 平均値	95% 信頼区間の下限値
35	4.87	-
45	3.76	-
60	5.93	-
75	8.13	-
90	10.11	8.27
150	12.07	10.23
210	11.69	9.85
270	10.58	-
390	7.13	-
510	8.06	-
750	6.81	-
990	4.83	-
1410	7.20	-

(5) 薬物動態

ペラミビル 600 mg 及び 1200 mg を静脈内単回投与 (点滴時間 30 分) したときの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-10 に示す。AUC_{inf} はそれぞれ 96950.21 及び 199719.30 ng·hr/mL であった。点滴開始後 40 分に測定した C_{max} はそれぞれ 43804.08 及び 93206.12 ng/mL であった。1200 mg 投与時の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 600 mg 投与時のそれらの値の約 2 倍であった。

表 2.7.6.4.1-10 ペラミビル 600 及び 1200 mg 静脈内単回投与 (点滴時間 30 分) したときの薬物動態パラメータ

PK パラメータ	ペラミビル 600 mg	ペラミビル 1200 mg
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	96654.57 ± 17435.72	199162.11 ± 34532.96
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	96950.21 ± 17498.60	199719.30 ± 34670.56
C _{max} ^{a)} (ng/mL)	43804.08 ± 7561.08	93206.12 ± 14729.62
T _{max} ^{b)} (hr)	0.67 (0.67) ^{c)}	0.67 (0.67-0.83)

評価対象例数 49 例。算術平均 ± 標準偏差。

a) 点滴開始後 40 分の血漿中濃度, b) 中央値 (最小値-最大値), c) 最小値と最大値が一致。

(6) 安全性

(A) 有害事象

発現した有害事象の要約を表 2.7.6.4.1-11 に、一覧表を表 2.7.6.4.1-12 に示した。

52 例の全被験者のうち 15 例 (28.8%) に 30 件の有害事象が発現した。最も頻度が高かった有害事象は「注射部位血腫」で 600 mg 投与で 1 例に 1 件、プラセボ投与で 3 例に 3 件、計 4 件発現した。有害事象の重症度はペラミビル 1200 mg 投与での「貧血」、プラセボ投与での「外耳炎」の各 1 件、及び MFLX 投与での「月経困難症」の 2 件の計 4 件が中等度であった以外は全て軽度であった。中止に至った有害事象は上記「貧血」の 1 例であり、鉄剤の投与を受けたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は 4 例に 4 件発現し、内訳はプラセボ投与での「悪心」、「浮動性めまい」、MFLX 投与での「悪心」、「熱感」であり、いずれも軽度であった。

表 2.7.6.4.1-11 有害事象の要約

	ペラミビル 600 mg	ペラミビル 1200 mg	プラセボ	MFLX 400 mg	全体
例数	49	50	51	52	52
有害事象発現例数 (%)	3 (5.8)	4 (8.0)	6 (11.8)	8 (15.4)	15 (28.8)
全有害事象発現件数	4	4	8	14	30
軽度	4	3	7	12	26
中等度	0	1	1	2	4
高度	0	0	0	0	0
副作用	0	0	2	2	4
中止に至った有害事象	0	1	0	0	0
死亡及び重篤な有害事象	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4.1-12 有害事象の一覧

投与		ペラミビル 600 mg		ペラミビル 1200 mg		プラセボ		MFLX 400 mg		全体	
症例数		49		50		51		52		52	
発現例数 (%)		3 (5.8)		4 (8.0)		6 (11.8)		8 (15.4)		15 (28.8)	
発現件数		4		4		8		14		30	
重症度		軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度	軽度	中等度
血液及びリンパ系障害	貧血				1						1
	胃腸障害										
全身障害及び投与局所様態	上腹部痛										
	悪心					1*		1*		2	
	熱感							2**		2	
	注射部位血腫	1						3		4	
感染症及び寄生虫症	注射部位出血							1		1	
	注射部位疼痛							2		2	
	鼻咽頭炎	1								1	
障害、中毒及び処置合併症	外耳炎						1				1
	口腔ヘルペス										
神経系障害	挫傷			1						1	
	浮動性めまい					1*				1	
腎及び尿路障害	振戦			1						1	
	排尿困難					1				1	
生殖系及び乳房障害	月経困難症								2		2
	不正子宮出血							1		1	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血					1				1	
	鼻閉					1				1	
	鼻漏					1				1	
	口腔咽頭痛	1		1		1				3	
皮膚及び皮下組織障害	接触性皮膚炎	1						2		3	

*: 副作用. **: 2件のうち1件が副作用.

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例、重篤な有害事象は発現しなかった。

(C) 有害事象による中止例

中止に至った有害事象は1例であった。被験者 01-023 はペラミビル 1200 mg 投与後、次の投与期間 4 の投薬前 (-23.42 時間) に「貧血」により中止し、鉄剤の投与を受けたが、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.4.1.3 結論

ペラミビルの臨床用量 600 mg 及び臨床用量を上回る 1200 mg 単回静脈内投与のいずれも Thorough QT 試験において以下のごとく陰性であった。

- 時間対応、ベースライン補正したペラミビル投与とプラセボ投与での QTcF 間隔 (平均値) の差はいずれの投与量でも最大値で片側 95%信頼区間上限が 10 msec 以下であった。
- ペラミビル投与及びプラセボ投与との QTcF 間隔 (平均値) の差の最大値はペラミビル 600 mg 投与後 510 分 (8.5 時間) の 1.71 msec であった。片側 95%信頼区間上限の最大値は同じくペラミビル 600 mg 投与後 510 分の 3.94 msec であった。
- ペラミビル投与においては QTcF が 450 msec を超えることは無く、QTcI では、1 測定点で 450 msec を超える値を示した被験者がペラミビル 1200 mg 投与とプラセボ投与で各 1 例認められた。ベースラインからの変化では 30 msec を超える外れ値が Δ QTcF で 1 件みられた。30 msec を超える QTcI 変化はなかった。
- QTcI 及び QTcB の解析結果も QTcF と同様に陰性であった。
- QTcF 間隔への影響に性差はみられなかった。
- ペラミビルの血中濃度の増加と QTcF 間隔延長との間には相関関係はなかった。
- 陽性対照薬 MFLX 投与でのプラセボ投与との QTcF 間隔 (平均値) の差については、設定した 3 測定点の全てにおいて片側 95%信頼区間の下限が 5 msec を超え、投与後 150 分 (2.5 時間) に最大値 12.07 msec、片側 95%信頼区間の下限 10.23 msec を示し、試験系の感度が証明された。

Thorough QT 試験において、ペラミビルの 600 mg 及び 1200 mg 単回投与は QT/QTc 間隔に影響せず、安全で、忍容性も良好であることが確認された。

2.7.6.5 有効性及び安全性試験

2.7.6.5.1 第2相 静脈内単回投与試験

添付資料 5.3.5.1-01

2.7.6.5.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.1-1 に示した。

表 2.7.6.5.1-1 第2相 静脈内単回投与試験の試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	■22T0621
目的	本剤単回静脈内投与時のインフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性、用量反応関係及び安全性の検討。
治験デザイン	二重盲検、最小化法による動的割付け、プラセボ対照、多施設共同試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	A型及びB型インフルエンザウイルス感染症
投与量	300 mg 群：ペラミビル 300 mg 単回投与 600 mg 群：ペラミビル 600 mg 単回投与 プラセボ群：ペラミビルプラセボ単回投与
投与方法	30分間で点滴静注
症例数	目標症例数：240例 (80例/群 × 3群)，300例を上限とした。 登録症例数：300例 (300 mg 群 99例，600 mg 群 100例，プラセボ群 101例) 有効性解析対象例数： ITTI (Intent-To-Treat-Infected 集団) 296例 (300 mg 群 99例，600 mg 群 97例，プラセボ群 100例) PPS (治験実施計画書に適合した対象集団) 276例 (300 mg 群 92例，600 mg 群 89例，プラセボ群 95例) 安全性解析対象例数： 298例 (300 mg 群 99例，600 mg 群 99例，プラセボ群 100例)
観察・検査項目	1. 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・体温：14日目までおよそ12時間毎に1日2回測定 ・インフルエンザ症状重症度 (ISS) の評価： インフルエンザ 7 症状 (咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) について4段階 [0：なし (通常の状態)，1：軽症 (ほとんど気にならない)，2：中程度 (かなり気になる)，3：重症 (がまんできない)] をスクリーニング時から9日目まで1日2回 (朝夕)，10日目から14日目まで1日1回評価した。 ・活動の評価 (IIWS)： 通常の活動を行う能力について0～10の Visual analogue scale を用い，スクリーニング時から14日目まで1日1回評価した。 ・ウイルス学的検査： スクリーニング時，Visit 2，3，4及び5に咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液 (片側) を採取した。ウイルス亜型分類 (A-H1/H3/H5，B)，NA 阻害活性 (IC₅₀)，ウイルスクラウド (TCID₅₀) を評価した。 ・CRP，IL-6，TNF-α： スクリーニング時，Visit 2，3，4及び終了時 (Visit 6) 又は中止時に検体を採取した。 ・血清抗体検査： スクリーニング時及び終了時 (Visit 6) 又は中止時に検体を採取した。 ・インフルエンザ関連合併症： スクリーニング時，Visit 2，3，4，5，終了時 (Visit 6) 又は中止時に診察した。 2. 薬物動態 血漿中ペラミビル未変化体濃度測定のため，Visit 1 点滴終了直前，Visit 2 (可能な場合) 及び Visit 3 に採血した。また，可能な被験者については Visit 1 の点滴終了後に採血した。更に，一部の被験者においては，投与開始30分 (点滴終了直前)，1，2，4，6，8，12，24 及

	<p>び48時間後に採血した。</p> <p>3. 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状・他覚所見 ・12誘導心電図 ・臨床検査 <p>血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査</p> <p>観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.5.1-2 を参照.</p>
検定・解析方法	<p>1. 有効性</p> <p>インフルエンザ罹病期間について, プラセボに対する本剤の有効性を評価するため, 300 mg 群と 600 mg 群の併合群とプラセボ群とを比較し, 現在の喫煙の有無と投与前のインフルエンザ7症状の合計スコアを共変量とする Cox 比例ハザードモデルをあてはめた. ここに, インフルエンザ症状が消失しなかった被験者は打ち切りとして取り扱った. 更に, この解析で統計的に有意な差が認められた場合に限り, 推奨用量を検討した. 具体的には, 同じモデル上で各投与群のプラセボ群に対する優越性を検証した. この対比較で生じる検定の多重性を Hochberg 法により調整した. ここまでを主たる解析と位置付け, 各検定の有意水準は片側 0.025 とした. ペラミビル併合群のプラセボ群に対する優越性の評価を Gatekeeper とする Gatekeeping 手順で全体の有意水準を調整した.</p> <p>また, 各群で Kaplan-Meier 曲線を描き, インフルエンザ罹病期間の中央値及びその 95% 信頼区間を算出した.</p> <p>2. 安全性</p> <p>発現率の信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた. また, 発現率を Fisher の正確な検定によって群間で比較した. 検定の有意水準は特に断らない限り, 両側 0.05 とした.</p> <p>3. 薬物動態</p> <p>血漿中ペラミビル未変化体濃度について集計を行い, グラフ化した. 全血漿中濃度データを, 健康成人を対象とした国内第 1 相試験 (添付資料 5.3.3.1-01 及び 5.3.3.1-02) の結果と併合して母集団薬物動態解析 (PPK 解析) を行い, 薬物動態パラメータを推定した. ベイジアン法を用いて, 患者個人ごとの薬物動態パラメータ (Day 1 での点滴終了直前血漿中濃度 [Cmax], Day 3 での血漿中濃度 [Cmin] 及び AUC) と有効性との関係について評価した</p>
治験実施施設	他 75 医療機関
治験期間	20 年 月 ~ 20 年 月

表 2.7.6.5.1-2 観察・検査項目及び実施時期

時期：	スクリーニング	治療期	調査期					終了/中止
		Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	
試験日：	1 日目		2 日目	3 日目	5 日目 (-1, +2)	9 日目 (±3)	14 日目(+5)	
	投与前	投与後						
同意取得	●							
診察	●	●	○	●	●	●	●	
被験者特性の調査	●							
迅速診断キット RAT	●							
治験薬投与		●						
患者 日記 ^{a)}	体温測定	●	←1 日 2 回→					
	インフルエンザ症状 重症度の評価	●	←1 日 2 回→					←1 日 1 回
	活動の評価	●	←1 日 1 回→					
バイタルサイン	●	●	○	●	●	●	●	
心電図	●	●		●			●	
CRP, IL-6, TNF- α	●		○	●	●		●	
血清抗体検査	●						●	
鼻腔, 咽頭ぬぐい液 (ウイルス検査)	●		○	●	●	●		
臨床検査	●			●			●	
妊娠検査 ^{b)} (尿中 hCG)	●						●	
血漿中薬物濃度 ^{c)}		●	○	●				
有害事象					●			

●：実施，○：可能な場合実施，Visit 2, 5 は医師による往診も可とする。

注) 治療期開始後，血漿中薬物濃度測定あるいは被験者管理のために被験者を入院させてもよい。

- a) 患者日記：初回は，スクリーニング時に，治験責任 (分担) 医師あるいは治験協力が記載方法を説明の上，被験者に記載させる。体温測定は 1 日目～14 日目まで 1 日 2 回 (朝夕)，インフルエンザ症状重症度の評価 (ISS) は 1 日目から 9 日目までは 1 日 2 回 (朝夕)，10 日目から 14 日目までは 1 日 1 回 (夕)，活動の評価 (IWS) は 1 日目から 14 日目まで 1 日 1 回 (夕) 記録させる。Visit 2 以降は，治験責任 (分担) 医師あるいは治験協力が記載状況を確認する。
- b) 女性のみ実施。明らかに妊娠の可能性を否定できる場合 (閉経後等) は実施しなくてもよい。
- c) 血漿中ペラミビル未変化体濃度測定：Visit 1 点滴終了直前，Visit 2 (可能な場合) 及び Visit 3 の各 1 時点，また，可能な被験者については，Visit 1 の点滴終了後にも血漿中薬物濃度測定用の採血を行う。一部の被験者 (10 例程度) においては，投与開始 30 分 (点滴終了直前)，1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間後に血漿中薬物濃度測定用の採血を行う (4～12 時間目については就寝の時間帯と重なる等の理由により採血ができない場合は可能なポイントのみ実施する)。

【用法・用量の設定根拠】

非臨床薬効薬理試験において、各種インフルエンザウイルス感染致死モデルでは、本剤の単回静脈内投与により生存率の有意な改善を示した。A/WS/33 株感染マウス致死モデルを用いた Pharmacokinetics/Pharmacodynamics 試験 (PK/PD 試験) より、本剤の薬効発現に最も重要な薬物動態パラメータは AUC であることが示唆され、95%生存率に必要な AUC は約 3000 ng·hr/mL であった。近年分離された臨床株の感受性分布 [最も感受性の低い株 B/Kadoma/1/05 に対する NA 阻害活性 (IC₅₀) は A/WS/33 株の約 6 倍] を考慮して、A/WS/33 株感染マウス致死モデルにおける必要 AUC (3000 ng·hr/mL) の 10 倍量の AUC (30000 ng·hr/mL) が得られれば、多様な株に対しても十分な効果が期待できると考えた。

国内第 1 相試験成績の薬物動態解析結果より推定した 300 mg 単回静脈内投与時の AUC は約 50000 ng·hr/mL、また点滴時間を 30 分としたときの C_{max} は約 28000 ng/mL と推定された。

このため、300 mg 単回静脈内投与により臨床においても有効性が期待できる十分な AUC を確保できると考えられた。

しかしながら、海外における急性単純性インフルエンザウイルス感染症に対する第 2 相臨床試験においては 150 mg 及び 300 mg 単回筋肉内投与ではプラセボに対して罹病期間の短縮を示したものの、有意なものではなかった。このとき、罹病期間について Cox 比例ハザードモデルを用いハザード比を推定したところ 150 mg 投与群が 0.850、300 mg 投与群が 0.803 であり、用量依存的に改善している傾向が伺えた。また、インフルエンザの各種症状について検討したところ、いずれの症状においてもプラセボに対し、用量依存的に改善を示している傾向が伺えた。このため、300 mg を超える用量にて効果を確認することが必要と判断した。

これらより、300 mg 及び 600 mg 単回静脈内投与による本剤の有効性並びに用量反応関係を検討することとした。

国内における第 1 相臨床試験においても 800 mg 単回投与時までの安全性並びに忍容性は担保できていることから、600 mg 投与での安全性は担保できると判断した。

更に今回の対象疾患であるインフルエンザは自然治癒が見込まれる疾患であること、本試験では用量反応関係を検討し第 3 相における用量決定を目的としていることから、対照群としてプラセボ投与群を設定する必要性があると判断した。

【症例数の設定根拠】

非臨床薬効薬理試験より、600 mg 単回静脈内投与での効果は少なくとも 300 mg と同程度もしくはそれ以上であると考えられた。そこで、インフルエンザ罹病期間を評価指標とし、プラセボ群、300 mg 群、600 mg 群の線形対比係数を最も保守的に-2, 1, 1 とおいて、プラセボに対するペラミビルの有効性を評価することとした。海外臨床試験成績を参考に、プラセボ群のインフルエンザ罹病期間の中央値を 137 時間と想定し、少なくとも検出したいペラミビル 300 mg 群と 600 mg 群のインフルエンザ罹病期間の中央値を共に 87 時間とした。インフルエンザ罹病期間が指数分布に従うと仮定し、有意水準を片側 0.025、検出力を 0.80、治験薬投与後の追跡期間を 336 時間 (14 日間)、用いる検定手法を log rank 検定とすると、必要な症例数は 1 群あたり 67 例と算出された。割付け数の不均衡とインフルエンザウイルス感染未確認例が生じることを見込んで 1 群あたり 80 例が必要と判断し、240 例を集積することとした。

なお、有効性評価における精度を高めること及び安全性情報の集積を目的として、最大 300 例までは症例組み入れを可能とした。

2.7.6.5.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

登録症例は300例(300 mg群：99例, 600 mg群：100例, プラセボ群：101例)であった。有効性の主要解析対象集団である ITTI は296例(300 mg群：99例, 600 mg群：97例, プラセボ群：100例), 副次解析対象集団の PPS は276例(300 mg群：92例, 600 mg群：89例, プラセボ群：95例)であった(図 2.7.6.5.1-1)。

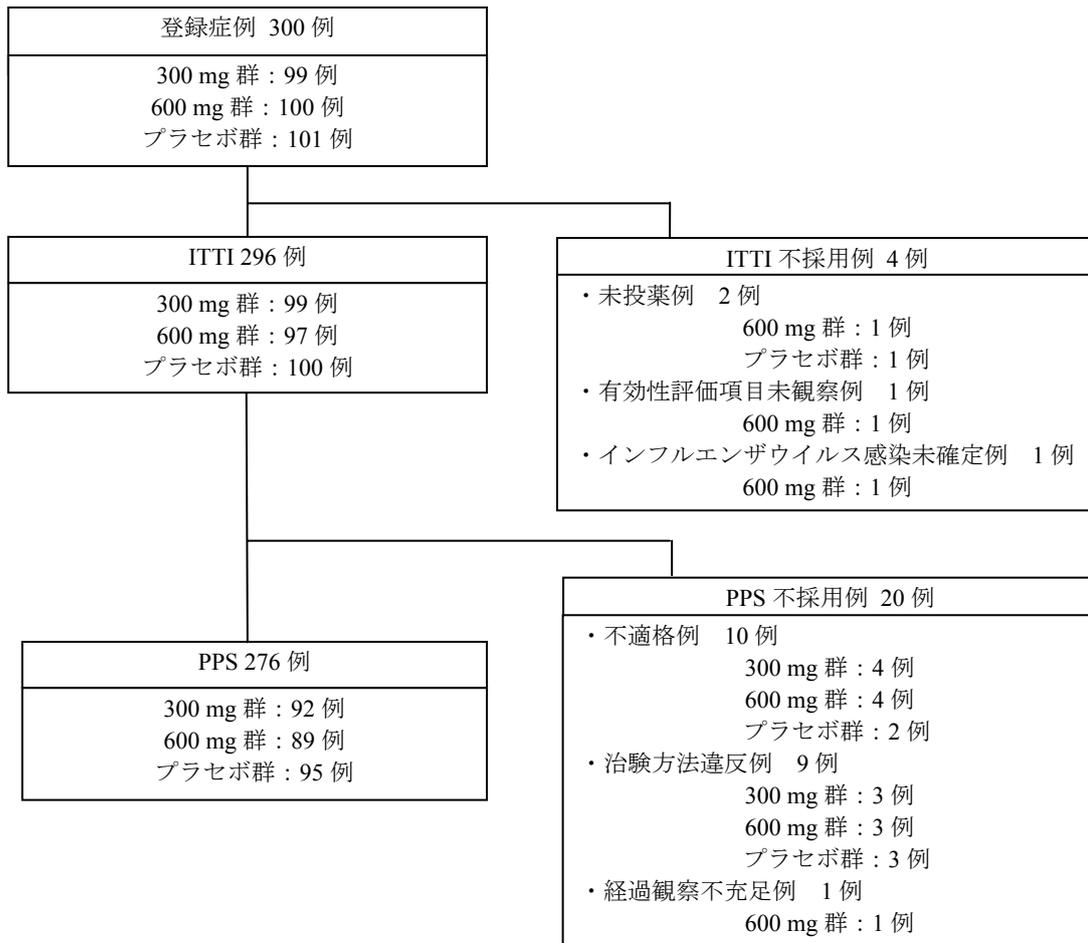


図 2.7.6.5.1-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

ITTI の被験者背景のうち主な因子を表 2.7.6.5.1-3 に示した。体温は投与群間の分布に偏り (p 値 : 0.0113) が認められた。盲検下レビューの結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間へ統計的に有意な影響を与えていないことが確認された。インフルエンザウイルス型はほとんどが A 型であり、B 型は 3 例 (300 mg 群 2 例, 600 mg 群 1 例) のみであった。インフルエンザウイルス亜型は各群とも 70%以上が A/H1 型であった。

表 2.7.6.5.1-3 被験者背景

		300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100	p 値
性別	男性	46 (46.5%)	53 (54.6%)	51 (51.0%)	Pe=0.5246
	女性	53 (53.5%)	44 (45.4%)	49 (49.0%)	
年齢 (歳)	Mean	34.2	33.9	34.4	Pa=0.9477
	SD	9.8	10.4	9.6	Pk=0.9673
	20-29	41 (41.4%)	42 (43.3%)	39 (39.0%)	
	30-39	28 (28.3%)	28 (28.9%)	33 (33.0%)	
	40-49	23 (23.2%)	16 (16.5%)	21 (21.0%)	
	50-59	6 (6.1%)	9 (9.3%)	5 (5.0%)	
	60-64	1 (1.0%)	2 (2.1%)	2 (2.0%)	
BMI (kg/m ²)	Mean	22.81	23.06	22.51	Pa=0.6330
	SD	4.23	4.13	3.77	
現在の喫煙の有無 ^{a)}	無	65 (65.7%)	65 (67.0%)	66 (66.0%)	Pe=0.9877
	有	34 (34.3%)	32 (33.0%)	34 (34.0%)	
インフルエンザ症状 合計スコア (登録時) ^{a)}	Mean	11.5	11.8	12.0	Pa=0.3873
	SD	2.8	2.5	2.7	Pe=0.9367
	0-14	85 (85.9%)	83 (85.6%)	84 (84.0%)	
	15-21	14 (14.1%)	14 (14.4%)	16 (16.0%)	
体温 (°C)	Mean	38.44	38.64	38.50	Pa=0.0113*
	SD	0.43	0.53	0.46	
インフルエンザウイ ルス型	A	97 (98.0%)	96 (99.0%)	100 (100.0%)	Pe=0.4354
	B	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
	A/B	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
インフルエンザウイ ルス亜型	A/H1	74 (74.7%)	69 (71.1%)	72 (72.0%)	Pe=0.8105
	A/H3	21 (21.2%)	25 (25.8%)	24 (24.0%)	
	A/H5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	A/-	2 (2.0%)	2 (2.1%)	4 (4.0%)	
	B	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
IC ₅₀	Mean	1.4333	1.4882	1.3976	Pa=0.7956
	SD	0.6887	1.0831	0.6890	

Pe : Determined by Fisher's exact test, Pa : Determined by One-way ANOVA, Pk : Determined by Kruskal-Wallis test

* : p<0.15

a) 割付因子

(3) 有効性

(A) 主要評価項目 (インフルエンザ罹病期間)

ITTIでのインフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) について、Cox 比例ハザードモデルによる解析結果を表 2.7.6.5.1-4 に示した。

300 mg 群, 600 mg 群及びプラセボ群のインフルエンザ罹病期間の中央値とその 95%信頼区間は、それぞれ 59.1 時間 (95%信頼区間: 50.9, 72.4), 59.9 時間 (95%信頼区間: 54.4, 68.1), 81.8 時間 (95%信頼区間: 68.0, 101.5) であった。

ペラミビル併合群はプラセボ群に対しインフルエンザ罹病期間を有意に短縮した (片側 p 値:0.0010)。また、プラセボ群に対する 300 mg 群及び 600 mg 群のハザード比はそれぞれ 0.681 及び 0.666 であり、300 mg 群及び 600 mg 群のインフルエンザ罹病期間は、プラセボ群に対していずれも有意な短縮を示した (調整済み片側 p 値: 0.0046, 0.0046)。

表 2.7.6.5.1-4 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	ペラミビル併合群 N=196	300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
Median (hrs)		59.1	59.9	81.8
(95% Confidence Interval)		(50.9, 72.4)	(54.4, 68.1)	(68.0, 101.5)
Improvement over Placebo (hrs)		-22.7	-21.9	---
Cox proportional hazards model				
Estimate		-0.3837	-0.4062	---
SE		0.1472	0.1479	---
Hazard ratio		0.681	0.666	---
(95% Confidence Interval)		(0.511, 0.909)	(0.499, 0.890)	---
Chi-square test statistic	9.5277	6.7916	7.5463	---
DF	1	1	1	---
p-value (one-sided)	0.0010*	0.0046*	0.0030*	---
Adjusted p-value (one-sided)	---	0.0046*	0.0046*	---

Covariates: Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

Adjusted p-value: Determined by Hochberg method

*: Statistical significance; p-value or Adjusted p-value (one-sided) <0.025

(B) 副次評価項目

(a) インフルエンザ症状スコア

インフルエンザ 7 症状の評価結果から算出されるインフルエンザ症状合計スコアについて、開始時から各時点の変化量を投与群別に表 2.7.6.5.1-5 に示した。

インフルエンザ症状合計スコアの変化量は、投与後 24 時間には 300 mg 群, 600 mg 群共にプラセボ群より有意に大きくなり (両側 p 値:0.0032, 0.0109), 症状の改善が認められた。また、それ以降の解析時点 (投与後 36, 48, 72, 96, 120 時間) においても、その変化量は 300 mg 群, 600 mg 群共にプラセボ群より有意に大きく、その差は投与後 48 時間に最大の値を示した。

表 2.7.6.5.1-5 時点別のインフルエンザ症状合計スコアの変化量 (ITTI)

Treatment Group		Time after treatment (hrs)						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 N=99	N	85	92	87	89	85	90	81
	LS Mean	-1.6029	-3.4945	-5.1451	-6.7060	-8.2868	-9.0532	-9.8346
	Difference from Placebo	-0.3308	-1.2473	-1.8394	-2.3455	-1.9364	-1.2599	-1.1095
	(95% Confidence Interval)	(-1.096, 0.434)	(-2.072, -0.423)	(-2.787, -0.892)	(-3.201, -1.490)	(-2.851, -1.022)	(-2.062, -0.458)	(-1.856, -0.363)
	p-value	0.3953	0.0032*	0.0002*	<.0001*	<.0001*	0.0022*	0.0037*
600 mg 群 N=97	N	86	93	89	86	87	87	86
	LS Mean	-1.8014	-3.3168	-4.7770	-6.2250	-7.8199	-8.8655	-9.6171
	Difference from Placebo	-0.5293	-1.0696	-1.4714	-1.8645	-1.4695	-1.0722	-0.8921
	(95% Confidence Interval)	(-1.291, 0.232)	(-1.891, -0.248)	(-2.411, -0.531)	(-2.726, -1.003)	(-2.378, -0.561)	(-1.879, -0.265)	(-1.626, -0.158)
	p-value	0.1721	0.0109*	0.0023*	<.0001*	0.0016*	0.0094*	0.0174*
プラセボ 群 N=100	N	84	94	90	93	93	93	90
	LS Mean	-1.2721	-2.2472	-3.3056	-4.3605	-6.3503	-7.7933	-8.7250

Analysis method: Analysis of covariance, Covariates: Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline, *: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

(b) 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

インフルエンザ 7 症状 (咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) の各症状が消失するまでの時間について, Cox 比例ハザードモデルの解析結果を表 2.7.6.5.1-6 に示した.

「咳」は, プラセボ群の中央値が 81.9 時間であったのに対し, 300 mg 群では 27.9 時間, 600 mg 群では 48.4 時間と顕著に短かった. 「頭痛」は, プラセボ群の中央値が 40.9 時間であったのに対し, 300 mg 群では 30.7 時間, 600 mg 群では 22.2 時間と短かった. 「熱っぽさ又は悪寒」は両投与群ともプラセボ群に対し有意差が認められたものの, その差はごく僅かであった.

「鼻づまり」は 600 mg 群のみ, 「筋肉又は関節の痛み」は 300 mg 群のみに有意な短縮が認められた. 「喉の痛み」, 「疲労感」は各群とも消失までの時間に有意な差は認められなかった.

表 2.7.6.5.1-6 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
咳	N ^{a)}	57	48	57
	Median (hrs)	27.9	48.4	81.9
	(95% Confidence Interval)	(21.0, 51.4)	(22.0, 59.6)	(55.5, 92.8)
	Improvement over Placebo (hrs)	-54.0	-33.5	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.629	0.617	---
	(95% Confidence Interval)	(0.432, 0.916)	(0.411, 0.926)	---
p-value	0.0158*	0.0198*	---	
喉の痛み	N ^{a)}	46	43	46
	Median (hrs)	29.8	30.5	54.8
	(95% Confidence Interval)	(25.7, 37.2)	(14.4, 50.5)	(22.7, 58.9)
	Improvement over Placebo (hrs)	-25.0	-24.3	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.855	0.758	---
	(95% Confidence Interval)	(0.555, 1.317)	(0.497, 1.157)	---
p-value	0.4784	0.1993	---	
頭痛	N ^{a)}	57	57	59
	Median (hrs)	30.7	22.2	40.9
	(95% Confidence Interval)	(26.8, 38.9)	(17.4, 30.9)	(21.2, 50.4)
	Improvement over Placebo (hrs)	-10.2	-18.8	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.681	0.628	---
	(95% Confidence Interval)	(0.468, 0.990)	(0.432, 0.915)	---
p-value	0.0441*	0.0153*	---	
鼻づまり	N ^{a)}	40	40	42
	Median (hrs)	28.7	31.3	38.1
	(95% Confidence Interval)	(19.3, 43.8)	(23.1, 42.2)	(29.8, 59.5)
	Improvement over Placebo (hrs)	-9.4	-6.8	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.786	0.593	---
	(95% Confidence Interval)	(0.493, 1.253)	(0.374, 0.940)	---
p-value	0.3116	0.0262*	---	

表 2.7.6.5.1-6 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI) (続き)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
熱っぽさ又は 悪寒	N ^{a)}	90	92	91
	Median (hrs)	20.3	19.2	20.6
	(95% Confidence Interval)	(19.1, 21.6)	(16.9, 20.5)	(19.2, 24.1)
	Improvement over Placebo (hrs)	-0.3	-1.5	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.722	0.742	---
	(95% Confidence Interval)	(0.530, 0.982)	(0.553, 0.997)	---
p-value	0.0381*	0.0473*	---	
筋肉痛又は関 節の痛み	N ^{a)}	66	74	72
	Median (hrs)	20.9	29.9	35.9
	(95% Confidence Interval)	(18.7, 29.5)	(21.3, 34.1)	(28.5, 44.7)
	Improvement over Placebo (hrs)	-15.0	-6.0	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.701	0.765	---
	(95% Confidence Interval)	(0.497, 0.990)	(0.549, 1.064)	---
p-value	0.0435*	0.1118	---	
疲労感	N ^{a)}	76	76	87
	Median (hrs)	30.8	32.8	42.6
	(95% Confidence Interval)	(25.7, 42.5)	(27.9, 42.0)	(30.5, 47.9)
	Improvement over Placebo (hrs)	-11.8	-9.7	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.778	0.766	---
	(95% Confidence Interval)	(0.567, 1.067)	(0.560, 1.048)	---
p-value	0.1197	0.0951	---	

a) 投与前の症状が「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した。

Analysis method: Cox proportional hazards model

Covariates: Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

*: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

インフルエンザ症状を全身症状 (頭痛, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) と呼吸器症状 (咳, 喉の痛み, 鼻づまり) に分けた場合の各症状が消失するまでの時間について, Cox 比例ハザードモデルの解析結果を表 2.7.6.5.1-7 に示した。全身症状, 呼吸器症状のいずれも, 300 mg 群及び 600 mg 群で症状が消失するまでの時間はプラセボ群より有意に短縮した。

表 2.7.6.5.1-7 全身症状/呼吸器症状が消失するまでの時間 (ITTI)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
全身症状	N	98	97	100
	Median (hrs)	40.4	38.9	58.0
	(95% Confidence Interval)	(32.8, 44.8)	(33.2, 44.9)	(50.0, 67.0)
	Improvement over Placebo (hrs)	-17.6	-19.2	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.623	0.651	---
	(95% Confidence Interval)	(0.468, 0.830)	(0.490, 0.865)	---
p-value	0.0012*	0.0030*	---	
呼吸器症状	N	81	72	87
	Median (hrs)	51.5	54.4	71.1
	(95% Confidence Interval)	(37.0, 66.7)	(44.0, 61.8)	(66.3, 92.8)
	Improvement over Placebo (hrs)	-19.6	-16.7	---
	Cox proportional hazards model			
	Hazard ratio	0.638	0.566	---
	(95% Confidence Interval)	(0.467, 0.872)	(0.406, 0.787)	---
p-value	0.0048*	0.0007*	---	

Analysis method : Cox proportional hazards model

Covariates : Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

*: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

(c) 平熱に回復するまでの時間

投与群別の平熱 (37°C 未満) に回復するまでの時間について、層別 log rank 検定の結果を表 2.7.6.5.1-8 に示した。平熱に回復するまでの時間の中央値は 300 mg 群で 29.3 時間、600 mg 群で 30.2 時間、プラセボ群で 42.4 時間であり、300 mg 群、600 mg 群ともプラセボ群に対して有意に短縮した (p 値 : 0.0010, 0.0005)。

表 2.7.6.5.1-8 平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

	300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
Median (hrs)	29.3	30.2	42.4
(95% Confidence Interval)	(25.2, 33.3)	(25.9, 31.9)	(32.9, 46.5)
Improvement over Placebo (hrs)	-13.1	-12.3	---
Stratified log rank test			
Chi-square test statistic	10.9107	12.0999	---
DF	1	1	---
p-value	0.0010*	0.0005*	---

Analysis method: Stratified log rank test

Stratified factors: Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

*: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

(d) 日常生活が出来るようになるまでの時間

日常生活が出来るようになる [活動の評価 (IIWS) が 10 となった時点] までの時間について、層別 log rank 検定の結果を投与群別に表 2.7.6.5.1-9 に示した。

日常生活が出来るようになるまでの時間の中央値は 300 mg 群で 125.6 時間、600 mg 群で 127.4 時間、プラセボ群で 169.1 時間であり、300 mg 群、600 mg 群ともプラセボ群に対して有意に短かった (両側 p 値 : 0.0367, 0.0152)。

表 2.7.6.5.1-9 投与群別の日常生活が出来るようになるまでの時間 (ITTI)

	300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
N ^{a)}	98	96	100
Median (hrs)	125.6	127.4	169.1
(95% Confidence Interval)	(103.8, 148.5)	(122.1, 153.1)	(142.0, 180.0)
Improvement over Placebo (hrs)	-43.6	-41.7	---
Stratified log rank test			
Chi-square test statistic	4.3649	5.8918	---
DF	1	1	---
p-value	0.0367*	0.0152*	---

a) 投与前の IIWS が「10」である症例を解析対象から除外した。

Analysis method: Stratified log rank test

Stratified factors: Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

*: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

(e) インフルエンザウイルスカ価 [\log_{10} (TCID₅₀)]

インフルエンザウイルスカ価 [\log_{10} (TCID₅₀)] の単位時間あたりの変化量について、各投与群をプラセボ群と比較した van Elteren 検定の結果を表 2.7.6.5.1-10 に示した。600 mg 群では、スクリーニング時から投与 3 日目までの単位時間あたりの変化量が有意に大きかった (両側 p 値 : 0.0027)。

表 2.7.6.5.1-10 単位時間あたりのウイルスカ価 [\log_{10} (TCID₅₀)] の変化量 (ITTI)

		300 mg 群 N=96	600 mg 群 N=94	プラセボ群 N=97	
From Day 1 to Day 3	N	95	93	97	
	Mean	-1.450	-1.563	-1.261	
	SD	0.807	0.925	0.834	
	Min	-3.893	-4.945	-3.850	
	Median	-1.477	-1.500	-1.223	
	Max	0.189	1.102	0.800	
	van Elteren test				
	Chi-square test statistic	2.7583	8.9882	---	
	DF	1	1	---	
	p-value	0.0968	0.0027*	---	
From Day 1 to Day 5	N	95	93	97	
	Mean	-2.154	-2.276	-2.012	
	SD	1.146	1.206	1.107	
	Min	-5.330	-5.665	-5.638	
	Median	-2.275	-2.169	-1.894	
	Max	0.230	0.487	0.249	
	van Elteren test				
	Chi-square test statistic	0.9504	3.5683	---	
	DF	1	1	---	
	p-value	0.3296	0.0589	---	
From Day 1 to Day 9	N	95	91	96	
	Mean	-2.585	-2.671	-2.578	
	SD	1.306	1.324	1.187	
	Min	-6.291	-6.537	-6.227	
	Median	-2.658	-2.568	-2.548	
	Max	-0.220	-0.013	-0.265	
	van Elteren test				
	Chi-square test statistic	0.0074	0.3517	---	
	DF	1	1	---	
	p-value	0.9313	0.5532	---	

Analysis method: van Elteren test

Stratified factors: Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline

*: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

ウイルスカ価陽性者の割合について、Mantel-Haenszel 検定の結果を表 2.7.6.5.1-11 に示した。Visit 3 (3 日目) での陽性者数は、300 mg 群、600 mg 群共にプラセボに対し有意に少なかった (両側 p 値 : 0.0485, 0.0003)。また、Visit 4 (5 日目) の陽性者の割合はペラミビル群ではいずれも 10%未満となり、Visit 5 (9 日目) ではほとんどの被験者からウイルスが検出されなかった。

表 2.7.6.5.1-11 ウイルスカ価陽性者の割合 (ITTI)

		300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
Visit 3 (Day 3)	Proportion of Patients	36.8% (35/95)	25.8% (24/93)	51.5% (50/97)
	(95% Confidence Interval)	(27.2, 47.4)	(17.3, 35.9)	(41.2, 61.8)
	Mantel-Haenszel test			
	Chi-square test statistic	3.8923	13.0334	---
	DF	1	1	---
	p-value	0.0485*	0.0003*	---
Visit 4 (Day 5)	Proportion of Patients	9.5% (9/95)	9.7% (9/93)	13.4% (13/97)
	(95% Confidence Interval)	(4.4, 17.2)	(4.5, 17.6)	(7.3, 21.8)
	Mantel-Haenszel test			
	Chi-square test statistic	0.9252	0.5094	---
	DF	1	1	---
	p-value	0.3361	0.4754	---
Visit 5 (Day 9)	Proportion of Patients	0.0% (0/95)	1.1% (1/91)	0.0% (0/96)
	(95% Confidence Interval)	(0.0, 3.8)	(0.0, 6.0)	(0.0, 3.8)
	Mantel-Haenszel test			
	Chi-square test statistic	---	0.8462	---
	DF	---	1	---
	p-value	---	0.3576	---

Analysis method : Mantel-Haenszel test

Stratified factors : Current smoking behavior, Composite symptom scores at baseline

Subset of patients who were positive for influenza virus titer at baseline

*: Statistical significance; p-value (two-sided) <0.05

(f) 薬剤感受性変化

最後に検出されたウイルスの NA 阻害活性 (IC_{50}) について、スクリーニング時の値に対する比を表 2.7.6.5.1-12 に示した。

各投与群において、NA 阻害活性比の中央値は概ね 1 前後であった。しかしながら、600 mg 群では幾何平均の 95%信頼区間の下限が 1 を上回っており、特に、600 mg 群の 5 例は NA 阻害活性が 3 倍以上変化していた。いずれの症例もインフルエンザ罹病期間は 29.9~174.1 時間とばらついていたが、Visit 5 (9 日目) までにはウイルス力価は検出限界以下となっており、 IC_{50} が高い症例でインフルエンザ罹病期間が長くなるというような一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.5.1-12 スクリーニング時に対する最終ウイルス検出時点での NA 阻害活性比 (ITTI)

	300 mg 群 N=99	600 mg 群 N=97	プラセボ群 N=100
N	46	46	56
Geometric mean	0.9841	1.4128	0.9104
(95% Confidence Interval)	(0.8840, 1.0954)	(1.0583, 1.8861)	(0.8399, 0.9869)
Min	0.4200	0.4700	0.3000
Median	0.9475	1.0810	0.9290
Max	2.6380	24.8210	2.1950
Category			
- <1	28 (60.9%)	16 (34.8%)	36 (64.3%)
1 - <3	18 (39.1%)	25 (54.3%)	20 (35.7%)
3 -	0 (0.0%)	5 (10.9%)	0 (0.0%)

以上の結果より、ペラミビルを 300 mg あるいは 600 mg 単回静脈内投与時のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が確認された。また、用量反応関係の検討については、有効性の各評価項目において 300 mg 群と 600 mg 群ではほぼ同程度であり、ウイルス学的検討においても両投与群に明確な差は認められなかった。

(4) 薬物動態

薬物動態解析対象集団は、登録症例 300 例のうち血漿中ペラミビル濃度が測定された 198 例であった。また、健康成人の薬物動態データは、国内第 1 相 静脈内反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-01) 及び国内第 1 相 静脈内高用量試験 (添付資料 5.3.3.1-02) の結果を用いた。

(A) 患者における血漿中ペラミビル濃度

血漿中薬物濃度を投与終了時点からの時間に対しプロットした (図 2.7.6.5.1-2)。目視の結果、被験者間での血漿中濃度のばらつきは小さかった。

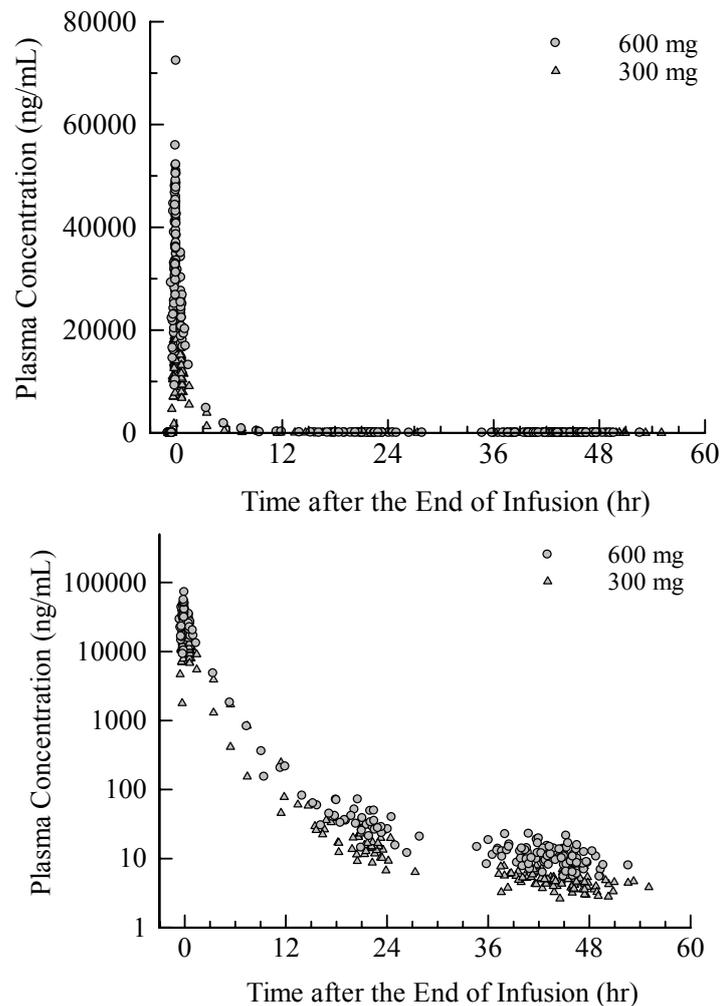


図 2.7.6.5.1-2 患者での血漿中薬物濃度 (上図：通常軸, 下図：片対数軸)

経時的に血漿中濃度を測定した 3 例 (300 mg 群 : 148-1 及び 148-2, 600 mg 群 : 148-4) の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.1-13 に示した。3 例の患者での CL は健康成人での CL と大きく違わなかった。

なお、本試験で利用している製剤では、点滴ルートでのロスが投与全量の 11.5%あることが報告されている。したがって、血漿中濃度の薬物動態パラメータの算出、あるいはパラメー

タの推定などには実投与量として 11.5%減じた値を用いた。

表 2.7.6.5.1-13 薬物動態パラメータ (Non-Compartmental Analysis)

Patient No.		1481	1482	1484
Dose ^{*1}	(mg)	300	300	600
Dose ^{*2}	(mg)	266	266	531
Duration	(hr)	0.58	0.58	0.62
C _{max}	(ng/mL)	25300	22900	34800
T _{max}	(hr)	0.55	0.55	0.60
λ_z	(hr ⁻¹)	0.0719	0.1362	0.1259
t _{1/2,z}	(hr)	9.6	5.1	5.5
AUC _{0-t}	(ng hr/mL)	32990	50130	67741
AUC _{inf}	(ng hr/mL)	33032	50187	67796
AUC _{exp}	(%)	0.127	0.113	0.081
CL	(L/hr)	8.05	5.30	7.83
MRT	(hr)	1.69	2.84	2.37
V _{ss}	(L)	13.64	15.05	18.58

*1: Nominal dose. *2: Adjusted dose at 11.5% reduction.

(B) 母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetic analysis)

患者及び健康成人での血漿中ペラミビル濃度を用い、母集団薬物動態 (population pharmacokinetics, 以下 PPK) 解析を行った (本試験の患者血漿中濃度は点滴ルートのコストを考慮し、投与量を 11.5%減じた値で計算した)。基本薬物動態モデルとしては 3 コンパートメントモデルを用い、CL (クリアランス), V₁ (セントラルコンパートメントの分布容積), V₂ 及び V₃ (末梢コンパートメントの分布容積), Q₁ 及び Q₂ (コンパートメント間のクリアランス) を基本パラメータとした。得られた PPK パラメータ [CL, V₁, V₂, V₃, Q₁, Q₂, ω (個体間変動) 及び σ (個体内変動)] を表 2.7.6.5.1-14 に示した。また、変動要因を組み込んだ最終モデルによる推定母集団平均血漿中濃度推移 (男性患者) を患者及び健康成人での実測値と共に図 2.7.6.5.1-3 に示した。

PPK 解析の結果, CL が腎機能 (クレアチニンクリアランス, CL_{cr}) の, V₁ が体重 (BWT) の影響を受けることが示唆された。V₁ に対しては性別 (Gender) が有意な影響因子として検出されたが、その影響は大きなものではないと考えられた。

表 2.7.6.5.1-14 PPK パラメータ (最終モデル)

薬物動態パラメータ		母集団平均	個体間変動 (CV)
健康成人	CL (L/hr)	$3.38 + 0.0193 \times \text{CLcr}$	8.14%
	V_1 (L)	$5.01 + 0.0509 \times \text{BWT} - 1.82 \times \text{Gender}$	13.0%
インフルエンザ患者	CL (L/hr)	$(3.38 + 0.0193 \times \text{CLcr}) \times 1.22$	8.14%
	V_1 (L)	$5.01 + 0.0702 \times \text{BWT} - 1.82 \times \text{Gender}$	13.0%
共通	Q_1 (L/hr)	6.27	
	V_2 (L)	5.82	10.5%
	Q_2 (L/hr)	0.106	
	V_3 (L)	2.93	
	個体内変動	13.7% (CV, exponential error), 0.556 (ng/mL, additive error)	

CLcr: mL/min, BWT: kg, Gender: 男性は 0, 女性は 1

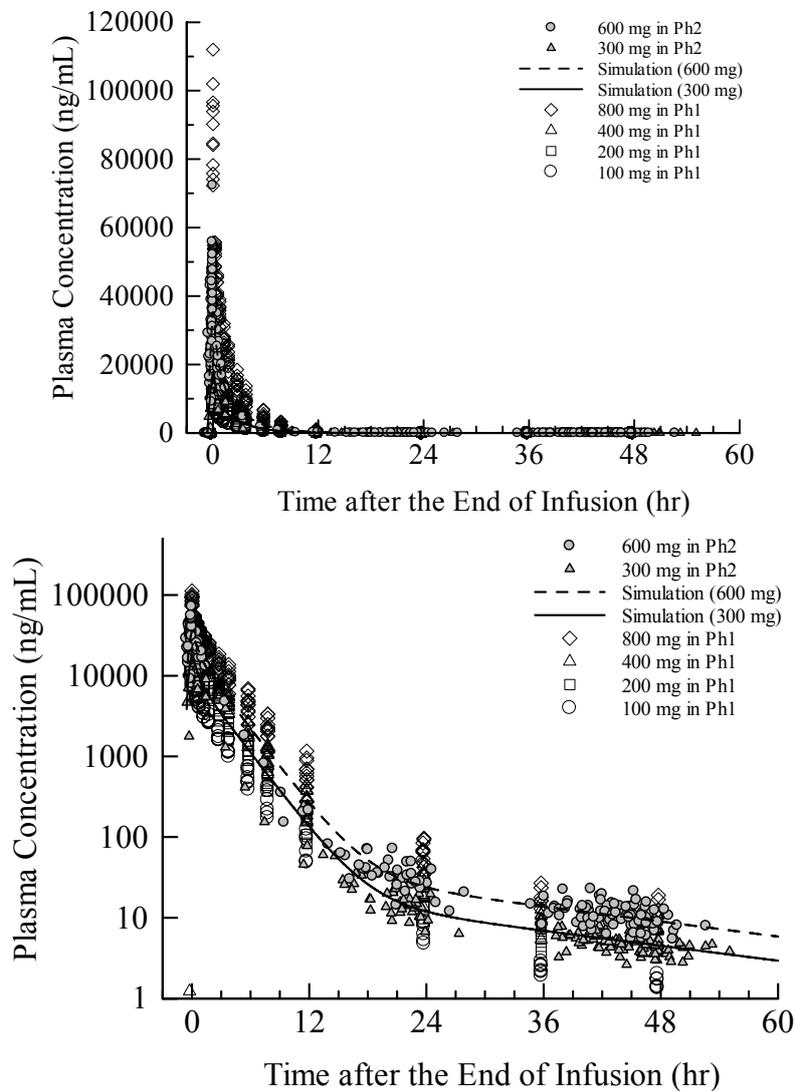


図 2.7.6.5.1-3 血漿中ペラミビル濃度実測値 (患者及び健康成人) と最終モデル推定母集団平均血漿中濃度推移 (男性患者) (上図: 通常軸, 下図: 片対数軸)

(C) 健康成人との比較

得られた PPK パラメータでは、患者と健康成人とを比較すると、CL は患者で 22% 高く、男性及び女性患者の平均体重での V_1 の差はそれぞれ 16 及び 18% であったが、図 2.7.6.5.1-3 に示すように、患者と健康成人の血漿中濃度推移に大きな違いは無いものと考えられた。推定した PPK パラメータ及び被験者ごとの血漿中濃度データよりベイジアン法にて推定した薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5.1-15 に示した。更に、個々の CL のベイジアン推定値及び投与量から算出した AUC の要約を表 2.7.6.5.1-16 に示した。患者における 300 及び 600 mg 投与時の AUC の幾何平均値は 39298 ng-hr/mL 及び 78956 ng-hr/mL であり、それぞれ健康成人における 200 と 400 mg 及び 400 と 800 mg 投与時の AUC の幾何平均値の間にあり、患者においても健康成人の値から想定される曝露であった。

表 2.7.6.5.1-15 ベイジアン法により推定した PK パラメータの要約 (CL, V_1 , V_2 , V_3 及び V_{ss})

		CL	V_1	V_2	V_3	V_{ss}
		(L/hr)	(L)	(L)	(L)	(L)
Healthy Subjects (n=36)	Mean	6.18	8.32	5.94	2.93	17.19
	SD	0.62	0.86	0.51	0.00	1.11
	Minimum	5.10	6.80	5.07	2.93	14.88
	Median	6.09	8.33	5.96	2.93	17.23
	Maximum	7.77	10.00	6.85	2.93	19.76
	CV(%)	10.0	10.3	8.6	0.0	6.5
	GeoMean	6.16	8.28	5.92	2.93	17.16
	GeoCV(%)	9.9	10.3	8.5	0.0	6.5
	Mean	6.78	8.54	5.81	2.93	17.28
	SD	0.71	1.82	0.18	0.00	1.84
Patients (n=198)	Minimum	5.13	5.21	5.14	2.93	13.73
	Median	6.75	8.49	5.82	2.93	17.20
	Maximum	8.81	13.98	6.45	2.93	22.74
	CV(%)	10.5	21.3	3.1	0.0	10.6
	GeoMean	6.75	8.35	5.81	2.93	17.19
	GeoCV(%)	10.6	21.6	3.1	0.0	10.6
	Mean	6.69	8.51	5.83	2.93	17.27
Total (n=234)	SD	0.73	1.71	0.26	0.00	1.75
	Minimum	5.10	5.21	5.07	2.93	13.73
	Median	6.66	8.40	5.82	2.93	17.21
	Maximum	8.81	13.98	6.85	2.93	22.74
	CV(%)	10.9	20.1	4.5	0.0	10.1
	GeoMean	6.65	8.34	5.83	2.93	17.18
	GeoCV(%)	11.0	20.3	4.4	0.0	10.1

Mean, SD: Arithmetic mean and standard deviation. CV(%) = SD / Mean x 100.

GeoMean: Geometric mean. GeoCV(%): Geometric CV(%).

表 2.7.6.5.1-16 ベイジアン法により推定した CL から算出した AUC の要約

	AUC (ng hr/mL)					
	Healthy Subjects				Patients	
Dose ^{*1} (mg)	100	200	400	800	300	600
Dose ^{*2} (mg)	100	200	400	800	266	531
Mean	16348	32140	65190	131680	39520	79392
SD	1246	2706	7611	13301	4245	8402
Minimum	15017	27598	51501	108069	31007	60245
Median	16026	32931	65639	130966	39253	78869
Maximum	18249	35066	78388	149040	51873	100774
CV(%)	7.6	8.4	11.7	10.1	10.7	10.6
GeoMean	16310	32041	64780	131048	39298	78956
GeoCV(%)	7.5	8.7	11.8	10.3	10.7	10.6

*1: Nominal dose. *2: Actual dose in healthy subjects and adjusted dose in patients.

Mean, SD: Arithmetic mean and standard deviation. CV(%) = SD / Mean x 100.

GeoMean: Geometric mean. GeoCV(%): Geometric CV(%)

(D) PK/PD 解析

PK/PD 解析を行った結果、薬物動態パラメータ (Cmax, Cmin 及び AUC) と「インフルエンザ罹病期間」、「平熱に回復するまでの時間」及び「投与開始 36, 48 時間後のインフルエンザ症状スコアの合計点の変化量」で相関が認められた。しかし、両者の関係を明確にするには至らなかった。

(5) 安全性

(A) 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.5.1-17 に示した。治験中に発現した有害事象は、300 mg 群で 99 例中 87 例 (87.9%) 252 件、600 mg 群で 99 例中 90 例 (90.9%) 252 件に認められた。対照群であるプラセボ群での発現率は 100 例中 91 例 (91.0%) 257 件であり、有害事象の発現率は 300 mg 群、600 mg 群共に、プラセボ群との有意差は認められなかった (p 値:0.4986, 1.0000)。

有害事象のうち副作用と判定されたものは 300 mg 群で 99 例中 52 例 (52.5%) 120 件、600 mg 群で 99 例中 56 例 (56.6%) 131 件、プラセボ群で 100 例中 51 例 (51.0%) 102 件であった。300 mg 群、600 mg 群の副作用発現率は共にプラセボ群との間に有意差は認められなかった (p 値 : 0.8875, 0.4782)。

表 2.7.6.5.1-17 有害事象及び副作用の発現頻度の比較 (安全性解析対象集団)

投与群	有害事象				副作用			
	300 mg 群	600 mg 群	ペラミビル併合群	プラセボ群	300 mg 群	600 mg 群	ペラミビル併合群	プラセボ群
症例数	99	99	198	100	99	99	198	100
発現件数	252	252	504	257	120	131	251	102
発現例数 (%)	87 (87.9)	90 (90.9)	177 (89.4)	91 (91.0)	52 (52.5)	56 (56.6)	108 (54.5)	51 (51.0)
95%信頼区間	(79.8, 93.6)	(83.4, 95.8)	(84.2, 93.3)	(83.6, 95.8)	(42.2, 62.7)	(46.2, 66.5)	(47.3, 61.6)	(40.8, 61.1)
p 値*	0.4986	1.0000	0.8388	---	0.8875	0.4782	0.6231	---

* : Pairwise Comparison vs Placebo

注) 臨床症状及び臨床検査値異常変動を含む。

発現した有害事象を MedDRA (Ver.11.0) を用いて読み替え、有害事象の発現頻度を集計し、表 2.7.6.5.1-18 に示した。

有害事象 (臨床症状) で最も多く認められた事象は「下痢」であり、300 mg 群 99 例中 14 例 (14.1%) 15 件、600 mg 群 99 例中 15 例 (15.2%) 17 件、プラセボ群 100 例中 17 例 (17.0%) 18 件であった。プラセボ群より 300 mg 群、600 mg 群で多く認められた有害事象は「悪心」であり、特に 600 mg 群に多く認められた [300 mg 群 3 例 (3.0%) 3 件、600 mg 群 6 例 (6.1%) 6 件、プラセボ群 1 例 (1.0%) 1 件]。

有害事象 (臨床検査値異常変動) で最も多く認められたものは「単球百分率増加」であったが、プラセボ群での発現頻度のほうが高かった [300 mg 群 20 例 (20.2%) 20 件、600 mg 群 18 例 (18.2%) 18 件、プラセボ群 31 例 (31.0%) 31 件]。ペラミビルの 300 mg 群あるいは 600 mg 群のいずれかでプラセボ群より 5%以上発現頻度が高かった臨床検査値異常変動は「リンパ球百分率増加」、「リンパ球形態異常」、「白血球数減少」であった。

神経系障害、精神障害の有害事象の発現率はペラミビルの各投与群とプラセボ群で同程度であり、300 mg 群での「浮動性めまい」が 1 件のみ中等度、その他は全て軽度であった。また、いずれも回復又は軽快していた。

ほとんどの有害事象の程度は軽度あるいは中等度で、速やかに回復又は軽快した。

表 2.7.6.5.1-18 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	ペラミビル 300 mg 群 N=99	ペラミビル 600 mg 群 N=99	ペラミビル 併合群 N=198	プラセボ群 N=100
耳及び迷路障害	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
耳痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
眼障害	2 (2) 2.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
アレルギー性結膜炎	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
眼痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
胃腸障害	19 (23) 19.2%	23 (30) 23.2%	42 (53) 21.2%	22 (26) 22.0%
下痢	14 (15) 14.1%	15 (17) 15.2%	29 (32) 14.6%	17 (18) 17.0%
悪心	3 (3) 3.0%	6 (6) 6.1%	9 (9) 4.5%	1 (1) 1.0%
嘔吐	0 (0) 0.0%	3 (3) 3.0%	3 (3) 1.5%	2 (2) 2.0%
腹痛	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	2 (2) 2.0%
腹部不快感	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
腹部膨満	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
下腹部痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
上腹部痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
口唇炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
腸炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
胃炎	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
口内炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
口腔そう痒症	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
口の錯感覚	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
全身障害及び投与局所様態	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
異常感	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
胸部不快感	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
免疫系障害	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	0 (0) 0.0%
季節性アレルギー	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	0 (0) 0.0%
感染症及び寄生虫症	4 (4) 4.0%	10 (10) 10.1%	14 (14) 7.1%	10 (10) 10.0%
鼻咽頭炎	0 (0) 0.0%	4 (4) 4.0%	4 (4) 2.0%	6 (6) 6.0%
気管支炎	3 (3) 3.0%	0 (0) 0.0%	3 (3) 1.5%	3 (3) 3.0%
口腔ヘルペス	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
単純ヘルペス	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
外耳炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
中耳炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
扁桃炎	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
鼓膜炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
傷害、中毒及び処置合併症	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
挫傷	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
臨床検査	82 (205) 82.8%	81 (196) 81.8%	163 (401) 82.3%	80 (205) 80.0%
単球百分率増加	20 (20) 20.2%	18 (18) 18.2%	38 (38) 19.2%	31 (31) 31.0%
血中ブドウ糖増加	18 (18) 18.2%	17 (17) 17.2%	35 (35) 17.7%	18 (18) 18.0%
尿中蛋白陽性	9 (9) 9.1%	11 (11) 11.1%	20 (20) 10.1%	18 (18) 18.0%
尿中 β 2 MG 増加	14 (14) 14.1%	8 (8) 8.1%	22 (22) 11.1%	11 (11) 11.0%
リンパ球百分率増加	14 (14) 14.1%	14 (14) 14.1%	28 (28) 14.1%	5 (5) 5.0%
尿中白血球陽性	8 (8) 8.1%	9 (9) 9.1%	17 (17) 8.6%	8 (8) 8.0%
血中ビリルビン増加	7 (7) 7.1%	8 (8) 8.1%	15 (15) 7.6%	7 (7) 7.0%
リンパ球形態異常	11 (11) 11.1%	4 (4) 4.0%	15 (15) 7.6%	6 (6) 6.0%
白血球数減少	9 (9) 9.1%	7 (7) 7.1%	16 (16) 8.1%	4 (4) 4.0%
ALT 増加	4 (4) 4.0%	7 (7) 7.1%	11 (11) 5.6%	8 (8) 8.0%
β -NAG 増加	9 (9) 9.1%	5 (5) 5.1%	14 (14) 7.1%	5 (5) 5.0%
尿中 α 1 MG 増加	6 (6) 6.1%	6 (6) 6.1%	12 (12) 6.1%	6 (6) 6.0%
尿中アルブミン陽性	5 (5) 5.1%	5 (5) 5.1%	10 (10) 5.1%	6 (6) 6.0%

表 2.7.6.5.1-18 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 1)

System Organ Class Preferred Term	ペラミビル 300 mg 群 N=99	ペラミビル 600 mg 群 N=99	ペラミビル 併合群 N=198	プラセボ群 N=100
AST 増加	1 (1) 1.0%	7 (7) 7.1%	8 (8) 4.0%	6 (6) 6.0%
総蛋白減少	3 (3) 3.0%	4 (4) 4.0%	7 (7) 3.5%	6 (6) 6.0%
血中リン増加	6 (6) 6.1%	3 (3) 3.0%	9 (9) 4.5%	4 (4) 4.0%
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2) 2.0%	6 (6) 6.1%	8 (8) 4.0%	4 (4) 4.0%
血中尿素減少	5 (5) 5.1%	3 (3) 3.0%	8 (8) 4.0%	4 (4) 4.0%
好酸球百分率増加	4 (4) 4.0%	5 (5) 5.1%	9 (9) 4.5%	3 (3) 3.0%
血中ブドウ糖減少	5 (5) 5.1%	4 (4) 4.0%	9 (9) 4.5%	2 (2) 2.0%
血中尿酸増加	2 (2) 2.0%	4 (4) 4.0%	6 (6) 3.0%	4 (4) 4.0%
尿中ブドウ糖陽性	4 (4) 4.0%	2 (2) 2.0%	6 (6) 3.0%	2 (2) 2.0%
血中リン減少	5 (5) 5.1%	1 (1) 1.0%	6 (6) 3.0%	2 (2) 2.0%
血中尿素増加	3 (3) 3.0%	3 (3) 3.0%	6 (6) 3.0%	1 (1) 1.0%
尿中ケトン体陽性	3 (3) 3.0%	2 (2) 2.0%	5 (5) 2.5%	2 (2) 2.0%
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (1) 1.0%	3 (3) 3.0%	4 (4) 2.0%	2 (2) 2.0%
心電図 QT 延長	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	3 (3) 3.0%
尿中血陽性	4 (4) 4.0%	1 (1) 1.0%	5 (5) 2.5%	1 (1) 1.0%
ヘモグロビン減少	4 (4) 4.0%	0 (0) 0.0%	4 (4) 2.0%	2 (2) 2.0%
血小板数減少	1 (1) 1.0%	2 (2) 2.0%	3 (3) 1.5%	3 (3) 3.0%
白血球数増加	2 (2) 2.0%	2 (2) 2.0%	4 (4) 2.0%	2 (2) 2.0%
血中 ALP 増加	1 (1) 1.0%	2 (2) 2.0%	3 (3) 1.5%	2 (2) 2.0%
血中アルブミン減少	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	2 (2) 2.0%
血中 CK 増加	0 (0) 0.0%	3 (3) 3.0%	3 (3) 1.5%	1 (1) 1.0%
血中カリウム減少	2 (2) 2.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 1.0%	2 (2) 2.0%
血圧上昇	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	2 (2) 2.0%
血小板数増加	3 (3) 3.0%	1 (1) 1.0%	4 (4) 2.0%	0 (0) 0.0%
α1 グロブリン減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	2 (2) 2.0%
抱合ビリルビン増加	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
リンパ球百分率減少	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
尿中ウロビリリン陽性	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	2 (2) 2.0%
尿中 α1MG	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	2 (2) 2.0%
血中クロール増加	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
血中カリウム増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
好中球百分率減少	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
好中球百分率増加	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
血中カルシウム減少	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中クロール減少	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中クレアチニン増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中ナトリウム減少	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中ナトリウム増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
ヘマトクリット減少	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
好中球数減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
総蛋白増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
尿中赤血球陽性	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
代謝及び栄養障害	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	0 (0) 0.0%
食欲不振	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
食欲減退	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
筋骨格系及び結合組織障害	1 (1) 1.0%	2 (2) 2.0%	3 (3) 1.5%	1 (1) 1.0%
背部痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
側腹部痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
筋痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
筋骨格硬直	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%

表 2.7.6.5.1-18 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 2)

System Organ Class Preferred Term	ペラミビル 300 mg 群 N=99	ペラミビル 600 mg 群 N=99	ペラミビル 併合群 N=198	プラセボ群 N=100
神経系障害	4 (4) 4.0%	4 (4) 4.0%	8 (8) 4.0%	6 (6) 6.0%
浮動性めまい	3 (3) 3.0%	2 (2) 2.0%	5 (5) 2.5%	2 (2) 2.0%
頭痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	3 (3) 3.0%
錯感覚	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
感覚鈍麻	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
精神障害	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	2 (2) 2.0%
不眠症	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
怒り	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
生殖系及び乳房障害	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	1 (1) 1.0%
月経困難症	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
月経前症候群	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (2) 2.0%	3 (3) 3.0%	5 (5) 2.5%	3 (3) 3.0%
上気道の炎症	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
咳嗽	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
咽喉乾燥	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
発声障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
鼻出血	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
咽喉頭疼痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
季節性鼻炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
皮膚及び皮下組織障害	2 (2) 2.0%	2 (2) 2.0%	4 (4) 2.0%	2 (2) 2.0%
発疹	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
水疱	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
湿疹	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
紅斑	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%

注) 発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断されたものの発現頻度を表 2.7.6.5.1-19 に示した。

表 2.7.6.5.1-19 副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	ペラミビル 300 mg N=99	ペラミビル 600 mg N=99	ペラミビル 併合群 N=198	プラセボ群 N=100
耳及び迷路障害	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
耳痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
眼障害	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
眼痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
胃腸障害	14 (18) 14.1%	17 (21) 17.2%	31 (39) 15.7%	15 (18) 15.0%
下痢	11 (12) 11.1%	10 (11) 10.1%	21 (23) 10.6%	11 (12) 11.0%
悪心	2 (2) 2.0%	4 (4) 4.0%	6 (6) 3.0%	1 (1) 1.0%
腹痛	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	2 (2) 2.0%
嘔吐	0 (0) 0.0%	3 (3) 3.0%	3 (3) 1.5%	1 (1) 1.0%
腹部不快感	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
腹部膨満	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
下腹部痛	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
上腹部痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
口唇炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
口内炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
口腔そう痒症	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
全身障害及び投与局所様態	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%
異常感	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
胸部不快感	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
感染症及び寄生虫症	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
単純ヘルペス	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
口腔ヘルペス	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
臨床検査	42 (95) 42.4%	46 (100) 46.5%	88 (195) 44.4%	39 (74) 39.0%
尿中β2 MG 増加	12 (12) 12.1%	7 (7) 7.1%	19 (19) 9.6%	10 (10) 10.0%
尿中蛋白陽性	6 (6) 6.1%	7 (7) 7.1%	13 (13) 6.6%	10 (10) 10.0%
β-NAG 増加	7 (7) 7.1%	5 (5) 5.1%	12 (12) 6.1%	5 (5) 5.0%
尿中α1MG 増加	5 (5) 5.1%	6 (6) 6.1%	11 (11) 5.6%	6 (6) 6.0%
尿中アルブミン陽性	5 (5) 5.1%	5 (5) 5.1%	10 (10) 5.1%	5 (5) 5.0%
ALT 増加	2 (2) 2.0%	7 (7) 7.1%	9 (9) 4.5%	4 (4) 4.0%
白血球数減少	7 (7) 7.1%	4 (4) 4.0%	11 (11) 5.6%	2 (2) 2.0%
リンパ球百分率増加	6 (6) 6.1%	5 (5) 5.1%	11 (11) 5.6%	2 (2) 2.0%
AST 増加	1 (1) 1.0%	7 (7) 7.1%	8 (8) 4.0%	4 (4) 4.0%
血中ビリルビン増加	3 (3) 3.0%	4 (4) 4.0%	7 (7) 3.5%	4 (4) 4.0%
血中ブドウ糖増加	5 (5) 5.1%	4 (4) 4.0%	9 (9) 4.5%	2 (2) 2.0%
血中リン増加	6 (6) 6.1%	2 (2) 2.0%	8 (8) 4.0%	2 (2) 2.0%
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2) 2.0%	6 (6) 6.1%	8 (8) 4.0%	0 (0) 0.0%
リンパ球形態異常	5 (5) 5.1%	1 (1) 1.0%	6 (6) 3.0%	1 (1) 1.0%
尿中白血球陽性	1 (1) 1.0%	3 (3) 3.0%	4 (4) 2.0%	2 (2) 2.0%
血中尿素減少	1 (1) 1.0%	2 (2) 2.0%	3 (3) 1.5%	2 (2) 2.0%
血中尿素増加	3 (3) 3.0%	2 (2) 2.0%	5 (5) 2.5%	0 (0) 0.0%
血小板数減少	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	3 (3) 3.0%
血中リン減少	4 (4) 4.0%	0 (0) 0.0%	4 (4) 2.0%	1 (1) 1.0%
好酸球百分率増加	1 (1) 1.0%	3 (3) 3.0%	4 (4) 2.0%	1 (1) 1.0%
尿中ブドウ糖陽性	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	1 (1) 1.0%
血中ブドウ糖減少	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	0 (0) 0.0%
血中カリウム減少	2 (2) 2.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 1.0%	1 (1) 1.0%

表 2.7.6.5.1-19 副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 1)

System Organ Class Preferred Term	ペラミビル 300 mg N=99	ペラミビル 600 mg N=99	ペラミビル 併合群 N=198	プラセボ群 N=100
尿中ウロビリルン陽性	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	2 (2) 2.0%
抱合ビリルビン増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
血中アルブミン減少	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
血中 CK 増加	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
血中尿酸増加	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
尿中血陽性	2 (2) 2.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
総蛋白減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
血中 ALP 増加	0 (0) 0.0%	2 (2) 2.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
血中クロール増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中クレアチニン増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中乳酸脱水素酵素減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中カリウム増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血圧上昇	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
血中ナトリウム減少	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
血中ナトリウム増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
心電図 QT 延長	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
好中球数減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
総蛋白増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
尿中赤血球陽性	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
尿中ケトン体陽性	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
代謝及び栄養障害	2 (2) 2.0%	1 (1) 1.0%	3 (3) 1.5%	0 (0) 0.0%
食欲不振	1 (1) 1.0%	1 (1) 1.0%	2 (2) 1.0%	0 (0) 0.0%
食欲減退	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
神経系障害	1 (1) 1.0%	4 (4) 4.0%	5 (5) 2.5%	4 (4) 4.0%
浮動性めまい	1 (1) 1.0%	2 (2) 2.0%	3 (3) 1.5%	1 (1) 1.0%
頭痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (3) 3.0%
感覚鈍麻	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
錯感覚	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
精神障害	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
怒り	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
不眠症	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
鼻出血	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%
皮膚及び皮下組織障害	1 (1) 1.0%	2 (2) 2.0%	3 (3) 1.5%	2 (2) 2.0%
発疹	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	1 (1) 1.0%
水疱	1 (1) 1.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
湿疹	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%	1 (1) 0.5%	0 (0) 0.0%
紅斑	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 1.0%

注) 発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

重要な (高度もしくは処置を必要とした) 有害事象が 300 mg 群に 99 例中 15 例 (15.2%) 19 件, 600 mg 群に 99 例中 19 例 (19.2%) 20 件, プラセボ群に 100 例中 14 例 (14.0%) 14 件に認められた (表 2.7.6.5.1-20)。ペラミビル群のいずれもプラセボ群との発現頻度に有意差は認められなかった (p 値: 0.8433, 0.3467)。なお, 重要な副作用は 300 mg 群, 600 mg 群でプラセボ群よりやや多く認められた [300 mg 群 5 例 (5.1%) 6 件, 600 mg 群 6 例 (6.1%) 6 件, プラセボ群 1 例 (1.0%) 1 件] もの, プラセボ群との間に有意差は認められなかった (p 値: 0.1184, 0.0649)。重要な副作用のほとんどは中等度であり, 胃腸障害が多かったが, 300 mg 群に「心電図 QT 延長」が 1 件, 600 mg 群に「血中クレアチニン増加」が 1 件認められた。

表 2.7.6.5.1-20 重要な有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団)

重要な有害事象 ^{a)}	有害事象				副作用			
	300 mg 群	600 mg 群	ペラミビル併合群	プラセボ群	300 mg 群	600 mg 群	ペラミビル併合群	プラセボ群
発現件数	19	20	39	14	6	6	12	1
発現例数 (%)	15 (15.2)	19 (19.2)	34 (17.2)	14 (14.0)	5 (5.1)	6 (6.1)	11 (5.6)	1 (1.0)
95%信頼区間	(8.7, 23.8)	(12.0, 28.3)	(12.2, 23.2)	(7.9, 22.4)	(1.7, 11.4)	(2.3, 12.7)	(2.8, 9.7)	(0.0, 5.4)
p 値*	0.8433	0.3467	0.5102	---	0.1184	0.0649	0.0665	---

* : Pairwise Comparison vs Placebo

ペラミビルの有害事象及び副作用の発現率は 300 mg 群及び 600 mg 群共にプラセボ群と同程度であり, 副作用の種類においても特記すべき相違はみられなかったことから, 本剤の安全性は特に問題はないと考えられた。

2.7.6.5.1.3 結論

ペラミビルの 300 mg あるいは 600 mg を単回静脈内投与した際のインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が確認された。また, ペラミビル両群の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ群と同程度であり, 副作用の種類でも投与群間で特記すべき相違はみられなかったことから, 本剤の安全性に問題はないと考えられた。

用量反応関係の検討については, 有効性及び安全性の各評価項目において 300 mg 群と 600 mg 群でほぼ同程度であり, ウイルス学的検討においても両投与群に明確な差は認められなかった。したがって, 臨床推奨用量は本試験の成績のみでは決定できないと判断し, 今後更なる検討が必要と考えられた。

2.7.6.5.2 第3相 静脈内単回投与試験

添付資料 5.3.5.1-02

2.7.6.5.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.2-1 に示した。

表 2.7.6.5.2-1 第3相 静脈内単回投与試験の試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	■15T0631
目的	インフルエンザウイルス感染症患者に対しペラミビル 300 mg 及び 600 mg を単回静脈内投与した時の有効性、安全性について、オセルタミビルリン酸塩 75 mg 1 日 2 回 5 日間経口投与を対照として検討する。
治験デザイン	国際共同、多施設共同、オセルタミビルリン酸塩対照、最小化法を用いた動的割付け、二重盲検並行群間比較試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	対象疾患：A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症 選択基準： 1) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる患者 2) 年齢：20 歳以上 (同意取得時) 3) 性別：不問 4) 入院・外来：不問 5) 38.0°C 以上の発熱 (腋窩温) があり、細菌感染由来あるいは他の原因 (例：薬剤に対する反応) と思われる臨床所見がない患者 6) インフルエンザによる以下の症状のうち、少なくとも中程度以上の症状を 2 項目以上有する患者 7) 発症から 48 時間以内の患者 (登録時) 注：発症時間の定義は、以下のいずれかとする。 - 体温がはじめて上昇した時 (被験者自身の平熱から少なくとも 1°C 以上上昇) - インフルエンザ症状を 1 項目以上経験した時 8) 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液により実施したインフルエンザ迅速診断 (RAT) が陽性の患者
投与量	300 mg 群：ペラミビル 300 mg 600 mg 群：ペラミビル 600 mg オセルタミビルリン酸塩群：オセルタミビルリン酸塩 75 mg/回
投与方法	300 mg 群：単回静脈内投与 600 mg 群：単回静脈内投与 オセルタミビルリン酸塩群：1 日 2 回、5 日間経口投与
症例数	目標症例数：1050 例 (350 例/群 × 3 群) なお、韓国、台湾、香港の合計例数は 735 例を越えないこととした。 登録症例数：1099 例 (300 mg 群 366 例、600 mg 群 368 例、オセルタミビルリン酸塩群 365 例) 有効性解析対象例数： ITTI (Intent-To-Treat-Infected 集団) 1091 例 (300 mg 群 364 例、600 mg 群 362 例、オセルタミビルリン酸塩群 365 例) PPS (治験実施計画書に適合した対象集団) 985 例 (300 mg 群 324 例、600 mg 群 324 例、オセルタミビルリン酸塩群 337 例) 安全性解析対象例数： 1093 例 (300 mg 群 364 例、600 mg 群 364 例、オセルタミビルリン酸塩群 365 例)

表 2.7.6.5.2-1 第3相 静脈内単回投与試験の試験方法の概略 (続き 1)

項目	内容
観察・検査項目	<p>1. 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体温：スクリーニング時から3日目まで1日4回（朝，昼，夕，就寝前），4日目から14日目まで1日2回（朝，夕）患者自身が測定した。 ・インフルエンザ症状重症度（ISS）の評価： インフルエンザ7症状（咳，喉の痛み，頭痛，鼻づまり，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感）について4段階 [0：なし（通常の状態），1：軽症（ほとんど気にならない），2：中程度（かなり気になる），3：重症（がまんできない）] をスクリーニング時から8日目まで1日2回（朝，夕），9日目から14日目まで1日1回（夕）患者自身が評価した。 ・活動の評価（IIWS）： 通常の活動を行う能力について0～10のVisual analogue scaleを用い，スクリーニング時から14日目まで1日1回（夕）評価した。 ・ウイルス学的検査： スクリーニング時，Visit 2（可能な場合），3，4（又は中止時）に咽頭ぬぐい液，鼻腔ぬぐい液（片側）を採取した。スクリーニング時にウイルス亜型分類（A-H1/H3/H5，B），スクリーニング時及び最後にウイルスが検出されたポイントでNA阻害活性（IC₅₀），全ての採取時期でウイルス力価（TCID₅₀）をウイルス学的検査実施機関にて測定した。 ・CRP：スクリーニング時，Visit 3，4又は中止時に検体を採取した。 ・血清抗体価検査：スクリーニング時に検体を採取した。 ・インフルエンザ関連合併症（副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎）： スクリーニング時，Visit 2（可能な場合），3，4，5又は中止時の診察により調査した。 <p>2. 薬物動態</p> <p>血漿中ペラミビル未変化体濃度測定のため，Visit 1点滴終了直前，Visit 2（可能な場合）及びVisit 3に各1回の合計3回採血した。また，可能な被験者についてはVisit 1の点滴終了後に採血した。更に，一部の被験者においては，投与開始15～60分（点滴終了直前），1，2，4，6，8，12，24，48時間後に採血した。</p> <p>3. 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状・他覚所見 ・12誘導心電図 ・バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数） ・臨床検査 血液学的検査，血液生化学的検査，電解質，尿検査 <p>観察・検査及び検体採取の時期は表2.7.6.5.2-2を参照。</p>
評価項目	<p>〔主要評価項目〕 インフルエンザ症状が消失するまでの時間（インフルエンザ罹病期間）</p> <p>〔副次評価項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始24，36，48，96時間後のインフルエンザ症状合計スコアの投与前からの変化量 ・平熱（37.0℃未満，腋窩温）に回復するまでの時間 ・日常生活が出来るようになるまでの時間 ・インフルエンザウイルス力価の変化量 ・インフルエンザ関連合併症（副鼻腔炎，中耳炎，気管支炎，肺炎）の発現率 ・有害事象及び副作用の発現率 ・血漿中ペラミビル未変化体濃度

表 2.7.6.5.2-2 観察・検査項目及び実施時期

時期：	スクリーニング	Visit 1	Visit 2	Visit 3		Visit 4 (中止時)	Visit 5 (終了時)	
試験日：	1 日目		2 日目	3 日目	4, 5 日目	8 日目 (-2, +1)	14 日目 (+5)	
	投与前	投与後						
同意取得	●							
診察	●	●	○	●		●	●	
被験者特性の調査	●							
迅速診断キット RAT	●							
治験薬 投与	点滴静注	● (単回)						
	経口 (カプセル剤)	←1 日 2 回, 5 日間 (1~5 日目)→						
患者 日記 ^{a)}	体温測定	●	←1 日 4 回 (1~3 日目)→		←1 日 2 回 (4~14 日目)→			
	インフルエンザ症状 重症度の評価	●	←1 日 2 回 (1~8 日目)→				←1 日 1 回→ (9~14 日目)	
	活動の評価	●	←1 日 1 回 (1~14 日目)→					
バイタルサイン	●	●	○	●		●	●	
心電図検査	●	●		●		●	▲	
CRP	●			●		●	■	
血清抗体価検査	●							
鼻腔, 咽頭ぬぐい液 (ウイルス検査)	●		○	●		●		
臨床検査	●			●		●	▲	
妊娠検査 ^{b)} (尿中 hCG)	●					□	●	
血漿中薬物濃度 ^{c)}		●	○	●				
有害事象					← ● →			

●：実施，○：可能な場合実施，□：中止時のみ実施

▲：Visit 4 の検査にて有害事象，異常変動が認められた場合に実施

■：Visit 4 の検査にて異常値が認められた場合に実施

注 1) Visit 2 は医師による往診も可とする。

注 2) Visit 1 の投与開始後，血漿中薬物濃度測定用の採血あるいは被験者管理のために被験者を入院させてもよい。

a) スクリーニング時は，治験責任 (分担) 医師あるいは治験協力が者が被験者に記載方法を説明の上，記載させた。

1 日 4 回の評価日は朝，昼，夕，就寝前，1 日 2 回の評価日は朝，夕，1 日 1 回の評価日は夕に記録させた。

Visit 2 以降は，治験責任 (分担) 医師あるいは治験協力が者が記載状況を確認し，記載済みの日記を回収した。

b) スクリーニング時及び最終観察時 (Visit 5 又は中止時) に女性のみ実施。明らかに妊娠の可能性を否定できる場合 (閉経後等) は実施しなかった。

c) Visit 1 の点滴終了直前，Visit 2 (可能な場合) 及び Visit 3 の各 1 時点に，また，可能な被験者については，Visit 1 の点滴終了後にも血漿中薬物濃度測定用の採血を行った。なお，Visit 3 までに治験を中止した場合も，可能な限り実施した。

【用法・用量の設定根拠】

非臨床薬効薬理試験における A/WS/33 株感染マウス致死モデルを用いた PK/PD 試験より、本薬の薬効発現に最も重要な薬物動態パラメータは AUC であることが示唆され、95%生存率に必要な AUC は約 3000 ng·hr/mL であった。国内第 2 相臨床試験計画当時、その近年に分離された臨床株の感受性分布 [最も感受性の低い株 B/Kadoma/1/05 に対する NA 阻害活性 (IC_{50}) は A/WS/33 株の約 6 倍] を考慮して、A/WS/33 株感染マウス致死モデルにおける必要 AUC (3000 ng·hr/mL) の 10 倍量の AUC (30000 ng·hr/mL) が得られれば、多様な株に対しても十分な効果が期待できると考えた。

国内第 1 相試験成績の薬物動態解析結果より推定した 300 mg 単回静脈内投与時の AUC は約 50000 ng·hr/mL、また点滴時間を 30 分としたときの C_{max} は約 28000 ng/mL と推定されたため、300 mg 単回静脈内投与により臨床においても有効性が期待できる十分な AUC を確保できると考えられた。そのため、第 2 相臨床試験では 300 mg 群、並びに用量反応関係を確認するための 600 mg 群を設定し、臨床推奨用量の検討を行った。その結果、いずれの投与群も有効性、安全性を確認できたものの、当該治験のみで臨床推奨用量を決定するには至らなかった。したがって、本治験では更に多くの症例を集積した上で本剤の有効性、安全性の評価を行い、臨床推奨用量を検証することとした。

一方、オセルタミビルリン酸塩は、タミフル[®]カプセルの承認用量に合わせ、1 回 75 mg (1 日 150 mg) とした。

【症例数の設定根拠】

国内第 2 相臨床試験成績より、インフルエンザ罹病期間においてプラセボに対するペラミビルのハザード比を 0.67 と想定した。また、タミフル[®]の初回申請資料概要に記載されているプラセボを対照とした臨床試験 3 試験の成績より、プラセボに対するオセルタミビルリン酸塩のハザード比を 0.73 と想定した。インフルエンザ罹病期間が指数分布に従うと仮定し、オセルタミビルリン酸塩のインフルエンザ罹病期間の中央値を 73 時間、オセルタミビルリン酸塩に対するハザード比の非劣性マージンを 0.170、有意水準を両側 0.025、検出力を 0.80、治験薬投与後の追跡期間を 336 時間 (14 日間)、用いる検定手法を log rank 検定とすると、必要な症例数は 1 群あたり 339 例と算出された。主たる解析対象集団である ITTI からの除外例を考慮のうえ、1 群あたり 350 例が必要と判断し、全体で 1050 例を集積することとした。また、全集団と日本人集団において一貫した結果が得られる可能性を考慮して、日本人集団が占める割合を 30%以上と設定することとした。

2.7.6.5.2.2 試験成績

(1) 症例の内訳

割付けられた症例は 1099 例 (300 mg 群 : 366 例, 600 mg 群 : 368 例, オセルタミビルリン酸塩群 : 365 例) であった。有効性の主要解析対象集団である ITTI では 1091 例, 副次解析対象集団である PPS では 985 例であった (図 2.7.6.5.2-1)。1 例で割付けられた薬剤と異なる薬剤が投与された (症例番号 : 699-4)。本症例は, 割付け群は 600 mg 群であったが, 実際に投与された薬剤は 300 mg であった。本治験では, ITTI でも実際に投与された投与群で解析することを規定しており, ITTI を対象とした解析では 300 mg 群 364 例, 600 mg 群 362 例, オセルタミビルリン酸塩群 365 例として解析した。また, PPS では本症例を治験方法違反例として除外しており, 300 mg 群 324 例, 600 mg 群 324 例, オセルタミビルリン酸塩群 337 例として解析した。

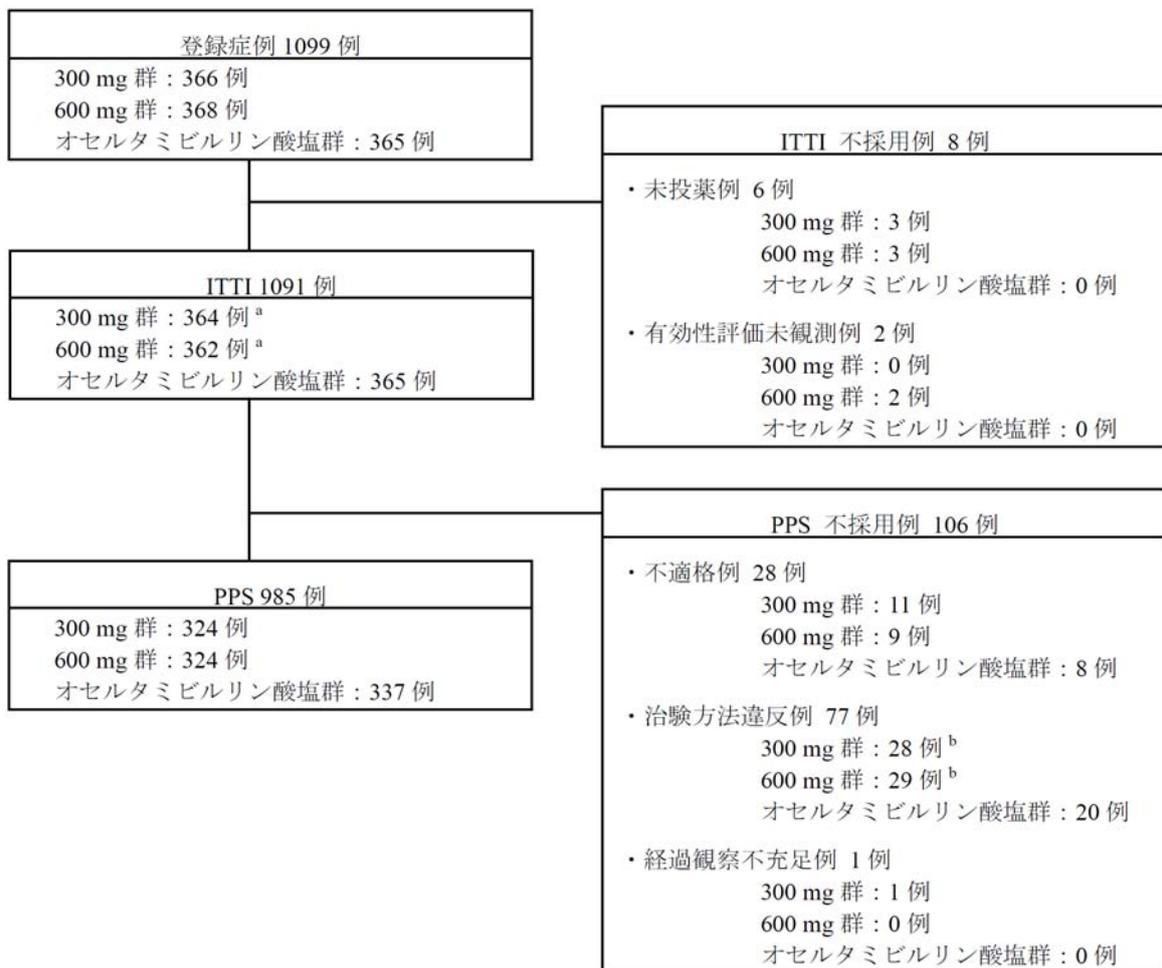


図 2.7.6.5.2-1 症例の内訳

- a) 割付けられた薬剤と異なる薬剤投与された患者は実際に投与された薬剤群に含め解析した。
b) 割付けられた薬剤と異なる薬剤投与された患者は実際に投与された薬剤群として示した。

(2) 被験者背景

ITTI の被験者背景のうち主な因子の分布を表 2.7.6.5.2-3 に示した (なお, 有意水準を 0.15 とした). 投与群間の分布にバランスの崩れが認められた患者背景因子はスクリーニング時の体温のみであった (p 値: 0.1292). 各投与群の体温に統計的に有意な偏りが認められた理由として, 標準偏差が極めて小さかったことにより, 平均値の僅かな差が検出されたものと考えられた. なお, 体温は盲検下レビューで, 主たる解析である Cox 比例ハザードモデルでインフルエンザ罹病期間への影響を与える因子ではなかったことが確認された. インフルエンザウイルス型については, A 型が約 90% を占めており, B 型は 5.8~7.2% であった. インフルエンザウイルス亜型については A/H1 型が 54.1~55.2% と最も多く, ついで A/H3 型が多く 29.6~30.8% であった.

表 2.7.6.5.2-3 被験者背景

		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365	p-value
地域*	日本	247 (67.9%)	249 (68.8%)	246 (67.4%)	Pe=0.9947
	韓国	36 (9.9%)	34 (9.4%)	35 (9.6%)	
	台湾	81 (22.3%)	79 (21.8%)	84 (23.0%)	
	香港	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
人種	Asian	364 (100.0%)	362 (100.0%)	365 (100.0%)	
性別	男性	180 (49.5%)	198 (54.7%)	184 (50.4%)	Pe=0.3209
	女性	184 (50.5%)	164 (45.3%)	181 (49.6%)	
年齢 (歳)	Mean	34.9	35.9	34.6	Pa=0.2972
	SD	11.7	12.0	11.7	
	20 - 29	151 (41.5%)	135 (37.3%)	150 (41.1%)	
	30 - 39	99 (27.2%)	109 (30.1%)	110 (30.1%)	
	40 - 49	69 (19.0%)	65 (18.0%)	62 (17.0%)	
	50 - 59	30 (8.2%)	34 (9.4%)	30 (8.2%)	
	60 - 64	7 (1.9%)	11 (3.0%)	4 (1.1%)	
65 -	8 (2.2%)	8 (2.2%)	9 (2.5%)		
BMI (kg/m ²)	Mean	22.59	22.78	22.54	Pa=0.6709
	SD	3.82	3.82	3.80	
現在の喫煙の有無*	No	251 (69.0%)	251 (69.3%)	253 (69.3%)	Pe=0.9929
	Yes	113 (31.0%)	111 (30.7%)	112 (30.7%)	
入院 / 外来	外来	361 (99.2%)	354 (97.8%)	359 (98.4%)	Pe=0.2978
	入院	3 (0.8%)	8 (2.2%)	6 (1.6%)	
インフルエンザ発症 時期 (時間)	0 - 12	33 (9.1%)	24 (6.6%)	30 (8.2%)	Pk=0.3482
	12< - 24	129 (35.4%)	117 (32.3%)	131 (35.9%)	
	24< - 36	94 (25.8%)	114 (31.5%)	107 (29.3%)	
	36< - 48	108 (29.7%)	106 (29.3%)	95 (26.0%)	
	48< -	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	
インフルエンザ迅速 診断 (RAT) 結果*	A	335 (92.0%)	333 (92.0%)	338 (92.6%)	Pe=0.7010
	B	27 (7.4%)	29 (8.0%)	25 (6.8%)	
	A and B	2 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	
インフルエンザワク チン接種	No	300 (82.4%)	306 (84.5%)	302 (82.7%)	Pe=0.7188
	Yes	64 (17.6%)	56 (15.5%)	63 (17.3%)	

表 2.7.6.5.2-3 被験者背景 (続き)

		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365	p-value
スクリーニング時の インフルエンザ症状 合計スコア*	Mean	12.5	12.5	12.5	Pa=0.9712
	SD	3.4	3.3	3.2	
	0 - 14	260 (71.4%)	263 (72.7%)	261 (71.5%)	
	15 - 21	104 (28.6%)	99 (27.3%)	104 (28.5%)	
スクリーニング時の 体温 (°C)	Mean	38.53	38.48	38.56	Pa=0.1292
	SD	0.49	0.49	0.52	
インフルエンザウイ ルス型	A	330 (90.7%)	323 (89.2%)	327 (89.6%)	Pc=0.9382
	B	21 (5.8%)	26 (7.2%)	23 (6.3%)	
	A and B	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Unknown	13 (3.6%)	13 (3.6%)	15 (4.1%)	
インフルエンザウイ ルス亜型	A/H1	197 (54.1%)	200 (55.2%)	201 (55.1%)	Pc=0.9508
	A/H1 and A/H3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	
	A/H3	112 (30.8%)	108 (29.8%)	108 (29.6%)	
	A/H5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	A/-	21 (5.8%)	15 (4.1%)	17 (4.7%)	
	B	21 (5.8%)	26 (7.2%)	23 (6.3%)	
	Unknown	13 (3.6%)	13 (3.6%)	15 (4.1%)	
スクリーニング時の ウイルス力価値 [log ₁₀ (TCID ₅₀ /mL)]	N	362	360	363	Pa=0.5958
	Mean	4.29	4.24	4.14	
	SD	1.97	1.85	1.92	
ペラミビルのNA阻害 活性 (IC ₅₀) (nM)	N	350	353	349	Pa=0.9022
	Mean	13.8489	14.0264	13.6570	
	SD	10.3210	11.5516	10.4340	
	Min	0.5360	0.4140	0.5150	
	Median	19.7315	20.0170	19.6680	
	Max	37.8730	100.0000	36.9630	
オセルタミビルカル ボン酸のNA阻害活性 (IC ₅₀) (nM)	N	350	353	349	Pa=0.9758
	Mean	54.3613	54.1420	53.6514	
	SD	42.9356	43.6430	43.5275	
	Min	0.3310	0.2660	0.3420	
	Median	75.1430	75.2540	75.0620	
	Max	100.0000	100.0000	100.0000	

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

検定方法：Pe；Fisherの正確な検定，Pa；一元配置分散分析法，Pk；Kruskal-Wallis検定，Pc；カイ二乗検定

*割付け因子

(3) 有効性

(A) 主要評価項目 (インフルエンザ罹病期間)

主たる解析として、ITTI でのインフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) について、300 mg 群及び 600 mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比を、現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ 7 症状の合計スコア、国 (地域)、インフルエンザウイルス型、性別、合併症の有無、前治療薬の有無を共変量とする Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、算出した。その解析結果を表 2.7.6.5.2-4 に示し、投与群別 Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5.2-2 に示した。300 mg 群、600 mg 群及びオセルタミビルリン酸塩群のインフルエンザ罹病期間の中央値は、それぞれ 78.0 時間 (95%信頼区間: 68.4, 88.6), 81.0 時間 (95%信頼区間: 72.7, 91.5), 81.8 時間 (95%信頼区間: 73.2, 91.1) であった。300 mg 群、600 mg 群それぞれのオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 0.946 (97.5%信頼区間: 0.793, 1.129), 0.970 (97.5%信頼区間: 0.814, 1.157) であった。300 mg 群及び 600 mg 群共にオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比の 97.5%信頼区間の上限があらかじめ設定した非劣性マージン 1.170 を下回っており、オセルタミビルリン酸塩群に対する非劣性が示された。

300 mg 群及び 600 mg 群共にオセルタミビルリン酸塩群に対し、非劣性が証明されたため、副次解析として、300 mg 群及び 600 mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対する優越性を検討した。その結果、300 mg 群及び 600 mg 群共にオセルタミビルリン酸塩群に対し、インフルエンザ罹病期間の有意な短縮は認められなかった (両側 p 値: 0.4836, 0.7015)。

表 2.7.6.5.2-4 インフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
中央値 (時間)	78.0	81.0	81.8
95%信頼区間	68.4, 88.6	72.7, 91.5	73.2, 91.1
OP 群との差 (時間)	-3.8	-0.8	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.0552	-0.0301	---
標準誤差	0.0788	0.0786	---
ハザード比	0.946	0.970	---
97.5%信頼区間	0.793, 1.129	0.814, 1.157	---
p 値 (両側)	0.4836	0.7015	---

OP 群: オセルタミビルリン酸塩群

解析方法: Cox 比例ハザードモデル

共変量: 現在の喫煙の有無, 投与前のインフルエンザ症状合計スコア, 国 (地域), インフルエンザウイルス型, 性別, 合併症の有無, 前治療薬の有無

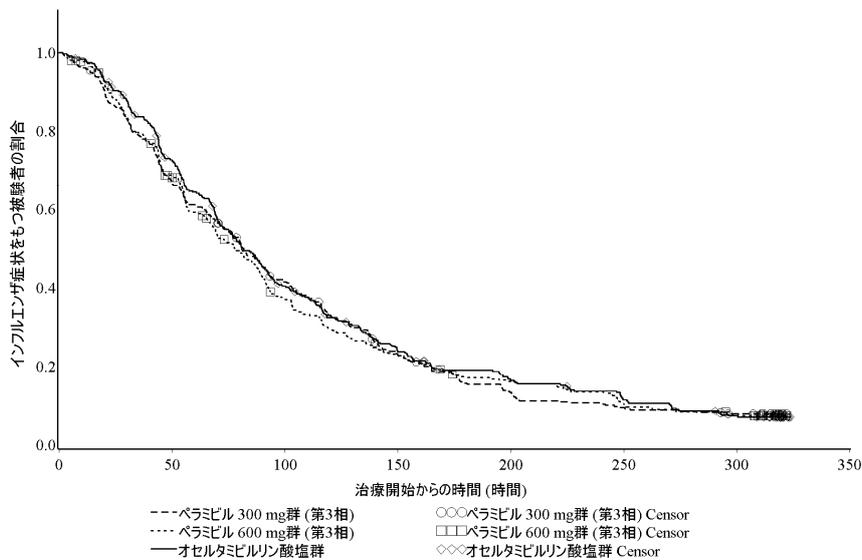


図 2.7.6.5.2-2 インフルエンザ罹病期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITTI)

部分集団としてインフルエンザウイルス型別にインフルエンザ罹病期間の解析を行った (表 2.7.6.5.2-5 及び表 2.7.6.5.2-6). A 型では罹病期間の中央値は 300 mg 群で 80.0 時間, 600 mg 群で 80.7 時間, 及びオセルタミビルリン酸塩群で 81.8 時間であった. 300 mg 群及び 600 mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 0.973, 及び 0.995 と各群とも 1 を下回っていたが, 有意差は認められなかった. B 型では, 罹病期間の中央値は 300 mg 群で 55.3 時間, 600 mg 群で 92.8 時間, 及びオセルタミビルリン酸塩群で 92.7 時間であった. 300 mg 群及び 600 mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 0.445 及び 0.706 であり, B 型では 300 mg 群で有意な短縮が認められた (両側 p 値: 0.0218).

表 2.7.6.5.2-5 インフルエンザ A 型でのインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 N=330	600 mg 群 N=323	OP 群 N=327
中央値 (時間)	80.0	80.7	81.8
95%信頼区間	69.2, 89.1	72.2, 90.0	72.4, 92.6
OP 群との差 (時間)	-1.8	-1.1	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.0269	-0.0046	---
標準誤差	0.0830	0.0835	---
ハザード比	0.973	0.995	---
97.5%信頼区間	0.808, 1.173	0.826, 1.200	---

OP 群: オセルタミビルリン酸塩群

解析方法: Cox 比例ハザードモデル

共変量: 現在の喫煙の有無, 投与前のインフルエンザ症状合計スコア, 国 (地域), 性別, 合併症の有無, 前治療薬の有無

表 2.7.6.5.2-6 インフルエンザ B 型でのインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 N=21	600 mg 群 N=26	OP 群 N=23
中央値 (時間)	55.3	92.8	92.7
95%信頼区間	43.9, 86.4	57.4, 116.1	70.2, 138.5
OP 群との差 (時間)	-37.3	0.1	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.8091	-0.3479	---
標準誤差	0.3528	0.3242	---
ハザード比	0.445	0.706	---
97.5%信頼区間	0.202, 0.982	0.341, 1.460	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，性別，合併症の有無，前治療薬の有無

部分集団としてインフルエンザ亜型別にインフルエンザ罹病期間の解析を行った (表 2.7.6.5.2-7 及び表 2.7.6.5.2-8)。A/H1 亜型ではインフルエンザ罹病期間の中央値は 300 mg 群で 80.2 時間，600 mg 群で 83.6 時間，及びオセルタミビルリン酸塩群で 88.8 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 300 mg 群で 0.854，600 mg 群で 0.927 と各群とも 1 を下回っていたが，有意差は認められなかった (両側 p 値：0.1400, 0.4748)。A/H3 亜型では，罹病期間の中央値は 300 mg 群で 69.9 時間，600 mg 群で 70.6 時間，及びオセルタミビルリン酸塩群で 75.1 時間であった。オセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 300 mg 群で 1.039，600 mg 群で 0.958 であり，有意差は認められなかった (両側 p 値：0.7980, 0.7711)。

なお，分離同定された H1N1 型ウイルスの 99.8%がオセルタミビルリン酸塩耐性の H274Y 変異ウイルス (274 番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシンへと置換された NA を有するウイルス) であった (添付資料 5.3.2.3-04)。

表 2.7.6.5.2-7 A/H1 亜型でのインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 N=197	600 mg 群 N=200	OP 群 N=201
中央値 (時間)	80.2	83.6	88.8
95%信頼区間	69.3, 90.6	72.7, 101.9	73.1, 102.2
OP 群との差 (時間)	-8.7	-5.3	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.1580	-0.0759	---
標準誤差	0.1071	0.1062	---
ハザード比	0.854	0.927	---
97.5%信頼区間	0.672, 1.085	0.730, 1.176	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，性別，合併症の有無，前治療薬の有無

表 2.7.6.5.2-8 A/H3 亜型でのインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 N=112	600 mg 群 N=108	OP 群 N=108
中央値 (時間)	69.9	70.6	75.1
95%信頼区間	54.4, 97.1	47.7, 91.9	63.4, 92.6
OP 群との差 (時間)	-5.1	-4.5	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	0.0379	-0.0431	---
標準誤差	0.1482	0.1480	---
ハザード比	1.039	0.958	---
97.5%信頼区間	0.745, 1.448	0.687, 1.335	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，性別，合併症の有無，前治療薬の有無

部分集団として，日本でのインフルエンザ罹病期間の解析を行った (表 2.7.6.5.2-9)．オセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比は 300 mg 群で 0.916 (97.5%信頼区間:0.740, 1.135)，600 mg 群で 0.946 (97.5%信頼区間：0.764, 1.171) であり，表 2.7.6.5.2-4 に示した ITTI 全集団でのインフルエンザ罹病期間と同様の成績であった．300 mg 群では日本人のみで非劣性マージンである 1.170 を下回っていた．300 mg 群及び 600 mg 各群とオセルタミビルリン酸塩群間に有意差は認められなかった (両側 p 値：0.3598, 0.5583)．

表 2.7.6.5.2-9 日本でのインフルエンザ罹病期間の解析結果 (ITTI)

	300 mg 群 N=247	600 mg 群 N=249	OP 群 N=246
中央値 (時間)	78.0	80.7	80.6
95%信頼区間	68.1, 88.6	71.1, 91.3	70.0, 92.3
OP 群との差 (時間)	-2.6	0.1	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.0875	-0.0557	---
標準誤差	0.0955	0.0951	---
ハザード比	0.916	0.946	---
97.5%信頼区間	0.740, 1.135	0.764, 1.171	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，インフルエンザウイルス型，性別，合併症の有無，前治療薬の有無

(B) インフルエンザ症状スコア

(a) インフルエンザ症状合計スコアの変化量

インフルエンザ症状 (7 症状) 合計スコアについて、投与群別に各時点の投与前からの変化量を表 2.7.6.5.2-10 に示した。インフルエンザ症状合計スコアの変化量の調整平均値は、投与開始後 24 時間以降の時点で 300 mg 群はオセルタミビルリン酸塩群よりスクリーニング時からの低下幅が大きかったものの、有意差が認められた時点はなかった。600 mg 群はいずれの評価時点でも、オセルタミビルリン酸塩群とほぼ同程度の変化量であり、有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-10 時点別のインフルエンザ症状 (7 症状) 合計スコアの変化量 (ITTI)

群		投与開始後からの時点 (時間)						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg 群 N=364	例数	296	357	276	354	339	334	326
	調整済み平均	-2.7	-4.2	-5.6	-6.5	-8.0	-9.1	-9.9
	OP 群との差	0.1	-0.3	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2
	95%信頼区間	-0.4, 0.6	-0.8, 0.2	-0.8, 0.3	-0.7, 0.3	-0.7, 0.3	-0.7, 0.2	-0.6, 0.2
	p 値	0.8119	0.2403	0.4399	0.3361	0.4516	0.3171	0.3512
600 mg 群 N=362	例数	277	358	271	354	346	325	325
	調整済み平均	-2.8	-4.0	-5.4	-6.2	-7.7	-8.7	-9.7
	OP 群との差	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
	95%信頼区間	-0.5, 0.5	-0.5, 0.4	-0.6, 0.6	-0.5, 0.5	-0.5, 0.5	-0.3, 0.6	-0.4, 0.4
	p 値	0.9707	0.8870	0.9827	0.9178	0.8772	0.5825	0.9821
OP 群 N=365	例数	276	358	276	355	346	341	331
	調整済み平均	-2.8	-4.0	-5.4	-6.2	-7.8	-8.9	-9.7

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：共分散分析

共変量：現在の喫煙の有無、投与前のインフルエンザ症状合計スコア、国 (地域)、インフルエンザウイルス型

(b) 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

インフルエンザ 7 症状の各症状が消失するまでの時間について、Cox 比例ハザードモデルの解析結果を表 2.7.6.5.2-11 に示した。いずれの項目においてもペラミビルの両投与群共にオセルタミビルリン酸塩群との有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-11 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
咳	例数 ^{a)}	207	205	214
	中央値 (時間)	62.3	43.3	49.9
	95%信頼区間	46.3, 77.0	36.8, 63.3	41.3, 63.1
	OP 群との差 (時間)	12.4	-6.6	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.151	1.005	---
	95%信頼区間	0.940, 1.410	0.822, 1.228	---
	p 値	0.1723	0.9600	---

表 2.7.6.5.2-11 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI) (続き 1)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
喉の痛み	例数 ^{a)}	165	168	164
	中央値 (時間)	32.0	41.7	32.9
	95%信頼区間	28.9, 44.1	31.8, 52.3	27.5, 47.0
	OP 群との差 (時間)	-0.9	8.8	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.014	1.068	---
	95%信頼区間	0.810, 1.268	0.855, 1.333	---
	p 値	0.9062	0.5636	---
頭痛	例数 ^{a)}	211	250	230
	中央値 (時間)	31.4	31.5	37.6
	95%信頼区間	29.7, 40.4	27.6, 41.8	28.6, 41.9
	OP 群との差 (時間)	-6.2	-6.1	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.036	1.043	---
	95%信頼区間	0.855, 1.255	0.867, 1.254	---
	p 値	0.7185	0.6553	---
鼻づまり	例数 ^{a)}	170	159	161
	中央値 (時間)	32.2	34.8	44.0
	95%信頼区間	28.1, 44.0	28.6, 42.8	32.2, 49.4
	OP 群との差 (時間)	-11.9	-9.3	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.949	0.919	---
	95%信頼区間	0.760, 1.183	0.735, 1.150	---
	p 値	0.6404	0.4609	---
熱っぽさ又は悪寒	例数 ^{a)}	339	327	346
	中央値 (時間)	21.0	20.4	21.8
	95%信頼区間	20.2, 21.8	19.7, 21.1	20.9, 23.8
	OP 群との差 (時間)	-0.9	-1.4	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.916	0.859	---
	95%信頼区間	0.786, 1.067	0.737, 1.001	---
	p 値	0.2574	0.0523	---
筋肉又は関節の痛み	例数 ^{a)}	270	271	279
	中央値 (時間)	25.6	29.7	29.5
	95%信頼区間	21.0, 29.3	27.2, 32.3	26.3, 32.1
	OP 群との差 (時間)	-3.9	0.2	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.862	1.036	---
	95%信頼区間	0.726, 1.023	0.872, 1.230	---
	p 値	0.0897	0.6865	---

表 2.7.6.5.2-11 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (ITTI) (続き 2)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
疲労感	例数 ^{a)}	293	299	296
	中央値 (時間)	30.8	31.5	32.6
	95%信頼区間	28.4, 38.0	29.7, 39.3	31.5, 43.0
	OP 群との差 (時間)	-1.8	-1.1	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.923	0.984	---
	95%信頼区間	0.783, 1.088	0.835, 1.159	---
	p 値	0.3386	0.8460	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 投与前の症状が「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した。

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，インフルエンザウイルス型

インフルエンザ症状を全身症状 (頭痛，熱っぽさ又は悪寒，筋肉又は関節の痛み，疲労感) 及び呼吸器症状 (咳，喉の痛み，鼻づまり) に分けた場合の症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.5.2-12 に示した。ペラミビルの両投与群の全身症状，呼吸器症状は，いずれもオセルタミビルリン酸塩群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-12 全身症状/呼吸器症状が消失するまでの時間 (ITTI)

インフルエンザ症状		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
全身症状	例数 ^{a)}	360	360	364
	中央値 (時間)	45.0	44.1	49.7
	95%信頼区間	43.1, 52.4	41.8, 49.8	44.1, 53.8
	OP 群との差 (時間)	-4.7	-5.6	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	0.931	0.974	---
	95%信頼区間	0.802, 1.081	0.839, 1.131	---
	p 値	0.3473	0.7287	---
呼吸器症状	例数 ^{a)}	293	304	301
	中央値 (時間)	69.9	67.9	70.9
	95%信頼区間	56.3, 81.8	54.7, 79.8	61.1, 84.3
	OP 群との差 (時間)	-1.1	-3.0	---
	Cox 比例ハザードモデル			
	ハザード比	1.038	0.947	---
	95%信頼区間	0.875, 1.231	0.801, 1.120	---
	p 値	0.6662	0.5260	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 投与前の症状全てが「0：なし」又は「1：軽症」である症例を解析対象から除外した。

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，インフルエンザウイルス型

(C) 体温

(a) 平熱に回復するまでの時間

投与群別の平熱 (37°C 未満) に回復するまでの時間について、Cox 比例ハザードモデルの解析結果を表 2.7.6.5.2-13 に示した。平熱に回復するまでの時間の中央値は 300 mg 群で 32.8 時間、600 mg 群で 33.7 時間、オセルタミビルリン酸塩群で 37.3 時間であった。Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、300 mg 群、600 mg 群のオセルタミビルリン酸塩群に対するハザード比はそれぞれ 0.870, 0.886 であり、有意差はないが 300 mg 群で短い傾向がみられた (両側 p 値 : 0.0677)。

表 2.7.6.5.2-13 平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
例数	364	362	364
中央値 (時間)	32.8	33.7	37.3
95%信頼区間	29.0, 35.4	30.5, 36.9	33.8, 42.1
OP 群との差 (時間)	-4.5	-3.7	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	-0.1388	-0.1211	---
標準誤差	0.0760	0.0756	---
ハザード比	0.870	0.886	---
95%信頼区間	0.750, 1.010	0.764, 1.027	---
p 値	0.0677	0.1091	---

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

解析方法 : Cox 比例ハザードモデル

共変量 : 現在の喫煙の有無, 投与前のインフルエンザ症状合計スコア, 国 (地域), インフルエンザウイルス型

(b) 時点別の体温

投与開始後 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120 時間の体温について、van Elteren 検定により 300 mg 群及び 600 mg 群をオセルタミビルリン酸塩群と比較した結果を表 2.7.6.5.2-14 に示した。300 mg 群では投与後 24 時間の時点でオセルタミビルリン酸塩群より有意に体温が低かった (両側 p 値 : 0.0160)。600 mg 群では投与後 12, 24 時間の 2 時点でオセルタミビルリン酸塩群より有意に体温が低かった (両側 p 値 : 0.0472, 0.0064)。

表 2.7.6.5.2-14 投与開始後の時点別体温 (ITTI)

投与開始後の時点 (時間)	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
12	例数	350	348
	平均値	37.82	37.75
	標準偏差	0.89	0.97
	p 値	0.1596	0.0472*
24	例数	359	361
	平均値	36.94	36.92
	標準偏差	0.75	0.67
	p 値	0.0160*	0.0064*

表 2.7.6.5.2-14 投与開始後の時点別体温 (ITTI) (続き)

投与開始後の時点 (時間)		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
36	例数	354	359	352
	平均値	36.81	36.81	36.88
	標準偏差	0.70	0.62	0.70
	p 値	0.2759	0.2779	---
48	例数	358	360	357
	平均値	36.58	36.65	36.65
	標準偏差	0.56	0.57	0.60
	p 値	0.1163	0.8994	---
72	例数	332	342	339
	平均値	36.48	36.50	36.54
	標準偏差	0.41	0.43	0.52
	p 値	0.2592	0.4863	---
96	例数	335	321	337
	平均値	36.39	36.43	36.40
	標準偏差	0.47	0.44	0.44
	p 値	0.7983	0.3906	---
120	例数	323	321	327
	平均値	36.35	36.39	36.36
	標準偏差	0.38	0.39	0.43
	p 値	0.8201	0.3021	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：van Elteren 検定

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，インフルエンザウイルス型

*：統計的に有意差あり，p 値 (両側) < 0.05

(c) 平熱に回復した被験者の割合

各時点で平熱 (37.0°C 未満) に回復した被験者の割合を図 2.7.6.5.2-3 に示し，Mantel-Haenszel 検定の結果を表 2.7.6.5.2-15 に示した。平熱に回復した被験者の割合は，投与後 24 時間の時点で 300 mg 群，600 mg 群でそれぞれ 59.3% (213/359 例)，57.9% (209/361 例) であったのに対し，オセルタミビルリン酸塩群では 49.7% (181/364 例) であり，300 mg 群及び 600 mg 群のいずれの群でも有意に高かった (両側 p 値：0.0272，0.0326)。

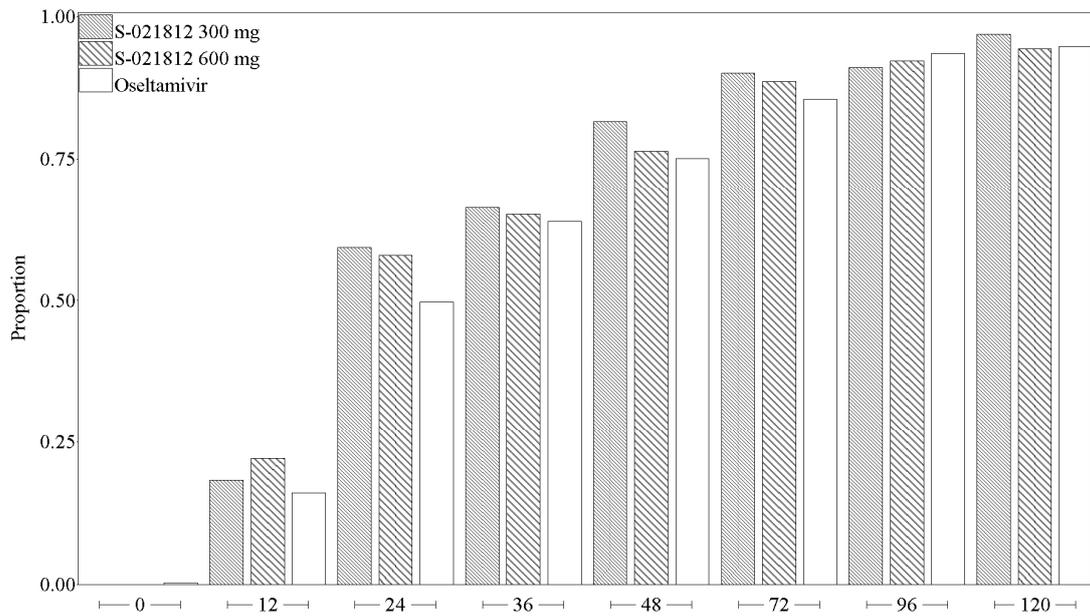


図 2.7.6.5.2-3 平熱に回復した患者の割合 (ITT1)

表 2.7.6.5.2-15 時点別の平熱に回復した被験者の割合 (ITT1)

投与開始後からの時点 (時間)		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
12	割合 (回復者数/例数)	18.3% (64/350)	22.1% (77/348)	16.1% (55/342)
	95%信頼区間	14.4, 22.7	17.9, 26.9	12.4, 20.4
	p 値	0.3513	0.0596	---
24	割合 (回復者数/例数)	59.3% (213/359)	57.9% (209/361)	49.7% (181/364)
	95%信頼区間	54.1, 64.5	52.6, 63.0	44.5, 55.0
	p 値	0.0272*	0.0326*	---
36	割合 (回復者数/例数)	66.4% (235/354)	65.2% (234/359)	63.9% (225/352)
	95%信頼区間	61.2, 71.3	60.0, 70.1	58.7, 68.9
	p 値	0.6155	0.9576	---
48	割合 (回復者数/例数)	81.6% (292/358)	76.4% (275/360)	75.1% (268/357)
	95%信頼区間	77.2, 85.4	71.7, 80.7	70.2, 79.5
	p 値	0.0671	0.9015	---
72	割合 (回復者数/例数)	90.1% (299/332)	88.6% (303/342)	85.5% (290/339)
	95%信頼区間	86.3, 93.1	84.7, 91.8	81.3, 89.1
	p 値	0.1121	0.2383	---
96	割合 (回復者数/例数)	91.0% (305/335)	92.2% (296/321)	93.5% (315/337)
	95%信頼区間	87.5, 93.9	88.7, 94.9	90.3, 95.9
	p 値	0.3683	0.6683	---
120	割合 (回復者数/例数)	96.9% (313/323)	94.4% (303/321)	94.8% (310/327)
	95%信頼区間	94.4, 98.5	91.3, 96.6	91.8, 96.9
	p 値	0.1245	0.9794	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Mantel-Haenszel 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，インフルエンザウイルス型

*：統計的に有意差あり，p 値 (両側) <0.05

(D) 日常生活が出来るようになるまでの時間

投与群別の日常生活が出来るようになるまでの時間を表 2.7.6.5.2-16 に示した。各投与群の中央値は、300 mg 群で 151.7 時間、600 mg 群で 176.8 時間、オセルタミビルリン酸塩群では 165.2 時間であった。ペラミビルの両投与群共にオセルタミビルリン酸塩群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-16 投与群別の日常生活が出来るようになるまでの時間 (ITTI)

	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
例数 ^{a)}	361	361	363
中央値 (時間)	151.7	176.8	165.2
95%信頼区間	148.7, 171.8	168.5, 198.1	150.4, 177.9
OP 群との差 (時間)	-13.5	11.6	---
Cox 比例ハザードモデル			
推定値	0.0338	0.1448	---
標準誤差	0.0827	0.0823	---
ハザード比	1.034	1.156	---
95%信頼区間	0.880, 1.217	0.984, 1.358	---
p 値	0.6826	0.0786	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a) 投与前の活動の評価 (IIWS) が「10」である症例を解析対象から除外した。

解析方法：Cox 比例ハザードモデル

共変量：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国 (地域)，インフルエンザウイルス型

(E) インフルエンザウイルス力価

(a) インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀/mL)] の変化量

スクリーニング時にウイルス力価が陽性であった被験者を対象に、投与後 2 日目 (Visit 2)、3 日目 (Visit 3)、8 日目 (Visit 4) のインフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀/mL)] について、300 mg 群及び 600 mg 群をオセルタミビルリン酸塩群と比較した (表 2.7.6.5.2-17)。投与後 2 日目 (Visit 2) は必須来院日でないため測定患者数が少なかったものの、600 mg 群でオセルタミビルリン酸塩群に比べ、有意にウイルス力価が低かった (両側 p 値:0.0107)。

表 2.7.6.5.2-17 ウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀/mL)] の変化量 (ITTI)

		300 mg 群 N=344	600 mg 群 N=351	OP 群 N=347
Visit 2 (2 日目)	例数	201	192	195
	平均値	2.26	2.03	2.41
	標準偏差	1.83	1.60	1.76
	最小値	0.50	0.50	0.50
	中央値	1.80	1.50	1.80
	最大値	8.50	7.80	8.50
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	0.5807	6.5164	---
	自由度	1	1	---
p 値	0.4461	0.0107*	---	
Visit 3 (3 日目)	例数	338	349	343
	平均値	1.53	1.35	1.43
	標準偏差	1.54	1.40	1.37
	最小値	0.50	0.50	0.50
	中央値	0.50	0.50	0.80
	最大値	7.50	7.80	8.20
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	0.0003	1.0822	---
	自由度	1	1	---
p 値	0.9868	0.2982	---	
Visit 4 (8 日目)	例数	323	338	331
	平均値	0.51	0.52	0.50
	標準偏差	0.07	0.22	0.06
	最小値	0.50	0.50	0.50
	中央値	0.50	0.50	0.50
	最大値	1.50	3.80	1.50
	van Elteren 検定			
	カイ二乗統計量	0.0907	0.1587	---
	自由度	1	1	---
p 値	0.7632	0.6904	---	

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：van Elteren 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型

注) 投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

*：統計的に有意差あり，p 値（両側）<0.05

(b) インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀/mL)] の単位時間あたりの変化量

単位時間あたりのインフルエンザウイルス力価の変化量について，300 mg 群及び 600 mg 群をオセルタミビルリン酸塩群と比較した van Elteren 検定の結果を表 2.7.6.5.2-18 に示した。単位時間あたりの変化量では 300 mg 群及び 600 mg 群共にオセルタミビルリン酸塩群に対してどの時点でも有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-18 単位時間あたりのウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀/mL)] の変化量 (ITTI)

		300 mg 群 N=344	600 mg 群 N=351	OP 群 N=347	
投与前から投 与 2 日目まで	例数	201	192	195	
	平均値	-1.10	-1.08	-1.04	
	標準偏差	0.90	0.82	0.84	
	最小値	-3.50	-3.50	-3.65	
	中央値	-1.00	-1.15	-1.15	
	最大値	1.50	1.50	1.85	
	van Elteren 検定				
	カイ二乗統計量	0.6288	1.4709	---	
	自由度	1	1	---	
	p 値	0.4278	0.2252	---	
投与前から投 与 3 日目まで	例数	338	349	343	
	平均値	-1.71	-1.71	-1.63	
	標準偏差	1.21	1.10	1.11	
	最小値	-5.27	-5.34	-5.47	
	中央値	-1.73	-1.65	-1.61	
	最大値	2.02	2.00	3.20	
	van Elteren 検定				
	カイ二乗統計量	2.2495	1.8161	---	
	自由度	1	1	---	
	p 値	0.1337	0.1778	---	
投与前から投 与 8 日目まで	例数	323	338	331	
	平均値	-2.97	-2.91	-2.82	
	標準偏差	1.53	1.44	1.49	
	最小値	-6.92	-6.93	-7.02	
	中央値	-3.06	-2.85	-2.76	
	最大値	0.60	1.12	2.80	
	van Elteren 検定				
	カイ二乗統計量	3.3456	1.5952	---	
	自由度	1	1	---	
	p 値	0.0674	0.2066	---	

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：van Elteren 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型
注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

*：統計的に有意差あり，p 値（両側）<0.05

(c) ウイルス力価陽性者の割合

ウイルス力価陽性者の割合について，Mantel-Haenszel 検定の結果を表 2.7.6.5.2-19 に示した。各観測時点での群ごとの陽性患者の割合を図 2.7.6.5.2-4 に示した。投与開始後 2 日目 (Visit 2) は必須来院日でないため測定患者数が少なかったものの，600 mg 群でオセルタミビルリン酸塩群に比べ，ウイルス力価陽性者の割合が低かった（両側 p 値：0.0038）。また，Visit 4 (8 日目) では殆どの被験者からウイルスが検出されなかった。

表 2.7.6.5.2-19 ウイルス力価陽性者の割合 (ITTI)

		ペラミビル 300 mg N=364	ペラミビル 600 mg N=362	OP 群 N=365
Visit 2 (2 日目)	割合	74.6% (150/201)	68.8% (132/192)	82.1% (160/195)
	(95%信頼区間)	(68.0, 80.5)	(61.7, 75.2)	(75.9, 87.2)
	Mantel-Haenszel 検定			
	カイ二乗統計量	3.1136	8.3696	---
	自由度	1	1	---
	p 値	0.0776	0.0038*	---
Visit 3 (3 日目)	割合	47.9% (162/338)	45.3% (158/349)	49.9% (171/343)
	(95%信頼区間)	(42.5, 53.4)	(40.0, 50.7)	(44.4, 55.3)
	Mantel-Haenszel 検定			
	カイ二乗統計量	0.1549	1.0293	---
	自由度	1	1	---
	p 値	0.6939	0.3103	---
Visit 4 (8 日目)	割合	1.2% (4/323)	1.5% (5/338)	0.9% (3/331)
	(95%信頼区間)	(0.3, 3.1)	(0.5, 3.4)	(0.2, 2.6)
	Mantel-Haenszel 検定			
	カイ二乗統計量	0.1280	0.1399	---
	自由度	1	1	---
	p 値	0.7205	0.7084	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Mantel-Haenszel 検定

層別因子：現在の喫煙の有無，投与前のインフルエンザ症状合計スコア，国（地域），インフルエンザウイルス型
注）投与前のインフルエンザウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

*：統計的に有意差あり，p 値（両側）<0.05

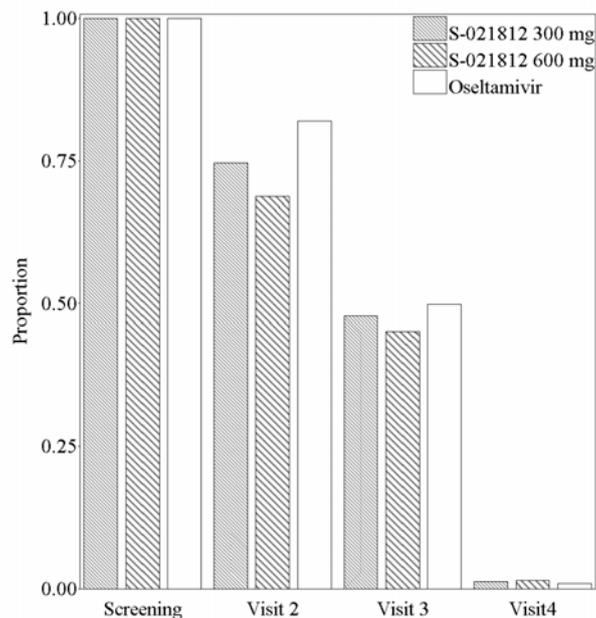


図 2.7.6.5.2-4 インフルエンザウイルス力価陽性患者の割合 (ITTI)

(F) 薬剤感受性変化

最後に検出されたウイルスのNA阻害活性 (IC₅₀) について、スクリーニング時に対する比を表 2.7.6.5.2-20 に示した。表 2.7.6.5.2-3 に示したとおり、いずれの群でも、投与前のペラミビルの IC₅₀ の中央値は約 20 nM であったが、オセルタミビル (オセルタミビルカルボン酸) の IC₅₀ の中央値は 75 nM とオセルタミビル (オセルタミビルカルボン酸) に対する感受性が低かった。NA 阻害活性の測定上限値はいずれも 100 nM であるため、投与前後の変化量は十分な検討ができなかったものの、NA 阻害活性の投与前後の比をみると、各投与群とも幾何平均は概ね 1 前後であった。

NA 阻害活性が 3 倍以上変化していた症例は、300 mg 群で 1 例、オセルタミビルリン酸塩群で 3 例認められた。この 4 例のインフルエンザの亜型、ウイルス力価及び NA 阻害活性をインフルエンザ罹病期間、平熱に回復するまでの時間、日常生活ができるようになるまでの時間と共に表 2.7.6.5.2-21 に示した。いずれの症例も Visit 4 (8 日目) までにはウイルス力価は検出限界以下となっており、インフルエンザ罹病期間も 50.3~81.8 時間であり、IC₅₀ が 3 倍以上変化した症例でインフルエンザ罹病期間が長くなるというような一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-20 NA 阻害活性 (IC₅₀) の投与前後比 (ITTI)

	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
例数	229	223	243
幾何平均	1.005	1.012	1.043
(95%信頼区間)	(0.973, 1.039)	(0.989, 1.036)	(0.991, 1.097)
最小値	0.385	0.370	0.420
中央値	1.000	1.014	1.000
最大値	25.710	2.037	91.880
カテゴリー			
- <1	114 (49.8%)	100 (44.8%)	88 (36.2%)
1 - <3	114 (49.8%)	123 (55.2%)	152 (62.6%)
3 -	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

注 1) 投与後はインフルエンザウイルスが検出された最終時点の IC₅₀

注 2) ペラミビル群はペラミビルの IC₅₀ を、OP 群はオセルタミビルカルボン酸塩の IC₅₀ を用いて算出

表 2.7.6.5.2-21 NA 阻害活性 (IC₅₀) 比上昇例 (3 倍以上) の詳細 (ITTI)

群	症例番号 性別 年齢 (歳)	インフル エンザ 亜型	投与 開始日	測定日	インフ ルエン ザウイ ルス力 価 ^{a)}	IC ₅₀ ^{b)} (nM)	IC ₅₀ ^{b)} (ng/mL)	IC ₅₀ 比	罹病 期間 (時間)	平熱に 回復す るまで の時間 (時間)	日常生 活がで きるよ うにな るまで の時間 (時間)
300 mg	719-3 男性 20	A/H3	20 ■- ■-■	投与日*	2.2	0.835	0.274	1.0000	55.0	44.7	79.0
				投与1日後*	0.5	---	---	---			
				投与2日後*	2.5	21.468	7.050	25.7100			
				投与8日後*	0.5	---	---	---			
OP	172-5 男性 33	A/H1 and A/H3	20 ■- ■-■	投与日*	4.2	0.957	0.272	1.0000	81.8	69.0	179.6
				投与1日後*	1.2	---	---	---			
				投与2日後*	2.8	87.929	25.003	91.8800			
				投与6日後*	0.5	---	---	---			
	178-1 女性 35	A/H1	20 ■- ■-■	投与日*	6.8	26.835	7.631	1.0000	68.6	31.2	199.4
				投与2日後*	1.8	99.345	28.249	3.7020			
				投与5日後*	0.5	---	---	---			
	732-5 男性 27	A/H1	20 ■- ■-■	投与日*	3.8	28.572	8.124	1.0000	50.3	44.1	98.5
				投与2日後*	0.5	100.000	28.435	3.5000			
				投与6日後*	0.5	---	---	---			

OP : オセルタミビルリン酸塩

a) [\log_{10} (TCID₅₀/mL)], 測定検出限界以下の場合 0.5 として表示.b) ペラミビル群はペラミビルの IC₅₀ を, OP 群はオセルタミビルカルボン酸塩の IC₅₀ を用いて算出

(G) インフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎, 中耳炎, 気管支炎, 肺炎) の発現率

インフルエンザ関連合併症の発現率について, いずれの合併症でも 300 mg 群及び 600 mg 群をオセルタミビルリン酸塩群と Fisher の正確な検定で比較した結果, 有意な差は認められなかった (表 2.7.6.5.2-22).

表 2.7.6.5.2-22 インフルエンザ関連合併症発現率 (ITTI)

		300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=362	OP 群 N=365
副鼻腔炎	発現率	0.3% (1/364)	0.3% (1/362)	1.1% (4/365)
	(95%信頼区間)	(0.0, 1.5)	(0.0, 1.5)	(0.3, 2.8)
	p 値	0.3733	0.3733	---
中耳炎	発現率	0.0% (0/364)	0.3% (1/362)	0.0% (0/365)
	(95%信頼区間)	(0.0, 1.0)	(0.0, 1.5)	(0.0, 1.0)
	p 値	1.0000	0.4979	---
気管支炎	発現率	1.6% (6/364)	1.7% (6/362)	1.6% (6/365)
	(95%信頼区間)	(0.6, 3.6)	(0.6, 3.6)	(0.6, 3.5)
	p 値	1.0000	1.0000	---
肺炎	発現率	0.8% (3/364)	0.3% (1/362)	0.5% (2/365)
	(95%信頼区間)	(0.2, 2.4)	(0.0, 1.5)	(0.1, 2.0)
	p 値	0.6862	1.0000	---

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

解析方法 : Fisher の正確な検定

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

(4) 薬物動態

薬物動態解析対象集団は、登録症例 1099 例のうち血漿中ペラミビル濃度が測定された 726 例 (300 mg 群 364 例, 600 mg 群 362 例) であった。このうち、男性は 379 例、女性は 347 例であった。ポピュレーション薬物動態解析はこれらの患者から得られた 2115 ポイントの血漿中薬物濃度データに基づいて行った (添付資料 5.3.3.5-02)。

(A) 患者での血漿中ペラミビル濃度

血漿中薬物濃度を投与終了時点からの時間に対し地域別にプロットした (図 2.7.6.5.2-5)。日本、韓国及び台湾での血漿中薬物濃度プロファイルは類似していた。また、本試験での血漿中薬物濃度を第 2 相 静脈内単回投与試験 (添付資料 5.3.5.1-01) の血漿中薬物濃度及び推定母集団平均血漿中濃度推移と共に用量別にプロットした (図 2.7.6.5.2-6)。本試験及び第 2 相 静脈内単回投与試験での血漿中薬物濃度プロファイルは類似していた。

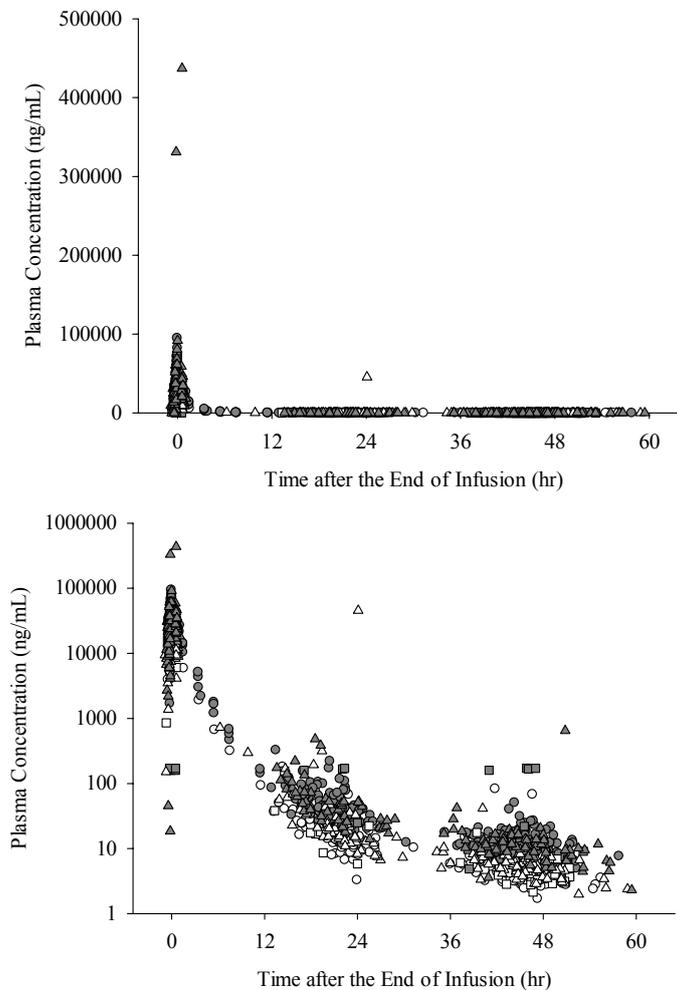


図 2.7.6.5.2-5 患者での血漿中薬物濃度

(上図：通常軸，下図：片対数軸，

○：300 mg 群，日本，□：300 mg 群，韓国，△：300 mg 群，台湾
●：600 mg 群，日本，■：600 mg 群，韓国，▲：600 mg 群，台湾)

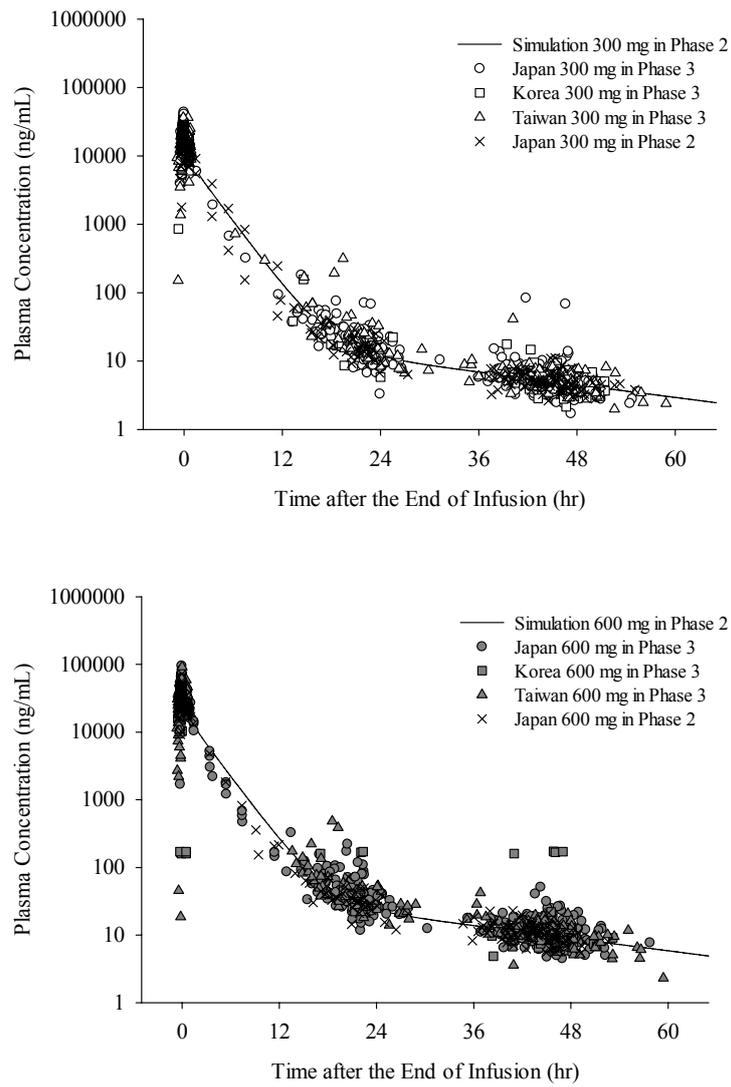


図 2.7.6.5.2-6 第2相 静脈内単回投与試験及び第3相 静脈内単回投与試験での血漿中薬物濃度と第2相 静脈内単回投与試験からの推定母集団平均血漿中濃度推移
(上図：300 mg 群，下図：600 mg 群，○：日本，□：韓国，△：台湾)

(B) 母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetic analysis)

基本薬物動態モデルとしては3コンパートメントモデルを用い、CL (クリアランス), V_1 (セントラルコンパートメントの分布容積), V_2 及び V_3 (末梢コンパートメントの分布容積), Q_1 及び Q_2 (コンパートメント間のクリアランス) を基本パラメータとした。非常に高い血漿中濃度を示した4例4ポイントのデータは外れ値と判断し、母集団薬物動態解析から除外した。国内第1相試験の健康成人、第2相試験のインフルエンザ患者及び海外第1相試験の健康成人、腎障害者及び高齢者にペラミビルを静脈内投与したときの血漿中ペラミビル濃度に基づいた母集団薬物動態解析の結果 (添付資料 5.3.3.5-03), CLcr 及び年齢が CL の, BWT が V_1 の変動要因となることが示唆されたため, CLcr 及び年齢を CL の, BWT を V_1 の変動要因としてモデルに組み込み解析した。解析の結果得られた母集団パラメータ [CL, V_1 , V_2 , V_3 , Q_1 , Q_2 , ω (個体間変動) 及び σ (個体内変動)] を表 2.7.6.5.2-23 に示した (最終モデル)。最終モデルによる各地域の推定母集団平均血漿中濃度推移を実測値と共に図 2.7.6.5.2-7 に示した。CL に CLcr 及び年齢, 並びに V_1 に体重を調整して評価した結果, 台湾のインフルエンザ患者では, 台湾以外の地域のインフルエンザ患者に比べて, CL 及び V_1 はそれぞれ 8% 小さかった。台湾と台湾以外の地域での薬物動態パラメータの差は小さく, 各地域のインフルエンザ患者の血漿中濃度推移及び母集団平均血漿中濃度推移曲線 (図 2.7.6.5.2-7) は類似しており, アジア人での地域差は臨床使用上意味のある差ではないと判断した。

表 2.7.6.5.2-23 母集団薬物動態パラメータ (最終モデル)

Parameter	Population Mean	Inter-individual Variability (CV)
CL (L/hr)	$(4.58 + 2.69 \times \text{CLcr}/101 - 0.509 \times \text{Age}/35) \times (1 - 0.0784 \times \text{Region})$	11.7%
Q_1 (L/hr)	2.09	-
Q_2 (L/hr)	0.118	-
V_1 (L)	$(2.34 + 6.66 \times \text{BWT}/62.1) \times (1 - 0.0806 \times \text{Region})$	13.8%
V_2 (L)	3.70	-
V_3 (L)	2.68	-
° (Exponential error for intra-individual variability)		21.7%

CLcr: Creatinine clearance (mL/min), Age: Age (years old), BWT: Body weight (kg)

Region: 0 for Japanese and Korean patients, 1 for Taiwanese patients

-: Not estimated

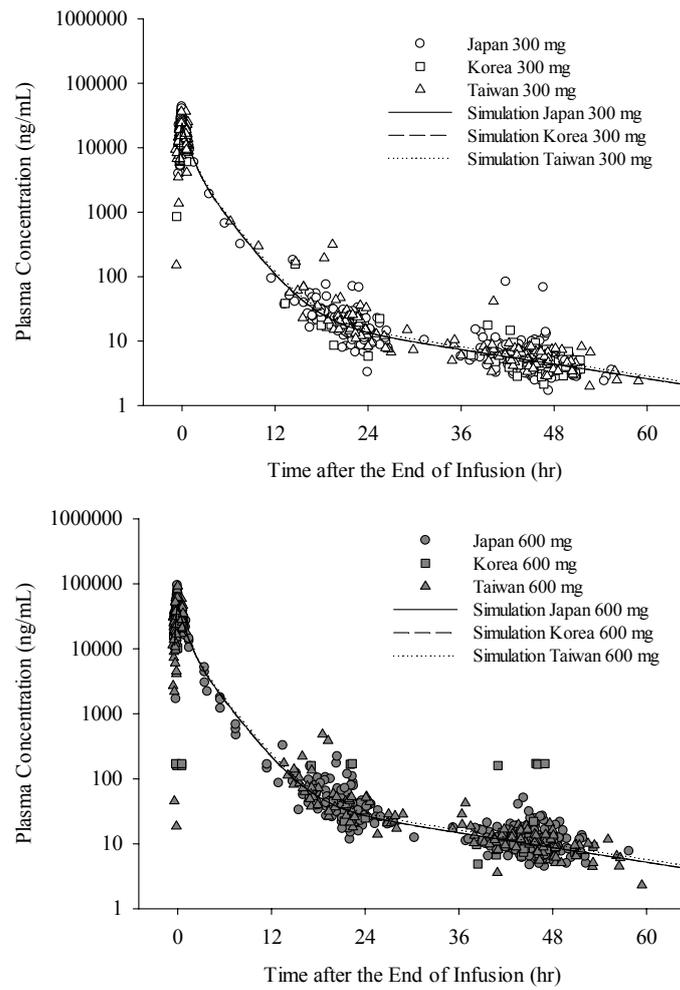


図 2.7.6.5.2-7 血漿中ペラミビル濃度実測値と各地域の推定母集団平均血漿中濃度推移
(上図：300 mg 群，下図：600 mg 群，○：日本，□：韓国，△：台湾)

(C) PK/PD 解析

推定した母集団薬物動態解析パラメータ及び被験者ごとの血漿中濃度データよりベジアン法にて推定した薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.5.2-24 に示した。更に、個々の CL のベジアン推定値と投与量から算出した Cmax と AUC の要約を表 2.7.6.5.2-25 に示した。

表 2.7.6.5.2-24 ベジアン法により推定した PK パラメータの要約 (CL, V₁, V₂, V₃ 及び V_{ss})

Region (Number of Patients)		CL (L/hr)	V ₁ (L)	V ₂ (L)	V ₃ (L)	V _{ss} (L)
Japan (495)	Mean	6.71	8.99	3.70	2.68	15.37
	SD	0.93	1.47	0.00	0.00	1.47
	Minimum	2.71	5.92	3.70	2.68	12.30
	Median	6.73	8.85	3.70	2.68	15.23
	Maximum	10.27	15.96	3.70	2.68	22.34
	CV(%)	13.9	16.4	0.0	0.0	9.6
	GeoMean	6.64	8.87	3.70	2.68	15.30
	GeoCV(%)	14.9	16.1	0.0	0.0	9.4
Korea (69)	Mean	6.83	8.94	3.70	2.68	15.32
	SD	0.91	1.33	0.00	0.00	1.33
	Minimum	4.74	6.47	3.70	2.68	12.85
	Median	6.81	8.86	3.70	2.68	15.24
	Maximum	9.69	12.84	3.70	2.68	19.22
	CV(%)	13.3	14.9	0.0	0.0	8.7
	GeoMean	6.77	8.85	3.70	2.68	15.27
	GeoCV(%)	13.6	14.8	0.0	0.0	8.6
Taiwan (162)	Mean	6.43	8.57	3.70	2.68	14.95
	SD	0.93	1.71	0.00	0.00	1.71
	Minimum	3.50	5.65	3.70	2.68	12.03
	Median	6.40	8.21	3.70	2.68	14.59
	Maximum	9.54	13.62	3.70	2.68	20.00
	CV(%)	14.5	20.0	0.0	0.0	11.4
	GeoMean	6.36	8.42	3.70	2.68	14.86
	GeoCV(%)	15.2	19.2	0.0	0.0	11.1
Total (726)	Mean	6.66	8.89	3.70	2.68	15.27
	SD	0.93	1.52	0.00	0.00	1.52
	Minimum	2.71	5.65	3.70	2.68	12.03
	Median	6.64	8.77	3.70	2.68	15.15
	Maximum	10.27	15.96	3.70	2.68	22.34
	CV(%)	14.0	17.1	0.0	0.0	10.0
	GeoMean	6.59	8.77	3.70	2.68	15.20
	GeoCV(%)	15.0	16.9	0.0	0.0	9.8

Mean, SD: Arithmetic mean and standard deviation. CV: Coefficient of variation.

GeoMean: Geometric mean. GeoCV: Geometric coefficient of variation.

本試験の患者個々の CL のベイジアン推定値と投与量から算出した AUC の幾何平均値は、300 mg 及び 600 mg 投与時でそれぞれ 40526 ng·hr/mL 及び 81214 ng·hr/mL であり、第 2 相 単回静脈内投与試験で得られた AUC の幾何平均値である 39298 ng·hr/mL 及び 78956 ng·hr/mL とほぼ同じであった。

本試験の PK パラメータ (Cmax : Visit 1 点滴終了直前血漿中濃度, Cmin : Visit 3 血漿中濃度, AUC : ベイジアン推定値と投与量から算出した AUC) と有効性評価指標について、線形回帰解析を行った結果、Cmax とインフルエンザ症状合計スコアの変化量, Cmin とウイルス力価の単位時間あたりの変化量及び平熱に回復するまでの時間, 及び AUC と日常生活ができるようになるまでの時間で統計的に有意な相関が認められたが、相関図からは明確な関係性は認められなかった。したがって、PK パラメータ (Cmax, Cmin 及び AUC) と有効性評価指標には明確な関係は認められないと考えた。

表 2.7.6.5.2-25 ベイジアン法により推定した CL から算出した AUC の要約

Region (Number of Patients)	Dose ¹⁾ (mg)	Cmax ³⁾ (ng/mL)		AUC (ng·hr/mL)	
		300	600	300	600
		Dose ²⁾ (mg)	267	535	267
Japan (495)	Mean	24531	48305	40617	81699
	SD	3615	7092	7157	13004
	Minimum	14631	32689	25998	57503
	Median	24295	47694	39709	79446
	Maximum	35498	71996	98401	145665
	CV(%)	14.7	14.7	17.6	15.9
	GeoMean	24263	47796	40131	80778
	GeoCV(%)	15.0	14.7	14.9	14.8
Korea (69)	Mean	22851	44945	40437	78288
	SD	2847	5968	6578	8269
	Minimum	17695	33861	27542	62471
	Median	23407	44223	38652	78795
	Maximum	28607	60765	56375	108229
	CV(%)	12.5	13.3	16.3	10.6
	GeoMean	22673	44569	39931	77884
	GeoCV(%)	12.9	13.2	16.1	10.3
Taiwan (162)	Mean	24883	50286	42517	85032
	SD	4121	8833	6984	14166
	Minimum	15392	33217	30944	56086
	Median	24793	50865	41791	83506
	Maximum	34446	70717	76253	151541
	CV(%)	16.6	17.6	16.4	16.7
	GeoMean	24541	49514	42030	83985
	GeoCV(%)	17.0	18.0	14.9	15.6
Total (726)	Mean	24443	48442	41022	82134
	SD	3698	7533	7091	13023
	Minimum	14631	32689	25998	56086
	Median	24283	48124	40165	80631
	Maximum	35498	71996	98401	151541
	CV(%)	15.1	15.6	17.3	15.9
	GeoMean	24162	47869	40526	81214
	GeoCV(%)	15.4	15.5	15.1	14.8

1) Nominal dose. 2) Estimated actual dose.

3) Cmax calculated by bayesian estimated parameters.

Mean, SD: Arithmetic mean and standard deviation. CV: Coefficient of variation.

GeoMean: Geometric mean. GeoCV: Geometric coefficient of variation.

(5) 安全性

(A) 有害事象

有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.5.2-26 に示した。有害事象は、300 mg 群で 364 例中 170 例 (46.7%) 272 件、600 mg 群で 364 例中 174 例 (47.8%) 288 件、オセルタミビルリン酸塩群では 365 例中 178 例 (48.8%) 297 件であり、300 mg 群及び 600 mg 群とオセルタミビルリン酸塩群との間で有害事象発現率に有意差は認められなかった (p 値 : 0.6040, 0.8242)。副作用は、300 mg 群で 51 例 (14.0%) 80 件、600 mg 群で 66 例 (18.1%) 99 件、オセルタミビルリン酸塩群で 73 例 (20.0%) 104 件であった。300 mg 群での副作用発現率はオセルタミビルリン酸塩群に比べ、有意に低かった (p 値 : 0.0382)。600 mg 群とオセルタミビルリン酸塩群との間で副作用発現率に有意差は認められなかった (p 値 : 0.5718)。

表 2.7.6.5.2-26 有害事象及び副作用の発現率の比較 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副作用		
	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
発現例数	170	174	178	51	66	73
(発現件数)	(272)	(288)	(297)	(80)	(99)	(104)
発現率 (%)	46.7	47.8	48.8	14.0	18.1	20.0
95%信頼区間	(41.5, 52.0)	(42.6, 53.1)	(43.5, 54.0)	(10.6, 18.0)	(14.3, 22.5)	(16.0, 24.5)
p 値 (両側) 対 OP 群	0.6040	0.8242	---	0.0382*	0.5718	---

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

解析方法 : Fisher の正確な検定, * : 統計的に有意差あり, p 値 (両側) <0.05

有害事象及び副作用を、「臨床症状」と「臨床検査値異常変動」に分けて集計し、その発現率を表 2.7.6.5.2-27 に示した。300 mg 群での副作用 (臨床症状) 発現率はオセルタミビルリン酸塩群と比べ、有意に低かった (p 値 : 0.0153)。

表 2.7.6.5.2-27 臨床症状・臨床検査値異常変動別の有害事象及び副作用の発現率の比較
(安全性解析対象集団)

	有害事象			副作用		
	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
臨床症状						
発現例数	99	104	123	29	40	50
(発現件数)	(126)	(145)	(172)	(33)	(52)	(62)
発現率 (%)	27.2	28.6	33.7	8.0	11.0	13.7
95%信頼区間	(22.7, 32.1)	(24.0, 33.5)	(28.9, 38.8)	(5.4, 11.2)	(8.0, 14.7)	(10.3, 17.7)
p 値 (両側) 対 OP 群	0.0641	0.1500	---	0.0167*	0.3110	---
臨床検査値異常変動						
発現例数	106	102	99	32	29	32
(発現件数)	(146)	(143)	(125)	(47)	(47)	(42)
発現率 (%)	29.1	28.0	27.1	8.8	8.0	8.8
95%信頼区間	(24.5, 34.1)	(23.5, 32.9)	(22.6, 32.0)	(6.1, 12.2)	(5.4, 11.2)	(6.1, 12.2)
p 値 (両側) 対 OP 群	0.5649	0.8040	---	1.0000	0.7893	---

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

解析方法：Fisher の正確な検定，*：統計的に有意差あり，p 値 (両側) <0.05

症例報告書に記載された有害事象を MedDRA (Ver.11.1) を用いて LLT コーディングし，器官別大分類 (SOC : System Organ Class)，基本語 (PT : Preferred Term) ごとに投与群別の発現頻度を集計し，表 2.7.6.5.2-28 に示した。有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断されたものの発現頻度を表 2.7.6.5.2-29 に示した。

いずれかの群で 10 件以上認められた有害事象は，臨床症状では「下痢」，「悪心」，「嘔吐」，「心電図 QT 延長」であった。「下痢」は 300 mg 群で 24 例 (6.6%) 24 件，600 mg 群で 30 例 (8.2%) 30 件，オセルタミビルリン酸塩群で 27 例 (7.4%) 27 件認められた。「悪心」は 300 mg 群で 8 例 (2.2%) 8 件，600 mg 群で 8 例 (2.2%) 8 件，オセルタミビルリン酸塩群で 20 例 (5.5%) 20 件認められた。「嘔吐」は 300 mg 群で 2 例 (0.5%) 2 件，600 mg 群で 6 例 (1.6%) 6 件，オセルタミビルリン酸塩群で 15 例 (4.1%) 15 件認められた。臨床検査値異常変動では「好中球数減少」，「尿中蛋白陽性」，「血中ブドウ糖増加」，「尿中白血球陽性」，「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」であった。「好中球数減少」は 300 mg 群で 39 例 (10.7%) 39 件，600 mg 群で 38 例 (10.4%) 38 件，オセルタミビルリン酸塩群で 34 例 (9.3%) 34 件認められた。「尿中蛋白陽性」は 300 mg 群で 17 例 (4.7%) 17 件，600 mg 群で 16 例 (4.4%) 16 件，オセルタミビルリン酸塩群で 22 例 (6.0%) 22 件認められた。「血中ブドウ糖増加」は 300 mg 群で 11 例 (3.0%) 11 件，600 mg 群で 14 例 (3.8%) 14 件，オセルタミビルリン酸塩群で 12 例 (3.3%) 12 件認められた。「尿中白血球陽性」は 300 mg 群で 14 例 (3.8%) 14 件，600 mg 群で 8 例 (2.2%) 8 件，オセルタミビルリン酸塩群で 16 例 (4.4%) 16 件認められた。「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」は 300 mg 群で 10 例 (2.7%) 10 件，600 mg 群で 10 例 (2.7%) 10 件，オセルタミビルリン酸塩群で 5 例 (1.4%) 5 件認められた。

いずれかの群で 10 件以上認められた副作用は、臨床症状では「下痢」、「悪心」であった。「下痢」は 300 mg 群で 14 例 (3.8%) 14 件, 600 mg 群で 20 例 (5.5%) 20 件, オセルタミビルリン酸塩群で 19 例 (5.2%) 19 件認められた。「悪心」は 300 mg 群で 2 例 (0.5%) 2 件, 600 mg 群で 7 例 (1.9%) 7 件, オセルタミビルリン酸塩群で 16 例 (4.4%) 16 件認められた。臨床検査値異常変動では「好中球数減少」、「尿中蛋白陽性」であった。「好中球数減少」は 300 mg 群で 9 例 (2.5%) 9 件, 600 mg 群で 14 例 (3.8%) 14 件, オセルタミビルリン酸塩群で 13 例 (3.6%) 13 件認められた。「尿中蛋白陽性」は 300 mg 群で 7 例 (1.9%) 7 件, 600 mg 群で 4 例 (1.1%) 4 件, オセルタミビルリン酸塩群で 10 例 (2.7%) 10 件認められた。

ほとんどの有害事象の程度は軽度あるいは中等度で、速やかに回復又は軽快した。

表 2.7.6.5.2-28 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
血液およびリンパ系障害	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
貧血	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
心臓障害	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
心房細動	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
動悸	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
上室性期外収縮	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
頻脈	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
耳および迷路障害	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%	4 (4) 1.1%
耳痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
耳管閉塞	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
耳鳴	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
回転性めまい	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
耳不快感	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
眼障害	0 (0) 0.0%	2 (3) 0.5%	2 (2) 0.5%
眼痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
眼瞼浮腫	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
眼充血	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
霧視	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
視力低下	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
胃腸障害	41 (44) 11.3%	45 (59) 12.4%	66 (79) 18.1%
腹部不快感	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
腹部膨満	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
腹痛	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
上腹部痛	1 (1) 0.3%	3 (3) 0.8%	4 (4) 1.1%
口唇炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
便秘	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%
齲歯	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
下痢	24 (24) 6.6%	30 (30) 8.2%	27 (27) 7.4%
口内乾燥	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
消化不良	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
小腸炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
おくび	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
胃炎	0 (0) 0.0%	3 (3) 0.8%	0 (0) 0.0%
胃腸障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (3) 0.8%
歯肉痛	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
口腔内潰瘍形成	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
悪心	8 (8) 2.2%	8 (8) 2.2%	20 (20) 5.5%
逆流性食道炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
唾液腺腫大	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
唾液腺痛	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
胃不快感	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
口内炎	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
舌苔	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
嘔吐	2 (2) 0.5%	6 (6) 1.6%	15 (15) 4.1%
全身障害および投与局所様態	6 (6) 1.6%	3 (3) 0.8%	5 (7) 1.4%
胸部不快感	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
胸痛	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	1 (2) 0.3%
疲労	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
異常感	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
全身性浮腫	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%

表 2.7.6.5.2-28 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 1)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
注射部位知覚消失	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
注射部位刺激感	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
発熱	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	2 (3) 0.5%
肝胆道系障害	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
肝機能異常	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
感染症および寄生虫症	27 (27) 7.4%	29 (30) 8.0%	31 (34) 8.5%
急性副鼻腔炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
気管支炎	6 (6) 1.6%	6 (6) 1.6%	6 (6) 1.6%
気管支肺炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
膀胱炎	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%
ヘルペス性状湿疹	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
毛包炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
せつ	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
胃腸炎	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%	2 (2) 0.5%
ウイルス性胃腸炎	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%
胃腸感染	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
単純ヘルペス	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%	4 (4) 1.1%
インフルエンザ	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
喉頭炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
鼻咽頭炎	4 (4) 1.1%	6 (6) 1.6%	6 (6) 1.6%
外耳炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
中耳炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
咽頭炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
肺炎	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%
肺炎球菌性肺炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
副鼻腔炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%
扁桃炎	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
上気道感染	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%
咽頭扁桃炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
口腔ヘルペス	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
傷害, 中毒および処置合併症	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
関節捻挫	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
挫傷	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
臨床検査	112 (153) 30.8%	111 (155) 30.5%	109 (139) 29.9%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10 (10) 2.7%	10 (10) 2.7%	5 (5) 1.4%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3) 0.8%	6 (6) 1.6%	2 (2) 0.5%
好塩基球数増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血中アルブミン減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
血中ビリルビン増加	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4) 1.1%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中クレアチニン増加	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中ブドウ糖増加	11 (11) 3.0%	14 (14) 3.8%	12 (12) 3.3%
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血中カリウム減少	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
拡張期血圧上昇	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	2 (2) 0.5%
血圧上昇	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%
収縮期血圧上昇	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%

表 2.7.6.5.2-28 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 2)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
血中尿素増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
血中尿酸増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
心電図 QT 延長	5 (5) 1.4%	8 (8) 2.2%	10 (10) 2.7%
好酸球数増加	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2) 0.5%	5 (5) 1.4%	2 (2) 0.5%
尿中ブドウ糖陽性	6 (6) 1.6%	5 (5) 1.4%	8 (8) 2.2%
ヘマトクリット減少	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
ヘマトクリット増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
尿中血陽性	6 (6) 1.6%	6 (6) 1.6%	2 (2) 0.5%
ヘモグロビン減少	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%	1 (1) 0.3%
ヘモグロビン増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
リンパ球数減少	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%
好中球数減少	39 (39) 10.7%	38 (38) 10.4%	34 (34) 9.3%
血小板数減少	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
総蛋白減少	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
総蛋白増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
赤血球数増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
尿中赤血球陽性	6 (6) 1.6%	7 (7) 1.9%	6 (6) 1.6%
白血球数減少	3 (3) 0.8%	6 (6) 1.6%	2 (2) 0.5%
尿中白血球陽性	14 (14) 3.8%	8 (8) 2.2%	16 (16) 4.4%
血中リン減少	8 (8) 2.2%	6 (6) 1.6%	1 (1) 0.3%
尿中蛋白陽性	17 (17) 4.7%	16 (16) 4.4%	22 (22) 6.0%
尿中ウロビリן陽性	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
尿中ケトン体陽性	2 (2) 0.5%	2 (2) 0.5%	2 (2) 0.5%
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
リンパ球形態異常	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
代謝および栄養障害	3 (3) 0.8%	3 (3) 0.8%	3 (3) 0.8%
食欲不振	3 (3) 0.8%	2 (2) 0.5%	2 (2) 0.5%
痛風	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
過小食	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
筋骨格系および結合組織障害	4 (4) 1.1%	7 (8) 1.9%	4 (4) 1.1%
関節痛	0 (0) 0.0%	2 (3) 0.5%	0 (0) 0.0%
背部痛	1 (1) 0.3%	3 (3) 0.8%	3 (3) 0.8%
筋肉痛	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
肋間筋肉痛	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
骨関節炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
筋骨格硬直	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
四肢不快感	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
神経系障害	15 (15) 4.1%	8 (8) 2.2%	8 (8) 2.2%
味覚消失	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
浮動性めまい	6 (6) 1.6%	4 (4) 1.1%	1 (1) 0.3%
蟻走感	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
頭痛	1 (1) 0.3%	3 (3) 0.8%	3 (3) 0.8%
感覚鈍麻	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
片頭痛	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
傾眠	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血管迷走神経性失神	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
緊張性頭痛	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
肋間神経痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
睡眠の質低下	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%

表 2.7.6.5.2-28 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 3)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
精神障害	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%	1 (1) 0.3%
不眠症	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%	1 (1) 0.3%
腎および尿路障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
失禁	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
生殖系および乳房障害	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
月経困難症	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
性器出血	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (4) 0.8%	1 (1) 0.3%	7 (8) 1.9%
喘息	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
発声障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
鼻出血	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
喀血	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
湿性咳嗽	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血管運動性鼻炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
喘鳴	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
上気道の炎症	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (3) 0.8%
口腔咽頭痛	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
皮膚および皮下組織障害	9 (9) 2.5%	10 (11) 2.7%	3 (3) 0.8%
ざ瘡	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
皮膚炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
アトピー性皮膚炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
薬疹	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
湿疹	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
紅斑	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
皮下出血	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
多汗症	0 (0) 0.0%	1 (2) 0.3%	0 (0) 0.0%
発疹	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%	0 (0) 0.0%
そう痒性皮疹	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
小水疱性皮疹	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
皮膚剥脱	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
蕁麻疹	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%
血管障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
低血圧	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

注) 発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

表 2.7.6.5.2-29 副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
眼障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
霧視	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
胃腸障害	18 (19) 4.9%	28 (37) 7.7%	42 (51) 11.5%
腹部不快感	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
腹痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
上腹部痛	0 (0) 0.0%	3 (3) 0.8%	3 (3) 0.8%
口唇炎	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
便秘	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
下痢	14 (14) 3.8%	20 (20) 5.5%	19 (19) 5.2%
消化不良	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
おくび	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
胃炎	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%
悪心	2 (2) 0.5%	7 (7) 1.9%	16 (16) 4.4%
口内炎	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
嘔吐	0 (0) 0.0%	3 (3) 0.8%	9 (9) 2.5%
全身障害および投与局所様態	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%	1 (2) 0.3%
胸痛	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	1 (2) 0.3%
疲労	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
異常感	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
肝胆道系障害	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
肝機能異常	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
感染症および寄生虫症	3 (3) 0.8%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
ヘルペス性状湿疹	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
胃腸炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
口腔ヘルペス	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
臨床検査	32 (47) 8.8%	30 (48) 8.2%	33 (43) 9.0%
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5) 1.4%	6 (6) 1.6%	3 (3) 0.8%
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2) 0.5%	5 (5) 1.4%	2 (2) 0.5%
血中アルブミン減少	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中ビリルビン増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4) 1.1%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中クレアチニン増加	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中ブドウ糖増加	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血圧上昇	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
血中尿素増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
心電図 QT 延長	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2) 0.5%	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%
尿中ブドウ糖陽性	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%
ヘマトクリット増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
尿中血陽性	1 (1) 0.3%	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%
ヘモグロビン増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
好中球数減少	9 (9) 2.5%	14 (14) 3.8%	13 (13) 3.6%
血小板数減少	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%

表 2.7.6.5.2-29 副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き 1)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
総蛋白減少	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
赤血球数増加	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
尿中赤血球陽性	2 (2) 0.5%	3 (3) 0.8%	0 (0) 0.0%
白血球数減少	0 (0) 0.0%	4 (4) 1.1%	1 (1) 0.3%
尿中白血球陽性	2 (2) 0.5%	4 (4) 1.1%	3 (3) 0.8%
血中リン減少	2 (2) 0.5%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
尿中蛋白陽性	7 (7) 1.9%	4 (4) 1.1%	10 (10) 2.7%
尿中ウロビリן陽性	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
リンパ球形態異常	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
代謝および栄養障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
食欲不振	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
筋骨格系および結合組織障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
関節痛	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
背部痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
神経系障害	3 (3) 0.8%	1 (1) 0.3%	3 (3) 0.8%
味覚消失	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
浮動性めまい	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%
蟻走感	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
頭痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
感覚鈍麻	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
傾眠	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
精神障害	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%
不眠症	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
鼻出血	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
皮膚および皮下組織障害	4 (4) 1.1%	8 (8) 2.2%	1 (1) 0.3%
皮膚炎	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
アトピー性皮膚炎	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
薬疹	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
湿疹	1 (1) 0.3%	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%
発疹	1 (1) 0.3%	3 (3) 0.8%	0 (0) 0.0%
そう痒性皮疹	1 (1) 0.3%	0 (0) 0.0%	1 (1) 0.3%
蕁麻疹	0 (0) 0.0%	2 (2) 0.5%	0 (0) 0.0%

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

注) 発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

(B) 死亡及び重篤な有害事象

本試験中に死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は6例に発現した(表2.7.6.5.2-30及び表2.7.6.5.2-31)。300 mg群に「筋肉痛」, 「気管支炎」, 「インフルエンザ」, 「肺炎」が各1例, オセルタミビルリン酸塩群に「肺炎」, 「嘔吐」が各1例認められた。

表 2.7.6.5.2-30 重篤な有害事象一覧 (300 mg 群)

症例番号	性別 年齢(歳)	有害事象名 (報告事象名)	程度 重篤区分	因果関係	発現日 投与開始日	転帰日 転帰	持続 期間 (日)	治験薬の処置 治験薬以外の処置
430-1	男性 59	筋肉痛 (Myalgia)	高度 重篤	関連なし	1 20	20 回復	4	継続 有
693-2	女性 44	気管支炎 (Asthmatic bronchitis)	中等度 重篤	関連なし	1 20	20 回復	4	継続 有
701-2	男性 29	インフルエンザ (Influenza acute exacerbation)	中等度 重篤	関連なし	2 20	20 回復	3	継続 有
739-4	女性 47	肺炎 (Pneumonia)	高度 重篤	関連なし	3 20	20 回復	4	継続 有

表 2.7.6.5.2-31 重篤な有害事象一覧 (オセルタミビルリン酸塩群)

症例番号	性別 年齢(歳)	有害事象名 (報告事象名)	程度 重篤区分	因果関係	発現日 投与開始日	転帰日 転帰	持続 期間 (日)	治験薬の処置 治験薬以外の処置
213-6	男性 40	肺炎 (post influenza bacterial pneumonia)	中等度 重篤	関連なし	6 20	20 回復	7	該当せず 有
716-1	男性 32	嘔吐 (Vomiting)	高度 重篤	関連あるか もしれない	1 20	20 回復	4	継続 有

本治験では重篤な有害事象は6例6件報告された。300 mg群で報告された重篤な有害事象4例4件について詳細を表2.7.6.5.2-32～表2.7.6.5.2-35に記載した。オセルタミビルリン酸塩群で報告された重篤な有害事象2例2件について詳細を表2.7.6.5.2-36及び表2.7.6.5.2-37に記載した。

表 2.7.6.5.2-32 重篤な有害事象の詳細 (300 mg 群) (症例番号 : 430-1)

有害事象名 (報告名)	筋肉痛 (Myalgia)
患者情報	症例番号 : 430-1 (被験者識別コード : KCH02), 地域 : 韓国 民族 Not Hispanic or Latino, 人種 Asian 59 歳, 男性, 身長 166.0 cm, 体重 57.0 kg, 外来 喫煙の有無 : 現在喫煙している (10 本/日, 喫煙歴 30 年), 飲酒歴 : たまに飲む インフルエンザワクチン接種 : 12 ヶ月以内なし
病歴	なし
経過	<p>投与前日 * 発熱, 筋肉痛, 咳嗽の症状が発現. 発熱及び筋肉痛のため, 患者は緊急治療室を訪れた. 患者は非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ketorolac), acetaminophen 1950 mg 経口, acetylcysteine 600 mg 経口, 及び cough syrup 60 mL 経口の投与を受け, 帰宅した.</p> <p>投与日 * 筋肉痛が悪化したため, 患者は再び緊急治療室を訪れた. 緊急治療室の医師によりインフルエンザ迅速診断 (RAT) が行われ, 結果は陽性であった. そのため, 患者は治験に参加し, 治験薬の投与を開始した (インフルエンザ発症 36~48 時間後, 体温 39.0°C, インフルエンザ合計スコア 18 点, 活動の評価 2 点). 治験薬の静脈投与 (12:37-12:55) 及び経口投与 (12:40) 後, 症状は改善し, 13:46 に患者は帰宅した. しかしながら同日夜 (19:56), 患者は重篤な筋肉痛のため再び緊急治療室を訪れた. Ketorolac 静脈投与による治療を行った (20:13). そのまま緊急治療室にとどまった.</p> <p>投与 1 日後 * (発現日) 患者は 9:00 に入院となった. 治験薬の経口投与を行った. 筋肉痛は大幅に軽減したが, 患者は非ステロイド性消炎鎮痛剤の静脈投与を希望した (ketorolac 30 mg を 1 日 1 回, 投与 2 日後 * まで投与). 患者が非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ketorolac) の静脈投与を希望したため, 治験を中止した. また, 咳止めシロップ 60 mL 及び acetylcysteine 600 mg の経口投与を開始した (投与 13 日後 * まで投与).</p> <p>投与 2 日後 * acetaminophen 650 mg の経口投与を開始した.</p> <p>投与 3 日後 * acetaminophen 経口を 1950 mg に増量した (投与 5 日後 * まで投与). 筋肉痛は回復し, 患者は経口薬の処方を受けて退院した.</p> <p>投与 6 日後 * 患者がフォローアップのため来院したとき, インフルエンザ症状は軽度の咳以外回復していた. 咳止めシロップと acetylcysteine を 7 日分処方した. その後軽度の咳は回復した.</p>
治験薬	ペラミビル 300 mg の点滴静注を投与日 * 12:37 に開始し同日 12:55 に投与を終了した. オセルタミビルリン酸塩 プラセボ 1 カプセル/回, 1 日 2 回, 経口投与, 2 日間 *
その他有害事象	総蛋白減少 (Total protein decrease), 投与 2 日後 *, 程度 : 中等度, 転帰 : 不変, 因果関係 : 関連なし 尿中蛋白陽性 (Protein increase in urine), 投与 2 日後 *, 程度 : 中等度, 転帰 : 不変, 因果関係 : 関連なし
治験責任 (分担) 医師意見	治験責任医師は, 筋肉痛は入院のため重篤な有害事象とみなした. 筋肉痛及び発熱は投与前日 * から発現しており, 患者の症状 (筋肉痛及び発熱等) はインフルエンザ感染に関連していると考え, 治験薬との因果関係は"関連なし"と判断した.

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.5.2-33 重篤な有害事象の詳細 (300 mg 群) (症例番号 : 693-2)

有害事象名 (報告名)	気管支炎 (Asthmatic bronchitis)
患者情報	症例番号 : 693-2 (被験者識別コード : TDK02), 地域 : 台湾 民族 Not Hispanic or Latino, 人種 Asian 44 歳, 女性, 身長 156.0 cm, 体重 50.0 kg, 外来 喫煙の有無 : なし, 飲酒歴 : なし インフルエンザワクチン接種 : 12 ヶ月以内なし
病歴	喘息性気管支炎 (既往歴), 上気道感染 (既往歴)
経過	<p>投与前日 * 患者は, 寒気を伴う発熱 (38°C まで上昇), 喀痰を伴う咳嗽, 咽喉痛, 息切れ, 全身の痛みを発現した. 悪心, 嘔吐, 腹部不快感等の他の症状は否定された.</p> <p>投与日 * インフルエンザに対し, 治験薬の投与を開始した (インフルエンザ発症 12 ~24 時間後, 体温 38.6°C, インフルエンザ合計スコア 13 点, 活動の評価 8 点). 患者には治験薬投与前から無症状性の喘息性気管支炎があった. 同日夜, 発熱 (疑い) と室温が低かったことが原因で症状が悪化した.</p> <p>投与 1 日後 * (発現日) 午前 9 時, 患者は息切れと呼吸困難のため緊急治療室を訪れた. 診察では, 両肺の喘鳴音が認められた. 0.9% 生理食塩水が投与された. Ipratropium 0.5 mg, terbutaline 5 mg が吸入投与された. 午後 12 時 20 分, 呼吸困難が持続したため, ipratropium 0.5 mg, terbutaline 5 mg が再度投与された. 症状の悪化のため, 治験責任医師により抗生物質とステロイドによる治療及び予防のための入院が勧められた. 胸部 X 線により急性気管支炎が明らかとなり, 心電図 (ECG) では洞性頻脈が認められた. 治験薬の投与量は変更せず継続した.</p> <p>投与数日後 * 入院後, 患者は全血球数 (CBC), 生化学検査, 培養, マイコプラズマ抗体, urine 検査, stool 検査等の所定の精密検査を受けた. 患者は静脈内輸液, Unasyn (非経口抗生物質) の静脈投与, Ipratropium (気管支拡張剤) 及び Bricanyl 吸入剤, Solu-medrol 注射剤 (ステロイド) の投与を受けた. 依然として痰を伴う咳嗽, 息切れ, 咽喉痛があり, CBC 及び白血球百分率 (DC) を引き続き観察した.</p> <p>投与 3 日後 * 患者の状態は回復した. 患者は退院するように言われ, 自宅での投薬と外来での経過観察が予定された.</p>
治験薬	ペラミビル 300 mg, 点滴静注, 投与日 * 17:05 投与開始, 投与日 * 17:40 投与終了 オセルタミビルリン酸塩 プラセボ 1 カプセル/回, 1 日 2 回, 経口投与, 5 日間 *
その他有害事象	リンパ球数減少 (Lymphocyte count decrease), 投与 2 日後 ~ 5 日後 *, 程度 : 高度, 転帰 : 回復, 因果関係 : 関連なし 血中リン減少 (Phosphate decrease), 投与 2 日後 ~ 5 日後 *, 程度 : 高度, 転帰 : 回復, 因果関係 : 関連なし
治験責任 (分担) 医師意見	治験責任医師は, 喘息性気管支炎は入院のため重篤, 治験薬との因果関係は否定できると考えた. 患者は上気道感染による喘息性気管支炎を過去に一度発症している. 重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと推定された. 患者は症状の持続と日常動作の中程度の障害のため入院した. 入院の目的は喘息に対する予防的抗生物質治療及びコルチコステロイド治療であった.

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.5.2-34 重篤な有害事象の詳細 (300 mg 群) (症例番号 : 701-2)

有害事象名 (報告名)	インフルエンザ (Influenza acute exacerbation)
患者情報	症例番号 : 701-2 (被験者識別コード : THA06), 地域 : 台湾 民族 Not Hispanic or Latino, 人種 Asian 29 歳, 男性, 身長 172.0 cm, 体重 60.0 kg, 外来 喫煙の有無 : 現在喫煙している (10 本/日, 喫煙歴 8 年), 飲酒歴 : なし インフルエンザワクチン接種 : 12 ヶ月以内なし
病歴	薬物過敏症 下痢 (既往歴) 発疹 (既往歴) 痔核 (既往歴)
経過	投与日* 発熱, 咽喉痛, 脱力を訴え, 処置を求め緊急治療室を訪れた. インフルエンザ迅速診断 (RAT) では, A 型インフルエンザ陽性であった. 患者は治療への参加に同意した. 浮動性めまいを伴う高熱も認められた. 治療薬の投与を開始した (インフルエンザ発症 12~24 時間後, 体温 38.6°C, インフルエンザ合計スコア 14 点, 活動の評価 3 点). 投与 1 日後* (発現日) 高熱は消失したが, 浮動性めまい, 全身脱力, 発汗は増悪. さらなる経過観察のため病棟に入院した. 治療薬としてジフェンヒドラミン (Vena) 30 mg が即時静脈内点滴投与された. 投与 3 日後* 患者はインフルエンザ急性増悪から回復した. 投与 7 日後* 患者はインフルエンザ感染症から回復した. インフルエンザ症状は緩和した.
治療薬	ペラミビル 300 mg, 点滴静注, 投与日* 18:55 投与開始, 投与日* 19:26 投与終了 オセルタミビルリン酸塩 プラセボ 1 カプセル/回, 1 日 2 回, 経口投与, 5 日間
その他有害事象	なし
治療責任 (分担) 医師意見	治療責任医師は, インフルエンザの急性増悪は入院のため重篤, 治療薬との因果関係は否定できると考えた. 患者は重度な筋肉痛を伴う全身脱力を訴えた. 発熱の症状は消失したが, 浮動性めまいを伴う全身脱力も認められた. 患者は自分自身で起き上がることができなかったため, さらなる治療のため入院した. ペラミビル注射剤とは関連性がない. インフルエンザの重度な感染症が引き起こした筋肉溶解の可能性はある. 高度な水分補給が必要な状態のため, 入院が絶対要件とされた.

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.5.2-35 重篤な有害事象の詳細 (300 mg 群) (症例番号 : 739-4)

有害事象名 (報告名)	肺炎 (Pneumonia)
患者情報	症例番号 : 739-4 (被験者識別コード : TCF11), 地域 : 台湾 民族 Not Hispanic or Latino, 人種 Asian 47 歳, 女性, 身長 158.0 cm, 体重 65.0 kg, 外来 喫煙の有無 : なし, 飲酒歴 : なし インフルエンザワクチン接種 : 12 ヶ月以内なし
病歴	甲状腺摘除 (30 年前), 虫垂切除 (20 年前)
経過	投与日 * 13 時 00 分, 患者がインフルエンザ迅速診断 (RAT) 陽性のため紹介され来院した。患者は 38.0°C の高熱, 脱力及び咳嗽があった。患者は治験に参加し, 治験薬の投与を受けた (インフルエンザ発症 12~24 時間後, 体温 38.0°C, インフルエンザ合計スコア 11 点, 活動の評価 2 点)。 投与 1 日後 * 患者は自宅で重篤な咳嗽と高熱がみられた。体温は 17 時 13 分では 39.0°C, 23 時 00 分では 38.4°C であった。 投与 2 日後 * (発現日)14 時 44 分, 患者は発熱, 寒気, 黄色い痰を伴う重度な咳嗽のため緊急治療室を訪れた。患者の主訴では, 発熱は 2 日間みられたりみられなかったりしており, 大量の痰を伴う咳嗽が 5 日間続いていた。また, ひどい咳をした後に胸痛があった。これらの症状は発熱, 呼吸困難, 大量の痰を伴って, 摂食及び活動の低下と共に依然としてみられていた。緊急治療室で CBC 検査が行われ, 好中球の増加がみられた。胸部 X 線では器質性肺病変はみられなかった。呼吸音では両肺に捻髪音を伴うラ音が聞こえた。患者は症状に基づき肺炎と診断された。原因細菌は特定されなかった。患者は更なる治療と観察のため入院した。治験薬は投与量を変更せずに続した。 投与数日後 * 入院後, 感染を抑えるために cefazolin 3 g/日 (1 g x 3) の静脈投与を行った。入院中に患者は不眠症になったが, 睡眠薬により症状は軽減した。胸部 X 線において左肺下部に結節がみられたため, 更に胸部の左側面像を撮影した。胸椎に軽度の変形性関節症がみられたが, 肺には活動的病変はなかった。このため, 3 ヶ月後に再び診察を行うことにした。また, 患者が入院中に浮動性めまいを訴えたため, cephadol を治療に追加した。患者の病態は安定した。 投与 5 日後 * 9 時 39 分, 患者は肺炎から回復した。患者は安定した状態で退院した。
治験薬	ペラミビル 300 mg, 点滴静注, 投与日 * 14 : 20 投与開始, 投与日 * 14:45 投与終了 オセルタミビルリン酸塩 プラセボ 1 カプセル/回, 1 日 2 回, 経口投与, 5 日間 *
その他有害事象	浮動性めまい (dizziness), 投与 3~5 日後 *, 程度 : 中等度, 転帰 : 軽快, 因果関係 : 関連なし 不眠症 (insomnia), 投与 3~5 日後 *, 程度 : 中等度, 転帰 : 軽快, 因果関係 : 関連なし
治験責任 (分担) 医師意見	治験責任医師は肺炎は入院のため重篤な事象であるとみなしており, 治験薬との因果関係は否定できると考えた。細菌感染を併発しており, 治験薬とは関連がないとした。

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.5.2-36 重篤な有害事象の詳細 (オセルタミビルリン酸塩群) (症例番号：213-6)

有害事象名 (報告名)	肺炎 (post influenza bacterial pneumonia)
患者情報	症例番号：213-6 (被験者識別コード：JWD03), 地域：日本 民族 Not Hispanic or Latino, 人種 Asian 40 歳, 男性, 身長 166.8 cm, 体重 56.0 kg, 外来 喫煙の有無：以前喫煙していた, 飲酒歴：たまに飲む インフルエンザワクチン接種：12 ヶ月以内なし
病歴	なし
経過	投与日* 迅速診断にてインフルエンザ A 型と診断され, 治験登録 (インフルエンザ発症 24~36 時間後, 体温 39.6°C, インフルエンザ合計スコア 14 点, 活動の評価 3 点). 治験薬投与開始. 投与 1 日後* Visit 2 来院. 解熱し, 楽になったとの訴えあり. 午後より左耳痛発現. 投与 2 日後* Visit 3 来院. 39°C 台の発熱持続. 耳鏡実施するが中耳異常なし. 嘔気に対し, プリンペラン錠 5 処方. 投与 3 日後* 患者より電話にて左耳痛, 発熱が持続しており, アセトアミノフェンを服用しても改善しないとの連絡があり, 耳鼻科受診を勧めた. 投与 4 日後* 左耳痛持続のため耳鼻科受診. 副鼻腔及び中耳に異常がなく, 耳痛の原因は発熱に伴う側頭動脈拡張による偏頭痛ではないかと診断された. その後, 治験実施医療機関にてカロナール錠 200 を追加処方. 投与 5 日後* 症状改善せず, 総合病院受診. 胸部単純 X 線所見「右肺に浸潤影」, 胸部 CT 所見「両側非区域性にスリガラス影, 所々に consolidation を伴う」, 臨床検査結果よりインフルエンザ後の細菌性肺炎と診断され, 治療のため入院. 入院時より, 点滴 (ユナシン S 1.5 g×4), ネブライザー (メプチン吸入液 0.01%, ブロムヘキシン塩酸塩吸入液 0.2%, 生理食塩水), 投薬 (クラリシッド錠 400 mg 2×, メジコン散 45 mg 3×, ムコダイン錠 1500 mg 3×) を行う. 治験中止 (治験薬の投薬は投与 4 日後*にて終了). 投与 11 日後* 肺炎による炎症反応ほぼ正常化した, 入院中に肝機能障害が発現した. 肺炎治療に使用された薬剤 (抗菌剤) による薬剤性肝障害と診断された. 自覚症状はなく, 外来通院にて経過観察となり, 退院した.
治験薬	ペラミビル プラセボ, 点滴静注, 投与日* 11:50 投与開始, 投与日* 12:14 投与終了 オセルタミビルリン酸塩 75 mg/回, 1 日 2 回, 経口投与, 5 日間*
その他有害事象	耳痛 (left ear ache), 投与 1~6 日後*, 程度：中等度, 転帰：回復, 因果関係：関連なし 悪心 (nausea), 投与 2~3 日後*, 程度：中等度, 転帰：回復, 因果関係：関連なし
治験責任 (分担) 医師意見	インフルエンザ感染後に関連してみられる細菌による二次感染と考えられ, 治験薬との因果関係はないと判断した.

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.5.2-37 重篤な有害事象の詳細 (オセルタミビルリン酸塩群) (症例番号：716-1)

有害事象名 (報告名)	嘔吐 (Vomiting)
患者情報	症例番号：716-1 (被験者識別コード：TQU06), 地域：台湾 民族 Not Hispanic or Latino, 人種 Asian 32 歳, 男性, 身長 168.0 cm, 体重 67.0 kg, 外来 喫煙の有無：なし, 飲酒歴：なし インフルエンザワクチン接種：12 ヶ月以内なし
病歴	胃食道逆流性疾患 (発現日不明), 十二指腸潰瘍 (20■年より)
経過	<p>投与前日*悪寒 (発汗はなし) を伴う高熱が発現. 他に全身の筋肉痛及び関節痛, 頭痛, 浮動性めまい, 黄色の痰を伴う咳及び鼻閉が認められた.</p> <p>投与日* 当日の朝, 症状が認められたため治験責任医師の病院を受診. インフルエンザであると判明した. 患者は治験に参加した (インフルエンザ発症 36~48 時間後, 体温 38.5°C, インフルエンザ合計スコア 8 点, 活動の評価 6 点). インフルエンザ及びその他の症状の治療のため, 17 時 25 分経口投与治験薬の投与, 17 時 30 分静脈内投与治験薬の投与開始, 17 時 50 分静脈内投与治験薬の投与終了した.</p> <p>18 時 31 分に嘔吐を発現した. 患者の状態が改善したため, 外来診療から帰宅した.</p> <p>19 時 30 分及び 20 時 30 分に, 自宅にて高熱 (39°C) を伴う重篤な嘔吐を発現した. 20 時 58 分, 嘔吐を繰り返した. 治験実施施設の緊急治療室を訪れた. 意識消失はなく, 同日同施設に入院した. 21 時 05 分, Primperan(Metoclopramide) 10 mg (点滴静注) 及び Keto (Ketorolac) 30 mg (筋注) を投与した. Primperan 10 mg (点滴静注, 8 時間毎) 及び Strocaine (Oxethazaine 5 mg, Polymigel 244 mg) 1 錠 (1 日 4 回) を投与した. インフルエンザ症状は改善した.</p> <p>嘔吐物には摂取した食物がみられ, 血液が線状に付着していた. 患者は最近友人宅にて発熱者との接触があったが, 最近の旅行歴はなく, 昨年インフルエンザの予防接種を受けなかった.</p> <p>投与 1 日後*9 時 45 分, 体温 38.8 度. paracetamol 及び dihydrocodeine (Paramol) 配合薬 1 錠を経口投与. 17 時 50 分, 咽喉痛を訴えた. paracetamol 及び dihydrocodeine 配合薬 1 錠を経口にて再投与した.</p> <p>嘔吐を 1 回認めた. 線状の血液の付着はみられなかった.</p> <p>投与 2 日後*熱は下がった. 嘔吐を 1 回認めた. 線状の血液の付着はみられなかった.</p> <p>投与 3 日後*10 時 00 分, 症状は改善. 嘔吐は認められず.</p> <p>投与 4 日後*回復し, 退院. 退院時の処方薬は, 臍周囲痛のための oxethazaine (Strocaine) 1 錠 (1 日 4 回), 胃腸障害のための dimethylpolysiloxane (Gasnone) 1 錠 (1 日 4 回), 痰のための ambroxol hydrochloride (Axol) 30 mg (1 日 4 回) であった.</p> <p>投与 5 日後*治験薬の最終投与を受けた. 臍周囲痛は回復. 患者は oxethazaine, dimethylpolysiloxane, 及び ambroxol hydrochloride を 2 錠服用した.</p> <p>投与 20 日後*投与 3 日後*以降, 嘔吐は認められていない. 臍周囲痛は非重篤事象と評価された.</p>
治験薬	ペラミビル プラセボ, 点滴静注, 投与日* 17:30 投与開始, 投与日* 17:50 投与終了 オセルタミビルリン酸塩 75 mg/回, 1 日 2 回, 経口投与, 5 日間*
その他有害事象	腹痛 (pain of peri-umbilical), 投与日~4 日間*, 程度: 中等度, 転帰: 回復, 因果関係: 関連あるかもしれない
治験責任 (分担) 医師意見	<p>治験責任医師は, 嘔吐は入院のため重篤であるとし, 治験薬との因果関係は否定できないと考えた. また, 治験責任医師は, 患者が胃食道逆流性疾患 (発現日不明) 及び十二指腸潰瘍 (20■年~) を有しており, 報告時に継続中であったことに注意している. 治験責任医師は, 患者が治験薬の静脈内投与後に嘔吐を発現したと判断している. 胃腸障害は治験参加前には認められていない. 嘔吐は治験薬に関連があるかもしれないと推測される.</p> <p>治験薬投与後, 臍周囲痛が発現. 嘔吐も認められた. 事象は治験薬によるものである可能性が高く, 十二指腸潰瘍及び GERD と関連している可能性は低い. 患者が治験薬を投与された外来を受診したときには, 上記症状についての訴えはなかった. したがっ</p>

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

て、症状は本治験薬と関連があるかもしれない。

(C) 重要な有害事象

重要な (高度もしくは処置を必要とした) 有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.6.5.2-38 に示した。重要な有害事象は 300 mg 群で 51 例 (14.0%) 58 件, 600 mg 群で 70 例 (19.2%) 92 件, オセルタミビルリン酸塩群で 76 例 (20.8%) 95 件に認められた。300 mg 群での重要な有害事象の発現率はオセルタミビルリン酸塩群に比べ, 有意に低かった (p 値: 0.0189)。600 mg 群とオセルタミビルリン酸塩群との間で重要な有害事象の発現率に有意差は認められなかった (p 値: 0.6437)。重要な副作用は 300 mg 群で 8 例 (2.2%) 8 件, 600 mg 群で 24 例 (6.6%) 28 件, オセルタミビルリン酸塩群で 24 例 (6.6%) 29 件に認められた。300 mg 群での重要な副作用の発現率はオセルタミビルリン酸塩群に比べ, 有意に低かった (p 値: 0.0058)。600 mg 群とオセルタミビルリン酸塩群との間で重要な有害事象の発現率に有意差は認められなかった (p 値: 1.0000)。

重要な有害事象及び副作用の事象別発現件数を表 2.7.6.5.2-39 に示した。いずれかの群で 5 件以上に認められた重要な有害事象は、「下痢」、「悪心」、「嘔吐」、「気管支炎」、「心電図 QT 延長」及び「好中球数減少」であった。これらのうち、600 mg で「下痢」がオセルタミビルリン酸塩群より発現件数が多かった (600 mg 群 8 件, オセルタミビルリン酸塩群 5 件)。いずれかの群で 5 件以上に認められた重要な副作用は、「下痢」、「悪心」、「好中球数減少」であった。これらのうち、600 mg で「下痢」がオセルタミビルリン酸塩群より発現件数が多かった (600 mg 群 5 件, オセルタミビルリン酸塩群 2 件)。

表 2.7.6.5.2-38 重要な有害事象及び副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副作用		
	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365	300 mg 群 N=364	600 mg 群 N=364	OP 群 N=365
発現例数	51	70	76	8	24	24
(発現件数)	(58)	(92)	(95)	(8)	(28)	(29)
発現率 (%)	14.0	19.2	20.8	2.2	6.6	6.6
95%信頼区間	(10.6, 18.0)	(15.3, 23.7)	(16.8, 25.4)	(1.0, 4.3)	(4.3, 9.7)	(4.3, 9.6)
p 値	0.0189*	0.6437	---	0.0058*	1.0000	---

OP 群: オセルタミビルリン酸塩群

p 値: オセルタミビルリン酸塩群との対比較

解析方法: Fisher の正確な検定

*: 統計的に有意差あり, p 値 (両側) < 0.05

表 2.7.6.5.2-39 重要な有害事象及び副作用の事象別発現件数 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364		600 mg 群 N=364		OP 群 N=365	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
耳および迷路障害						
耳痛					1	
胃腸障害						
腹部不快感			1	1		
腹部膨満			1			
腹痛					1	1
上腹部痛	1		1	1	3	2
口唇炎					1	1
便秘			1			
齲歯			1			
下痢	2	1	8	5	5	2
消化不良	1					
おくび					1	1
胃炎			3	2		
胃腸障害					1	
歯肉痛	1					
口腔内潰瘍形成			1			
悪心	1		1	1	8	6
唾液腺腫大	1					
唾液腺痛	1					
胃不快感			1			
嘔吐			2		7	3
全身障害および投与局所様態						
胸痛			1			
疲労			1	1		
注射部位知覚消失	1					
感染症および寄生虫症						
急性副鼻腔炎	1				2	
気管支炎	2		4		6	
気管支肺炎	1					
膀胱炎			1			
ヘルペス性状湿疹	1	1				
毛包炎	1					
胃腸炎	1	1	3		2	2
ウイルス性胃腸炎	2				2	
胃腸感染					1	
単純ヘルペス			2		4	
喉頭炎			1			
鼻咽頭炎	2		2		4	
外耳炎	1					
中耳炎			1			
肺炎			1		1	
肺炎球菌性肺炎	1					
副鼻腔炎					1	
扁桃炎	1		1			
上気道感染			2		1	
咽頭扁桃炎			1			
口腔ヘルペス			1		3	
ノロウイルス性胃腸炎	1					

表 2.7.6.5.2-39 重要な有害事象及び副作用の事象別発現件数 (安全性解析対象集団) (続き 1)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364		600 mg 群 N=364		OP 群 N=365	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
傷害, 中毒および処置合併症						
関節捻挫					1	
挫傷					1	
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1					
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1				
血中クレアチニン増加					1	1
血中ブドウ糖増加	2		2		1	
血圧上昇			1			
収縮期血圧上昇			1			
心電図 QT 延長	5		8	1	10	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	1		
尿中ブドウ糖陽性	1		2		1	
尿中血陽性	1		1	1		
ヘモグロビン減少	1		2			
リンパ球数減少	1		2		1	
好中球数減少	4	2	9	6	9	7
血中リン減少	2		2	1		
尿中蛋白陽性			1			
尿中ケトン体陽性			1		1	
代謝および栄養障害						
食欲不振	1		1			
痛風			1			
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛			1	1		
背部痛			1		3	1
四肢不快感			1			
神経系障害						
浮動性めまい	2		2		1	1
頭痛			1		1	
片頭痛	1		1		1	
血管迷走神経性失神	1					
緊張性頭痛	1					
肋間神経痛					1	
睡眠の質低下	1					
精神障害						
不眠症	2					
腎および尿路障害						
失禁			1			
生殖系および乳房障害						
月経困難症					1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息					1	
喀血	1					
喘鳴	1					
上気道の炎症					3	
口腔咽頭痛	1					

表 2.7.6.5.2-39 重要な有害事象及び副作用の事象別発現件数 (安全性解析対象集団) (続き 2)

System Organ Class Preferred Term	300 mg 群 N=364		600 mg 群 N=364		OP 群 N=365	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
皮膚および皮下組織障害						
ざ瘡					1	
皮膚炎			1	1		
アトピー性皮膚炎	1	1				
薬疹			1	1		
湿疹	1		1	1		
発疹	1	1	1	1		
そう痒性皮疹					1	1
蕁麻疹			2	2		

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

(D) 安全性のまとめ

有害事象及び副作用の発現状況から、ペラミビル 300 mg 及び 600 mg 単回静脈内投与時の安全性に問題はないと考えた。更に、300 mg 群では副作用発現率、重要な有害事象発現率及び重要な副作用発現率がオセルタミビルリン酸塩群と比較して有意に低く、本剤の高い安全性が確認された。

2.7.6.5.2.3 結論

通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対するペラミビルの 300 mg あるいは 600 mg 単回静脈内投与時の有効性及び安全性が確認された。有効性に関しては、インフルエンザ罹病期間について、既存薬であるオセルタミビルリン酸塩 75 mg、1 日 2 回 5 日間経口投与時に対する非劣性が両投与用量共に検証された。その他副次的評価項目でも、ペラミビルの 300 mg 及び 600 mg は共にオセルタミビルリン酸塩と同等以上の有効性が確認された。特に、ペラミビルの両投与群で投与開始後 24 時間の平熱に回復した被験者の割合がオセルタミビルリン酸塩群に対し有意に高く、本剤の特徴である早期の効果発現が確認された。安全性に関しては、ペラミビルの有害事象発現率は 300 mg 及び 600 mg 共にオセルタミビルリン酸塩と差はなかったものの、副作用の発現率は 300 mg でオセルタミビルリン酸塩に対し有意に低く、本剤の優れた安全性が確認された。

以上の結果から、通常のインフルエンザウイルス感染症患者に対するペラミビルの臨床推奨用量は 300 mg と考えられた。

2.7.6.5.3 第2相 重篤なインフルエンザ患者に対する静脈内投与試験

添付資料 5.3.5.1-03

2.7.6.5.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5.3-1 に示した。

表 2.7.6.5.3-1 第2相 重篤なインフルエンザ患者に対する静脈内投与試験の試験方法の概略

項目	内容												
治験計画書番号	BCX1812-201												
目的	重篤あるいは生命を脅かす可能性のあるインフルエンザウイルス感染症患者に対する本剤反復静脈内投与時の有効性及び安全性をオセルタミビルリン酸塩反復経口投与時と比較検討する。												
治験デザイン	多施設、国際共同、無作為割付、二重盲検、オセルタミビルリン酸塩対照												
対象疾患及び主要な組み入れ基準	A型及びB型インフルエンザウイルス感染症 主な組み入れ基準 <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男性及び女性 ・スクリーニング時の体温：口腔 38.0°C (100.4°F) 以上、又は直腸 38.5°C (101.2°F) 以上 ・スクリーニング時に急性インフルエンザウイルス感染の症状あり（症状発現から72時間未満） ・RAT又は他のインフルエンザウイルス（A型及び/又はB型）抗原テスト陽性 												
症例数	目標症例数：120例（40例/群 × 3群） 登録症例数：137例（200mg群45例、400mg群46例、オセルタミビルリン酸塩群46例） 有効性解析対象例数： ITTI (Intent-To-Treat-Infected) 集団 122例（200mg群41例、400mg群40例、オセルタミビルリン酸塩群41例） 安全性解析対象例数： 137例（200mg群45例、400mg群46例、オセルタミビルリン酸塩群46例）												
投与量	200mg群：ペラミビル 200mg、1日1回5日間反復静脈内投与 ＋オセルタミビルリン酸塩プラセボ懸濁液、1日2回5日間反復経口投与 400mg群：ペラミビル 400mg、1日1回5日間反復静脈内投与 ＋オセルタミビルリン酸塩プラセボ懸濁液、1日2回5日間反復経口投与 オセルタミビルリン酸塩群：オセルタミビルリン酸塩リン酸塩 75mg 懸濁液 1日2回5日間反復経口投与＋ペラミビルプラセボ注射液、1日1回5日間反復静脈内投与												
投与方法	ペラミビル：15分間で点滴静注 オセルタミビル：懸濁液を経口投与												
観察・検査項目	1. 有効性 主要評価項目：臨床的安定化までの時間 以下の5つの所見について少なくとも1日2回測定し、4つ以上の所見が正常化するまでの時間。体温と経皮酸素飽和度は安定化の必須項目。 <table border="1" data-bbox="438 1568 1061 1769"> <thead> <tr> <th>安定化の所見</th> <th>正常化の基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温（口腔）</td> <td>37.2°C (99°F) 以下</td> </tr> <tr> <td>経皮酸素飽和度</td> <td>92%以上</td> </tr> <tr> <td>呼吸数</td> <td>24回/分以下</td> </tr> <tr> <td>心拍数</td> <td>100回/分以下</td> </tr> <tr> <td>収縮期血圧</td> <td>90 mmHg 以上</td> </tr> </tbody> </table> 副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔前部ぬぐい液及び咽頭後部ぬぐい液中のウイルス量 (TCID₅₀)。スクリーニング時及び投与開始後48時間までは1日2回12時間おきに、更に投与開始72時間及び96時間後又は退院時に測定。 ・インフルエンザ7症状（咳、喉の痛み、頭痛、鼻づまり、熱っぽさ又は悪寒、筋肉又は関節の痛み、疲労感）の有無及び重症度。スクリーニング時から1日1回評価。 ・インフルエンザ再発率（一旦正常化した主要評価項目の臨床所見のうち2所見以上が再 	安定化の所見	正常化の基準	体温（口腔）	37.2°C (99°F) 以下	経皮酸素飽和度	92%以上	呼吸数	24回/分以下	心拍数	100回/分以下	収縮期血圧	90 mmHg 以上
安定化の所見	正常化の基準												
体温（口腔）	37.2°C (99°F) 以下												
経皮酸素飽和度	92%以上												
呼吸数	24回/分以下												
心拍数	100回/分以下												
収縮期血圧	90 mmHg 以上												

	<p>び 12 時間以上連続して正常範囲をこえた場合を再発と定義)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の活動を行う能力を回復するまでの期間 ・ 退院までの期間 ・ ベースラインからの胸部 X 線写真所見の変化 (もしあれば) ・ 死亡率 (入院中の投与期間中又は治験薬最終投与から 30 日以内) <p>2. 薬物動態 血漿中ペラミビル未変化体濃度測定のため、Day 1, 3, 4 及び Day 5 に選定された施設にてフル PK 用血液サンプルを採取。また全施設で Day 5 の投与直前のトラフ濃度及び点滴終了直後のピーク濃度の測定用血液サンプルを採取。</p> <p>3. 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 自覚症状・他覚所見 ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査 <p>血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査 観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.5.3-2 を参照。</p>
検定・解析方法	<p>【有効性】 有効性の解析は ITTI 集団で実施した。 主要評価項目である各群の臨床的安定化までの時間は Kaplan-Meier 推定にて中央値及びその 95%信頼区間を算出した。処置群間の比較は、インフルエンザシーズン、無作為化時の経皮酸素飽和度及び無作為化時の罹病期間で層別化した log-rank 検定にて実施した。インフルエンザ症状が消失しなかった被験者は打ち切りとして取り扱った。 ウイルス量 (TCID₅₀) については、処置群間の比較を、無作為化時の経皮酸素飽和度及び無作為化時の罹病期間で調整した van Elteren 検定にて実施した。 Visit Day ごとの被験者の通常活動を行う能力に関する投与群間の比較は、Wilcoxon Rank Sum 検定にて行った。通常の活動を行う能力を回復するまでの時間、及び退院までの時間は Kaplan-Meier 推定にて中央値及びその 95%信頼区間を算出し、投与群間の比較は log-rank 検定にて行った。 インフルエンザ 7 症状の投与群間の比較は Wilcoxon Rank Sum 検定にて行った。</p>
治験実施施設	米国 41 施設, 南アフリカ 13 施設, カナダ 10 施設, オーストラリア 9 施設, 香港 4 施設, ニュージーランド 3 施設, シンガポール 2 施設, 計 7 カ国 82 施設
治験期間	20 年 月 ~ 20 年 月

表 2.7.6.5.3-2 観察・検査項目及び実施時期

時期：		治療 (入院) 期											調査期			
試験日：	スクリーニング ¹⁾	1日目 ¹⁾		2日目		3日目		4日目		5日目入院		5日目外来	退院 ⁵⁾	10日目 ±2日	14日目 ±3日	28日目 再発 ⁶⁾
投与開始からの時間：		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108					
同意取得	●															
迅速診断キット RAT	●															
病歴・診察 ²⁾	●									● ²⁾		●	●		●	●
血清学的検査	●														●	
血液生化学/血液学検査	● ¹⁰⁾					● ⁷⁾				● ⁷⁾		●	●		●	
尿検査	●					● ⁷⁾				● ⁷⁾		●	●		●	
妊娠検査	●														●	
心電図	●			●									●			
胸部 X 線 ¹¹⁾	●												●			
尿蛋白検査 (定性) ³⁾	●					●		●		●		●	●	●		
24 時間尿採取 ³⁾		●	●	●												
バイタルサイン ⁴⁾	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
経皮酸素濃度測定 ⁴⁾	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			
PCR 検査	●		●	●	●	●		●		●		●	●			
被験者自己評価 ⁹⁾	●			●		●		●		●		●	●	●	●	
インフルエンザ症状	●			●		●		●		●		●	●	●	●	
薬物投与 (静脈内)		●		●		●		●		●		●				
薬物投与 (経口)		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	● (2回)				
薬物動態評価 ¹²⁾		●				●		●		●		●				
併用薬	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象 ⁸⁾		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

●：実施。脚注は次ページに記載。

- 1) スクリーニング実施日と投与 1 日目は同じ日になると予想した。
- 2) 被験者が投与 5 日未滿で退院する場合は、退院時に診察を行った。病歴聞き取りはスクリーニング時のみ実施した。
- 3) 尿蛋白 (定性) 検査が陽性又は 24 時間尿蛋白が 150 mg 以上の場合は、24 時間尿の採取が必要とされる場合もあった。
- 4) 入院期間中は、バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 呼吸数, 体温) 及び経皮酸素濃度を 1 日 2 回約 12 時間ごとに測定した。経皮酸素濃度測定のため、補助的酸素療法は避けた。
- 5) 被験者の退院は臨床的安定化に基づいて決定した。5 日目と退院時に必要な手順はそれらの間隔が 24 時間未滿の場合にはいずれかのみを実施した。
- 6) 臨床的再発の定義を滿たした被験者についてのみ実施した。
- 7) 血液生化学的検査, 血液学的検査及び尿検査のサンプルは表示した日に随時採取した。
- 8) 有害事象は Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS) 基準に従いグレード化した。
- 9) 通常の活動を再開できる能力
- 10) もしくは地方の臨床検査施設でスクリーニングの 6 時間前以内に測定した場合。地方の臨床検査施設での測定結果は治験組入れの 8 時間以内に治験医師による審査に供された。
- 11) 前後部胸部 X 線所見が正常であれば、側部 X 線撮影は不要とした。
- 12) フル PK 用サンプルの採取は、1, 3, 4, 及び 5 日目に特定の施設でのみ実施した。ピーク及びトラフ PK 用サンプルの採取は 5 日目に全試験施設で実施した。

【用法・用量の設定根拠】

健康成人にペラミビルを単回静脈内投与した場合、高濃度のペラミビルが血清中に検出されることが分かっている。インフルエンザウイルス感染者での有効性を予測する指標としては、鼻腔洗浄液中の薬物濃度が有用であるが、ペラミビル静脈内投与時の鼻腔洗浄液中のペラミビル濃度に関するデータはまだ得られていない。同じノイラミニダーゼ阻害薬であるザナミビルの臨床開発データから、ザナミビル 8~10 mg/kg 投与時の血清中濃度は約 30000 ng/mL あり、そのときの鼻腔洗浄液中のレベルは血清中の約 1/100 と報告されている。ペラミビルにもこれが当てはまるとすれば、血清中の Cmax が 10000 ng/mL の時、呼吸器分泌液中のペラミビル濃度は 100 ng/mL と計算される。

BioCryst 社は、ペラミビルの用量として、インフルエンザウイルス型での IC₅₀ の上限値の 50~100 倍の濃度のペラミビルが呼吸器分泌液中に検出される用量が望ましいと考えている。ペラミビルのインフルエンザウイルス A 型及び B 型に対する IC₅₀ の上限値はそれぞれ 0.5 ng/mL 及び 3.6 ng/mL であることから、仮説上の呼吸器分泌液中のペラミビル到達目標濃度は、A 型に対しては 50 ng/mL、B 型に対しては 360 ng/mL となる。特に高病原性トリインフルエンザウイルス H5N1 型の場合には、鼻腔や咽頭以外に気道の更に深部の組織（肺組織）中でペラミビルの有効濃度が達成されることが必要となるかもしれない。

これまでに実施した海外第 1 相試験の結果から、ペラミビル 4 mg/kg の 1 日 1 回もしくは 1 日 2 回の反復投与で血清中 Cmax が約 30000 ng/mL に達することが分かっており、単回投与に比べて有害事象の発現率の増加もみられず、最長 10 日間反復投与しても安全で忍容性も高かった。また、これまでの健康成人被験者への 1 日最大投与量は 600 mg (2 回に分けて投与) であり、この用量でも安全性に問題がなかった。これらの結果に基づき、今回の 200 mg 及び 400 mg 静脈内 1 日 1 回 5 日間反復投与は、忍容性も高く、急性インフルエンザウイルス感染入院患者での臨床有効性及び抗インフルエンザウイルス作用の評価に適した用量であると判断した。

更に今回は対照薬として、FDA で承認されたオセルタミビルリン酸塩 (75 mg 1 日 2 回 5 日間投与) を選択した。オセルタミビルリン酸塩は単純性インフルエンザウイルス感染への適応のみ承認されているが、臨床現場ではインフルエンザウイルス感染の第一選択薬として使用されていることから、対照薬として用いた。

【症例数の設定根拠】

本試験の主要評価項目では「臨床的安定化」という探索的な指標を用いている。したがって今回の症例数は、統計的考察に基づくというよりも、むしろ、各群 40 症例でペラミビルの安全性を評価すると共に、その有効性について主要評価項目である「臨床的安定化」に関する予備的な情報を得るために設定した。

過去に実施した第 3 相ペラミビル経口投与試験 (BC-■■■-03) の結果から、鼻咽頭ぬぐい液中のインフルエンザウイルス力価 (\log_{10} TCID₅₀) はベースラインから最初の数日以内に、2.66 (標準偏差=1.57) 減少することが示唆されている。この結果によれば、症例数 40 例は、単位時間当たりのベースラインからの変化について投与 2 群間の差 (1.0 \log_{10}) を、有意水準 $\alpha = 0.05$ で判定するのに充分であると判断した (検出力 80%, 正常化調整 2 群間 t 検定)。

2.7.6.5.3.2 試験成績

(1) 症例の内訳

スクリーニング症例は 805 例，無作為化症例は 137 例 (ITT 集団：200 mg 群，45 例；400 mg 群，46 例；オセルタミビルリン酸塩群，46 例) であった。安全性の解析対象集団は ITT 集団と同じく 137 例であった。有効性の解析対象集団である ITTI は 122 例 (200 mg 群，41 例；400 mg 群，40 例；オセルタミビルリン酸塩群，41 例) であった。(図 2.7.6.5.3-1)。

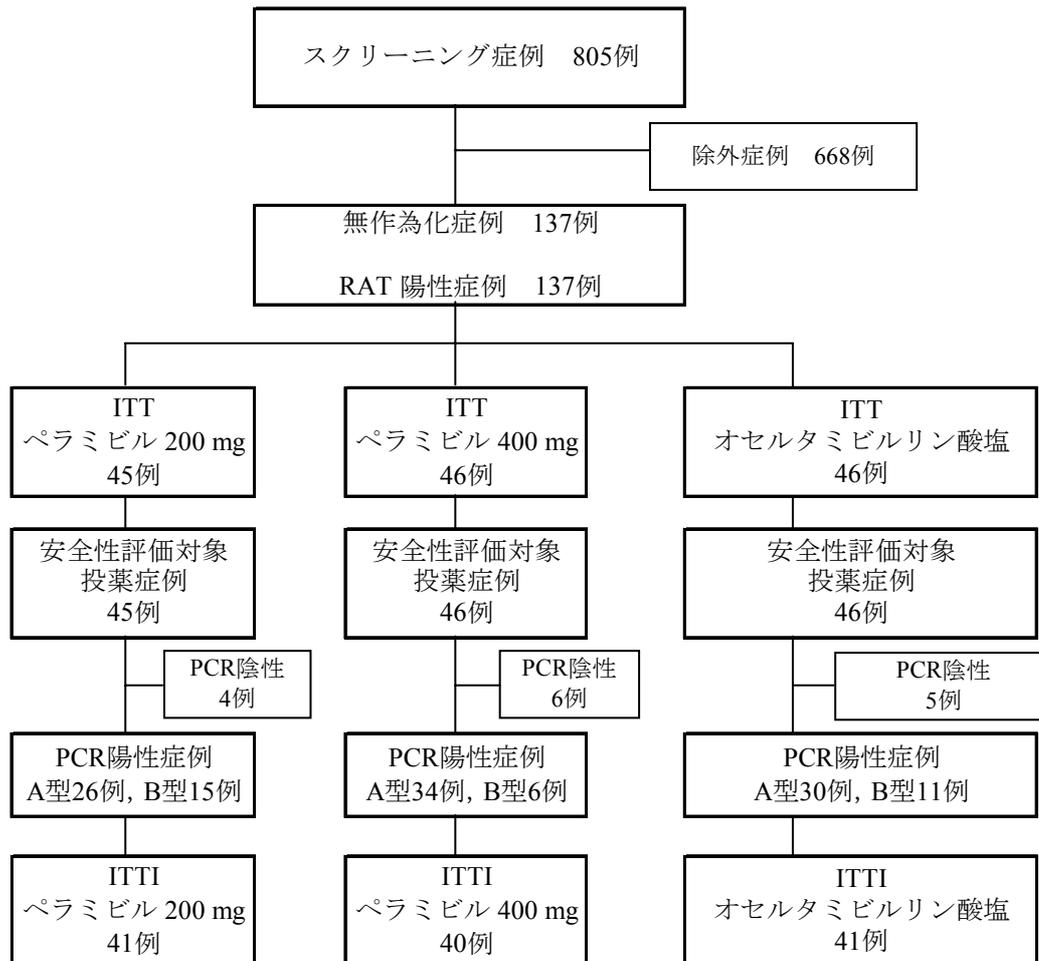


図 2.7.6.5.3-1 症例の内訳

無作為化症例 137 例中 124 例 (91%) が計画通りに試験を完了し，13 例が途中で中止した。中止理由で最も多かったのが有害事象 4 例及び同意撤回 4 例であった。中止の頻度は 3 群間で同程度であった。5 日間の投与を完了できなかった症例はペラミビル両群が 3 例 (7%) ずつ，及びオセルタミビルリン酸塩群が 2 例 (4%) であった。

(2) 被験者背景

ITTI 集団の被験者背景を表 2.7.6.5.3-3 に示した。ペラミビル両群ともにオセルタミビルリン酸塩群に比べ幾分若い患者が多く、また白人又は白色人種が多い傾向にあった。男女比は群間でほぼ均等であった。しかし、体重は群間で均等になっておらず、ペラミビル 200 mg 群の中央値 60.6 kg に対してオセルタミビルリン酸塩群では 78.5 kg であった。

表 2.7.6.5.3-3 被験者背景 (ITTI)

		200 mg 群 N=41	400 mg 群 N=40	OP 群 N=41	合計 N=122
年齢 (歳)	平均値	56.1	59.9	62.2	59.4
	標準偏差	24.3	21.6	21.1	22.3
	中央値	57.0	58.5	62.0	58.0
	最小値, 最大値	19.0, 100.0	19.0, 95.0	20.0, 101.0	19.0, 101.0
性別	男性	19 (46%)	19 (48%)	19 (46%)	57 (47%)
	女性	22 (54%)	21 (53%)	22 (54%)	65 (53%)
人種	白人又は白色人種	23 (56%)	21 (53%)	18 (44%)	62 (51%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (10%)	8 (20%)	9 (22%)	21 (17%)
	アジア人	13 (32%)	10 (25%)	13 (32%)	36 (30%)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0	0
	ハワイ先住民又は太平洋諸島人	1 (2%)	0	0	1 (1%)
	その他	0	1 (3%)	1 (2%)	2 (2%)
身長 (cm)	平均値	163.7	162.3	168.7	164.9
	標準偏差	9.6	12.3	11.5	11.4
	中央値	162.3	162.6	167.6	165.0
	最小値, 最大値	149.9, 187.0	131.2, 188.0	140.0, 195.0	131.2, 195.0
体重 (kg)	平均値	64.9	73.4	80.2	72.9
	標準偏差	19.7	24.0	23.2	23.1
	中央値	60.6	70.1	78.5	68.0
	最小値, 最大値	32.0, 133.0	40.0, 169.6	42.5, 134.9	32.0, 169.6

OP 群 : オセルタミビルリン酸塩群

ITTI 集団のベースライン特性を表 2.7.6.5.3-4 に示した。現在の喫煙者の割合及び B 型インフルエンザウイルス感染被験者の割合がペラミビル両群でオセルタミビルリン酸塩群に比べ高いことを除いて、被験者は全般的に均等に割り付けられていた。

表 2.7.6.5.3-4 被験者ベースライン特性 (ITTI)

		200 mg 群 N=41	400 mg 群 N=40	OP 群 N=41	合計 N=122	
割付時の症状持続時間	48 時間未満	30 (73%)	30 (75%)	29 (71%)	89 (73%)	
	48 時間以上 72 時間以下	11 (27%)	10 (25%)	12 (29%)	33 (27%)	
インフルエンザ 症状合計スコア ^{a)}	被験者数	35	36	37	108	
	平均値	12.5	11.6	12.0	12.0	
	標準偏差	5.5	6.0	5.6	5.6	
	中央値	12.0	10.0	11.0	11.0	
	最小値, 最大値	4.0, 21.0	1.0, 21.0	4.0, 21.0	1.0, 21.0	
現在の喫煙の有無 ^{b)}	有	8 (20%)	5 (13%)	3 (7%)	16 (13%)	
インフルエンザ ウイルス感染	未確認	0	0	0	0	
	確認 ^{c)}	A 型	26 (63%)	34 (85%)	30 (73%)	90 (74%)
		B 型	15 (37%)	6 (15%)	11 (27%)	32 (26%)
割付時の経皮酸 素飽和度	94%未満	12 (29%)	12 (30%)	12 (29%)	36 (30%)	
	94%以上	29 (71%)	28 (70%)	29 (71%)	86 (70%)	

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a): 投与前 visit 時のインフルエンザ 7 症状の合計スコア

b): 直近 30 日以内にタバコを喫煙もしくは、現在、他のタバコ製品を使用している被験者

c): PCR 検査陽性、ウイルス培養陽性、もしくは A 型又は B 型に対する血清抗体が 4 倍以上増加した被験者

(3) 有効性

(A) 主要評価項目 (臨床的安定化までの時間)

ITTI 集団での臨床的安定化までの時間について、Kaplan-Meier 推定による解析結果を表 2.7.6.5.3-5 に示した。

122 例全体の臨床的安定化までの時間の中央値は 25.3 時間 (95%信頼区間: 22.3, 37.0) であった。200 mg 群、400 mg 群及びオセルタミビルリン酸塩群の中央値はそれぞれ、23.7 時間、37.0 時間及び 28.1 時間であり、ペラミビル 2 群及びペラミビル群の 3 群間比較のいずれにおいても有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.3-5 臨床的安定化までの時間 (ITTI)

Kaplan-Meier 推定	200 mg 群 N=41	400 mg 群 N=40	OP 群 N=41	合計 N=122
平均値 (時間)	35.9	46.6	42.6	42.9
標準偏差 (時間)	5.55	6.33	7.55	4.12
中央値 (時間)	23.7	37.0	28.1	25.3
(95% CI)	(16.0, 38.9)	(22.0, 48.7)	(22.0, 37.0)	(22.3, 37.0)
25% - 75%	13.7 - 48.4	13.3 - 68.6	17.0 - 49.0	13.7 - 49.4
全体比較 p 値 ^{a)}	–	–	–	0.306
群間比較 p 値 ^{a)}				
vs. OP 群	0.447	0.471		
vs. 200 mg 群	–	0.190		

a): インフルエンザシーズン、経皮酸素飽和度及び罹病期間で層別化した log-rank 検定に基づく p 値。

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

追加解析結果

臨床的安定化までの時間の機能特性について追加解析したところ、臨床的安定化までの時間は原則的に体温の正常化に依存していることが判明した (Cronbach's α による内的一致性 = 0.434).

ITTI 集団 122 例のうち、組入れ時に 25 例 (20%) が全ての臨床的安定化の基準を満たしていた (= 正常化していた). 残り 97 例 (80%) ではいずれかの臨床的安定化基準が満たされておらず、内訳はペラミビル 200 mg 群で 41 例中 31 例 (76%), ペラミビル 400 mg 群で 40 例中 33 例 (83%), オセルタミビルリン酸塩群では 41 例中 33 例 (80%) であった. その中で、組入れ時に発熱のある (37.2°C以上) 症例が最も多かった.

この臨床的に安定していない 97 症例について追加解析を行った. 97 例全体の臨床的安定化までの時間の中央値は 31.0 時間 (95%信頼区間 : 23.3, 38.3) であった. ペラミビル 200 mg 群, 400 mg 群及びオセルタミビルリン酸塩群の中央値はそれぞれ, 31.0 時間 (95%信頼区間 : 17.2, 47.7), 24.3 時間 (95%信頼区間 : 21.2, 47.5) 及び 35.5 時間 (95%信頼区間 : 23.3, 37.9) であり, ペラミビル 2 群では用量依存的な時間短縮がみられ, いずれのペラミビル群もオセルタミビルリン酸塩群よりも短時間であった.

次に、組入れ時に発熱 (37.2°C以上) がみられた 93 例について追加解析を行った. 93 例全体の体温正常化 (37.2°C以下) までの時間の中央値は 31.0 時間 (95%信頼区間 : 17.2, 47.7) であった. ペラミビル 200 mg 群 31 例, 400 mg 群 30 例及びオセルタミビルリン酸塩群 32 例の中央値はそれぞれ, 31.0 時間 (95%信頼区間 : 17.2, 47.7), 24.2 時間 (95%信頼区間 : 13.5, 45.6) 及び 33.2 時間 (95%信頼区間 : 22.3, 37.3) であり, ペラミビル 2 群で用量依存的な時間短縮がみられ, いずれのペラミビル群もオセルタミビルリン酸塩群よりも短時間であったが 3 群間に統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.611$).

(B) 副次評価項目

(a) インフルエンザ症状スコア

ベースラインから 2, 3, 4, 5, 10 及び 14 日目のインフルエンザ症状合計スコアの変化量を比較したが, 3 群間のいずれの比較においても有意差は認められなかった.

(b) 日常生活が出来るようになるまでの期間

表 2.7.6.5.3-7 に示すように, ペラミビル 200 mg 群及び 400 mg 群の通常の活動を行う能力を回復するまでの時間 (中央値) はそれぞれ 8.8 日及び 9.0 日であり, オセルタミビルリン酸塩群は 13.7 日であった.

表 2.7.6.5.3-7 通常の活動を行う能力を回復するまでの時間 (ITTI)

	200 mg 群 N=40	400 mg 群 N=39	OP 群 N=41	合計 N=120 ^{a)}
Kaplan-Meier 推定				
平均値 (日)	8.2	9.2	13.2	11.5
標準偏差 (日)	0.9	0.9	1.2	0.8
中央値 (日)	8.8	9.0	13.7	10.8
(95% CI)	(4.0, 14.5)	(6.8, n/a)	(10.0, 20.7)	(9.0, 14.5)
25% - 75%	3.1 - n/a	3.6 - n/a	9.0 - 20.7	3.5 - 20.7
全体比較 p 値 ^{b)}	–	–	–	0.276
群間比較 p 値 ^{b)}				
vs. OP 群	0.118	0.237		
vs. 200 mg 群	–	0.503		

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a): ITTI 集団中、通常の活動を行う能力を回復するまでの時間の評価が可能であった被験者数を示す。

b): Log-rank 検定による p 値。

(c) 臨床的再発の発現頻度

ITTI 集団の中で、治験実施計画書に規定された臨床的再発が報告された被験者は無かった。

(d) 退院までの期間

表 2.7.6.5.3-8 に示すように、入院期間の全体の平均値は 5.7 日、中央値は 4.0 日であり、3 群間 (中央値：3.8~4.0 日) で差はみられなかった。

表 2.7.6.5.3-8 退院までの期間 (ITTI)

	200 mg 群 N=41	400 mg 群 N=40	OP 群 N=41	合計 N=122
Kaplan-Meier 推定				
平均値 (日)	6.3	4.5	4.3	5.7
標準偏差 (日)	2.2	0.5	0.4	1.2
中央値 (日)	4.0	3.8	4.0	4.0
(95% CI)	(3.0, 4.7)	(2.7, 4.8)	(2.9, 4.6)	(3.0, 4.6)
25% - 75%	2.5 - 4.9	2.0 - 5.7	2.6 - 4.9	2.3 - 5.0
全体比較 p 値 ^{a)}	–	–	–	0.994
群間比較 p 値 ^{a)}				
vs. OP 群	0.952	0.870		
vs. 200 mg 群	–	0.982		

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a): Log-rank 検定による p 値。

(e) ベースラインからの胸部 X 線写真所見の変化

胸部 X 線写真を登録時及び 5 日目又は退院時に撮影し、治験責任医師又は放射線科医師が判定した。盲検下での独立した評価機関による被験者ごとのベースライン及びその後の X 線写真の評価結果は未入手のため、当該報告書には含めなかった。

(f) 致死率

ITTI 集団では死亡例はなかった。ペラミビル 400 mg に割り付けられた被験者 1 例が死亡したが、この被験者はインフルエンザウイルス感染が確認されなかった。剖検報告書によれば死因は「ウイルス性心筋炎」であった。治験責任医師はこの死亡と治験薬との因果関係なしと判断した。

(g) インフルエンザウイルス力価 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$)

全ての型のインフルエンザウイルス感染被験者 112 例におけるウイルス力価 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$) の単位時間あたりの変化量の結果を表 2.7.6.5.3-9 に示した。インフルエンザ症状発現から 48 時間未満の患者でのベースラインのウイルス力価 (3.4~3.6 $\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$) は、症状発現から 48 時間以上 72 時間以下の患者での力価 (2.5~2.8 $\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$) よりも高値であった。ペラミビル 2 群及びオセルタミビルリン酸塩群の 3 群共に同様のウイルス力価の変化 (減少) がみられた。

表 2.7.6.5.3-9 単位時間あたりのウイルス力価 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$) の変化量 (ITTI)
A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染被験者を統合

		200 mg 群	400 mg 群	OP 群
インフルエンザ症状発現から 48 時間未満		N=28	N=24	N=28
ベースライン	平均値	3.6	3.5	3.4
	標準偏差	1.33	1.01	1.44
ベースライン ~12 時間	平均値	-1.5	-1.6	-1.5
	標準偏差	1.33	1.29	1.01
ベースライン ~24 時間	平均値	-2.5	-2.2	-2.2
	標準偏差	0.93	0.84	0.99
ベースライン ~48 時間	平均値	-2.4	-2.9	-2.5
	標準偏差	0.93	0.77	1.45
ベースライン ~96 時間	平均値	-2.8	-3.0	-2.8
	標準偏差	1.28	0.97	1.05
インフルエンザ症状発現から 48 時間以上 72 時間以内		N=11	N=10	N=11
ベースライン	平均値	2.8	2.6	2.5
	標準偏差	1.38	1.35	1.27
ベースライン ~12 時間	平均値	-1.1	-1.5	-0.7
	標準偏差	1.03	1.27	1.12
ベースライン ~24 時間	平均値	-1.4	-1.7	-1.0
	標準偏差	0.92	1.22	0.75
ベースライン ~48 時間	平均値	-1.8	-1.9	-1.5
	標準偏差	1.17	1.16	0.85
ベースライン ~96 時間	平均値	-2.6	-2.0	-1.7
	標準偏差	1.29	1.38	1.44

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

A型インフルエンザウイルス感染被験者80例でのウイルス力価の変化量を表2.7.6.5.3-10に示した。いずれの群でも同様の変化がみられ、3群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5.3-10 単位時間あたりのウイルス力価 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$) の変化量 (ITTI)
A型インフルエンザウイルス感染被験者

		200 mg 群 N=24	400 mg 群 N=28	OP 群 N=28
ベースライン	平均値	2.9	3.0	2.8
	標準偏差	1.33	1.12	1.07
ベースライン ～12 時間	平均値	-1.5	-1.5	-1.4
	標準偏差	1.34	1.13	1.02
ベースライン ～24 時間	平均値	-2.3	-2.0	-2.0
	標準偏差	1.18	0.90	1.04
ベースライン ～36 時間	平均値	-2.0	-2.2	-2.0
	標準偏差	1.06	1.06	1.06
ベースライン ～48 時間	平均値	-2.0	-2.3	-2.2
	標準偏差	1.15	0.97	1.05

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

B型インフルエンザウイルス感染被験者32例でのウイルス力価の変化量を表2.7.6.5.3-11に示した。投与期間を通じてペラミビルのいずれの群においてもオセルタミビルリン酸塩群を上回る力価の減少が認められた。特に36時間目のペラミビル400mg群での力価減少はオセルタミビルリン酸塩群に比べ統計学的に有意であった ($p=0.026$)。ただし、全体の培養陽性B型感染被験者数32例はA型感染者被験者数に比べて少なく、また群間の例数も不均等でペラミビル400mg群では6例にすぎなかった。

表 2.7.6.5.3-11 単位時間あたりのウイルス力価 ($\log_{10}\text{TCID}_{50}/\text{mL}$) の変化量 (ITTI)
B 型インフルエンザウイルス感染被験者

		200 mg 群 N=15	400 mg 群 N=6	OP 群 N=11
ベースライン	平均値	4.1	4.2	4.2
	標準偏差	1.08	0.89	1.82
ベースライン ～12 時間	平均値	-1.2	-1.6	-0.9
	標準偏差	1.05	1.93	1.24
	全体比較 p 値 ^{a)}	0.769		
	群間比較 p 値 ^{a)} vs. OP 群 vs. 200 mg 群	0.546 –	0.554 0.792	–
ベースライン ～24 時間	平均値	-2.0	-2.3	-1.6
	標準偏差	0.79	1.47	1.11
	全体比較 p 値 ^{a)}	0.510		
	群間比較 p 値 ^{a)} vs. OP 群 vs. 200 mg 群	0.319 –	0.355 0.765	–
ベースライン ～36 時間	平均値	-2.6	-3.3	-1.7
	標準偏差	0.96	1.22	1.38
	全体比較 p 値 ^{a)}	0.044		
	群間比較 p 値 ^{a)} vs. OP 群 vs. 200 mg 群	0.078 –	0.026 0.213	–
ベースライン ～48 時間	平均値	-2.7	-3.3	-2.2
	標準偏差	0.62	0.88	2.05
	全体 p 値 ^{a)}	0.113		
	群間比較 p 値 ^{a)} vs. OP 群 vs. 200 mg 群	0.333 –	0.072 0.093	–

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

a): Wilcoxon Rank Sum 検定に基づく p 値.

(4) 薬物動態

投与開始 5 日目のトラフ及び/あるいはピークの血液検体を、ペラミビル 200 mg 群 27 例、ペラミビル 400 mg 群 31 例、及びオセルタミビル群 33 例の計 91 例から採取した。91 例のうち 19 例 (ペラミビル 200 mg 群 4 例、ペラミビル 400 mg 群 7 例、及びオセルタミビル群 8 例) については投与前と投与後の血中濃度が矛盾していたので薬物動態パラメータの計算から除外した。また、フル PK 用サンプルは 7 例 (ペラミビル 200 mg 群 2 例、ペラミビル 400 mg 群 2 例、及びオセルタミビル群 3 例) から採取した。

5 日目のトラフ及びピーク濃度を表 2.7.6.5.3-12 に示した。ペラミビル群では 5 日目の静脈内投与直後に用量依存的な C_{max} の増加がみられた。トラフ濃度についても用量依存的な増加が認められた。

投与開始 5 日目でのオセルタミビルの定常状態での血中濃度は、既に報告されている結果と一致していた。

表 2.7.6.5.3-12 投与開始5日目のトラフ及びピーク血中濃度

	トラフ濃度	ピーク濃度
ペラミビル 200 mg	N=23	N=23
平均値 (ng/mL)	132	10848
中央値 (ng/mL)	77	10028
範囲 (ng/mL)	9.75 - 1075	7285 - 18200
ペラミビル 400 mg	N=24	N=21
平均値 (ng/mL)	493	24621
中央値 (ng/mL)	72	23050
範囲 (ng/mL)	10.8 - 3010	14250 - 42200
オセルタミビルカルボン酸	N=25	N=24
平均値 (ng/mL)	429	407
中央値 (ng/mL)	339	322
範囲 (ng/mL)	161 - 1700	162 - 1670

(5) 安全性

(A) 有害事象

治験中 (初回投与から 30 日目まで) の有害事象は、全体で 137 例中 68 例 (50%) に発現し、ペラミビル 200 mg 群で 45 例中 25 例 (56%)、ペラミビル 400 mg 群で 46 例中 24 例 (52%)、オセルタミビルリン酸塩群では 46 例中 19 例 (41%) で認められた。大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、治療なしで回復した。高度と判定された有害事象はペラミビル 200 mg 群で 3 例 (7%)、ペラミビル 400 mg 群で 7 例 (15%)、オセルタミビルリン酸塩群では 3 例 (7%) であった。生命を脅かすものと判定された有害事象はペラミビル 200 mg 群では認められなかったが、ペラミビル 400 mg 群で 2 例 (4%)、オセルタミビルリン酸塩群では 1 例 (2%) で発現した。

発現した有害事象を MedDRA (Ver.10.0) を用いて読み替え、いずれかの群で 2%を超えて発現した有害事象の発現例数を重症度別に集計し、表 2.7.6.5.3-13 に示した。

器官分類別で最も多く認められたのは胃腸障害であった。治療別ではペラミビル 200 mg 群で 33%、400 mg 群は 28%、オセルタミビルリン酸塩群では 15%の被験者に認められた。有害事象で最も多く認められた事象は「下痢」であり、200 mg 群で 45 例中 5 例 (11%)、400 mg 群で 46 例中 7 例 (15%)、オセルタミビルリン酸塩群では 46 例中 1 例 (2%) に発現し、いずれのペラミビル群もオセルタミビルリン酸塩群より高い頻度で認められた。「悪心」及び「低カリウム血症」が次に多くみられたが、ペラミビル群とオセルタミビルリン酸塩群間で大きな差は認められなかった。

精神障害の有害事象はペラミビル 200 mg 群で 45 例中 6 例 (13%)、400 mg 群で 46 例中 4 例 (9%)、とオセルタミビルリン酸塩群の 46 例中 2 例 (4%) よりもいくらか高頻度に認められた。

表 2.7.6.5.3-13 いずれかの群で2%を超えて発現した有害事象の例数 (%) [安全性解析対象集団]

器官別大分類 基本語 最も重い重症度	ペラミビル 200 mg 群 N=45	ペラミビル 400 mg 群 N=46	OP 群 N=46	合計 N=137
全ての有害事象	25 (56)	24 (52)	19 (41)	68 (50)
軽度	13 (29)	6 (13)	5 (11)	24 (18)
中等度	9 (20)	9 (20)	10 (22)	28 (20)
高度	3 (7)	7 (15)	3 (7)	13 (9)
生命を脅かすもの	0	2 (4)	1 (2)	3 (2)
胃腸障害	15 (33)	13 (28)	7 (15)	35 (26)
便秘	3 (7)	0	1 (2)	4 (3)
軽度	2 (4)	0	1 (2)	3 (2)
中等度	1 (2)	0	0	1 (1)
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
下痢	5 (11)	7 (15)	1 (2)	13 (9)
軽度	5 (11)	5 (11)	1 (2)	11 (8)
中等度	0	1 (2)	0	1 (1)
高度	0	1 (2)	0	1 (1)
生命を脅かすもの	0	0	0	0
悪心	2 (4)	5 (11)	4 (9)	11 (8)
軽度	2 (4)	5 (11)	2 (4)	9 (7)
中等度	0	0	2 (4)	2 (1)
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
神経系障害	3 (7)	4 (9)	2 (4)	9 (7)
頭痛	1 (2)	2 (4)	0	3 (2)
軽度	1 (2)	2 (4)	0	3 (2)
中等度	0	0	0	0
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
腎及び尿路障害	2 (4)	2 (4)	0	4 (3)
蛋白尿	2 (4)	1 (2)	0	3 (2)
軽度	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
中等度	0	0	0	0
高度	1 (2)	0	0	1 (1)
生命を脅かすもの	0	0	0	0
臨床検査	5 (11)	5 (11)	3 (7)	13 (9)
血中 CK 増加	0	2 (4)	0	2 (1)
軽度	0	0	0	0
中等度	0	1 (2)	0	1 (1)
高度	0	1 (2)	0	1 (1)
生命を脅かすもの	0	0	0	0
感染症及び寄生虫症	0	8 (17)	5 (11)	13 (9)
肺炎	0	3 (7)	1 (2)	4 (3)
軽度	0	0	0	0
中等度	0	2 (4)	1 (2)	3 (2)
高度	0	1 (2)	0	1 (1)
生命を脅かすもの	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	5 (11)	6 (13)	4 (9)	15 (11)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (2)	1 (2)	2 (4)	4 (3)

表 2.7.6.5.3-13 いずれかの群で2%を超えて発現した有害事象の例数 (%) [安全性解析対象集団]

(続き)

器官別大分類 基本語 最も重い重症度	ペラミビル 200 mg群 N=45	ペラミビル 400 mg群 N=46	OP群 N=46	合計 N=137
代謝及び栄養障害	9 (20)	7 (15)	7 (15)	23 (17)
高血糖	2 (4)	2 (4)	2 (4)	6 (4)
軽度	0	0	1 (2)	1 (1)
中等度	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
高度	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
生命を脅かすもの	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	2 (4)	2 (1)
軽度	0	0	1 (2)	1 (1)
中等度	0	0	1 (2)	1 (1)
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
低カリウム血症	3 (7)	4 (9)	5 (11)	12 (9)
軽度	3 (7)	3 (7)	1 (2)	7 (5)
中等度	0	0	4 (9)	4 (3)
高度	0	1 (2)	0	1 (1)
生命を脅かすもの	0	0	0	0
精神障害	6 (13)	4 (9)	2 (4)	12 (9)
うつ病	2 (4)	0	0	2 (1)
軽度	1 (2)	0	0	1 (1)
中等度	1 (2)	0	0	1 (1)
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
不眠症	2 (4)	2 (4)	2 (4)	6 (4)
軽度	2 (4)	2 (4)	2 (4)	6 (4)
中等度	0	0	0	0
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態	2 (4)	2 (4)	3 (7)	7 (5)
浮腫	0	0	2 (4)	2 (1)
軽度	0	0	2 (4)	2 (1)
中等度	0	0	0	0
高度	0	0	0	0
生命を脅かすもの	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害	3 (7)	3 (7)	2 (4)	8 (6)
皮膚及び皮下組織障害	1 (2)	2 (4)	5 (11)	8 (6)
心臓障害	0	1 (2)	4 (9)	5 (4)

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

注) MedDRA ver10.0. 初回の投与開始から 30 日後までに発現した有害事象を表示。同一被験者で 2 回以上同じ有害事象を発現した場合は重症度の重いほうを表示。同じ器官別大分類で 2 回以上有害事象を発現した被験者は 1 例とカウントした。

(B) 副作用

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判定されたものはペラミビル 200 mg 群で 45 例中 9 例 (20%), ペラミビル 400 mg 群で 46 例中 13 例 (28%), オセルタミビルリン酸塩群で 46 例中 8 例 (17%) であった。

副作用の発現頻度を表 2.7.6.5.3-14 に示した。器官分類別で最も多く認められたのは胃腸障害であり, 200 mg 群で 5 例 (11%), 400 mg で 8 例 (17%), オセルタミビルリン酸塩群では 4 例 (9%) に発現した。最も多く認められた副作用は「下痢」であり, 200 mg 群で 45 例中 3 例 (7%), 400 mg 群で 46 例中 7 例 (15%) に発現したが, オセルタミビルリン酸塩群では認められなかった。一方「悪心」は 200 mg 群で 1 例 (2%), 400 mg 群で 2 例 (4%), オセルタミビルリン酸塩群では 3 例 (7%) に認められた。

表 2.7.6.5.3-14 副作用の発現例数 (%) [安全性解析対象集団]

器官別大分類 基本語	ペラミビル 200 mg 群 N=45	ペラミビル 400 mg 群 N=46	OP 群 N=46	合計 N=137
全ての副作用	9 (20)	13 (28)	8 (17)	30 (22)
胃腸障害	5 (11)	8 (17)	4 (9)	17 (12)
上腹部痛	0	0	1 (2)	1 (1)
下痢	3 (7)	7 (15)	0	10 (7)
口内乾燥	0	0	1 (2)	1 (1)
歯肉痛	1 (2)	0	0	1 (1)
悪心	1 (2)	2 (4)	3 (7)	6 (4)
嘔吐	1 (2)	0	0	1 (1)
腎及び尿路障害	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
蛋白尿	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
臨床検査	4 (9)	1 (2)	1 (2)	6 (4)
ALT 増加	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
AST 増加	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
血中 LDH 増加	0	0	1 (2)	1 (1)
血圧上昇	0	1 (2)	0	1 (1)
心電図変化	1 (2)	0	0	1 (1)
心電図 QT 延長	1 (2)	0	0	1 (1)
肝酵素上昇	1 (2)	0	0	1 (1)
神経系障害	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
錯感覚	0	0	1 (2)	1 (1)
傾眠	0	1 (2)	0	1 (1)
全身障害及び投与局所様態	0	1 (2)	0	1 (1)
注入部位疼痛	0	1 (2)	0	1 (1)
注入部位そう痒感	0	1 (2)	0	1 (1)
代謝及び栄養障害	1 (2)	0	0	1 (1)
食欲不振	1 (2)	0	0	1 (1)
皮膚及び皮下組織障害	0	0	3 (7)	3 (2)
血管浮腫	0	0	1 (2)	1 (1)
そう痒症	0	0	1 (2)	1 (1)
丘疹	0	0	1 (2)	1 (1)
精神障害	1 (2)	2 (4)	0	3 (2)
不安	1 (2)	0	0	1 (1)
不眠症	0	1 (2)	0	1 (1)
気分変動	1 (2)	0	0	1 (1)
悪夢	0	1 (2)	0	1 (1)
落ち着きのなさ	0	1 (2)	0	1 (1)
血液及びリンパ系障害	1 (2)	0	0	1 (1)
好中球減少症	1 (2)	0	0	1 (1)
免疫系障害	0	0	1 (2)	1 (1)
過敏症	0	0	1 (2)	1 (1)
眼障害	0	1 (2)	0	1 (1)
霧視	0	1 (2)	0	1 (1)

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

注) MedDRA ver10.0. 初回の投与開始から 30 日後までに発現した副作用を表示。同じ事象を 2 回以上発現した被験者は 1 例とカウントした。

(C) インフルエンザ関連合併症

インフルエンザ関連合併症全体の発現頻度はいずれのペラミビル群もオセルタミビルリン酸塩群より少し低かった (表 2.7.6.5.3-15). 肺炎は, ペラミビル 200 mg 群で 45 例中 4 例 (9%), 400 mg 群で 46 例中 13 例 (28%), オセルタミビルリン酸塩群では 46 例中 15 例 (33%) に発現した.

表 2.7.6.5.3-15 インフルエンザ関連合併症の発現例数 (%) [安全性解析対象集団]

	ペラミビル 200 mg 群 N=45	ペラミビル 400 mg 群 N=46	OP 群 N=46	合計 N=137
全てのインフルエンザ関連合併症	11 (24)	16 (35)	23 (50)	50 (36)
耳炎	1 (2)	0	2 (4)	3 (2)
副鼻腔炎	0	0	1 (2)	1 (<1)
気管支炎	6 (13)	3 (7)	5 (11)	14 (10)
肺炎	4 (9)	13 (28)	15 (33)	32 (23)

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

(D) 有害事象による中止例

有害事象により以下の 3 例の被験者が試験を中止した.

被験者 406-005 (ペラミビル 200 mg 群) は不安及び気分の変動がペラミビル投与と関連あるかもしれないと判断され試験を中止した.

被験者 502-011 (ペラミビル 400 mg 群) は急性呼吸不全により試験を中止した. この重篤有害事象はペラミビル投与と関連なしと判断された.

被験者 113-001 (オセルタミビルリン酸塩群) は急性の血管浮腫の発現により試験を中止した. この重篤有害事象はオセルタミビルリン酸塩投与と関連あるかもしれないと判断された.

(E) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では被験者 1 例が投与期間中に死亡した。この被験者 607-002 はペラミビル 400 mg 群に割り付けられ、死亡までに 2 回の投与を受けていた。死因はウイルス性心筋炎と判定され、ペラミビル投与と関連なしと判断された。

重篤な有害事象はペラミビル 200 mg 群で 2 例 (4%)、ペラミビル 400 mg 群で 8 例 (17%)、オセルタミビルリン酸塩群では 4 例 (9%) に発現した (表 2.7.6.5.3-16)。肺炎がペラミビル 400 mg 群の 3 例で報告されたが、他の群ではみられなかった。

表 2.7.6.5.3-16 器官分類別の重篤な有害事象の発現例数 (%) [安全性解析対象集団]

器官別大分類 基本語	ペラミビル 200 mg 群 N=45	ペラミビル 400 mg 群 N=46	OP 群 N=46	合計 N=137
全ての重篤な有害事象	2 (4)	8 (17)	4 (9)	14 (10)
感染症及び寄生虫症	0	5 (11)	0	5 (4)
肺炎	0	3 (7)	0	3 (2)
気道感染	0	1 (2)	0	1 (1)
ウイルス性心筋症	0	1 (2)	0	1 (1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	2 (4)	2 (4)	4 (3)
急性呼吸不全	0	1 (2)	0	1 (1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (2)	1 (2)	2 (1)
呼吸不全	0	0	1 (2)	1 (1)
血液及びリンパ系障害	0	2 (4)	0	2 (1)
貧血	0	1 (2)	0	1 (1)
凝固低下状態	0	1 (2)	0	1 (1)
胃腸障害	0	2 (4)	0	2 (1)
下痢	0	1 (2)	0	1 (1)
胃腸出血	0	1 (2)	0	1 (1)
腎及び尿路障害	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
蛋白尿	1 (2)	0	0	1 (1)
尿閉	0	1 (2)	0	1 (1)
心臓障害	0	0	1 (2)	1 (1)
上室性頻脈	0	0	1 (2)	1 (1)
神経系障害	1 (2)	0	0	1 (1)
失神寸前の状態	1 (2)	0	0	1 (1)
皮膚及び皮下組織障害	0	0	1 (2)	1 (1)
血管浮腫	0	0	1 (2)	1 (1)

OP 群：オセルタミビルリン酸塩群

注) MedDRA ver10.0. 初回の投与開始から 30 日後までに発現した重篤有害事象を表示。同じ事象を 2 回以上発現した被験者は 1 例とカウントした。

被験者別の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5.3-17 に示した。全体で 14 例の被験者から重篤な有害事象が 18 件報告され、内訳は被験者 201-012 で 4 件、被験者 502-009 で 2 件、残りの被験者 12 例からは各例 1 件報告された。

表 2.7.6.5.3-17 重篤な有害事象を発現した被験者一覧 (安全性解析対象集団)

被験者番号	投与群	事象名	重症度	因果関係	処置	転帰
607-002	ペラミビル 400 mg	ウイルス性心筋炎	死亡	関連なし	なし	死亡
405-001	ペラミビル 200 mg/	失神寸前の状態	中等度	関連なし	入院	回復
502-011	ペラミビル 400 mg/	急性呼吸不全	生命を脅かすもの	関連なし	治験薬中止 試験中止	回復
104-001	ペラミビル 400 mg	下痢	高度	関連あるかもしれない	入院	回復
105-003	オセルタミビル リン酸塩	呼吸不全	高度	関連ないらしい	薬物療法	回復
105-007	ペラミビル 400 mg	COPD 悪化	中等度	関連なし	なし	回復
106-003	オセルタミビル リン酸塩	間欠性の 上室性頻脈	中等度	関連なし	入院	回復
107-001	ペラミビル 200 mg	蛋白尿	高度	関連ないらしい	なし	回復
108-003	ペラミビル 400 mg	肺炎	中等度	関連なし	薬物療法 入院	回復
113-001	オセルタミビル リン酸塩	血管浮腫	生命を脅かすもの	関連あるかもしれない	薬物療法 入院 治験薬中止 試験中止	回復したが後遺症あり
157-002	ペラミビル 400 mg	肺炎	高度	関連ないらしい	薬物療法 入院	回復
201-012	ペラミビル 400 mg	尿閉	軽度	関連なし	なし	回復
		院内肺炎	中等度	関連なし	薬物療法	回復
		貧血	軽度	関連なし	入院	継続
		胃腸管出血	軽度	関連なし	入院	回復
203-014	オセルタミビル リン酸塩	COPD 悪化/ 気管支炎	軽度	関連なし	薬物療法 入院	回復
502-009	ペラミビル 400 mg	気道感染	中等度	関連なし	入院	回復
		凝固低下状態	軽度	関連なし	入院	回復

重篤あるいは生命を脅かす可能性のあるインフルエンザウイルス感染症患者へのペラミビルの1日1回5日間反復投与は全般的に安全で忍容性も高かった。有害事象の発現頻度は「下痢」がペラミビル群で多く認められた以外は、ペラミビル群とオセルタミビルリン酸塩群間で同等であった。重篤有害事象の大部分はペラミビル投与及びオセルタミビルリン酸塩投与共に因果関係はみられず、むしろインフルエンザウイルス感染そのもの又は被験者の基礎疾患に関連したものと考えられた。臨床検査結果からはペラミビルとの関連が示唆されるような副作用の傾向は一切認められなかった。

2.7.6.5.3.3 結論

ペラミビルの 200 mg あるいは 400 mg 1 日 1 回 5 日間反復投与とオセルタミビルリン酸塩 400 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与のインフルエンザウイルス感染症患者における臨床的有効性及び安全性は類似していた。いずれの投与も全般的に安全で忍容性も高かった。

本試験の主要評価項目である「臨床的安定化までの時間」という探索的評価項目は、今後の同様のインフルエンザ治療試験で有用となるかもしれない。

大部分の副次評価項目において 3 群間で意味のある差はみられなかったが、通常の活動を行う能力を回復するまでの期間は、いずれのペラミビル群においてオセルタミビルリン酸塩群よりも 4 日間ほど短かった。

鼻咽頭洗浄液中のインフルエンザウイルス量は、大部分の被験者で投与開始後 48 時間以内に速やかに減少した。A 型ウイルスは 3 群間で同様に減少した。一方、B 型ウイルスはペラミビル群で用量依存的なウイルス力価の減少がみられ、ペラミビルのいずれの群においてもオセルタミビルリン酸塩群を上回る力価の減少が認められた。ペラミビルの 400 mg で B 型ウイルス減少効果がプラトーに達していなかったことから、今後の試験では、更に高用量での評価が望まれる。

ペラミビル群では 5 日目の静脈内投与後に用量依存的な C_{max} の増加がみられた。トラフ濃度についても用量依存的な増加が認められた。

2.7.6.6 非対照試験

2.7.6.6.1 第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験

添付資料 5.3.5.2-01

2.7.6.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.6.1-1 第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験の試験方法の概略

項目	内容
治験計画書番号	■16T0632
目的	ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者に対するペラミビル静脈内投与の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
治験デザイン	二重盲検、最小化法による動的割付け、非対照、多施設共同試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	A型及びB型インフルエンザウイルス感染症 1. 選択基準 1) 自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる患者 2) 年齢：20歳以上（同意取得時） 3) 性別：不問 4) 入院・外来：原則として入院患者とする。ただし、患者の事由により入院不可の場合、規定の検査・観察が可能であれば外来でも可とする 5) 以下のいずれにも合致し、インフルエンザと診断されている <ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング時の患者日記による被験者の評価において、インフルエンザによる以下の症状のうち少なくとも中程度以上の症状を2項目以上有する患者 頭痛、筋肉又は関節の痛み、熱っぽさ又は悪寒、疲労感、咳、喉の痛み、鼻づまり ● スクリーニング前12時間以内の最高体温が37.5℃以上（腋窩温）であり、細菌感染由来あるいは他の原因（例：薬剤に対する反応）と思われる臨床所見がない ● 鼻腔あるいは咽頭ぬぐい液によりスクリーニング同日あるいは前日に実施したインフルエンザ迅速診断（RAT）が陽性 6) 発症から48時間以内の患者（登録時） 注：発症時間の定義は、以下のいずれかとする <ul style="list-style-type: none"> ● 体温がはじめて上昇した時（被験者自身の平熱から少なくとも1℃以上上昇） ● 全身症状あるいは呼吸器症状を1項目以上経験した時 7) 以下のハイリスク因子のうち一つ以上を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ● コントロール不良の糖尿病（HbA1c*：7.0%以上） ● 薬物治療中の慢性呼吸器疾患（例：COPD、気管支喘息） ● 免疫機能を抑制する次の薬剤を使用中 <ul style="list-style-type: none"> ・経口又は吸入による副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算10mg/日以上） ・免疫抑制剤（タクロリムスを除く） *：スクリーニング前の4週間以内のHbA1c値で判断する
投与量	300mg群：ペラミビル1回300mg、1日1回、1～5日間投与 600mg群：ペラミビル1回600mg、1日1回、1～5日間投与
投与方法	注射液量を60～100mLに調製し、15～60分間で点滴静注 2日目以降は以下の投与基準に従い、毎日継続投与の要否を判断する。なお、1日目に限り受診後速やかに投与し、2日目以降の投与は原則として午前中とする。なお、1日目の投与から2日目の投与までに少なくとも12時間の間隔をあける。 【2日目以降の投与基準】 体温が37.5℃以上の場合は投与を継続する。体温が37.5℃未満の場合、原則として投与を終了するが、臨床症状から治験責任（分担）医師が投与を必要と判断した場合は継続してもよい。この場合、継続が必要と判断した理由を症例報告書に記載する。

表 2.7.6.6.1-1 第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験の試験方法の概略 (続き 1)

症 例 数	<p>目標症例数：50 例以上 (100 例を上限とした), 各群の構成比は 1 : 1 とした。 登録症例数：42 例 (300 mg 群 21 例, 600 mg 群 21 例) 有効性解析対象例数： ITTI (Intent-To-Treat-Infected 集団) 42 例 (300 mg 群 21 例, 600 mg 群 21 例) PPS (治験実施計画書に適合した対象集団) 37 例 (300 mg 群 18 例, 600 mg 群 19 例) 安全性解析対象例数： 42 例 (300 mg 群 21 例, 600 mg 群 21 例)</p>
観 察 ・ 検 査 項 目	<p>1. 有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体温：スクリーニング時から 5 日目までは 1 日 4 回 (朝, 昼, 夕, 就寝前), 6 日目から 14 日目までは 1 日 2 回 (朝, 夕) 測定 ・ インフルエンザ症状重症度 (ISS) の評価： インフルエンザ 7 症状 (咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) について 4 段階 [0 : なし (通常の状態), 1 : 軽症 (ほとんど気にならない), 2 : 中程度 (かなり気になる), 3 : 重症 (がまんできない)] をスクリーニング時から 14 日目まで 1 日 2 回 (朝, 夕) 評価した。 ・ 活動の評価 (IIWS) : 通常の活動を行う能力について 0~10 の Visual analogue scale を用い, スクリーニング時から 14 日目まで 1 日 1 回 (夕) 評価した。 ・ ウイルス学的検査： スクリーニング時, Visit 2, 3, 6 又は中止時に咽頭ぬぐい液, 鼻腔ぬぐい液 (片側) を採取した。ウイルス亜型分類 (A-H1/H3/H5, B), NA阻害活性 (IC₅₀), ウイルス力価 (TCID₅₀) を測定した。 ・ 酸素飽和度 (SpO₂) : スクリーニング時, Visit 2~8 又は中止時 (Visit 4, 5 は前日投与している場合に実施) に測定した。 ・ CRP : スクリーニング時, Visit 3, 6, 7 又は中止時に検体を採取し, 測定した。Visit 7 に異常値が認められた場合, Visit 8 にも実施した。 ・ 血清抗体検査 : スクリーニング時に検体を採取した。インフルエンザウイルス A 型及び B 型血清抗体価を測定した。 ・ インフルエンザ関連合併症： スクリーニング時, Visit 1 (投与後), 2~8 又は中止時に診察し, 肺炎, 気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎の臨床的な徴候及び症状を調査した。 ・ 胸部 X 線検査, CT 撮影： スクリーニング時, Visit 3, 6, 7 又は中止時, あるいはインフルエンザ関連合併症の発現を疑い抗菌薬の投与を開始する時点で胸部 X 線検査を実施した。なお, 可能な限り CT 撮影も実施した。Visit 7 に異常が認められた場合, Visit 8 にも実施した。 <p>2. 薬物動態 血漿中ペラミビル未変化体濃度測定のため, Visit 1 点滴終了直前, Visit 2 (投与直前) 及び最終回投与の翌日に採血した。また, 可能な被験者については Visit 1 の点滴終了後に採血した。</p> <p>3. 安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 自覚症状・他覚所見 ・ バイタルサイン ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査 血液学的検査, 血液生化学的検査, 電解質, 尿検査 <p>観察・検査及び検体採取の時期は表 2.7.6.6.1-2 を参照。</p>

表 2.7.6.1-1 第3相 ハイリスク患者に対する静脈内投与試験の試験方法の概略 (続き 2)

評 価 項 目	<p>[主要評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> インフルエンザ関連合併症 (肺炎, 気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎) の発現率 平熱 (37.0°C 未満, 腋窩温) に回復するまでの時間 投与開始後各観測時点におけるインフルエンザウイルス陽性患者の割合 日常生活ができるようになるまでの時間 有害事象及び副作用の事象名, 程度, 頻度 血漿中ペラミビル未変化体濃度
検 定 ・ 解 析 方 法	<p>[有効性]</p> <p>有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。インフルエンザ罹病期間について、併合群で Kaplan-Meier 曲線を描き、インフルエンザ罹病期間の中央値とその 90%信頼区間を算出した (インフルエンザ症状が消失しなかった被験者は打ち切りとして取り扱った)。</p> <p>各群で Kaplan-Meier 曲線を描き、インフルエンザ罹病期間の中央値とその 90%信頼区間を算出した。また、割付け因子を共変量とする Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ペラミビル 300 mg 群に対するペラミビル 600 mg 群のハザード比の 90%信頼区間を算出した。</p> <p>[安全性]</p> <p>有害事象及び副作用発現率の信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。また、発現率を Fisher の正確な検定によって群間で比較した。検定の有意水準は特に断らない限り、両側 0.05 とした。</p> <p>[薬物動態]</p> <p>血漿中ペラミビル未変化体濃度について集計を行い、グラフ化した。</p>
治 験 実 施 施 設	<p>他 計 38 医療機関</p>
治 験 期 間	<p>20 年 月 月</p>

表 2.7.6.6.1-2 観察・検査項目及び実施時期

時期:	スクリーニング	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	中止時 ^{f)}	
試験日 (許容幅):	1日目		2日目	3日目	4日目	5日目	6日目 (+2)	10日目 (-1, +2)	14日目 (+5)		
	投与前	投与後									
同意取得	●										
診察	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	
被験者特性の調査	●										
迅速診断キット RAT	●										
治験薬投与		●	(●)	(●)	(●)	(●)					
患者日記 ^{a)}	体温測定	●	←1日4回→				←1日2回→				
	インフルエンザ症状重症度の評価	●	←1日2回→								
	活動の評価	●	←1日1回→								
バイタルサイン	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	
酸素飽和度 (SpO ₂) 測定	●		●	●	○	○	●	●	●	●	
CRP	●			●			●	●	▲	●	
心電図検査	●	●	●	●	○	○	●	▲	▲	▲	
胸部X線検査, CT撮影 ^{b)}	●			●			●	●	▲	●	
血清抗体検査	●										
鼻腔, 咽頭ぬぐい液 (ウイルス検査)	●		●	●			●			● ^{g)}	
臨床検査	●			●			●	●	▲	●	
妊娠検査 ^{c)} (尿中hCG)	●								●	●	
血漿中薬物濃度 ^{d)}		●	△	●	← ● →						
有害事象 ^{e)}					← ● →						

●: 実施, (●): 2日目以降, 投与前に投与継続の可否を判断して投与を実施, ○: 前日に治験薬を投与した場合は実施, △: 可能な場合実施

▲: 直前の検査にて有害事象, 異常変動 (CRPは異常値) が認められた場合に実施

- a) スクリーニング時は, 治験責任 (分担) 医師あるいは治験協力者が被験者に記載方法を説明の上, 記載させる. 測定・評価の時期は, 1日4回は (朝, 昼, 夕, 就寝前), 1日2回は (朝, 夕), 1日1回は (夕) とする. Visit 2以降は, 治験責任 (分担) 医師あるいは治験協力者が記載状況を確認する. なお, 1日目投与後の各測定・評価は, スクリーニング時以降の実施可能な時間帯のみ行う. また, スクリーニング時が 18時以降の場合は 1日目投与後の評価は不要とする. 14日目夕の評価は, 最終診察時に実施してもよい.
- b) スクリーニング時, Visit 3, 6, 7及びインフルエンザ関連合併症の発現を疑い抗菌薬を開始する時点で胸部 X線検査を実施する. なお, 可能な限り CT撮影も実施する.
- c) スクリーニング時及び最終観察時 (中止時) に女性のみ実施. 明らかに妊娠の可能性を否定できる場合 (閉経後等) は実施しなくてもよい.
- d) Visit 1点滴終了直前, Visit 2の投与前及び最終投与の翌日 (中止の場合も含む) に血漿中薬物濃度測定用の採血を行う. 可能ならば Visit 1点滴終了後 30分以降 12時間までの任意の時間も実施.
- e) 臨床検査値異常変動の調査は治験薬投与開始から Visit 7又は中止時までとする.
- f) 中止する場合.
- g) Visit 6までに中止した場合に実施する.

【用法・用量の設定根拠】

非臨床薬効薬理試験におけるA/WS/33株感染マウス致死モデルを用いたPK/PD試験より、本薬の薬効発現に最も重要な薬物動態パラメータはAUCであることが示唆され、95%生存率に必要なAUCは約3000 ng·hr/mLであった。近年分離された臨床株の感受性分布 [最も感受性の低い株 B/Kadoma/1/05 に対するNA阻害活性 (IC₅₀) はA/WS/33株の約6倍] を考慮して、A/WS/33株感染マウス致死モデルにおける必要AUC (3000 ng·hr/mL) の10倍量のAUC (30000 ng·hr/mL) が得られれば、多様な株に対しても十分な効果が期待できると考えた。

国内第1相試験成績の薬物動態解析結果より推定した300 mg単回静脈内投与時のAUCは約50000 ng·hr/mL、また点滴時間を30分としたときのC_{max}は約28000 ng/mLと推定されたため、300 mg単回静脈内投与により臨床においても有効性が期待できる十分なAUCを確保できると考えられた。そのため、国内第2相臨床試験では300 mg群、並びに用量反応関係を確認するための600 mg群を設定し、臨床推奨用量の検討を行った。その結果、いずれの投与群も有効性、安全性を確認できたものの、当該治験のみで臨床推奨用量を決定するには至らなかった。このため、ハイリスク因子を有する患者を対象とした今回の試験においても、ペラミビル300 mg及び600 mgの2用量群を設定し、1回用量選択に関する検討も併せて実施することとした。

【症例数の設定根拠】

300 mg群と600 mg群を併合した群において、有効性の主たる評価指標であるインフルエンザ罹病期間の中央値が前後36時間の精度で推定されるように必要症例数を設定した。具体的には、中央値の両側90%信頼区間の幅が72時間以内になると期待できるように必要症例数を設定した。なお、本試験における治験薬の最長投与期間が5日間と設定していることから、この投与期間中に半数以上の被験者でインフルエンザ症状の消失が確認されることを期待した。すなわち、併合群のインフルエンザ罹病期間は中央値が100時間である指数分布に従うと想定し、中央値の両側90%信頼区間幅の期待値をモンテカルロシミュレーションによって確認した。ここに、インフルエンザ罹病期間が336時間(14日間)を超えた場合には336時間での打ち切りとして取扱った。その結果、中央値の両側90%信頼区間幅の期待値が72時間以内となるためには、併合群で50例が必要であると試算され、これを目標症例数とした。

なお、有効性評価における精度を高めること及び安全性情報の集積を目的として、最大100例までは症例組み入れを可能とした。

2.7.6.6.1.2 試験成績

(1) 症例の内訳

登録症例は42例であり、全例(300 mg 群:21例, 600 mg 群:21例)をITTIとして採用した。PPSは、ITTIから不適格例1例、治験方法違反例4例を除く37例(300 mg 群:18例, 600 mg 群:19例)であった(図2.7.6.6.1-1)。

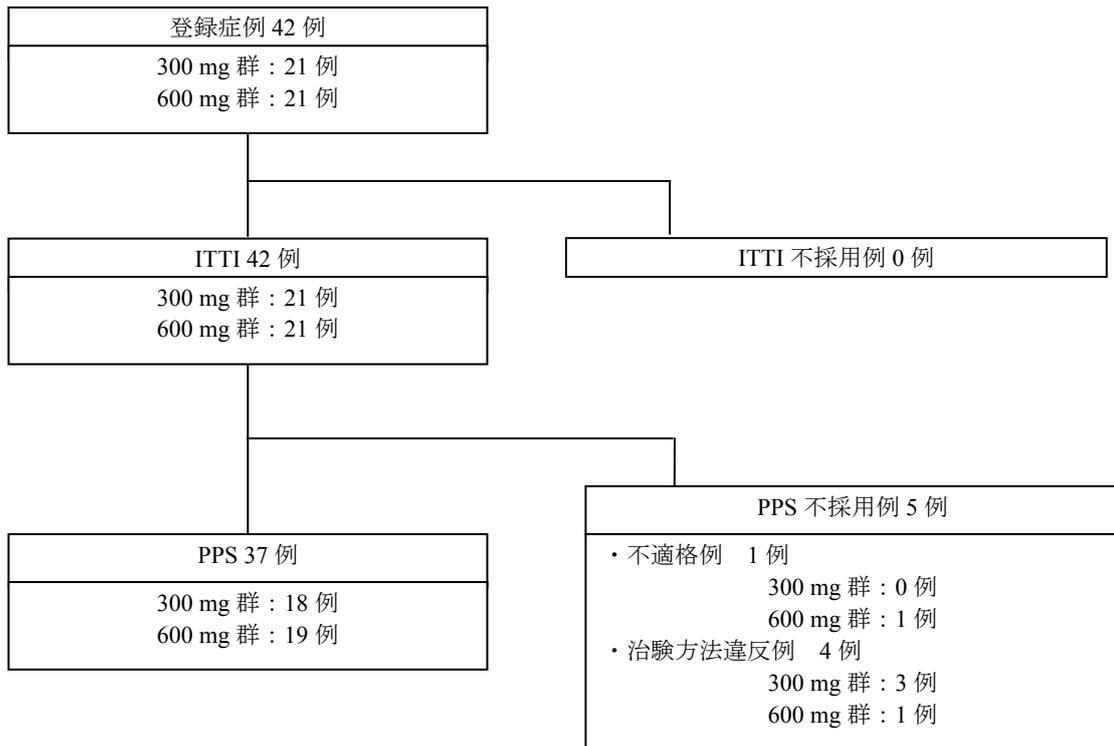


図 2.7.6.6.1-1 症例の内訳

(2) 被験者背景

PPSの被験者背景のうち主な因子を表2.7.6.6.1-3に示した。ハイリスク因子は、コントロール不良の糖尿病が4例(300 mg 群2例, 600 mg 群2例)、薬物治療中の慢性呼吸器疾患が29例(300 mg 群15例, 600 mg 群14例)、免疫機能を抑制する薬剤を使用中が9例(300 mg 群5例, 600 mg 群4例)であった。

投与群間の分布にバランスの崩れが認められた因子は、喫煙歴(p値:0.1006)、インフルエンザ迅速診断(RAT)結果(p値:0.1047)、インフルエンザウイルス型(p値:0.0593)及びインフルエンザウイルス亜型(p値:0.1137)であった。インフルエンザウイルス型はほとんどがA型であり、B型は300 mg 群の3例のみであった。インフルエンザウイルス亜型はA/H1型及びA/H3型が同程度で、併合群でそれぞれ43.2%及び35.1%であった。

表 2.7.6.6.1-3 被験者背景

		併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19	p 値
性別	男性	15 (40.5%)	7 (38.9%)	8 (42.1%)	Pe=1.0000
	女性	22 (59.5%)	11 (61.1%)	11 (57.9%)	
年齢 (歳) ^{a)}	平均値	50.9	51.5	50.4	Pt=0.8431
	標準偏差	16.2	16.2	16.7	
	65 歳未満	28 (75.7%)	14 (77.8%)	14 (73.7%)	—
	65 歳以上	9 (24.3%)	4 (22.2%)	5 (26.3%)	
BMI (kg/m ²)	平均値	23.71	23.82	23.61	Pt=0.8582
	標準偏差	3.55	3.78	3.43	
現在の喫煙の有無	無	32 (86.5%)	16 (88.9%)	16 (84.2%)	Pe=1.0000
	有	5 (13.5%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)	
喫煙歴	現在喫煙	5 (13.5%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)	Pw=0.1006*
	以前喫煙	11 (29.7%)	3 (16.7%)	8 (42.1%)	
	なし	21 (56.8%)	13 (72.2%)	8 (42.1%)	
入院・外来区分	入院	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	Pe=0.4865
	外来	36 (97.3%)	17 (94.4%)	19 (100.0%)	
コントロール不良の糖尿病 ^{a)}	有	4 (10.8%)	2 (11.1%)	2 (10.5%)	Pe=1.0000
	無	33 (89.2%)	16 (88.9%)	17 (89.5%)	
薬物治療中の慢性呼吸器疾患 ^{a)}	有	29 (78.4%)	15 (83.3%)	14 (73.7%)	Pe=0.6928
	無	8 (21.6%)	3 (16.7%)	5 (26.3%)	
免疫機能を抑制する薬剤を使用中 ^{a)}	有	9 (24.3%)	5 (27.8%)	4 (21.1%)	Pe=0.7140
	無	28 (75.7%)	13 (72.2%)	15 (78.9%)	
インフルエンザ発症時期 (時間)	0-12	2 (5.4%)	1 (5.6%)	1 (5.3%)	Pw=0.5630
	12-24	15 (40.5%)	8 (44.4%)	7 (36.8%)	
	24-36	10 (27.0%)	5 (27.8%)	5 (26.3%)	
	36-48	10 (27.0%)	4 (22.2%)	6 (31.6%)	
インフルエンザワクチン接種の有無	無	19 (51.4%)	7 (38.9%)	12 (63.2%)	Pe=0.1939
	有	18 (48.6%)	11 (61.1%)	7 (36.8%)	
インフルエンザ症状合計スコア (登録時)	平均値	11.9	12.3	11.6	Pt=0.5450
	標準偏差	3.5	3.4	3.6	
体温 (°C)	平均値	38.25	38.09	38.41	Pt=0.2422
	標準偏差	0.82	0.87	0.77	
インフルエンザ迅速診断 (RAT) 結果	A 型	31 (83.8%)	13 (72.2%)	18 (94.7%)	Pe=0.1047*
	B 型	5 (13.5%)	4 (22.2%)	1 (5.3%)	
	A 型かつ B 型	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	
インフルエンザウイルス型	A 型	30 (81.1%)	12 (66.7%)	18 (94.7%)	Pe=0.0593*
	B 型	3 (8.1%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	
	A 型かつ B 型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	不明	4 (10.8%)	3 (16.7%)	1 (5.3%)	
インフルエンザウイルス亜型	A/H1 型	16 (43.2%)	7 (38.9%)	9 (47.4%)	Pe=0.1137*
	A/H3 型	13 (35.1%)	4 (22.2%)	9 (47.4%)	
	A/H5 型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	A/-型	1 (2.7%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	
	B 型	3 (8.1%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	
	不明	4 (10.8%)	3 (16.7%)	1 (5.3%)	
IC ₅₀	平均	11.6792	12.7381	10.8432	Pt=0.6080
	標準偏差	10.4817	10.5248	10.6580	

注 1) Pe には, Fisher の正確な検定の結果を示した

注 2) Pt には, Welch の t 検定の結果を示した

注 3) Pw には, Wilcoxon の順位和検定の結果を示した

* : p<0.15, a) 割付因子

(3) 治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.6.1-4 に示した。投与中止例は、300 mg 群に 1 例のみであった。治験薬投与期間は 2 日間が最も多く、300 mg 群で 10 例、600 mg 群で 16 例であった。次いで単回投与が多く、300 mg 群で 8 例、600 mg 群で 3 例であった。4 日間投与した症例は 600 mg 群の 1 例、5 日間投与した症例は 300 mg 群の 1 例のみであった。

表 2.7.6.6.1-4 治験薬の投与状況

		併合群 N=42	300 mg 群 N=21	600 mg 群 N=21
投与中止	なし	41 (97.6%)	20 (95.2%)	21 (100.0%)
	あり	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
投与期間	1 日	11 (26.2%)	8 (38.1%)	3 (14.3%)
	2 日	26 (61.9%)	10 (47.6%)	16 (76.2%)
	3 日	3 (7.1%)	2 (9.5%)	1 (4.8%)
	4 日	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
	5 日	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
総投与量	300 mg	8 (19.0%)	8 (38.1%)	0 (0.0%)
	600 mg	13 (31.0%)	10 (47.6%)	3 (14.3%)
	900 mg	2 (4.8%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)
	1200 mg	16 (38.1%)	0 (0.0%)	16 (76.2%)
	1500 mg	1 (2.4%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)
	1800 mg	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
	2400 mg	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
3000 mg	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

(4) 有効性

(A) 主要評価項目 (インフルエンザ罹病期間)

PPS でのインフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) を表 2.7.6.6.1-5 に示した。インフルエンザ罹病期間の中央値とその 90%信頼区間は、併合群で 68.6 時間 (90%信頼区間: 41.5, 113.4), 300 mg 群で 114.4 時間 (90%信頼区間: 40.2, 235.3), 600 mg 群で 42.3 時間 (90%信頼区間: 30.0, 82.7) であった。

また、割付け因子 [コントロール不良の糖尿病の有無, 薬物治療中の慢性呼吸器疾患の有無, 免疫機能を抑制する薬剤を使用中の有無, 年齢層 (65 歳未満, 65 歳以上)] を共変量とする Cox 比例ハザードモデル解析の結果を表 2.7.6.6.1-6 に示した。300 mg 群に対する 600 mg 群のハザード比は 0.497 (90%信頼区間: 0.251, 0.984) であった。投与群間の比較において 90%信頼区間の上限が 1 を下回り, 600 mg 群は 300 mg 群よりインフルエンザ罹病期間が短いことが確認された。割付けで考慮した因子はいずれも, インフルエンザ罹病期間への影響が有意ではなかった。

表 2.7.6.6.1-5 インフルエンザ罹病期間 (PPS)

	併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
例数	37	18	19
中央値 (時間)	68.6	114.4	42.3
(90%信頼区間)	(41.5, 113.4)	(40.2, 235.3)	(30.0, 82.7)

表 2.7.6.6.1-6 Cox 比例ハザードモデルによるインフルエンザ罹病期間の解析結果 (PPS)

		ハザード比	90%信頼区間
投与群	300 mg	---	---
	600 mg	0.497	(0.251, 0.984)
コントロール不良の糖尿病	無	---	---
	有	0.575	(0.125, 2.640)
薬物治療中の慢性呼吸器疾患	無	---	---
	有	1.155	(0.339, 3.940)
免疫機能を抑制する薬剤を使用中	無	---	---
	有	0.611	(0.231, 1.618)
年齢 (歳)	65 歳未満	---	---
	65 歳以上	0.561	(0.252, 1.248)

部分集団の解析として、投与日数別にインフルエンザ罹病期間の解析を行った（表 2.7.6.6.1-7）。併合群における投与日数別の罹病期間の中央値は、1日投与の患者で 92.0 時間、2 日以上の投与を行った患者で 64.1 時間であった。

表 2.7.6.6.1-7 投与期間別のインフルエンザ罹病期間 (PPS)

		併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
投与期間 1				
1 日	例数	10	7	3
	中央値 (時間)	92.0	132.0	14.6
	(90%信頼区間)	(14.6, 235.3)	(23.2, +infinity)	(13.2, 68.6)
2 日以上	例数	27	11	16
	中央値 (時間)	64.1	111.2	42.7
	(90%信頼区間)	(41.5, 111.2)	(40.2, 123.1)	(30.0, 103.3)
投与期間 2				
1 日	例数	10	7	3
	中央値 (時間)	92.0	132.0	14.6
	(90%信頼区間)	(14.6, 235.3)	(23.2, +infinity)	(13.2, 68.6)
2 日	例数	23	9	14
	中央値 (時間)	43.2	64.1	42.7
	(90%信頼区間)	(40.2, 103.3)	(30.1, 113.4)	(41.5, 99.4)
3 日	例数	2	1	1
	中央値 (時間)	-	-	26.3
	(90%信頼区間)	-	-	-
4 日	例数	1	-	1
	中央値 (時間)	-	-	-
	(90%信頼区間)	-	-	-
5 日	例数	1	1	-
	中央値 (時間)	123.1	123.1	-
	(90%信頼区間)	-	-	-

(B) インフルエンザ関連合併症 (肺炎, 気管支炎, 中耳炎, 副鼻腔炎) の発現率

PPS でのインフルエンザ関連合併症の発現率を表 2.7.6.6.1-8 に示した。インフルエンザ関連合併症の発現率は併合群で 10.8% (4/37 例) であった。合併症別で見ると、肺炎は 300 mg 群の 2 例, 600 mg 群の 1 例に, 気管支炎は 600 mg 群の 1 例に, 副鼻腔炎は 300 mg 群の 1 例に発現し, 中耳炎は発現しなかった。インフルエンザ関連合併症の発現率は, 300 mg 群と 600 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.6.1-8 インフルエンザ関連合併症の発現率 (PPS)

		併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
インフルエンザ 関連合併症	発現率 (発現例数/例数)	10.8% (4/37)	11.1% (2/18)	10.5% (2/19)
	(90%信頼区間)	(3.8, 23.1)	(2.0, 31.0)	(1.9, 29.6)
肺炎	発現率 (発現例数/例数)	8.1% (3/37)	11.1% (2/18)	5.3% (1/19)
	(90%信頼区間)	(2.2, 19.6)	(2.0, 31.0)	(0.3, 22.6)
気管支炎	発現率 (発現例数/例数)	2.7% (1/37)	0.0% (0/18)	5.3% (1/19)
	(90%信頼区間)	(0.1, 12.2)	(0.0, 15.3)	(0.3, 22.6)
中耳炎	発現率 (発現例数/例数)	0.0% (0/37)	0.0% (0/18)	0.0% (0/19)
	(90%信頼区間)	(0.0, 7.8)	(0.0, 15.3)	(0.0, 14.6)
副鼻腔炎	発現率 (発現例数/例数)	2.7% (1/37)	5.6% (1/18)	0.0% (0/19)
	(90%信頼区間)	(0.1, 12.2)	(0.3, 23.8)	(0.0, 14.6)

(C) 体温

(a) 平熱に回復するまでの時間

平熱 (37.0°C 未満) に回復するまでの時間を表 2.7.6.6.1-9 に示した。平熱に回復するまでの時間の中央値とその 90%信頼区間は, 併合群で 40.2 時間 (90%信頼区間 : 34.2, 53.8), 300 mg 群で 57.1 時間 (90%信頼区間 : 34.2, 75.1), 600 mg 群で 37.6 時間 (90%信頼区間 : 22.3, 46.8) であった。

表 2.7.6.6.1-9 平熱に回復するまでの時間 (ITTI)

	併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
例数	36	17	19
中央値 (時間)	40.2	57.1	37.6
(90%信頼区間)	(34.2, 53.8)	(34.2, 75.1)	(22.3, 46.8)

(b) 平熱に回復した被験者の割合

投与開始後 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120 時間の各時点で平熱 (37.0°C 未満) に回復した被験者の割合を表 2.7.6.6.1-10 に示した。平熱に回復した被験者の割合は, 各群とも投与開始後 24 時間で 60%程度となり, 投与開始後 48 時間では 75%以上が平熱に回復していた。

表 2.7.6.6.1-10 時点別の平熱に回復した被験者の割合 (PPS)

投与開始後の時点 (時間)		併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
12	割合 (回復者数/例数)	32.4% (12/37)	33.3% (6/18)	31.6% (6/19)
	(90%信頼区間)	(19.9, 47.2)	(15.6, 55.4)	(14.7, 53.0)
24	割合 (回復者数/例数)	62.2% (23/37)	66.7% (12/18)	57.9% (11/19)
	(90%信頼区間)	(47.3, 75.5)	(44.6, 84.4)	(36.8, 77.0)
36	割合 (回復者数/例数)	67.6% (25/37)	72.2% (13/18)	63.2% (12/19)
	(90%信頼区間)	(52.8, 80.1)	(50.2, 88.4)	(41.8, 81.2)
48	割合 (回復者数/例数)	77.8% (28/36)	76.5% (13/17)	78.9% (15/19)
	(90%信頼区間)	(63.5, 88.4)	(53.9, 91.5)	(58.1, 92.5)
72	割合 (回復者数/例数)	89.2% (33/37)	83.3% (15/18)	94.7% (18/19)
	(90%信頼区間)	(76.9, 96.2)	(62.3, 95.3)	(77.4, 99.7)
96	割合 (回復者数/例数)	83.8% (31/37)	77.8% (14/18)	89.5% (17/19)
	(90%信頼区間)	(70.5, 92.7)	(56.1, 92.0)	(70.4, 98.1)
120	割合 (回復者数/例数)	93.9% (31/33)	87.5% (14/16)	100.0% (17/17)
	(90%信頼区間)	(82.1, 98.9)	(65.6, 97.7)	(83.8, 100.0)

(D) インフルエンザ症状スコア

(a) インフルエンザ症状合計スコアの変化量

投与開始後 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120 時間の各時点でのインフルエンザ症状合計スコアの投与開始時からの変化量を表 2.7.6.6.1-11 に示した。

インフルエンザ症状合計スコアの変化量は、300 mg 群では投与開始後 12 時間から、600 mg 群では投与開始後 24 時間から 90%信頼区間の上限が 0 を下回り、投与早期からインフルエンザ症状合計スコアの減少が確認された。

表 2.7.6.6.1-11 時点別のインフルエンザ症状合計スコアの変化量の共分散分析結果 (PPS)

投与群		投与開始からの時点 (時間)						
		12	24	36	48	72	96	120
300 mg	例数	16	18	17	18	17	18	18
	平均値	-2.7	-4.5	-5.5	-5.8	-7.1	-7.5	-8.4
	標準偏差	3.6	4.0	4.4	4.9	4.7	4.8	4.7
	調整済み平均	-3.1	-5.1	-5.5	-6.6	-7.7	-8.6	-9.1
	標準誤差	1.5	1.3	1.5	1.5	1.6	1.3	1.2
	90%信頼区間	(-5.7, -0.5)	(-7.3, -2.9)	(-8.1, -2.9)	(-9.2, -4.0)	(-10.5, -5.0)	(-10.8, -6.4)	(-11.2, -7.0)
600 mg	例数	13	19	13	19	19	19	17
	平均値	-1.5	-4.1	-4.6	-7.1	-7.3	-8.8	-8.5
	標準偏差	2.8	3.6	3.0	4.0	4.6	3.9	3.4
	調整済み平均	-2.1	-4.9	-4.7	-8.3	-8.3	-10.8	-10.3
	標準誤差	1.7	1.5	1.9	1.7	1.8	1.5	1.4
	90%信頼区間	(-5.1, 0.9)	(-7.4, -2.4)	(-7.9, -1.5)	(-11.2, -5.3)	(-11.4, -5.2)	(-13.4, -8.3)	(-12.6, -7.9)

注) 共変量: コントロール不良の糖尿病の有無, 薬物治療中の慢性呼吸器疾患の有無, 免疫機能を抑制する薬剤を使用中の有無, 年齢 (65 歳未満, 65 歳以上), 投与前のインフルエンザ症状合計スコア

(b) 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間

インフルエンザ 7 症状 (咳, 喉の痛み, 頭痛, 鼻づまり, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) の各症状が消失するまでの時間, 及びこれら 7 症状を全身症状 (頭痛, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感) と呼吸器症状 (咳, 喉の痛み, 鼻づまり) に分けた時の各症状が消失するまでの時間を表 2.7.6.6.1-12 に示した.

全ての症状のうち, 咳が消失するまでの時間の中央値が最も長かった. また, 全身症状に比べて呼吸器症状が消失するまでの時間が長かった.

表 2.7.6.6.1-12 各インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (PPS)

インフルエンザ症状		併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
咳	例数 ^{a)}	23	11	12
	中央値 (時間)	52.8	64.1	39.3
	(90%信頼区間)	(26.8, 71.0)	(23.2, 132.0)	(26.8, 71.0)
喉の痛み	例数 ^{a)}	19	11	8
	中央値 (時間)	27.0	24.6	29.3
	(90%信頼区間)	(16.6, 30.1)	(14.4, 30.1)	(16.6, 43.2)
頭痛	例数 ^{a)}	22	12	10
	中央値 (時間)	28.3	34.1	27.4
	(90%信頼区間)	(19.6, 43.1)	(18.2, 45.7)	(6.7, 43.2)
鼻づまり	例数 ^{a)}	21	8	13
	中央値 (時間)	18.5	14.9	46.5
	(90%信頼区間)	(14.0, 82.7)	(1.2, 49.5)	(14.6, 99.4)
熱っぽさ又は悪寒	例数 ^{a)}	32	16	16
	中央値 (時間)	20.7	17.6	25.3
	(90%信頼区間)	(17.1, 28.0)	(14.4, 39.1)	(18.9, 29.8)
筋肉痛又は関節の痛み	例数 ^{a)}	24	13	11
	中央値 (時間)	26.6	18.1	26.9
	(90%信頼区間)	(18.1, 29.5)	(15.4, 30.1)	(24.8, 29.8)
疲労感	例数 ^{a)}	30	16	14
	中央値 (時間)	30.0	37.6	27.8
	(90%信頼区間)	(24.7, 45.7)	(18.1, 68.7)	(24.3, 42.1)
全身症状 ^{b)}	例数 ^{a)}	36	18	18
	中央値 (時間)	42.2	44.4	36.0
	(90%信頼区間)	(29.8, 49.5)	(36.0, 88.4)	(24.3, 50.8)
呼吸器症状 ^{c)}	例数 ^{a)}	31	15	16
	中央値 (時間)	64.1	64.1	55.9
	(90%信頼区間)	(30.0, 103.3)	(17.7, 132.0)	(28.6, 103.3)

a) 投与開始前の症状が「0: なし」又は「1: 軽症」である症例を解析対象から除外した.

b) 全身症状: 頭痛, 熱っぽさ又は悪寒, 筋肉又は関節の痛み, 疲労感

c) 呼吸器症状: 咳, 喉の痛み, 鼻づまり

(E) 日常生活が出来るようになるまでの時間

日常生活が出来るようになる [活動の評価 (IWS) が 10 となった時点] までの時間を表 2.7.6.6.1-13 に示した。

日常生活が出来るようになるまでの時間の中央値は併合群で 266.5 時間, 300 mg 群で 233.0 時間, 600 mg 群で 266.5 時間と 10~11 日間であった。

表 2.7.6.6.1-13 日常生活が出来るようになるまでの時間 (PPS)

	併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
例数	37	18	19
中央値 (時間)	266.5	233.0	266.5
(90%信頼区間)	(169.0, 308.8)	(169.0, inf ^{a)})	(147.6, 308.8)

(F) インフルエンザウイルス検査

(a) インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀)] の変化量

インフルエンザウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀)] のスクリーニング時から各観測時点までの単位時間あたりの変化量を表 2.7.6.6.1-14 に示した。スクリーニング時から投与 3 日目までの単位時間あたりの変化量の平均値は, 併合群で-2.15, 300 mg群で-1.59, 600 mg群で-2.65 であった。

表 2.7.6.6.1-14 単位時間あたりのウイルス力価 [\log_{10} (TCID₅₀)] の変化量 (PPS)

		併合群 N=32	300 mg 群 N=15	600 mg 群 N=17
投与前から投与 2 日目まで	例数	31	14	17
	平均値	-1.33	-1.04	-1.57
	標準偏差	0.96	1.04	0.85
	最小値	-3.20	-2.50	-3.20
	中央値	-1.35	-1.15	-1.50
	最大値	1.50	1.50	0.00
投与前から投与 3 日目まで	例数	32	15	17
	平均値	-2.15	-1.59	-2.65
	標準偏差	1.41	1.50	1.16
	最小値	-4.47	-3.18	-4.47
	中央値	-2.29	-1.78	-2.53
	最大値	2.56	2.56	-0.63
投与前から投与 6 日目まで	例数	32	15	17
	平均値	-3.10	-2.49	-3.63
	標準偏差	1.63	1.67	1.43
	最小値	-6.52	-3.98	-6.52
	中央値	-3.27	-2.96	-3.54
	最大値	2.18	2.18	-1.19

注) スクリーニング時のウイルス力価が陽性であった被験者を対象とした

(b) インフルエンザウイルス陽性患者の割合

投与開始後の各観測時点のインフルエンザウイルス陽性患者の割合を表 2.7.6.6.1-15 に示した。投与開始後 3 日目 (Visit 3) のインフルエンザウイルス陽性患者の割合は、併合群で 31.3%、300 mg 群で 46.7%、600 mg 群で 17.6%であり、6 日目 (Visit 6) では全ての被験者でウイルスが検出されなかった。

表 2.7.6.6.1-15 ウイルス力価陽性者の割合 (PPS)

		併合群 N=32	300 mg 群 N=15	600 mg 群 N=17
Visit 2 (2 日目)	割合 (陽性者数/例数)	71.0% (22/31)	71.4% (10/14)	70.6% (12/17)
	(90%信頼区間)	(54.8, 83.9)	(46.0, 89.6)	(47.8, 87.6)
Visit 3 (3 日目)	割合 (陽性者数/例数)	31.3% (10/32)	46.7% (7/15)	17.6% (3/17)
	(90%信頼区間)	(18.0, 47.2)	(24.4, 70.0)	(5.0, 39.6)
Visit 6 (6 日目)	割合 (陽性者数/例数)	0.0% (0/32)	0.0% (0/15)	0.0% (0/17)
	(90%信頼区間)	(0.0, 8.9)	(0.0, 18.1)	(0.0, 16.2)

注) スクリーニング時にウイルス力価が陽性であった集団を対象とした

(G) 薬剤感受性変化

ウイルスが最後に検出された時点のNA阻害活性 (IC_{50}) のスクリーニング時の値に対する比を表 2.7.6.6.1-16 に示した。各投与群において、投与前後のNA阻害活性比が 3 以上の症例はなかった。中央値は概ね 1 前後、幾何平均の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、NA阻害活性の変化はみられなかった。

表 2.7.6.6.1-16 スクリーニング時に対する最終ウイルス検出時点での NA 阻害活性比 (PPS)

	併合群 N=37	300 mg 群 N=18	600 mg 群 N=19
例数	25	12	13
幾何平均値	1.041	1.050	1.032
(90%信頼区間)	(0.993, 1.091)	(0.990, 1.115)	(0.954, 1.116)
最小値	0.748	0.928	0.748
中央値	1.025	1.011	1.036
最大値	1.407	1.407	1.373
カテゴリー			
1 未満	9 (36.0%)	4 (33.3%)	5 (38.5%)
1 以上~3 未満	16 (64.0%)	8 (66.7%)	8 (61.5%)
3 以上	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注) 最後にウイルスが検出された測定時点のペラミビルに対するNA阻害活性 (IC_{50}) を評価した

(5) 薬物動態

薬物動態解析対象集団は、登録症例 42 例 (300 mg 群 : 21 例, 600 mg 群 : 21 例) 全例であった。また、健康成人の薬物動態データは、国内第 1 相 静脈内反復投与試験 (添付資料:5.3.3.1-01) 及び国内第 1 相 静脈内高用量試験 (添付資料: 5.3.3.1-02) の結果を、ハイリスク因子を有さない通常のインフルエンザウイルス感染症患者のデータは、国内第 2 相静脈内単回投与試験 (添付資料:5.3.5.1-01) 及び国内第 3 相静脈内単回投与試験 (添付資料:5.3.5.1-02) の結果を用いた。

(A) ハイリスク因子を有する患者での血漿中ペラミビル濃度

血漿中薬物濃度を投与開始時点からの時間に対しプロットした (図 2.7.6.6.1-2)。目視の結果、反復投与による蓄積性はみられなかった。

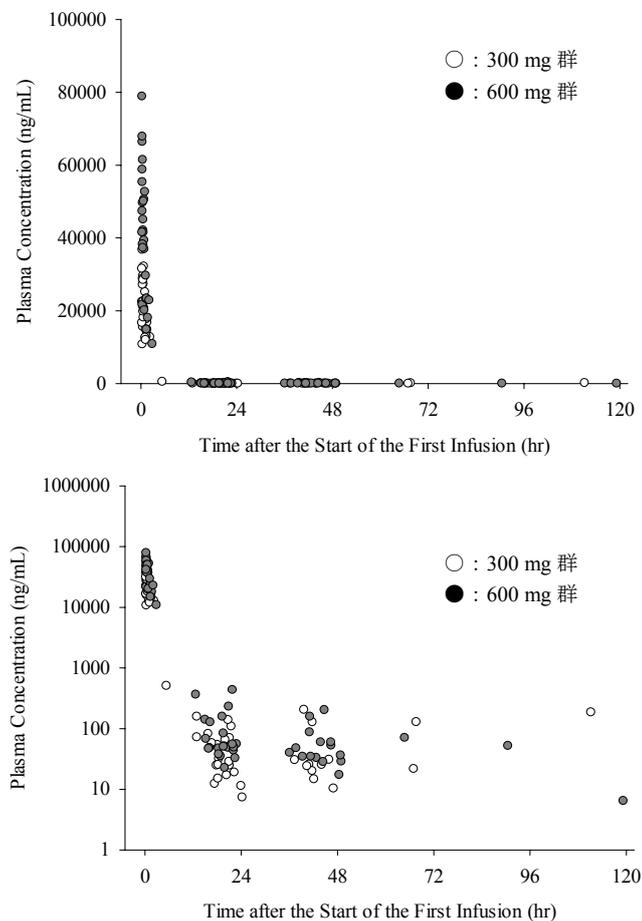


図 2.7.6.6.1-2 ハイリスク因子を有する患者での血漿中薬物濃度 (上図: 通常軸, 下図: 片対数軸)

(B) 通常のインフルエンザウイルス感染症患者の血漿中ペラミビル濃度との比較

ハイリスク因子を有する患者の血漿中薬物濃度を直前の投与終了時点からの時間に対しプロットし、通常のインフルエンザウイルス感染症患者の推移と比較した結果を図 2.7.6.6.1-3 に示した。いずれの群もハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者の血漿中ペラミビル濃度推移は、通常のインフルエンザウイルス感染症患者と類似していた。

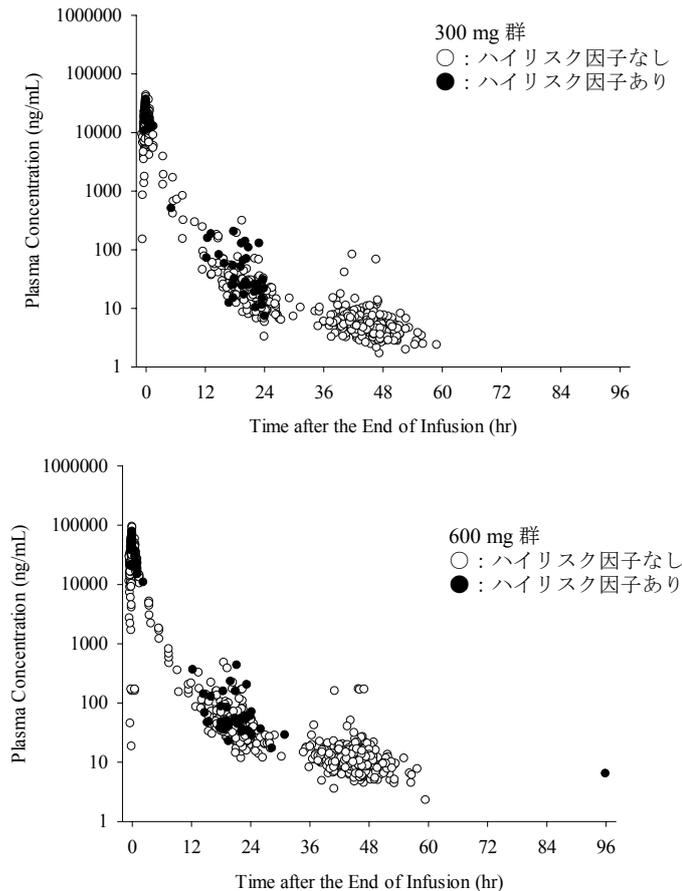


図 2.7.6.6.1-3 ハイリスク因子を有さない患者との血漿中薬物濃度の比較 (片対数軸)

(C) 健康成人の血漿中ペラミビル濃度との比較

ハイリスク因子を有する患者の血漿中薬物濃度を直前の投与終了時点からの時間に対しプロットし、健康成人の推移と比較した結果を図 2.7.6.6.1-4 に示した。ハイリスク因子を有する患者の血漿中濃度は、いずれの群も健康成人に 100 mg から 800 mg を単回投与した時の血漿中ペラミビル濃度の範囲に含まれていた。

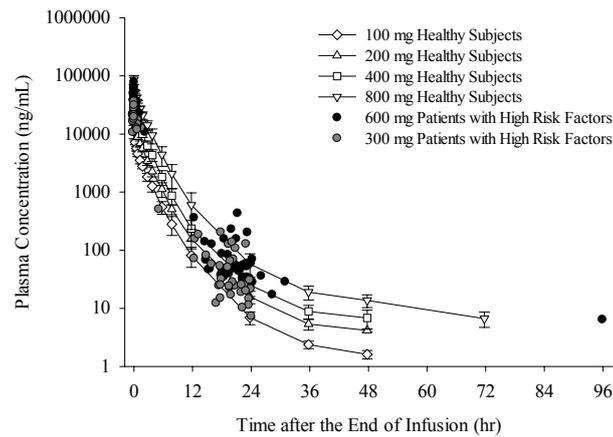
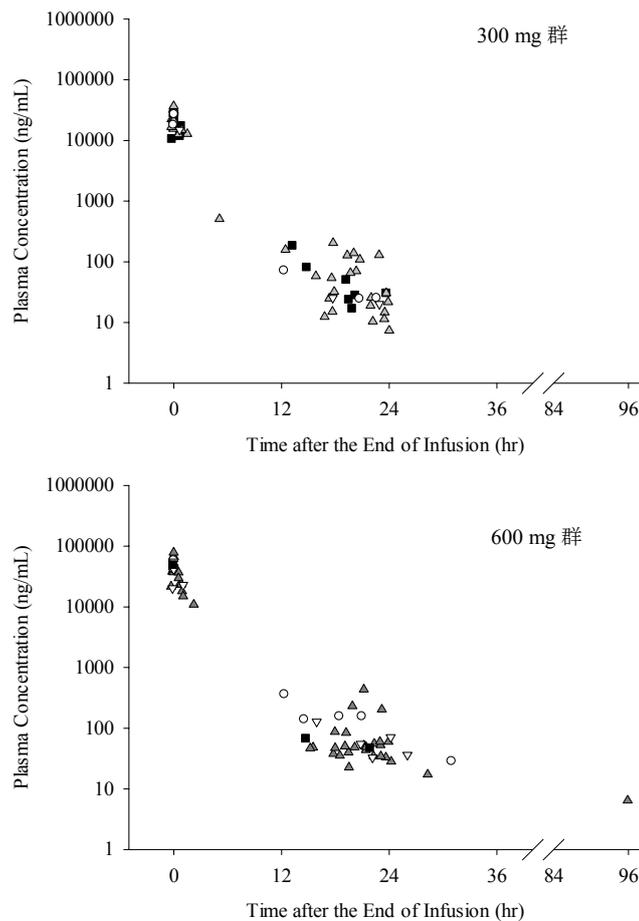


図 2.7.6.6.1-4 健康成人との血漿中薬物濃度の比較 (片対数軸)

(D) ハイリスク因子別の血漿中ペラミビル濃度

ハイリスク因子別の血漿中薬物濃度を直前の投与終了時点からの時間に対しプロットした結果を図 2.7.6.6.1-5 に示した。ハイリスク因子と血漿中薬物濃度との関係に明確な傾向はみられなかった。



○ : コントロール不良の糖尿病, ▲ : 薬物治療中の慢性呼吸器疾患, ▽ : 免疫機能を抑制する薬剤を使用中
 ■ : 薬物治療中の慢性呼吸器疾患かつ免疫機能を抑制する薬剤を使用中

図 2.7.6.6.1-5 ハイリスク因子ごとの血漿中ペラミビル濃度 (片対数軸)

(E) ハイリスク因子別の血漿中ペラミビル濃度

スクリーニング時の CLcr 値を使用し正常腎機能 (CLcr \geq 70 mL/min) と腎機能が低下している患者 (CLcr < 70 mL/min) の血漿中薬物濃度を比較した結果を図 2.7.6.6.1-6 に示した。腎機能が低下している患者では、消失相での血漿中薬物濃度が正常腎機能患者に比べわずかに高い傾向を示した。

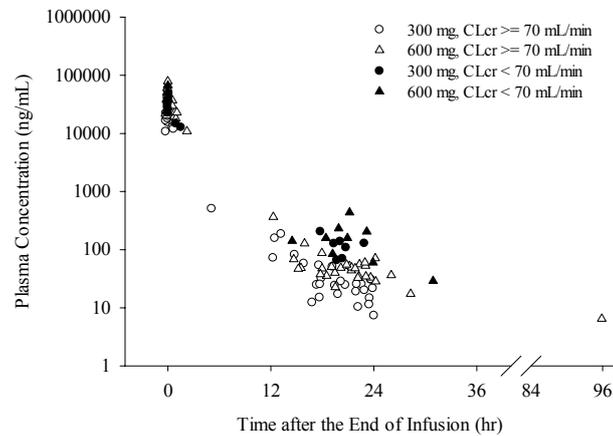


図 2.7.6.6.1-6 スクリーニング時 CLcr 別の血漿中ペラミビル濃度 (片対数軸)

(6) 安全性

(A) 有害事象

有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.6.6.1-17 に示した。有害事象は、併合群で 42 例中 31 例 (73.8%) 82 件認められ、300 mg 群では 21 例中 15 例 (71.4%) 44 件、600 mg 群では 21 例中 16 例 (76.2%) 38 件認められた。

有害事象のうち副作用と判定されたものは、併合群で 14 例 (33.3%) 21 件認められ、300 mg 群では 6 例 (28.6%) 11 件、600 mg 群では 8 例 (38.1%) 10 件認められた。有害事象、副作用発現率とも両群間で有意差はみられなかった (p 値 : 1.0000, 0.7442)。

表 2.7.6.6.1-17 有害事象及び副作用の発現頻度の比較 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副作用		
	併合群	300 mg 群	600 mg 群	併合群	300 mg 群	600 mg 群
症例数	N=42	N=21	N=21	N=42	N=21	N=21
発現例数	31	15	16	14	6	8
(発現件数)	(82)	(44)	(38)	(21)	(11)	(10)
発現率 (%)	73.8	71.4	76.2	33.3	28.6	38.1
95%信頼区間	(58.0, 86.1)	(47.8, 88.7)	(52.8, 91.8)	(19.6, 49.5)	(11.3, 52.2)	(18.1, 61.6)
p 値*	-	-	1.0000	-	-	0.7442

* : p 値には、Fisher の正確な検定により、300 mg 群と 600 mg 群を比較した結果を示した

症例報告書に記載された有害事象は MedDRA (Ver.11.1) を用いて読み替え、器官別大分類 (SOC: System Organ Class), 基本語 (PT: Preferred Term) ごとに有害事象の発現頻度を集計し、表 2.7.6.6.1-18 に示した。

有害事象 (臨床症状) で最も多く認められた事象は「肺炎」及び「口腔ヘルペス」であり、いずれも併合群で 3 例 (7.1%) 3 件、300 mg 群で 1 例 (4.8%) 1 件、600 mg 群で 2 例 (9.5%) 2 件であった。有害事象 (臨床検査値異常変動) で最も多く認められたものは「血中ブドウ糖増加」であり、併合群で 10 例 (23.8%) 10 件、300 mg 群で 6 例 (28.6%) 6 件、600 mg 群で 4 例 (19.0%) 4 件であった。

ほとんどの有害事象の程度は軽度あるいは中等度で、速やかに回復又は軽快した。

表 2.7.6.6.1-18 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	併合群 N=42	300 mg 群 N=21	600 mg 群 N=21
血液およびリンパ系障害	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
好中球減少症	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
耳および迷路障害	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
耳鳴	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
胃腸障害	8 (9) 19.0%	6 (6) 28.6%	2 (3) 9.5%
便秘	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
クローン病	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
下痢	2 (3) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (2) 4.8%
悪心	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
口内炎	2 (2) 4.8%	2 (2) 9.5%	0 (0) 0.0%
嘔吐	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
全身障害および投与局所様態	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
胸痛	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
肝胆道系障害	2 (2) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (1) 4.8%
肝機能異常	2 (2) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (1) 4.8%
感染症および寄生虫症	11 (13) 26.2%	4 (5) 19.0%	7 (8) 33.3%
気管支炎	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
単純ヘルペス	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
鼻咽頭炎	2 (2) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (1) 4.8%
外耳炎	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
肺炎	3 (3) 7.1%	1 (1) 4.8%	2 (2) 9.5%
副鼻腔炎	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
細菌性肺炎	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
口腔ヘルペス	3 (3) 7.1%	1 (1) 4.8%	2 (2) 9.5%
傷害, 中毒および処置合併症	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
肋骨骨折	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
臨床検査	26 (43) 61.9%	15 (24) 71.4%	11 (19) 52.4%
好塩基球数増加	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
血中ブドウ糖増加	10 (10) 23.8%	6 (6) 28.6%	4 (4) 19.0%
好酸球数増加	4 (4) 9.5%	3 (3) 14.3%	1 (1) 4.8%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
尿中ブドウ糖陽性	4 (4) 9.5%	1 (1) 4.8%	3 (3) 14.3%
ヘマトクリット減少	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
尿中血陽性	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
ヘモグロビン減少	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
単球数増加	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
好中球数減少	5 (5) 11.9%	4 (4) 19.0%	1 (1) 4.8%
総蛋白減少	4 (4) 9.5%	3 (3) 14.3%	1 (1) 4.8%
白血球数減少	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
尿中白血球陽性	3 (3) 7.1%	2 (2) 9.5%	1 (1) 4.8%
血中リン減少	4 (4) 9.5%	2 (2) 9.5%	2 (2) 9.5%
尿中ケトン体陽性	2 (2) 4.8%	0 (0) 0.0%	2 (2) 9.5%
代謝および栄養障害	2 (2) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (1) 4.8%
低アルブミン血症	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
食欲減退	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%

発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

表 2.7.6.6.1-18 有害事象の発現頻度 (安全性解析対象集団) (続き)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	併合群 N=42	300 mg 群 N=21	600 mg 群 N=21
筋骨格系および結合組織障害	2 (2) 4.8%	2 (2) 9.5%	0 (0) 0.0%
関節リウマチ	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
筋骨格系胸痛	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
神経系障害	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
浮動性めまい	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (2) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (1) 4.8%
喘息	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
アレルギー性鼻炎	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
皮膚および皮下組織障害	4 (4) 9.5%	2 (2) 9.5%	2 (2) 9.5%
脱毛症	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
薬疹	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
発疹	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
ひび・あかぎれ	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%

発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されず副作用と判断された事象の発現頻度を表 2.7.6.6.1-19 に示した。

表 2.7.6.6.1-19 副作用の発現頻度 (安全性解析対象集団)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	併合群 N=42	300 mg 群 N=21	600 mg 群 N=21
全体	14 (21) 33.3%	6 (11) 28.6%	8 (10) 38.1%
血液およびリンパ系障害	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
好中球減少症	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
耳および迷路障害	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
耳鳴	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
胃腸障害	2 (2) 4.8%	1 (1) 4.8%	1 (1) 4.8%
下痢	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
嘔吐	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
肝胆道系障害	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
肝機能異常	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
感染症および寄生虫症	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
気管支炎	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
臨床検査	9 (14) 21.4%	6 (10) 28.6%	3 (4) 14.3%
好塩基球数増加	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
血中ブドウ糖増加	3 (3) 7.1%	2 (2) 9.5%	1 (1) 4.8%
好酸球数増加	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
尿中血陽性	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
単球数増加	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
好中球数減少	3 (3) 7.1%	3 (3) 14.3%	0 (0) 0.0%
総蛋白減少	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
血中リン減少	1 (1) 2.4%	1 (1) 4.8%	0 (0) 0.0%
尿中ケトン体陽性	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%
発疹	1 (1) 2.4%	0 (0) 0.0%	1 (1) 4.8%

発現頻度は「発現例数 (件数) 発現率」で表示

(B) 死亡及び重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 300 mg 群に「細菌性肺炎」が 1 例、600 mg 群に「肺炎」が 1 例認められた。重篤な有害事象の詳細な経緯を、表 2.7.6.6.1-20、表 2.7.6.6.1-21 に示した。

表 2.7.6.6.1-20 重篤な有害事象の詳細 (300 mg 群, 症例番号: 071-1)

有害事象名	細菌性肺炎
患者情報	症例番号: 071-1 72 歳, 男性, 身長 161.5 cm, 体重 60.0 kg
病歴	原疾患: インフルエンザウイルス感染症 (A and B 型) 合併症: 間質性肺炎*, 関節リウマチ, 高血圧, 骨粗鬆症, 蕁麻疹, 高尿酸血症, 喘息, 心性浮腫, 冠攣縮性狭心症, 便秘症, 表層角膜炎 【ハイリスク因子の詳細】 ①間質性肺炎 (IP) の程度, 臨床経過: 20■年には IP を指摘されていた。20■年ごろから関節リウマチと診断され, ステロイド内服したが効果なく, その後 PSL12.5 mg/日, リマチル内服していた。20■年より PSL5 mg/日にて治療継続し IP は変化なく経過している。②感染罹患時のパターン等: ステロイドの長期内服による易感染状態である。感染症罹患により, 症状・全身症状が悪化しやすく, 治癒しにくい。③インフルエンザ罹患が IP に及ぼす影響: インフルエンザ関連合併症を発現しやすく合併症の悪化が懸念される。インフルエンザ罹患により, IP の急性増悪のリスクが懸念される。これらにより, 全身状態が悪化し予後不良となる恐れあり。画像診断上, 浸潤影などの肺炎所見なく, 血液培養結果も問題なく, 他の感染症は否定。
処置・経過	投与前日* インフルエンザと診断され, 治験開始。ハイリスク因子として, 間質性肺炎, 慢性関節リウマチがあり, 入院にて治験参加。 スクリーニング時は胸部 X-p, CT 共に間質性肺炎の所見は以前と同様, 浸潤影などの細菌性肺炎像はなし。血液培養の結果も陰性。 投与日* 体温が 37.5°C (8:30)にて, 治験薬投与。 その後, 36.6°C (12:18) →39.3°C (17:27) →38.7°C (20:15) と一旦解熱するが, 再度体温上昇。喀痰培養実施 (「細菌性肺炎」が発現)。 投与 1 日後* 08:05 体温が 37.5°Cにて, 治験薬投与。 臨床検査値にて, WBC 11300 / μ L, CRP 20.96 mg/dL (スクリーニング時, WBC 14300 / μ L, CRP 8.42 mg/dL)。CT 所見で, 肺炎の合併が疑われるとの見解。メロペン開始となる。 16:30 体温が 39°C。悪寒あり。SpO ₂ 91%にて酸素療法開始。 投与 2 日後* 06:50 体温 36.6°Cにて, 治験薬の投与終了。咳, 痰あり, メロペン継続投与。 投与 3 日後* 午後になると, 発熱する傾向。胸部 X-p:右中-下肺野の陰影増強。2/6 の喀痰検査の結果, <i>Moraxella catarrhalis</i> が検出。これが起原菌である「細菌性肺炎」と診断。メロペンにて継続的に治療を行う。 投与 4 日後* 胸部 X-p にて, 右の浸潤影も若干軽減。細菌性肺炎はゆっくりではあるが改善傾向。WBC 11500 / μ L, CRP が 16.35 mg/dL。 投与 17 日後* 軽快を確認。
治験責任 (分担) 医師意見	2 日目の治験薬投与後に発症した事象であるが, 長期にステロイド服用による易感染状態であり, 偶発的なものであるため関連なしと判断。
治験薬	ペラミビル 300 mg, 3 日間 (20■/■/■~20■/■/■)
併用薬・併用療法	併用薬剤: ムコスタ錠, プレドニゾロン錠, コニール錠, アイトロール錠, シグマート錠, グラケイカプセル, リンデロン V クリーム, ヒアレイン点眼薬, コカール錠, セルタッチ (右膝) 併用療法: クーリング
依頼者の意見	プレドニゾロン投与等があり, 2 次感染を併発しやすい状況であったと考える。本事象は, 偶発的なものであり, 本剤との関与は否定できる。

*: ハイリスク因子 (薬物治療中の慢性呼吸器疾患)

* 投与開始日を基準に日数に置き換え

* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6.1-21 重篤な有害事象の詳細 (600 mg 群, 症例番号 : 056-1)

有害事象名	肺炎												
患者情報	症例番号 : 056-1 74 歳, 女性, 身長 153.0 cm, 体重 40.0 kg												
病歴	原疾患 : インフルエンザウイルス感染症 (B 型) 合併症 : 2 型糖尿病*, 陳旧性肺結核, 糖尿病性末梢神経障害, 糖尿病網膜症, 骨粗鬆症, 変形性脊椎症, 便秘, 胃炎 【ハイリスク因子の詳細】 直近 3 ヶ月の HbA1c 及び血糖は, 以下のとおり. <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>3/5</td> <td>2/6</td> <td>1/7</td> </tr> <tr> <td>HbA1c</td> <td>7.1</td> <td>7.2</td> <td>7.0</td> </tr> <tr> <td>血糖</td> <td>61</td> <td>218</td> <td>73</td> </tr> </table> <p>現在インスリンにて, 糖尿病の治療中である. 高齢で, 糖尿病のコントロール不良であることから, インフルエンザ感染に伴い, 血糖が不安定となり, 全身状態の悪化が懸念されることから, ハイリスクの患者と判断した.</p>		3/5	2/6	1/7	HbA1c	7.1	7.2	7.0	血糖	61	218	73
	3/5	2/6	1/7										
HbA1c	7.1	7.2	7.0										
血糖	61	218	73										
処置・経過	投与前日* インフルエンザ発症. 投与日* 症状から肺炎合併を疑ったが, スクリーニング時の胸部 X 線は正常であった. 治験登録し, 治験薬投与 (1 日目). 投与 1 日後* 治験薬投与 (2 日目). 咳が続くためメジコン開始. 投与 2 日後* 治験薬の投与規定に従い継続せず終了. 胸部 X 線上, 右下肺に浸潤影あり, 肺炎と診断. オメガシン開始 (オメガシンキット 0.3 g×2). 喀痰を細菌検査した結果, <i>Streptococcus pneumoniae</i> (3+) 検出 (「肺炎」が発現). 投与 3 日後* 中間尿を細菌検査した結果, 尿中肺炎球菌抗原 (+). 投与 5 日後* 胸部 X 線上, 右下肺に浸潤影あり. 喀痰を細菌検査した結果, <i>Bacillus sp.</i> (1+) 検出. 投与 10 日後* 胸部 X 線上, 右下肺に浸潤影あるが, 軽減している. 血痰あり. S アドクノン, トランサミン開始. 投与 13 日後* 胸部 X 線上, 浸潤影は減少し, わずかに残存している. 投与 25 日後* 回復を確認.												
治験責任 (分担) 医師意見	インフルエンザに合併した肺炎である. メジコン, O ₂ 吸入も使用.												
治験薬	ペラミビル 600 mg, 2 日間 (20■/■/■~20■/■/■)												
併用薬・併用療法	併用薬剤 : アルファロール, グラケー, キネダック, マグミット, ガスモチン, ムコスタ, アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン酸, ファモチジン, メジコン錠, ペンフィル 30R, アローゼン, カロナール 併用療法 : O ₂ 吸入												
依頼者の意見	インフルエンザ患者が肺炎に合併した症例であり, 自然経過で十分考えられるため, 本剤との関与は否定できると考える.												

* : ハイリスク因子 (コントロール不良の糖尿病)

重要な (高度もしくは中止理由が「有害事象」と判断された) 有害事象は 300 mg 群で 2 例 3 件, 600 mg 群で 1 例 1 件発現した. 有害事象による中止例はなく, いずれもコントロール不良の糖尿病を有する患者で発現した臨床検査値 (血糖及び尿糖) の Grade 3 への変動であり, 処置なく速やかに回復した.

重要な有害事象のうち, 副作用と判断されたものは 300 mg 群の 1 例のみであった. 重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.6.1-22 に示した.

* 投与開始日を基準に日数に置き換え
* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.6.1-22 重要な有害事象一覧

投与量 投与日数	症例 番号	年齢 性別	有害事象名 (記載名)	発現日	持続 日数	程度 重篤区分	転帰	治験 薬の 処置	その 他の 処置	因果関係
300 mg 2日	011-1	60歳 女性	血中ブドウ糖増加 (血糖上昇)	3日目	9日	高度 非重篤	回復	該当 せず	無	関連ある かもしれ ない
300 mg 1日	076-2	39歳 男性	血中ブドウ糖増加 (血糖の上昇)	1日目	8日	高度 非重篤	回復	該当 せず	無	関連なし
			尿中ブドウ糖陽性 (尿糖の上昇)	3日目	6日	高度 非重篤	回復	該当 せず	無	関連なし
600 mg 2日	056-1	74歳 女性	尿中ブドウ糖陽性 (尿糖陽性)	3日目	4日	高度 非重篤	回復	該当 せず	無	関連なし

(C) 臨床検査値及びバイタルサイン

临床上問題となる異常変動は認められなかった。

2.7.6.6.1.3 結論

本治験の結果から、ペラミビルの300 mgあるいは600 mgの静脈内投与は、ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者に対してもインフルエンザ症状を改善することが確認され、その効果は、300 mg群より600 mg群の方がより高い可能性が示された。また、反復投与による治療効果の増強も期待された。

ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者の血漿中薬物濃度の推移は、通常のインフルエンザウイルス感染症患者と類似していた。また、反復投与による蓄積性はみられなかった。

安全性の面では、ペラミビルの両投与群、単回あるいは反復投与時のいずれにおいても問題はみられなかった。

以上より、ペラミビル300 mgあるいは600 mgの1日1回、1～5日間点滴静注で、ハイリスク因子を有するインフルエンザウイルス感染症患者に対する治療効果及び安全性が示唆された。